

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departament de Cirurgia

Facultat de Medicina



Universitat Autònoma de Barcelona

Comparación de los factores pronósticos en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello a partir de dos metodologías diferentes: análisis multivariante *versus* análisis de partición recursiva

Francisco Javier Avilés Jurado

2009

UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

Departament de Cirurgia

Facultat de Medicina

Comparación de los factores pronósticos en
pacientes con carcinoma de cabeza y cuello a partir
de dos metodologías diferentes: análisis
multivariante *versus* análisis de partición recursiva

Memoria presentada por

Francisco Javier Avilés Jurado para optar

al grado de Doctor en Medicina

El director de la Tesis

Dr. Xavier León i Vintró

Es imposible pensar a quien se le dedica un trabajo como éste y que no se agolpen cientos de momentos, alegres y no tanto. Hay tantas personas a las que me gustaría agradecer tanto!! No sólo por esta Tesis, sino por los miles de empujoncitos que te hacen conseguir satisfacciones, tanto científicas como personales, sobretodo éstas. Así que aquí están mi dedicatoria y agradecimientos...

A los propietarios del Bar Restaurant Avenida, el Paco y la Trini, mis padres; y a la Trini peque; que me han querido enseñar, sólo con el ejemplo, la dignidad del trabajo y la importancia de intentar hacerlo bien, la bondad, la abnegación, el amor incondicional y la generosidad. Sin ellos, sin su apoyo, sin su comprensión, no hubiera sido posible nada en mi vida. Ojalá alguien esté algún día tan orgulloso de mi como yo lo estoy de ellos.

A la Mònica, que me salva la vida cada día, que ha traído con ella la calma, el Amor, la ilusión y un proyecto vital. Por enseñarme a querer todos los días. Por la mujer que es, por lo que representa en mi vida y por mostrarme mi sitio en el mundo.

Al Marc Tobed i Secall. El hermano que he escogido tener, compañero de aventuras, desamores, tristezas, copas de ron y risas, muchas risas. Por las horas robadas al tiempo, por las miles de horas que llevamos juntos. No tengo palabras para explicar todo lo que significa en mi vida. Ojalá tengamos la oportunidad de hacer realidad nuestros sueños.

A Dr. Xavier León i Vintró, por permitirme cumplir este objetivo, por aceptar “pichaliarse” con este trabajo, por aguantar lo pesado que fui y por la cantidad de horas dedicadas a dirigir esta Tesis.

Al Dr. Miquel Quer i Agustí, nuestro “Pau-Profe” en la Facultad, por la ORL que nos enseñó entonces y por permitirme hacer este trabajo en el Hospital de Sant Pau.

Al Dr. Enric Figuerola i Massana, tutor y algo más. Estímulo inagotable e inagotable e inagotable para hacer la Tesis y estudiar. Por la “Otoband”, por confiar en mi, por la paciencia, por las enseñanzas, los consejos y por atemperar mis explosiones. Mai et podré pagar tot el que he aprés de tu.

A los Dres. Joan Carles Flores, Francisco Pellicer, M^a Dolores Martínez, Míriam González y Antoni Oliach. Por la extraordinaria paciencia conmigo, por aguantarme, por enseñarme, por todo lo que me han regalado aparte de la ORL y por dejarme trabajar con ellos.

A la Dra. Montserrat Olona, que nunca tuvo un “no” cuando le pedía ayuda para mejorar y corregir esta Tesis. Por la amabilidad, el trabajo desinteresado y por lo magnífica profesional que es.

A mis amigos del alma, Mingu, Ignasi, Alde, Enric, Vanesa, Àlvar, Lucas, Sandrita, Charlyele, Núria, Daniello, Àlex, David, Gemma, por todo lo vivido y por todo lo que queda. Ya me han dado unos recuerdos que utilizaré toda mi vida: la facultad, la Manga, la Misión, carrer del Vent, Prat de la Riba, pupita, los “Paus”, las noches de la autònoma con Codinach incluido, el camping del Dani, Tortosa, la ensaladilla del plus ultra...y lo que no se puede explicar. Sin ellos casi nada valdría la pena.

A mis amigos australes, Huevo, Tomy, Manu, Panchín, Chuly, Cebo, Pablito, Cacu y toda la Chalyband; por regalarme la Patagonia y tantas risas.

A mi Buenos Aires querido, por la melancolía, por su lluvia, el jacarandá y la Avenida Corrientes, un lugar donde buscarme y encontrarme siempre.

A la Dra. Esther Domènech Vadillo, capdesípia, la mejor persona de todas, la más íntegra, la que ha soportado mis malos momentos sin tener culpa y la otorrino que más quiero. És una delícia veure com creixes cada dia.

Al Dr. Jorge Luís Merán, mi “R” mayor, por la gran amistad que me regala y que ha hecho que la residencia sea mucho más transitable. Por los brugales compartidos y sobretodo, por los que quedan por compartir.

A la Gemma Batet Sancliment, por lo que costó ayudarme con el diseño y seguir siendo mi amiga.

A Horacio Oliveira, Florentino Ariza, Ricardo Reyes Basoalto, Holden Caulfield, Miquel Martí, Cesárea Tinajero, César Vallejo y todos los demás; por añadir más Vida a la Vida y para que me perdonen el abandono mientras realizaba esta Tesis.

...a todos gracias, mil gracias.

No admitir jamás como verdadero cosa alguna sin conocer con evidencia que lo era: es decir, evitar con todo cuidado la precipitación y la prevención, y no comprender en mis juicios nada más que lo que se presentara tan clara y distintamente a mi espíritu que no tuviese ocasión alguna para ponerlo en duda.

René Descartes
El discurso del Método

“El grado sumo del saber es contemplar el por qué.”
Sócrates

¿Encontraría a la Maga? Tantas veces me había bastado asomarme, viniendo por la rue de Seine, al arco que da al Quai de Conti, y apenas la luz de ceniza y olivo que flota sobre el río me dejaba distinguir las formas, ya su silueta delgada se inscribía en el Pont des Arts, a veces andando de un lado a otro, a veces detenida en el pretil de hierro, inclinada sobre el agua. Y era tan natural cruzar la calle, subir los peldaños del puente, entrar en su delgada cintura y acercarme a la Maga que sonreía sin sorpresa, convencida como yo de que un encuentro casual era lo menos casual en nuestras vidas, y que la gente que se da citas precisas es la misma que necesita papel rayado para escribirse o que aprieta desde abajo el tubo de dentífrico.

Julio Cortázar.

Rayuela

“Yo, que tantos hombres he sido, no he sido nunca
aquel en cuyo abrazo desfallecía Matilde Urbach”

Jorge Luís Borges

Corre dijo la tortuga, atrévete dijo el cobarde,
estoy de vuelta dijo un tipo que nunca fue a ninguna parte.
Sálvame dijo el verdugo, sé que has sido tú dijo el culpable.
No me grites dijo el sordo, hoy es jueves dijo el martes
y tú no te perfumes con palabras para consolarme
déjame sólo conmigo,
con el íntimo enemigo que malvive de pensión en mi corazón,
el receloso, el fugitivo, el más oscuro de los dos,
el pariente pobre de la duda.
El que nunca se desnuda si no me desnudo yo,
el caprichoso, el orgulloso,
el otro, el cómplice traidor.
A ti te estoy hablando, a ti, que nunca sigues mis consejos,
a ti te estoy gritando, a ti, que estás metido en mi pellejo,
a ti que estás llorando ahí, al otro lado del espejo,
a ti que no te debo, más que el empujón de anoche
que me llevó a escribir esta canción.

Joaquín Sabina
Corre, dijo la tortuga
Mentiras piadosas

ÍNDICE

| | |
|---|------------|
| INTRODUCCIÓN | 15 |
| El papel del pronóstico en la práctica médica..... | 17 |
| Modelos de clasificación pronóstica | 37 |
| Descripción de la supervivencia: Método de Kaplan-Meier | 43 |
| Regresión logística | 45 |
| Regresión de Cox | 49 |
| Regresión logística vs Riesgos proporcionales de Cox | 53 |
| Recursive Partitioning Analysis..... | 56 |
| RPA en Oncología de cabeza y cuello | 65 |
| Utilización de método RPA en otros campos..... | 83 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 91 |
| HIPÓTESIS | 91 |
| OBJETIVO | 92 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 93 |
| Muestra de estudio | 95 |
| Variables recogidas | 97 |
| Análisis estadístico | 101 |
| Comparación de los métodos de clasificación RPA y TNM | 107 |
| Descripción de la muestra | 116 |
| RESULTADOS..... | 133 |
| Resultados del análisis univariante..... | 137 |
| Resultados de la Regresión..... | 153 |
| Resultados RPA | 173 |

| | |
|---|----------------|
| DISCUSIÓN | 211 |
| Análisis multivariantes vs. métodos de creación de árboles | 203 |
| Comparación de los resultados obtenidos en nuestro estudio entre el modelo de regresión de Cox y el método RPA | 226 |
| Características favorables y desfavorables más importantes del método de partición recursiva frente al análisis multivariante..... | 260 |
| CONCLUSIONES | 265 |
| BIBLIOGRAFÍA | 269 |
| ANEXO | 285 |

Introducción

EL PAPEL DEL PRONÓSTICO EN LA PRÁCTICA MÉDICA

Es la mejor cosa, en mi opinión, que el médico sea precavido a la hora de pronosticar. (Hipócrates)

La predicción de los resultados de una enfermedad basada en augurios y magias, ha sido practicada desde los anales de la historia.

La predicción pronóstica basada en resultados científicos se inició en la civilización sumeria (2000 aC) y alcanzó su nivel de sofisticación más alta dentro del mundo antiguo en la Grecia de Hipócrates (400 aC). La escuela de Hipócrates ya reconoció señales y síntomas complejos que predecían los resultados buenos o malos de una enfermedad. Esta escuela ganó conciencia de que el ambiente y las características del paciente también podían tener influencia en el pronóstico. El conocimiento hipocrático se parece a la noción médica moderna, ya que se basaba en la observación. Sin embargo, la valoración pronóstica difería de forma significativa de la seguida por la metodología moderna, dado que se deducía directamente de los síntomas sin pasar por el proceso de diagnóstico. Muchos de los síntomas complejos descritos por Hipócrates se reconocen hoy en día como enfermedades específicas,

Después de Hipócrates, hubo escasos avances en la ciencia de la medicina durante casi 2000 años. Las terapias florecieron, pero los tratamientos eran aplicados sin base científica. La medicina moderna comenzó aproximadamente hace 300 años cuando se reconoció que el camino adecuado de tratar un paciente no podía ser deducido de una teoría general, y que la efectividad del

tratamiento tenía que ser inducida por la observación clínica. La inducción es el proceso general de inferencia que nos permite predecir lo que ocurrirá en circunstancias específicas del futuro, basado en observaciones hechas en el pasado en circunstancias similares. Para aplicar el razonamiento inductivo en medicina es esencial utilizar técnicas de clasificación para los problemas clínicos y agrupar a éstos por casos “similares”.

En el siglo XVII, Sydenham ofreció la primera “nosología” basada en síntomas explicados por el paciente y signos conseguidos por los clínicos. El diagnóstico desde entonces proveyó el enlace entre la experiencia del pasado y la elección de una terapia razonable. En el s. XVIII, los estudios postmortem comenzaron a revelar los cambios patológicos que eran responsables de los síndromes clínicos, lo que guió a una clasificación más objetiva de enfermedades clínico-patológicas. Avances sucesivos en la ciencia y la tecnología permitieron desde entonces refinar la clasificación del sistema de diagnóstico. La clasificación de las enfermedades neoplásicas representa un problema particular. Incluso el criterio moderno de diagnóstico no consigue crear un auténtico grupo uniforme de casos.

LA IMPORTANCIA DEL PRONÓSTICO EN ONCOLOGÍA

El pronóstico tiene un papel central en las decisiones médicas así como en los pacientes, afectando aspectos que no están directamente relacionados con la asistencia médica. La aportación de información pronóstica es una responsabilidad medico-legal. Un buen pronóstico contribuye a una asistencia médica eficiente. Un conocimiento adecuado de los factores pronósticos facilita nuestra capacidad de aprender de las experiencias clínicas.

Tomar decisiones médicas

Los beneficios potenciales del tratamiento de cáncer son excepcionales, cosa que no sucede en otros campos de la medicina. El tratamiento del cáncer puede eliminar la enfermedad por completo. De todas maneras, la morbilidad asociada con muchas formas de tratamiento también es excepcional y generalmente irreversible. En la mayoría de ocasiones el primer tratamiento que se decide es el que cuenta con un mayor impacto en relación a la curación de la enfermedad, por lo que debe hacerse un esfuerzo para tomar la elección correcta.

La decisión para el tratamiento está basada en la comparación de cómo mínimo dos pronósticos condicionales: el pronóstico sin tratamiento y el pronóstico con tratamiento. Además, debe considerarse la comparación entre el tratamiento estándar y los posibles tratamientos alternativos. La elección entre dos o más opciones de tratamiento activo se hace comparando los pronósticos condicionales asociados con cada curso que toma la acción.

Tomar la decisión personal

Los pacientes necesitan conocer su pronóstico para poder tomar sus decisiones económicas, laborales y vitales en general. Los familiares también necesitan tomar decisiones personales para preparar su papel como cuidador, o para su vida sin el apoyo del paciente.

La perspectiva investigadora

La prueba práctica de una ciencia cierta es el poder que confiere la previsión, o el saber qué llegará más adelante. Cuando podamos pronosticar con credibilidad, la medicina se habrá convertido en ciencia. (H. Hartshorne. A system of medicine)

La investigación pronóstica está obteniendo una importancia creciente, con un impacto más directo en la práctica clínica que en el pasado.

En la investigación oncológica es importante un conocimiento de los factores pronósticos para poder comparar de manera adecuada los resultados obtenidos con las diferentes modalidades de tratamiento. Uno de los elementos fundamentales en los ensayos clínicos desarrollados en el ámbito de la oncología hace referencia a obtener cohortes de pacientes equiparables desde un punto de vista pronóstico, en los que el único elemento diferente a priori sea el tipo de tratamiento o de procedimiento que se quiere explorar. Para conseguir esta distribución homogénea de los pacientes entre los brazos del ensayo clínico, es fundamental el elaborar estrategias de estratificación, que dependen de un conocimiento exhaustivo de los factores pronósticos implicados en la enfermedad.

La identificación de los factores pronósticos también permite la identificación de subgrupos de casos que experimentan un resultado pobre con un tratamiento estándar en los que se debería probar una terapia experimental.

FACTORES PRONÓSTICOS: PRINCIPIOS Y APLICACIONES

En estudios de cáncer y en otras enfermedades la identificación de factores pronósticos es el equivalente a predecir el futuro¹. No obstante, sería erróneo creer que podemos predecir un pronóstico individual preciso para cada paciente. En realidad, lo único que podemos ofrecer son estimaciones de probabilidad, que serían más apropiadas para grupos de pacientes. El manejo práctico de pacientes con cáncer requiere que hagamos predicciones y tomemos decisiones para pacientes individuales, y el reto del pronóstico es relacionar el paciente individual a un colectivo de pacientes con la misma enfermedad.

LA JUSTIFICACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

La evaluación del pronóstico del paciente es práctica diaria, y los estudios de los factores pronósticos son fundamentales en la investigación oncológica. Las piezas fundamentales de información requeridas para poder considerar cada caso de cáncer individual incluyen la localización primaria del tumor, su grado

de extensión local, la existencia de una afectación regional o a distancia, y el tipo morfológico o histológico.

Además, el resultado de un paciente de cáncer depende de una variedad de variables consideradas como factores pronósticos, que serán específicos para cada uno de los tumores del organismo. El conocimiento de los factores pronósticos nos ayuda para entender la historia natural del cáncer. Las aplicaciones más importantes de los factores pronósticos en el cáncer son:

1. Seleccionar tests diagnósticos apropiados.
2. Seleccionar un plan de tratamiento.
3. Predecir los resultados de un paciente concreto.
4. Evaluar el resultado de una opción terapéutica.
5. Seleccionar el seguimiento apropiado.
6. Proveer educación al paciente y eventualmente al cuidador.
7. Mejorar la eficiencia del diseño de la investigación y el análisis de datos.
8. Aumentar la precisión de la predicción.
9. Ayudar en el diseño de futuros estudios.
10. Identificar grupos de pacientes con peores resultados candidatos a tratamiento experimental.
11. Identificar grupos de pacientes con buenos resultados para tratamientos menos agresivos.
12. Identificar pacientes candidatos a preservación de órgano.
13. Planear recursos necesarios.
14. Mejorar el impacto de programas de screening.
15. Cooperar en la elaboración, implantación y seguimiento de guías clínicas.

16. Monitorizar los resultados.
17. Proveer educación sanitaria pública

CLASIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS

La Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud (WHO) forma la base para la clasificación histológica de cáncer. La clasificación TNM publicada por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y el Comité Americano de Cáncer (AJCC) son el sistema estándar para estadiar la enfermedad en relación con su extensión anatómica.

Aunque no existe un sistema formal para clasificar los factores pronósticos, son numerosos los índices pronósticos que han sido implementados con éxito en la práctica clínica. Gran parte de la literatura de cáncer equipara el pronóstico con las características del tumor. Se incluyen el tipo histológico, el grado, profundidad de la invasión, o la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. De todas maneras, otros factores no directamente relacionados con el tumor pueden afectar el curso de la enfermedad y los resultados.

Para considerar todos los factores pronósticos, se proponen tres amplios grupos: factores que se relacionan con la **enfermedad o el tumor**, aquellos que se relacionan con el **portador o el paciente**, y aquellos que se relacionan con el **entorno** en que se encuentra el paciente.

Factores pronósticos relacionados con el tumor

Incluyen aquellos factores relacionados directamente con la presencia del tumor o sus efectos en el portador. En la mayoría de ocasiones comprende

aquellos que reflejan la extensión anatómica de la enfermedad, la histología, así como la biología del tumor.

Para la mayoría de tumores malignos, el grupo de factores pronósticos relacionados con la extensión anatómica de la enfermedad es el que forma la base para el método de valoración pronóstica más extendido, el sistema TNM². Además de las categorías TNM, también tienen un impacto en el pronóstico otros factores relacionados con el tumor que describen la difusión de la enfermedad como son el grosor del tumor, el número de focos tumorales, la implicación de determinados órganos, así como la histología tumoral. Alguno de estos criterios pronósticos se ha incorporado en la clasificación TNM para tumores específicos.

La revolución reciente en medicina molecular está desafiando los métodos clásicos de clasificación basados en la extensión anatómica y las características histológicas. En la actualidad, cada vez más aparecen factores pronósticos relacionados con las características genéticas y moleculares del tumor, que se van incorporando a los sistemas de clasificación. Este tipo de factores ha sido aceptado en la leucemia aguda y en algunos subtipos de linfomas. Por el momento, no existen alteraciones genéticas o moleculares que se hayan comprobado como factores pronósticos con la validez y capacidad de discriminación suficiente como para ser incorporados a los métodos de clasificación TNM en cabeza y cuello.

El comportamiento biológico del tumor es un elemento crucial en la determinación del pronóstico del cáncer. Este comportamiento biológico es en gran medida la expresión fenotípica de los cambios existentes a nivel genético y molecular que justifican la existencia del tumor maligno. El tipo histológico

tradicionalmente ha definido la enfermedad, pero existen factores adicionales tales como la forma de crecimiento, el inmunofenotipo, o el grado de reacción inflamatoria inducido por el tumor que también pueden influir en el desarrollo de la enfermedad, al igual que hallazgos anatomopatológicos como la multifocalidad, la presencia de una invasión perineural, linfática o vascular, o determinados patrones de infiltración. Los marcadores tumorales como el antígeno específico prostático (PSA), la α -feto proteína (AFP), y la fracción β de la hormona gonadotropina coriónica (β -HCG) son empleados en la práctica diaria y se correlacionan con el comportamiento del tumor. Por otro lado, los receptores hormonales, los marcadores bioquímicos, la expresión de factores relacionados con la proliferación y determinadas características moleculares han sido utilizadas como elementos que cuentan con valor pronóstico en determinados tumores.

La presencia de síntomas se ha considerado generalmente como un factor del huésped, pero también puede ser un factor relacionado con el tumor. Un ejemplo clásico es la presencia de los síntomas B (sudores nocturnos, fiebre y pérdida de peso) en el linfoma Hodgkin.

Factores pronósticos relacionados con el paciente

Estos son los factores presentes en el paciente que no están directamente relacionados con la malignidad, pero tienen el potencial de impactar de forma significativa en los resultados a través del comportamiento del tumor y su efecto en el tratamiento aplicado. Estos factores pueden dividirse en:

- 1.- Características demográficas del paciente: la edad, género, origen racial.
- 2.- Comorbilidades: afectación el estado inmune, estado cardiovascular, etc.

3.- Factores que se relacionan con el estado mental del paciente, sus actitudes y adhesión al tratamiento.

Factores pronósticos relacionados con el entorno

Estos factores actúan de forma externa al paciente y pueden llegar a ser específicos en un caso individual, o más frecuentemente, en un grupo de pacientes que residen en la misma área geográfica.

Se puede considerar tres categorías de factores ambientales. En primer lugar aquellos que tienen un enfoque médico, tales como la elección de un tratamiento específico y la aplicación del mismo. En segundo lugar se encuentra el sistema sanitario, incluyendo aspectos que hacen referencia tanto al tratamiento como al seguimiento, grado de participación en las pruebas clínicas, etc. Finalmente, existen factores relacionados con el ambiente social, tales como la situación socioeconómica del paciente, con capacidad de impactar en el resultado.

IMPORTANCIA DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

Factores pronósticos esenciales

Los factores fundamentales necesarios para la decisión del tratamiento son el tipo de cáncer, definido por la histología o las características moleculares del tumor, así como la extensión anatómica. Actualmente, la clasificación TNM de la UICC sirve para facilitar información sobre el cáncer. Además han sido identificados otros factores pronósticos relevantes que en muchas ocasiones

no quedan incluidos en la clasificación TNM, y que se relacionan con la biología del tumor: los síntomas provocados por el tumor, la edad del paciente, los nuevos métodos de imagen y determinados marcadores tumorales. Todos ellos deben ser integrados en el proceso de toma de decisiones y en la elección de la modalidad del tratamiento.

Factores pronósticos adicionales

Además de los factores esenciales, hay diversos aspectos que pueden ayudar a definir el pronóstico de forma más precisa, pero que no son necesarios en la adopción de decisiones generales para el tratamiento. Dentro de este apartado se incluyen rasgos histológicos específicos, y factores relacionados con el paciente y comorbilidades que influyen en la posibilidad de llevar a cabo tratamientos con cirugía, quimioterapia o radioterapia.

Factores pronósticos recientes

La inmensa y rápida expansión de la biología molecular ha ofrecido muchas oportunidades para estudiar nuevos factores pronósticos biológicos, los cuales son prometedores para aplicaciones futuras. Los factores moleculares, tales como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el perfil de ADN, la expresión de determinados oncogenes y genes supresores de tumores, etc.... están tomando cada día más relevancia en el estudio de los tumores de cabeza y cuello, si bien hasta el momento no existen estudios que justifiquen su inclusión como factor pronóstico en la clasificación TNM.^{3,4}

FIABILIDAD DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS PACIENTES CON CARCINOMAS ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO.

Chiesa *et al*⁵ llevaron a cabo una revisión de diferentes estudios que presentan factores pronósticos en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. De acuerdo con sus resultados, existían factores pronósticos para los cuales existió unanimidad en cuanto a su capacidad discriminadora en relación a la supervivencia o el control de la enfermedad, que fueron considerados como factores pronósticos “de eficacia probada”, y otro grupo de factores para los cuales los resultados fueron contradictorios de acuerdo con los diferentes estudios consultados, que pasaron a formar un grupo de factores que los autores denominaron “de eficacia controvertida”.

Entre los factores pronósticos que se consideraron como de eficacia probada, se citan los siguientes:

- estado general
- edad
- estadiaje local, incluyendo la localización del tumor y su tamaño (T)
- estadiaje ganglionar, incluyendo el número y nivel de las adenopatías
- carga tumoral y profundidad de infiltración
- status de los márgenes de resección
- estadiaje pN, incluyendo número y nivel de ganglios positivos
- respuesta completa a la quimioterapia

Entre los factores pronósticos que fueron considerados como de eficacia controvertida, los autores citan los siguientes:

- grado de diferenciación tumoral
- angiogénesis
- ruptura capsular
- tiempo de doblaje del tumor
- cinética del tumor
- positividad del antígeno SCC
- índice de ADN, ploidia, índice mitótico, morfología nuclear
- positividad del antígeno de proliferación nuclear (PCNA)
- sobre-expresión o mutación de la p53
- alteraciones cromosómicas (*ras*, *myc*, *erb B1*, traslocación 11q13)
- polimorfismos de la glutatión S transferasa
- invasión vascular y perineural
- positividad del factor de crecimiento epitelial EGFR
- sobre-expresión de C-erbB2
- positividad del receptor de la interleukina-2
- positividad de las moléculas de adhesión

Como podemos comprobar, se consideran como eficaces un gran número de factores pronósticos clínicos y que hacen referencia a la localización y extensión anatómica de la enfermedad. Los estudios desarrollados a partir de características biológicas del tumor no han alcanzado este grado de certeza, posiblemente reflejando el hecho de que existe una elevada complejidad a nivel molecular en los carcinomas de cabeza y cuello que justificaría la disparidad en los resultados.

A pesar de que el análisis realizado por los autores fue publicado en 1999, es nuestra impresión de que la situación no se ha modificado de forma sustancial. Con la salvedad del posible significado pronóstico de la positividad frente al HPV para los pacientes con carcinomas de la orofaringe^{6,7}, no existe en la actualidad evidencia que permita la utilización estandarizada de factores relacionados con la biología del tumor en su clasificación pronóstica o de elección del tratamiento.

LA CLASIFICACIÓN TNM

La clasificación TNM describe la extensión anatómica del cáncer^{8,9}. Entre los años 1943 y 1952, Pierre Denoix desarrolló el sistema de clasificación TNM, basado en la relación observada entre la extensión inicial del proceso tumoral y la supervivencia.

Para describir la extensión anatómica de cada caso se valoraban tres parámetros: la extensión del tumor primario (T), el estado de los ganglios linfáticos (N) y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M). Estas categorías a su vez se condensan en estadios que corresponden a grupos homogéneos en cuanto a la supervivencia.

El proyecto de Denoix fue adoptado y modificado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) que en 1958 publicó sus primeras recomendaciones para la clasificación clínica en estadios y la presentación de sus resultados en mama y laringe. Posteriormente entre 1960 y 1967 se publicaron nueve folletos con las propuestas para la clasificación de 23 localizaciones adicionales. Finalmente, en 1969 la UICC publicó un libro de bolsillo donde se recogían las

bases del TNM y la clasificación de los tumores malignos según su localización. Desde entonces se han publicado seis ediciones, la última en 2002².

En cada edición se ha introducido modificaciones para mantener la eficacia de del sistema y cumplir sus objetivos.

Los objetivos de la clasificación TNM son:

1. Ayudar al clínico en la decisión terapéutica
2. Aportar alguna indicación sobre el pronóstico
3. Asistir en la evaluación de los resultados del tratamiento.
4. Facilitar el intercambio de información entre centros.
5. Contribuir a la investigación sobre el cáncer humano.

El sistema TNM está regido por unas normas generales aplicables a todas las localizaciones.

1. Todos los casos deben ser histológicamente confirmados.
2. Existen dos clasificaciones para cada región:
 - a. Clasificación clínica (pre-tratamiento), denominada TNM o bien cTNM
 - b. Clasificación patológica que se determina mediante la histopatología del tumor y/o de los ganglios tras la cirugía (pTpNpM).
3. Una vez establecidas las categorías TNM o pTNM, los tumores de una misma región pueden agruparse en diferentes estadios.
4. Si hay dudas sobre la correcta clasificación del T, del N, o de la M, se escogerá la categoría más baja.

5. En el caso de tumores simultáneos en un mismo órgano o región, se reseñará la clasificación del tumor con la categoría T más elevada, y debería constar entre paréntesis el hecho de que se trata de un tumor múltiple.
6. Las categorías TNM y el estadio pueden ser matizadas con propósitos clínicos o de investigación, siempre y cuando, se respeten las definiciones básicas del sistema TNM. El sistema TNM ofrece esta posibilidad mediante el uso de diferentes descriptores:
 - y**: La clasificación se realiza después de tratamiento multimodal
 - r**: Clasificación de una recidiva tras periodo libre de enfermedad
 - a**: La clasificación se realiza tras autopsia
 - m**: Indica tumores primarios múltiples en una misma región.
 - L**: Invasión linfática
 - L0**: no hay invasión linfática
 - L1**: invasión linfática
 - V**: Invasión venosa
 - V0**: no hay invasión venosa
 - V1**: invasión venosa microscópica
 - V2**: invasión venosa macroscópica
 - C**: Grado de certeza
 - C1**: diagnóstico realizado por la exploración estándar (inspección, palpación, radiografía estándar y endoscopia intraluminal para ciertos tumores).

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

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

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

C5: diagnóstico por autopsia.

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Los tumores de cavidad oral, faringe y laringe tienen una incidencia a nivel mundial de unos 500.000 casos nuevos por año⁴. En la mayoría de los casos se presenta en varones mayores de 50 años y en relación con tabaco y alcohol.

La histología predominante es el carcinoma escamoso, tumor localmente agresivo con tendencia a desarrollar metástasis en los ganglios linfáticos a nivel cervical. Los riesgos de dicha afectación varían según la localización anatómica, enumerados en orden descendente: hipofaringe, seguida por la orofaringe y laringe supraglótica (generalmente equivalente), la cavidad oral y raramente la glotis, exceptuando la enfermedad extensa a nivel local (se incrementa en la categoría T4).

En presentaciones con afectación linfática importante el riesgo de una metástasis a distancia aumenta notablemente. La causa principal de fracaso es

la enfermedad incontrolada a nivel loco-regional, mientras que otros factores, tales como la probabilidad relativamente alta de un segundo cáncer primario, el desarrollo de metástasis a distancia y la comorbilidad asociada contribuyen a un resultado relativamente pobre.

Los factores pronósticos más importantes para el cáncer de cabeza y cuello son la presencia de metástasis ganglionares, la extensión local, la invasión linfática o vascular, márgenes quirúrgicos positivos y la expansión extracapsular del tumor desde los nódulos linfáticos hacia los tejidos blandos del cuello³.

Las tasas de supervivencia de 5 años según estadio son aproximadamente del 90% para estadio I de la enfermedad, 75% para estadio II, 60% para estadio III, 30% para estadio IVA, 25% para estadio IVB y < 4% para estadio IVC de la enfermedad. Tumores profundamente infiltrativos conllevan un pronóstico mucho más pobre que los exofíticos.

La revisión de una serie de 5,161 casos sucesivos de cáncer mostró una tasa de supervivencia total del 30% para los tumores de cavidad oral, 14% en los tumores de orofaringe, 12% en los de hipofaringe y del 40% en los de la laringe¹⁰. Además, los tumores con la asociación más alta a la combinación de abuso de alcohol y tabaco (ej. hipofaringe y supraglotis) generalmente tienen un peor pronóstico debido a la comorbilidad (ej. enfermedad hepática y segundos cánceres) que aquellos en los que el tabaquismo es el único factor etiológico (ej. cáncer glótico).

El pronóstico no sólo depende de las características específicas de cada tumor, sino también de las características ambientales y del estado general del paciente. Existe también la influencia substancial de la comorbilidad del

paciente a la hora de tolerar el tratamiento intensivo. Las tasas de supervivencia dependen por ello de la forma de tratamiento, del estado nutricional, la edad, así como de la presencia de comorbilidad cardiovascular, hepática o cerebrovascular. Además, la calidad de tratamiento también afecta el resultado, incluyendo la forma de administración de la radioterapia o los resultados quirúrgicos con respecto a los márgenes de resección. Para pacientes que se someten a la cirugía, los factores pronósticos de recaídas incluyen: márgenes patológicos positivos, la existencia de metástasis a nivel ganglionar, la presencia de dos o más ganglios linfáticos afectados por el tumor, el nivel de los ganglios linfáticos (ej. cuello inferior, nivel IV), y la extensión ganglionar extracapsular o ruptura capsular. Estos factores de riesgo podrían justificar la intensificación de un tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia postoperatoria. En caso de márgenes histológicos negativos, la aplicación de ciertos marcadores moleculares puede representar una nueva herramienta de pronóstico que ayude a guiar en el futuro la terapia adyuvante. La identificación de las características moleculares y la comprensión de los mecanismos de progresión del tumor podrían facilitar la identificación de nuevos marcadores pronósticos y nuevos objetivos terapéuticos para los carcinomas de cabeza y cuello³.

Por ejemplo, se ha demostrado que entre los factores pronósticos moleculares, la sobre-expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se correlaciona con el tamaño y la fase del tumor, y se relaciona con un resultado desfavorable: una supervivencia pobre, un intervalo corto de libre de enfermedad, y una alta tasa de recaída después de la irradiación. Se han propuesto otros indicadores pronósticos, incluyendo p53, Ki67, p16, nivel de hemoglobina y el perfil de

ADN. De todas formas, es necesaria una validación de estos factores biológicos o moleculares antes de poder integrarlos a los métodos de clasificación y que cuenten con implicaciones a nivel clínico¹¹.

La mejora en la relación control del tumor / toxicidad del tratamiento sigue siendo uno de los grandes objetivos en el estudio de los tumores escamosos de cabeza y cuello. La selección de pacientes basada en el perfil pronóstico y la posibilidad de modular los diferentes tipos de tratamiento podría reducir la toxicidad de los tratamientos loco-regionales, optimizando los resultados.

MODELOS DE CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Un problema de clasificación cuenta con cuatro componentes principales. El primer componente es el **resultado** o **variable dependiente**. Esta variable es la característica que pretendemos predecir, basados en la información aportada por los predictores o variables independientes. El segundo componente del problema de clasificación son los **predictores** o **variables independientes**. Estas son las características que potencialmente se relacionan con el resultado de interés. En general, existen múltiples variables predictoras. El tercer componente del problema de clasificación lo componen los **datos de aprendizaje**, que incluye un conjunto de valores que poseen información relativa tanto a la variable dependiente como a los predictores en un grupo de pacientes similar a aquellos para los cuales querríamos ser capaces de predecir el resultado en un futuro. Finalmente, el cuarto componente del problema de clasificación lo componen la **población de aplicación**, formada por el grupo de pacientes a los cuales en un futuro desearíamos aplicar las predicciones. Esta población de aplicación puede en la práctica existir o no.

Un problema de decisión incluye dos componentes adicionales a aquellos encontrados en una clasificación. Estos componentes son la **probabilidad a priori** de cada resultado, que representa la probabilidad que un paciente futuro seleccionado al azar tenga un resultado determinado, y el **coste del error**. Por ejemplo, en general es un error mucho más serio clasificar a un paciente con un problema urgente como no afecto de patología urgente, que clasificar de forma errónea un paciente que no tiene en realidad una patología urgente como afecto de dicha patología. Es posible asignar un coste de error a cada

una de las clasificaciones erróneas, creando lo que se denomina como matriz de coste. Esta matriz permite la optimización de las reglas de decisión en función de la importancia clínica asignada a cada una de las clasificaciones erróneas, que dependerá de cada situación clínica analizada.

CREACIÓN DE MODELOS DE PRONÓSTICO MÉDICO: TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Los modelos de análisis de supervivencia, tales como el método de Kaplan-Meier, test de log-rank, riesgos proporcionales de Cox, y modelos de regresión logística, producen estimaciones para la función de supervivencia y para la función de riesgos.

Un error común es la creencia que el pronóstico está relacionado exclusivamente con la predicción de patrones de progresión de la enfermedad en ausencia de tratamiento. Actualmente es casi imposible obtener tales resultados, ya que en la mayoría de los casos los pacientes recibirán alguna clase de terapia. En consecuencia, los patrones de la progresión de la enfermedad son a menudo informados y predichos en relación con lo que se considera terapia estándar para la enfermedad. Dadas las largas variaciones en terapias “estándar”, la información para estudios pronósticos es muy difícil de recoger, y las más fiables provienen de ensayos clínicos aleatorizados.

La creciente disponibilidad de acceso a recursos informáticos, la colección de información estructurada en formato electrónico, y el reciente desarrollo de modelos de red neuronal que pueden ser construidos para reconocer ciertos patrones de desarrollo de enfermedades hace posible (al menos en teoría), la

construcción de sistemas de pronóstico específico que tienen en cuenta no sólo información sobre el diagnóstico del tumor, sino también información específica del paciente, como datos demográficos, historial médico, tratamientos actuales, información clínica relacionada, recursos disponibles, y, más recientemente, datos relacionados con la biología molecular del tumor. Los sistemas contruidos con esta información específica pueden tener altas probabilidades de ser adecuados para un paciente particular. En el futuro, el uso rutinario de estos sistemas tiene el potencial de mejorar substancialmente la práctica clínica. Entre la gran cantidad de técnicas que pueden ser usadas en modelos pronósticos, existe un subconjunto que usa modelos de aprendizaje que pueden ser generalizados a nuevos casos.

EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El análisis de supervivencia es el estudio de situaciones que suponen el manejo de datos sobre el tiempo transcurrido hasta que se produce un evento (*time-to-event data*) y que se realizan por técnicas con requisitos y características propias.

En estos casos la variable de interés no es ni cualitativa ni cuantitativa, sino que toma la forma de “tiempo transcurrido hasta un suceso”, lo que supone la combinación de dos elementos:

Si se ha producido o no el suceso (variable dicotómica)

Cuánto tiempo ha tardado en llegar el desenlace. (variable cuantitativa).

Una de las características de este tipo de análisis es que el suceso (la muerte, recidiva,...) **sólo puede ocurrir una vez** y marca un punto de no retorno.

Este tipo de estudios tiene una característica que hace inadecuados otro tipo de análisis estadísticos: la existencia de información **truncada** o individuos **censurados**.

Así pues, el análisis de supervivencia es una técnica muy apropiada para analizar respuestas binarias en aquellos estudios de seguimiento que se caracterizan por:

-duración variable de seguimiento, y

-observaciones incompletas, la que llamamos información censurada, concepto clave para el estudio oncológico.

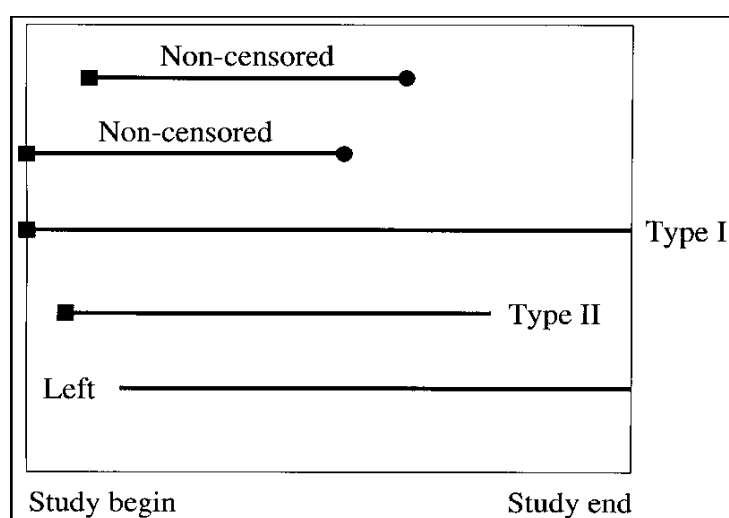
RESEÑA HISTÓRICA

Los precedentes del análisis de supervivencia se encuentran en la construcción de tablas de mortalidad. Las primeras tablas fueron publicadas por el astrónomo inglés Edmond Halley (1656-1742) a partir del registro de funerales y nacimientos de la ciudad de Breslan. Este trabajo puso la base para la construcción de las tablas de vida que actualmente utiliza la demografía para describir la mortalidad de una determinada comunidad¹².

Aún así, el análisis de supervivencia tal como lo conocemos hoy, se inició en el campo de la ingeniería para analizar la fiabilidad (duración) de los diferentes elementos que forman un dispositivo. La Segunda Guerra Mundial aceleró el proceso de estas técnicas para aplicarlas a la industria militar.

CONCEPTO DE CENSURA

El análisis de supervivencia se enfrenta a varios tipos de dificultades. Una de ellas es la posibilidad de que algunos individuos no sean observados todo el tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta que el suceso sea estudiado. Este tipo de datos perdidos son los llamados datos censurados. Los datos censurados pueden representar casos que fueron estudiados durante la duración del estudio, y cuya supervivencia fue al menos tan larga como la del estudio, pero cuyo tiempo final es desconocido. Esto es llamado censura **Tipo I**. Los datos censurados pueden también representar los casos que no fueron seguidos después de un cierto tiempo. Por ejemplo, a un paciente puede que se le haya hecho un seguimiento y aún esté vivo después de cinco años, pero se le pierda la pista posteriormente para una recolección de datos. Sus datos serán útiles para el desarrollo de modelos que predicen supervivencia en cinco años, aunque no lo será para modelos que predigan supervivencia después de eso. Esta es llamada censura de Tipo II.



Tipos de censura en análisis de supervivencia. Tomado de Ohno-Machado et al¹³.

También puede estar poco claro cuándo los pacientes adquirieron la enfermedad (por ejemplo fecha de infección). Los datos de estos pacientes son considerados de censura izquierda (left censored). Los dos, censura derecha e izquierda pueden tener un profundo efecto en la correcta manejabilidad de los datos.

El uso de datos censurados es una característica importante en el método de análisis de supervivencia. Incluso si los datos son incompletos, estos contienen una cierta cantidad de información. Dadas las dificultades de obtención y recolección de información en un número significativo de pacientes, es evidente que la cantidad de información perdida debe ser mínima.

DESCRIPCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA: MÉTODO DE KAPLAN-MEIER

Para estimar la probabilidad de supervivencia individual acumulada se suele utilizar el Método de Kaplan Meier¹⁴.

Es un método no paramétrico y no asume que los enfermos tengan una distribución concreta¹⁵. Este método sólo tiene un requisito: **la censura no puede ser informativa**. Es decir, asumimos que los individuos censurados se habrían comportado del mismo modo que los que han sido seguidos hasta el evento. No tenemos motivos para pensar que se trate de sujetos peculiares, sino que son representativos y no hay motivos para pensar que tengan mejor o peor pronóstico que el resto. En cambio, si el hecho de saber que un paciente se retira antes de tiempo (es censurado) indirectamente proporcionase información acerca de su pronóstico, entonces se diría que la censura es informativa y surgirían dudas acerca de la validez del proceso.

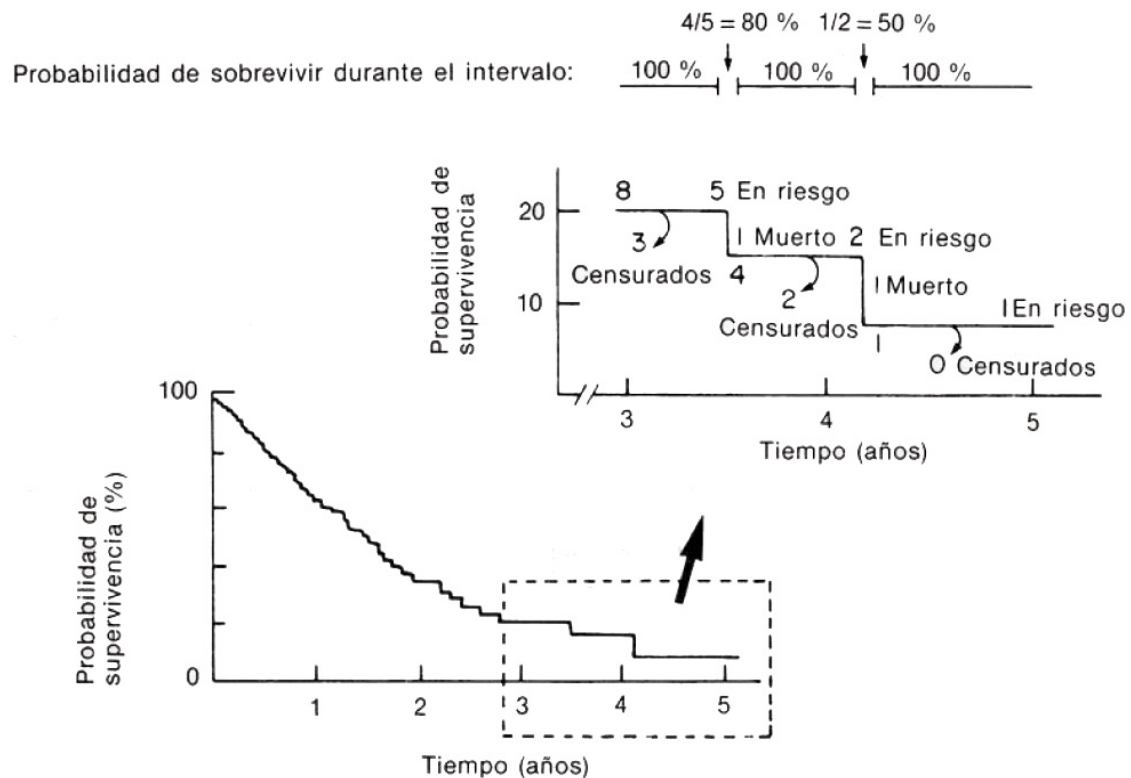
Para hacer una descripción de la supervivencia con el método de Kaplan Meier se necesitan al menos de dos variables: tiempo durante el cual se ha observado a cada paciente y estado del paciente al final del seguimiento.

Es posible así estimar la probabilidad de supervivencia para un periodo dado.

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL ESTIMADOR DE KAPLAN MEIER.

Cualquier análisis de supervivencia se suele acompañar de la respectiva representación gráfica para expresar visualmente cómo va disminuyendo la probabilidad de sobrevivir a medida que pasa el tiempo. Siempre situamos el tiempo en el eje de abscisa ("x") y el porcentaje de los que sobreviven en el eje de ordenadas ("y").

A esta representación se le llama **Curva de Kaplan Meier** y es muy utilizada en publicaciones médicas.



Aspecto típico de una curva de supervivencia. Tomado de Fletcher et al¹⁶.

COMPARACIÓN DE CURVAS DE SUPERVIVENCIA. TEST DEL LOG RANK.

La prueba más empleada para la comparación de curvas de supervivencia es el test del log-rank. Este test tiene en cuenta las diferencias de supervivencia entre grupos en todos los puntos del tiempo que dura el seguimiento.

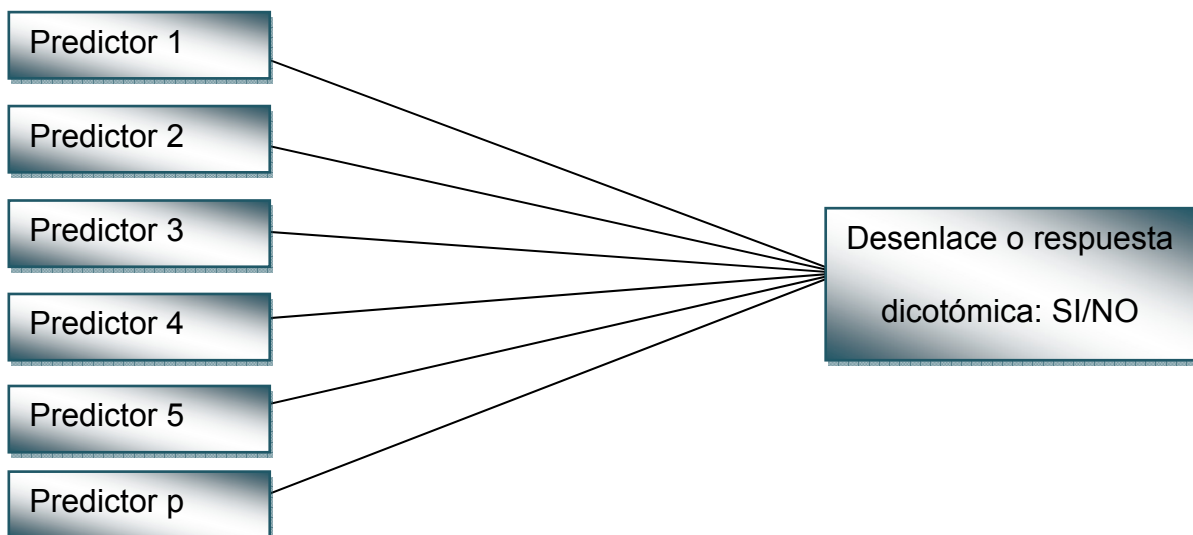
Es habitual en la comunicación médica comparar la supervivencia usando como referencia un solo punto común en el tiempo. Esto es básicamente incorrecto: dos situaciones muy distintas pueden dar lugar a los mismos resultados de supervivencia a cinco años. Sin embargo, ambas curvas de supervivencia pueden divergir de forma notable a lo largo del periodo de estudio para converger en el periodo final, y esta divergencia contar con relevancia clínica que interesa analizar de forma estadística.

Cuando se comparan varios grupos, el test del log-rank detecta la existencia de heterogeneidad. La obtención de un valor estadístico significativo equivale a la existencia de diferencias estadísticamente significativas en al menos uno de los grupos analizados respecto a los otros, si bien no cuenta con la capacidad de determinar cuáles de los grupos son diferentes entre sí.

REGRESIÓN LOGÍSTICA

La regresión logística es el algoritmo más usado para clasificación binaria en medicina^{14,17}. Cuando se desea conocer cómo una serie de factores influyen en una variable cualitativa o categórica dicotómica (dos únicas posibilidades) se utiliza la regresión logística¹⁸.

Utilizamos la regresión logística cuando tenemos una variable dependiente dicotómica. Esta situación es frecuente en la práctica médica habitual y por supuesto, en el estudio oncológico, donde deseamos identificar los predictores de la ocurrencia de un determinado fenómeno (ya sea la muerte, la recidiva, etc...). Todas las variables que son candidatas a predecir la ocurrencia de ese fenómeno se utilizarían como variables independientes en un modelo de regresión logística:



Aplicación de la Regresión Logística. Modificado de Martínez et al¹⁴.

En la regresión logística, la variable dependiente no tiene un sentido numérico, sino que es el logaritmo neperiano de la probabilidad de que ocurra un suceso, dividido por la probabilidad de que no ocurra. A este cociente se le conoce como *odds*

$$\text{Odds} = p/1-p$$

Calculamos una *odds* dividiendo el número de quienes tienen una característica por el número de quienes no la tienen.

Odds y Odds ratio

Si, por ejemplo, con la utilización de un nuevo régimen de radioterapia se cura al 75% de la población a estudio, la *odds* de este tratamiento sería:

Proporción de los paciente curados/proporción de los pacientes no curados =
 $0.75/.25 = 3 = \text{odds}$

Interpretamos que por cada paciente que no logró la curación, tenemos 3 que sí la lograron. Es decir, la probabilidad de éxito es tres veces mayor con el tratamiento a estudio que con la otra opción terapéutica.

Llamamos *odds ratio* al cociente de dos *odds*.

Si al ejemplo de la pauta de RT anterior añadimos un tratamiento de radioterapia + quimioterapia adyuvante, que tiene una *odds* de 9, la *odds ratio* QT+RT/RT sería $\text{odds RT}/\text{odds QTRT} = 9/3 = 3$.

Esta *odds ratio* se interpreta como que la adyuvancia ofrece una ventaja terapéutica tres veces superior respecto al tratamiento con RT exclusiva.

La *odds ratio* carece de unidades de medida

El valor nulo para la *odds ratio* es 1, que implica que las dos categorías comparadas son iguales. El valor mínimo posible es el 0 y el máximo teóricamente es el infinito.

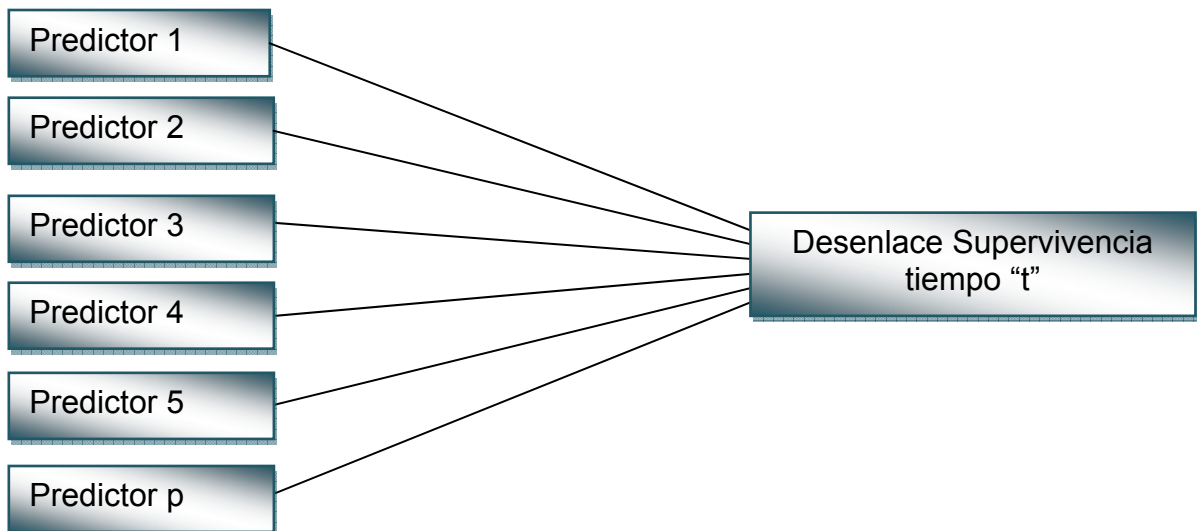
La regresión logística es un procedimiento muy útil para construir modelos matemáticos de factores predictivos, ya que sus resultados son interpretables como odds ratio. La regresión logística es muy utilizada tanto en epidemiología de factores de riesgo como en epidemiología clínica¹⁴.

REGRESIÓN DE COX

El modelo de riesgos proporcionales permite analizar variables predictivas dependientes del tiempo¹⁸, es decir, variables que pueden tomar diferentes valores durante el seguimiento del sujeto, como, por ejemplo la presencia de una complicación durante la evolución de la enfermedad¹². Ese método se llama semi-paramétrico porque no se hace ninguna suposición en la distribución de los cálculos de supervivencia¹⁹.

Su uso está indicado cuando la variable dependiente esté relacionada con la supervivencia de un grupo de sujetos o, en general, con el tiempo que transcurre hasta que se produce en ellos un suceso o evento. Dicho evento, ya sea la muerte, la recidiva u otro evento a estudio, debe producirse tan sólo una vez a lo largo del seguimiento. Para sucesos o complicaciones que se repiten más de una vez en algunos pacientes durante el seguimiento, sería dudosamente válida la regresión de Cox

La regresión de Cox se usa para valorar simultáneamente el efecto independiente de una serie de variables explicativas o factores pronósticos sobre la supervivencia o sobre la tasa de ocurrencia de otro fenómeno.



Aplicación de la Regresión de Cox. Modificado de Martínez et al¹⁴.

La regresión de Cox es la extensión multivariante del análisis de supervivencia para evaluar de manera general variables del tipo “tiempo hasta un suceso o evento”, y usa modelos de regresión próximos al modelo de regresión logística. Es una técnica que permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de ocurrencia del suceso de interés.

Dicho modelo también permite predecir las probabilidades de supervivencia, es decir, de permanencia libre del evento, para un determinado sujeto a partir del patrón de valores que presenten sus variables pronósticas.

Debemos tener en cuenta que la regresión de Cox asume algunos de los supuestos del análisis de supervivencia:

1. El suceso debe ser irreversible
2. Debe poder ocurrir sólo una vez
3. La censura no debe ser informativa.

Cuando se emplea el modelo de regresión de Cox se asume que la razón de riesgos instantáneos es constante a lo largo del tiempo (los hazards son proporcionales, de ahí su nombre *Proportional hazards ratio*).

Concepto de Hazard y Hazard ratio en la regresión de Cox

La interpretación de una regresión de Cox es muy parecida a la de la regresión logística. El parámetro de asociación que se obtiene con la regresión logística es la odds ratio. En cambio el que se obtiene en la regresión de Cox es una hazard ratio.

El hazard a tiempo "t" es el cociente entre quienes alcanzan el evento y quienes estaban a riesgo en un periodo de tiempo determinado.

Cuando se comparan dos grupos se puede calcular un cociente que se llama hazard ratio entre el hazard a tiempo t en un grupo y el hazard a ese mismo tiempo en el otro grupo.

Por ejemplo, si en un grupo tenemos un hazard a los seis meses de $2/5$, es decir dos fallecidos entre cinco pacientes expuestos, y en otro grupo un hazard de $1/6$ tendremos, un hazard ratio de $2/5 / 1/6 = 2.4$.

La interpretación es que a los seis meses, el riesgo instantáneo de fallecer es 2,4 veces superior en el grupo 1 que en el grupo 2. Este cociente va cambiando a lo largo del tiempo, pero el modelo de Cox asume que es constante, ya que su principal supuesto es la proporcionalidad de los hazards. Lo que hace el modelo de Cox es estimar esa proporcionalidad, es decir, cuantas veces es por término medio superior el hazard en un grupo respecto al otro grupo. El valor de 1 para la hazard ratio corresponde a la igualdad entre ambos grupos. Ésta ha sido y sigue siendo su principal aplicación a la investigación médica¹⁴.

La principal ventaja del modelo Cox sobre los modelos paramétricos es que no necesitamos saber el riesgo basal, considerando que la asunción de proporcionalidad sea correcta.

La estimación del riesgo basal es un elemento importante. La elección de un riesgo basal incorrecto puede cambiar los resultados de una predicción dramáticamente. En el caso del modelo de Cox, el riesgo basal se evalúa de un análisis de los datos realizado de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{h_p(t)}{1 - h_p(t)} \right) = \left(\frac{h_o(t)}{1 - h_o(t)} \right) \exp(\beta \times p)$$

El ajuste multivariante supone la aplicación de un modelo matemático que hace más comparables a los grupos de individuos expuestos y no expuestos, evitando la distorsión que supondría que, por ejemplo fuesen de mayor edad o se encontrasen sometidos con mayor frecuencia a otros factores pronósticos distintos a los que se está estudiando. Así se consigue que la comparación de interés quede depurada de otros factores y se pueda apreciar mejor cuál es su efecto de forma independiente.

REGRESIÓN LOGÍSTICA VS. RIESGOS PROPORCIONALES DE COX

La interpretación y aspecto externo de la regresión de Cox son muy similares a los de la regresión logística. La diferencia es que en la regresión de Cox se utilizan hazard ratios en vez de Odds ratios. La hazard ratio es el parámetro fundamental que se estimará en una regresión de Cox. La hazard ratio tiene un sentido dinámico, dado que es variable a lo largo del tiempo, en tanto que la odds no lo es.

La ventaja que representa el modelo de Cox es que asume que aunque el hazard sea variable con el tiempo, la hazard ratio sí es constante a lo largo del tiempo. Esto posibilita estimar un único parámetro que mida la asociación entre variables, la hazard ratio, que resulta el elemento clave para entender un regresión de Cox

No se trata sólo de saber el efecto sobre la supervivencia a un tiempo determinado, por ejemplo la supervivencia a cinco años, sino de valorar cuál es el efecto sobre la función de supervivencia a lo largo de todo el periodo, sea cual sea el punto temporal que se elija. Si sólo interesase estudiar el efecto sobre la supervivencia en un punto del tiempo (cinco años), entonces bastaría con un análisis de regresión logística, porque la variable de respuesta sería dicotómica (si sobreviven o no sobreviven).

La regresión de Cox se puede ajustar por múltiples variables, al igual que la regresión logística. El modelo de riesgos proporcionales de Cox permite afirmar que una supervivencia más ventajosa puede ser atribuida a un determinado tratamiento, porque, utilizando un ejemplo típico oncológico, comprueba que a

igualdad de edad, sexo, estadio tumoral, etc....los pacientes que fueron tratados con una determinada opción terapéutica sobrevivieron más en cualquier punto posible dentro del seguimiento del estudio.

El modelo de Cox asume que hay cierta constancia o consistencia en la razón de hazards a lo largo del tiempo. Es decir, si a los tres meses el hazard de un grupo es el doble que el del otro, en los otros momentos del tiempo también habrá una hazard ratio igual a dos. A este supuesto se le llama **proporcionalidad de los hazards**, y de aquí el nombre por el que también se conoce a la regresión de Cox: **Proportional Hazards Model**. No sería lógico hacer un promedio de hazards ratio que sean muy diferentes entre sí.

Diferencias entre hazard ratio y riesgo relativo.

Es habitual, en la práctica médica cotidiana, encontrar que se utiliza el hazard ratio como un riesgo relativo. Por ejemplo, ante una hazard ratio igual a dos, se considera que los pacientes de uno de los grupos del estudio tienen el doble de riesgo de morir (o de que ocurra el suceso a estudio) respecto al otro grupo. Según Martínez-González¹⁴, es aceptable, pero matizable, ya que el análisis de supervivencia con el método de Cox no compara los riesgos propiamente dichos (proporciones), sino las tasas instantáneas, es decir “la rapidez con la que se pasa de un estado al otro”. Decimos, por lo tanto que la hazard ratio expresa cuantas veces es más rápida la ocurrencia del fenómeno a estudio en un grupo que en otro. Sería como un cociente entre dos velocidades. En el ejemplo que citábamos, una hazard ratio de dos significaría que la velocidad

con la que ocurre el fenómeno se multiplica por dos en los sujetos expuestos a un factor de estudio.

La regresión de Cox lo que estima no son proporciones, sino tasas. Por eso el hazard ratio, más que un riesgo relativo, lo que realmente estima es una razón de densidades de incidencia o de razón de tasas

LIMITACIONES DEL MODELO DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX

El modelo de regresión de Cox cuenta con varias limitaciones conceptuales y matemáticas, si bien debe tenerse en consideración que durante décadas ha sido la técnica de el análisis multivariante más utilizada en el estudio de la supervivencia, considerándose el método más adecuado²⁰.

Si bien se trata de un método no paramétrico en relación al tiempo de supervivencia, es paramétrico en relación a las variables independientes incluidas. La mayor parte de estas covariables o variables independientes incluidas en la mayoría de estudios, con la excepción de la edad, son variables no paramétricas, y en algunos casos son sólo variables nominales. Una segunda asunción que no siempre se cumple es que la contribución relativa de las diferentes covariables al hazard permanece constante a lo largo del periodo de estudio, cuando en realidad esta contribución puede variar. Finalmente, el modelo de Cox pertenece a la familia de técnicas de regresión lineales, pero donde se impone la linealidad a una función curvilínea de tiempo de supervivencia.

RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS

Introducción

Los modelos de árboles de decisión permiten desarrollar sistemas de clasificación que pronostican o clasifican observaciones según un conjunto de reglas de decisión.

Encontramos los orígenes del *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) en la búsqueda de sistemas que permiten una estratificación en grupos homogéneos, de interés tanto para la evaluación de factores pronósticos, métodos de tratamiento o factores de riesgo²¹.

Una de las estrategias utilizadas para llevar a cabo esta estratificación consiste en realizar la predicción a través de una secuencia estructurada de preguntas tipo si/no teniendo en cuenta las características clínicas del proceso evaluado. La estructura gráfica sería un árbol al cual vamos añadiendo ramas (“*growing tree*”)²². Un algoritmo basado en esta propuesta fue llamado *Recursive Partition*²³. Tenemos ejemplos tempranos de utilización de este método incluso antes de su denominación actual tanto en medicina como en ciencias sociales^{24,25}.

Más adelante, el trabajo de Breiman *et al*²⁶ introdujo un gran número de ideas renovadoras y describió un programa informático llamado CART (“*Classification And Regression Trees*”), que ha sido la base sobre la que se han desarrollado las técnicas de RPA.

El modelo de árbol de decisión se desarrolla a través de la división recurrente de los datos. Esta división de la población tiene el objetivo de agrupar a los pacientes en sub-poblaciones cada vez más homogéneas en relación a un

factor resultado que nos es conocido, que se correspondería con el concepto de variable dependiente correspondiente a los métodos estadísticos bayesianos clásicos. Estas particiones se vienen repitiendo de forma sucesiva hasta que el grado de homogeneidad ya no se puede incrementar mediante una nueva partición²¹.

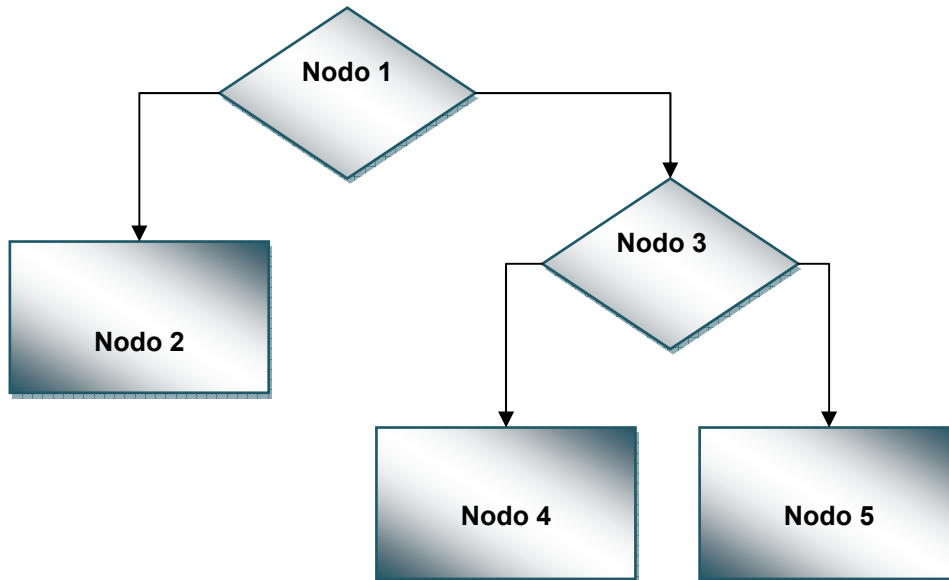
La metodología del análisis de partición recursiva está siendo utilizada cada vez más en ámbitos muy diversos. Por supuesto, en la aplicación biomédica también encontramos un uso cada vez mayor de éstas técnicas.

Los análisis estructurados en árbol de los datos de supervivencia están apareciendo como una buena alternativa (o complemento) a estrategias de creación de modelos tradicionales tales como la Regresión de Cox. Recientemente, han comenzado a aparecer en revistas médicas importantes aplicaciones de clasificaciones pronósticas estructuradas en árbol. De forma particular, un campo en el que las técnicas de RPA parece que cuentan con un notable interés es en la evaluación de factores pronósticos en el ámbito de la oncología.

Partición recursiva binaria.

El método más habitual para la creación de árboles de clasificación se basa en la técnica de partición recursiva binaria. El término binario implica que cada grupo de pacientes, representado por un **nodo** en un **árbol de decisión**, puede ser dividido en dos grupos, de manera que cada nodo puede ser dividido en dos nodos hijos, denominándose el nodo inicial como nodo parental. El término recursivo se refiere al hecho de que el proceso de partición binaria pueda ser aplicado de forma reiterada. Cada nodo parental puede dar lugar a dos nodos

hijos, y a la vez cada uno de los nodos hijos puede constituir como un nodo parental y dar lugar a nodos hijos adicionales.



Ejemplo de partición de un nodo en nodos hijos

Creación de un árbol de clasificación.

La técnica de clasificación o de decisión de acuerdo con la metodología RPA requiere de una serie de etapas. El primer paso consiste en la **creación de un árbol de clasificación** a partir de la división de los nodos. El segundo paso, en **detener las divisiones** cuando se ha alcanzado la capacidad máxima de clasificar de forma adecuada los datos, punto en el que se ha conseguido un árbol con la máxima ramificación posible, posiblemente con un uso redundante de la información. Finalmente, el tercer paso consiste en la **poda** del árbol, que resulte en la obtención de un árbol más sencillo sin pérdida de capacidad pronóstica.

1.- Creación del árbol de clasificación.

El árbol de clasificación se inicia con el nodo raíz, que podemos asimilar al tronco del árbol, que incluye a la totalidad de los pacientes. A partir del conjunto de pacientes, el programa estadístico que elabora el árbol de decisión encuentra la mejor variable con capacidad de dividir el nodo parental en nodos hijos. Con la finalidad de encontrar la mejor variable, el software evalúa cada una de las variables posibles, así como cada uno de los valores correspondientes a cada una de las variables. Para la elección de la variable de división, el programa busca la obtención de unos nodos hijos de la máxima homogeneidad en relación al resultado que se está evaluando. Una vez realizada esta primera división, el programa actúa de forma similar con cada uno de los nodos hijos, considerándolos como nodos parentales.

El sistema RPA procede seleccionando una a una cada variable recogida. Se evalúa el valor de cada una maximizando el criterio de selección a través de todas las variables y su influencia en el pronóstico. Para cada nodo, se van creando tablas de contingencia de 2x2 una y otra vez hasta que arroja un resultado estadísticamente significativo o una de las divisiones crea un grupo con muy pocos pacientes²⁷

El análisis de una ramificación (es decir, separación de valores diferentes de esa variable en dos grupos) dentro de una variable nominal evalúa $2^{m-1}-1$ ramificaciones posibles, donde m es el número de categorías. Las variables de orden tienen $m-1$ divisiones posibles. La división óptima de una variable se define como la que está asociada con el valor mayor de Chi-cuadrado. Este punto de corte se convierte la primera rama de un árbol RPA. Esta rama se va

dividiendo mientras el test de Wilcoxon sea significativo para cada una de las variables. Cada división forma dos subgrupos nuevos de pacientes (es decir, forma un punto de ramificación), y las divisiones continúan hasta que la siguiente división deja de crear valores que sobrepasan en nivel de relevancia. El principal objetivo a plantear cuando queremos dividir un nodo es seleccionar el punto de corte óptimo que divida éste nodo en unos subnodos homogéneos²⁸.

La completa homogeneidad de los nodos es un objetivo que raramente se consigue. Una medida cuantitativa de la homogeneidad del nodo es la noción de la "impureza" del nodo. La operación más simple que podemos formular de esta idea vendría dada por el cociente:

$$\frac{\text{Número de pacientes que presentan la característica a estudio en el nodo}}{\text{Total de pacientes en el nodo}}$$

El ratio óptimo es 0 ó 1, indicación de la pureza del nodo.

En la práctica un nodo siempre será parcialmente homogéneo, por lo que debemos medir la pureza del nodo.

Supongamos que " x_1 " es el número de cigarrillos consumidos al día y " c " es el punto de corte que divide el factor cigarrillos/día en dos subnodos homogéneos.

Se plantea la siguiente tabla:

| | Vivo | Muerto | |
|--|----------|----------|----------|
| <20 cig/día (τ_i), $x_1 \leq C$ | n_{11} | n_{12} | n_{1*} |
| >20 cig/día (τ_d), $x_1 > C$ | n_{21} | n_{22} | n_{2*} |
| | n_{*1} | n_{*2} | |

Tabla de contingencia para la medición de la pureza de un nodo

Donde (τ_d) = nodo derecho y (τ_i) = nodo izquierdo

Tomemos $Y=1$ si el paciente ha muerto e $Y=0$ si no lo está. Estimaremos $P\{Y=1 | \tau_i\}$ y $P\{Y=1 | \tau_d\}$ con n_{12}/n_{1^*} y n_{22}/n_{2^*} respectivamente.

Introducimos la noción de la impureza (i) del nodo izquierdo como:

$$i(\tau_i) = n_{11}/n_{1^*} \log(n_{11}/n_{1^*}) - n_{12}/n_{1^*} \log(n_{12}/n_{1^*})$$

De la misma forma, la impureza del nodo derecho vendría definida por:

$$i(\tau_d) = n_{21}/n_{2^*} \log(n_{21}/n_{2^*}) - n_{22}/n_{2^*} \log(n_{22}/n_{2^*}).$$

Entonces, la bondad del corte (s) se mide como:

$$\Delta I(s, \tau) = i(\tau) - P\{\tau_i\}i(\tau_i) - P\{\tau_d\}i(\tau_d)$$

Donde τ es el “padre” de (τ_d) y (τ_i) , y $P\{\tau_i\}$ y $P\{\tau_d\}$ son respectivamente las probabilidades de entrar dentro de los nodos τ_d y τ_i . Se puede reemplazar $P\{\tau_i\}$ por $n_1/(n_1+n_2)$ y $P\{\tau_d\}$ por $n_2/(n_1+n_2)$ ²⁹. Ésta fórmula mide el grado en que se reduce la impureza del nodo “padre” a sus “hijos”.

Este es un ejemplo de una iteración. El programa realiza reiteraciones hasta que da con el valor “ p ” más significativo, tomando éste como punto de corte, haciendo crecer de ésta manera el árbol.

Como se dan comparaciones múltiples en cada posible división, el nivel de relevancia se ajusta para el número de comparaciones realizadas.

Un punto de corte óptimo (subdivisión) se selecciona bajo tres criterios:

1. Crea la mejor separación de dos grupos;
2. El nivel asociado de significación excede el valor requerido para comparaciones múltiples;
3. Suficiente número de pacientes pertenecen a cada grupo.

Cualquier rama que no difiera significativamente con respecto al resultado de interés es re combinada. De esta manera, las ramas finales del árbol representan agrupaciones homogéneas³⁰.

El método RPA sólo se utiliza con pacientes con grupos de datos completos para cualquier variable. Sólo se pueden crear divisiones de grupos de pacientes cuyos registros contienen información completa. Todos los pacientes pertenecen a un solo grupo basado en diferentes combinaciones de las variables examinadas.

Cuando los grupos son indivisibles, se convierten en nodos terminales, que serán subgrupos homogéneos con respecto a un resultado. Aunque los subgrupos izquierdo y derecho de cada división siempre son significativamente diferentes entre ellos, no necesariamente todos los nodos terminales son diferentes. De esta manera, nodos terminales que poseen pronóstico similar se reagrupan a fin de obtener clases RPA homogéneas y con diferencias significativas entre ellas. Por tanto, el RPA también comprueba si se pueden agrupar nodos terminales similares³¹.

Existen métodos de clasificación RPA que no limitan la división de los nodos a una partición binaria de la variable, sino que evalúan la posibilidad de llevar a cabo una división múltiple de la misma, siempre que esta división de un nodo parental en más de dos nodos hijos aporte una mejor capacidad de clasificación.

2.- Detención en la creación del árbol de clasificación.

Como se mencionó anteriormente, el proceso de construcción del árbol se mantiene hasta que es imposible su continuación. El proceso se detiene cuando:

- queda sólo un caso en un nodo
- todos los casos incluidos en el nodo cuentan con un idéntico resultado de acuerdo con la variable predictiva, lo que hace imposible la partición del nodo
- existe una limitación impuesta sobre la construcción del árbol, ya sea en base a un mínimo de casos para cada nodo terminal, o por la existencia de una limitación externa en el número de ramas.

El árbol “máximo” así creado tiende a contar con un exceso de ramas que no aportan información relevante. Este árbol máximo tiende a seguir cada idiosincrasia existente en el grupo de sujetos incluidos en el estudio, si bien la capacidad discriminativa de alguna de las ramas es posible que sea escasa. Las ramas terminales del árbol es posible que no aporten una discriminación relevante de cara a establecer un pronóstico o clasificar el conjunto de pacientes de acuerdo con una característica determinada, definida por la variable predictiva. Una de las ventajas del método RPA es que la profundidad del árbol de clasificación no debe ser uniforme para la totalidad árbol, de manera que diferentes partes de árbol pueden requerir de diferentes profundidades.

3.- Poda del árbol de clasificación.

A partir del árbol máximo, se procede a la eliminación de las ramas que no aportan una información relevante para la clasificación del conjunto de pacientes de acuerdo con unos parámetros estadísticos que pueden ser modificados por el usuario de los programas de elaboración de árboles de clasificación, considerando un valor denominado α que evalúa la complejidad

del árbol, y el coste del error definido a partir de la trascendencia clínica de una clasificación errónea.

Ventajas de las técnicas de clasificación RPA.

Los métodos de clasificación RPA cuentan con una serie de ventajas respecto a otros métodos de clasificación, incluyendo los métodos multivariantes. En primer lugar se trata de un método inherentemente no paramétrico, por lo que no se realizan asunciones referentes a la distribución de los valores de las variables incluidas en el modelo. En consecuencia, se trata de una metodología que mantiene su validez incluso en casos en que la distribución de las variables incluidas es marcadamente asimétrica.

Dependiendo solamente de la prueba modificada de Wilcoxon, no paramétrica, el RPA no requiere un conocimiento previo del comportamiento biológico de una enfermedad.

Se pueden citar algunas ventajas del método RPA con respecto al análisis de supervivencia habitual:

- Provee una clara descripción de interacciones complejas entre factores de pronóstico y no depende de asunciones tales como linealidad de efectos para variables continuas.
- La estructura en árbol es menos dependiente que la regresión de Cox en la asunción de riesgos proporcionales.
- Los datos son más fáciles de manejar.
- Gráficamente es un algoritmo de toma de decisiones muy parecido a los procesos de decisión habituales.
- La interpretación es más fácil.

- La creación de subgrupos imitando una estructura de árbol (recursión binaria) como mínimo simplifica la toma de decisiones³².

Finalmente, una ventaja fundamental del método RPA respecto a la estadística bayesiana convencional reside en la facilidad con que cuenta este método de identificar grupos singulares de pacientes con un comportamiento determinado en referencia a la variable dependiente. Se trata habitualmente de grupos de pacientes con un perfil poco habitual en el contexto general de la población estudiada. La estadística bayesiana considera las variables independientes de forma global, de manera que si este grupo singular cuenta con una escasa representación dentro de la variable, es posible que quede enmascarado dentro del global de la población. El método RPA se basa en la creación de matrices superpuestas que relacionan las variables dependientes y las predictivas, aportando cada caso información de forma individual y no agrupada en función de los estadísticos descriptivos de la variable, tal como se plantea con la estadística bayesiana.

RPA en Oncología de cabeza y cuello

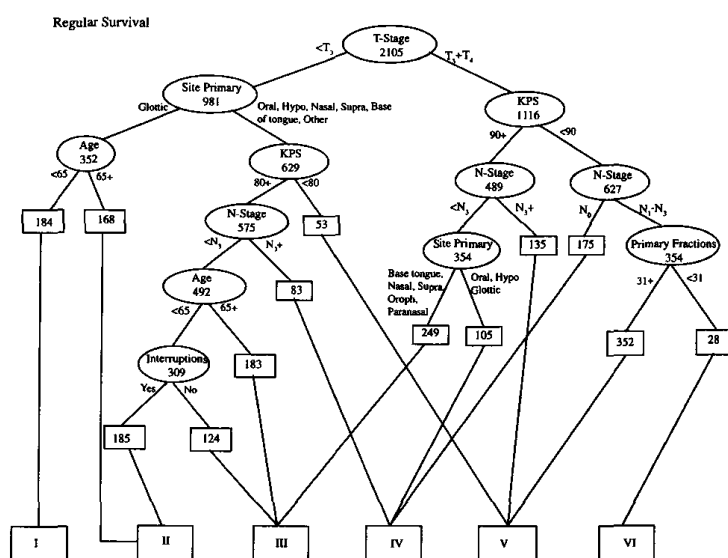
Pasaremos a analizar a continuación de forma pormenorizada los estudios realizados en el campo de la oncología de cabeza y cuello con los métodos de clasificación RPA.

1) Utilización de la metodología RPA en la creación de sistemas de clasificación pronóstica.

Cooper *et al.*³³ publicaron en 1996, un estudio que se presenta como el primero que evalúa en una muestra amplia el sistema RPA en pacientes con

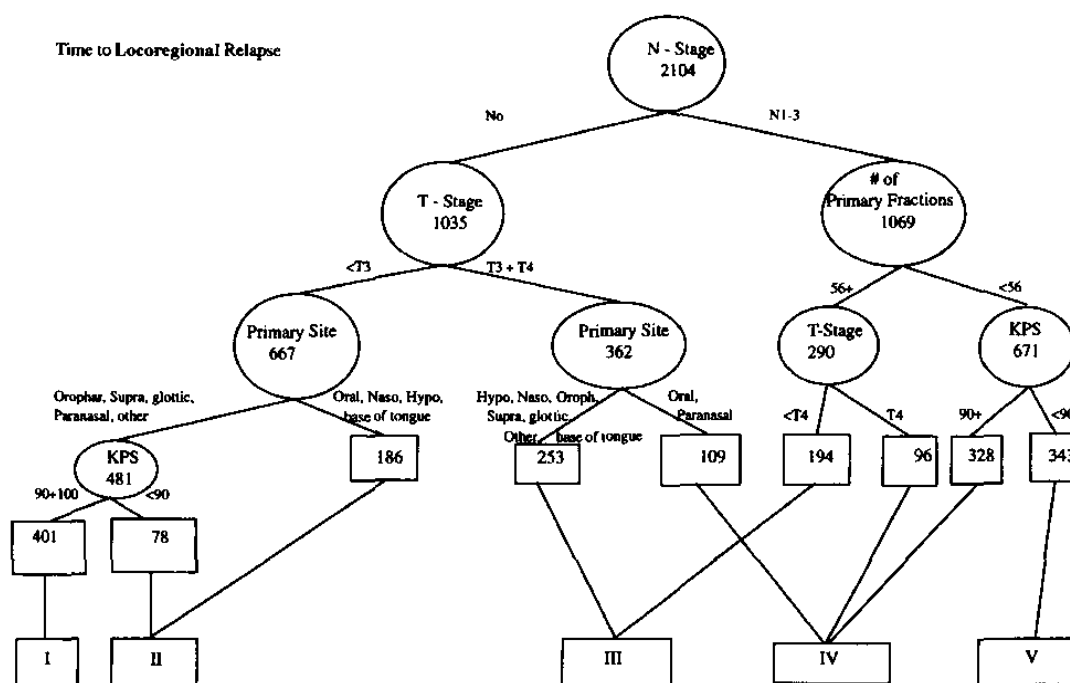
carcinomas escamosos de cabeza y cuello. El objetivo del estudio fue la obtención de un sistema de clasificación pronóstica. Se analizaron un total de 2105 pacientes enrolados en cuatro estudios que medían la eficacia de radioterapia vs. radioterapia + cirugía, radioterapia vs. radioterapia hiperfraccionada, radioterapia vs. radioterapia + misonidazole y por último, radioterapia vs. radioterapia en dosis escalonada. Se consideraron dos puntos finales como objetivos: la supervivencia y el control loco-regional.

En relación a la supervivencia, la extensión del tumor primario fue el factor predictivo más importante. El grupo de pacientes con tumores T1-T2 fue subdividido en función de la localización primaria del tumor origen, y a continuación en por la edad y el índice de Karnofsky. En contraste, para los tumores de tamaño T3-T4 las variables con mayor capacidad de predecir el resultado fueron el estado general medido con el índice de Karnofsky, seguido de la extensión regional del tumor (N). Se crearon trece grupos o nodos terminales, pero las similitudes entre ellos permitieron fusionarlos en seis grupos diferenciados.



Árbol RPA con respecto a supervivencia de Cooper et al³³.

Al analizar los pacientes en base al control loco-regional, la existencia de adenopatías metastásicas fue la variable que definió la primera ramificación del árbol de clasificación, seguida por la categoría de extensión local (T) para los pacientes N0 y de la dosis de radioterapia para los pacientes N+. La localización del tumor primario y el estado general medido con el índice de Karnofsky aparecieron como variables pronósticas en las porciones más distales del árbol de clasificación, tal como aparece en la siguiente figura.

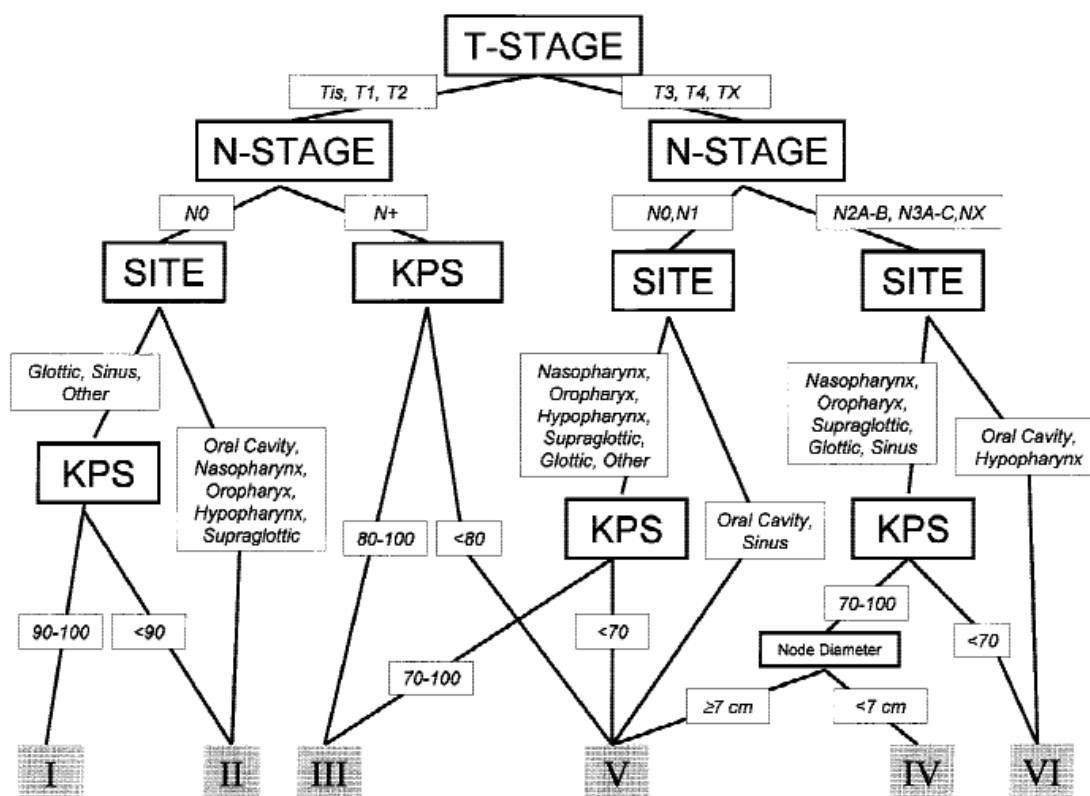


Árbol RPA con respecto a control loco-regional de Cooper et al³³.

Cooper et al³⁴ realizaron en 2001 una validación del sistema RPA obtenido en el trabajo mencionado previamente³³ a partir de los datos obtenidos de pacientes incluidos en un ensayo clínico que evaluaba la capacidad del etanidazole como radiosensibilizador. Se estudiaron un total 537 pacientes afectados de carcinoma escamoso de cabeza y cuello. A partir del árbol de

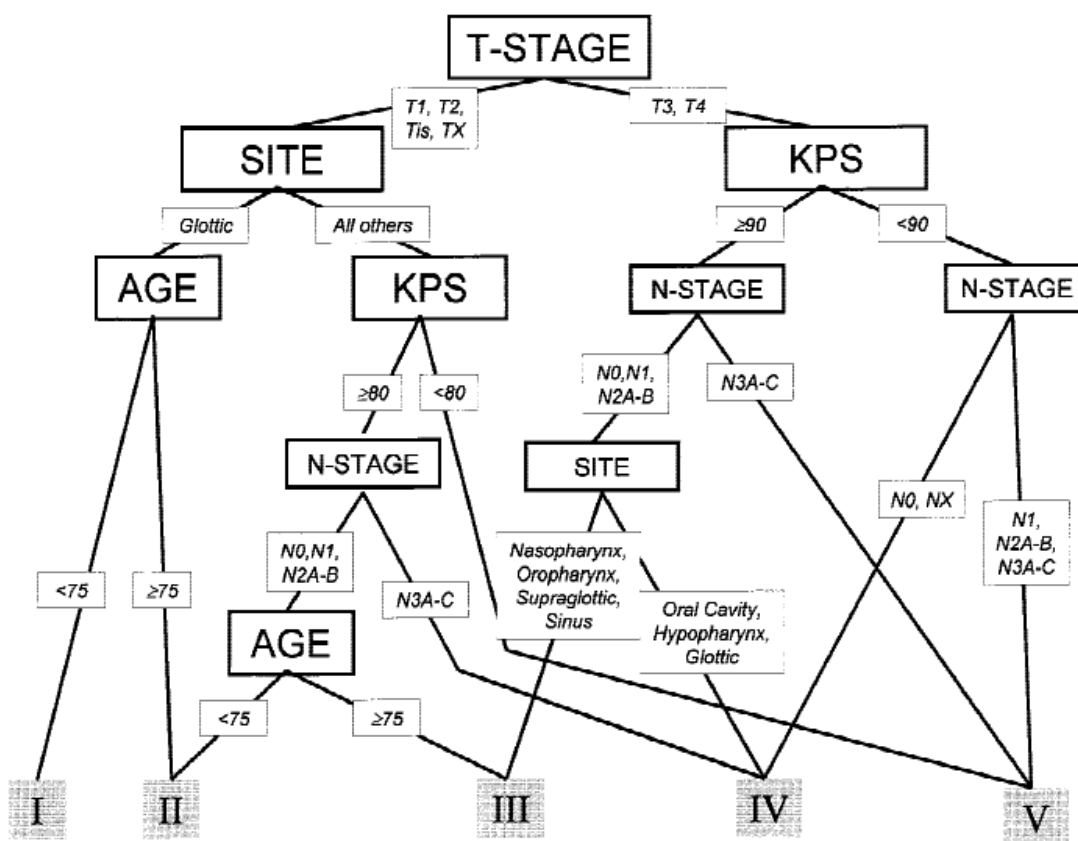
decisión creado se establecieron 6 estadios o clases RPA cuando el parámetro evaluado fue el control local de la enfermedad, y 5 estadios al evaluar la supervivencia.

Como podemos observar en la siguiente Figura, correspondiente al algoritmo de clasificación al considerar el control loco-regional, la categoría T fue la de más relevancia (T1,T2 vs T3,T4), seguido de la categoría N, el índice de Karnofsky y la localización del tumor primario.



Árbol RPA con respecto al control local según Cooper et al³⁴.

Cuando el objetivo final fue la supervivencia, la categoría T fue la variable que siguió contando la mayor capacidad pronóstica. En este caso, la extensión regional perdió potencia en la clasificación, pasando a formar parte de porciones más distales del árbol RPA, en tanto que las variables que se relacionaron de forma más significativa con la supervivencia fueron la localización del tumor primario para los tumores menos extensos (T1-T2), y el estado general de acuerdo con el índice de Karnofsky para los pacientes con tumores más avanzados (T3-T4).



Árbol RPA con respecto a la supervivencia según Cooper et al³⁴.

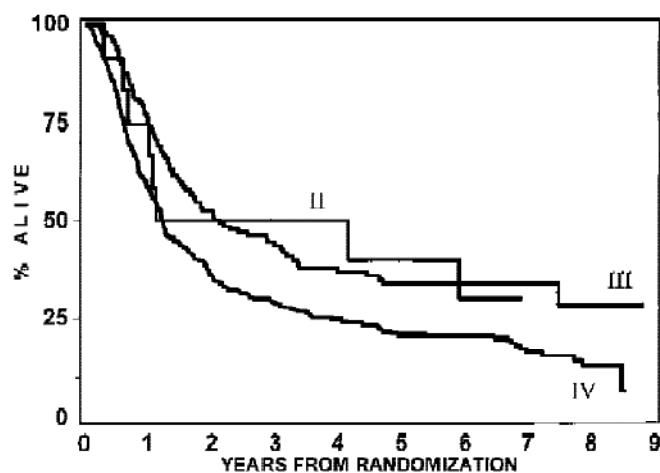
La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con la clasificación TNM y RPA al considerar la supervivencia.

| RPA class | AJCC stage | | | Total |
|-----------|------------|-----|-----|-------|
| | II | III | IV | |
| II | 8 | 30 | 29 | 67 |
| III | 2 | 51 | 52 | 105 |
| IV | 0 | 44 | 87 | 131 |
| V | 2 | 11 | 219 | 232 |
| Total | 12 | 136 | 387 | 535 |

Distribución cruzada en función de las clasificaciones TNM y RPA con respecto a la supervivencia según Cooper et al³⁴.

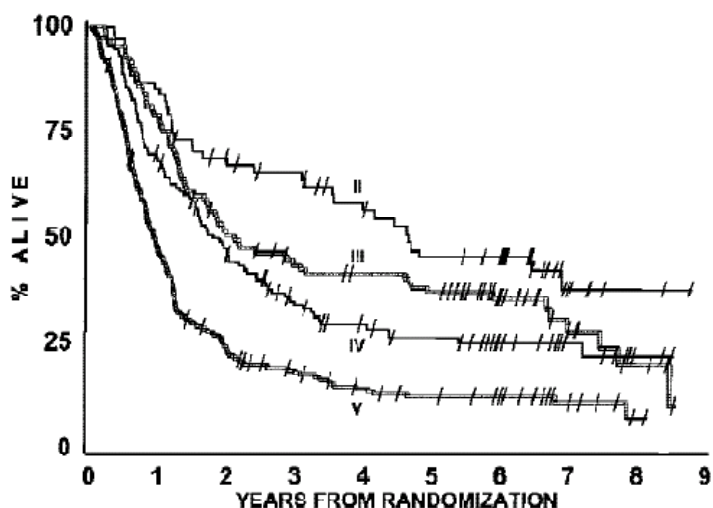
Tal como aparece en la tabla, los pacientes pertenecientes a cada uno de los diferentes estadios TNM se distribuyeron en diferentes clases RPA y viceversa. Llama la atención, por ejemplo, que los pacientes con un tumor en estadio III de acuerdo con la clasificación TNM/AJCC se distribuyeron de forma bastante homogénea entre las diferentes categorías formadas al considerar la clasificación RPA. Estas diferencias en la distribución de los pacientes vienen a indicar que ambos sistemas de clasificación tienen en cuenta factores pronósticos diferentes, y que uno de los métodos no es un simple derivado subrogado del otro.

La siguiente figura muestra los resultados correspondientes a la supervivencia obtenidos al clasificar los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con los criterios de clasificación TNM.



Tal como aparece en la figura, existió una escasa discriminación en la supervivencia entre los estadios II y III al clasificar los pacientes de acuerdo con el sistema TNM.

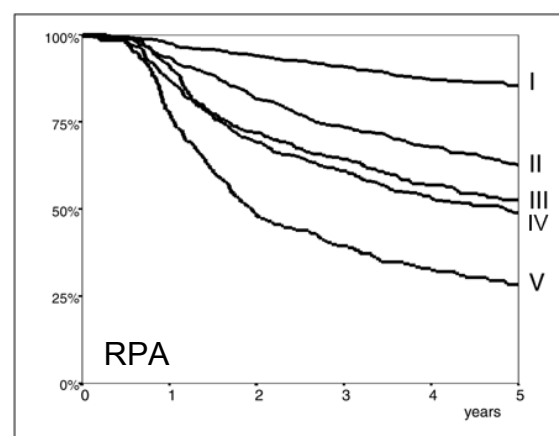
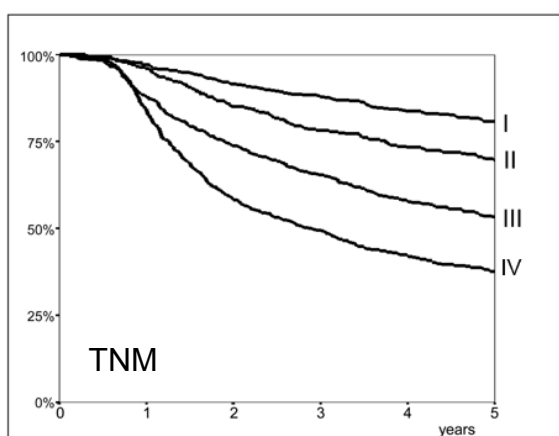
Por el contrario, al clasificar a los pacientes de acuerdo con las reglas derivadas del método RPA, aumentó la capacidad de discriminación entre los estadios.



Las conclusiones obtenidas por los autores fueron que el método RPA supone una manera eficaz de clasificar los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, con la capacidad de ser reproducido en pacientes diferentes a los que se utilizaron en la definición de los diferentes estadios. De todas formas, debe tenerse en cuenta que tanto el estudio inicial como el de validación fueron realizados en pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia, lo que supone la existencia de un sesgo evidente en la selección de los sujetos estudiados. Para extender la validación externa del método de clasificación RPA a la totalidad de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, se requerirían estudios que incluyesen pacientes sujetos a pautas de tratamiento distintas a la de los pacientes analizados en los estudios de Cooper *et al*^{33,34}.

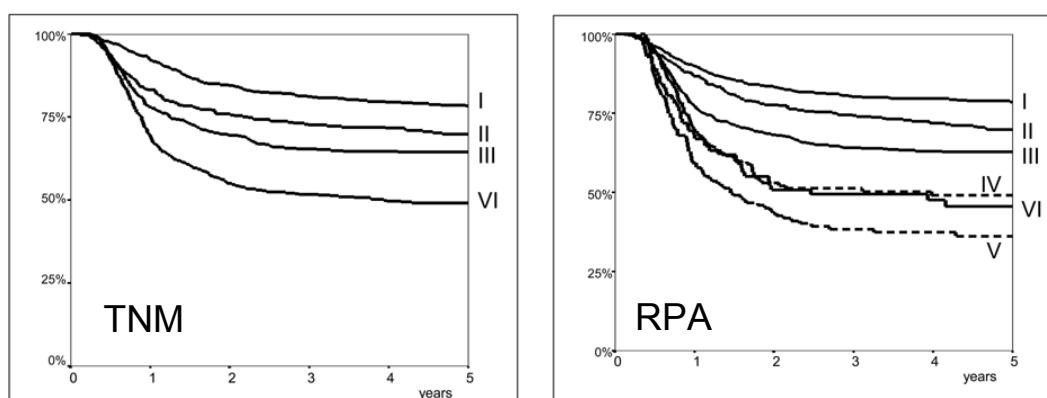
En este sentido, León *et al*³⁵ realizaron una validación externa de la propuesta de clasificación de Cooper *et al*³⁴ incluyendo 2166 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados tanto con radioterapia como con cirugía.

Las siguientes figuras muestran las curvas de supervivencia actuarial obtenidas al clasificar a los pacientes de acuerdo con los sistemas TNM y RPA.



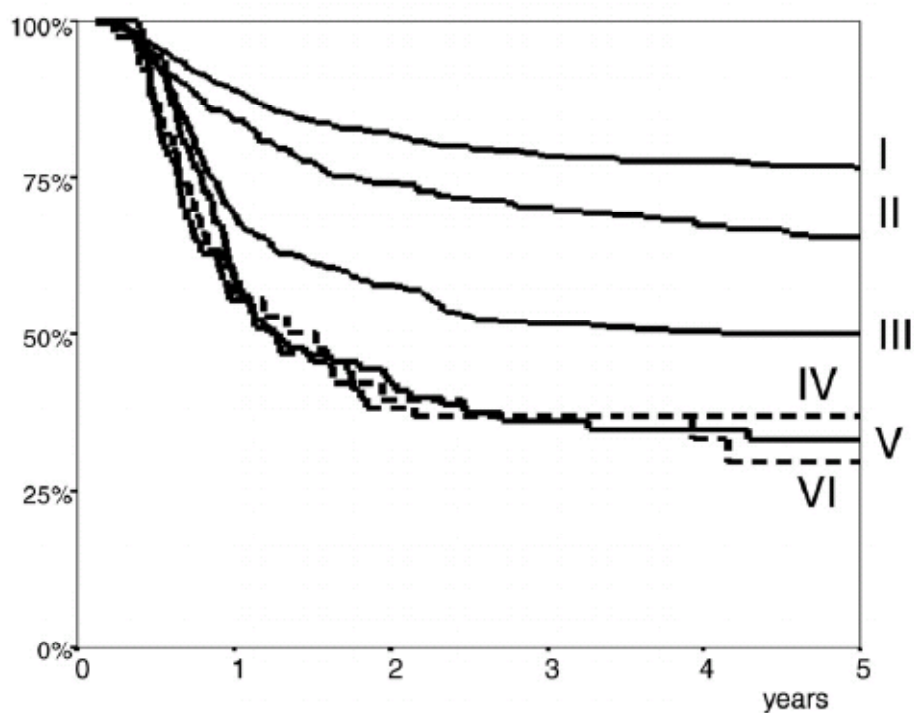
Se llevó a cabo una comparación objetiva entre ambos sistemas de clasificación de acuerdo con los criterios establecidos por Groome *et al*^{36,37,38}, sin que aparecieran diferencias relevantes entre ambos métodos de clasificación para ninguno de los criterios evaluados.

Al considerar como variable de resultado el control loco-regional de la enfermedad en lugar de la supervivencia, la clasificación TNM mostró una mejor capacidad de discriminación que el método RPA, tal como aparece en la siguiente figura.



El método TNM consiguió una disposición ordenada en las curvas de supervivencia libre de recidiva loco-regional en función del estadio, en tanto que al clasificar a los pacientes de acuerdo con el método RPA existió una alteración en el orden de los estadios, con una supervivencia correspondiente al estadio VI que fue superior a la del estadio V. Analizando los motivos que podrían justificar este hallazgo, los autores encontraron que la distribución de los pacientes incluidos en cada estadio RPA y el tipo de tratamiento podrían influir en los resultados obtenidos. El método RPA fue desarrollado a partir de pacientes tratados con radioterapia, y al incluir pacientes con tratamiento quirúrgico perdió parte de su capacidad pronóstica.

Al analizar tan sólo los pacientes tratados con radioterapia, León *et al*³⁵ pudieron observar como la clasificación RPA recuperaba la capacidad de pronosticar de forma ordenada el control loco-regional de la enfermedad en función del estadio, tal como muestra la siguiente figura.

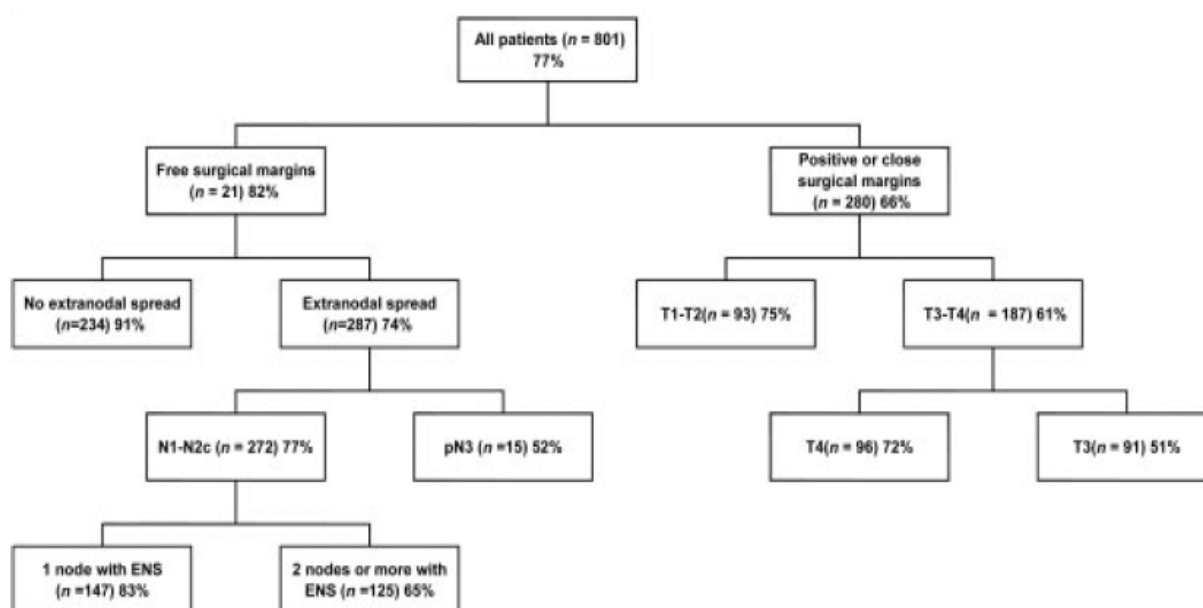


Una de las conclusiones de los autores fue que el método de clasificación RPA propuesto por Cooper *et al*³⁴ se mostraba dependiente del tipo de tratamiento utilizado, siendo efectivo para la evaluación pronóstica de los pacientes tratados de forma conservadora con radioterapia o quimio-radioterapia, pero perdiendo eficacia pronóstica al incluir a los pacientes tratados con cirugía.

2.- Definición de grupos de riesgo en pacientes tratados con cirugía y radioterapia post-operatoria.

Langendijk *et al*³⁹ propusieron en el año 2005 una clasificación en grupos de riesgo de recidiva para pacientes tratados con cirugía y radioterapia post-operatoria con la finalidad de discriminar el grupo de pacientes de mal pronóstico candidatos a un tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia. La clasificación la llevaron a acabo a partir del análisis mediante RPA de un grupo de 801 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con cirugía y radioterapia post-operatoria.

La siguiente figura muestra el control loco-regional de la enfermedad obtenido al aplicar la reglas de clasificación obtenidas con el método RPA.



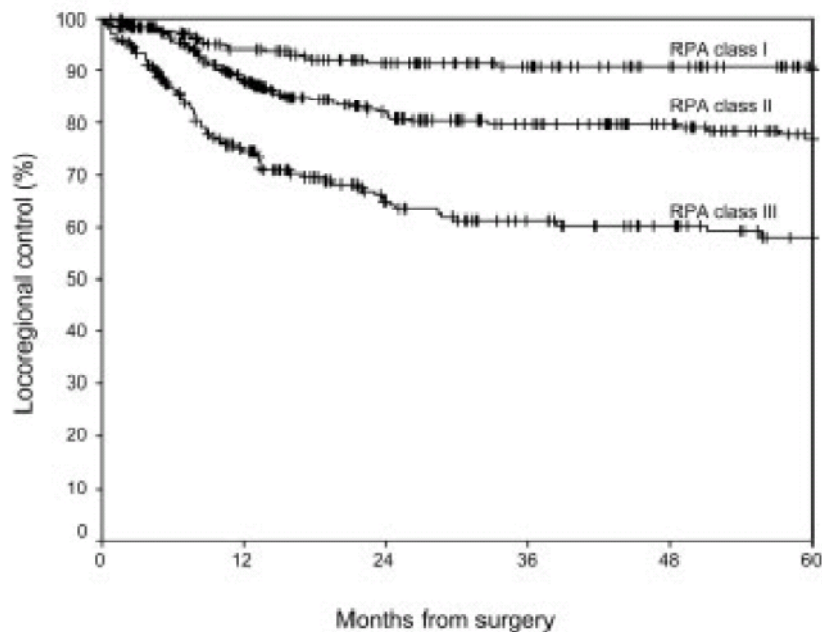
Las variables incluidas en el árbol de clasificación fueron es status de los márgenes de resección, la existencia y el número de ganglios con ruptura

capsular, y las categorías de extensión local (T) y regional (N) de la enfermedad.

A partir de los nodos terminales del árbol de clasificación RPA se definieron 3 categorías de pacientes en base al pronóstico de control de la enfermedad:

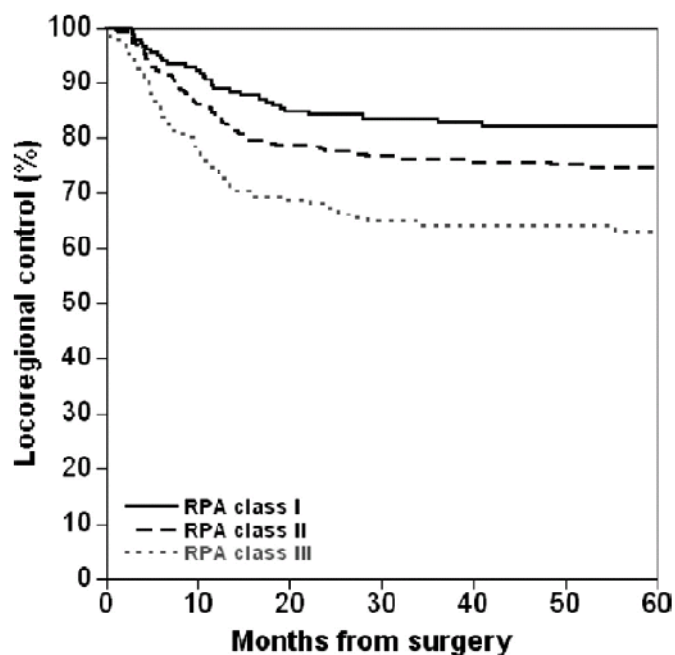
- Categoría I (riesgo intermedio): pacientes con márgenes libres y ausencia de ganglios con ruptura capsular.
- Categoría II (riesgo alto): tumores T1-T2-T4 con márgenes positivos o cercanos. Pacientes con un ganglio con ruptura capsular.
- Categoría III (riesgo muy alto): Tumores T3 con márgenes positivos o cercanos. Pacientes con más de ganglio con ruptura capsular. Pacientes pN3.

Aparecieron diferencias significativas en el control loco-regional de la enfermedad en función de la categoría RPA, tal como aparece en la siguiente figura.



Posteriormente, el mismo grupo de autores llevó a cabo un estudio multicéntrico de validación de las categorías de riesgo establecidas con el método RPA⁴⁰. Se analizaron un total de 708 pacientes tratados en ocho centros holandeses.

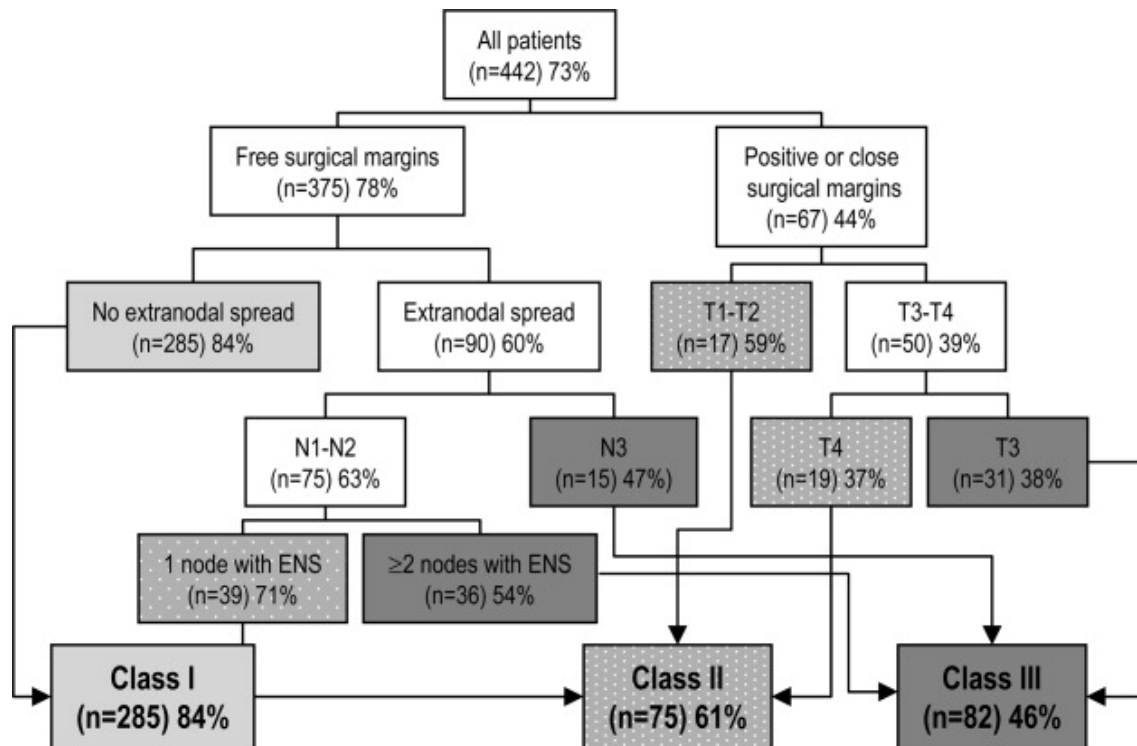
La siguiente figura muestra los resultados correspondientes al control loco-regional de la enfermedad para los pacientes incluidos en este estudio de validación clasificados de acuerdo con los criterios de riesgo RPA.



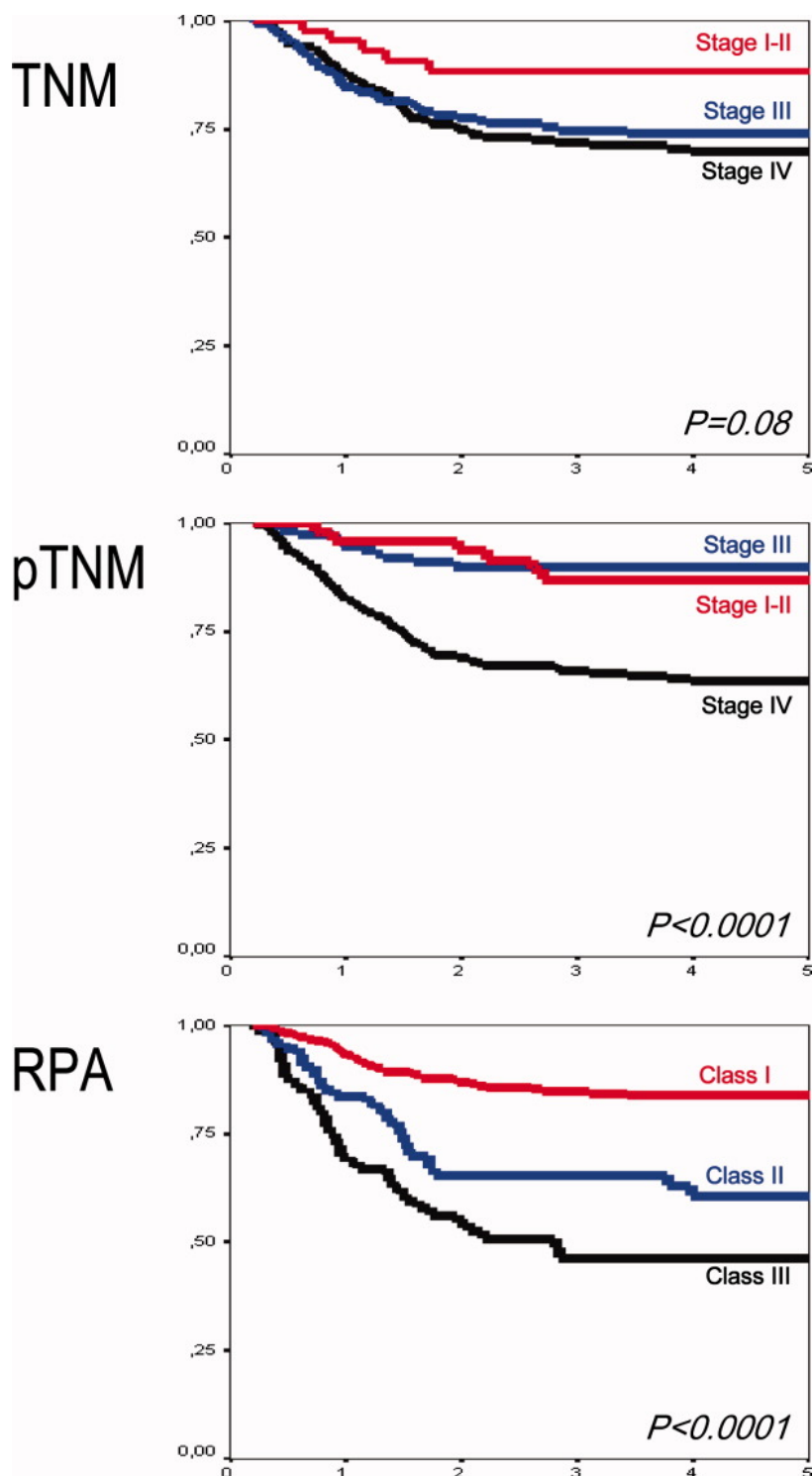
Existieron diferencias significativas en el control loco-regional de la enfermedad de acuerdo con la categoría de riesgo RPA. Considerando como categoría de referencia a los pacientes incluidos en la categoría I, el riesgo relativo de sufrir una recidiva loco-regional de la enfermedad para los pacientes de la categoría II fue de 1.44 (IC 95%: 0.97-2.16) y para los de la categoría III de 2.37 (IC 95%: 1.57-3.57). De acuerdo con los resultados obtenidos, los autores consideran validada la clasificación RPA para la categorización de riesgo de fracaso del tratamiento en los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello tratados con cirugía y radioterapia.

De forma simultánea, en el año 2007, León *et al*⁴¹ llevaron también a cabo un estudio de validación externa de la clasificación RPA propuesta por Langendijk *et al*³⁹ en pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital de Sant Pau de Barcelona. El estudio incluyó la evaluación de 442 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. La siguiente figura muestra los resultados obtenidos en el

control loco-regional al aplicar el árbol de clasificación a los pacientes incluidos en el estudio.



La clasificación en categorías de riesgo en función de la clasificación RPA mostró mejor capacidad de discriminación pronóstica en la supervivencia libre de recidiva loco-regional de la enfermedad que la clasificación TNM y pTNM, tal como muestran las siguientes curvas de supervivencia.

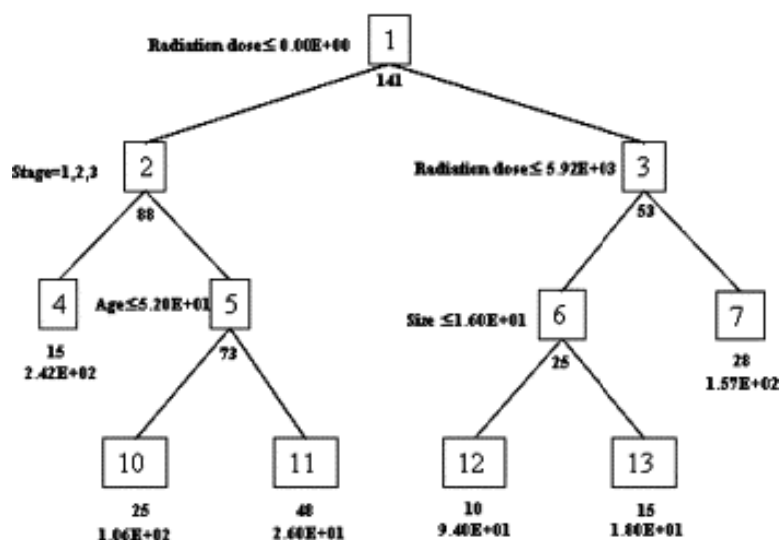


De acuerdo con León *et al*⁴¹, la clasificación en categorías de riesgo RPA definiría a los pacientes candidatos a un tratamiento adyuvante más agresivo con quimio-radioterapia, o bien a medidas de seguimiento más estrictas.

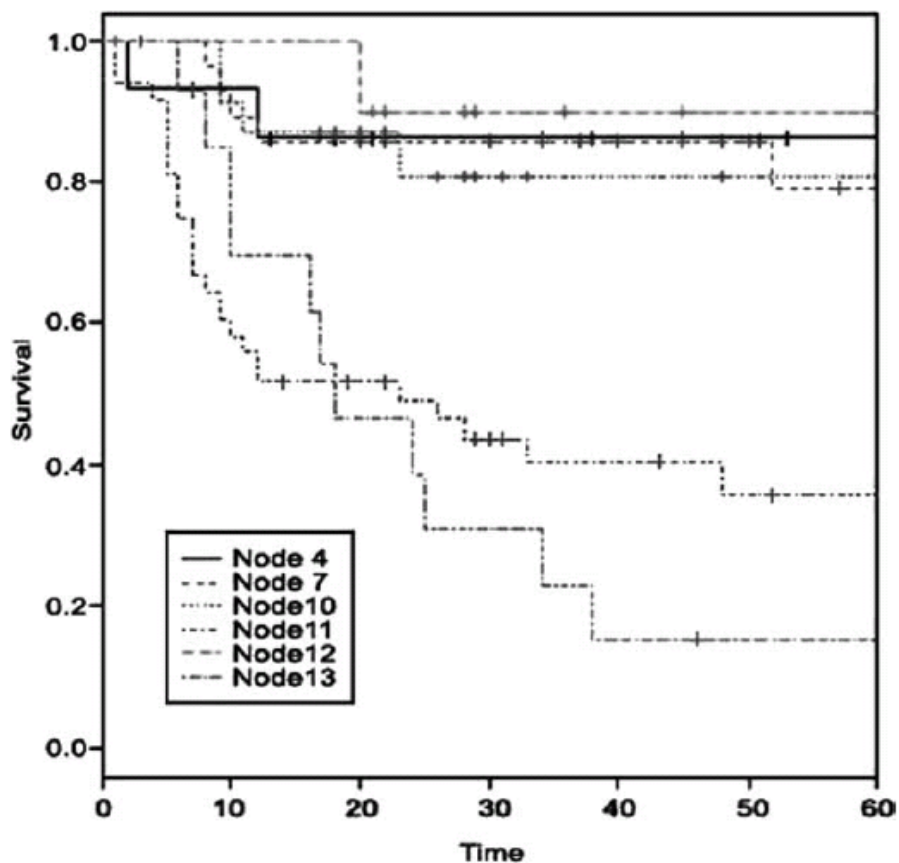
3.- Creación de árboles de clasificación pronóstica en pacientes con carcinomas de la cavidad oral.

Choi *et al*⁴² desarrollaron un árbol de clasificación a partir de una población de 861 pacientes con carcinomas de cavidad oral, considerando la supervivencia libre de enfermedad como el resultado analizado. La población estudiada incluyó tanto pacientes tratados con cirugía como con radioterapia.

De acuerdo con los autores, las variables que contaron con capacidad pronóstica en el desarrollo del árbol de clasificación fueron el tipo de tratamiento realizado (cirugía o radioterapia), el estadiaje tumoral, la dosis de radioterapia recibida, la edad del paciente y el volumen tumoral. La siguiente figura muestra el árbol de clasificación desarrollado por los autores.



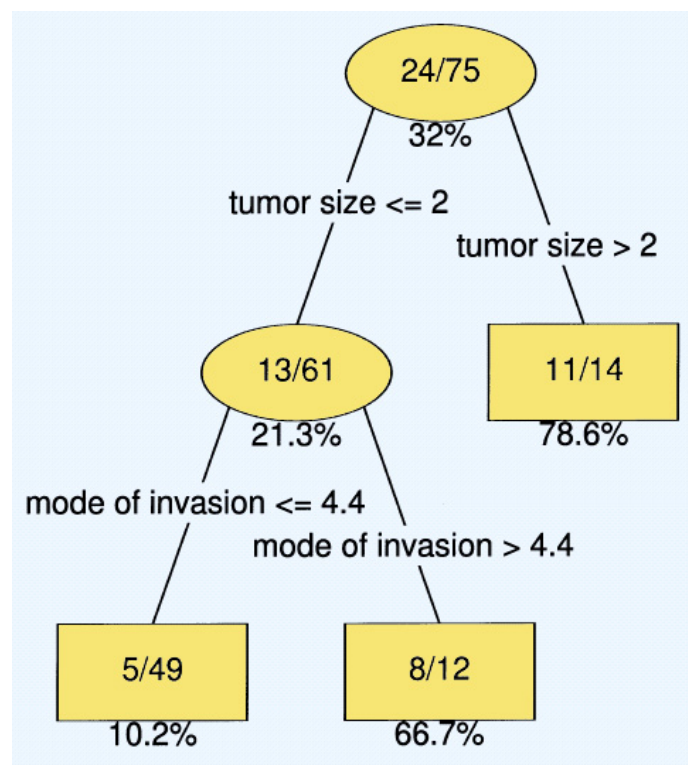
Existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad entre los nodos terminales obtenidos al aplicar el árbol de clasificación pronóstica.



Los nodos 11 y 13, que contaron con un peor pronóstico, correspondieron a pacientes con tumores T4 tratados con cirugía y de más de 52 años de edad, y pacientes tratados con radioterapia con una dosis inferior a 52 Gy y con un tamaño tumoral superior a los 16 cm².

4.- Uso de un árbol de clasificación para determinar la presencia de metástasis ganglionares en carcinomas de la lengua.

Finalmente, Schwarzer *et al*⁴³ llevaron a cabo un estudio en el que desarrollaron un árbol de decisión mediante el método CART (Classification And Regression Tree) para evaluar la presencia de afectación ganglionar en pacientes con carcinomas de lengua, comparando los resultados con los obtenidos con una regresión logística. Las variables incluidas en el modelo CART fueron el tamaño tumoral y la profundidad de la invasión. La siguiente figura muestra el árbol de clasificación con el porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares correspondiente a cada uno de los nodos terminales.



No aparecieron diferencias significativas en la capacidad de predicción de la presencia de metástasis ganglionares en los carcinomas de lengua en función de la utilización del método CART o la regresión logística.

Utilización del método RPA en otros campos

Son muchos los campos en los que han desarrollado métodos de clasificación y de predicción haciendo uso de la técnica de creación de árboles de clasificación utilizando la metodología RPA.

Mann *et al*⁴⁴ presentaron un estudio RPA del riesgo de suicidio teniendo en cuenta los diferentes rasgos de personalidad. Según los autores, la clasificación obtenida contó con una sensibilidad de 73% y especificidad de 80%, superior a la mayoría de algoritmos utilizados para esta tarea. Hellemann *et al*⁴⁵ realizaron un estudio en 315 adictos a la heroína para identificar factores que permitan discriminar de forma precoz los que no seguirán el tratamiento de deshabituación.

Shuster *et al*⁴⁶ propuso una interesante variante sobre las construcciones de árboles, que implica la amalgamación en cada nivel de desarrollo del árbol. Esta aproximación tiene la ventaja de hacer posible la reconstitución de grupos mientras progresamos. La desventaja es que la descripción clínica se vuelve más pesada.

En oncología ginecológica se encuentran numerosos estudios en los que se desarrollan árboles de clasificación pronóstica de acuerdo con la metodología RPA. Coutant *et al*⁴⁷ utilizaron un análisis RPA para predecir las metástasis ganglionares en cáncer de mama. Kohrt *et al*⁴⁸ en un estudio reciente que abarca 15 centros y más de mil pacientes, desarrollaron un árbol para tomar la

decisión de realizar vaciamiento ganglionar axilar en pacientes con cáncer de mama. Incluyeron en el modelo hasta un total de 14 variables tales como el tamaño tumoral, la expresión de ciertos receptores hormonales, la invasión vascular y linfática, y otras. Compararon el sistema de clasificación obtenido con el método del *Memorial Sloan Kettering*, obteniendo resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad comparables. Por su parte, Abu-Rustum *et al*⁴⁹ desarrollaron un modelo de árbol creando diferentes estadios a fin de discriminar los casos en que estaría indicado realizar vaciamientos ganglionares en pacientes con carcinoma de endometrio.

Los modelos basados en creación de árboles se muestran muy útiles en la valoración individual de cada paciente⁵⁰. En un estudio acerca del pronóstico en cáncer de mama, Erlichman *et al.*⁵⁰ demostraron que no mostrar positividad frente a receptores de estrógenos se comportaba como un factor de mal pronóstico, pero poseer receptores estrogénicos no mejoraba el pronóstico si no se acompaña de otros factores (fosfatasa alcalina, ganglios afectados y otros). El análisis RPA permite evaluar de forma adecuada las **interacciones** entre las diferentes variables de forma más eficaz que otras técnicas estadísticas.

Es en el campo de la neurología y la neurocirugía donde encontramos más estudios en los que se ha aplicado la metodología RPA. Se han desarrollado estudios que analizan factores de riesgo y factores pronósticos relacionados con las metástasis^{51,52,53,54} y sobre supervivencia en gliomas según el tratamiento utilizado, ya sea quirúrgico, radioterápico o ambos^{55,56,57}. Dennison *et al*⁵⁸ identificó perfiles de pacientes con Parkinson que son candidatos a terapia rehabilitadora a partir de un estudio RPA.

Rizk *et al*⁵⁹ compararon el modelo de Cox y el de RPA en el pronóstico de los carcinomas escamosos esofágicos, utilizando el estadio RPA para decidir la aplicación de tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia después del tratamiento quirúrgico.

En 2006 Lee *et al*⁶⁰ compararon el estadiaje de pacientes hepatópatas candidatos a trasplante hepático utilizando una regresión de Cox y el método RPA. Se intentaba discriminar los pacientes que son aptos de los que no lo son a partir del valor de distintas variables, como bilirrubina, albúmina, protrombina, encefalopatía y ascitis. Comprobaron como la regresión de Cox mostró mejor capacidad pronóstica que el RPA cuando se trataba con variables continuas, mientras que el RPA se mostró superior al trabajar con variables categóricas.

La técnica de creación de árboles es popular en genética, donde se disponen de muchas variables a estudio y muestras relativamente cortas⁶¹.

Gorelick *et al*⁶² realizaron una comparación entre la regresión logística versus RPA en 852 pacientes pediátricos. El objetivo fue crear un modelo de predicción sobre la necesidad de hospitalizar a los niños en episodios asmáticos agudos. Las conclusiones del estudio fueron que las reglas obtenidas a partir de la técnica RPA representan un método válido de clasificación y fácil de interpretar en una sala de urgencias.

Encontramos también numerosos ejemplos en Cardiología, ya sea para estratificación de pacientes graves en un unidad de dolor torácico⁶³, como para estratificación de factores de riesgo cardiovascular⁶⁴. También en el ámbito cardiológico, Austin⁶⁵ realizó en 2007 un estudio sobre una muestra de 9484 pacientes con la intención de obtener una herramienta de predicción de la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio. Su conclusión fue que

el método de creación de árbol no aportaba ningún beneficio a la clásica regresión logística.

Schmidt *et al*⁶⁶ desarrolló un árbol RPA como modelo pronóstico de la visión después de un trauma ocular abierto, tomando en consideración aspectos de la exploración física y de las características del accidente. Concluyó el árbol de clasificación es un excelente método en la exploración inicial por la facilidad de interpretación.

Por último, Averbook *et al*⁶⁷ realizaron un estudio de factores de extensión del melanoma con árboles RPA, a la vez que los compararon con el análisis de Cox tradicional.

Justificación, Hipótesis y Objetivo

JUSTIFICACIÓN

Existen en la literatura algunos estudios que desarrollan la metodología de creación de árboles de clasificación pronóstica en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, si bien lo hacen de forma restringida a pacientes sometidos a un tipo determinado de tratamiento o con una localización específica. Por otro lado, en estos estudios en los cuales se evalúan los árboles de clasificación no se lleva a cabo una comparación entre los resultados obtenidos con este método estadístico y técnicas clásicas como los análisis de riesgos proporcionales de Cox

HIPÓTESIS

Los métodos generadores de árboles ofrecen unos resultados que pueden ser diferentes a los obtenidos mediante análisis convencionales de estadística bayesiana en el estudio de los factores pronósticos de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, permitiendo encontrar variables con capacidad pronóstica que no aparecen en el estudio multivariante.

OBJETIVO

El principal objetivo del presente estudio es llevar a cabo una comparación de los factores de riesgo que se obtienen a partir de un método estadístico clásico, como el modelo de riesgos proporcionales de Cox, y los resultados que se obtienen con un modelo de generación de árboles en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Como objetivos secundarios se consideran:

- Desarrollar un método de clasificación pronóstica para los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello mediante la metodología RPA, comparando sus resultados con los obtenidos de acuerdo con la clasificación TNM.
- Evaluar los factores con capacidad pronóstica que, a partir del análisis de los resultados obtenidos, podría considerarse necesario incluir en la valoración de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en futuras ediciones del TNM.

Material y Métodos

MUESTRA DE ESTUDIO

Los datos utilizados se obtuvieron de forma retrospectiva a partir de la información recogida de forma prospectiva y contenida en una base de datos oncológica del servicio de ORL del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, y que incluye datos referentes a las características epidemiológicas, de tratamiento y seguimiento de la totalidad de pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en dicho centro a partir del año 1985⁶⁸

En el presente estudio se incluyeron todos los pacientes con carcinoma escamoso diagnosticados y tratados entre 1985-2005 y que cumplieron los criterios de inclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico mediante biopsia de carcinoma escamoso de las siguientes localizaciones: cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe o varias de éstas localizaciones de forma sincrónica.
- Contar con un periodo de seguimiento superior a los dos años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se consideró como criterio de exclusión un período de seguimiento inferior a dos años en ausencia de recidiva local, regional o a distancia de la enfermedad.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el periodo de estudio fueron diagnosticados en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau un total de 3,427 pacientes con carcinomas escamosos localizados en cavidad oral, oro-hipofaringe o laringe.

Se excluyeron 54 pacientes por tener un periodo de control inferior a los dos años desde el tratamiento del tumor en ausencia de recidiva local, regional o a distancia del tumor. El presente estudio se realizó, en consecuencia, con un total de 3,373 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados.

En el momento de cierre del estudio, 21 pacientes se encontraban con enfermedad a nivel local, regional o a distancia. A efectos de cálculo de supervivencia, la totalidad de éstos pacientes fueron considerados como fallecidos como consecuencia de la evolución del tumor con fecha del último control.

En relación al control del carcinoma escamoso de cabeza y cuello:

- 2,268 pacientes (67%) no habían presentado ninguna recidiva local o ganglionar de la enfermedad
- 597 pacientes (18%) habían presentado una recidiva local exclusiva
- 214 pacientes (6%) habían presentado una recidiva ganglionar exclusiva
- 294 (9%) pacientes habían presentado una recidiva local y ganglionar de la enfermedad

En ausencia de una recidiva local o regional, un total de 268 pacientes (8%) sufrieron la aparición de metástasis a distancia.

VARIABLE RECOGIDAS

Para la elaboración del presente estudio se recogieron las siguientes variables:

-Edad: categorizada en los siguientes grupos:

- Menor de 50 años
- Entre 50 y 60 años
- Entre 60 y 70 años
- Mayor de 70 años

-Sexo: masculino o femenino.

-Tabaquismo: consumo previo al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello clasificado según las siguientes categorías de consumo:

- No fumador
- Fumador de menos de 20 cigarrillos al día
- Fumador de más de 20 cigarrillos al día

-Enolismo, consumo previo al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello clasificado según las siguientes categorías de consumo:

- No bebedor habitual
- Bebedor moderado (menos de 80 gramos de alcohol al día)
- Bebedor importante (más de 80 gramos de alcohol al día)

-Grado de diferenciación histológica del tumor.

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Mal diferenciado

-Localización del tumor

- Cavidad oral
- Orofaringe
- Hipofaringe
- Supraglotis
- Glotis (subglotis)
- Varias localizaciones simultáneas

-Categoría T

-Categoría N

-Categoría M

Los pacientes fueron clasificados en el momento del diagnóstico por un Comité Oncológico de acuerdo con la 6ª edición del TNM (UICC/AJCC). Dicho Comité está compuesto por un otorrinolaringólogo, un oncólogo y un radioterapeuta, con el asesoramiento ocasional de un radiólogo y /o un patólogo. Aquellos casos en que los pacientes fueron susceptibles de cambios en el estadiaje debido a cambios en las definiciones del sistema de clasificación TNM, fueron revisados y re-estadiados de acuerdo con los criterios de la 6ª edición del TNM².

A efectos de cálculo en el análisis multivariante y en el análisis RPA , los pacientes con un carcinoma in situ (Tis) fueron incluidos dentro de la categoría de pacientes T1.

- Tipo de tratamiento

Un porcentaje de pacientes incluidos en el estudio siguió tratamiento paliativo, consistente en la administración de quimioterapia o radioterapia sin finalidad curativa, o bien medidas de soporte. De los pacientes tratados con intención

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

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

En función del esquema de tratamiento realizado, se categorizó a los pacientes a tratamiento:

- Paliativo
- Cirugía
- Radioterapia (incluyendo la quimio-radioterapia)

- Cirugía + Radioterapia

- **Control al finalizar el estudio.** En el momento de cierre del estudio, se consideró a los pacientes como pertenecientes a una de las siguientes categorías:

- Vivo
- Vivo con segunda neoplasia
- Éxitus

- **Causa de éxitus.** Para los pacientes fallecidos, se contemplaron las siguientes causas de muerte:

- Muerte por el tumor a estudio (tumor índice)
- Muerte de causa no oncológica
- Muerte por segunda neoplasia

- **Puntuación de Karnofsky.** Utilizado como índice del estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello⁶⁹.

- 90 %: El paciente es capaz de llevar a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves.
- 80%: El paciente es capaz de mantener una actividad normal con esfuerzo. Presenta algunos signos o síntomas morbosos.
- $\leq 70\%$: El paciente no es apto para el trabajo. Capaz de vivir en la casa, satisfacer la mayoría de sus necesidades. Necesita una ayuda de importancia variable (se incluyen deterioros más importantes del estado general).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables cuantitativas se describieron utilizando la media y la desviación estándar. Las variables categóricas se describieron utilizando la frecuencia absoluta y relativa. Se utilizó el test de chi-cuadrado en el análisis de la relación entre variables categóricas.

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se realizaron curvas de supervivencia actuarial de acuerdo con el método de Kaplan-Meier comparando los grupos mediante el test log-rank. Los datos se expresaron mediante la supervivencia a los cinco y años y el intervalo de confianza del 95%, presentando además el gráfico de la curva de supervivencia correspondiente.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante se efectuó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, utilizando como variable dependiente la supervivencia observada, ajustada, y la supervivencia libre de recidiva local o regional de la enfermedad.

Se incluyeron como variables independientes en el modelo todas las siguientes variables: edad, sexo, tabaquismo, enolismo, puntuación en la escala de Karnofsky, grado de diferenciación histológica, localización del tumor, categoría T, categoría N y categoría M. La totalidad de variables fue incluida

como de tipo categórico. El método utilizado fue el modelo fijo. El valor de significación estadística aceptado fue $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, ILL. USA).

RPA

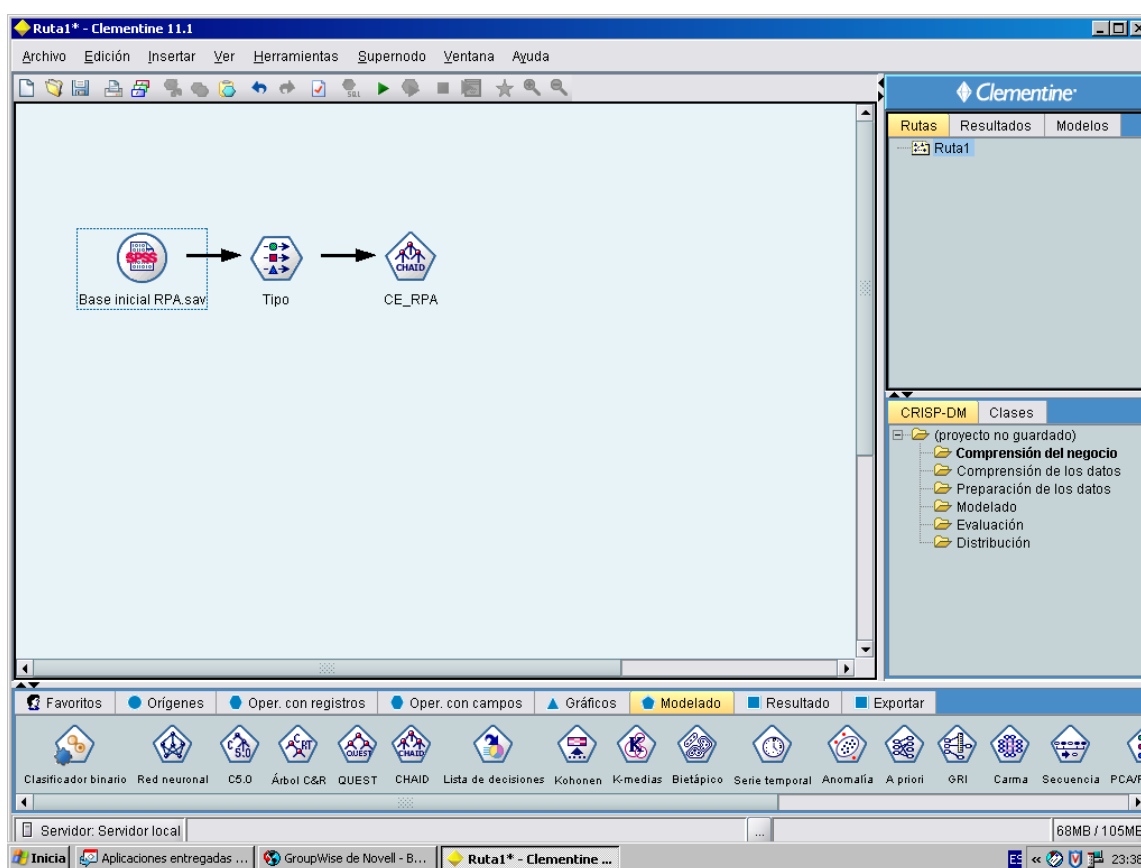
El estudio estadístico con el método RPA se realizó mediante el Nodo CHAID exhaustivo. El nodo CHAID (del inglés ***CHI-squared Automatic Interaction Detection***), es un método de clasificación para generar árboles de decisión mediante valores estadísticos de Chi-cuadrado para identificar divisiones óptimas.

CHAID examina en primer lugar las tablas de tabulación cruzada entre las distintas variables predictivas y los resultados para después comprobar la significación mediante una comprobación de independencia de Chi-cuadrado. Si varias de éstas relaciones son estadísticamente significativas, se selecciona el predictor con mayor relevancia (la de valor "p" más pequeño). Si el predictor cuenta con más de dos categorías, se compararán y se contraerán las que no presenten diferencias en los resultados. Para ello, se unirá el par de categorías que presenten menor diferencia, y así sucesivamente. Este proceso de fusión de categorías se detiene cuando todas las categorías restantes difieren entre sí en el nivel de comprobación especificado.

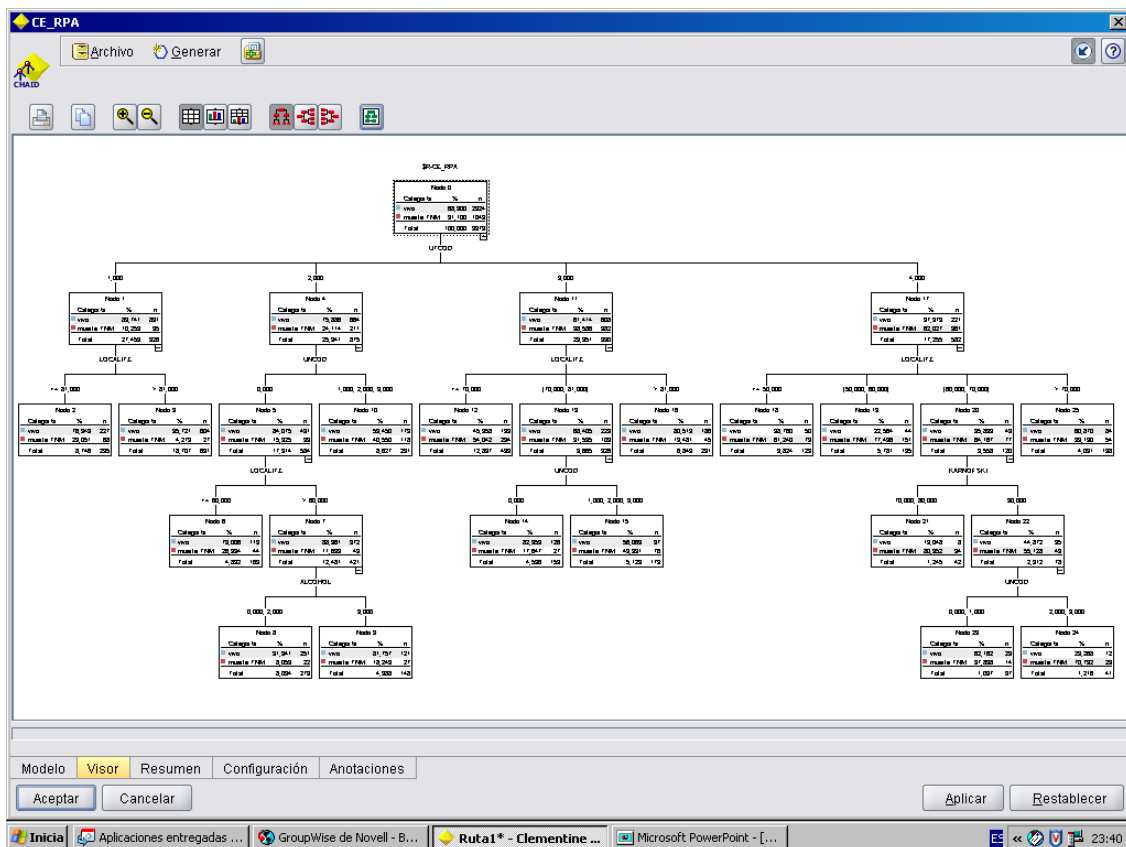
CHAID exhaustivo es una modificación de CHAID que examina con mayor precisión todas las divisiones posibles para cada predictor. A diferencia del análisis CART, el nodo CHAID posee la ventaja de generar árboles no binarios, por lo que algunas divisiones generarán más de dos ramas.

Se realizó el estudio con el paquete estadístico SPSS Clementine 10.1 para Windows (SPSS Inc, Chicago, ILL. USA). Las figuras siguientes muestran el proceso de elaboración del estudio RPA a partir del programa estadístico especificado.

1.- Elaboración de una ruta de programación definida a partir de la obtención de los datos, la asignación del tipo de datos correspondiente a cada una de las variables incluida en el estudio, y el tipo de modelado asignado a la ruta.

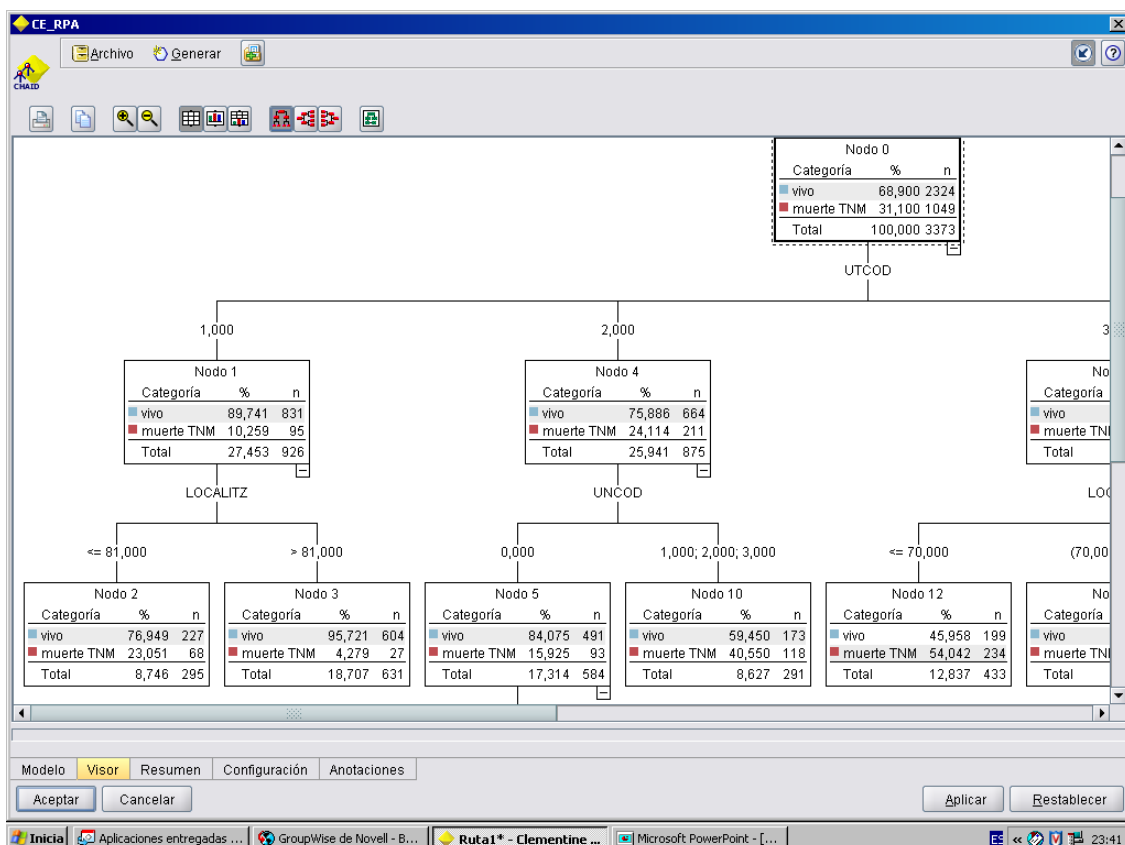


2.- Obtención de un árbol de clasificación RPA definido a partir de una variable dependiente (muerte debida a la evolución tumoral), y como variables independientes: edad, sexo, tabaquismo, enolismo, puntuación en la escala de Karnofsky, grado de diferenciación histológica, localización del tumor, categoría T, categoría N y categoría M. La totalidad de variables fue incluida como de tipo categórico.

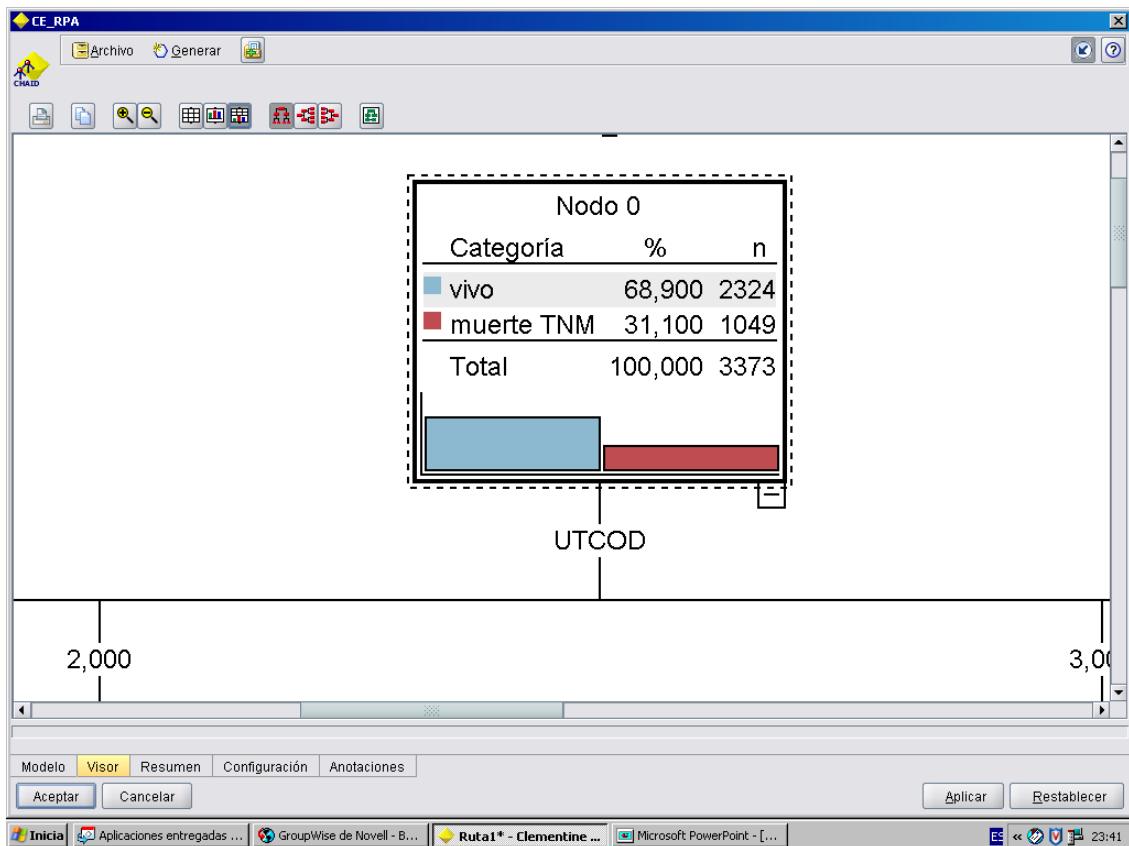


Se utilizó el modelo automatizado, sin una asignación específica de costes, y sin asignar una limitación en la profundidad de los niveles por debajo de la raíz.

3.- Detalles de la información ofrecida en cada uno de los nodos: variable de división del nodo, categorías correspondientes a cada una de las ramas de división.



4.- Información correspondiente a cada uno de los nodos obtenidos por el modelo: número de pacientes incluidos en cada nodo y porcentaje en la distribución de los pacientes en función de la variable dependiente (en este caso la muerte derivada del tumor de cabeza y cuello).



COMPARACIÓN DE LOS MÉTODOS DE CLASIFICACIÓN TNM Y RPA

Se llevó a cabo una comparación de los resultados obtenidos al clasificar los pacientes de acuerdo con la clasificación TNM y la correspondiente al modelo RPA obtenido al considerar la supervivencia ajustada como variable dependiente.

Para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizaron los criterios de homogeneidad intraestadio (*hazard consistency*), heterogeneidad entre las curvas de supervivencia (*hazard discrimination*), y de análisis en la distribución de los pacientes entre las diferentes categorías (*balance*), de acuerdo con los criterios propuestos por Groome *et al*^{36,37,38}.

HOMOGENEIDAD (*HAZARD CONSISTENCY*).

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

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

función del número de pacientes incluidos en cada cálculo mensual de supervivencia, de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$C1_{sg, ty} = abs(s_{g, ty} - s_{sg, ty}) * \frac{pt_{sg, ty}}{\sum_{y=1}^{60} pt_{sg, ty}}$$

$$C2_{sg} = \left(\sum_{y=1}^{60} C1_{sg, ty} \right) * \frac{\sum_{y=1}^{60} pt_{sg, ty}}{\sum_{y=1}^{60} pt_{g, ty}}$$

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

$$M1 = \sum_{g=1}^G C3_g$$

ty: intervalos mensuales.

s: valor de supervivencia para un determinado intervalo.

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

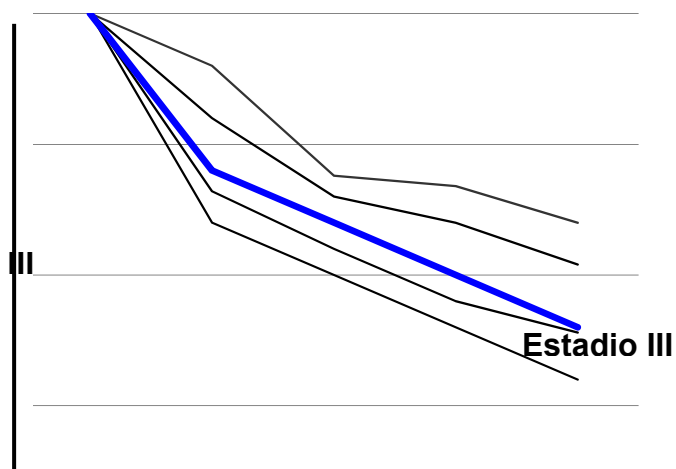
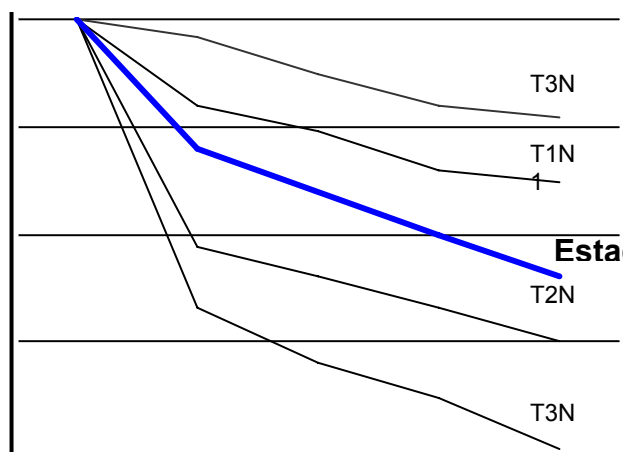
sg: indica las categorías T, N y M.

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

G: número de estadios de cada sistema clasificación.

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

Σ: sumatorio

A. Ejemplo no homogeneidadB. Ejemplo homogeneidad

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

HETEROGENEIDAD (HAZARD DISCRIMINATION).

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

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

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

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

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

t_y : intervalos mensuales.

s : valor de supervivencia para un determinado intervalo.

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

sg : indica las categorías T, N y M.

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

G : número de estadios de cada sistema clasificación.

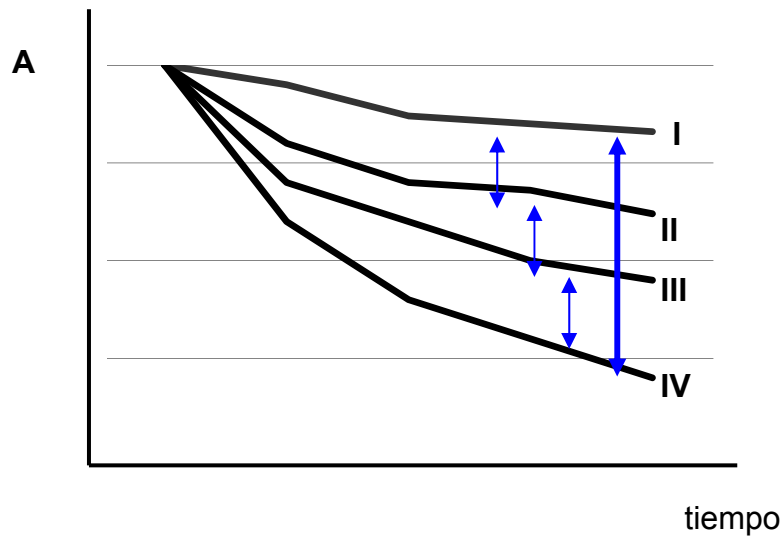
ns : indica el número de categorías TNM en cada estadio(g).

Σ : sumatorio

\prod : Producto continuo

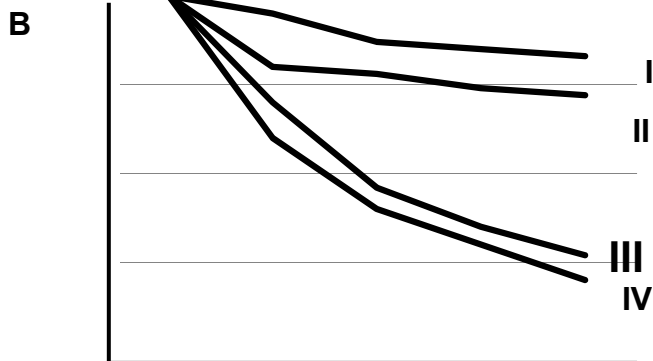
Distribución heterogénea entre estadios

Supervivencia

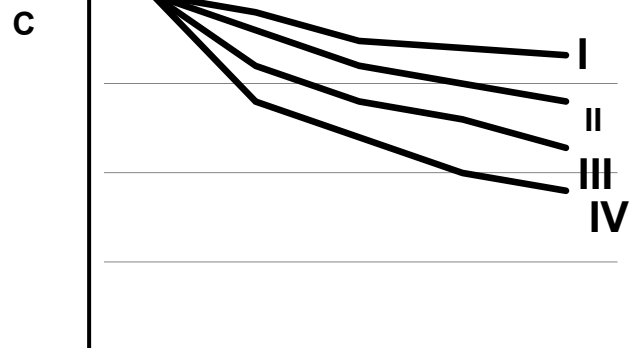


Distribuciones no heterogéneas entre estadios

Supervivencia



Supervivencia



Ausencia de la regularidad

Amplitud de distribución disminuida

La figura A muestra una correcta heterogeneidad entre estadios, pues la diferencia entre el estadio con mejor pronóstico (I) y el estadio con peor pronóstico (IV) es alta y todos los estadios están distanciados

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

DISTRIBUCIÓN (*BALANCE*)

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

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

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

s: valor de supervivencia para un determinado intervalo.

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

sg: indica las categorías T, N y M.

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

G: número de estadios de cada sistema clasificación.

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

Σ : sumatorio

El desarrollo de los programas para calcular la homogeneidad intraestadio, la heterogeneidad interestadio, y el balance fue realizado con el programa SPSS versión 15.0 para Windows.

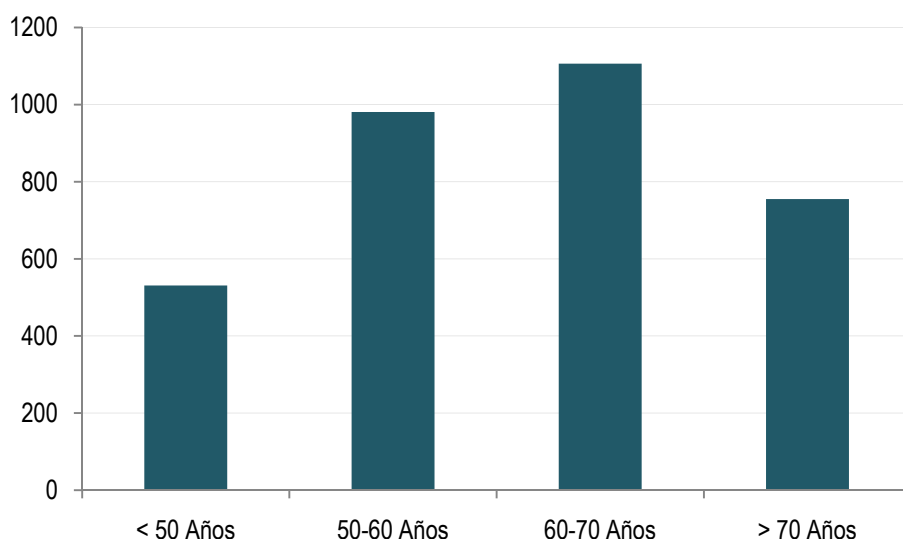
En el Anexo muestra un ejemplo del programa en sintaxis SPSS utilizado para calcular los parámetros de *hazard consistency*, *hazard discrimination* y *balance* para la clasificación de los pacientes de acuerdo con los parámetros obtenidos en la determinación RPA para la supervivencia actuarial ajustada.

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Los 3373 pacientes incluidos en el estudio mostraron las siguientes características.

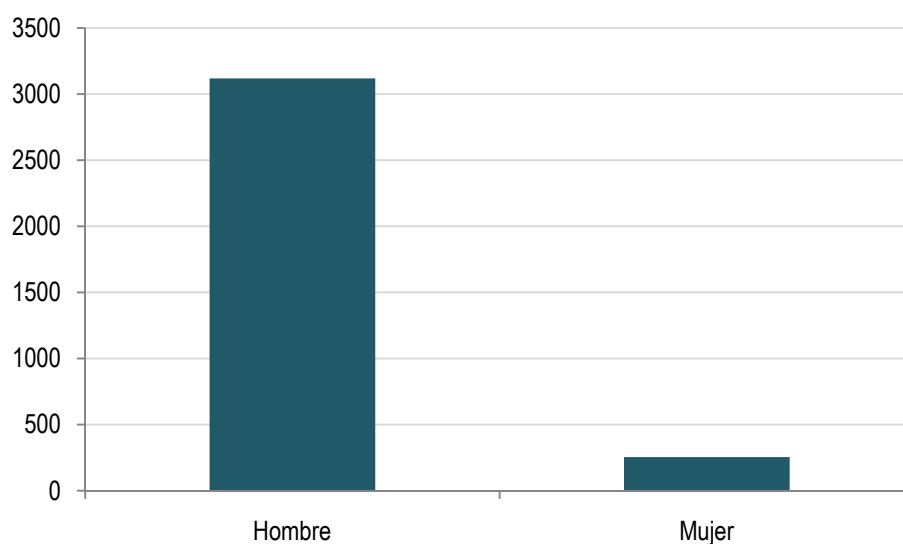
VARIABLES DEMOGRÁFICAS

La **edad** media de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 61.4 años (desviación estándar de 11.0 años) con un rango comprendido entre 19 y 93 años. El siguiente histograma muestra la distribución por edades del conjunto de pacientes analizados.



| | Nº Casos | Porcentaje |
|--------------|-------------|-------------|
| < 50 Años | 531 | 15,7% |
| 50-60 Años | 981 | 29,1% |
| 60-70 Años | 1106 | 32,8% |
| > 70 Años | 755 | 22,4% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

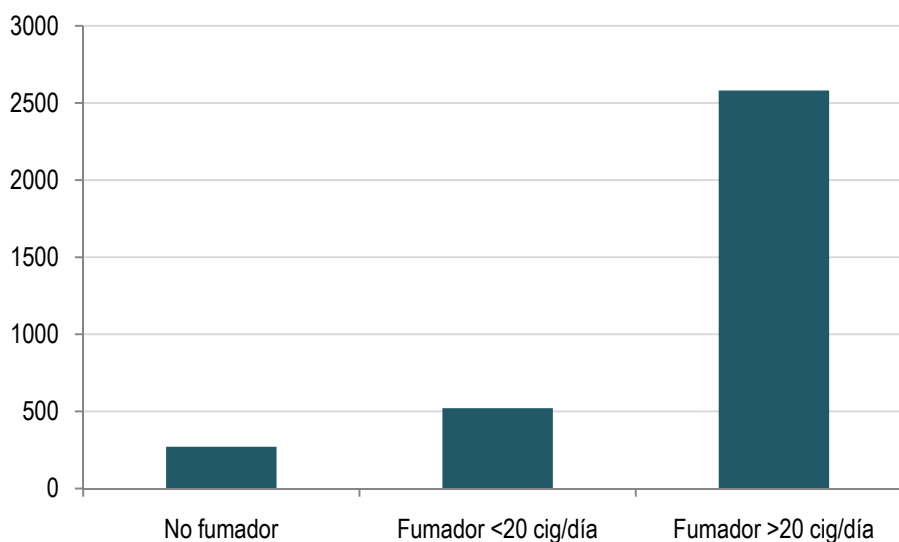
Un 92.5% de los pacientes eran varones (n= 3,119) y el 7.5 % mujeres (n= 254), demostrando el claro predominio del **sexo masculino** en las cuatro principales localizaciones de cabeza y cuello para los carcinomas escamosos.



| | Nº Casos | Porcentaje |
|--------------|-------------|-------------|
| Hombre | 3119 | 92,5% |
| Mujer | 254 | 7,5% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

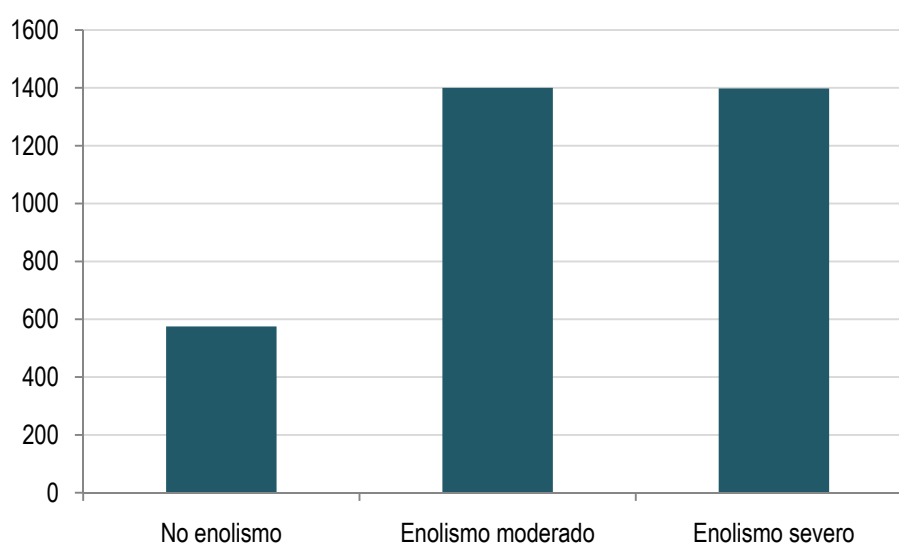
VARIABLES DE FACTORES DE RIESGO Y CLÍNICAS

El histograma y la tabla muestran la distribución en los consumos de tabaco previos al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello de acuerdo con las categorías descritas anteriormente. No se dispuso de información referente a la persistencia en el consumo de tabaco tras el tratamiento del tumor.



| | Nº Casos | Porcentaje |
|---------------------|-------------|-------------|
| No fumador | 271 | 8,0% |
| Fumador <20 cig/día | 521 | 15,4% |
| Fumador >20 cig/día | 2581 | 76,5% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

El histograma y la tabla muestran la distribución en los consumos de alcohol previos al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello de acuerdo con las categorías descritas anteriormente. No se dispuso de información referente a la persistencia en el consumo de alcohol tras el tratamiento del tumor.

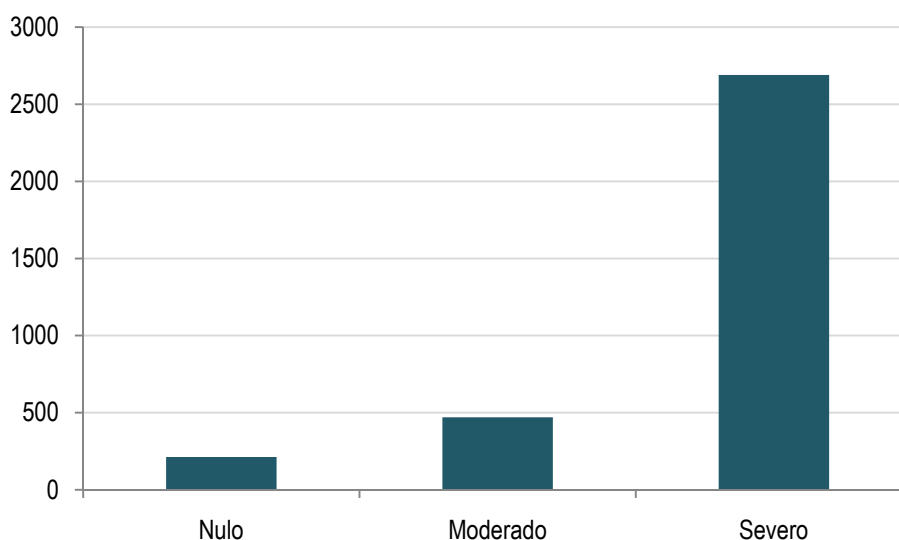


| | NºCasos | Porcentaje |
|-------------------|-------------|-------------|
| No enolismo | 575 | 17,0% |
| Enolismo moderado | 1400 | 41,5% |
| Enolismo severo | 1398 | 41,4% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

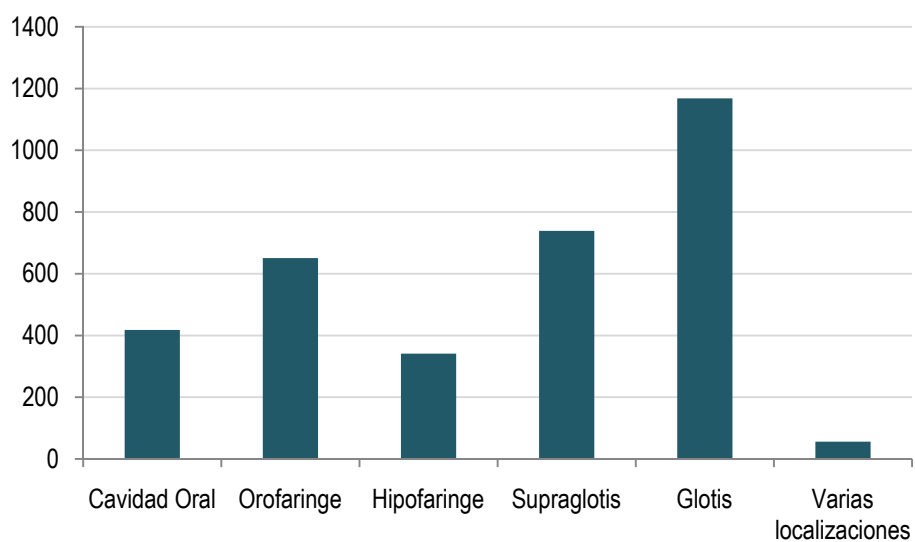
La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con las categorías en los consumos conjuntos de tabaco y alcohol.

| | | ALCOHOL | | | |
|--------|------------|------------|--------------|--------------|-------|
| | | No consumo | Moderado | Severo | Total |
| TABACO | No consumo | 213 (6.3%) | 51 (1.5%) | 7 (0.2%) | 271 |
| | Moderado | 110 (3.3%) | 309 (9.2%) | 102 (3.0%) | 521 |
| | Severo | 252 (7.5%) | 1040 (30.8%) | 1289 (38.2%) | 2581 |
| | Total | 575 | 1400 | 1398 | 3,373 |

Del total de pacientes, un 6.3% no contaron con el antecedente de consumo de tóxicos. Un 14% contaron con el antecedente de una exposición a tóxicos que podría considerarse como moderada (consumos moderados de tabaco y/o alcohol). Finalmente, una mayoría de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, un total del 79.7% de la población incluida en el estudio, reconocían una exposición severa a tabaco y/o alcohol.

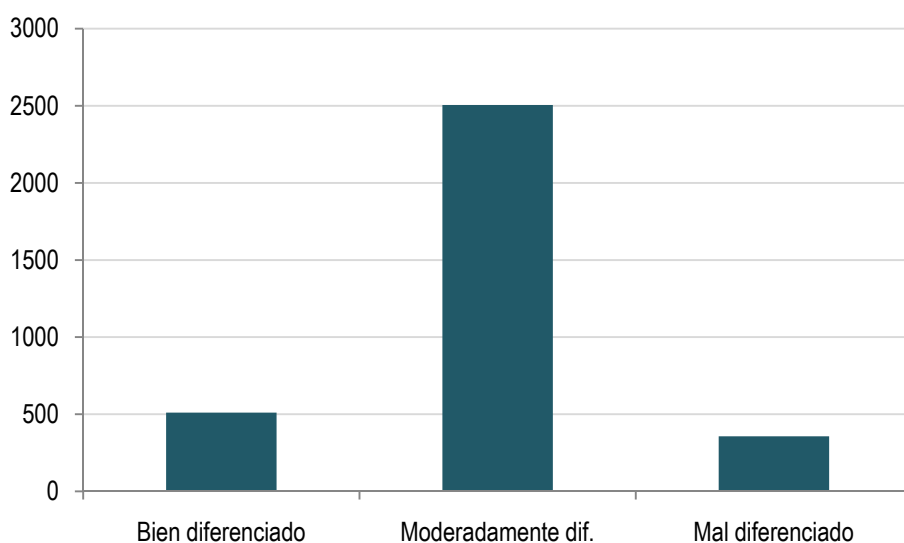


Por localizaciones la laringe representó más de la mitad de la población estudiada, seguida de la orofaringe, la cavidad oral y la hipofaringe, tal como queda expuesto en el siguiente histograma y tabla.



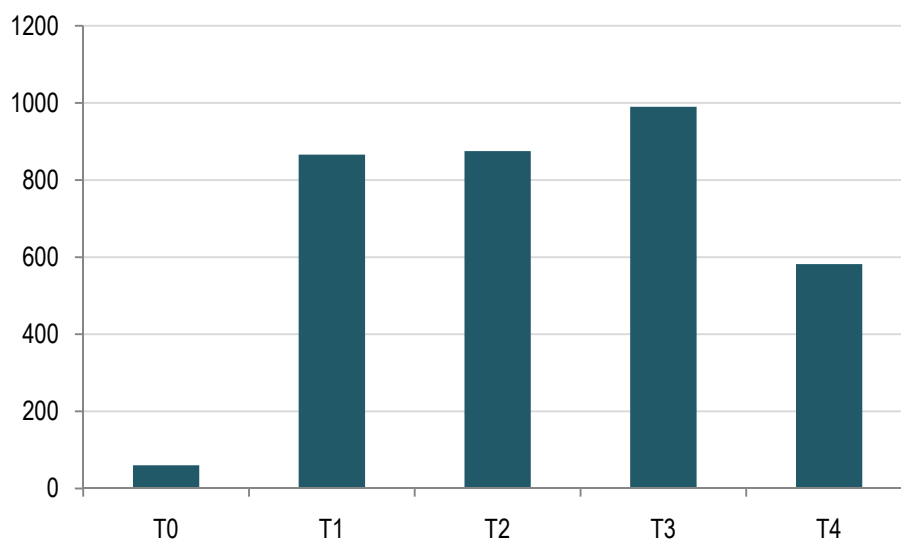
| | Nº Casos | Porcentaje |
|-----------------------|-------------|-------------|
| Cavidad Oral | 418 | 12,4% |
| Orofaringe | 651 | 19,3% |
| Hipofaringe | 341 | 10,1% |
| Supraglotis | 739 | 21,9% |
| Glottis | 1168 | 34,6% |
| Varias localizaciones | 56 | 1,7% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

En relación a las características histológicas del tumor, existió un predominio marcado de los pacientes con carcinomas moderadamente diferenciados, frente a los pacientes con carcinomas bien diferenciados y los pacientes con carcinomas mal diferenciados o indiferenciados, tal como aparece en el siguiente histograma y tabla.



| | Nº Casos | Porcentaje |
|--------------------|-------------|-------------|
| Bien diferenciado | 511 | 15,1% |
| Moderadamente dif. | 2505 | 74,3% |
| Mal diferenciado | 357 | 10,6% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

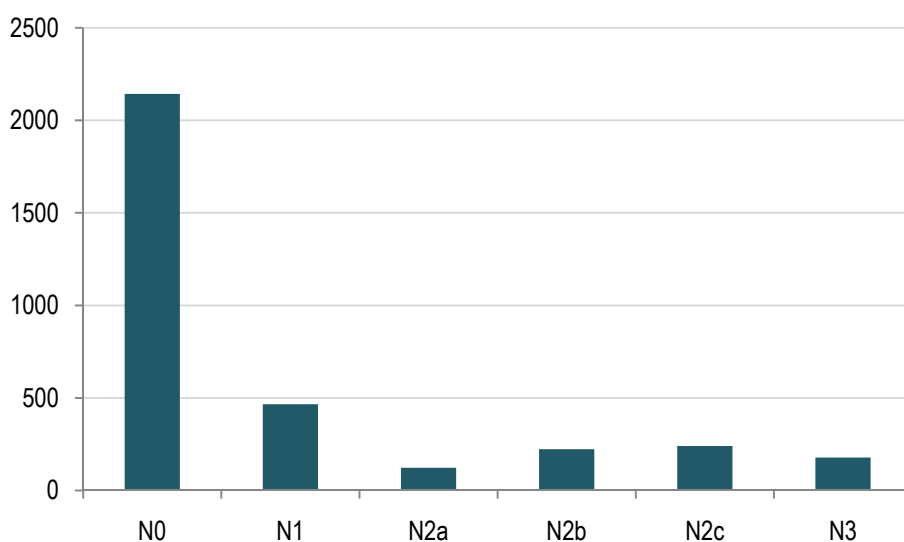
El histograma y tabla que aparecen a continuación muestran la distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función de su categoría de extensión local T.



| | Nº Casos | Porcentaje |
|--------------|-------------|-------------|
| T0 | 60 | 1,8% |
| T1 | 866 | 25,7% |
| T2 | 875 | 25,9% |
| T3 | 990 | 29,4% |
| T4 | 582 | 17,3% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

El histograma y tabla siguientes muestran la distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función de su categoría de extensión a nivel regional

N.



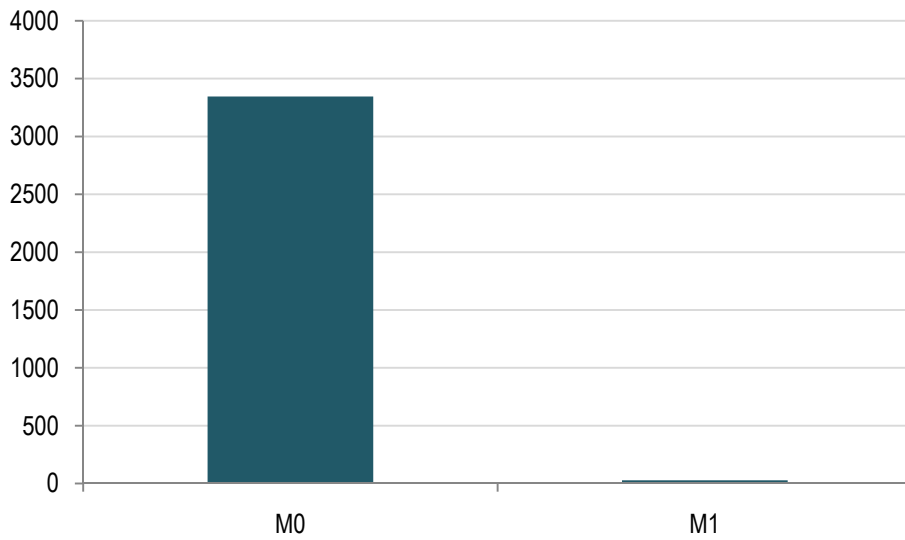
| | Nº Casos | Porcentaje |
|--------------|-------------|-------------|
| N0 | 2143 | 63,5% |
| N1 | 466 | 13,8% |
| N2a | 123 | 3,6% |
| N2b | 223 | 6,6% |
| N2c | 240 | 7,1% |
| N3 | 178 | 5,3% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

Existió una correlación significativa entre el grado de extensión local del tumor (T) y la extensión a nivel ganglionar (N), tal como se muestra en la siguiente tabla (Chi-cuadrado, $P > 0.0001$).

| | | Categoría N | | | | Total |
|-------|---|-------------|-------|-------|-------|--------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Cat.T | 1 | 849 | 24 | 35 | 18 | 926 |
| | | 91,7% | 2,6% | 3,8% | 1,9% | 100,0% |
| | 2 | 584 | 126 | 127 | 38 | 875 |
| | | 66,7% | 14,4% | 14,5% | 4,3% | 100,0% |
| | 3 | 499 | 196 | 239 | 56 | 990 |
| | | 50,4% | 19,8% | 24,1% | 5,7% | 100,0% |
| | 4 | 211 | 120 | 185 | 66 | 582 |
| | | 36,3% | 20,6% | 31,8% | 11,3% | 100,0% |
| Total | | 2143 | 466 | 586 | 178 | 3373 |
| | | 63,5% | 13,8% | 17,4% | 5,3% | 100,0% |

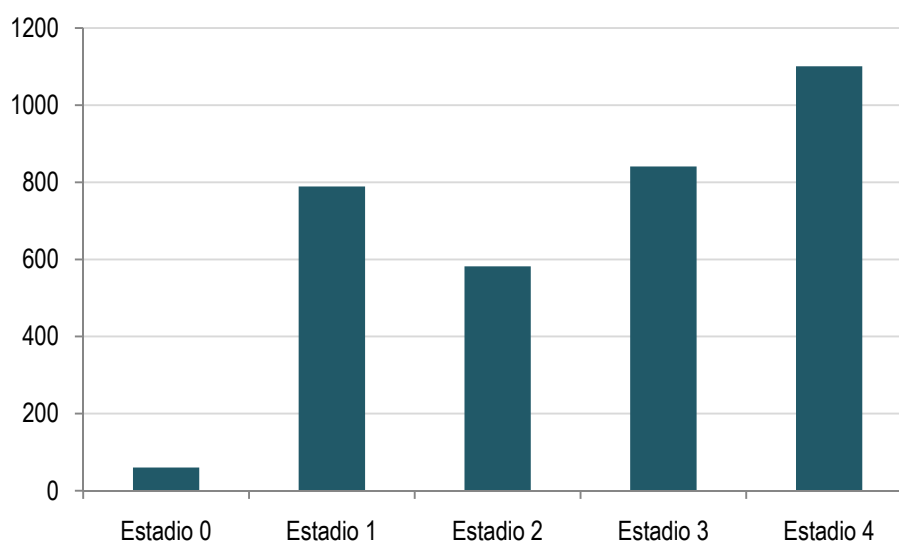
Tabla de contingencia Categoría Tx Categoría N

Finalmente, sólo un 0.8% de los pacientes incluidos en el estudio contaban con la presencia de metástasis a distancia en el momento de diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello.



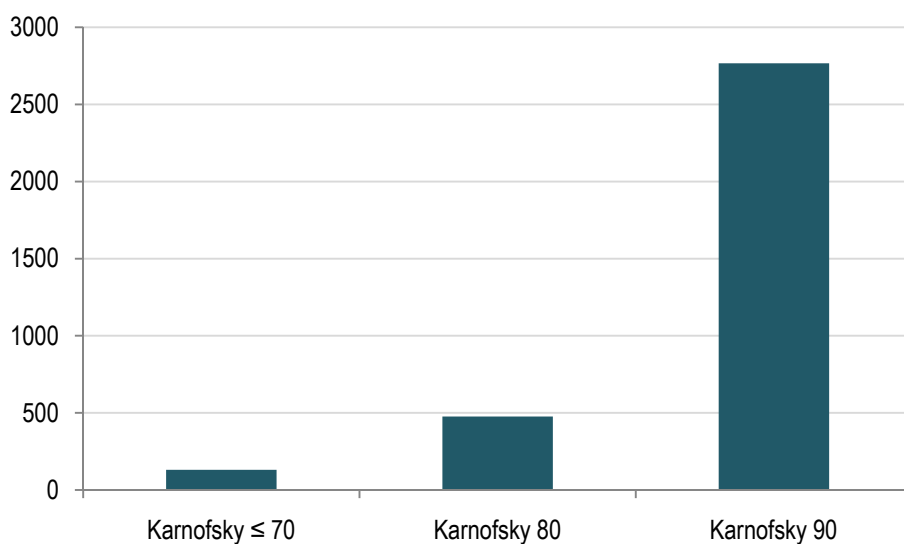
| | Nº Casos | Porcentaje |
|--------------|-------------|-------------|
| M0 | 3345 | 99,17% |
| M1 | 28 | 0,83% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

El histograma y la tabla que aparecen a continuación muestran la distribución por estadios de acuerdo a la clasificación TNM de los pacientes incluidos en el estudio. Puede apreciarse como se produjo una distribución bastante equilibrada de los pacientes entre los diferentes estadios.



| | Nº Casos | Porcentaje |
|--------------|-------------|-------------|
| Estadio 0 | 60 | 1,8% |
| Estadio 1 | 789 | 23,4% |
| Estadio 2 | 582 | 17,3% |
| Estadio 3 | 841 | 24,9% |
| Estadio 4 | 1101 | 32,6% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

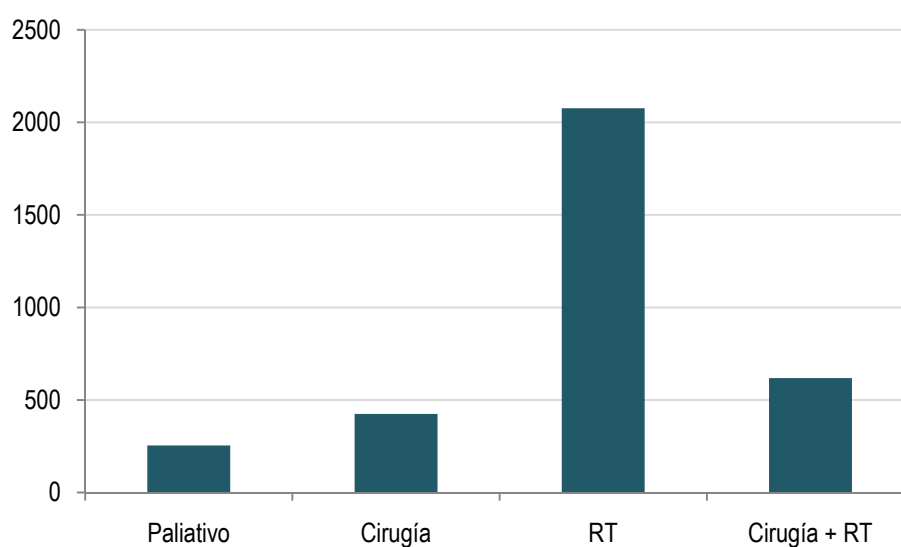
Finalmente, se analizó el estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello de acuerdo con el índice de Karnofsky. Una gran mayoría de pacientes contó con unos porcentajes elevados en la valoración del estado general de acuerdo con dicho índice.



| | Nº Casos | Porcentaje |
|----------------|-------------|-------------|
| Karnofsky ≤ 70 | 131 | 3,9% |
| Karnofsky 80 | 476 | 14,1% |
| Karnofsky 90 | 2766 | 82,0% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

VARIABLES DE TRATAMIENTO

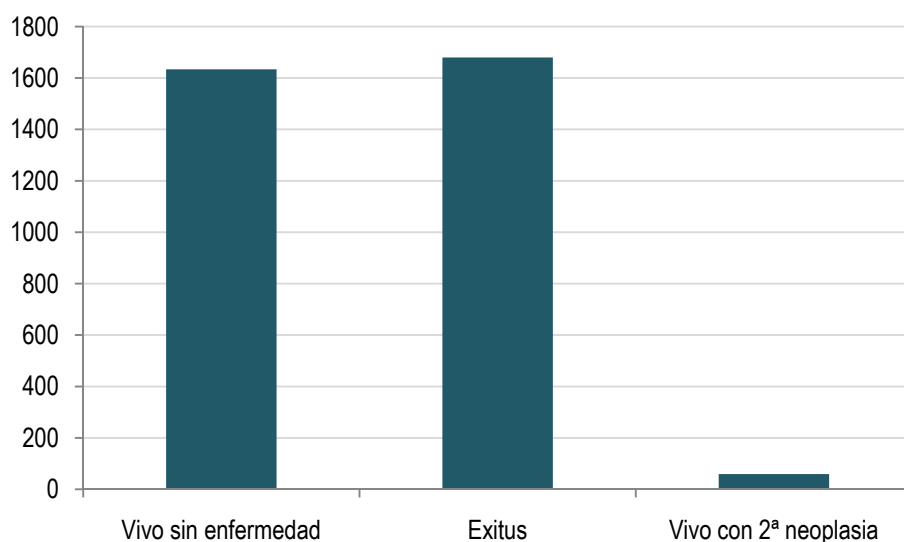
Se muestra a continuación la distribución de los pacientes en base al tipo de tratamiento utilizado. Un total de 1376 pacientes (41%) iniciaron tratamiento con quimioterapia de inducción con intención radical o paliativa. En 159 de los pacientes tratados con radioterapia, el tratamiento incluyó quimioterapia de forma concomitante.



| | Nº Casos | Porcentaje |
|--------------|-------------|-------------|
| Paliativo | 254 | 7,5% |
| Cirugía | 425 | 12,6% |
| RT | 2076 | 61,5% |
| Cirugía + RT | 618 | 61,5% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

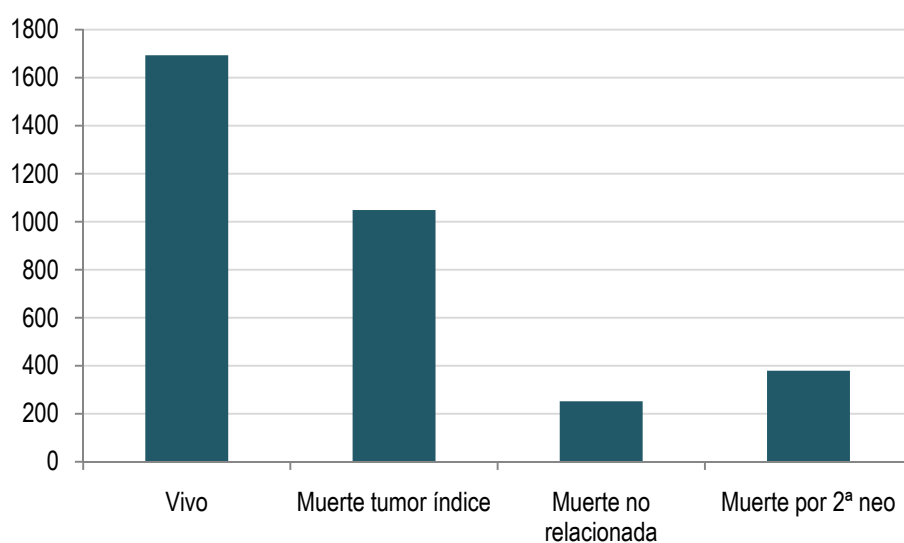
CONTROL

En el momento del cierre del estudio un 50% de los pacientes habían fallecido, un 2% se encontraban vivos con una segunda neoplasia, y el resto aparecían como vivos y sin enfermedad con fecha del último control.



| | Nº Casos | Porcentaje |
|-----------------------|-------------|-------------|
| Vivo sin enfermedad | 1634 | 48,4% |
| Exitus | 1680 | 49,8% |
| Vivo con 2ª neoplasia | 59 | 1,7% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

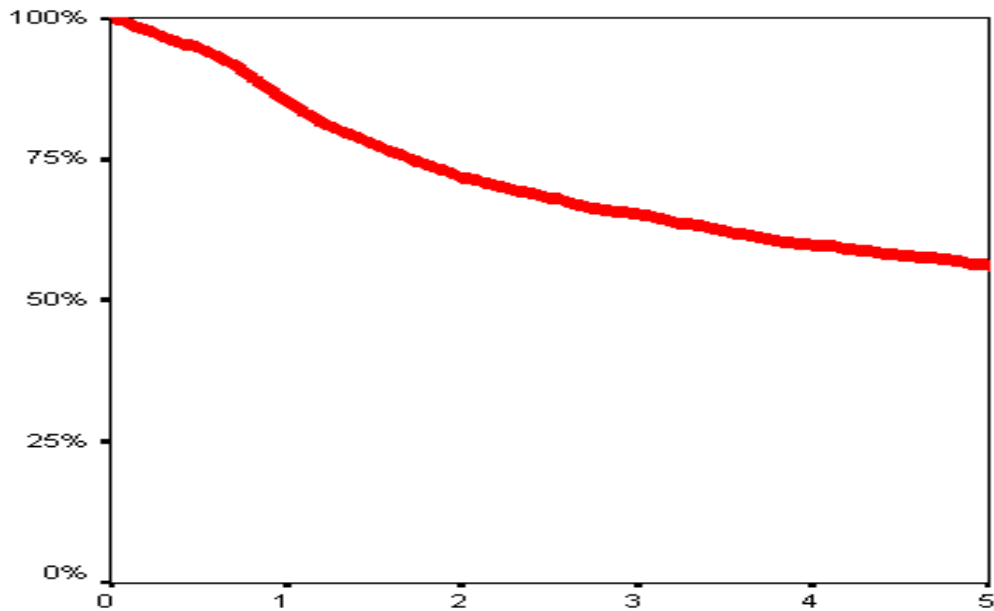
Considerando la causa de éxitus para los pacientes fallecidos, una mayoría de los fallecimientos como consecuencia del carcinoma de cabeza y cuello considerado como tumor índice en el presente estudio. La segunda causa de muerte en nuestra cohorte de pacientes fue la relacionada con una segunda neoplasia.



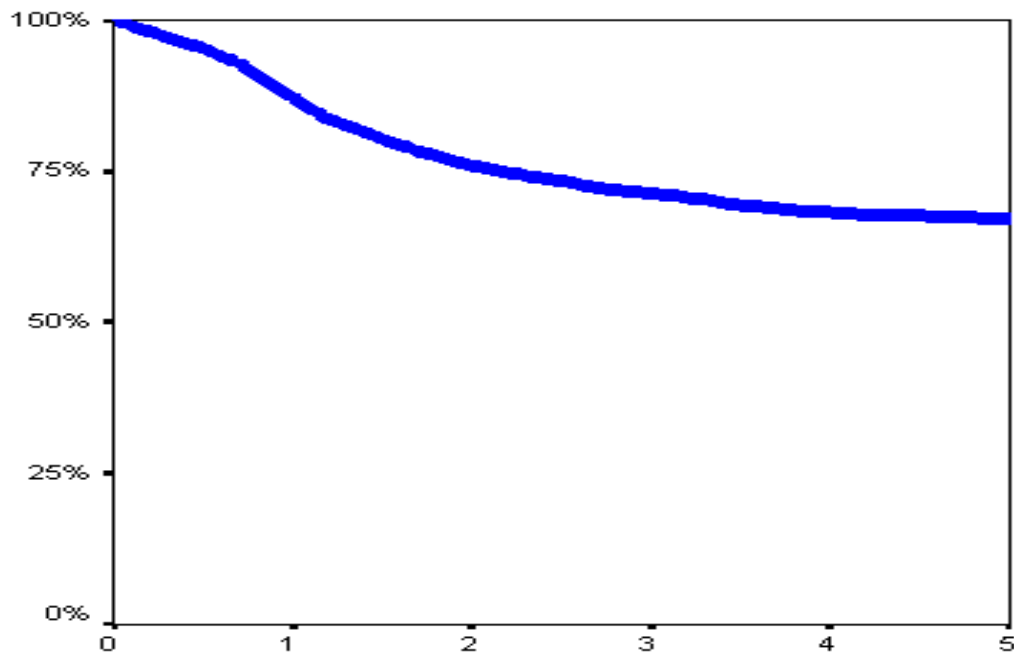
| | Nº Casos | Porcentaje |
|-----------------------|-------------|-------------|
| Vivo | 1693 | 50,2% |
| Muerte tumor índice | 1049 | 31,1% |
| Muerte no relacionada | 252 | 7,5% |
| Muerte por 2ª neo | 379 | 11,2% |
| TOTAL | 3373 | 100% |

Resultados

La supervivencia actuarial observada a los 5 años para el conjunto de pacientes incluidos en el presente estudio fue del 56.27% (IC 95%: 54.49-58.05%).



Por su parte, la supervivencia actuarial ajustada a los 5 años fue del 67.05% (IC 95%: 65.35-68.75%).



Análisis Univariante

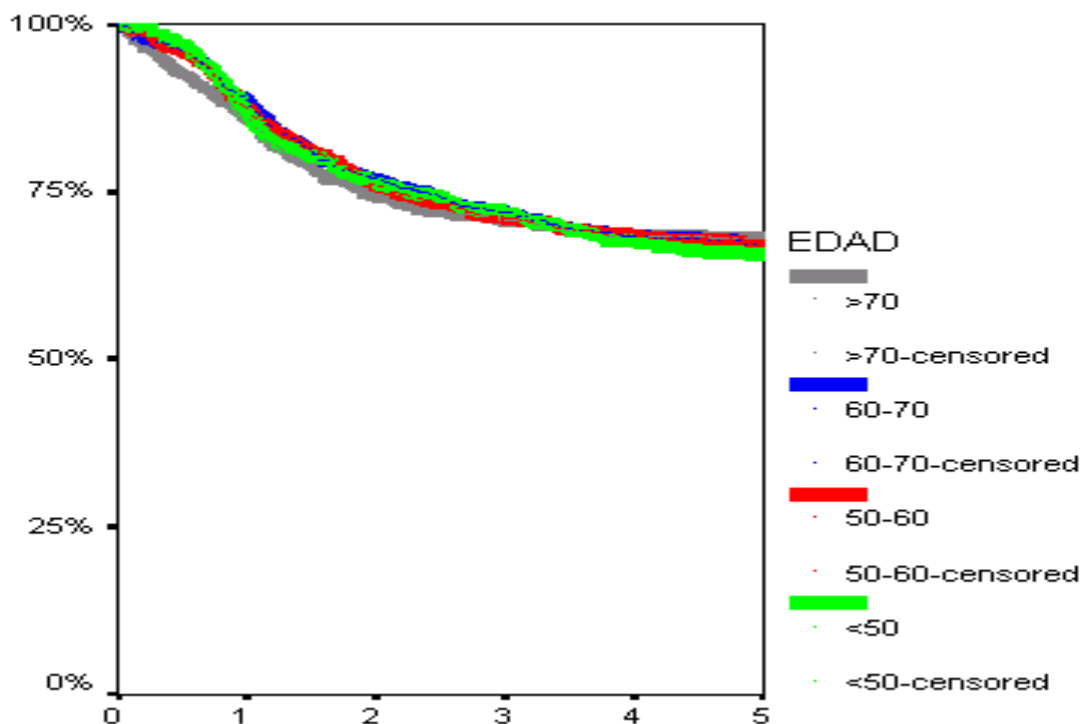
Se presentan a continuación los resultados de supervivencia actuarial ajustada en función de diferentes variables pronósticas.

EDAD

No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función del grupo de edad.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|------------|----------------------|-----------|
| < 50 años | 65,6 | 61,3-69,9 |
| 50-60 años | 67,3 | 64,1-70,4 |
| 60-70 años | 67,1 | 64,1-70,0 |
| > 70 años | 67,9 | 64,1-71,6 |

p=0,917

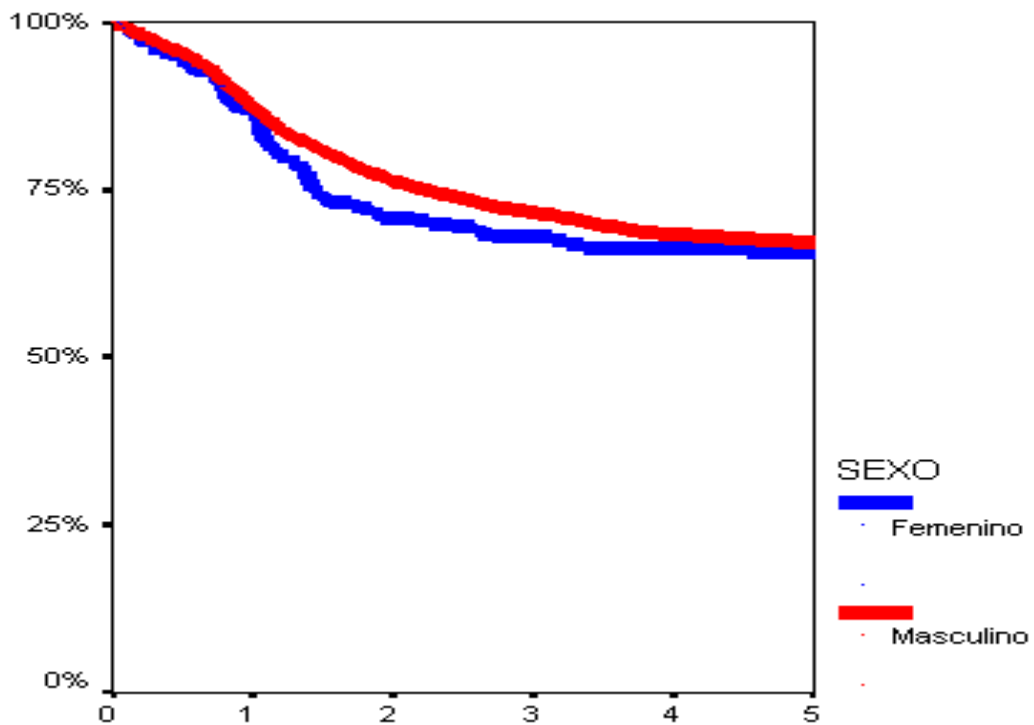


SEXO

Tampoco se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia ajustada en relación al sexo de los pacientes, si bien los pacientes del sexo femenino contaron con un decremento ligero en la supervivencia actuarial.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|--------|----------------------|-----------|
| Hombre | 67,2 | 65,4-68,9 |
| Mujer | 65,7 | 59,6-71,7 |

p=0,371

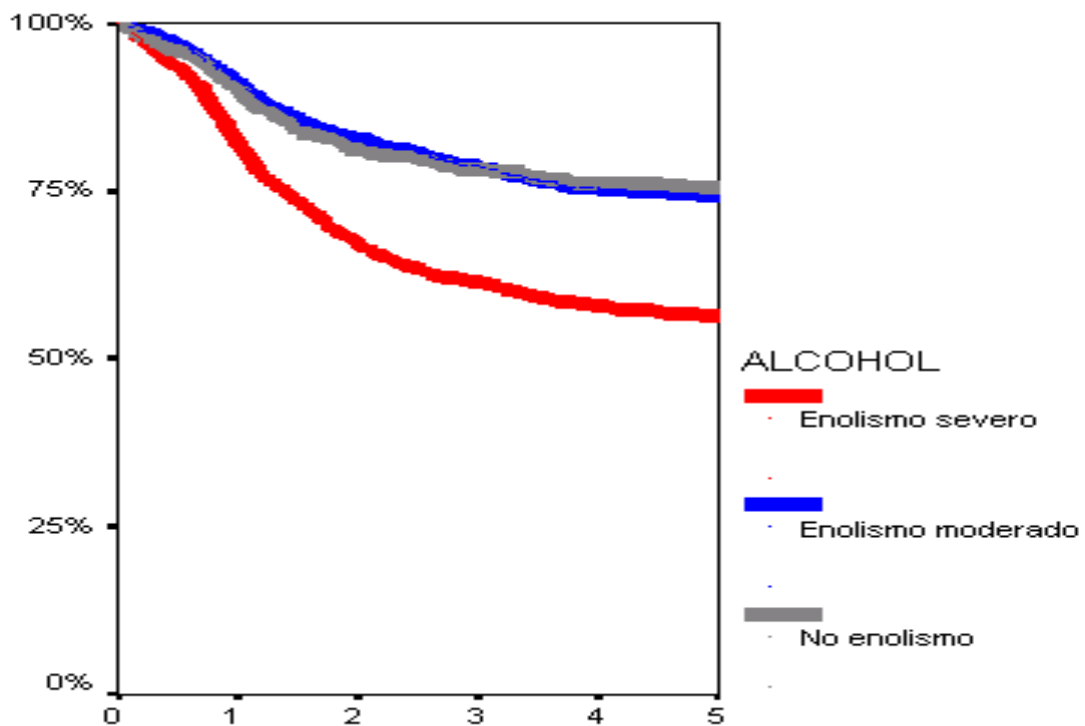


ENOLISMO

Los pacientes con antecedente de enolismo severo (consumos habituales superiores a los 80 gr de alcohol/día) contaron con un deterioro significativo en la supervivencia en relación a los pacientes sin antecedentes en el consumo o con unos niveles de consumo moderados.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|-------------------|----------------------|-----------|
| No enolismo | 75,5 | 71,7-79,2 |
| Enolismo moderado | 74,3 | 71,7-76,8 |
| Enolismo severo | 56,3 | 53,5-59,0 |

p<0,0001

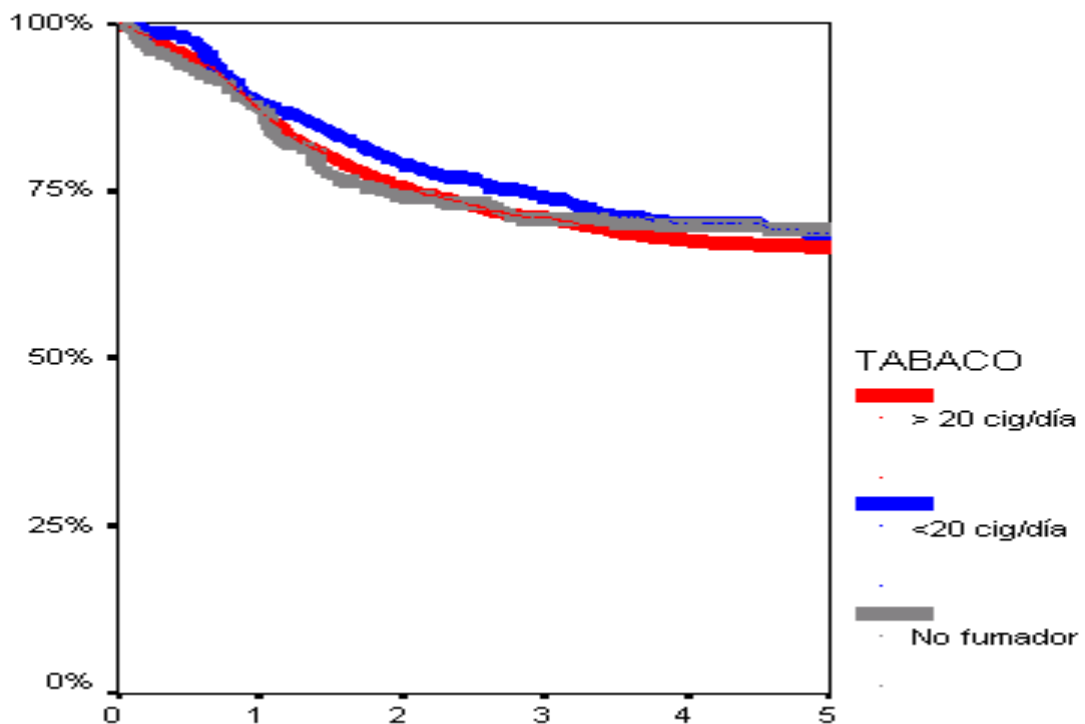


TABACO

A diferencia de lo que sucedía con el consumo de alcohol, no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada relacionadas con el consumo de tabaco, si bien apareció una tendencia a un deterioro en la supervivencia asociada con los niveles de consumo de tabaco previo al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|---------------------|----------------------|-----------|
| No fumador | 69,2 | 63,3-75,0 |
| Fumador <20 cig/día | 68,6 | 64,2-72,9 |
| Fumador >20 cig/día | 66,6 | 64,6-68,5 |

p=0,543



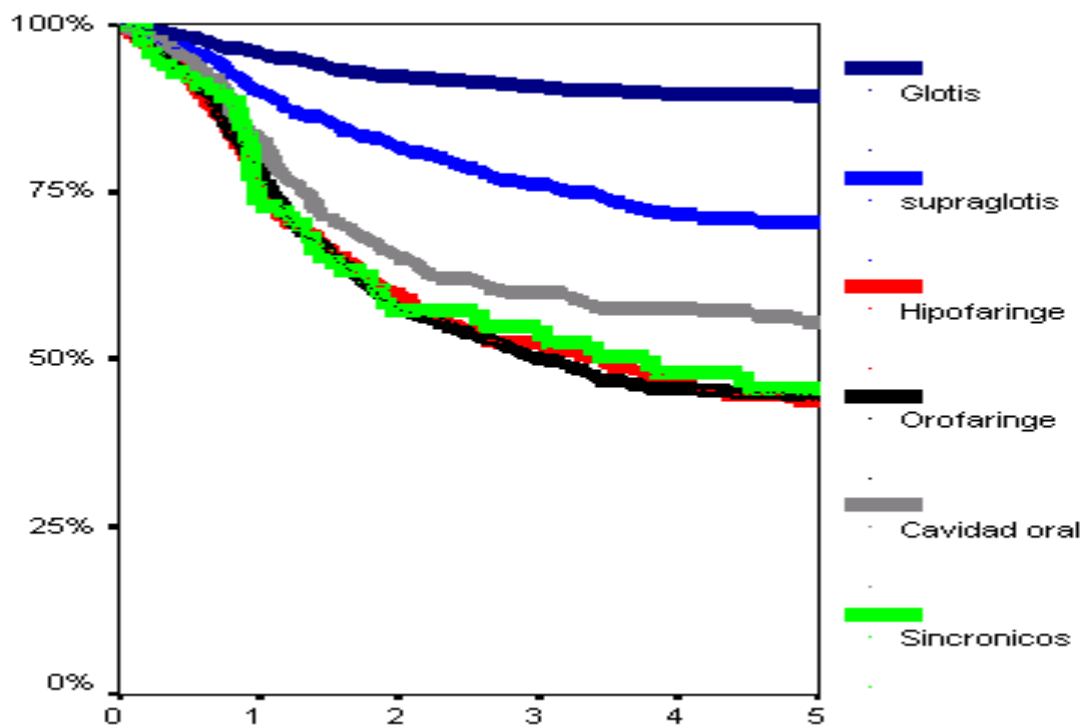
LOCALIZACIÓN

En relación a la localización, se produjeron diferencias significativas en la supervivencia ajustada. La mejor supervivencia correspondió a los pacientes con tumores localizados a nivel de la glotis (89%), seguidos de los pacientes con tumores de localización supraglótica (70%). Los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral contaron con unas cifras de supervivencia intermedias (56%). Finalmente, la peor supervivencia correspondió a los pacientes con tumores localizados a nivel de la orofaringe o la hipofaringe, así como a aquellos pacientes que contaron con la presencia de varios tumores de cabeza y cuello diagnosticados de forma simultánea, con unas cifras de supervivencia que oscilaron alrededor del 44%.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|----------------|----------------------|-----------|
| Cavidad Oral | 56 | 51-61 |
| Orofaringe | 44,7 | 40,5-48,8 |
| Hipofaringe | 43,8 | 37,9-49,6 |
| Supraglotis | 70,3 | 66,7-73,8 |
| Glottis | 89,1 | 87,1-90,8 |
| Varia localiz. | 45,7 | 31,8-59,6 |

p<0,0001

La siguiente gráfica muestra los resultados en supervivencia ajustada en función de la localización del carcinoma de cabeza y cuello.

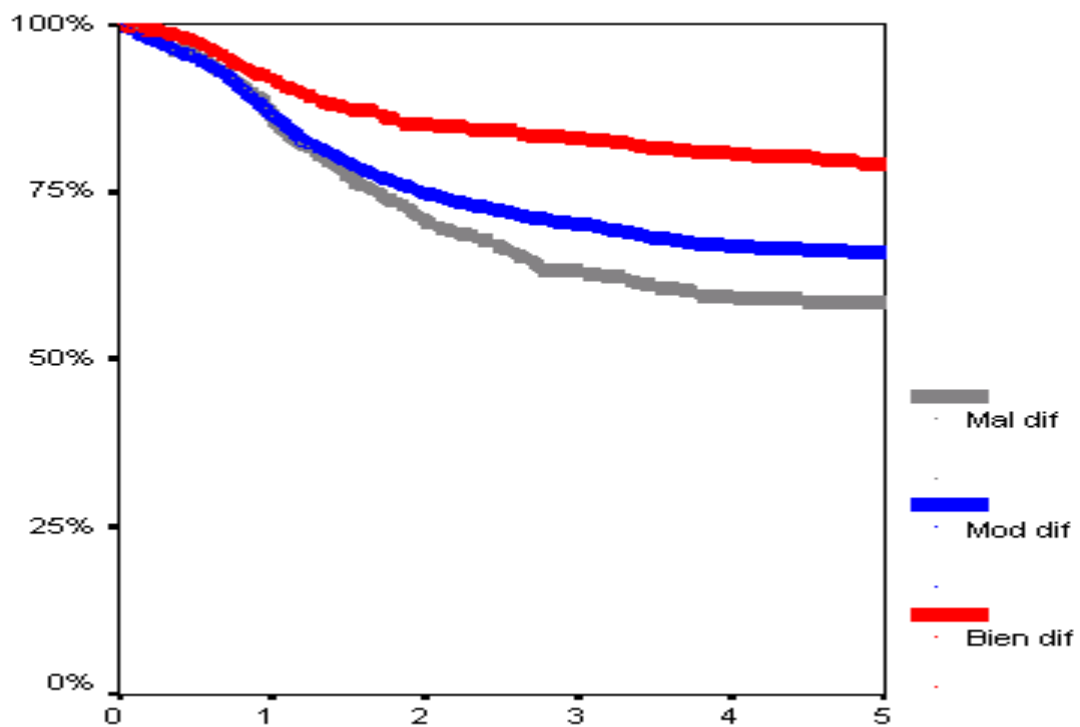


GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA

Igualmente, el grado de diferenciación histológica del tumor se comprobó como una variable con capacidad pronóstica significativa en el estudio univariante.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|--------------------|----------------------|-----------|
| Bien diferenciado | 79 | 75,2-82,7 |
| Moderadamente dif. | 65,8 | 63,8-67,7 |
| Mol diferenciado | 58,6 | 53,1-64,0 |

p<0,0001

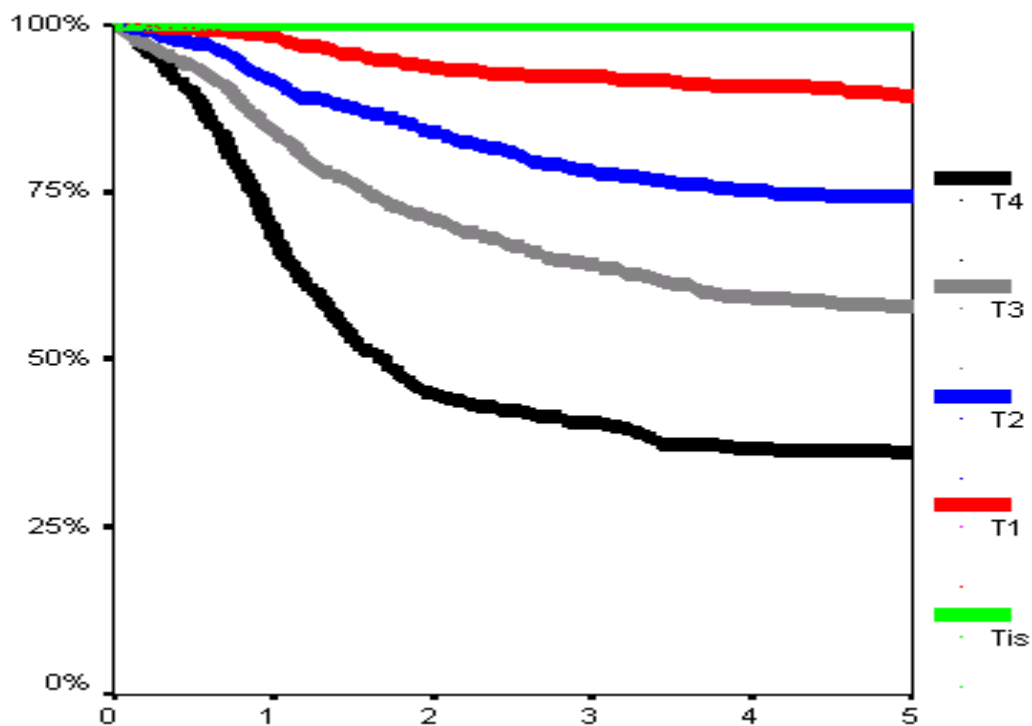


CATEGORÍA T

La categoría de extensión local T apareció como una variable con capacidad pronóstica significativa.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|----|----------------------|-----------|
| T1 | 89,2 | 86,8-91,5 |
| T2 | 74,2 | 71,0-77,3 |
| T3 | 57,8 | 54,4-61,1 |
| T4 | 36,1 | 31,9-40,2 |

$p < 0,0001$

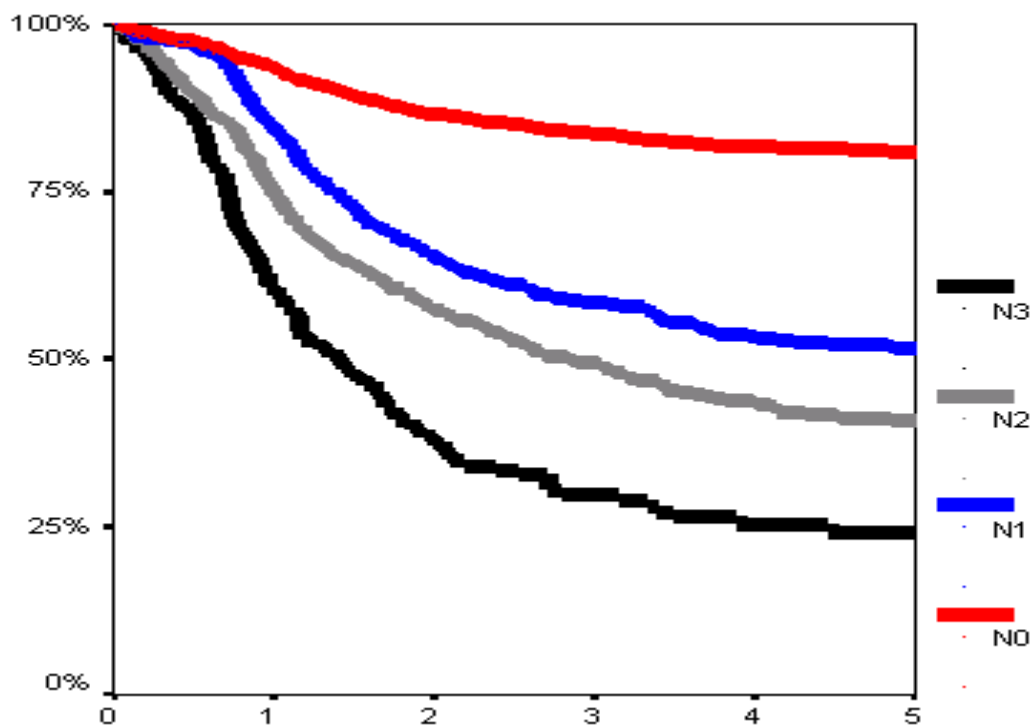


CATEGORÍA N

Igualmente, la categoría de extensión regional contó con una capacidad pronóstica significativa.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|----|----------------------|-----------|
| N0 | 80,9 | 79,1-82,6 |
| N1 | 51,6 | 46,7-56,5 |
| N2 | 40,7 | 36,2-45,2 |
| N3 | 24,3 | 17,3-31,3 |

p<0,0001

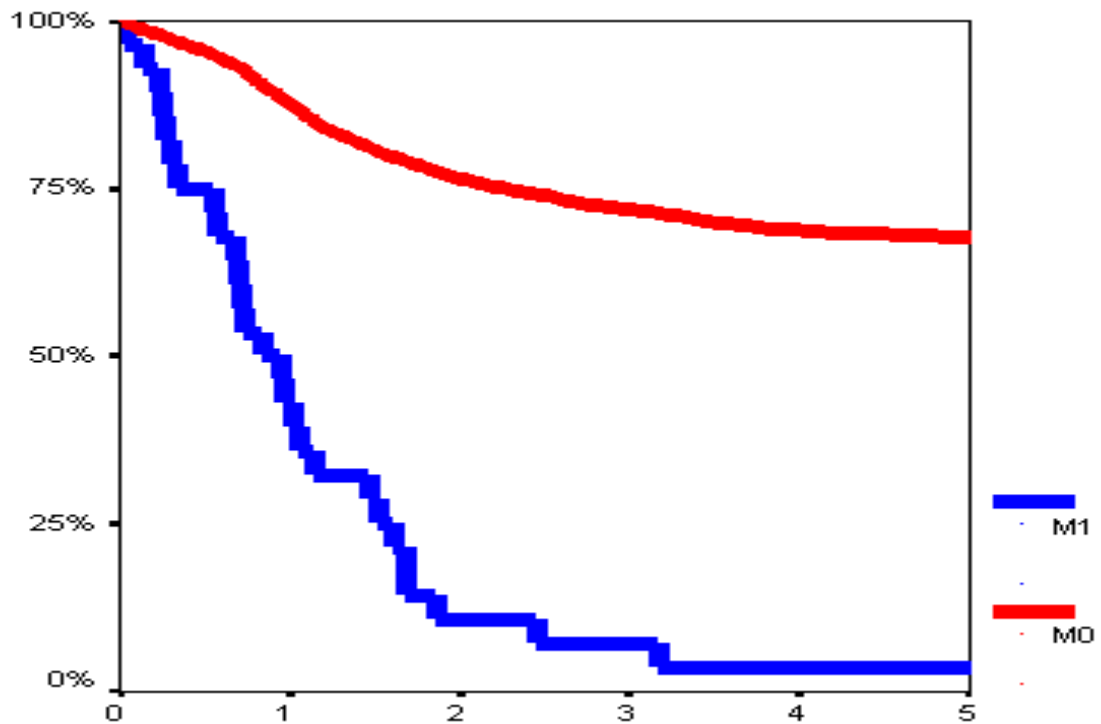


CATEGORÍA M

Finalmente, la presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, si bien poco frecuente, comportó el fallecimiento como consecuencia de la enfermedad para todos los pacientes afectados.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|----|----------------------|-----------|
| M0 | 67,6 | 65,8-69,3 |
| M1 | 36 | 29,1-42,8 |

p<0,0001

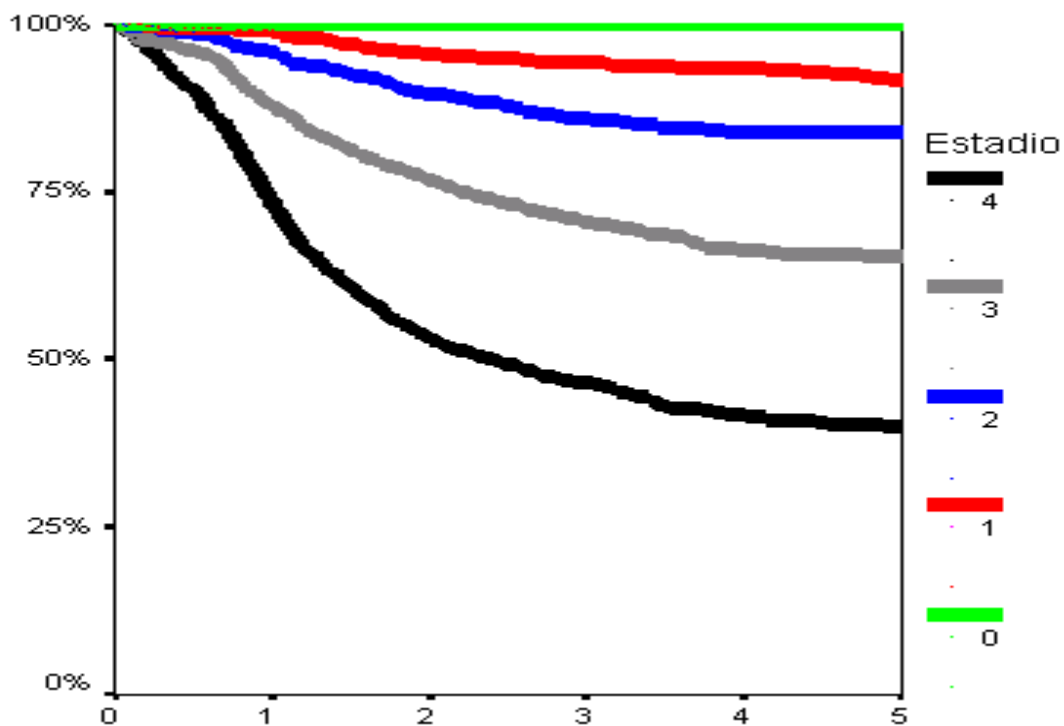


ESTADIO

Como consecuencia de las diferencias en supervivencia en las categorías de extensión local, regional, y a distancia, la agrupación en estadios se comprobó como una variable con notable capacidad pronóstica.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|---|----------------------|-----------|
| 1 | 91,6 | 89,4-93,7 |
| 2 | 83,7 | 80,3-87,0 |
| 3 | 65,2 | 61,6-68,7 |
| 4 | 40,1 | 36,9-43,2 |

p<0,0001

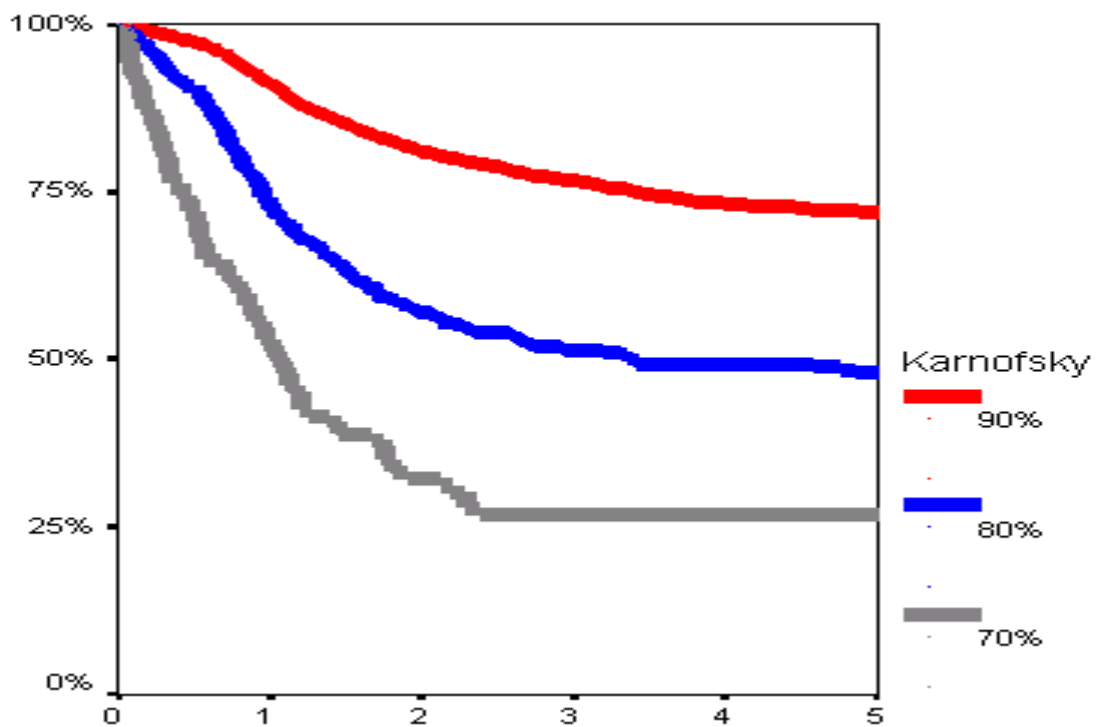


KARNOFSKY

El estado general medido de acuerdo con el índice de Karnofsky también apareció como una variable con capacidad pronóstica en relación a la supervivencia ajustada.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|--------------------|----------------------|-----------|
| Menor o igual a 70 | 22,9 | 12,4-32,8 |
| 80 | 48,1 | 43,1-53 |
| 90 | 72 | 70,2-73,7 |

p<0,0001

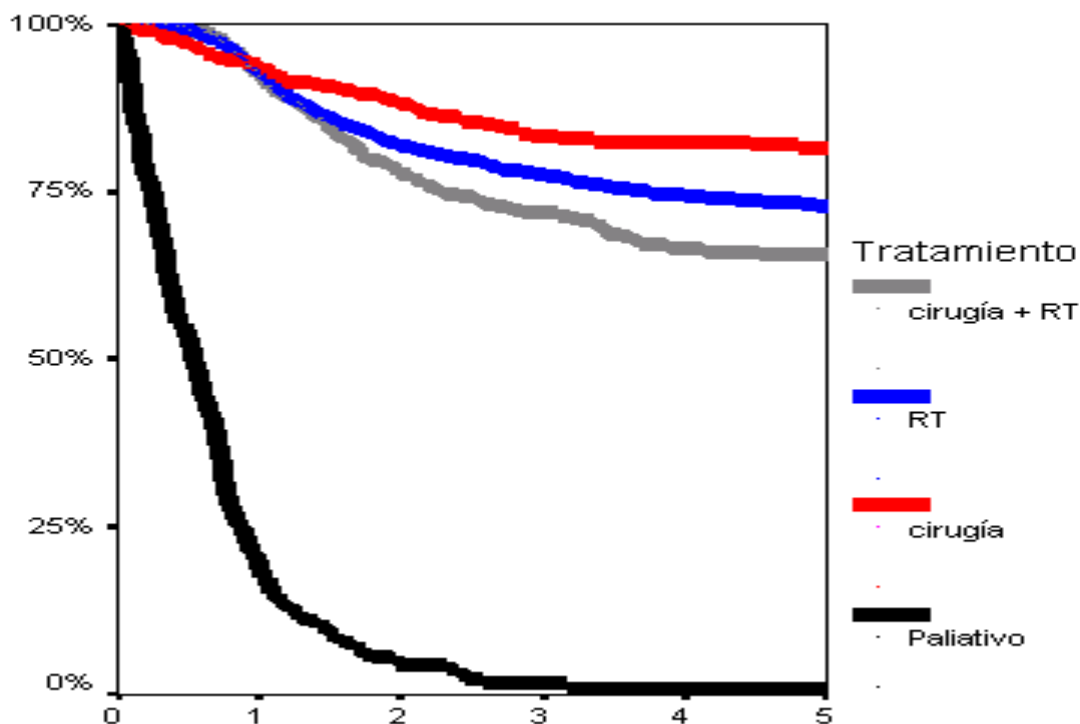


TRATAMIENTO

Por último, analizamos los resultados en función del tipo de tratamiento realizado. Evidentemente los pacientes que no siguieron un tratamiento con intención radical, contaron con muy mal pronóstico. De todas formas, si se analiza la población sólo teniendo en cuenta los pacientes tratados con intención radical, persistían las diferencias significativas en supervivencia en relación al tipo de tratamiento utilizado.

| | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|--------------|----------------------|-----------|
| Paliativo | 9 | 8,8-9,1 |
| Cirugía | 81,5 | 77,3-85,6 |
| RT | 73 | 70,8-75,1 |
| Cirugía + RT | 65,5 | 61,5-69,4 |

p<0,0001



Análisis Multivariante

RESULTADOS DE LA REGRESIÓN

Dada la interacción entre los factores pronósticos, se llevó a cabo un estudio multivariante de acuerdo con el método de riesgos proporcionales de Cox en el total de la población estudiada, incluyendo como variables independientes las variables epidemiológicas y las variables oncológicas pre-terapéuticas asociadas al tumor. Como variables dependientes se consideraron la supervivencia observada y la supervivencia ajustada,

A continuación se llevó a cabo un estudio multivariante considerando como variables dependientes la supervivencia libre de enfermedad local y regional, pero restringiendo la población de estudio a aquellos pacientes que fueron tratados con intención radical.

Se procedió a continuación a realizar un estudio multivariante para cada una de las localizaciones del tumor, considerando como variable dependiente la supervivencia ajustada.

Finalmente, se efectuó una evaluación en función del tipo de tratamiento realizado a nivel de la localización primaria del tumor, considerando dos grupos de pacientes: los tratados exclusivamente con radioterapia (incluyendo tratamientos con quimioterapia), y los que recibieron un tratamiento quirúrgico (incluyendo en este grupo los que recibieron radioterapia pre o post-operatoria). Como variables dependientes se consideraron la supervivencia ajustada y el control local de la enfermedad.

Supervivencia observada población total

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|---------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,420 | ,904 | ,707 | 1,156 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,414 | 1,067 | ,913 | 1,246 |
| | 60-70 | ,000 | 1,453 | 1,246 | 1,694 |
| | >70 | ,000 | 2,003 | 1,687 | 2,379 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,097 | 1,262 | ,959 | 1,661 |
| | > 20 cig/día | ,783 | 1,038 | ,797 | 1,350 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,139 | 1,140 | ,958 | 1,357 |
| | > 80 gr/día | ,000 | 1,546 | 1,289 | 1,854 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,000 | 1,600 | 1,409 | 1,817 |
| | 70 | ,000 | 2,711 | 2,210 | 3,326 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,289 | 1,086 | ,933 | 1,264 |
| | Mal dif. | ,773 | 1,030 | ,842 | 1,261 |
| Localización | Glotis | | 1 | | |
| | Sincrónicos | ,000 | 1,864 | 1,316 | 2,639 |
| | Cavidad oral | ,000 | 1,945 | 1,629 | 2,323 |
| | Orofaringe | ,000 | 1,955 | 1,660 | 2,303 |
| | Hipofaringe | ,000 | 1,612 | 1,330 | 1,953 |
| | Supraglotis | ,001 | 1,310 | 1,118 | 1,535 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,003 | 1,279 | 1,085 | 1,508 |
| | T3 | ,000 | 1,622 | 1,378 | 1,908 |
| | T4 | ,000 | 2,034 | 1,704 | 2,428 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,001 | 1,289 | 1,113 | 1,491 |
| | N2 | ,000 | 1,807 | 1,578 | 2,070 |
| | N3 | ,000 | 2,484 | 2,049 | 3,011 |

Al analizar los resultados correspondientes a la supervivencia observada, podemos observar como la mayoría de variables contaron con una capacidad pronóstica independiente, con la excepción del sexo, los antecedentes en el consumo de tabaco, y el grado histológico del tumor.

Supervivencia ajustada población total

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|---------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,869 | ,976 | ,736 | 1,296 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,807 | ,977 | ,811 | 1,177 |
| | 60-70 | ,019 | 1,249 | 1,036 | 1,505 |
| | >70 | ,001 | 1,417 | 1,143 | 1,757 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,941 | 1,013 | ,726 | 1,413 |
| | > 20 cig/día | ,159 | ,797 | ,582 | 1,093 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,700 | 1,046 | ,834 | 1,311 |
| | > 80 gr/día | ,011 | 1,355 | 1,073 | 1,712 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,000 | 1,525 | 1,306 | 1,781 |
| | 70 | ,000 | 2,506 | 1,978 | 3,174 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,190 | 1,151 | ,933 | 1,421 |
| | Mal dif. | ,670 | 1,059 | ,813 | 1,381 |
| Localización | Glotis | | 1 | | |
| | Sincrónicos | ,000 | 2,554 | 1,680 | 3,882 |
| | Cavidad oral | ,000 | 3,183 | 2,493 | 4,063 |
| | Orofaringe | ,000 | 2,869 | 2,276 | 3,617 |
| | Hipofaringe | ,000 | 2,381 | 1,837 | 3,086 |
| | Supraglotis | ,000 | 1,635 | 1,288 | 2,075 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,000 | 1,621 | 1,258 | 2,091 |
| | T3 | ,000 | 2,532 | 1,982 | 3,235 |
| | T4 | ,000 | 3,515 | 2,730 | 4,527 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,000 | 1,518 | 1,269 | 1,816 |
| | N2 | ,000 | 2,056 | 1,741 | 2,429 |
| | N3 | ,000 | 3,096 | 2,485 | 3,857 |

Al considerar la supervivencia ajustada, se repitieron los resultados conseguidos en el caso de la supervivencia observada. Destaca la pérdida de potencia pronóstica correspondiente a la edad, hallazgo lógico dado que en este modelo evalúa tan sólo las muertes provocadas por el tumor de cabeza y cuello.

Supervivencia libre de enfermedad local (tratamiento radical).

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|---------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,372 | ,863 | ,624 | 1,193 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,095 | ,838 | ,681 | 1,031 |
| | 60-70 | ,994 | ,999 | ,813 | 1,228 |
| | >70 | ,427 | ,905 | ,709 | 1,157 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,497 | 1,133 | ,790 | 1,626 |
| | > 20 cig/día | ,411 | ,865 | ,612 | 1,223 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,776 | ,965 | ,758 | 1,229 |
| | > 80 gr/día | ,137 | 1,214 | ,940 | 1,567 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,025 | 1,257 | 1,029 | 1,535 |
| | 70 | ,038 | 1,511 | 1,022 | 2,234 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,139 | 1,179 | ,948 | 1,467 |
| | Mal dif. | ,349 | ,861 | ,628 | 1,179 |
| Localización | Glotis | | 1 | | |
| | Sincrónicos | ,067 | 1,530 | ,971 | 2,410 |
| | Cavidad oral | ,000 | 1,713 | 1,360 | 2,157 |
| | Orofaringe | ,000 | 1,610 | 1,289 | 2,011 |
| | Hipofaringe | ,596 | ,922 | ,683 | 1,244 |
| | Supraglotis | ,027 | ,767 | ,605 | ,971 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,008 | 1,352 | 1,083 | 1,688 |
| | T3 | ,001 | 1,482 | 1,185 | 1,854 |
| | T4 | ,000 | 2,207 | 1,731 | 2,815 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,171 | 1,159 | ,938 | 1,430 |
| | N2 | ,016 | 1,287 | 1,048 | 1,580 |
| | N3 | ,255 | 1,221 | ,866 | 1,721 |

Al analizar el control local de la enfermedad, algunas de las variables pronósticas perdieron significación. Las variables que se relacionaron de forma más intensa con el control local de la enfermedad fueron la categoría de extensión local (T) y el estado general medido con el índice de Karnofsky.

Supervivencia libre de enfermedad regional (tratamiento radical).

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|---------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,753 | ,934 | ,612 | 1,426 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,171 | ,831 | ,638 | 1,083 |
| | 60-70 | ,251 | ,849 | ,643 | 1,122 |
| | >70 | ,335 | ,849 | ,608 | 1,185 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,581 | 1,145 | ,707 | 1,855 |
| | > 20 cig/día | ,255 | ,764 | ,481 | 1,214 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,838 | ,965 | ,687 | 1,356 |
| | > 80 gr/día | ,146 | 1,297 | ,914 | 1,840 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,360 | 1,136 | ,865 | 1,491 |
| | 70 | ,000 | 2,635 | 1,721 | 4,036 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,050 | 1,411 | 1,000 | 1,989 |
| | Mal dif. | ,081 | 1,452 | ,955 | 2,208 |
| Localización | Glotis | | 1 | | |
| | Sincrónicos | ,006 | 2,637 | 1,328 | 5,236 |
| | Cavidad oral | ,000 | 3,965 | 2,741 | 5,736 |
| | Orofaringe | ,000 | 3,162 | 2,200 | 4,547 |
| | Hipofaringe | ,002 | 1,971 | 1,285 | 3,024 |
| | Supraglotis | ,000 | 2,104 | 1,460 | 3,034 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,330 | ,855 | ,624 | 1,172 |
| | T3 | ,460 | 1,123 | ,826 | 1,527 |
| | T4 | ,221 | 1,232 | ,882 | 1,720 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,004 | 1,540 | 1,148 | 2,067 |
| | N2 | ,000 | 2,544 | 1,962 | 3,299 |
| | N3 | ,000 | 4,831 | 3,483 | 6,701 |

En el caso del control regional de la enfermedad, tanto la categoría de extensión regional (N) como la localización del tumor aparecieron como variables relacionadas con el resultado. La categoría T careció de capacidad pronóstica en este caso.

Supervivencia ajustada cavidad oral

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|-------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,244 | 1,345 | ,817 | 2,214 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,721 | ,911 | ,547 | 1,517 |
| | 60-70 | ,073 | 1,570 | ,959 | 2,570 |
| | >70 | ,021 | 1,843 | 1,094 | 3,104 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,377 | 1,326 | ,709 | 2,480 |
| | > 20 cig/día | ,580 | ,838 | ,449 | 1,565 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,396 | ,808 | ,494 | 1,322 |
| | > 80 gr/día | ,597 | ,860 | ,491 | 1,507 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,378 | 1,210 | ,792 | 1,850 |
| | 70 | ,033 | 2,060 | 1,058 | 4,011 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,581 | 1,118 | ,751 | 1,665 |
| | Mal dif. | ,786 | 1,112 | ,517 | 2,388 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,006 | 2,009 | 1,216 | 3,319 |
| | T3 | ,000 | 3,150 | 1,863 | 5,328 |
| | T4 | ,000 | 3,621 | 2,176 | 6,026 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,014 | 1,639 | 1,104 | 2,432 |
| | N2 | ,001 | 2,023 | 1,346 | 3,040 |
| | N3 | ,008 | 3,159 | 1,345 | 7,418 |

Para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral, las variables asociadas de forma significativa con la supervivencia ajustada fueron básicamente la extensión local y regional de la enfermedad. El resto de variables no contaron con capacidad pronóstica en los pacientes con esta localización, salvo una tendencia a una peor supervivencia en los pacientes con mal estado general (Karnofsky 70%) o de edad avanzada (> 70 años).

Supervivencia ajustada orofaringe

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|-------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,123 | ,623 | ,341 | 1,137 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,281 | 1,192 | ,866 | 1,639 |
| | 60-70 | ,003 | 1,622 | 1,176 | 2,239 |
| | >70 | ,002 | 1,885 | 1,257 | 2,826 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,318 | 1,447 | ,701 | 2,986 |
| | > 20 cig/día | ,461 | 1,286 | ,659 | 2,511 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,054 | 1,637 | ,992 | 2,703 |
| | > 80 gr/día | ,005 | 2,044 | 1,234 | 3,385 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,001 | 1,573 | 1,206 | 2,051 |
| | 70 | ,001 | 1,912 | 1,300 | 2,811 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,882 | ,971 | ,653 | 1,443 |
| | Mal dif. | ,506 | ,854 | ,537 | 1,359 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,752 | ,916 | ,534 | 1,574 |
| | T3 | ,006 | 1,998 | 1,221 | 3,271 |
| | T4 | ,000 | 3,276 | 1,999 | 5,369 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,343 | 1,167 | ,848 | 1,606 |
| | N2 | ,000 | 1,811 | 1,365 | 2,403 |
| | N3 | ,000 | 2,332 | 1,635 | 3,326 |

En los pacientes con tumores de orofaringe, además de la extensión local y regional de la enfermedad, influyeron factores relacionados con el paciente como son su estado general, edad y antecedente de enolismo severo. Destaca en este grupo de pacientes la equivalencia pronóstica entre los pacientes N0 y N1.

Supervivencia ajustada hipofaringe

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|-------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,456 | ,712 | ,292 | 1,736 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,496 | ,863 | ,565 | 1,318 |
| | 60-70 | ,302 | ,790 | ,505 | 1,236 |
| | >70 | ,995 | ,998 | ,594 | 1,680 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,809 | 1,125 | ,435 | 2,908 |
| | > 20 cig/día | ,346 | ,641 | ,254 | 1,617 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,626 | 1,225 | ,541 | 2,775 |
| | > 80 gr/día | ,478 | 1,341 | ,596 | 3,018 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,000 | 1,922 | 1,331 | 2,774 |
| | 70 | ,002 | 2,885 | 1,491 | 5,586 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,687 | ,874 | ,453 | 1,686 |
| | Mal dif. | ,376 | ,703 | ,322 | 1,534 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,349 | 1,501 | ,642 | 3,511 |
| | T3 | ,098 | 2,005 | ,880 | 4,571 |
| | T4 | ,014 | 2,760 | 1,223 | 6,227 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,420 | 1,240 | ,735 | 2,092 |
| | N2 | ,024 | 1,618 | 1,067 | 2,453 |
| | N3 | ,010 | 2,010 | 1,181 | 3,420 |

El hecho más destacado al analizar los pacientes con carcinomas de la hipofaringe es la ausencia de capacidad pronóstica de la extensión local (T) en el estudio multivariante. Para estos pacientes se mantiene la equivalencia en el pronóstico entre los pacientes N0 y N1, y sobresale como factor pronóstico de mayor relevancia el estado general de los pacientes medido de acuerdo al índice de Karnofsky.

Supervivencia ajustada supraglotis

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|-------------------|--------------|------|--------|-------------------|--------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,128 | 2,066 | ,811 | 5,263 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,535 | 1,159 | ,727 | 1,849 |
| | 60-70 | ,027 | 1,679 | 1,059 | 2,660 |
| | >70 | ,205 | 1,424 | ,825 | 2,459 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,037 | ,206 | ,047 | ,911 |
| | > 20 cig/día | ,053 | ,241 | ,057 | 1,019 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,661 | ,898 | ,556 | 1,451 |
| | > 80 gr/día | ,131 | 1,440 | ,897 | 2,312 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,198 | 1,279 | ,879 | 1,861 |
| | 70 | ,000 | 4,339 | 2,537 | 7,420 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,074 | 1,815 | ,944 | 3,491 |
| | Mal dif. | ,015 | 2,431 | 1,185 | 4,988 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,801 | ,930 | ,527 | 1,638 |
| | T3 | ,826 | 1,064 | ,612 | 1,850 |
| | T4 | ,195 | 1,541 | ,801 | 2,964 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,000 | 2,761 | 1,871 | 4,074 |
| | N2 | ,000 | 3,248 | 2,244 | 4,701 |
| | N3 | ,000 | 10,945 | 6,782 | 17,664 |

Para los pacientes con carcinomas de la supraglotis, la extensión del tumor a nivel ganglionar apareció como la variable pronóstica de mayor relevancia. Destaca en los pacientes con esta localización la ausencia de discriminación pronóstica con que cuenta la categoría de extensión local de la enfermedad una vez evaluada de forma conjunta con el resto de variables en el estudio multivariante.

Supervivencia ajustada glotis

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|-------------------|--------------|------|--------|-------------------|--------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,068 | ,306 | ,086 | 1,093 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,513 | ,816 | ,443 | 1,501 |
| | 60-70 | ,845 | ,946 | ,545 | 1,643 |
| | >70 | ,848 | ,942 | ,513 | 1,731 |
| Tabaco | No | | 11 | | |
| | <20 cig/día | ,263 | ,621 | ,269 | 1,432 |
| | > 20 cig/día | ,247 | ,628 | ,286 | 1,381 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,789 | ,926 | ,526 | 1,628 |
| | > 80 gr/día | ,540 | 1,213 | ,654 | 2,248 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,004 | 2,051 | 1,259 | 3,342 |
| | 70 | ,002 | 3,695 | 1,618 | 8,441 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,581 | 1,150 | ,701 | 1,886 |
| | Mal dif. | ,732 | ,856 | ,350 | 2,090 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,002 | 2,477 | 1,412 | 4,345 |
| | T3 | ,000 | 4,126 | 2,404 | 7,081 |
| | T4 | ,000 | 6,807 | 3,650 | 12,694 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,128 | 1,666 | ,863 | 3,218 |
| | N2 | ,942 | ,968 | ,401 | 2,334 |
| | N3 | ,000 | 5,233 | 2,203 | 12,431 |

Al contrario de lo que sucedía con los carcinomas de la supraglotis, para los tumores de localización glótica el factor pronóstico de mayor relevancia fue la extensión local del tumor, junto con el estado general del paciente medido de acuerdo con el índice de Karnofsky. Por el contrario, la categoría regional sólo contó con capacidad discriminativa para los pacientes N3, por otra parte muy poco habituales en esta localización.

Supervivencia ajustada en pacientes tratados con radioterapia (n=2076)

Se procedió a continuación a llevar a cabo un estudio multivariante en función del tipo de tratamiento realizado. En primer lugar se evaluó la capacidad pronóstica de las variables incluidas en el modelo para los pacientes tratados con radioterapia.

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|---------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,906 | ,978 | ,675 | 1,417 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,849 | 1,025 | ,796 | 1,319 |
| | 60-70 | ,190 | 1,187 | ,918 | 1,535 |
| | >70 | ,115 | 1,272 | ,943 | 1,718 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,567 | ,877 | ,560 | 1,374 |
| | > 20 cig/día | ,101 | ,704 | ,463 | 1,071 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,495 | 1,121 | ,807 | 1,558 |
| | > 80 gr/día | ,007 | 1,586 | 1,133 | 2,220 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,000 | 1,507 | 1,200 | 1,893 |
| | 70 | ,048 | 1,537 | 1,003 | 2,354 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,862 | 1,025 | ,772 | 1,362 |
| | Mal dif. | ,700 | ,932 | ,650 | 1,336 |
| Localización | Glotis | | 1 | | |
| | Sincrónicos | ,000 | 3,145 | 1,839 | 5,378 |
| | Cavidad oral | ,000 | 3,276 | 2,281 | 4,706 |
| | Orofaringe | ,000 | 2,897 | 2,070 | 4,054 |
| | Hipofaringe | ,000 | 2,356 | 1,588 | 3,495 |
| | Supraglotis | ,005 | 1,679 | 1,171 | 2,409 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,027 | 1,447 | 1,043 | 2,008 |
| | T3 | ,000 | 2,342 | 1,690 | 3,244 |
| | T4 | ,000 | 3,623 | 2,577 | 5,094 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,000 | 1,580 | 1,229 | 2,030 |
| | N2 | ,000 | 2,145 | 1,691 | 2,720 |
| | N3 | ,000 | 2,733 | 2,014 | 3,708 |

De acuerdo con los resultados obtenidos por el modelo multivariante, para los pacientes tratados con radioterapia existieron una serie de factores epidemiológicos relacionados con la supervivencia como fueron el consumo excesivo de alcohol y el mal estado general, así como factores dependientes del tumor como su localización y la extensión local y regional de la enfermedad. En comparación con la categoría de referencia, que en este caso fueron los tumores localizados en la glotis, todas las otras localizaciones contaron con una peor supervivencia ajustada, siendo los tumores de peor pronóstico los localizados en la cavidad oral. Existió una relación lineal inversa entre la supervivencia de los pacientes y la extensión local y regional del tumor.

Control local en pacientes tratados con radioterapia

(n=2076)

La siguiente tabla muestra los resultados del estudio multivariante para los pacientes tratados con radioterapia al considerar como variable dependiente el control local de la enfermedad.

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|---------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,496 | ,885 | ,623 | 1,258 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,127 | ,835 | ,662 | 1,052 |
| | 60-70 | ,613 | ,942 | ,749 | 1,186 |
| | >70 | ,285 | ,863 | ,659 | 1,130 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,960 | 1,010 | ,678 | 1,505 |
| | > 20 cig/día | ,360 | ,838 | ,573 | 1,224 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,959 | ,993 | ,759 | 1,299 |
| | > 80 gr/día | ,126 | 1,247 | ,940 | 1,655 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,001 | 1,471 | 1,170 | 1,850 |
| | 70 | ,065 | 1,509 | ,975 | 2,336 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,765 | 1,037 | ,816 | 1,319 |
| | Mal dif. | ,091 | ,739 | ,521 | 1,049 |
| Localización | Glotis | | 1 | | |
| | Sincrónicos | ,985 | ,995 | ,605 | 1,637 |
| | Cavidad oral | ,222 | 1,192 | ,899 | 1,580 |
| | Orofaringe | ,850 | ,976 | ,758 | 1,256 |
| | Hipofaringe | ,396 | ,865 | ,620 | 1,208 |
| | Supraglotis | ,016 | ,717 | ,547 | ,939 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,000 | 1,730 | 1,353 | 2,213 |
| | T3 | ,000 | 2,155 | 1,663 | 2,792 |
| | T4 | ,000 | 3,789 | 2,837 | 5,062 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,971 | ,995 | ,776 | 1,276 |
| | N2 | ,006 | 1,379 | 1,097 | 1,734 |
| | N3 | ,908 | 1,022 | ,708 | 1,475 |

Cuando se consideró el control local de la enfermedad como variable dependiente, la localización del tumor primario perdió gran parte de su capacidad pronóstica. Si se considera categoría de referencia a los tumores localizados en la glotis, no hubieron diferencias significativas en cuanto al control local de la enfermedad cuando el tumor contaba con otras localizaciones, con la excepción de los tumores de la supraglotis, que tuvieron un mejor control local de la enfermedad. Por otra parte, también la extensión regional del tumor perdió capacidad pronóstica, de manera que en relación a los pacientes N0, sólo apareció una relación significativa entre el control local de la enfermedad y la extensión regional para los pacientes N2. De acuerdo con los resultados del modelo, el riesgo relativo de sufrir una recidiva local de la enfermedad para los pacientes N2 fue 1.4 veces superior que para los pacientes N0.

La variable que se relacionó de forma más estrecha con el control local de la enfermedad en los pacientes tratados con radioterapia fue la extensión local del tumor en el momento del diagnóstico.

Supervivencia ajustada en pacientes tratados con cirugía (n=1043)

Se realizó a continuación un estudio similar pero incluyendo a los pacientes que habían recibido un tratamiento quirúrgico.

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|---------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | femenino | ,418 | 1,294 | ,694 | 2,414 |
| Edad | <50 | | | | |
| | 50-60 | ,418 | ,857 | ,590 | 1,245 |
| | 60-70 | ,086 | 1,379 | ,956 | 1,989 |
| | >70 | ,124 | 1,419 | ,908 | 2,216 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,264 | 1,515 | ,731 | 3,137 |
| | > 20 cig/día | ,880 | 1,056 | ,523 | 2,130 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,601 | ,896 | ,593 | 1,353 |
| | > 80 gr/día | ,671 | 1,098 | ,713 | 1,690 |
| Karnofsky | 90 | | | | |
| | 80 | ,416 | 1,143 | ,828 | 1,579 |
| | 70 | ,019 | 2,228 | 1,141 | 4,352 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,155 | 1,381 | ,886 | 2,152 |
| | Mal dif. | ,017 | 1,906 | 1,123 | 3,233 |
| Localización | Glotis | | 1 | | |
| | Sincrónicos | ,576 | 1,412 | ,421 | 4,728 |
| | Cavidad oral | ,000 | 3,635 | 2,337 | 5,656 |
| | Orofaringe | ,000 | 3,290 | 2,033 | 5,323 |
| | Hipofaringe | ,000 | 2,361 | 1,477 | 3,775 |
| | Supraglotis | ,012 | 1,694 | 1,121 | 2,561 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,073 | 1,580 | ,958 | 2,606 |
| | T3 | ,003 | 2,124 | 1,296 | 3,481 |
| | T4 | ,001 | 2,355 | 1,396 | 3,974 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,002 | 1,700 | 1,208 | 2,393 |
| | N2 | ,000 | 1,960 | 1,407 | 2,732 |
| | N3 | ,000 | 4,336 | 2,453 | 7,666 |
| Tratamiento | Cirugía | | 1 | | |
| | Cirugía + RT | ,896 | 1,022 | ,740 | 1,411 |

En este caso, a las variables incluidas en los estudios anteriores se añadió el tratamiento combinado con radioterapia asociada al tratamiento quirúrgico. Los resultados obtenidos mostraron que para los pacientes quirúrgicos, la existencia de mal estado general y el contar con un tumor mal diferenciado fueron variables que se asociaron de forma significativa con el fracaso del tratamiento. Al igual que sucedió al analizar los pacientes tratados con radioterapia, la localización del tumor primario apareció como una variable a considerar en relación a la supervivencia ajustada de la enfermedad. En relación a los tumores glóticos tratados con cirugía, la práctica totalidad de localizaciones del tumor primario contaron con un riesgo significativamente superior de muerte como consecuencia del tumor. Finalmente, la extensión local y regional de la enfermedad fueron también variables relacionadas con el resultado oncológico final, si bien cabe destacar que no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia ajustada en el modelo multivariante en función del tamaño tumoral para los tumores precoces T1-T2. Para los pacientes quirúrgicos, la categoría de extensión regional N fue la variable pronóstica más potente asociada a la supervivencia ajustada de los pacientes.

De acuerdo con los resultados del estudio multivariante, no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada de la enfermedad entre los pacientes tratados de forma exclusiva con cirugía y aquellos que siguieron un tratamiento combinado de cirugía y radioterapia.

Control local en pacientes tratados con cirugía

(n=1043)

Finalmente, se evaluaron los resultados multivariante para los pacientes tratados quirúrgicamente considerando el control local de la enfermedad.

| | | Sig. | Exp(B) | 95% CI for Exp(B) | |
|---------------------|--------------|------|--------|-------------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sexo | masculino | | 1 | | |
| | Femenino | ,427 | ,708 | ,302 | 1,659 |
| Edad | <50 | | 1 | | |
| | 50-60 | ,568 | ,869 | ,536 | 1,408 |
| | 60-70 | ,571 | 1,150 | ,709 | 1,863 |
| | >70 | ,605 | ,853 | ,467 | 1,557 |
| Tabaco | No | | 1 | | |
| | <20 cig/día | ,789 | 1,133 | ,455 | 2,819 |
| | > 20 cig/día | ,524 | ,750 | ,310 | 1,818 |
| Alcohol | No | | 1 | | |
| | < 80 gr/día | ,731 | ,908 | ,522 | 1,578 |
| | > 80 gr/día | ,568 | 1,187 | ,659 | 2,138 |
| Karnofsky | 90 | | 1 | | |
| | 80 | ,246 | 1,293 | ,838 | 1,995 |
| | 70 | ,145 | 2,033 | ,783 | 5,281 |
| Histología | Bien dif. | | 1 | | |
| | Mod. dif. | ,086 | 1,607 | ,935 | 2,759 |
| | Mal dif. | ,371 | 1,406 | ,666 | 2,967 |
| Localización | Glotis | | 1 | | |
| | Sincrónicos | ,329 | 1,863 | ,535 | 6,487 |
| | Cavidad oral | ,000 | 4,411 | 2,644 | 7,359 |
| | Orofaringe | ,000 | 4,170 | 2,350 | 7,400 |
| | Hipofaringe | ,827 | 1,083 | ,529 | 2,216 |
| | Supraglotis | ,565 | 1,173 | ,681 | 2,021 |
| T | T1 | | 1 | | |
| | T2 | ,957 | ,985 | ,571 | 1,698 |
| | T3 | ,133 | 1,509 | ,883 | 2,581 |
| | T4 | ,021 | 1,990 | 1,112 | 3,563 |
| N | N0 | | 1 | | |
| | N1 | ,009 | 1,741 | 1,149 | 2,639 |
| | N2 | ,871 | 1,042 | ,633 | 1,717 |
| | N3 | ,253 | 1,852 | ,644 | 5,321 |
| Tratamiento | Cirugía | | 1 | | |
| | Cirugía + RT | ,017 | ,618 | ,416 | ,918 |

Al considerar el control local de la enfermedad para los pacientes quirúrgicos, gran parte de las variables que influyeron en la supervivencia ajustada perdieron su capacidad pronóstica. Así, sólo los pacientes con enfermedad localmente más avanzada (T4) y los localizados en la cavidad oral y la orofaringe contaron con un riesgo significativamente superior de sufrir una recidiva local que la correspondiente a las categorías de referencia (pacientes T1 y con localización glótica respectivamente).

En contraposición al resultado obtenido al considerar la supervivencia ajustada en el grupo de pacientes quirúrgicos, el tipo de tratamiento realizado sí que se relacionó de forma significativa con el control local de la enfermedad. El riesgo de sufrir una recidiva local de la enfermedad para los pacientes que siguieron un tratamiento combinado con cirugía y radioterapia fue significativamente inferior al correspondiente en los pacientes que habían seguido de forma exclusiva un tratamiento quirúrgico.

RPA

Se procedió a continuación a la creación de los árboles de decisión de acuerdo con el método CHAID tal como quedó descrito en el apartado de Material y método.

Se reprodujeron los estudios realizados con la técnica de análisis multivariante. Como variables independientes se introdujeron en el modelo las variables evaluadas con el método de riesgos proporcionales de Cox. Como variables dependientes se consideraron la supervivencia observada, y la supervivencia ajustada para el conjunto de pacientes. Se procedió a continuación a analizar el control local y regional de la enfermedad, limitando la población de pacientes estudiada tan sólo a aquellos que siguieron un tratamiento con intención radical. Finalmente, se procedió a la evaluación de la supervivencia ajustada en función de la localización primaria del tumor y del tipo de tratamiento realizado a nivel local.

Se proporciona a continuación un listado con la codificación de las variables contenidas en los modelos de clasificación RPA:

- **Localización:**
 - -50- cavidad oral
 - -60- orofaringe
 - -70- hipofaringe
 - -81- supraglotis
 - -85- glotis

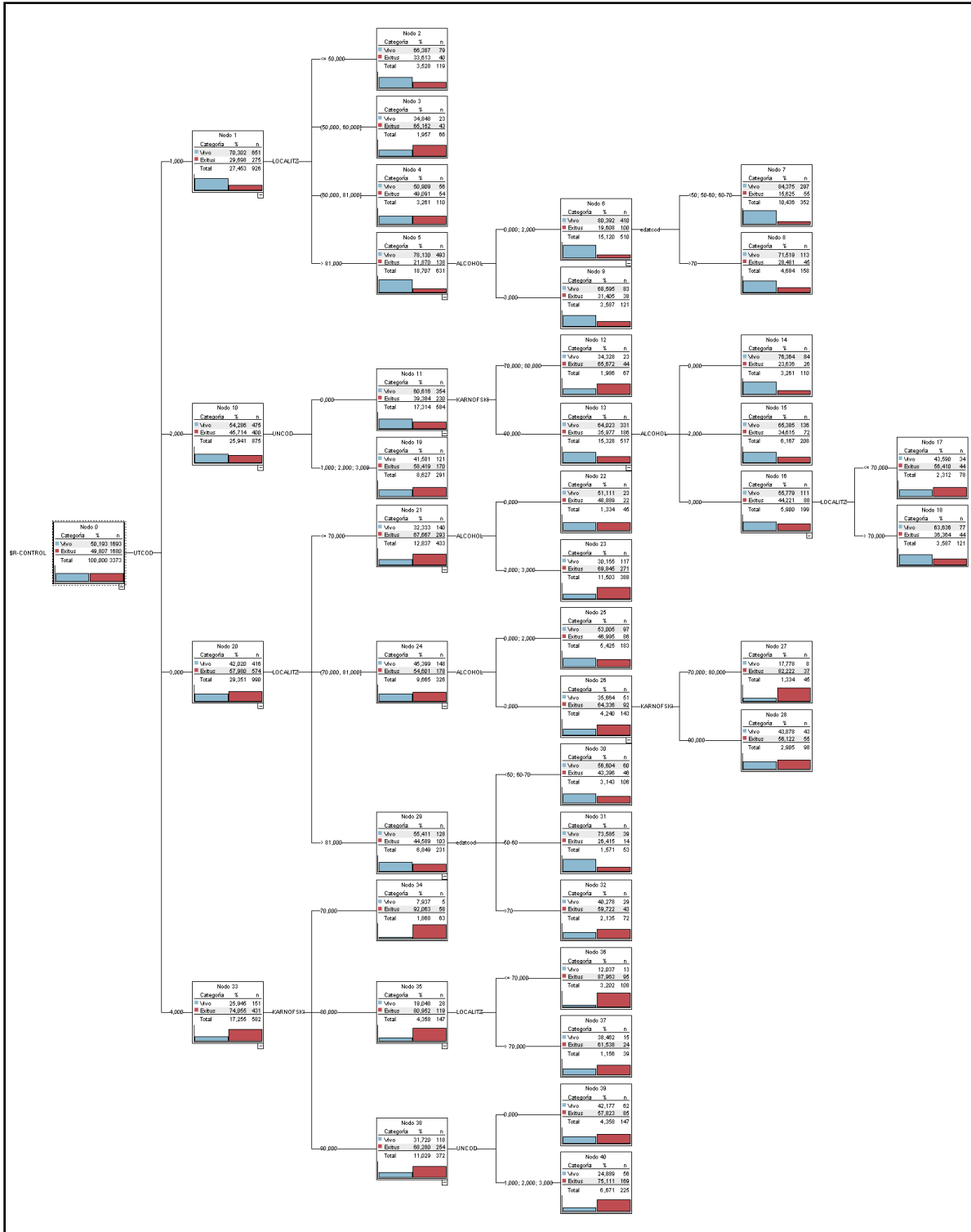
- **Alcohol**
 - 0- no consumo
 - 2- <80 gr/día
 - 3- >80 gr/día

- **Tabaco**
 - 0- no consumo
 - 2- < 20 cig/día
 - 3- > 20 cig/día

- **Anapat**
 - 3- bien diferenciado
 - 4- moderadamente diferenciado
 - 5- mal diferenciado

RPA SUPERVIVENCIA OBSERVADA (N=3373)

La siguiente figura muestra el árbol de decisión obtenido al aplicar la técnica de RPA a nuestra población de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.



Se muestran a continuación los datos correspondientes al árbol de decisión obtenido mediante el modelo RPA. Para cada uno de los nodos terminales se ofrece el número de pacientes contenidos en dicho nodo y el porcentaje de pacientes con el valor de la variable dependiente que apareció con mayor frecuencia en el nodo, en este caso la supervivencia observada.

UTCOD = 1 [Moda: 0] (926)

LOCALITZ <= 50 [Moda: 0] => 0 (119; 0,664)

LOCALITZ > 50 and LOCALITZ <= 60 [Moda: 5] => 5 (66; 0,652)

LOCALITZ > 60 and LOCALITZ <= 81 [Moda: 0] => 0 (110; 0,509)

LOCALITZ > 81 [Moda: 0] (631)

ALCOHOL = 0 or ALCOHOL = 2 [Moda: 0] (510)

edatcod = 1 or edatcod = 2 or edatcod = 3 [Moda: 0] => 0 (352; 0,844)

edatcod = 4 [Moda: 0] => 0 (158; 0,715)

ALCOHOL = 3 [Moda: 0] => 0 (121; 0,686)

UTCOD = 2 [Moda: 0] (875)

UNCOD = 0 [Moda: 0] (584)

KARNOFSKI = 70 or KARNOFSKI = 80 [Moda: 5] => 5 (67; 0,657)

KARNOFSKI = 90 [Moda: 0] (517)

ALCOHOL = 0 [Moda: 0] => 0 (110; 0,764)

ALCOHOL = 2 [Moda: 0] => 0 (208; 0,654)

ALCOHOL = 3 [Moda: 0] (199)

LOCALITZ <= 70 [Moda: 5] => 5 (78; 0,564)

LOCALITZ > 70 [Moda: 0] => 0 (121; 0,636)

UNCOD = 1 or UNCOD = 2 or UNCOD = 3 [Moda: 5] => 5 (291; 0,584)

UTCOD = 3 [Moda: 5] (990)

LOCALITZ <= 70 [Moda: 5] (433)

ALCOHOL = 0 [Moda: 0] => 0 (45; 0,511)

ALCOHOL = 2 or ALCOHOL = 3 [Moda: 5] => 5 (388; 0,698)

LOCALITZ > 70 and LOCALITZ <= 81 [Moda: 5] (326)

ALCOHOL = 0 or ALCOHOL = 2 [Moda: 0] => 0 (183; 0,53)

ALCOHOL = 3 [Moda: 5] (143)

KARNOFSKI = 70 or KARNOFSKI = 80 [Moda: 5] => 5 (45; 0,822)

KARNOFSKI = 90 [Moda: 5] => 5 (98; 0,561)

LOCALITZ > 81 [Moda: 0] (231)

edatcod = 1 or edatcod = 3 [Moda: 0] => 0 (106; 0,566)

edatcod = 2 [Moda: 0] => 0 (53; 0,736)

edatcod = 4 [Moda: 5] => 5 (72; 0,597)

UTCOD = 4 [Moda: 5] (582)

KARNOFSKI = 70 [Moda: 5] => 5 (63; 0,921)

KARNOFSKI = 80 [Moda: 5] (147)

LOCALITZ <= 70 [Moda: 5] => 5 (108; 0,88)

LOCALITZ > 70 [Moda: 5] => 5 (39; 0,615)

KARNOFSKI = 90 [Moda: 5] (372)

UNCOD = 0 [Moda: 5] => 5 (147; 0,578)

UNCOD = 1 or UNCOD = 2 or UNCOD = 3 [Moda: 5] => 5 (225; 0,751)

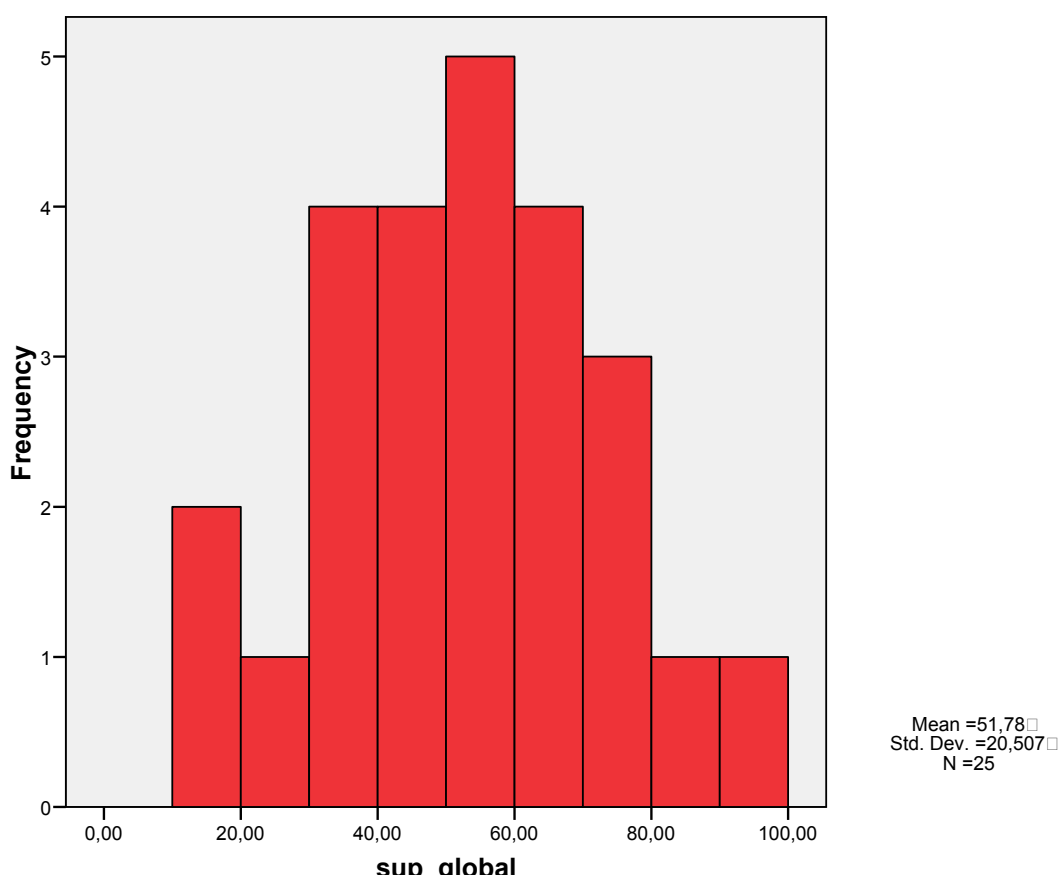
El modelo RPA generó un árbol de decisión con una profundidad de 5 niveles por debajo de la raíz. Se incluyeron en el modelo como variables con capacidad pronóstica las categorías de extensión local (T) y regional (N) de la enfermedad, la localización del tumor, la edad del paciente, el estado general según el índice de Karnofsky, y el consumo de alcohol.

La variable que de acuerdo con el modelo contó con mayor potencia en el momento de discriminar la supervivencia observada de los pacientes fue la extensión local del tumor, seguida de la localización del tumor para los pacientes con tumores T1 y T3, la extensión regional para los pacientes T2, y el índice de Karnofsky para los pacientes T4. A partir de aquí se incrementa la complejidad del modelo, de manera que se generaron un total de 25 nodos terminales.

La siguiente tabla muestra las medidas de tendencia central correspondientes al número de pacientes y a los valores de supervivencia correspondientes a cada uno de los nodos terminales.

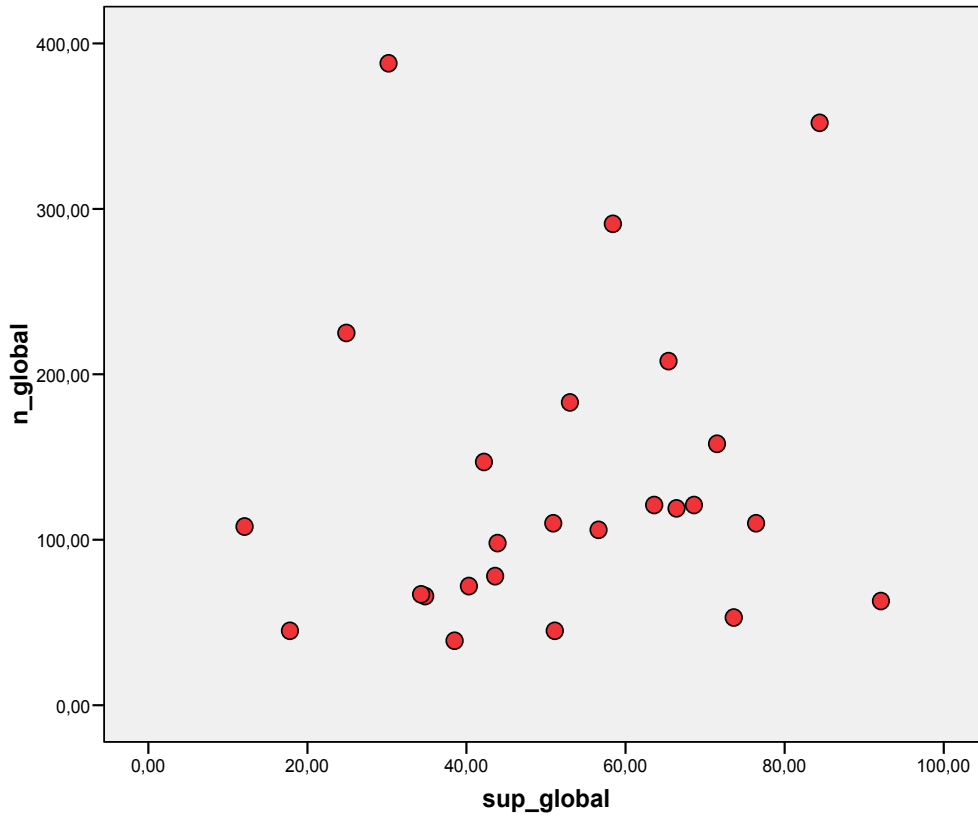
| | Mínimo | Máximo | Media | Std. Deviation |
|--------------------------------|--------|--------|--------|----------------|
| Número pacientes | 39 | 388 | 134,92 | 93,67 |
| Supervivencia observada | 12,10% | 92,10% | 51,78% | 20,50% |

El histograma muestra la distribución de las supervivencias obtenidas a partir de los nodos terminales.



A continuación se muestra una gráfica en la que se representan las supervivencias obtenidas en cada nodo terminal frente al número de pacientes contenidos en cada uno de los nodos. A priori, una clasificación sería tanto más

adecuada cuanto mayor fuese la dispersión en los valores correspondientes a la supervivencia, y más agrupados los valores correspondientes al número de pacientes incluidos en cada una de las categorías.



La variable que contó con una mayor potencia en el momento de la clasificación fue la categoría de extensión local del tumor. Para los pacientes con un tumor T1, T3 y T4, la variable que apareció en la segunda rama de división fue la localización del tumor, apareciendo diferentes agrupaciones de localizaciones en función de la extensión local del tumor. Para los pacientes T2, la variable que apareció en el segundo escalón del sistema de clasificación fue la categoría de extensión regional (N).

Los datos generados por este modelo RPA aparecen a continuación

UTCOD = 1 [Moda: 0] (926)

LOCALITZ = 45 or = 50 or = 60 or = 70 or = 81 [Moda: 0] => 0 (295; 0,769)

LOCALITZ = 85 [Moda: 0] => 0 (631; 0,957)

UTCOD = 2 [Moda: 0] (875)

UNCOD = 0 [Moda: 0] (584)

LOCALITZ = 45 or LOCALITZ = 50 or LOCALITZ = 60 [: 0] => 0 (163; 0,73)

LOCALITZ = 70 or LOCALITZ = 81 or LOCALITZ = 85 [Moda: 0] (421)

ALCOHOL = 0 or ALCOHOL = 2 [Moda: 0] => 0 (273; 0,919)

ALCOHOL = 3 [Moda: 0] => 0 (148; 0,818)

UNCOD = 1 or UNCOD = 2 or UNCOD = 3 [Moda: 0] => 0 (291; 0,595)

UTCOD = 3 [Moda: 0] (990)

LOCALITZ = 45 or = 50 or = 60 or = 70 [Moda: 1] => 1 (433; 0,54)

LOCALITZ = 81 [Moda: 0] (326)

UNCOD = 0 [Moda: 0] => 0 (153; 0,824)

UNCOD = 1 or UNCOD = 2 or UNCOD = 3 [Moda: 0] => 0 (173; 0,561)

LOCALITZ = 85 [Moda: 0] => 0 (231; 0,805)

UTCOD = 4 [Moda: 1] (582)

LOCALITZ = 45 or LOCALITZ = 50 or LOCALITZ = 70 [Moda: 1] (249)

KARNOFSKI = 70 or KARNOFSKI = 80 [Moda: 1] => 1 (76; 0,75)

KARNOFSKI = 90 [Moda: 1] (173)

edatcod <= 3 [Moda: 1] => 1 (138; 0,522)

edatcod > 3 [Moda: 1] => 1 (35; 0,771)

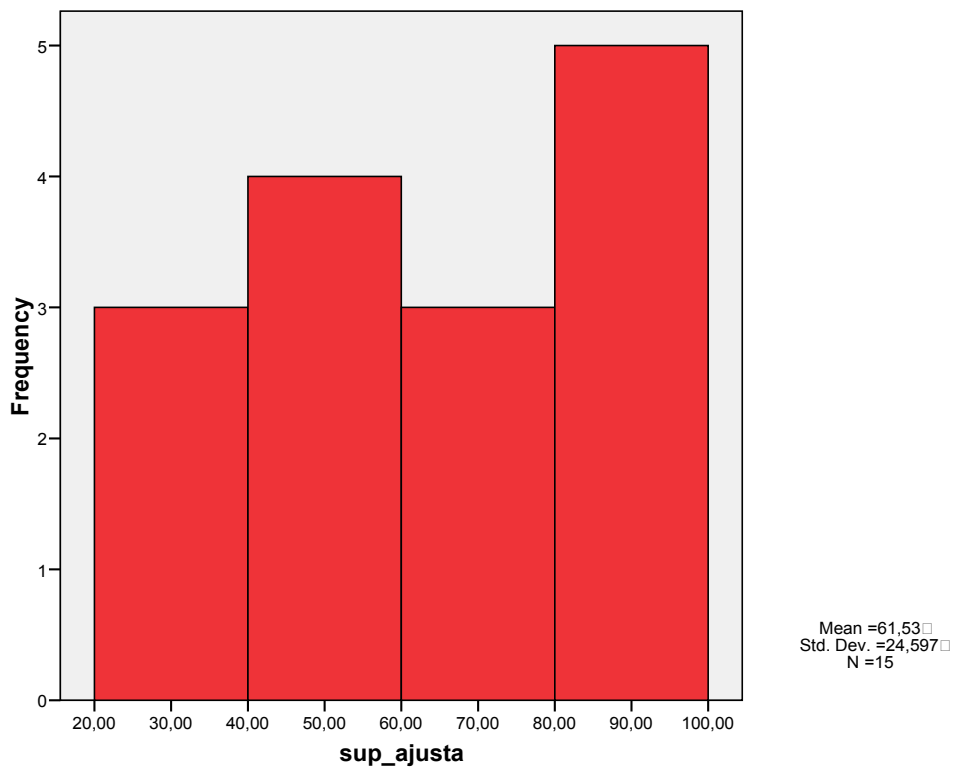
LOCALITZ = 60 [Moda: 1] => 1 (195; 0,774)

LOCALITZ = 81 or LOCALITZ = 85 [Moda: 0] => 0 (138; 0,609)

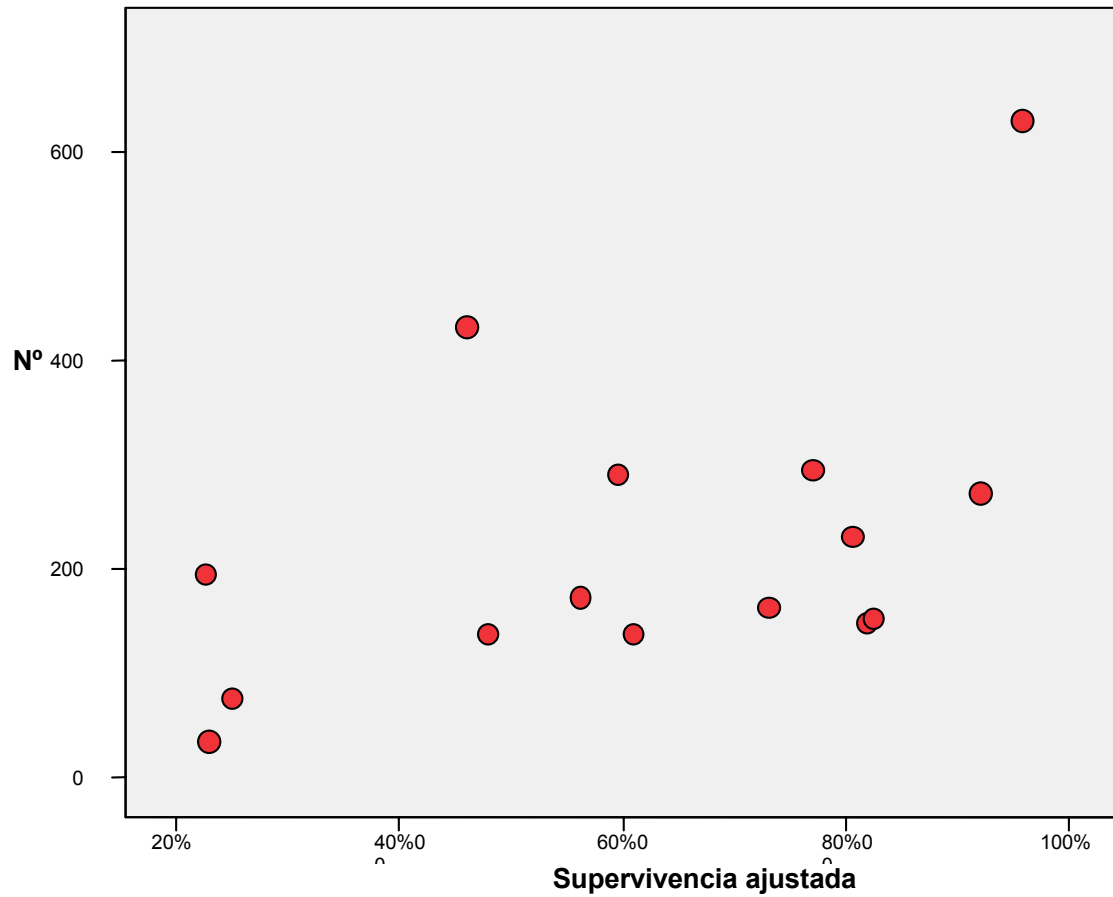
De la aplicación del modelo RPA resultaron un total de 15 nodos terminales. En la siguiente tabla se muestran los estadísticos de tendencia central del número de pacientes correspondientes a cada uno de estos nodos terminales y las supervivencias ajustadas correspondientes.

| | Mínimo | Máximo | Media | Std. Deviation |
|------------------------|--------|--------|--------|----------------|
| Número pacientes | 35 | 631 | 224,86 | 149,21 |
| Supervivencia ajustada | 22,6% | 95,7% | 61,5% | 24,596 |

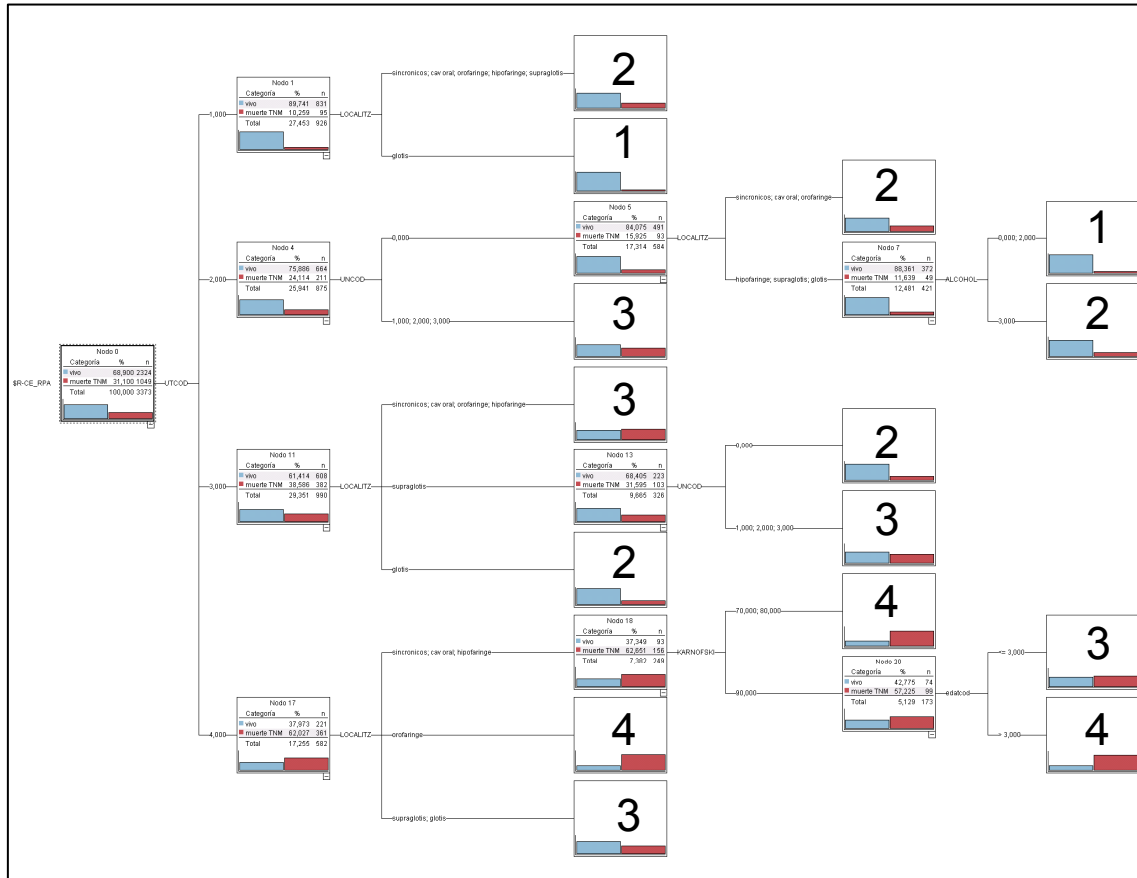
La distribución de las supervivencias obtenidas al aplicar el modelo RPA fue la siguiente.



En la siguiente gráfica aparecen representados los valores de supervivencia de los nodos terminales con el número de pacientes incluidos en cada uno de los nodos.



A partir del modelo RPA, planteamos una agrupación de nodos terminales en función de las supervivencias alcanzadas para crear un método de clasificación con 4 estadios o clases RPA.

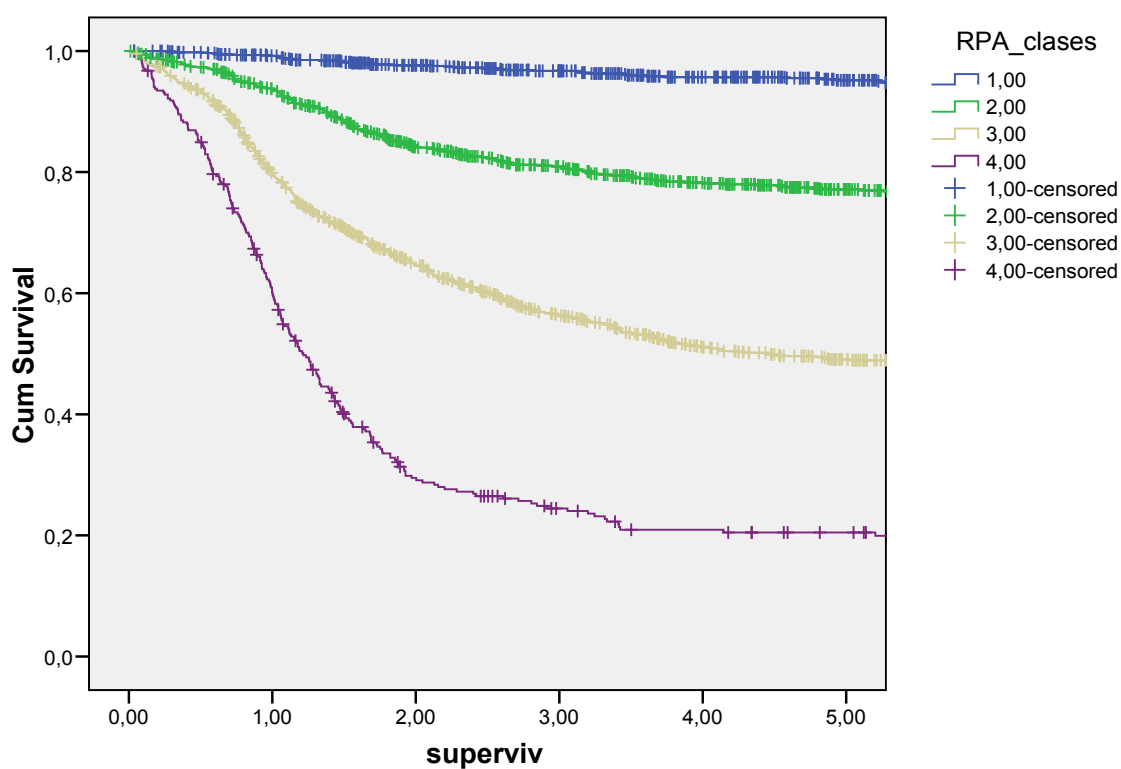


Las cifras de supervivencia ajustada a los 5 años correspondiente a la clasificación RPA fue la siguiente:

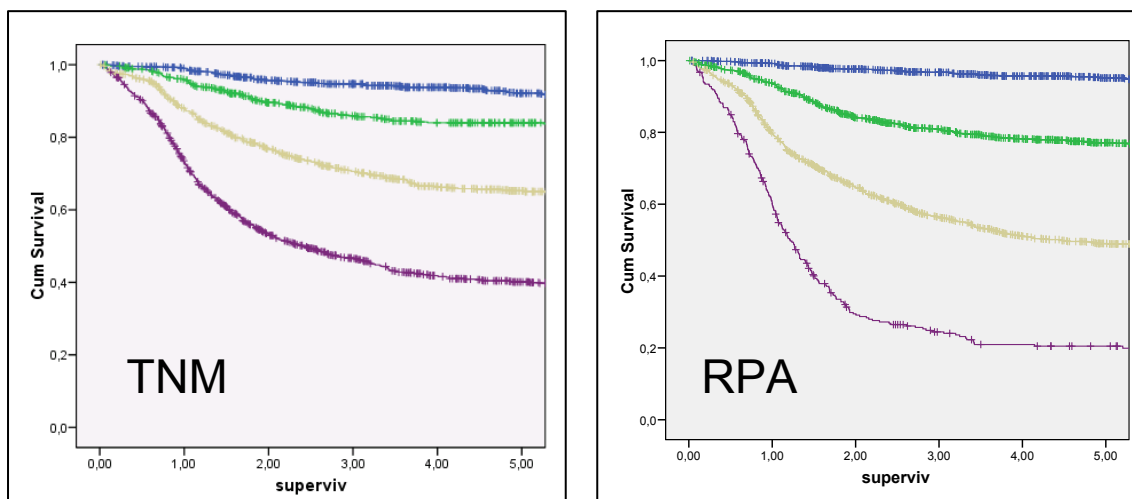
| | n | Supervivencia 5 años | IC 95% |
|---|------|----------------------|----------|
| 1 | 903 | 95.2 | 1.96-0.8 |
| 2 | 990 | 77.2 | 1.96-1.4 |
| 3 | 1173 | 49.1 | 1.96-1.6 |
| 4 | 306 | 20.5 | 1.96-2.5 |

p<0,0001

La figura muestra las curvas de supervivencia actuarial ajustada de acuerdo con la clasificación en categorías RPA.



Se muestran a continuación de forma conjunta las curvas de supervivencia actuarial ajustada de acuerdo con los estadios TNM y la clasificación RPA para facilitar su comparación.



Tal como puede apreciarse visualmente, en la clasificación TNM no existe uniformidad en la distribución de las curvas de supervivencia, siendo menor la diferencia existente entre los pacientes con estadios I y II que las diferencias correspondientes a los pacientes con estadios avanzados.

La clasificación RPA consiguió una mayor diferencia en la supervivencia entre los estadios extremos I y IV, así como una distribución más equilibrada de las diferencias de las curvas de supervivencia.

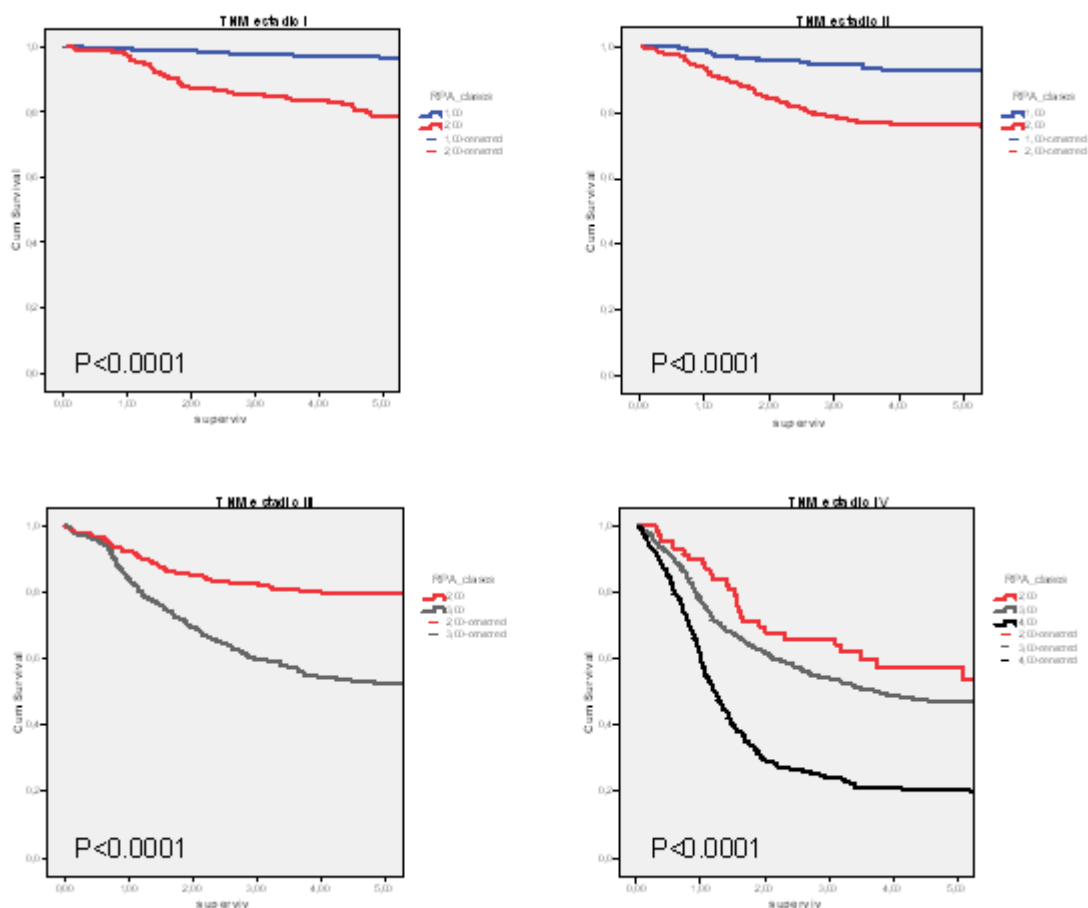
La siguiente tabla muestra la distribución cruzada de los estadios de acuerdo con la clasificación TNM y las clases derivadas de modelo RPA.

| | | TNM | | | | Total |
|------------|---|-------|-------|-------|-------|--------|
| | | 1,00 | 2,00 | 3,00 | 4,00 | |
| RPA_clases | 1 | 630 | 271 | 0 | 0 | 901 |
| | | 18,7% | 8,0% | ,0% | ,0% | 26,7% |
| | 2 | 219 | 311 | 392 | 71 | 993 |
| | | 6,5% | 9,2% | 11,6% | 2,1% | 29,4% |
| | 3 | 0 | 0 | 449 | 724 | 1173 |
| | | ,0% | ,0% | 13,3% | 21,5% | 34,8% |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 306 | 306 |
| | | ,0% | ,0% | ,0% | 9,1% | 9,1% |
| Total | | 849 | 582 | 841 | 1101 | 3373 |
| | | 25,2% | 17,3% | 24,9% | 32,6% | 100,0% |

Tal como puede apreciarse, no apareció una correspondencia entre la distribución de los pacientes obtenida al considerar ambos métodos de clasificación. Así por ejemplo los pacientes con estadio IV de acuerdo con la clasificación TNM se distribuyeron entre los estadios 2, 3 y 4 de acuerdo con las clasificación RPA. Este hecho viene a indicar que ambos métodos de clasificación valoran factores pronósticos diferentes, y que uno de los métodos no es un subrogado del otro.

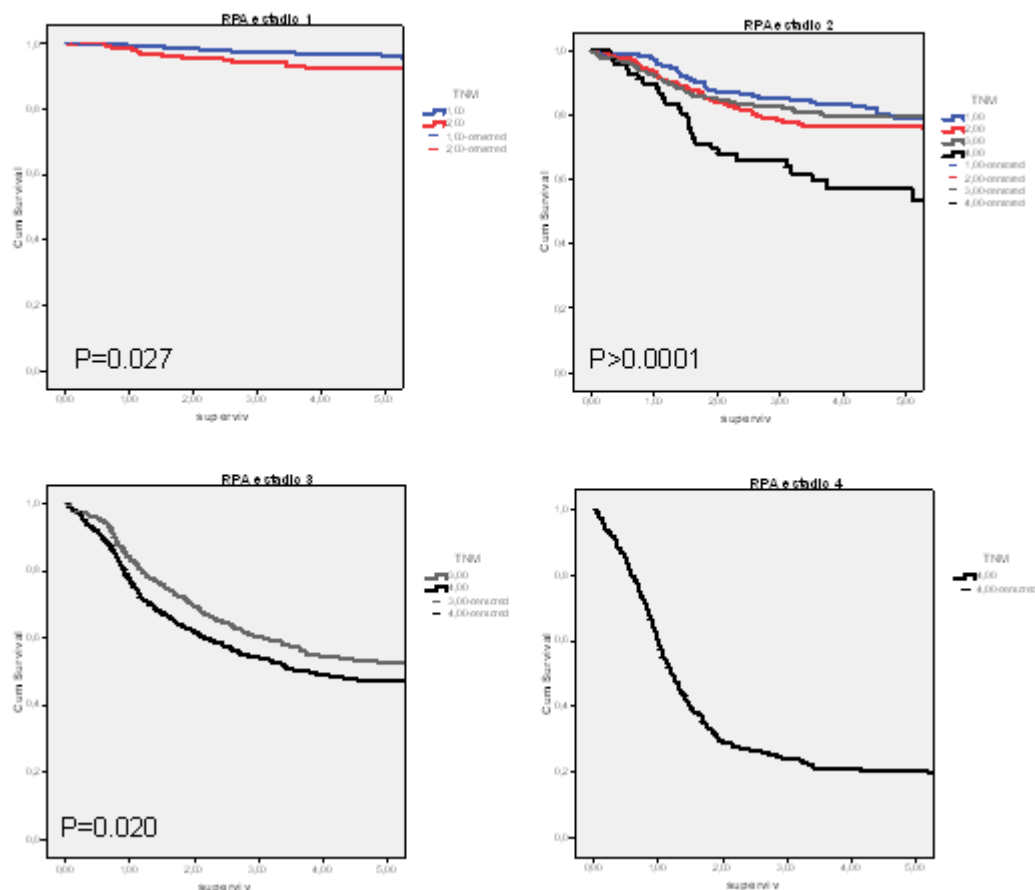
Para verificar la capacidad de discriminación pronóstica de la distribución de uno de los métodos de clasificación en función de los diferentes estadios establecidos a partir de la aplicación del otro método, se llevó a cabo un análisis de las curvas de supervivencia correspondientes.

En primer lugar se analizaron las curvas de supervivencia de acuerdo con las categorías de clasificación RPA correspondientes a cada uno de los estadios TNM.



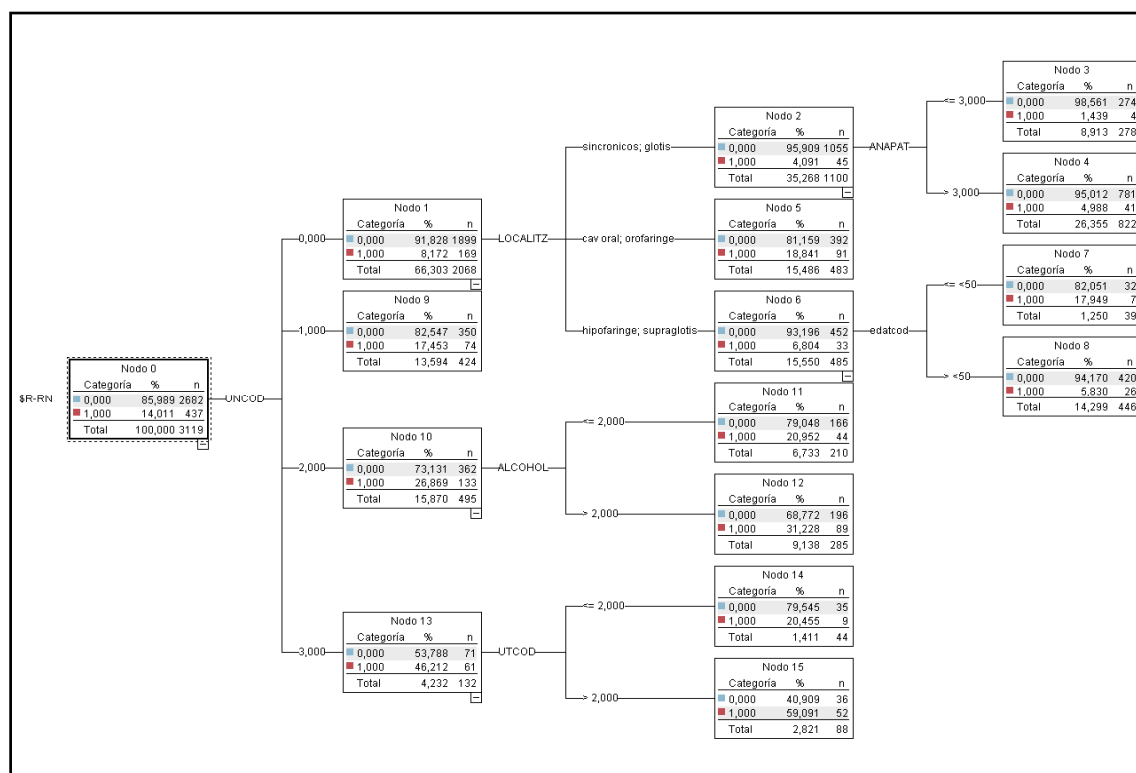
Existieron diferencias significativas al aplicar la clasificación RPA para cada uno de los estadios TNM, con diferencias notables en cuanto a la supervivencia ajustada. Sólo en el caso de los pacientes con un estadio IV de acuerdo con la clasificación TNM, la discriminación entre los pacientes con una clase RPA 2 y 3 no fue muy destacada, tal como puede apreciarse en la gráfica correspondiente.

Se procedió a continuación a analizar la supervivencia de acuerdo con los estadios TNM incluidos en cada una de las clases RPA.



Pudo observarse como la capacidad de discriminación de los estadios TNM para los pacientes incluidos en cada una de las clases RPA era inferior. Para los pacientes RPA 1 y 3, no aparecieron diferencias muy destacables en las curvas de supervivencia, lo que se refleja en el valor de la significación estadística del log-rank. Para los pacientes RPA 2, el sistema TNM careció de capacidad de discriminación entre los pacientes clasificados en los estadios I-II-III, en tanto que sólo contaban con una diferencia en la supervivencia los pacientes incluidos en el estadio IV.

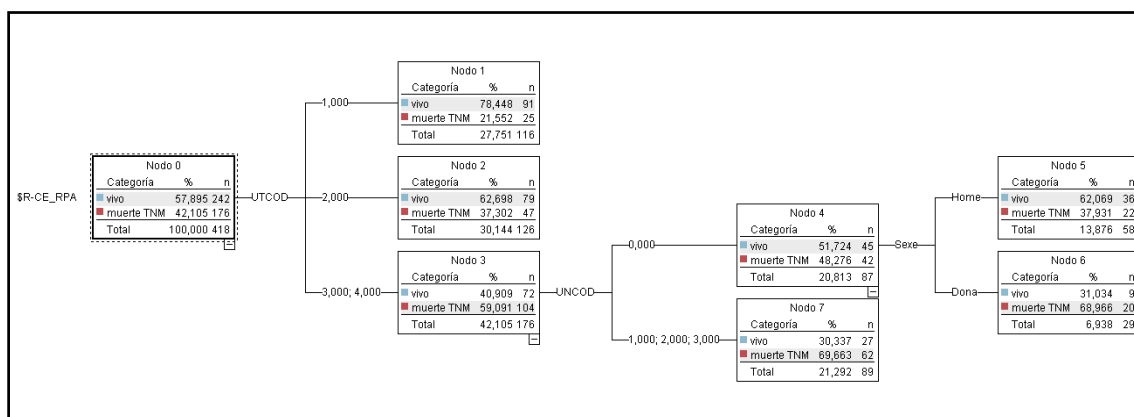
RPA supervivencia libre de enfermedad regional en la población con tratamiento radical (n=3119)



En relación al control regional, se obtuvo un árbol con una profundidad de 3 niveles, en el que actuó como variable de mayor capacidad discriminativa la extensión regional del tumor en el momento del diagnóstico (N), y en el que aparecieron como variables con capacidad pronóstica la edad del paciente, el antecedente en el uso de alcohol, la localización del tumor primario, la extensión local del tumor (T) y su grado de diferenciación.

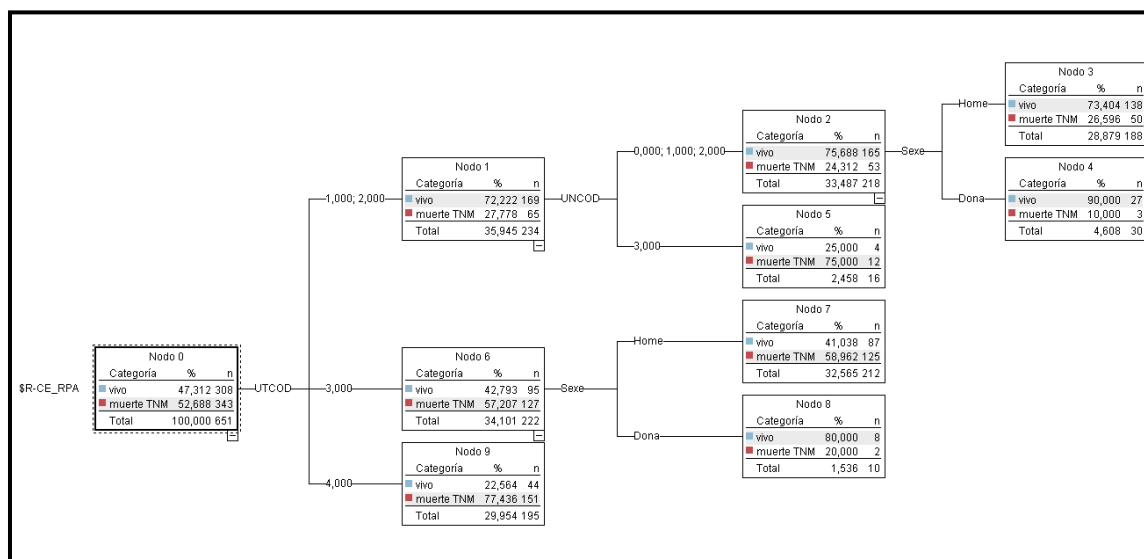
RPA supervivencia ajustada en pacientes con carcinomas de cavidad oral (n=418)

Se procedió a continuación a evaluar los pacientes mediante el método RPA de acuerdo con las diferentes localizaciones del tumor primario. En primer lugar se estudiaron los pacientes con un tumor primario situado en la cavidad oral.



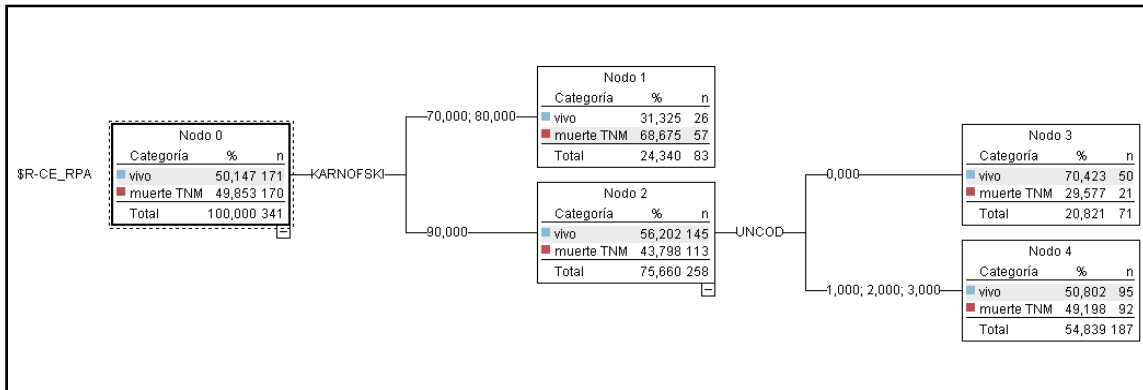
El árbol de clasificación obtenido incluyó como variables con capacidad pronóstica la extensión local del tumor en el momento del diagnóstico (T), la extensión regional (N) para los pacientes con tumores avanzados a nivel local, y el sexo en el caso de pacientes con un tumor localmente avanzado N0, contando las pacientes del sexo femenino con un peor pronóstico.

RPA supervivencia ajustada en pacientes con carcinomas de orofaringe (n=651)



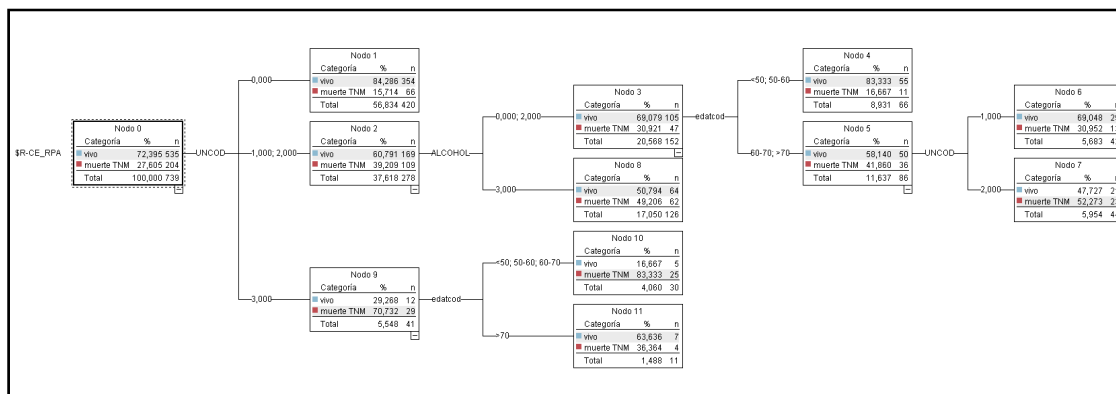
En el caso de los tumores de orofaringe, la variable que contó con una mayor capacidad pronóstica fue, al igual que sucedió con los tumores de cavidad oral, la extensión local del tumor (T). En esta localización también aparecieron como variables incluidas en el modelo RPA la extensión del tumor a nivel cervical (N) y el sexo, pero a diferencia de lo encontrado al analizar los pacientes con tumores de cavidad oral, en esta localización los pacientes del sexo femenino contaron con un mejor pronóstico.

RPA supervivencia ajustada en pacientes con carcinomas de hipofaringe (n=341)



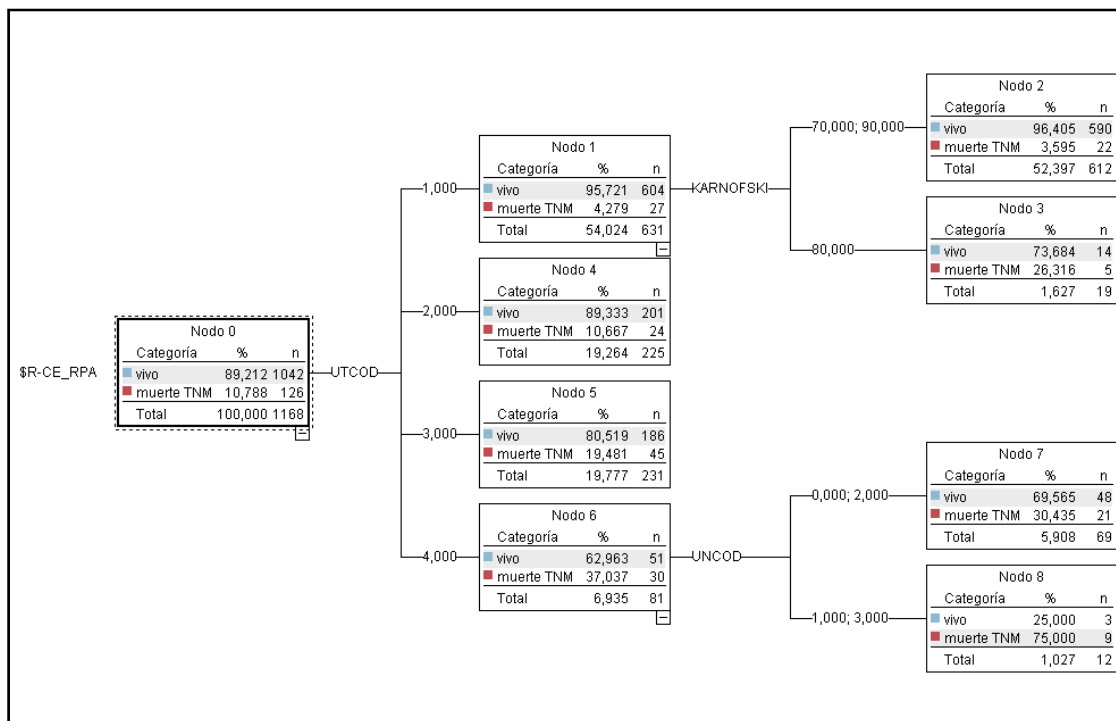
La evaluación correspondiente a los pacientes con carcinomas localizados en la hipofaringe fue la que ofreció un árbol de clasificación más simple, con sólo 2 ramificaciones de profundidad y sólo 2 variable con capacidad pronóstica: el estado general medido de acuerdo con el índice de Karnofsky, y la categoría de extensión regional de la enfermedad en el momento del diagnóstico (N).

RPA supervivencia ajustada en pacientes con carcinomas de supraglotis (n=739)



Para los pacientes con tumores localizados en la supraglotis, se obtuvo un árbol de clasificación con una profundidad de 4 ramificaciones, en el que la primera ramificación se estableció de acuerdo a la extensión regional del tumor (N) y las subsiguientes en base a la edad del paciente y el antecedente en el consumo de alcohol.

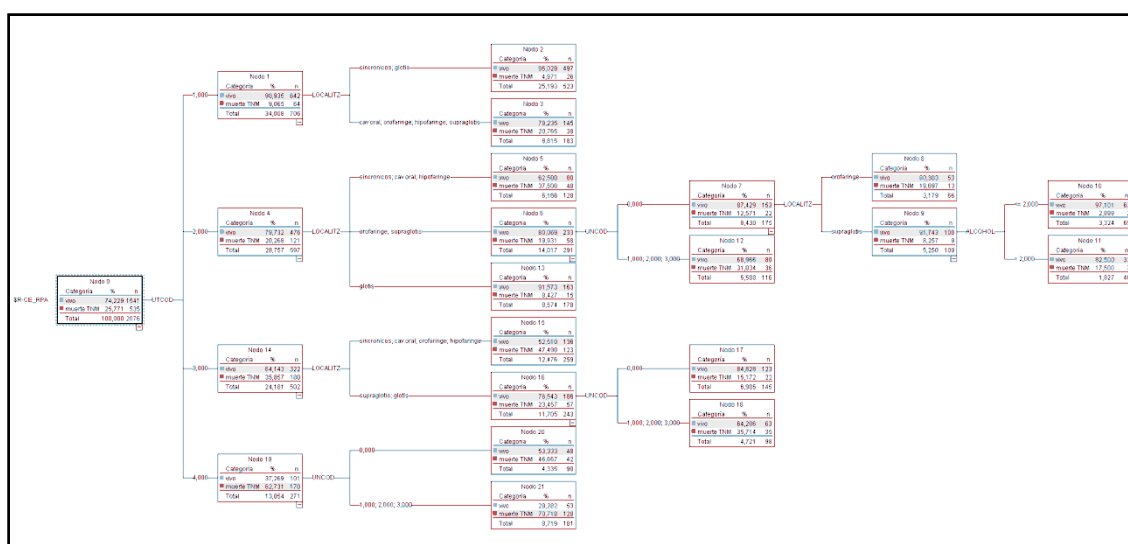
RPA supervivencia ajustada en pacientes con carcinomas de glotis (n=1168)



Finalmente, para los pacientes con carcinomas localizados en la glotis se obtuvo un árbol de clasificación relativamente simple, con tan sólo 2 ramas de profundidad, basado en la categoría de extensión local del tumor (T) y en el estado general del paciente o la existencia de afectación ganglionar (N) en función de la categoría de extensión local considerada.

RPA supervivencia ajustada en pacientes tratados con radioterapia (n=2076)

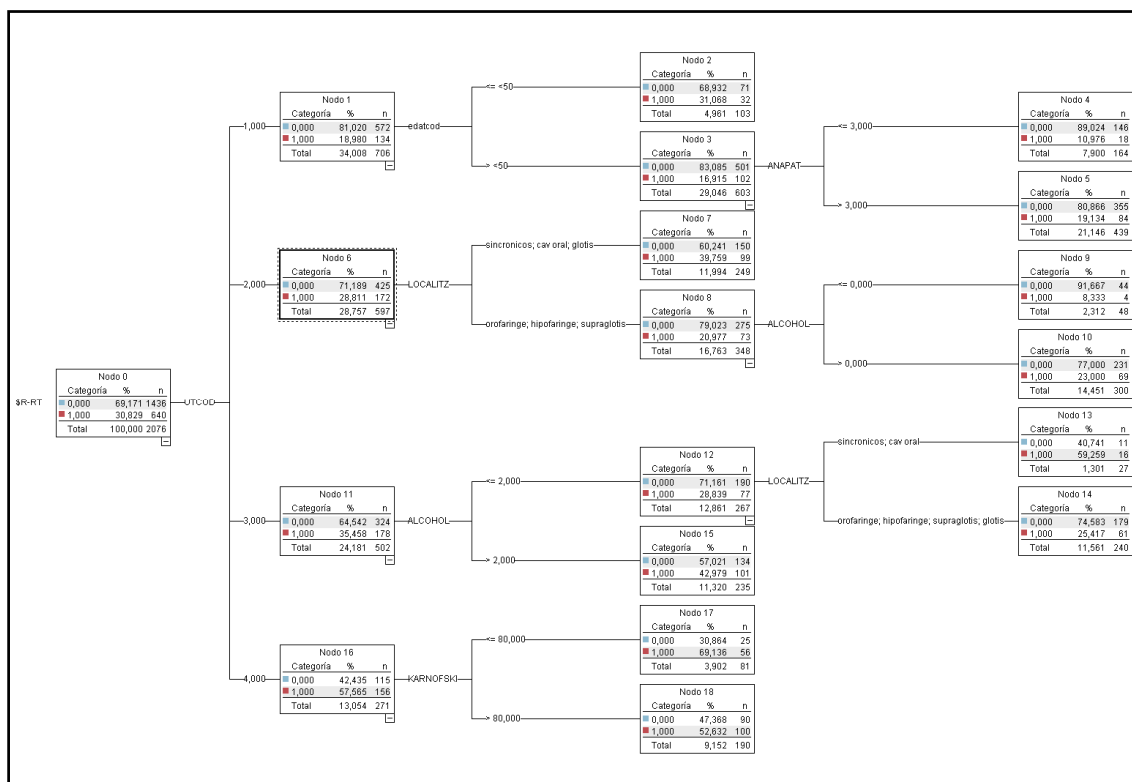
Se procedió por último a valorar los factores que pudieran contribuir al control de la enfermedad en función del tipo de tratamiento realizado. Se inició el estudio evaluando los pacientes que habían recibido tratamiento con radioterapia, considerando como variable dependiente la supervivencia ajustada.



Se obtuvo un modelo complejo, con 5 niveles de profundidad, en el que la primera ramificación dependía de la extensión local de la enfermedad (T), y el resto de ramificaciones de la localización primaria del tumor, con diversas agrupaciones dependiendo de la categoría T, la extensión del tumor a nivel regional (N), y el antecedente en el consumo de alcohol.

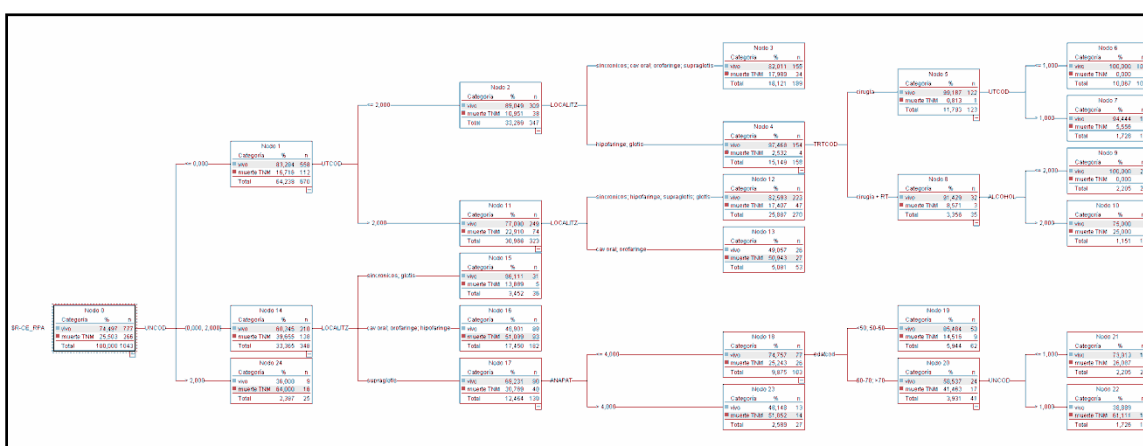
RPA control local en pacientes tratados con radioterapia (n=2076)

Al evaluar el control local de la enfermedad en el grupo de pacientes tratados con radioterapia se simplificó algo el árbol de clasificación, perdiendo protagonismo la localización primaria del tumor y la afectación ganglionar, en tanto que aparecieron como variables con capacidad pronóstica la edad del paciente, el estado general y el grado de diferenciación tumoral, además del antecedente en el consumo de alcohol que ya aparecía en el modelo generado al considerar la supervivencia ajustada.



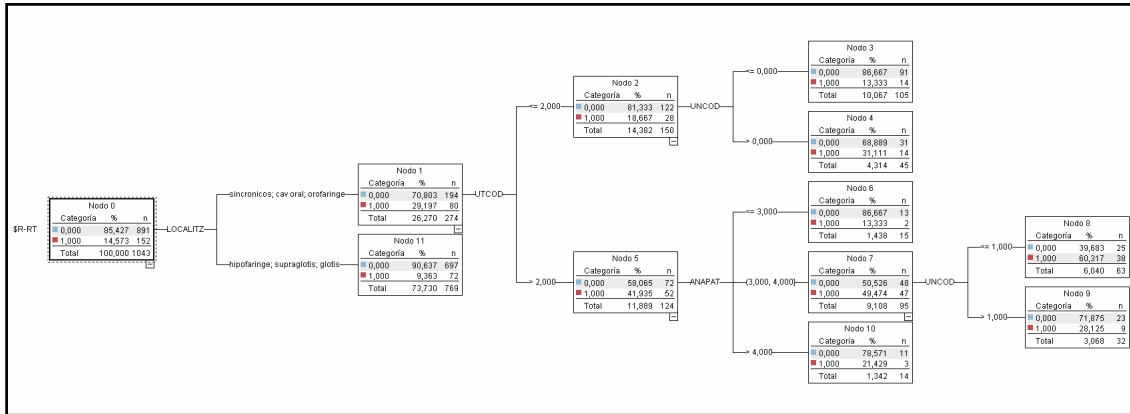
RPA supervivencia ajustada en pacientes tratados con cirugía (n=1043)

Por ultimo, se evaluaron los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, considerando en este caso como variable independiente adicional la realización de un tratamiento con cirugía.



Al considerar como variable dependiente la supervivencia ajustada, se obtuvo un modelo con 5 niveles de profundidad, en el que la variable con mayor capacidad de discriminación fue la extensión regional de la enfermedad (N), seguida por la categoría de extensión local (T) y la localización del tumor primario. Otras variables que aparecieron en las porciones más distales del árbol de clasificación fueron el grado de diferenciación tumoral, la edad de paciente, el antecedente en el consumo de alcohol, y el tipo de tratamiento utilizado, ya fuese sólo cirugía o la combinación de cirugía y radioterapia.

RPA control local en pacientes tratados con cirugía (n=1043)

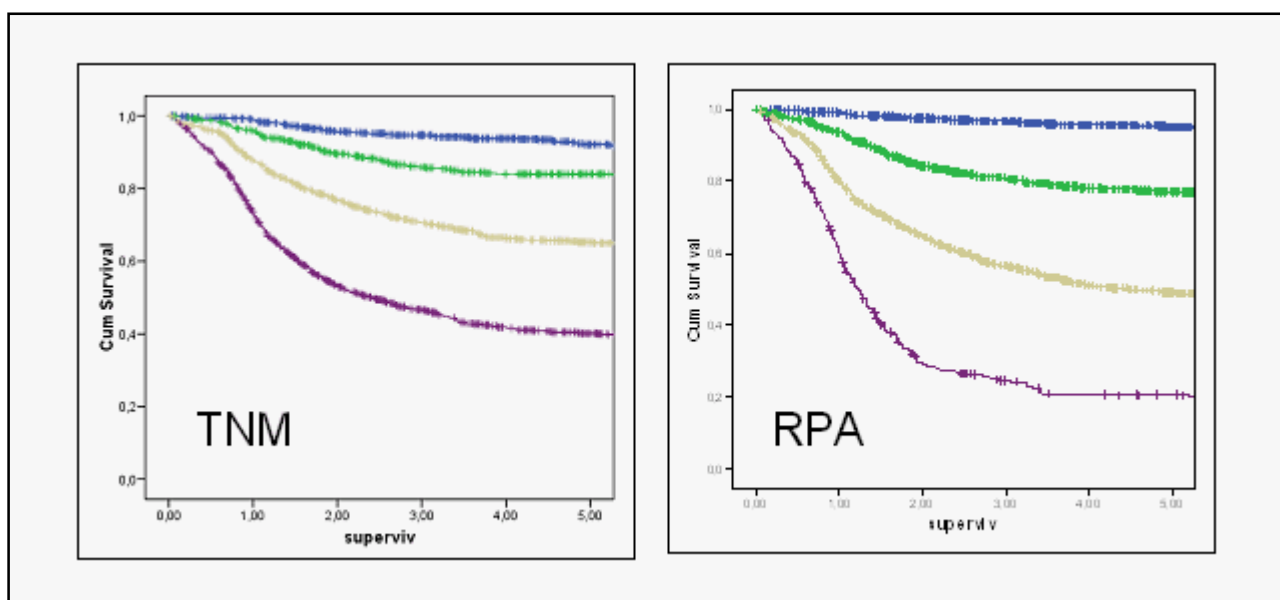


Al considerar como variable dependiente el control local de la enfermedad para los pacientes tratados con cirugía, la categoría de afectación ganglionar N perdió su protagonismo pronóstico, pasando a aparecer en la porción más distal del árbol de clasificación, en tanto que la localización del tumor primario, la extensión local del tumor (T) y el grado de diferenciación aparecieron como las variables con mayor capacidad de discriminación.

COMPARACIÓN DE LOS MÉTODOS DE CLASIFICACIÓN TNM Y RPA

Se llevó a cabo una comparación de los métodos de clasificación TNM y la agrupación por clases derivada del modelo RPA obtenido al considerar la supervivencia ajustada como variable dependiente.

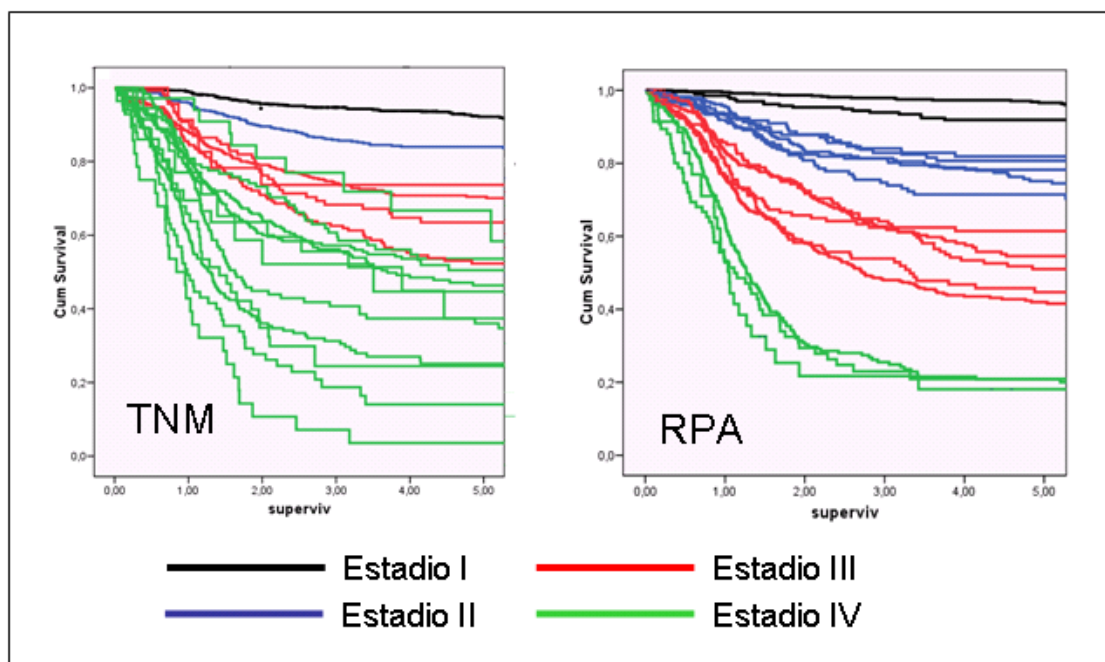
Se presentan a continuación las curvas de supervivencia actuarial ajustada obtenidas con cada uno de los métodos de clasificación.



Tal como quedó establecido en el apartado de Material y métodos, la comparación se llevó a cabo de acuerdo con los criterios propuestos por Groome *et al.*^{36,37,38}, que permiten una valoración objetiva de la calidad de los diversos métodos de clasificación pronóstica.

1.- Homogeneidad intraestadio.

Un método de clasificación compuesto por diversas categorías incluidas en cada uno de los estadios terminales es tanto más eficiente cuanto menor sea la heterogeneidad de las categorías incluidas en cada uno de los estadios. Se presenta a continuación las curvas de supervivencia ajustada de las diferentes categorías incluidas en cada uno de los estadios tanto para la clasificación TNM como para la derivada del modelo RPA.



En la figura cada color representa las categorías incluidas en cada uno de los estadios correspondiente a las dos clasificaciones consideradas. Parece evidente que las categorías incluidas en los estadios avanzados de acuerdo con el sistema de clasificación TNM cuentan con una elevada dispersión, en

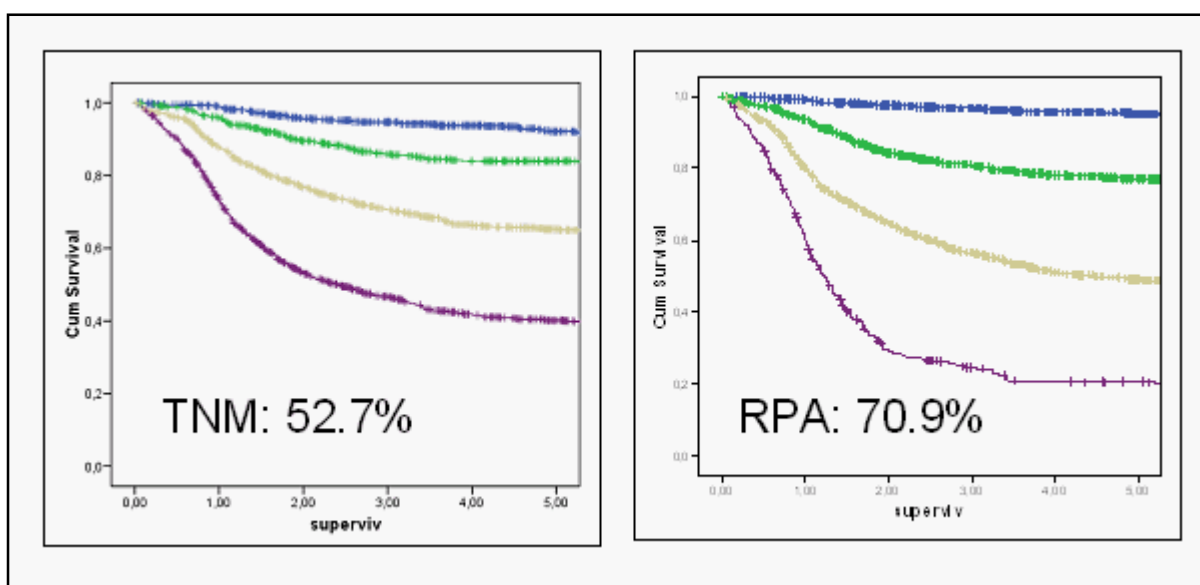
tanto las categorías incluidas en cada uno de los estadios obtenidos a partir del método RPA cuentan con una mayor homogeneidad.

Los valores absolutos del cálculo de homogeneidad intraestadio correspondiente a la clasificación TNM fue de 30,14, y los obtenidos al considerar la clasificación RPA de 25,11. Conviene recordar en este caso que una clasificación contará con una mejor homogeneidad cuanto menor sea el valor numérico obtenido, que corresponde a un cálculo ponderado de la diferencia existente entre la supervivencia de cada una de las categorías incluidas en un estadio y la supervivencia del estadio que las contiene.

Al tratarse de un número adimensional y no contar con otra referencia, sólo podremos decir que la homogeneidad intraestadio correspondiente a la clasificación RPA fue superior a la correspondiente a la clasificación TNM.

2.- Heterogeneidad interestadio.

Un segundo parámetro a valorar hace referencia a la diferencia existente entre los diferentes estadios que componen cada una de las clasificaciones. Se presentan a continuación las curvas de supervivencia obtenidas a partir de las clasificaciones TNM y RPA, así como el valor de heterogeneidad correspondiente a cada uno de los métodos de clasificación.



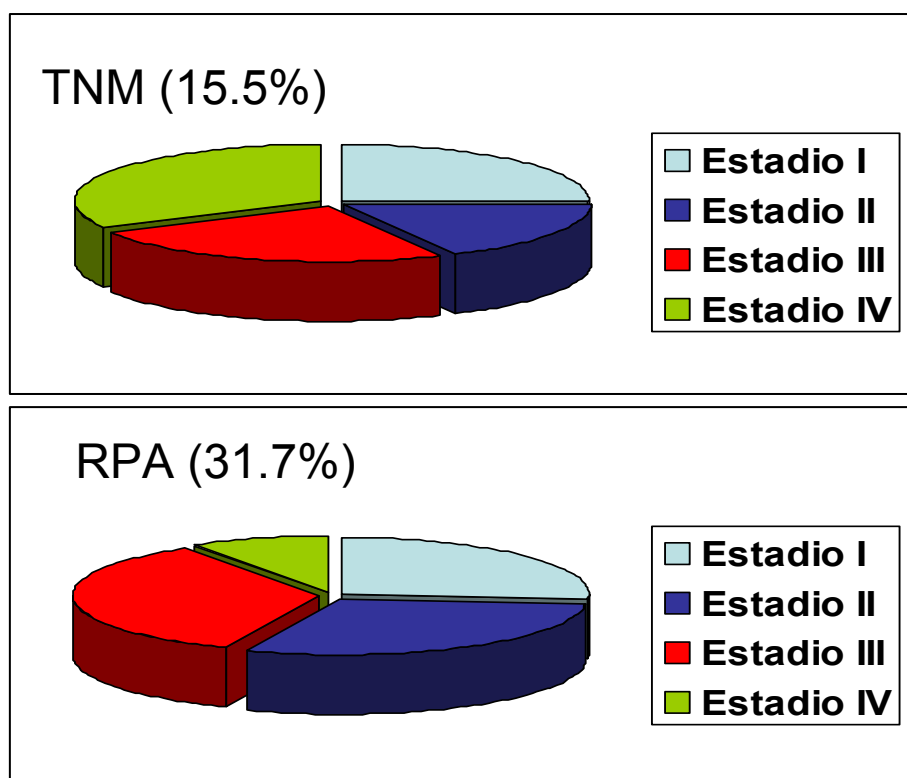
En este caso el método de clasificación será tanto mejor cuanto más elevado sea el valor de la heterogeneidad interestadio. El valor de heterogeneidad es un porcentaje en el que el 100% correspondería a una clasificación perfecta, en la que las curvas de supervivencia correspondientes a los diferentes estadios se distribuyeran de forma regular, con una diferencia máxima en los valores de supervivencia correspondientes a las curvas de los estadios extremos.

De acuerdo con estos parámetros, el método de clasificación RPA supera al de la clasificación TNM, mejorando casi un 20% la capacidad de discriminación.

3.- Balance.

Finalmente, un método de clasificación será tanto mejor cuanto más balanceada sea la distribución de los pacientes incluidos en cada uno de los estadios.

Las siguientes figuras representan la distribución entre los diferentes estadios correspondiente a las clasificaciones TNM y RPA con el valor del balance correspondiente.



En este caso, la mejor distribución correspondió a la clasificación TNM, que tuvo una desviación respecto a una distribución ideal de los pacientes del 15.5%, en tanto que en el caso de la clasificación RPA esta desviación respecto a la situación ideal alcanzó en 31.7%.

La principal diferencia entre ambos métodos de clasificación radicó en el estadio IV, que agrupó un mayor número de pacientes en el caso de la clasificación TNM (32.6%), en tanto que en la clasificación RPA fue el que agrupó un menor número de pacientes (9.1%).

Discusión

ANÁLISIS MULTIVARIANTES VS MÉTODOS DE CREACIÓN DE ÁRBOLES.

Los sistemas de estadiaje son esenciales en Medicina y en especial, en Oncología. Permiten describir procesos tumorales utilizando un lenguaje común y nos ayudan a analizar tumores similares³³. Proveen una orientación acerca del comportamiento biológico de los tumores basándose en el comportamiento de los tumores tratados anteriormente, facilitando de esta manera la selección del tratamiento adecuado a cada caso. En consecuencia, la mejora de los sistemas de estadiaje lleva asociado una mejora en la elección del tratamiento y de los resultados oncológicos.

Existe un proceso continuo para mejorar la precisión de estos sistemas de estadiaje o clasificación de pacientes. Dada la complejidad de los factores que inciden en el pronóstico de las enfermedades oncológicas, la evaluación de las variables con posibilidad de influir en el resultado debe realizarse mediante técnicas estadísticas de carácter multivariante.

En Oncología se ha utilizado tradicionalmente el análisis de riesgos proporcionales de Cox. Este análisis considera el tiempo de seguimiento y si se ha producido un acontecimiento determinado para cada uno de los pacientes. Aunque se trata de una técnica semiparamétrica, cuenta con dos limitaciones fundamentales. La primera limitación es que el modelo de Cox asume que las variables predictivas cuentan con una relación lineal con el riesgo de aparición del evento o resultado. Una segunda limitación del modelo de Cox, que comparte con el resto de modelos de regresión, es que normalmente muestra una mejoría en el ajuste cuando se introducen en el modelo variables

adicionales, pero no cuenta con un indicador que advierta de la aparición de fenómenos de sobreajuste⁷⁰.

Los métodos RPA, al igual que la metodología de redes neuronales, pueden superar estas dificultades, mejorando la capacidad de predicción a nivel individual. Los árboles de clasificación detectan la existencia de interacciones a partir del análisis de la matriz completa de datos, reteniendo tan sólo aquellas interacciones con capacidad pronóstica en función de la validación cruzada.

El análisis de RPA se dirige a la estructura de los datos de forma diferente al modelo de Cox. El análisis de partición recursiva no hace ninguna hipótesis de riesgos proporcionales, sino que a través de un programa complejo, segrega los grupos secuencialmente a partir de una serie de parámetros estadísticos, contabilizando el número de eventos (recidivas, muertes), creando progresivamente grupos más pequeños estadísticamente diferentes. Usando el análisis basado en la creación de árboles, en nuestro caso el modelo RPA, es posible dividir los pacientes en subgrupos homogéneos con características específicas que tengan pronóstico diferente al de la población global de estudio.

La principal diferencia conceptual entre ambos métodos es que el modelo de Cox, como corresponde a un modelo matemático desarrollado a partir del sistema estadístico bayesiano, considera las variables a partir de elementos numéricos que resumen su distribución, y a partir de estos elementos analiza la interacción de las variables de acuerdo con el resultado que estamos analizando. Por el contrario, los métodos RPA, al igual que sucede con las técnicas de redes neuronales, consideran cada uno de los sujetos de estudio de forma individual. Esta metodología cuenta con la capacidad de mejorar la

capacidad de predicción conseguida por el modelo de Cox en determinadas situaciones. En especial, el método RPA posibilita la detección de casos particulares con comportamiento singular dentro del conjunto de la población estudiada que hubieran pasado desapercibidos al aplicar los métodos convencionales basados en la estadística bayesiana.

Ambos sistemas afrontan los factores pronósticos y su efecto sobre la supervivencia de maneras diferentes. El análisis estadístico tradicional con el modelo de Cox mide efectos globales, el efecto de los factores de forma uniforme a toda la población. Los modelos basados en árboles buscan la combinación de variables en cada división. Este aspecto es muy importante en situaciones clínicas en las que un factor puede aumentar o disminuir su potencia pronóstica por la presencia u ausencia de otro factor.

Una de las ventajas con que cuentan los árboles de clasificación es que sus resultados imitan los procesos de pensamiento reales, lo que los hace una herramienta intuitiva en la valoración de las complejas interacciones que mantienen entre sí los factores relevantes en el pronóstico de un paciente determinado. De este modo, los análisis de datos de supervivencia estructurados en árbol están apareciendo como una poderosa alternativa (o complemento) a estrategias de creación de modelos tradicionales tales como la regresión de Cox²².

Una limitación del método RPA frente a la regresión de Cox es que no tiene en cuenta el tiempo de supervivencia hasta la aparición del evento que define la variable dependiente. En consecuencia, se trata de una metodología de utilidad limitada en aquellas situaciones en las que el tiempo hasta la aparición del evento aporta información fundamental. En el caso que nos ocupa, los

carcinomas de cabeza y cuello, los eventos de interés tienen lugar de forma mayoritaria dentro de los 2 primeros años de seguimiento, de manera que si se analiza una cohorte de pacientes con este periodo mínimo de seguimiento, se cuenta con la garantía que los resultados obtenidos con el uso de las técnicas de RPA serán plenamente válidos.

En la mayoría de los estudios pronósticos se utilizan análisis multivariantes como el modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores pronósticos independientes. En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes presentan varios factores de riesgo. Es posible calcular la puntuación de riesgo individual para cada paciente de acuerdo a un perfil determinado de factores pronósticos a partir de los resultados obtenidos con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. De todas formas, la interpretación de este análisis de riesgo sigue siendo difícil. Los individuos con patrones potencialmente dispares se combinan, y por tanto el estrato resultante es difícil de interpretar. Aun más, los valores de corte para definir los grupos de riesgo a menudo se adoptan de forma arbitraria, sin que exista una valoración estadística que los justifique.

Harrell *et al*⁷¹ analizaron las deficiencias del método de Cox. Una limitación importante de este modelo es que considera que las variables continuas tienen una relación lineal con el riesgo de ocurrencia del suceso. La segunda limitación del modelo de Cox es que, como sucede con la mayoría de los modelos de regresión, generalmente muestra una mejora en el ajuste cuando las variables añadidas son introducidas en el modelo, pero no hay una buena indicación de alerta de cuándo se sufre la sobre-estimación de factores (dar mucha importancia a priori a un factor sin que realmente sea significativo).

La diferencia entre el modelo de RPA y el análisis de regresión multivariante es que con el modelo RPA una de las ramas puede tener factores de riesgo diferentes a otra rama. Por el contrario, con un análisis de riesgos proporcionales, los hazards ratios se aplican a la totalidad de la población investigada, no siendo posible su aplicación sólo a un subconjunto.

Por esta razón, el método RPA se adapta mejor a las situaciones en que existan interacciones entre los datos. Las interacciones de una variable pueden ser solamente importantes para una parte del grupo estudiado. Distinguir términos de interacción mediante el modelo de Cox es extremadamente difícil, y se deberían tener muestras muy amplias para llegar a detectar las interacciones que detecta el sistema RPA.

En el modelo de Cox así como en el de regresión logística se pueden añadir las llamadas "variables de interacción", que deben ser definidas a partir de un conocimiento previo en la posible relación entre las variables. La adición de estas "variables de interacción" supone aumentar la complejidad del modelo, siendo algunas de ellas de difícil interpretación, lo que hace el estudio en ocasiones poco o nada manejable⁵⁰.

El sistema RPA no requiere un conocimiento previo de la posible interacción entre las variables. Una vez que se seleccionan los factores a estudio, no se requieren juicios ni conocimiento apriorístico del comportamiento de la enfermedad³³. Si se quiere estudiar un factor concreto, el sistema nos informa si posee incidencia significativa en el pronóstico de la enfermedad, ya sea para el conjunto de la población estudiada o para un grupo definido de la misma. El método RPA detecta interacciones construyendo un "árbol" de decisiones, mostrando únicamente aquellas que se muestran "resistentes", significativas a

la validación cruzada⁷², liberando al usuario de tener que especificar exactamente la relación estructural. Por estas razones es plausible que el modelo RPA pueda ser más adecuado que el modelo de Cox en situaciones particulares.

Otra ventaja del RPA es la división de puntos elegidos para dar lugar a la máxima separación entre los nodos resultantes. El sistema RPA permite a las variables pronósticas tener un impacto en los subconjuntos de pacientes superior al ejercido al considerar la totalidad de la población.

Además, la metodología RPA es menos dependiente de la asunción de riesgos proporcionales que el tradicional análisis de regresión de Cox²².

Comparando con el análisis de regresión multivariante, el modelo RPA se adecua mejor a la forma en la que se toman las decisiones médicas, permitiendo una mejor visualización de los pasos de decisión, y en consecuencia es más fácil de interpretar en contextos biológicos.

El sistema RPA proporciona un arma flexible para la exploración de datos. Permite el estudio de interacciones entre factores pronósticos que pueden afectar al pronóstico final.

No todos los estudios coinciden en señalar las ventajas de los árboles de clasificación. En una valoración crítica del uso de los árboles de clasificación y regresión en estudios epidemiológicos, Marshall⁷³ señaló que a pesar de su popularidad y aparente semejanza al proceso de razonamiento clínico, los resultados obtenidos al aplicar esta metodología en ocasiones generan reglas de clasificación redundantes, con la formación de subgrupos de difícil interpretación.

La siguiente tabla resume las ventajas y desventajas en el uso de diferentes técnicas estadísticas para el desarrollo de modelos de predicción.

| Técnica | Ventajas | Desventajas |
|----------------------|--|---|
| Univariante | Métodos estadísticos simples Aplicación clínica fácil | Precisión limitada |
| Multivariante | Incrementa precisión | Diferentes técnicas estadísticas implicadas |
| RPA | Precisión media/alta Fácil aplicación clínica Método intuitivo | Métodos estadísticos avanzados |

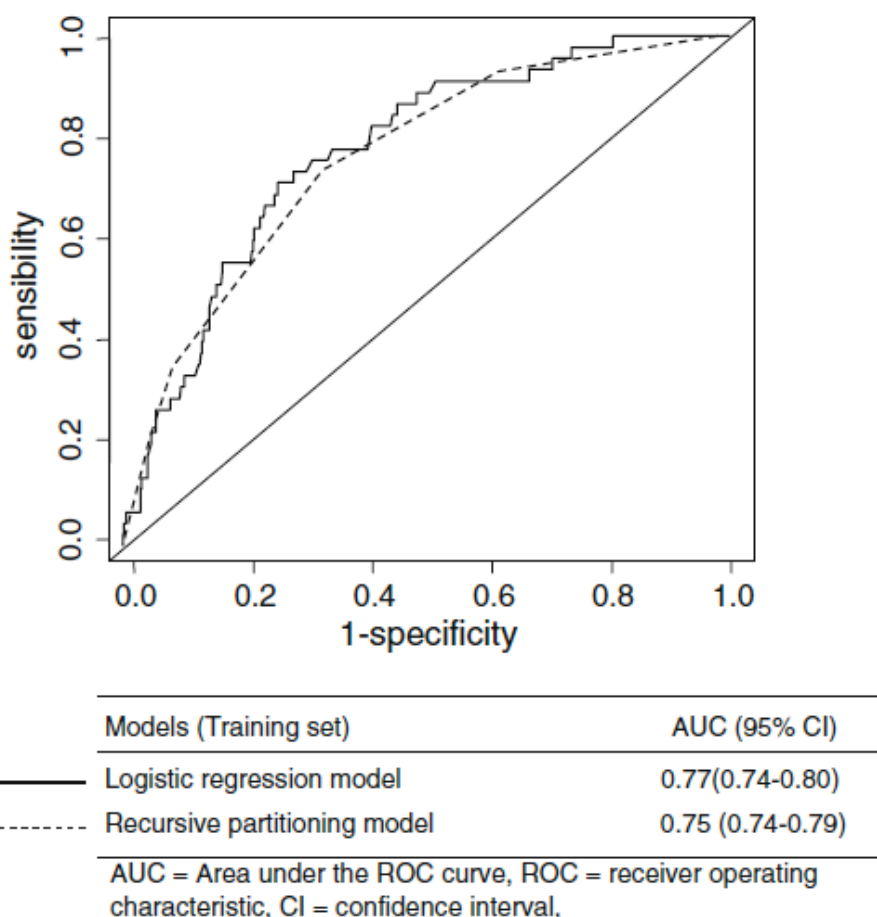
Tabla. Ventajas y desventajas de diferentes tipos de análisis según Shariat *et al.*⁷⁴.

Son diversos los autores que han publicado estudios comparativos entre diferentes sistemas de clasificación pronóstica^{75,76,77,78,79,80,81,82}.

Existen trabajos en los que los estudios de regresión tradicionales se mostraron superiores a los métodos de creación de árboles^{83,84,74}.

Rouzier *et al.*⁸³ realizaron una comparación entre el método de regresión logística y el RPA para predecir la respuesta a la quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de mama. Los dos modelos fueron construidos en base a un grupo de 496 pacientes y validado con un grupo de 337 pacientes. En global, los resultados para la discriminación entre pacientes fueron similares tanto para la regresión logística como para el RPA, siendo el área bajo la curva de las curvas ROC de 0,77 (IC 95%, 0,74-0,80) y 0,75 (IC 95%, 0,74-0,79)

respectivamente. Por otra parte en cuanto a la calibración (probabilidad que muestra el modelo *versus* la respuesta real observada), el modelo de regresión logística se mostró superior, con un 0,78 (IC 95%, 0,74-0,82) ante un 0,64 (IC 95%, 0,60-0,67).

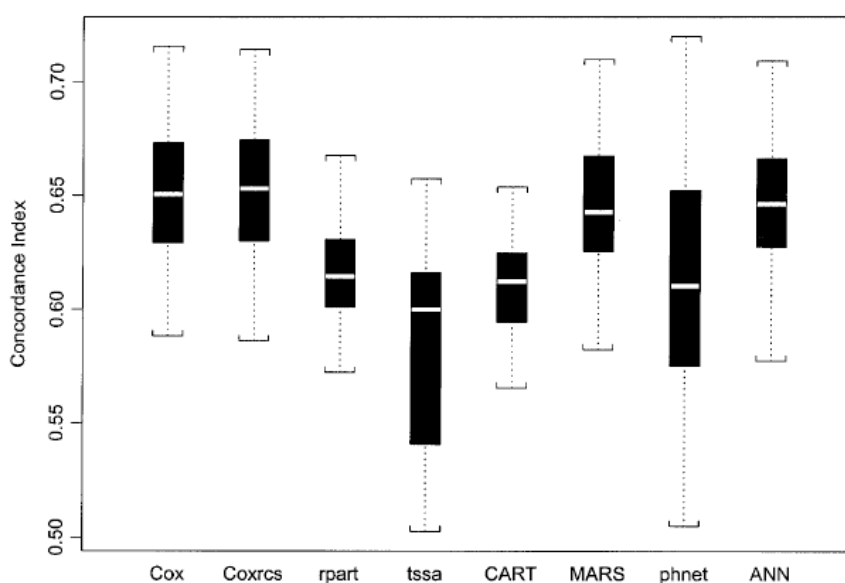


*Comparación de la discriminación entre RPA y Regresión logística para predecir respuesta a QT según Rouzier et al.*⁸³

Los autores concluyeron que la regresión logística es más precisa que el sistema RPA para predecir la respuesta a la quimioterapia pre-quirúrgica en el cáncer de mama.

Kattan *et al.*⁸⁴ evaluaron una población de 1042 pacientes sometidos a braquiterapia por cáncer de próstata. Realizaron una comparación entre ocho

técnicas de construcción de modelos pronósticos y los resultados obtenidos, a fin de comparar el índice de concordancia. Entre las técnicas analizadas se encontraba el sistema RPA, las redes neuronales, el modelo de Cox y otros análisis estadísticos que no son motivo de nuestro estudio. Como podemos ver en la siguiente figura, el análisis de Cox se mostró más preciso que los cuatro sistemas generadores de árboles



Comparación de los diferentes sistemas estudiados en Kattan et al.⁸⁴. (CART, rpart, recursive partitioning. tssa, tree structured survival analysis, CART, MARS), y a los dos sistemas de redes neuronales (phnet, neural network adapted to survival data and free of proportional hazards assumption. ANN, artificial neural network adapted to censored data).

Los autores incidieron además en la ventaja añadida que supone la reproductibilidad y el amplio uso del software (SPSS, STATA y otros) de que goza el análisis de Cox, aspecto que no ocurre con el resto de sistemas.

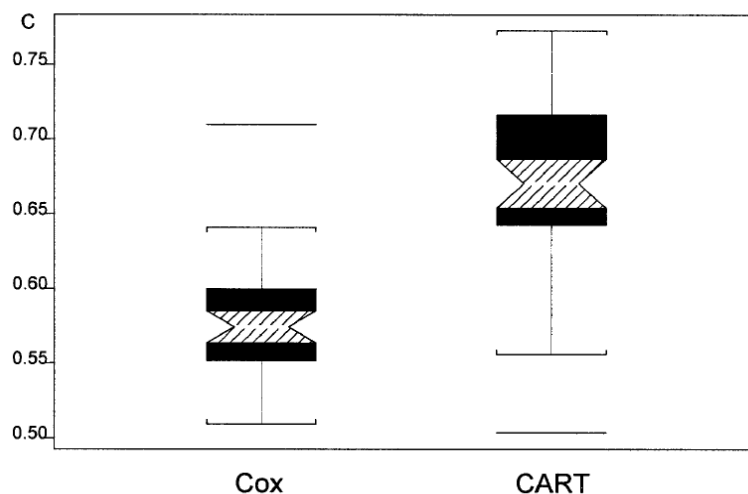
El mismo autor⁸⁵ señaló que uno de los beneficios particulares del algoritmo RPA era que en su desarrollo se efectúa una validación cruzada de los datos, lo que supone detectar y evitar la sobre-estimación de factores de riesgo, que podría llevar a una predicción deficiente. Por esta y otras razones, en determinadas situaciones clínicas el RPA ofrece predicciones más precisas que otros modelos estadísticos⁸⁶.

Existen modelos clínicos en los cuales la metodología no bayesiana obtuvo mejores resultados que los modelos de regresión. En concreto, Kattan *et al*²⁰. llevaron a cabo una comparación del análisis de supervivencia realizado a partir de un modelo de regresión de Cox, redes neuronales y RPA en dos cohortes de pacientes con leucemia y cirrosis biliar primaria. El objetivo del estudio fue evaluar si diferentes diseños de modelos RPA y de redes neuronales podía superar las limitaciones del análisis de regresión de Cox.

Para comparar diferentes métodos utilizaron el índice de concordancia "C" de Harrell⁸⁷. El índice C resulta del cociente entre el número de pares de pacientes consistentes y el número de pares de pacientes útiles. Un par de pacientes útiles requiere que por lo menos uno de los dos experimente el suceso. Si los dos pacientes experimentaron el suceso y el tiempo previsto de supervivencia es mayor para el paciente que sobrevivió más tiempo, se considera un par consistente. Si uno de los pacientes murió y el otro sobrevivió por lo menos tanto como el primero, el segundo paciente que sobrevive al primero se sigue considerando un par consistente, siempre que la predicción de su supervivencia haya sido mayor. Cuando las supervivencias predichas de un par de pacientes son idénticas, se añade 1 en la contabilidad de pares consistentes en la proporción del numerador. En este caso, se sigue añadiendo 1 al

denominador de la proporción puesto que sigue siendo un par de pacientes útil. Se considera el par de pacientes inservible cuando ambos pacientes murieron con el mismo seguimiento o si uno de ellos murió y el otro sobrevivió con un seguimiento más corto. El índice C puede considerarse preferente a las medidas tradicionales en los ajustes del modelo de supervivencia, porque C es insensible al modelo de censura (por ejemplo, la proporción de pacientes seguidos que no han experimentado el suceso) a la hora de comparar la exactitud en la base de datos⁸⁸.

La siguiente figura representa gráficamente los valores de índice C al aplicar como método de análisis de supervivencia el modelo de Cox y el de RPA en la cohorte de pacientes con leucemia.



Comparación del sistema de Cox y RPA según Kattan et al.²⁰. La zona estrechada del cubo se refiere al valor y la extensión al intervalo de confianza de 95%.

Es difícil determinar *a priori* qué técnica predecirá de forma más precisa los factores que influirán en el pronóstico en cada modelo o situación clínica concreta. El sistema RPA debería considerarse como una herramienta más a la hora de enfrentarse a un análisis pronóstico. Utilizando el método RPA podemos crear hipótesis de trabajo que después podemos aceptar/descartar en un análisis bayesiano posterior.

Por ejemplo, los nodos terminales CART pueden ser estratos en un modelo de Cox posterior. Paesmans *et al.*⁸⁹ realizaron un análisis en 1052 pacientes con neoplasias de pulmón no resecables para determinar el valor de ciertas variables pre-tratamiento. La búsqueda de interacciones "profundas" entre las variables permitió la creación de cuatro subgrupos con supervivencia similar. De acuerdo con este modelo de análisis, la metodología RPA podría ser utilizada como guía de búsqueda de posibles factores pronósticos, que serían validados posteriormente con métodos estadísticos clásicos.

Una cuestión general subyacente en la construcción de árboles es la determinación de un tamaño apropiado para los nodos terminales. Si el proceso de división recurrente finaliza demasiado pronto corremos el riesgo de obtener un predictor que no obtiene toda la información de los datos (subajuste), mientras que un árbol que es demasiado grande corre el riesgo de reflejar demasiadas peculiaridades de los datos debido a fluctuaciones del azar (sobreajuste). Para determinar un tamaño correcto, se deben realizar varios intentos para alcanzar un punto entre estas dos opuestas tendencias: el árbol obtenido desde este punto es llamado *árbol honesto* (honest tree). El mismo

asunto subyace con la valoración de los errores de clasificación, la amalgamación del algoritmo y la elección de la clasificación apropiada.

El sistema RPA proporciona un arma flexible para la exploración de datos. Permite el estudio de interacciones entre factores pronósticos que pueden afectar al pronóstico final. Sin embargo, también presenta deficiencias. Al detectar variables de segundo orden debemos tener en cuenta la sobreestimación de estas variables⁹⁰. Uno de los métodos que se utilizan es no aceptar divisiones con un pequeño número de pacientes o que no tengan suficiente significación estadística. Según Schmoor *et al.*⁹⁰ el nivel de significación aceptado debería ser de $\alpha=0,01$. Otra de las desventajas que deberíamos tener en cuenta del modelo RPA es que no da información directa sobre el peso de la variable en el pronóstico final. Sólo la jerarquía en la posición de la variable dentro del modelo aporta información en referencia al valor pronóstico de la variable, sin que sea posible la determinación de un valor de riesgo relativo, tal como sucede en el caso de los modelos de regresión.

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN NUESTRO ESTUDIO ENTRE EL MODELO DE REGRESIÓN DE COX Y EL MÉTODO RPA

Supervivencia observada.

De acuerdo con los resultados obtenidos al considerar el estudio multivariante, las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia observada fueron la edad del paciente en el momento del diagnóstico, los consumos elevados de alcohol, el estado general de acuerdo con el índice de Karnofsky, la localización del tumor, y la extensión local y regional del mismo.

En un estudio multivariante llevado a cabo por Baatenburg de Jong *et al.*⁹¹, en una población de 1396 pacientes con carcinomas de cavidad oral, faringe y laringe, en el que se analizó como variable dependiente la supervivencia global (observada), los resultados fueron similares a los obtenidos en nuestro estudio.

De acuerdo con sus resultados, la localización del tumor primario, la edad, la extensión local, regional y a distancia, y el antecedente de un tumor previo fueron variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia global (observada).

| Parameters | Regression coefficient B | p value | Relative risk (exp (B)) | 95% Confidence interval for relative risk | |
|-------------------------------|--------------------------|---------|-------------------------|---|--------|
| (Sub)site | | .000 | | | |
| Nasopharynx | .000 | | 1.000 | | |
| Lip | .008 | | 1.008 | .545 | 1.865 |
| Oral cavity | .695 | | 2.003 | 1.169 | 3.432 |
| Oropharynx | .429 | | 1.535 | .884 | 2.667 |
| Hypopharynx | .625 | | 1.868 | 1.079 | 3.236 |
| Glottic carcinoma | .119 | | 1.127 | .647 | 1.961 |
| Supraglottic ca | .250 | | 1.284 | .744 | 2.217 |
| Gender | | .67 | | | |
| Female | .000 | | 1.000 | | |
| Male | .040 | | 1.041 | .865 | 1.252 |
| Age | | .000 | | | |
| <50 yr. | .000 | | 1.000 | | |
| 50–59 | .312 | | 1.366 | 1.024 | 1.824 |
| 60–69 | .594 | | 1.812 | 1.370 | 2.396 |
| ≥70 yr. | .997 | | 2.710 | 2.057 | 3.568 |
| T-stage | | .000 | | | |
| T1 | .000 | | 1.000 | | |
| T2 | .391 | | 1.478 | 1.189 | 1.839 |
| T3 | .657 | | 1.930 | 1.505 | 2.475 |
| T4 | .860 | | 2.363 | 1.853 | 3.014 |
| Tx | .804 | | 2.236 | 1.316 | 3.797 |
| N-Stage | | .000 | | | |
| N0 | .000 | | 1.000 | | |
| N1 | .401 | | 1.493 | 1.178 | 1.894 |
| N2 | .725 | | 2.065 | 1.639 | 2.601 |
| N3 | 1.044 | | 2.841 | 2.143 | 3.766 |
| Distant metastasis | | .000 | | | |
| M0 | .000 | | 1.000 | | |
| M1 | 1.821 | | 6.178 | 3.579 | 10.662 |
| Prior malignancy ⁷ | | .000 | | | |
| No | .000 | | 1.000 | | |
| Yes | .640 | | 1.897 | 1.515 | 2.375 |

Resultados del estudio multivariante de Baatenburg de Jong et al.⁹¹.

Faye-Lund *et al.*⁹² analizaron una cohorte de 433 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, apareciendo como variables relacionadas con la supervivencia observada en un estudio multivariante la localización del tumor, la edad, el estadio y el sexo de los pacientes.

Por su parte, Le Tourneau *et al.*⁹² efectuaron un estudio de características similares incluyendo un total de 621 pacientes consecutivos tratados quirúrgicamente con la finalidad de evaluar la capacidad pronóstica de los resultados anatomopatológicos. Los autores analizaron los resultados en base a la supervivencias global (OS), libre de enfermedad metastásica (MFS) y libre de enfermedad loco-regional (RFS)

| Variables | OS | | MFS | | RFS | |
|----------------------------|------------------|-----------|------------------|------------|------------------|-----------|
| | RR | 95% CI | RR | 95% CI | RR | 95% CI |
| Age, y | | | | | | |
| ≤50 | 1 | | | | | |
| 51-60 | 1.34 | 1.03-1.74 | | | | |
| >60 | 1.80 | 1.40-2.32 | | | | |
| | <i>p</i> < .0001 | | | | | |
| Site of cancer | | | | | | |
| Oral cavity | | | 1 | | 1 | |
| Oropharynx | | | 2.02 | 1.02-4.00 | 1.07 | 0.71-1.61 |
| Larynx | | | 1.43 | 0.58-3.54 | 0.37 | 0.18-0.77 |
| Hypopharynx | | | 2.36 | 1.18-4.73 | 0.62 | 0.37-1.01 |
| | | | <i>p</i> = .05 | | <i>p</i> = .001 | |
| pT classification | | | | | | |
| pT1 | 1 | | | | 1 | |
| pT2 | 1.43 | 1.02-2.01 | | | 1.35 | 0.77-2.36 |
| pT3 | 1.82 | 1.26-2.62 | | | 2.16 | 1.18-3.94 |
| pT4 | 2.90 | 2.00-4.21 | | | 3.87 | 2.13-7.04 |
| | <i>p</i> < .0001 | | | | <i>p</i> < .0001 | |
| pN classification | | | | | | |
| pN0 | 1 | | 1 | | 1 | |
| pN1 | 1.58 | 1.14-2.20 | 1.05 | 0.50-2.21 | 0.74 | 0.42-1.29 |
| pN2a | 1.54 | 0.98-2.42 | 1.96 | 0.87-4.39 | 1.02 | 0.50-2.08 |
| pN2b | 2.14 | 1.66-2.77 | 2.35 | 1.40-3.94 | 1.40 | 0.94-2.09 |
| pN2c | 2.94 | 2.16-4.01 | 2.56 | 1.38-4.74 | 1.49 | 0.90-2.47 |
| pN3 | 5.15 | 3.31-8.01 | 8.10 | 4.16-15.77 | 2.71 | 1.26-5.85 |
| | <i>p</i> < .0001 | | <i>p</i> < .0001 | | <i>p</i> = .04 | |
| Tumor volume (v) | | | | | | |
| v ≤ 5 cm ³ | | | 1 | | | |
| 5 < v ≤ 15 cm ³ | | | 1.37 | 0.83-2.26 | | |
| v > 15 cm ³ | | | 2.20 | 1.38-3.51 | | |
| | | | <i>p</i> = .007 | | | |
| Cell differentiation | | | | | | |
| Well differentiated | | | | | 1 | |
| Moderately differentiated | | | | | 1.31 | 0.92-1.85 |
| Poorly differentiated | | | | | 0.65 | 0.39-1.09 |
| Undifferentiated | | | | | 2.58 | 0.92-7.26 |
| | | | | | <i>p</i> = .02 | |

Abbreviations: OS, overall survival; MFS, distant metastasis-free survival; RFS, recurrence-free survival; RR, relative risk; CI, confidence interval.

Resultados del estudio multivariante realizado por Le Tourneau *et al.*⁹².

De acuerdo con los resultados de su estudio multivariante, tanto la edad como la extensión local y regional del tumor se relacionaron con la supervivencia, en tanto que al analizar el control loco-regional de la enfermedad, aparecieron

también como variables relacionadas con el pronóstico la localización del tumor primario y la diferenciación celular del tumor.

Finalmente, Patel *et al.*⁹⁴ presentaron los resultados correspondientes a un estudio multivariante llevado a cabo en una población de 532 pacientes con carcinomas de cavidad oral, orofaringe y laringe tratados con radioterapia, cirugía o una combinación de ambas.

| Variable | Adjusted Risk Ratio | 95% CI | P Value |
|-------------------------------|---------------------|-----------|---------|
| Age group, y | | | |
| <55 | 1.00 | ... | ... |
| 55-69 | 1.61 | 1.02-2.52 | .04 |
| >69 | 2.56 | 1.44-4.57 | .001 |
| Sex | | | |
| Female | 1.00 | ... | ... |
| Male | 1.54 | 1.02-2.33 | .04 |
| Race | | | |
| White | 1.00 | ... | ... |
| Black | 1.56 | 0.92-2.65 | .10 |
| Prognostic comorbidity | | | |
| None | 1.00 | ... | ... |
| Present | 1.56 | 0.79-3.08 | .20 |
| Symptom severity | | | |
| None | 1.00 | ... | ... |
| Mild | 1.07 | 0.68-1.67 | .78 |
| Moderate | 3.26 | 1.75-6.05 | <.001 |
| Severe | 1.24 | 0.48-3.21 | .65 |
| Pathological findings | | | |
| Moderately differentiated | 1.00 | ... | ... |
| Well differentiated | 1.30 | 0.84-2.02 | .24 |
| Poorly differentiated | 1.64 | 0.91-2.96 | .10 |
| AJCC tumor size | | | |
| 1 | 1.00 | ... | ... |
| 2 | 3.61 | 1.17-11.2 | .03 |
| 3 | 5.34 | 1.74-16.4 | .003 |
| 4 | 4.39 | 1.38-13.9 | .01 |
| Cervical adenopathy | | | |
| Negative | 1.00 | ... | ... |
| Positive | 1.75 | 1.08-2.83 | .02 |
| Primary site | | | |
| Larynx | 1.00 | ... | ... |
| Oropharynx | 1.50 | 0.94-2.40 | .09 |
| Oral cavity | 1.75 | 1.00-2.80 | .05 |
| Primary treatment | | | |
| Combined surgery/radiation | 1.00 | ... | ... |
| Surgery | 1.26 | 0.78-2.03 | .33 |
| Radiation | 2.24 | 1.32-3.81 | .003 |

*CI indicates confidence interval; AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Resultados de la regresión logística⁹⁴.

En este caso aparecieron como variables relacionadas con la supervivencia la edad del paciente, el sexo, la severidad de los síntomas en el momento del diagnóstico, la extensión tumoral y la presencia de adenopatías metastásicas, y el tipo de tratamiento realizado. La localización del tumor se relacionó sólo de forma marginal con el resultado.

El tipo de pacientes analizados en cada uno de los estudios presentados difiere, lo que justificaría las diferencias en los resultados obtenidos por los diferentes autores. De todas formas, tal como podemos observar, la mayoría de trabajos coinciden en un grupo de variables relacionadas con la supervivencia, obteniendo unos resultados similares a los conseguidos en nuestro estudio.

Las variables que aparecieron como significativas al aplicar el modelo RPA a la supervivencia observada en nuestros pacientes fueron similares a las obtenidas en el estudio multivariante: la extensión local y regional de la enfermedad, la localización del tumor primario, el estado general del paciente, la edad, y el consumo previo de alcohol. Como variable más relevante, el estudio RPA consideró la extensión local del tumor. A partir de aquí, el modelo define diferentes variables secundarias en función de la categoría T de los pacientes. Así para los pacientes con tumores incipiente T1 y tumores T3 la variable con mayor capacidad pronóstica fue la localización del tumor primario, para los pacientes T2 fue la presencia o ausencia de adenopatías metastásicas, y para los pacientes con tumores más avanzados T4 el estado general de acuerdo con el índice de Karnofsky, que actuó en este caso como una variable subrogada de la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento radical.

Destaca el hecho de que, a pesar de que el análisis contó con la supervivencia observada como variable dependiente, la edad de los pacientes apareció como un factor relacionado con el pronóstico de la enfermedad sólo en las ramificaciones distales del árbol, y afectando de forma exclusiva a pacientes con tumores que contaron con una localización de buen pronóstico como es la glotis. La edad sólo apareció como una variable pronóstica en aquel grupo de pacientes con muy escasa probabilidad de morir como consecuencia del tumor de cabeza y cuello, de lo que se deduce que para el resto de pacientes la mortalidad dependió en gran medida de la evolución del este tumor.

Un estudio de la supervivencia de los 25 nodos terminales obtenidos en el árbol de clasificación RPA al considerar la supervivencia observada permitió verificar la existencia de una amplia dispersión en los valores de supervivencia obtenidos, lo que viene a indicar la capacidad de discriminación conseguida al aplicar esta metodología en la valoración de factores pronósticos.

Supervivencia ajustada.

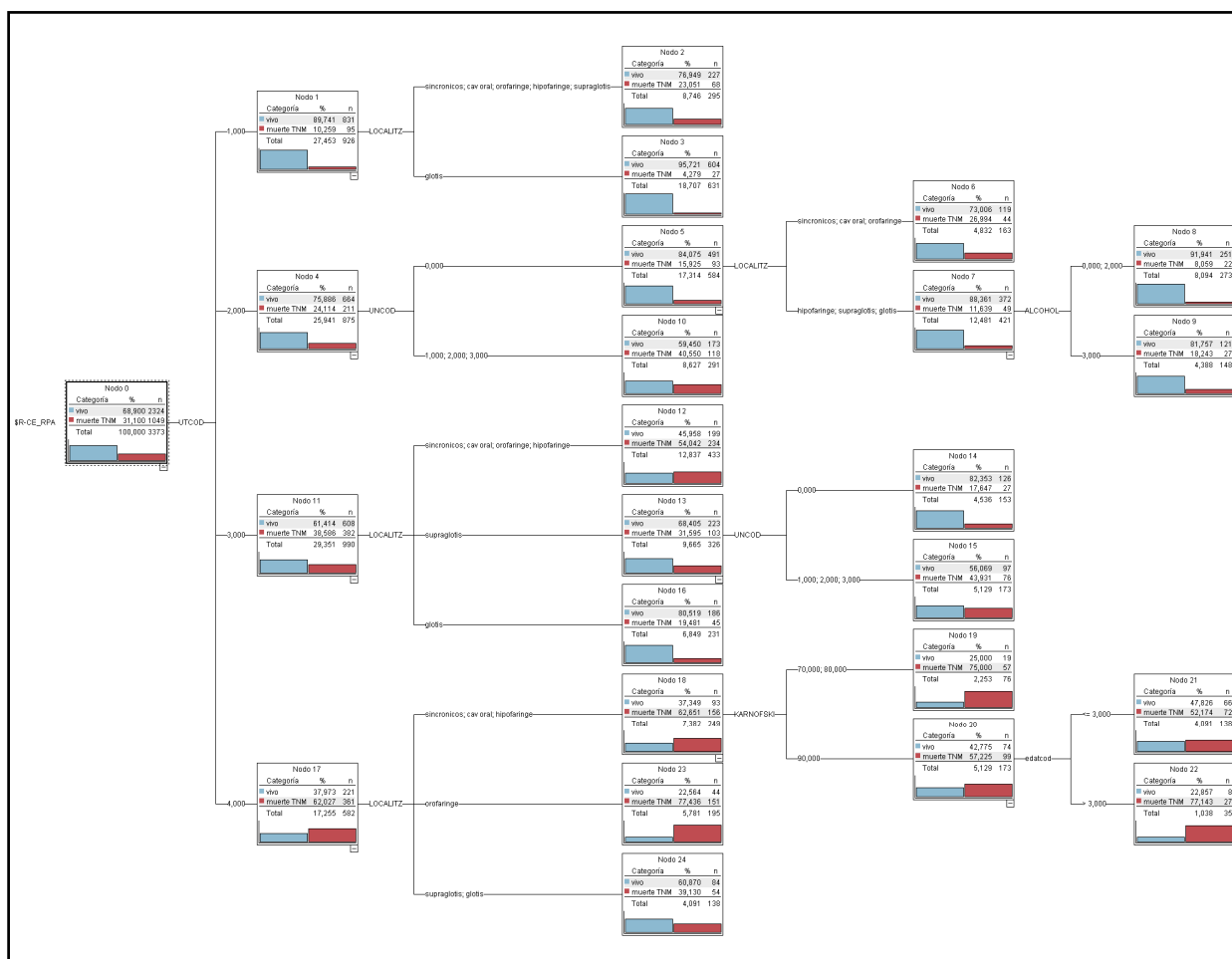
De los resultados obtenidos en nuestro estudio pensamos que el que ofrece un mayor interés es el correspondiente a la supervivencia ajustada, dado que coincide con el objetivo del tratamiento, que es conseguir la curación de la enfermedad y evitar el fallecimiento del paciente a expensas de la misma. Es por ello que en el apartado de Resultados profundizamos más en la valoración y el análisis del árbol de clasificación RPA obtenidos al considerar como variable dependiente la supervivencia ajustada.

Al considerar la supervivencia ajustada mediante el estudio multivariante, se mantuvieron los mismos factores pronósticos que aparecieron al analizar la supervivencia observada, con la única diferencia que se atenuó la capacidad pronóstica de la edad. Este dato es consecuente con el hecho de que la supervivencia observada considera el riesgo de mortalidad asociada a cualquier causa, que se encuentra ligada de forma irremediable a la edad del paciente.

Destaca el hecho que la edad aparezca como relevante en el estudio multivariante, cuando no aparecían diferencias significativas en la supervivencia ajustada de acuerdo con la edad en el estudio univariante, así como la pérdida en la capacidad pronóstica correspondiente al grado de diferenciación tumoral, que por el contrario sí que alcanzó la significación estadística en el estudio univariante. Todo esto viene a traducir la existencia de interacciones entre las variables consideradas como potenciales factores pronósticos, y justifica la necesidad de llevar a cabo estudios multivariantes

para poder determinar la existencia de relaciones independientes entre dichas variables con el resultado final.

El modelo RPA obtenido al considerar la supervivencia ajustada fue más simple que el correspondiente a la supervivencia observada, con 4 niveles de profundidad y 15 nodos terminales. Las variables incluidas en el modelo fueron las categorías de extensión local (T) y regional (N), la localización del tumor primario, el estado general, el consumo de alcohol y la edad de los pacientes, las mismas variables que aparecieron como significativas en el estudio multivariante.



En el estudio de Cooper *et al.*³⁴, realizado en pacientes tratados con intención radical e incluidos en ensayos clínicos que comparaban diferentes pautas de radioterapia, las variables que quedaron incluidas en el modelo RPA fueron la extensión local del tumor (1^{er} nivel), la localización del tumor primario y el estado general medido de acuerdo con el índice de Karnofsky (2^o nivel), y a partir de aquí la afectación ganglionar, la edad o características técnicas de la radioterapia.

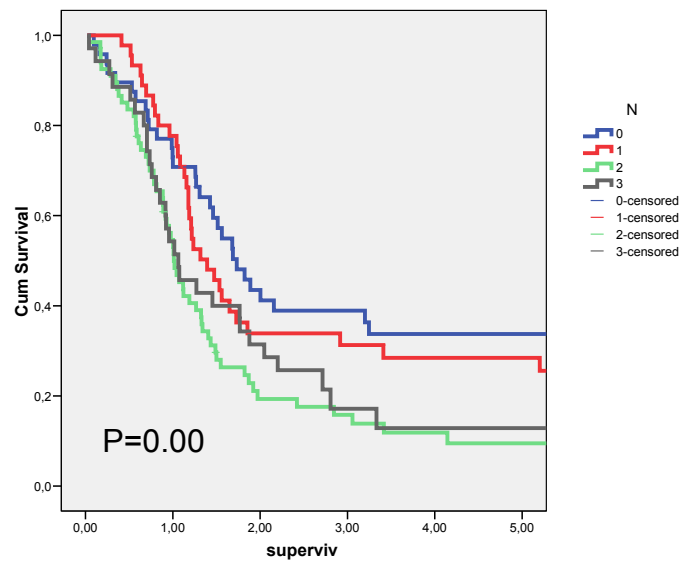
En el caso de Langendijk *et al.*³⁹ se evaluaron pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico y radioterapia post-operatoria. En este caso, las variables que aparecieron en el modelo RPA fueron el status de los márgenes de resección, la existencia de adenopatías con ruptura capsular, y la extensión local (T) y regional (N) del tumor. En este caso, las variables situadas en los niveles iniciales del árbol de clasificación se relacionaron con hallazgos anatomopatológicos, tratándose de variables con una reconocida capacidad pronóstica. En un estudio multivariante efectuado de forma simultánea con una regresión de Cox, las variables que aparecieron relacionadas con la supervivencia fueron el estado de los márgenes de resección, la existencia de adenopatías con ruptura capsular, la categoría N y el grado de diferenciación del tumor.

La variable que apareció en el primer nivel de nuestro modelo RPA fue la categoría de extensión local de la enfermedad (T). A continuación, la variable con mayor relación con el pronóstico para la mayoría de categorías T (T1-T2-T4) fue la localización del tumor primario. Cabe destacar la similitud de nuestro

modelo con el obtenido por Cooper *et al.*³⁴, incluyendo prácticamente las mismas variables.

A pesar de que la afectación regional se considera como el factor pronóstico más importante en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, esta variable apareció en el segundo nivel de ramificación y sólo relacionada con los pacientes T2, y en el tercer nivel de ramificación y relacionada solamente con los pacientes T3 de supraglotis. De acuerdo con el modelo, para el resto de pacientes la categoría de extensión regional no contó con suficiente capacidad pronóstica. En el modelo de Cooper *et al.*³⁴ la afectación regional también apareció en niveles distales del árbol de clasificación.

Dada la trascendencia clínica que habitualmente atribuimos a la afectación regional, y en un intento de verificar el resultado del modelo, procedimos a evaluar la supervivencia ajustada de alguna de las ramas en las cuales la categoría N no aparecía como variable pronóstica. Así por ejemplo, la siguiente figura muestra las curvas de supervivencia actuarial ajustada correspondiente a los pacientes T4 de orofaringe en función de la extensión regional de la enfermedad.

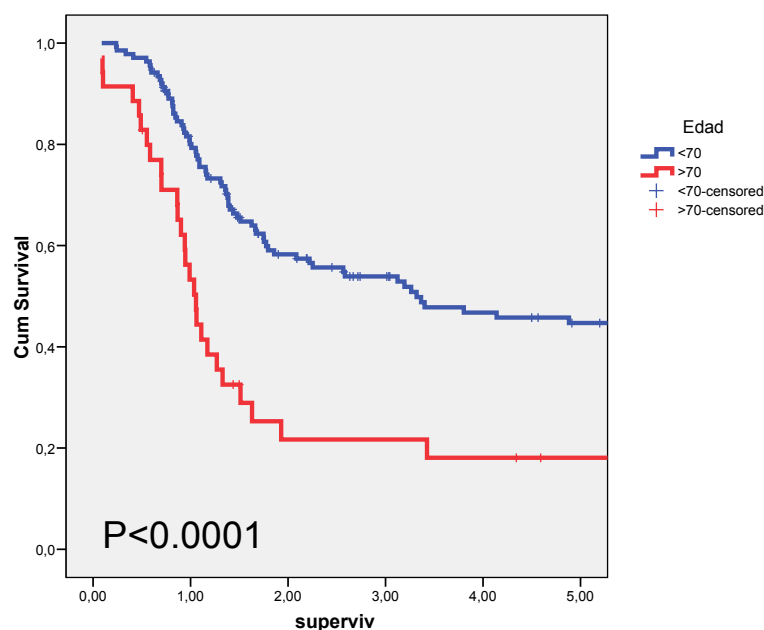


Aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la categoría N, agrupándose de forma separada las curvas de supervivencia correspondientes a los pacientes N0-N1 y las correspondientes a los pacientes N2-N3. Sin embargo, el modelo RPA no incluyó esta variable en el árbol de clasificación. La explicación a estos resultados estaría en que las diferencias en supervivencia derivadas de la categoría N para este nodo terminal no mejorarían la capacidad pronóstica global del modelo en función de los parámetros de poda definidos, en tanto que aumentarían la complejidad del mismo.

De todas formas, hallazgos como éste justifican el que deba realizarse una valoración exhaustiva de los resultados obtenidos al utilizar la tecnología de construcción de árboles de clasificación, y verificar y validar aquellas situaciones que puedan parecer incongruentes.

Una de las ventajas de los sistemas de clasificación RPA es que permiten detectar la presencia de grupos de pacientes que cuentan con un comportamiento singular, y que es difícil que puedan ser detectados al analizar los resultados correspondientes a un estudio uni o multivariante. En el modelo RPA obtenido, los pacientes con tumores sincrónicos o localizados en la cavidad oral o la hipofaringe, y con Karnofsky del 90% fueron segregados en dos nodos terminales en función de la edad.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia actuarial ajustada para los pacientes de las características nombradas anteriormente en función de la edad.



A partir del conocimiento de la existencia de estas diferencias, es posible llevar a cabo un análisis que intente justificar el hallazgo. Se llevó a cabo una exploración en la base de datos de las características de los pacientes incluidos en esta valoración. No existieron diferencias significativas en cuanto a

la afectación ganglionar ni en el tipo de tratamiento efectuado en función del grupo de edad. Por el contrario, aparecieron diferencias en relación a la localización del tumor primario, el sexo y los antecedentes en el consumo de tóxicos, definiendo un perfil de paciente con mal pronóstico: mujer de edad avanzada, sin antecedentes en el consumo de tóxicos y con un tumor localmente avanzado a nivel de la cavidad oral. Al realizar el estudio RPA en los pacientes con carcinomas de la cavidad oral, apareció también este perfil de paciente que hubiese pasado desapercibido al evaluar sólo los resultados correspondientes al estudio multivariante.

En un estudio retrospectivo en que se analizaba el incremento en la incidencia en la aparición de carcinomas localizados en la cavidad oral y la orofaringe en Francia, Girod *et al.*⁹⁵ coincidieron con nuestros resultados, identificando como factores de mal pronóstico la aparición de carcinomas de cavidad oral en mujeres de edad avanzada.

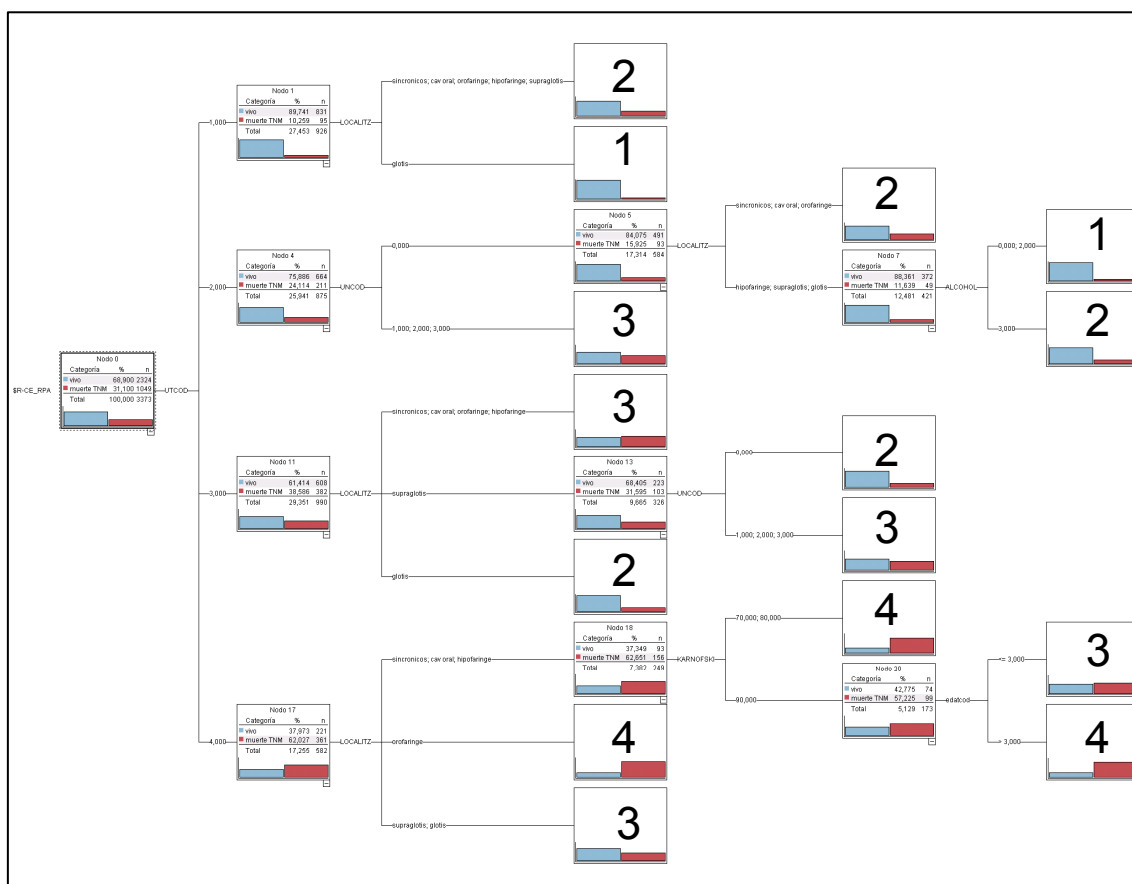
Los resultados obtenidos del modelo RPA hacen resaltar la trascendencia de la localización primaria del tumor en relación al pronóstico de la enfermedad, y apoyan la necesidad de individualizar los factores pronósticos en base a la localización primaria del tumor frente a la generalización propuesta por el sistema TNM. La individualización en base a la localización del tumor supondría un incremento en la precisión de la capacidad pronóstica a expensas de aumentar la complejidad de los sistemas de clasificación.

El análisis de los valores de supervivencia correspondientes a los nodos terminales del árbol RPA al considerar la supervivencia ajustada como variable

dependiente mostró una marcada dispersión, lo que habilita el método como elemento de clasificación pronóstica.

A partir de los resultados obtenidos, es factible la creación de unas reglas de clasificación en un número definido de clases o estadios que agrupan nodos terminales que cuenten con un resultado similar. La metodología es semejante a la utilizada previamente por Cooper *et al.*^{33,34} o por Langendijk *et al.*³⁹ para estratificar pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

A partir de nuestro modelo, definimos 4 grupos de pacientes en función de su pronóstico oncológico. La siguiente figura muestra la agrupación en estadios RPA obtenida a partir del análisis realizado en nuestro grupo de pacientes.

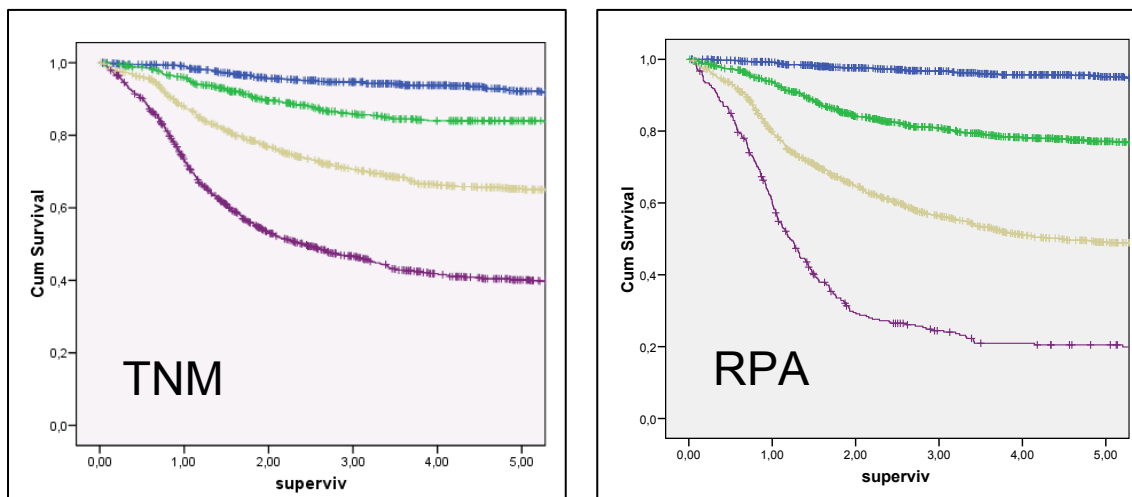


En líneas generales, los estadios iniciales (estadios 1 y 2) incluyeron pacientes con tumores de extensión local limitada, en localizaciones de buen pronóstico como la laringe y con ausencia de metástasis ganglionares. Ocasionalmente, tumores localmente avanzados (T3) en localizaciones propicias como la laringe y en ausencia de metástasis ganglionares también aparecieron incluidos en estos estadios iniciales (estadio 2).

El motivo del presente estudio no es el elaborar un estadiaje alternativo al TNM, sino el llevar a cabo una comparación de los resultados obtenidos en la evaluación de factores pronósticos entre los métodos de estadística bayesiana y los que se basan en la construcción de árboles de clasificación.

De todos modos, de cara a evaluar la eficacia en la clasificación de los pacientes obtenida a partir de la metodología RPA, se llevó a cabo un estudio comparativo entre el rendimiento de un sistema de clasificación basado sólo en la extensión loco-regional del tumor, como es el estadiaje TNM, y un sistema de clasificación que incluye diferentes factores de relevancia pronóstica como el elaborado a partir del estudio RPA.

Tal como se mostró en el capítulo de Resultados, la clasificación derivada de la aplicación de la metodología RPA obtuvo diferencias en la supervivencia ajustada entre los diferentes estadios que superaron las obtenidas mediante la clasificación TNM, con una distribución de las curvas de supervivencia más regular.



Para conseguir una comparación objetiva de ambos métodos de estratificación pronóstica efectuamos una evaluación de la calidad de cada una de las clasificaciones utilizando los criterios establecidos por Groome *et al.*^{36,37,38}, que permiten una cuantificación objetiva de diferentes parámetros que miden la bondad de un método de clasificación pronóstica. Así, un sistema de clasificación será tanto más eficaz cuanto menor sea la heterogeneidad en el pronóstico de los pacientes incluidos en cada uno de sus estadios (*hazard consistency*), mayor la heterogeneidad entre los estadios (*hazard discrimination*), y más equilibrada la distribución en el número de pacientes incluidos en cada uno de los estadios que componen el sistema de clasificación (*balance*).

De los criterios evaluados, la clasificación RPA obtuvo una mejor puntuación en la homogeneidad intraestadio y la heterogeneidad interestadio, en tanto que se mostró como una clasificación menos balanceada que la TNM en cuanto a la distribución de los pacientes.

El objetivo de un sistema de clasificación es efectuar el pronóstico lo más certero posible de los pacientes incluidos en cada uno de los estadios, siendo

menos relevante el número de pacientes contenidos en cada uno de los mismos. Con este argumento, Groome *et al.*^{36,37,38} otorgaron un valor doble a la homogeneidad intraestadio y a la heterogeneidad interestadio en el momento de efectuar una valoración conjunta de la calidad correspondiente a cada uno de los métodos de clasificación pronóstica.

Al analizar la distribución cruzada de los estadios a partir de uno de los modelos de clasificación en función del otro, pudo comprobarse como existían discrepancias entre ambos métodos de clasificación, lo que indica que ambos sistemas de clasificación consideran diferentes factores pronósticos, no siendo uno de los sistemas un subrogado del otro.

Por otra parte, al analizar la supervivencia obtenida en base a este estudio cruzado, pudo observarse que la capacidad de discriminación pronóstica al aplicar el modelo RPA a los pacientes de cada uno de los estadios TNM fue superior que la obtenida por el método TNM al analizar los diferentes estadios RPA. De este resultado se deduce que la capacidad pronóstica de la clasificación obtenida a partir de la construcción de un árbol de clasificación mediante la metodología de RPA es más robusta que la correspondiente a la clasificación TNM.

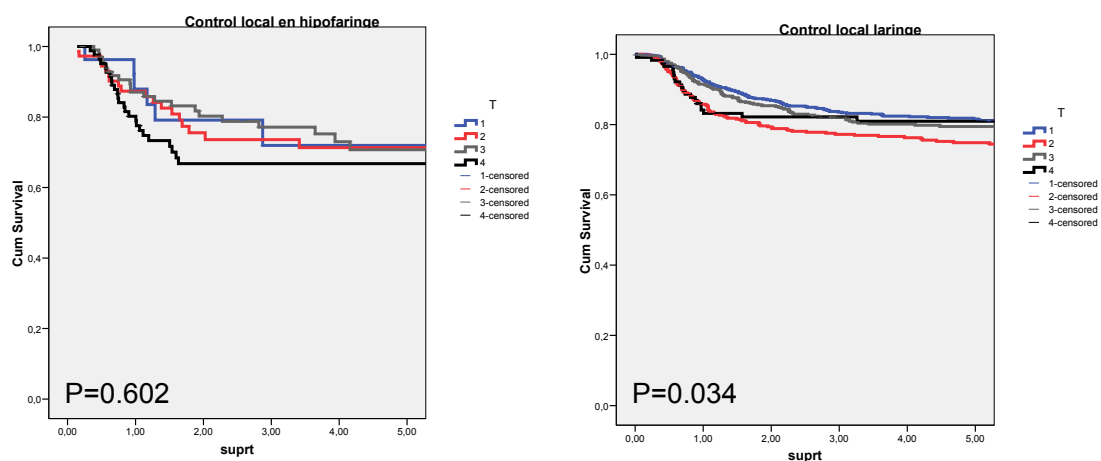
De todas formas debe tenerse en cuenta que la aplicación de un sistema de clasificación RPA basado en los resultados de un estudio como el nuestro debería contar con una validación externa antes de poder ser propuesto como una alternativa válida a los métodos de clasificación convencionales. Dado que nuestro árbol de clasificación RPA se creó a partir de una población

determinada, es el resultado que mejor se ajusta a esta población en concreto, y sería de esperar que al trasladarla a otra cohorte externa de pacientes disminuyese su eficacia⁹⁶.

Supervivencia libre de enfermedad local.

Al considerar como variable dependiente el control local de la enfermedad, restringiendo la población analizada a aquellos pacientes que siguieron un tratamiento radical, las variables incluidas en el modelo RPA fueron la localización del tumor primario, la extensión local del tumor (T), los antecedentes en consumo de tabaco y alcohol, la edad en el momento del diagnóstico, y el grado de diferenciación del tumor. De todas estas variables, sólo la localización del tumor primario y la categoría T aparecieron en el estudio multivariante como relacionadas con el control local de la enfermedad.

Llama la atención que en el árbol RPA la extensión local del tumor sólo se aparecía relacionada con el control local de la enfermedad en localizaciones como la cavidad oral, orofaringe y tumores sincrónicos, en tanto que en la laringe y la hipofaringe no se mostraba como una variable implicada en el resultado. Para verificar este hallazgo, llevamos a cabo una evaluación del control local de la enfermedad en función de la localización en estos pacientes.



Pudimos comprobar que no aparecieron diferencias significativas en el control local de la enfermedad en función de la categoría T para los pacientes con carcinomas de la hipofaringe. Para los pacientes con carcinomas laríngeos sólo aparecieron diferencias a expensas de una moderada disminución en el control local en los pacientes T2.

Sin duda, la extensión local del tumor cuenta con trascendencia pronóstica, independientemente de su localización. Sin embargo, esta extensión local condiciona el tratamiento, y estos resultados lo que nos indican es que los tratamientos aplicados en estos pacientes consiguieron su objetivo a nivel local. La categoría T condicionada al tratamiento realizado careció de capacidad pronóstica para los pacientes con carcinomas localizados en la hipofaringe y la laringe, con la única excepción de los pacientes T2 de laringe que tuvieron un peor control local.

Los resultados obtenidos en el modelo RPA desarrollado por Cooper *et al.*³⁴ al considerar el control loco-regional de la enfermedad, consideraron como variables incluidas en el árbol de clasificación las categorías T y N, la localización primaria del tumor y el índice de Karnofsky. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que los pacientes del estudio de Cooper recibieron un

tratamiento con radioterapia, y que la variable dependiente fue el control loco-regional, lo que justificaría las diferencias en la estructura de los árboles de clasificación.

Supervivencia libre de enfermedad regional.

En el control de la enfermedad a nivel regional, las variables que aparecieron en el árbol de clasificación RPA fueron la categoría N, la localización del tumor, la categoría T, la edad del paciente, el consumo de alcohol y el grado de diferenciación tumoral. En el caso del análisis de Cox las variables con significación estadística fueron la categoría N y la localización del tumor.

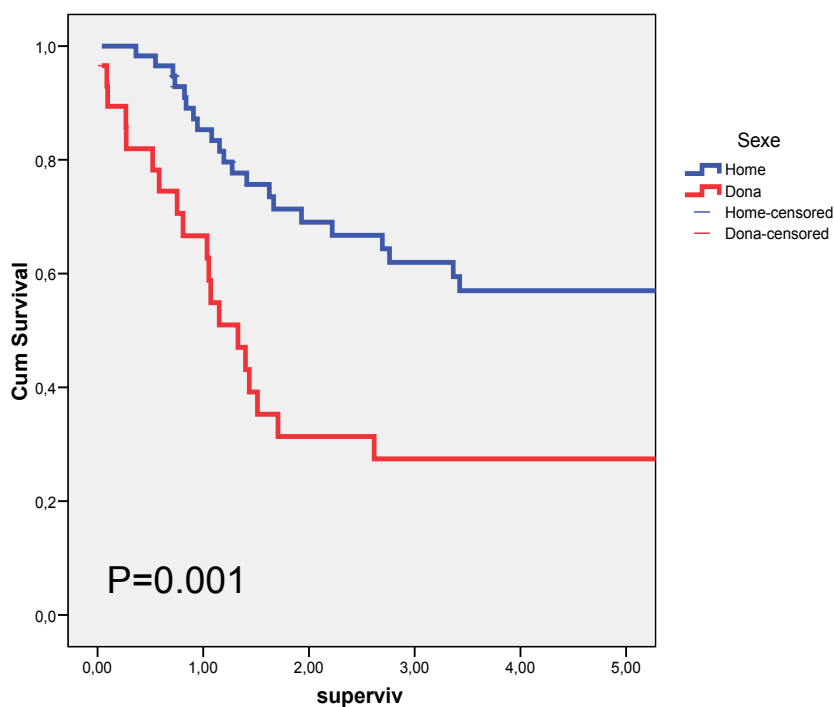
Supervivencia ajustada por localizaciones.

1.- Cavidad oral.

Para los pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral, el análisis multivariante encontró que las variables relacionadas con la supervivencia a la enfermedad neoplásica fueron básicamente las categorías de extensión local y regional de la enfermedad. Respecto a las categorías de referencia, la edad avanzada (>70 años) y el mal estado general (Karnofsky <80%) también fueron variables relacionadas con la supervivencia. Cabe destacar que en el análisis de regresión de Cox, el sexo no apareció como una variable relacionada con el resultado en los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral.

El modelo RPA creó un árbol de clasificación simple, basado igualmente en las categorías de extensión local y regional de la enfermedad, pero identificando un grupo de mal pronóstico en base al sexo de los pacientes.

En los pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4), sin afectación ganglionar (N0) aparecieron diferencias en relación al sexo, tal como muestra la siguiente figura.



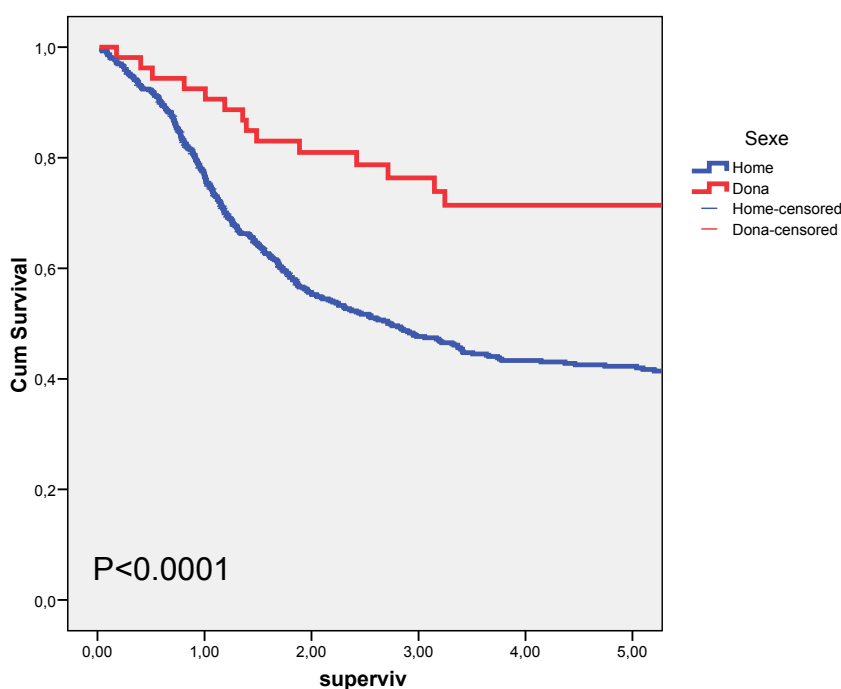
A partir de la identificación de este hallazgo, sería posible la investigación de factores epidemiológicos o biológicos que justificasen el mal pronóstico correspondiente a un grupo específico de pacientes.

En un grupo de 861 pacientes coreanos con carcinomas de cavidad oral tratados con cirugía o radioterapia, Choi *et al.*⁴² encontraron que las variables relacionadas con la supervivencia de la enfermedad fueron la edad, el sexo, el estadio tumoral y el tipo de tratamiento realizado. A partir de su análisis apareció un grupo de pacientes de mal pronóstico compuesto por pacientes varones de edad avanzada, con estadios III-IV y tratado con radioterapia. En un árbol de clasificación elaborado por estos autores, las variables que contaron con capacidad pronóstica fueron el tipo de tratamiento (con cirugía o radioterapia), el estadio tumoral, la edad de los pacientes, y el volumen tumoral. En la Introducción del presente estudio se muestra una descripción más completa del árbol de clasificación desarrollado por estos autores.

2.- Orofaringe.

En los pacientes con tumores localizados en la orofaringe, los resultados obtenidos por el modelo RPA se parecen a los obtenidos para los pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral, pero en esta localización se invirtió el sentido de la influencia del sexo de los pacientes: para los pacientes con carcinomas localizados en la orofaringe, los pacientes de sexo femenino contaron con un mejor pronóstico que el correspondiente a los pacientes varones, alcanzando las diferencias significación estadística para algunas agrupaciones de categorías T y N.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia para el global de pacientes con carcinomas localizados en la orofaringe en función del sexo.



Es posible que existan razones biológicas que justifiquen estas diferencias, como pueda ser la implicación de la infección por virus HPV en la carcinogénesis de los tumores de la orofaringe en las pacientes con sexo

femenino. La detección de esta segregación por sexos en los tumores de la orofaringe sería uno de los elementos que nos puede hacer sospechar la existencia de diferentes modelos carcinogénicos en los carcinomas de la orofaringe.

En un estudio realizado sobre un total de 8114 pacientes con carcinoma de orofaringe, Chen *et al.*⁹⁷ también describieron un empeoramiento significativo de la supervivencia para los pacientes del sexo masculino. En relación a las pacientes de sexo femenino, los varones contaron con un hazard ratio de 1.54 (IC 95%: 1.36-1.74) en la mortalidad ajustada.

En los tumores de orofaringe el análisis multivariante incluyó una mayor cantidad de variables que el método RPA, incluyendo la edad de los pacientes y el antecedente en el consumo de alcohol, pero obvió la capacidad pronóstica del sexo en la supervivencia.

En un análisis multivariante llevado a cabo en una serie de 254 pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia por Regueiro *et al.*⁹⁸, las variables relacionadas con la supervivencia ajustada fueron la categoría de extensión regional (N), el diámetro tumoral, que podemos asimilar a la categoría de extensión local (T), la existencia de una pérdida de peso significativa, que aparecería como una variable subrogada del mal estado general, el antecedente de enolismo severo, y la localización del tumor en la pared posterior de la orofaringe.

3.- Hipofaringe.

Para los tumores de hipofaringe tanto el método RPA como la regresión de Cox coincidieron en señalar la importancia pronóstica del estado general de acuerdo con el índice de Karnofsky y la afectación ganglionar, creando modelos pronósticos muy simples.

Los resultados de un estudio multivariante recientemente presentado por Hall *et al.*⁹⁹ realizado sobre 856 pacientes con carcinomas de la hipofaringe ofrecieron unos resultados similares, incluyendo la categoría T como elemento pronóstico, señalando la trascendencia del estado general y la comorbilidad en los pacientes con tumores de esta localización.

TABLE IV.
The Hazard Ratios with 95% Confidence Intervals for 7 Prognostic Factors, 2 Outcomes, and 3 Patient Groups.

| | Overall Survival | | | Disease-Specific Survival | | |
|-------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| | All | Resectable | Cure | All | Resectable | Cure |
| Age | *1.22 (1.12-1.34) | *1.20 (1.09-1.33) | *1.23 (1.11-1.36) | 1.10 (0.98-1.23) | 1.04 (0.91-1.19) | 1.09 (0.96-1.25) |
| ECOG | *1.24 (1.12-1.38) | *1.25 (1.11-1.41) | *1.13 (1.01, 1.27) | *1.26 (1.10-1.43) | *1.29 (1.10-1.51) | 1.09 (0.93-1.27) |
| Comorbidity | *1.16 (1.05-1.27) | *1.14 (1.02-1.27) | *1.17 (1.05-1.31) | 1.09 (0.97-1.21) | 1.05 (0.91-1.20) | 1.11 (0.97-1.27) |
| Alcohol | *1.40 (1.18-1.67) | *1.36 (1.12-1.66) | *1.40 (1.16-1.69) | 1.18 (0.95-1.47) | 1.10 (0.84-1.42) | 1.16 (0.90-1.49) |
| T category | *1.27 (1.16-1.39) | *1.24 (1.11-1.38) | *1.28 (1.16-1.42) | *1.40 (1.25-1.57) | *1.35 (1.18-1.55) | *1.38 (1.22-1.58) |
| N category | *1.41 (1.28-1.55) | *1.34 (1.20-1.50) | *1.45 (1.30-1.61) | *1.65 (1.46-1.86) | *1.51 (1.30-1.75) | *1.73 (1.50-1.99) |
| Subsite | 0.30 (0.64-1.01) | 0.90 (0.70-1.18) | 0.92 (0.71-1.19) | *0.61 (0.47-0.80) | *0.69 (0.45-0.96) | *0.72 (0.52-0.99) |

*Significant results.

*Resultados del estudio multivariante. Tomado de Hallet al.*⁹⁹.

4.- Supraglotis.

El modelo RPA generado para los pacientes con tumores supraglóticos incluyó como variables la afectación ganglionar, la edad de los pacientes y el consumo de alcohol. En el estudio multivariante los resultados fueron similares, sustituyéndose el consumo de alcohol por el de tabaco como variable pronóstica, si bien considerando que los pacientes con consumos de tabaco moderados contaron con mejor pronóstico que los pacientes no fumadores.

De acuerdo con los resultados obtenidos por Santos *et al.*¹⁰⁰, las variables relacionadas de forma independiente con la supervivencia para los pacientes con carcinomas de supraglotis dependían en gran medida del tipo de tratamiento empleado. Así, para los pacientes tratados con cirugía las variables que se asociaron con un peor pronóstico de la enfermedad fueron la existencia de metástasis ganglionares en el vaciamiento cervical (pN+) y la existencia de afectación aritenoidea. Por el contrario, para los pacientes tratados con radioterapia las variables que marcaron un peor pronóstico fueron la categoría local avanzada del tumor (T3-T4), y la afectación epiglótica y del plano glótico, apareciendo también como significativa la técnica de administración de la radioterapia.

La siguiente tabla muestra los valores de odds ratio obtenidos por los autores al aplicar un análisis de regresión de Cox a su cohorte de pacientes.

| <i>Variables</i> | <i>Categories</i> | <i>Odds Ratio</i> | <i>p</i> |
|---|--------------------|-------------------|----------|
| Model for patients initially treated by surgery | | | |
| Positive neck nodes | pN0 | 1.0 | .0011 |
| | pN+ | 3.8 | |
| Arytenoid | Uninvolved | 1.0 | .0044 |
| | Involved | 2.6 | |
| Model for patients initially treated by radiotherapy | | | |
| T stage | T1 | 1.0 | .0004 |
| | T2 | 0.2 | |
| | T3 | 1.5 | |
| | T4 | 1.5 | |
| Epiglottis | Uninvolved | 1.0 | .0214 |
| | Involved | 2.4 | |
| Equipment | Cobalt | 1.0 | .0486 |
| | Linear accelerator | 2.4 | |
| Vocal cord | Uninvolved | 1.0 | .0508 |
| | Involved | 1.9 | |

Resultados de la regresión logística. Tomado de Santos et al.¹⁰⁰.

5.- Glotis.

Los resultados obtenidos en el análisis RPA y la regresión de Cox para los pacientes con carcinomas glóticos fueron congruentes, apareciendo la categoría de extensión local (T) como la variable con mayor capacidad pronóstica, e incluyendo en el modelo la afectación regional y el índice de Karnofsky.

En un estudio multivariante desarrollado sobre un total de 1252 pacientes consecutivos con carcinomas de laringe tratados con radioterapia, Johansen et

al.¹⁰¹ encontraron que las la extensión local del tumor (T), el sexo del paciente, la localización dentro de la laringe, la afectación regional (N), el grado de diferenciación del tumor y el nivel de hemoglobina previo al tratamiento se relacionaron de forma significativa con el control local y/o con a supervivencia.

Análisis en función del tipo de tratamiento.

Finalmente se procedió a realizar un análisis de los resultados en función del tipo de tratamiento utilizado sobre la localización primaria del tumor considerando la supervivencia ajustada y el control local como las variables dependientes a analizar.

Para los pacientes tratados con radioterapia, al considerar la supervivencia ajustada tanto el método RPA como la regresión de Cox incluyeron en el modelo como variables pronósticas la extensión local (T) y regional (N) del tumor, su localización, y el antecedente de un consumo elevado de alcohol. En el caso de la regresión logística, apareció como variable adicional el estado general medido de acuerdo con el índice de Karnofsky. De acuerdo la clasificación RPA, el primer nivel pronóstico correspondió a la categoría T, apareciendo la categoría N en el segundo nivel sólo para los pacientes con enfermedad más avanzada a nivel local (T4), en tanto que para el resto de pacientes fue la localización la variable que ocupó el segundo nivel en el árbol de clasificación. Este resultado nos debe hacer considerar la importancia de la localización del tumor al considerar los pacientes candidatos a un tratamiento con radioterapia.

Cuando la variable dependiente analizada fue el control local de la enfermedad, el modelo obtenido del análisis de regresión de Cox para los pacientes tratados con radioterapia se simplificó, perdiendo tanto la localización del tumor primario como la afectación ganglionar parte de su capacidad de discriminación pronóstica. Por el contrario, en el modelo RPA aumentó la complejidad a expensas de la edad y el grado de diferenciación tumoral.

Para los pacientes tratados con cirugía, de acuerdo con el modelo RPA, al considerar la supervivencia ajustada como el elemento a analizar el factor pronóstico más relevante fue la afectación ganglionar, apareciendo en los niveles subsiguientes la localización del tumor y la categoría de extensión local (T). En las porciones más distales del árbol aparecieron como elementos con capacidad pronóstica el grado de diferenciación tumoral, la edad del paciente, el consumo de alcohol, y la realización de tratamientos combinados con cirugía y radioterapia. Los pacientes T1-2N0 localizados en hipofaringe y glotis que recibieron un tratamiento combinado de cirugía y radioterapia contaron con peor pronóstico que los pacientes tratados de forma exclusiva con cirugía, expresando la selección de un grupo de pacientes con hallazgos patológicos de mal pronóstico que justificaron la administración de radioterapia de forma complementaria.

El estudio multivariante ofreció unos resultados similares, apareciendo la extensión regional del tumor como la variable con mayor capacidad pronóstica. Por último, se analizó el control local para los pacientes tratados quirúrgicamente. En este caso, la variable que contó con una mayor capacidad pronóstica en el estudio RPA fue la localización del tumor primario, definiéndose dos grupos de pacientes: un grupo de mal pronóstico que incluyó

los paciente con tumores localizados a nivel de la cavidad oral y orofaringe, y otro grupo de mejor pronóstico formado por los pacientes con tumores localizados en la laringe e hipofaringe. A partir de aquí se incluyeron variables como la extensión local y regional del tumor y el grado de diferenciación, pero que sólo afectaron al grupo de pacientes con tumores con localizaciones de mal pronóstico. En el estudio multivariante también fue la localización primaria del tumor la variable con mayor capacidad de discriminación, segregando un grupo de pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral y la orofaringe que contaron con un peor pronóstico.

Otros autores han analizado los factores pronósticos asociados a pacientes tratados quirúrgicamente, encontrando unos resultados similares. Nicolai *et al.*¹⁰² analizaron la relación de un total de 51 variables con la supervivencia en un grupo de 281 pacientes con carcinoma de supraglotis tratados con cirugía o cirugía y radioterapia. De acuerdo con sus resultados, la existencia de adenopatías con ruptura capsular fue el factor pronóstico más importante en el análisis multivariante, destacando la ausencia de capacidad pronóstica significativa de las categorías de extensión local (T) y regional (N) de la enfermedad. Igualmente, los resultados obtenidos por Morales-Angulo *et al.*¹⁰³ al evaluar una cohorte de pacientes con carcinoma de supraglotis tratados quirúrgicamente, mostraron que sólo la presencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular y el grado de diferenciación tumoral aparecieron como relacionadas con la supervivencia entre una batería de 24 variables analizadas.

La siguiente tabla resume los hallazgos encontrados al comparar los resultados obtenidos al evaluar las variables pronósticas de acuerdo con la regresión

logística o con el método RPA en el conjunto de la población en función del tipo de variable dependiente considerada. Aparecen resaltados las variables que aparecieron como significativas en cada uno de los modelos.

| | Sup. Observada | | Sup. Ajustada | | Control local | | Control regional | |
|---------------------|----------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|------------------|-----|
| | Cox | RPA | Cox | RPA | Cox | RPA | Cox | RPA |
| | Sexo | | | | | | | |
| Edad | X | X | X | X | | X | | X |
| Tabaco | | | | | | X | | |
| Alcohol | X | X | X | X | | X | | X |
| Karnofsky | X | X | X | X | X | | X | |
| Histología | | | | | | X | | |
| Localización | X | X | X | X | X | X | X | X |
| T | X | X | X | X | X | X | | X |
| N | X | X | X | X | X | | X | X |

Realizando un análisis de forma global, pudo observarse como los factores pronósticos incluidos en los modelos obtenidos con cada una de las técnicas no difirieron cuando la variable dependiente analizada fue la supervivencia observada o ajustada. En el caso del control local y regional de la enfermedad el modelo RPA incluyó variables que no aparecieron en el estudio de regresión, algunas de ellas relacionadas con características epidemiológicas del paciente como son la edad o los consumos previos de tabaco y alcohol, en tanto que perdió capacidad de discriminación el estado general medido de acuerdo con el índice de Karnofsky, que aparecía como significativo en el estudio de regresión de Cox. Destaca el hecho de que en el control local de la enfermedad el modelo de Cox incluyó la categoría N, en tanto que esta no apareció como

significativa en el modelo RPA. Por el contrario, en el modelo de regresión la categoría T no aparecía como relacionado con el control regional de la enfermedad, y sí lo hacía al aplicarse el análisis RPA.

Se presenta a continuación una tabla que resume los hallazgos en relación con la variables que contaron con capacidad pronóstica al analizar la supervivencia ajustada en función de la localización primaria del tumor.

| | Cav oral | | Orofaringe | | Hipofaringe | | Supraglotis | | Glotis | |
|-------------------|----------|-----|------------|-----|-------------|-----|-------------|-----|--------|-----|
| | Cox | RPA | Cox | RPA | Cox | RPA | Cox | RPA | Cox | RPA |
| Sexo | | X | | X | | | | | | |
| Edad | X | | X | | | | X | X | | |
| Tabaco | | | | | | | X | | | |
| Alcohol | | | X | | | | | X | | |
| Karnofsky | X | | X | | X | X | X | | X | X |
| Histología | | | | | | | | | | |
| T | X | X | X | X | X | | | | X | X |
| N | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

Al analizar el conjunto de localizaciones, las principales diferencias al comparar ambos sistemas de clasificación aparecieron en la tendencia a considerar como factor pronóstico relacionado con la supervivencia ajustada la edad en los pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe en el estudio de regresión, en tanto que para el modelo RPA la variable con capacidad pronóstica fue el sexo. Por otra parte, el estudio de regresión incluyó el índice de Karnofsky como variable con capacidad pronóstica para todas las localizaciones, apareciendo en el modelo RPA tan sólo en los pacientes con tumores localizados en la glotis.

Finalmente, se presenta una tabla en la que se resumen las variables incluidas en los diferentes modelos pronósticos en función del tipo de tratamiento utilizado, ya sea radioterapia o cirugía, considerando la supervivencia ajustada y el control local como las variables dependientes analizadas.

| | RT Sup. ajustada | | RT control local | | Cirugía Sup. ajustada | | Cirugía control local | |
|---------------------|------------------|-----|------------------|-----|-----------------------|-----|-----------------------|-----|
| | Cox | RPA | Cox | RPA | Cox | RPA | Cox | RPA |
| | Sexo | | | | | | | |
| Edad | | | | X | | X | | |
| Tabaco | | | | | | | | |
| Alcohol | X | X | | X | | | | |
| Karnofsky | X | | X | X | X | X | | |
| Histología | | | | X | X | X | | X |
| Localización | X | X | X | X | X | X | X | X |
| T | X | X | X | X | X | X | X | X |
| N | X | X | X | | X | X | | X |

En relación a los resultados obtenidos en función del tipo de tratamiento, destaca la aparición del grado histológico como variables pronóstica, variable que no había aparecido como relacionada de forma independiente con el resultado al analizar los modelos de regresión o RPA sin tener en consideración el tipo de tratamiento, la aparición de la edad como variable pronóstica en el modelo RPA en alguno de los resultados evaluados; y finalmente las discrepancias en relación a la importancia pronóstica de la categoría N entre ambos métodos de evaluación: en relación al control local de la enfermedad, el modelo de regresión encontró que la categoría N se

relacionaba de forma significativa con el resultado para los pacientes tratados con radioterapia y no lo hacía para los pacientes tratados con cirugía, en tanto que el resultado del modelo RPA ofrecía un resultado inverso, encontrando relacionada la categoría N con el control local sólo para los pacientes tratados quirúrgicamente.

Valorados en conjunto todos los resultados obtenidos, destaca notablemente la trascendencia pronóstica con la que aparece la localización primaria del tumor, que es la única de las variables que apareció como significativa en la totalidad de las evaluaciones realizadas, seguida por la extensión local del tumor (T), que tan sólo no apareció como significativa en relación con el control regional de la enfermedad, hecho por otra parte comprensible.

En el momento de analizar las discrepancias entre los dos sistemas de evaluación pronóstica no debemos olvidar que el análisis de Cox valora la variable en el conjunto de la población, perdiendo la capacidad de analizar la existencia de interacciones entre las variables, en tanto que los resultados significativos del modelo RPA no se aplican necesariamente al global de la población, si no que en ocasiones afectan de forma exclusiva a un subconjunto de los pacientes en virtud de la existencia de interacciones entre las variables que cuentan con capacidad pronóstica significativa. Este hecho permite la detección de grupos de pacientes con un comportamiento singular, tal como hemos venido señalando a lo largo de esta discusión.

CARACTERÍSTICAS FAVORABLES Y DESFAVORABLES MÁS IMPORTANTES DEL MÉTODO DE PARTICIÓN RECURSIVA FRENE AL ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Para finalizar, resumimos las principales ventajas e inconvenientes apreciados al utilizar la metodología RPA frente a un análisis clásico con modelos de regresión en la clasificación pronóstica de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Características favorables del análisis por creación de árboles

.- Los sistemas de creación de árboles ofrecen un método simple para clasificar los sujetos. El árbol crece de forma similar a nuestros procesos mentales y la forma esquemática que toman se muestra muy útil en la práctica clínica

.- El análisis de árbol está diseñado para identificar interacciones sinérgicas entre los factores. A menudo, los modelos multivariantes no contienen términos de interacción para reflejar como influyen la presencia o ausencia de otros factores. Estos términos de interacción pueden no estar incluidos porque el investigador deseó evitar modelos complejos o porque existe cierta dificultad en identificar estas interacciones sinérgicas o antagónicas, especialmente cuando se trata con varios factores de predicción. Es posible que cuando son ignoradas estas interacciones, los modelos resultantes no cuenten con un potencial discriminatorio suficiente.

Por el contrario, el sistema RPA está diseñado específicamente para identificar estas interacciones. Después de una partición inicial, cada partición posterior es realizada en un subgrupo de sujetos, que son definidos por la presencia o ausencia de características que determinan la partición previa. Este proceso implica una interacción entre el factor que determina una partición de sujetos y los factores que determinan su partición previa.

.- Otra premisa del análisis multivariante es que todas las variables poseen una relación lineal con el resultado. En caso que no exista dicha relación lineal, los resultados obtenidos con este análisis pueden resultar inexactos. El RPA, como técnica no paramétrica, tiene la capacidad de analizar los datos independientemente de su relación con la variable dependiente.

Por ejemplo, en nuestro caso, observamos que el sexo no tiene una relación lineal con el pronóstico, sino que sólo influye en la supervivencia de un determinado grupo, como el de pacientes con carcinoma escamosos localizados en la cavidad oral.

.- El sistema de partición recursiva ofrece un formato para construir estratos de riesgo homogéneo. El RPA permite un medio sencillo para la clasificación de sujetos respecto a un resultado final en función de la agrupación de una serie de variables pronósticas.

Características desfavorables del análisis por creación de árboles

.- La partición recursiva puede incrementar el problema de las “pruebas múltiples”. En cada paso, un amplio número de factores son considerados como candidatos para el modelo y cada variable no seleccionada como paso anterior es válido para comprobarlo una y otra vez como paso posterior. Sin embargo la selección de modelo está basado en una prueba de significación, y muy a menudo no se tiene en cuenta el número de pruebas consideradas. Este problema es magnificado por el RPA porque la partición recursiva considera un amplio número de particiones potenciales en cada paso del análisis.

.- Los sistemas de creación de árboles pueden incrementar el problema de “exceso de información”. Debido a la multitud de particiones potenciales que son consideradas, el número cada vez menor de pacientes por estrato, la naturaleza de su selección y las reglas que detienen la partición, el análisis de árbol tiene el potencial de crear nodos terminales que contengan un pequeño número de sujetos. Debida a la homogeneidad de los sujetos dentro de semejante nodo, se puede estar tentado de retenerlo para propósitos clasificatorios. Sin embargo, no se debería perder la vista el hecho que semejantes nodos contienen muy pocos sujetos y por ello puede ser un artefacto de un conjunto de datos específicos y pueden ser poco “generabilizables”.

.- La partición recursiva no es el análisis óptimo para captar la capacidad predictiva de un factor continuo. Alternativamente, un modelo multivariante puede reflejar debidamente la relación continua entre la probabilidad paramétrica (o del punto final) y el factor predictivo, y por ello ofrece mejor predicción que si se hubiese derivado de representar este factor por una serie de indicadores variables de sus subconjuntos.

.- El método RPA no tiene la capacidad de analizar variables de tiempo de supervivencia, por lo que no sería apropiada su utilización en casos en los que el tiempo hasta un determinado acontecimiento juegue un papel sustancial en el resultado del análisis. La aplicación del estudio con la metodología RPA debe tener en cuenta esta limitación, y el usuario tener la certeza que en la ausencia del factor tiempo hasta la aparición de un acontecimiento no supone una pérdida significativa de información en relación al estudio a realizar.

Conclusiones

1.- La partición recursiva ofrece la posibilidad de llevar a cabo una evaluación de los factores pronósticos en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Sus resultados ofrecen la posibilidad de analizar las variables con capacidad pronóstica a través de un algoritmo que se asemeja a los procesos de razonamiento y decisión habituales en la práctica clínica, permitiendo una aproximación intuitiva a la valoración pronóstica.

2.- No aparecieron diferencias sustanciales en relación a los factores pronósticos considerados como significativos entre las técnicas de partición recursiva y de riesgos proporcionales de Cox. Ambos métodos de análisis pronósticos deberían ser considerados como complementarios

3.- Frente a la técnica de riesgos proporcionales de Cox, la técnica de partición recursiva consiguió una evaluación automática de la existencia de interacciones entre las variables con capacidad pronóstica.

4.- Una de las principales ventajas de la técnica de partición recursiva consistió en la capacidad de identificar grupos de pacientes con un perfil definido de variables pronósticas y con un comportamiento singular. Las técnicas clásicas de análisis bayesiano carecieron de la capacidad de identificar de forma directa a estos grupos de pacientes.

5.- Los resultados obtenidos tanto de la técnicas de partición recursiva como de riesgos proporcionales de Cox se mostraron dependientes del grupo de pacientes analizado y de la variable considerada como resultado. Este hecho debe tenerse en consideración en el momento de extrapolar reglas de clasificación o valoraciones pronósticas a cohortes externas de pacientes.

6.- Las reglas de clasificación en estadios desarrolladas de acuerdo a la técnica de partición recursiva consiguieron un modelo pronóstico que mejoró los resultados conseguidos al aplicar la clasificación en estadios de acuerdo con el sistema TNM.

7.- Tanto los resultados correspondientes a la partición recursiva como los obtenidos con la técnica de riesgos proporcionales coincidieron en señalar la localización del tumor primario como una de las variables de mayor significado pronóstico. Es posible que este hecho deba tenerse en cuenta en el momento de proponer revisiones en nuevas ediciones del TNM, desarrollándose clasificaciones específicas por localización de manera similar a lo que sucede en el caso del carcinoma de la rinofaringe.

Bibliografía

- 1.- Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Koh E. Prognostic factors: Principles and Applications. En: Prognostic factors in cancer. International Union Against Cancer. 3rd Edition. Eds: M. Gospodarowicz, B. O'Sullivan. L. Sobin. 2006.
- 2.- Sobin LH, Wittekind Ch (eds) TNM. Classification of malignant tumors. 6th ed. Wiley. 2002
- 3.- Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008 11;359:1143-54
- 4.- Bourhis J. Prognostic factores in oral cavity, pharynx, and larynx cancer. En: Prognostic factors in cancer. International Union Against Cancer. 3rd Edition. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA, 2006.
- 5.- Chiesa F, Mauri S, Tradati N, Calabrese L, Giugliano G, Asarin M, Andrie J, Zurrida S, Orecchia R, Scully C. Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the Millenium. Oral Oncol 35:590-596, 1999.
- 6.- Fakhry C, Gillison M. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cacners. J Clin Oncol 24:2606-2611, 2006.
- 7.-Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison M. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst 100:261-269, 2008.
- 8.- Quer M. TNM y factores pronósticos. En: VI Curso sobre cáncer de laringe e hipofaringe. M. Quer, X. León. Barcelona 2005
- 9.- Sobin LH. TNM: evolution and relation to other prognostic factors. Semin Surg Oncol. 2003;21:3-7
- 10.- Lefebvre J-L LE, Kara A. Oral cavity, pharynx and larynx cancer. 2nd Edition. Wiley-Liss, New York. 2001.

- 11.- Quon H, Liu FF, Cummings BJ. Potential molecular prognostic markers in head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck* 2001;23:147-159
- 12.- Domenech JM, Navarro JB. Análisis de supervivencia y regresión de Cox. Ed. Signo; Barcelona. 2006
- 13.- Ohno-Machado L. Methodological review. Modeling medical prognosis. Survival analysis techniques. *Journal of Biomedical Informatics* 2001;34, 428–439
- 14.- Martínez MA, Sánchez A, López C. Introducción a los modelos multivariados. En: Miguel A. Martínez-González, Almudena Sánchez Villegas, Javier Faulin Fajardo. *Bioestadística amigable*. 2ªed. Ed. Diaz de Santos. Pamplona 2006
- 15.- Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 1998;317:1572
- 16.- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología Clínica*. Ed. Consulta, Barcelona 1989.
- 17.- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd edition. Wiley-Interscience. New Jersey. 2000
- 18.- Katz MH. *Multivariable análisis. A practical guide for clinicians*. 2nd ed. N. Cork: Wiley, Cambridge. 1999.
- 19.- Altman DG. Studies investigating prognostic factors: conduct and evaluation. En: *Prognostic factors in cancer*. International Union Against Cancer. 3rd Edition. Eds: M. Gospodarowicz, B. O'Sullivan. L. Sobin. 2006.
- 20.- Kattan MW, Hess KR, Beck JR. Experiments to determine whether recursive partitioning (CART) or an artificial neural network overcomes

theoretical limitations of Cox proportional hazards regression. *Comput Biomed Res.* 1998;31(5):363-73.

21.- Ciampi A, Chang CH, Hogg S, McKinney. Recursive partition: a versatile method for exploratory data analysis in biostatistics. En: *Biostatistics. Advances in the statistical sciences.* Eds Ian McNeill and Gary J. Humphrey. Vol 38. Reidel Publishing Company. 1987. ISBN 90-277-2397-4

22.- Ciampi A, Negassa A, Lou Z. Tree-structured prediction for censored survival data and the Cox model. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:675-89.

23.- Hartigan JA. Clustering algorithms. Cap. 18. 1975. New York: Wiley and sons

24.- Gillo MW, Shelly MW. Predictive modelling of multivariable and multivariate data. *Journal of the American Statistical Association.* 1974. 69. 646-653

25.- Sonquist JA, Baker EL, Morgan JN. Searching for structure: an approach to análisis of substancial bodies of micro-data and documentation for a computer program (revised edition). 1973. Ann Arbor: Institute for social research. University of Michigan.

26.- Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Srone CJ. *Classification and Regression Trees.* Belmont, CA: Wadsworth, 1984

27.- James KE, White RF, Kraemer HC. Repeated split sample validation to assess logistic regression and recursive partitioning: an application to the prediction of cognitive impairment. *Stat Med.* 2005 15;24(19):3019-35.

28.- Zhang H, Singer B. A practical guide to tree construction. En: *Recursive Partitioning in health sciences. Statistics for biology and health.* Springer-Verlag. New York 1999.

- 29.- Zhang H, Singer B. recursive partitioning in health sciences. New York. Springer Verlag 1999
- 30.- Ciampi A, Hogg SA, McKinney S, Thiffault. RECPAM: a computer program for recursive partition and amalgamation for censored data and other situations frequently occurring in biostatistics. I. Methods and program features. Computer methods and programs in biomedicine 26 (1988) 239-256
- 31.- Ciampi A, Lawless JF, McKinney SM, Singhal K. Regression and recursive partition strategies in the analysis of medical survival data. J Clin Epidemiol. 1988;41:737-48
- 32.- Lee JW, Um SH, Lee JB, Mun J, Cho H. Scoring and staging using Cox linear regresión and recurive partitioning. Methods Inf Med 2006;45:37-43.
- 33.- Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, Rotman M, Marcial V, Fu KK, McKenna WG, Emami B. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer. Cancer. 1996;77:1905-1911
- 34.- Cooper JS, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Lee DJ. Validation of the RTOG recursive partitioning classification for head and neck tumors. Head Neck. 2001;23:669-677.
- 35.- León X, Gich I, Orús C, Venegas MP, Gras JR, Quer M. Comparison of the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Calssification and Union Internationale Contre le Cancer TNM classification for patients with head and neck carcinoma. Head Neck 27:248-257, 2005.
- 36.- Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. Head Neck 23:613-624, 2001.

- 37- Groome PA, Schulze KM, Mackillop WJ, Grice B, Goh C, Cummings BJ, Hall SF, Liu FF, Payne D, Rothwell DM, Waldron JN, Warde PR, O'Sullivan B. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the tonsillar region. *Cancer* 92:1484-1494, 2001.
- 38.- Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ, O'Sullivan B, Irish JC, Warde PR, Schneider KM, Mackenzie RG, Hodson DI, Hammond JA, Gulavita SP, Eapen LJ, Dixon PF, Bissett RJ. A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries. *J Clin Epidemiol* 55:533-544, 2002.
- 39.- Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 104:1408–1417, 2005.
- 40.- Jonkman A, Kaanders JHAM, Terhaard CHJ, Hoebbers FJP, van den Ende PLA, Wijers OB, Verhoef LCG, de Jong MA, Leemans CR, Langendijk JA. Multicenter validation of recursive partitioning analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 68:119-125, 2007.
- 41.- León X, López M, Piñeiro Z, Langendijk JA, Leemans CR, Quer M. External validation of a risk group defined by recursive partitioning analysis in patients with head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck* 28:815-821, 2007.
- 42.- Choi KK, Kim MJ, Yun PY, Lee JH, Moon HS, Lee TR, Myoung H. Independent prognostic factors of 861 cases of oral squamous cell carcinoma in Korean adults. *Oral Oncol* 42:208-217, 2006.

- 43.- Schwarzer G, Nagata T, Mattern D, Schmelzeisen R, Schumacher M. Comparison of fuzzy inference, logistic regression, and classification trees (CART). Prediction of cervical lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. *Methods Inf Med.* 42:572-577, 2003.
- 44.- Mann JJ, Ellis SP, Waternaux CM, Liu X, Oquendo MA, Malone KM, Brodsky BS, Haas GL, Currier D. Classification trees distinguish suicide attempters in major psychiatric disorders: a model of clinical decision making. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:23-31.
- 45.- Hellemann G, Conner BT, Anglin MD, Longshore D. Seeing the trees despite the forest: applying recursive partitioning to the evaluation of drug treatment retention. *J Subst Abuse Treat.* 2009;36:59-64.
- 46.- Shuster JJ, Falletta JM, Pullen DJ, Crist WM, Humphrey GB, Dowell BL, Wharam MD, Borowitz M. Prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood.* 1990 Jan 1;75(1):166-73
- 47.- Coutant C, Rouzier R, Olivier C, Bezu C, Marpeau O, Delpech Y, Uzan S, Daraï E. Models to predict non sentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph node. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009;37:160-6.
- 48.- Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, Rouse RV, Bailey L, Philben VJ, Dirbas FM, Dunn JJ, Johnson DL, Wapnir IL, Carlson RW, Stockdale FE, Hansen NM, Jeffrey SS; Bay Area SLN Study. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:66.

- 49.- Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM, Chi DS, Barakat RR. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:457.-457
- 50.- Erlichman C, Warde P, Gadalla T, Ciampi A, Baskerville. RECPAM analysis of prognostic factors in patients with stage III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990;16:231-42
- 51.- Rades D, Bohlen G, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer*. 2007 15;109(12):2515-21.
- 52.- Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 1;70:510-4.
- 53.- Nieder C, Andratschke N, Grosu AL, Molls M. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. *Strahlenther Onkol*. 2003;179:16-20.
- 54.- Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, Sneed PK. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg*. 2008;109 Suppl:77-86.
- 55.- Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W; ALA Glioma Study Group. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol*. 2008;10:1025-34.

- 56.- Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol.* 2004;6:227-35.
- 57.- Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, Jones CU, Simpson JR, Fischbach AJ, Curran WJ Jr. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 1;40:51-5.
- 58.- Dennison AC, Noorigian JV, Robinson KM, Fisman DN, Cianci HJ, Moberg P, Bunting-Perry L, Martine R, Duda J, Stern MB. Falling in Parkinson disease: identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86:621-32.
- 59.- Rizk NP, Seshan VE, Bains MS, Ilson DH, Minsky BD, Tang L, Rusch VW. Prognostic factors after combined modality treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1117-23.
- 60.- Lee JW, Um SH, Lee JB, Mun J, Cho H. Scoring and staging Systems using cox linear regresión modeling and recursive partitioning. *Methods Inf Med;* 2006; 45: 37-43
- 61.- Zaykin DV, Young SS. Large recursive partitioning analysis of complex disease pharmacogenetics studies. Statistical considerations. *Pharmacogenomics* 2005;6:77-89
- 62.- Gorelick M, Scribano PV, Stevens MW, Schultz T, Shults J. Predicting need for hospitalization in acute pediatric asthma. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24:735-44.

- 63.- Diercks DB, Kirk JD, Amsterdam EA. Can we identify those at risk for a nondiagnostic treadmill test in a chest pain observation unit? *Crit Pathw Cardiol.* 2008;7:29-34.
- 64.- Ciampi A, Courteau J, Niyonsenga T, Xhignesse M, Lussier-Cacan S, Roy M. Family history and the risk of coronary heart disease: comparing predictive models. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:609-20.
- 65.- Austin PC. A comparison of regression trees, logistic regression, generalized additive models, and multivariate adaptive regression splines for predicting AMI mortality. *Stat Med.* 2007;26:2937-57
- 66.- Schmidt GW, Broman AT, Hindman HB, Grant MP. Vision survival after open globe injury predicted by classification and regression tree analysis. *Ophthalmology.* 2008;115:202-9.
- 67.- Averbook BJ, Fu P, Rao JS, Mansour EG. A long-term analysis of 1018 patients with melanoma by classic Cox regression and tree-structured survival analysis at a major referral center: Implications on the future of cancer staging. *Surgery.* 2002;132:589-602
- 68.- León X, Orús C, Quer M. Design, maintenance, and exploitation of an oncologic database for patients with malignant tumors of the head and neck. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53:185-90
- 69.- Karnofsky DA, Abelmann WH, Graver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948;1:634-56
- 70.- Harrell FE, Lee KL, Marck DB. Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 15:361-687, 1996.

- 71.- Harrell, F. E., Lee, K. L., and Mark, D. B. Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat. Med.* 1966;15:361–387
- 72.- Hornik, K., Stinchcombe, M., and White, H. Multilayer feedforward networks are universal approximators. *Neural Networks* 1989;2:359–366
- 73.- Marshall RJ. The use of classification and regression trees in clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol* 54:603-609, 2001.
- 74.- Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res.* 2008 15;14:4400-7
- 75.- Gordon L, Olshen RA. Tree-structured survival analysis. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1065-9
- 76.- Segal M. Regression trees for censored data. *Biometrics* 1988;44:35-47
- 77.- Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis [comments]. *J Clin Oncol* 1990;8:963-77
- 78.- Carmelli D, Halpern J, Swan GE, Dame A, McElroy M, Gelb AB, Rosenman RH. 27-year mortality in the Western Collaborative Group Study: construction of risk groups by recursive partitioning. *J Clin Epidemiol.* 1991;44:1341-51
- 79.- LeBlanc M, Crowley J. Relative risk trees for censored survival data. *Biometrics* 1992;48:411-25
- 80.- Gelb AB, Shibuya RB, Weiss LM, Medeiros LJ. Stage I renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 82 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:275-86.

- 81.- Wager C, Segal M. Tree structured survival analysis methods and software. 1996; <http://lib.stat.cmu.edu/S.tssa>.
- 82.- Carmelli D, Zhang H, Swan GE. Obesity and 33-year followup for coronary heart disease and cancer mortality. *Epidemiology* 1997;8:378-83
- 83.- Rouzier R, Coutant C, Lesieur B, Mazouni C, Incitti R, Natowicz R, Puztai L. Direct comparison of logistic regression and recursive partitioning to predict chemotherapy response of breast cancer based on clinical pathological variables. *Breast Cancer Res Treat.* 2009. En prensa
- 84.- Kattan MW. Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 2):S6-9
- 85.- Kattan, M. W., and Beck, J. R. Artificial neural networks for medical classification decisions. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1995;119:672–677.
- 86.- Kattan, M. W., Cowen, M. E., and Miles, B. J. Computer modeling in urology. *Urology* 1996;47:14–21
- 87.- Harrell, F. E., Jr., Califf, R. M., Pyror, D. B., Lee, K. L., and Rosati, R. A. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA* 1982;247:2543–2546
- 88.- Harrell, F. E. “Predicting Outcomes: Applied Survival Analysis and Logistic Regression.” Univ. of Virginia, Charlottesville, 1997
- 89.- Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1221-30

- 90.- Schmoor C, Ulm K, Schumacher M. Comparison of the Cox model and the regression tree procedure in analysing a randomized clinical trial. *Stat Med.* 1993;12:2351-66.
- 91.- Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2001;23:718-24
- 92.- Faye-Lund H, Abdelnoor M. Prognostic factors of survival in a cohort of head and neck cancer patients in Oslo. *Oral Oncol Eur J Cancer* 32B:83-90, 1996.
- 93.- Le Tourneau C, Velten M, Jung GM, Bronner G, Flesch H, Borel C. Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases. *Head neck* 27:801-808, 2005.
- 94.- Patel U, Spitznagel E, Piccirillo J. Multivariate analyses to assess treatment effectiveness in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head neck Surg* 128:497-503, 2002.
- 95.- Girod A, Mosseri V, Jouffroy T, Point D, Rodriguez J. Women and squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: is there something new? *J Oral Maxillofac Surg* 67:1914-20, 2009.
- 96.- Charlson ME, Laes KL, Simon R, MacKenzie R. Why predictive indexes perform less well in validation studies. Is it magic or methods? *Arch Intern Med* 147:2155-2161, 1987.
- 97.- Chen PH, Ko YC, Yang YH, Lin YC, Shieh TY, Chen CH, Tsai CC. Important prognostic factors of long-term oropharyngeal carcinoma survivors in Taiwan. *Oral Oncol* 40:847-855, 2004.

- 98.- Regueiro CA, Aragón G, Millán I, Valcárcel FJ, de la Torre A, Magallón R. Prognostic factors for local control, regional control and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 30A:2060-2067, 1994
- 99.- Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. Towards further understanding of prognostic factors for head and neck cancer patients: The example of hypopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 119:696-702, 2009.
- 100.- Santos CR, Kowalski LP, Magrin J, Fogaroli RC, Santos JCR, Sabóia MV, Torloni H. Prognostic factors in supraglottic carcinoma patients treated by surgery or radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:697-702, 1998.
- 101.- Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Laryngeal carcinoma--multivariate analysis of prognostic factors in 1252 consecutive patients treated with primary radiotherapy. *Acta Oncol* 42:771-778, 2003.
- 102.- Nicolai P, Redaelli LO, Tomenzolli D, Barezzani MG, Bertoni F, Bignardi M, Antonelli AR. Prognostic determinants in supraglottic carcinoma: Univariate and Cox regression analysis. *Head Neck* 19:323-334, 1997.
- 103.- Morales-Angulo C, Val-Bernal F, Buelta L, Fernandez F, García-Castrillo L, Rama J. Prognostic factors in supraglottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119:548-53, 1998.

Anexo

Programa en sintaxis SPSS para el cálculo de la homogeneidad intraestadio, heterogeneidad interestadio y balance.

-Variable de análisis: supervivencia ajustada.

-Clasificación de acuerdo con la categoría RPA.

*CÁLCULO SUPERVIVENCIA AJUSTADA RPA

* -----.

* Calcul de homogeneitat.

* -----.

*Cálculo de homogeneidad TNM.

GET FILE = 'a:tesis.sav'.

execute.

use all.

filter off.

execute.

* superviv de anys a mesos.

compute super60 = superviv * 12.

execute.

save outfile = 'c:\doc\borra.sav'.

execute.

```
* -----.  
* Creació de calculs per estadis i categories  
* -----.  
* -----.  
* Creacio estadio 1 .  
* --.  
get file = 'c:\doc\borra.sav'.  
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=((rpa2 EQ 1)) .  
FORMAT filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.  
  
procedure output outfile = 'c:\doc\estadio1'.  
SURVIVAL TABLE = super60  
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1  
  /STATUS     = cecod (1)  
  /write      = table  
  /PRINT      = TABLE.  
DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio1' RECORDS = 2  
  /temps 09-10  
  /noml 30-37(2)  
  /sobl 24-31(6).  
execute.  
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).  
compute temps = temps + 1.  
sort cases by temps.
```



```

select if (temps LE 60).
execute.

save outfile = 'a:estadio1.sav'.

execute.

* --- .

-----

* Creacio estadio 2 .

* --.

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa2 EQ 2)) .

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio2'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio2' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nomII 30-37(2)

  /sobII 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

sort cases by temps.

```

```
select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:estadio2.sav'.

execute.

* - - - .

-----

* Creacio estadio 3 .

* - -.

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa2 EQ 3)) .

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio3'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio3' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nomIII 30-37(2)

  /sobIII 24-31(6).

execute.
```

```

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:estadio3.sav'.

execute.

* --- .

-----

* Creacio estadio 4 .

* -- .

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa2 EQ 4)) .

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio4'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio4' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nomIV 30-37(2)

  /sobIV 24-31(6).

execute.

```

```
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).  
  
compute temps = temps + 1.  
  
sort cases by temps.  
  
select if (temps LE 60).  
  
execute.  
  
save outfile = 'a:estadio4.sav'.  
  
execute.  
  
* - - - .  
  
  
  
* Creacio categoria1.  
  
* - - - - - .  
  
get file = 'c:\doc\borra.sav'.  
  
USE ALL.  
  
COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 1)).  
  
FORMAT filter_$ (f1.0).  
  
FILTER BY filter_$.  
  
EXECUTE.  
  
procedure output outfile = 'c:\doc\categor1'.  
  
SURVIVAL TABLE = super60  
  
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1  
  
  /STATUS     = cecod (1)  
  
  /write      = table  
  
  /PRINT      = TABLE.  
  
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor1' RECORDS = 2  
  
  /temps 09-10  
  
  nom1 30-37(2)  
  
  /sob1 24-31(6).  
  
execute.  
  
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).  
  
compute temps = temps + 1.
```

```

sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categoria1.sav'.

execute.

* - - - - .

```

```

* Creacio categoria2.

* -----,

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 2)).

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor2'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor2' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nom2 30-37(2)

  /sob2 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

```

sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categoria2.sav'.

execute.

* - - - - .

* Creacio categoria3.

* - - - - - - - - .

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_\$=((rpa1 EQ 3)).

FORMAT filter_\$ (f1.0).

FILTER BY filter_\$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor3'.

SURVIVAL TABLE = super60

/INTERVAL = THRU 60 BY 1

/STATUS = cecod (1)

/write = table

/PRINT = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor3' RECORDS = 2

/temps 09-10

nom3 30-37(2)

/sob3 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

```

sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categoria3.sav'.

execute.

* ---- .

```

```

* Creacio categoria4.

* -----,

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 4)).

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categoria4'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria4' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nom4 30-37(2)

  /sob4 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

```

```
sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categor4.sav'.

execute.

* ---- .

* Creacio categoria5.

* -----,

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 5)).

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor5'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor5' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nom5 30-37(2)

  /sob5 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.
```



```
sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categoria5.sav'.

execute.

* ---- .

* Creacio categoria6.

* ----- .

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 6)).

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor6'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor6' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nom6 30-37(2)

  /sob6 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

sort cases by temps.
```

```
select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categor6.sav'.

execute.

* --- .

* Creacio categoria7.

* -----.

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 7)).

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor7'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor7' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nom7 30-37(2)

  /sob7 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

sort cases by temps.

select if (temps LE 60).
```

```
execute.  
  
save outfile = 'a:catgor7.sav'.  
  
execute.  
  
* --- .  
  
  
  
* Creacio categoria8.  
  
* -----.  
  
get file = 'c:\doc\borra.sav'.  
  
USE ALL.  
  
COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 8)).  
  
FORMAT filter_$ (f1.0).  
  
FILTER BY filter_$.  
  
EXECUTE.  
  
procedure output outfile = 'c:\doc\catgor8'.  
  
SURVIVAL TABLE = super60  
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1  
  /STATUS     = cecod (1)  
  /write      = table  
  /PRINT      = TABLE.  
  
DATA LIST FILE = 'c:\doc\catgor8' RECORDS = 2  
  /temps 09-10  
  nom8 30-37(2)  
  /sob8 24-31(6).  
  
execute.  
  
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).  
  
compute temps = temps + 1.  
  
sort cases by temps.  
  
select if (temps LE 60).  
  
execute.
```

```
save outfile = 'a:categor8.sav'.

execute.

* --- .

* Creacio categoria9.

* ----- .

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 9)).

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor9'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor9' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nom9 30-37(2)

  /sob9 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categor9.sav'.
```

```
execute.  
  
* - - - .  
  
  
  
* Creacio categoria10.  
* -----.  
  
get file = 'c:\doc\borra.sav'.  
  
USE ALL.  
  
COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 10)).  
  
FORMAT filter_$ (f1.0).  
  
FILTER BY filter_$.  
  
EXECUTE.  
  
procedure output outfile = 'c:\doc\categor10'.  
  
SURVIVAL TABLE = super60  
  
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1  
  
  /STATUS     = cecod (1)  
  
  /write      = table  
  
  /PRINT      = TABLE.  
  
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor10' RECORDS = 2  
  
  /temps 09-10  
  
  nom10 30-37(2)  
  
  /sob10 24-31(6).  
  
execute.  
  
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).  
  
compute temps = temps + 1.  
  
sort cases by temps.  
  
select if (temps LE 60).  
  
execute.  
  
save outfile = 'a:categor10.sav'.  
  
execute.
```

* - - - .

* Creacio categoria11.

* - - - - - - - - .

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_\$=((rpa1 EQ 11)).

FORMAT filter_\$ (f1.0).

FILTER BY filter_\$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor11'.

SURVIVAL TABLE = super60

/INTERVAL = THRU 60 BY 1

/STATUS = cecod (1)

/write = table

/PRINT = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor11' RECORDS = 2

/temps 09-10

nom11 30-37(2)

/sob11 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categor11.sav'.

execute.

* - - - .

```
* Creacio categoria12.
* -----,
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 12)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categor12'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor12' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom12 30-37(2)
  /sob12 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categor12.sav'.
execute.
* ----,
```

```
* Creacio categoria13.

* -----

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 13)).

FORMAT filter_$ (f1.0).

FILTER BY filter_$.

EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor13'.

SURVIVAL TABLE = super60

  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1

  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table

  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor13' RECORDS = 2

  /temps 09-10

  nom13 30-37(2)

  /sob13 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categor13.sav'.

execute.

* ----.
```



```
* Creacio categoria14.
* -----
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 14)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor14'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor14' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom14 30-37(2)
  /sob14 24-31(6).
execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.

save outfile = 'a:categor14.sav'.
execute.
* ----.
```

```
* Creacio categoria15.
* -----
get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

COMPUTE filter_$=((rpa1 EQ 15)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\categor15'.

SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.

DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor15' RECORDS = 2

  /temps 09-10
  nom15 30-37(2)
  /sob15 24-31(6).

execute.

recode temps (sysmis = 0) (else=copy).

compute temps = temps + 1.

sort cases by temps.

select if (temps LE 60).

execute.

save outfile = 'a:categor15.sav'.

execute.

* - - - .
```

*-----
* Càlcul del valor d'homogeneïtat
*-----

* - - - .

USE ALL.

filter off.

execute.

MATCH FILES /file = 'a:estadio1.sav'
 /file = 'a:estadio2.sav'
 /file = 'a:estadio3.sav'
 /file = 'a:estadio4.sav'
 /file = 'a:categoria1.sav'
 /file = 'a:categoria2.sav'
 /file = 'a:categoria3.sav'
 /file = 'a:categoria4.sav'
 /file = 'a:categoria5.sav'
 /file = 'a:categoria6.sav'
 /file = 'a:categoria7.sav'
 /file = 'a:categoria8.sav'
 /file = 'a:categoria9.sav'
 /file = 'a:categoria10.sav'
 /file = 'a:categoria11.sav'
 /file = 'a:categoria12.sav'
 /file = 'a:categoria13.sav'
 /file = 'a:categoria14.sav'
 /file = 'a:categoria15.sav'

/by = temps.

EXECUTE.

* COMPROBAR QUE TODA LA MATRIZ ESTA LLENA.

IF (sysmis(nom1)) nom1 = 0.

IF (sysmis(sob1)) sob1 = 0.

IF (sysmis(nom2)) nom2 = 0.

IF (sysmis(sob2)) sob2 = 0.

IF (sysmis(nom3)) nom3 = 0.

IF (sysmis(sob3)) sob3 = 0.

IF (sysmis(nom4)) nom4 = 0.

IF (sysmis(sob4)) sob4 = 0.

IF (sysmis(nom5)) nom5 = 0.

IF (sysmis(sob5)) sob5 = 0.

IF (sysmis(nom6)) nom6 = 0.

IF (sysmis(sob6)) sob6 = 0.

IF (sysmis(nom7)) nom7 = 0.

IF (sysmis(sob7)) sob7 = 0.

IF (sysmis(nom8)) nom8 = 0.

IF (sysmis(sob8)) sob8 = 0.

IF (sysmis(nom9)) nom9 = 0.

IF (sysmis(sob9)) sob9 = 0.

IF (sysmis(nom10)) nom10 = 0.

IF (sysmis(sob10)) sob10 = 0.

IF (sysmis(nom11)) nom11 = 0.

IF (sysmis(sob11)) sob11 = 0.

IF (sysmis(nom12)) nom12 = 0.

IF (sysmis(sob12)) sob12 = 0.

IF (sysmis(nom13)) nom13 = 0.

IF (sysmis(sob13)) sob13 = 0.

IF (sysmis(nom14)) nom14 = 0.

IF (sysmis(sob14)) sob14 = 0.

IF (sysmis(nom15)) nom15 = 0.

IF (sysmis(sob15)) sob15 = 0.

execute.

COMPUTE dif2 = abs(sob2- sobi) * nom2.

COMPUTE dif4 = abs(sob4- sobi) * nom4.

COMPUTE dif1 = abs(sob1- sobii) * nom1.

COMPUTE dif3 = abs(sob3- sobii) * nom3.

COMPUTE dif5 = abs(sob5- sobii) * nom5.

COMPUTE dif8 = abs(sob8- sobii) * nom8.

COMPUTE dif10 = abs(sob10- sobii) * nom10.

COMPUTE dif6 = abs(sob6- sobiii) * nom6.

COMPUTE dif7 = abs(sob7- sobiii) * nom7.

COMPUTE dif9 = abs(sob9- sobiii) * nom9.

COMPUTE dif12 = abs(sob12- sobiii) * nom12.

COMPUTE dif15 = abs(sob15- sobiii) * nom15.

COMPUTE dif11 = abs(sob11- sobiv) * nom11.

COMPUTE dif13 = abs(sob13- sobiv) * nom13.

COMPUTE dif14 = abs(sob14- sobiv) * nom14.

execute.

```
compute sumdif = dif1 + dif2 + dif3 + dif4 + dif5 + dif6 + dif7 + dif8 + dif9 + dif10 + dif11 + dif12 +  
dif13 + dif14 + dif15.
```

```
compute nom = nomi + nomii + nomiii + nomiv .
```

```
* ULL!! dividir SUM(sumdif) per SUM(nom).
```

```
DESCRIPTIVES VARIABLES = sumdif nom /STATISTICS = SUM.
```

```
* HAZARD DISCRIMINATION .
```

```
* -----.
```

```
MATCH FILES /file = 'a:estadio1.sav'
```

```
          /file = 'a:estadio2.sav'
```

```
          /file = 'a:estadio3.sav'
```

```
          /file = 'a:estadio4.sav'
```

```
          /by = temps.
```

```
EXECUTE.
```

```
compute difsob12 = abs(sobi-sobii).
```

```
compute difsob23 = abs(sobii-sobiii).
```

```
compute difsob34 = abs(sobiii-sobiv).
```

```
compute produc = difsob12 * difsob23 * difsob34 .
```

```
execute.
```

```
compute maxsob = max(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
```

```
compute minsob = min(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
```

```
execute.
```

```
* ULL dividir per nombre estadis menys 1/canviar els DOS valors.
```

```
compute difmax = ((maxsob-minsob)/(4-1))**(4-1).
```

```
execute.
```

```
compute D1temps = (produc/difmax).
```

```
execute.
```

```
compute D2temps = (maxsob-minsob).
```

```
execute.
```

```
compute M2temps = (D1temps+D2temps)/2.
```

```
execute.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES = M2temps
```

```
  /format    = notable
```

```
  /STATISTICS = SUM.
```

```
execute.
```

```
* ULL dividir Suma D1temps per 60.
```

```
* ----- .  
  
* CALCUL DEL BALANCE .  
  
* ----- .  
  
GET FILE = 'a:tesis.sav'.  
  
execute.  
  
aggregate outfile = 'a:\part.sav'  
  
  /break = tnm  
  
  /n   = n.  
  
execute.  
  
get file = 'a:\part.sav'.  
  
execute.  
  
* COMPTE canviar nombre casos i estadis.  
  
compute free = 3373/4.  
  
compute diff = abs(n-free).  
  
compute ratdiff = diff/free.  
  
format ratdiff (F5.2).  
  
execute.  
  
* ULL!! dividir SUM per N (nombre estadis).  
  
DESCRIPTIVES  
  
  VARIABLES=ratdiff  
  
  /STATISTICS=SUM.  
  
  
FREQUENCIES  
  
  VARIABLES=var00002  
  
  /ORDER ANALYSIS .
```