

Cáncer de orofaringe en Uruguay. Análisis de sobrevida en pacientes estadio III y IV tratados con radioterapia

Rodrigo Ríos¹ , Joaquin Ferrer^{2*} , Agustín Rosich¹ , Marcelo Torres¹ , Emiliano Rivero¹ , Santiago Roldán¹ , Sofía Guerreros¹ , Andrés Munyo¹ , German Borche¹ , Ricardo D'Albora¹ , Leandro Ricagni¹ , Federico Lorenzo¹ 

¹Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

²Facultad de Ciencias Económicas y de Administración, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Fecha de recepción: 9-9-24

Fecha de aceptación: 29-11-24

*Correspondencia: Joaquín Ferrer Criado. jferrercriado@gmail.com

Resumen

Introducción: El cáncer de orofaringe es una neoplasia con alta incidencia en cabeza y cuello. A pesar de presentarse en un sitio de fácil visibilidad al examen físico y a los avances en su diagnóstico, el cáncer de orofaringe suele detectarse en etapas avanzadas. Como principales estrategias terapéuticas, en el contexto de la enfermedad avanzada, se pueden plantear como tratamientos la cirugía y/o la radioterapia.

Metodología: El objetivo de este estudio fue analizar la sobrevida de pacientes con cáncer de orofaringe en estado avanzado (estadios III y IV del TNM) que recibieron tratamiento pretendidamente curativo con radioterapia. Se estudiaron 31 pacientes pertenecientes al Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, que fueron valorados en las policlínicas de radioterapia y otorrinolaringología entre 2013 y 2022.

Resultados: Los pacientes fueron en su mayoría tabaquistas, alcoholistas, de sexo masculino, con un promedio de edad de 60 años. Fue observada una tasa de sobrevida global a los 5 años del 67,7% (47,6 – 84,9 IC 95%). La media de sobrevida global a los 5 años fue de 66,3 meses (47,6 – 84,9 IC 95%). La mediana de sobrevida global no fue alcanzada en el estudio. La persistencia de la enfermedad después del tratamiento con radioterapia fue el único factor que tuvo una influencia significativa en la sobrevida. El análisis univariado mediante Log-Rank evidenció una media de 92,3 meses (77,9 – 106,7 IC 95%) para pacientes sin persistencia de la enfermedad vs. 7,5 meses (4,9 - 10 IC 95%) con una mediana de 8 meses (3 – 12,9 IC 95%) para pacientes con persistencia de la enfermedad ($p < 0,001$).

Conclusiones: La sobrevida observada puede ser debido al número reducido de pacientes incluidos en el estudio. La respuesta incompleta del tumor al tratamiento demostró ser el factor de mayor relevancia en la sobrevida. El seguimiento de estos pacientes es de suma importancia dado que todos los fallecimientos fueron registrados dentro de los primeros 24 meses luego del diagnóstico.

Palabras clave: Neoplasias orofaríngeas. Radioterapia. Supervivencia.

Introducción

Dentro de la patología neoplásica, maligna, epidermoide de cabeza y cuello; el cáncer de orofaringe se encuentra entre aquellas con mayor incidencia, junto a lesiones en laringe y cavidad oral¹. En cuanto a los datos obtenidos por la Comisión Honoraria de la Lucha Contra el Cáncer, los cánceres de cabeza y cuello ocupan

el octavo lugar en mortalidad y el noveno en incidencia en Uruguay. En el periodo 2015 a 2019 se registraron 1.096 hombres y 400 mujeres con casos nuevos de neoplasias de cabeza y cuello localizadas en el subsitio cavidad oral y faringe en el territorio uruguayo, con un total de muertes registradas en el periodo que va desde 2014 a 2018 de 979 pacientes^{2,3}. Clásicamente

este tipo de neoplasias se asocia a pacientes de sexo masculino, alcohólicos, tabaquistas y de edad avanzada⁴. Sin embargo, en tiempos recientes, la comunidad científica ha sido testigo de un cambio epidemiológico, dado que, a pesar del descenso en el consumo de tabaco, se ha constatado un aumento en la incidencia de cáncer de orofaringe en pacientes jóvenes⁵. Dicho cambio se ha asociado a la presencia de determinados serotipos del virus del papiloma humano (HPV) como agente infeccioso vinculado a la carcinogénesis; particularmente en los subsitios de la orofaringe como las amígdalas palatinas o la base de lengua⁶. Se ha incorporado la detección sistemática de HPV en los pacientes que padecen cáncer de orofaringe en la 8va edición (2017) de la clasificación TNM del Comité Americano del Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) dado su efecto en la sobrevida⁷. Esta clase de neoplasias requieren un abordaje multidisciplinario que involucra al especialista otorrinolaringólogo, oncólogo radioterapeuta y oncólogo médico como participantes fundamentales que deben estar en constante diálogo con colegas de otras especialidades, incluyendo la fonoaudiología, cirugía plástica, odontología, entre otros⁸.

En tumores localmente avanzados sin metástasis a distancia, entendiéndose por los mismos, aquellos que se encuentran en las categorías III y VI de la clasificación TNM con M0; donde la cirugía supondría graves secuelas funcionales, se suele optar por tratamiento con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) con o sin quimioterapia concurrente en forma primaria^{9,10}. De esta manera, se busca conservar la mayor función fonatoria y deglutoria posible, teniendo en cuenta la importancia funcional de los subsitios de la orofaringe y la menor edad en promedio en la que se presentan estos pacientes en comparación a aquellos con lesiones malignas en otros sitios de la cabeza y cuello.

En el seguimiento evolutivo, a las doce semanas de culminado el tratamiento, se encuentra indicada la realización de una valoración clínica/endoscópica por otorrinolaringólogo; además de una tomografía por emisión de positrones (PET), Tomografía Computada (TC) o Resonancia Nuclear Magnética (RNM) para evaluar la persistencia de lesión primaria o metástasis ganglionares^{11,12}. De acuerdo con las mismas, se puede plantear tratamiento quirúrgico de rescate, re-irradiación o tratamiento paliativo¹³. La conducta quirúrgica de forma primaria sigue siendo una opción, especialmente teniendo en cuenta el desarrollo de la cirugía robótica transoral (TORS) y la microcirugía láser transoral (TLM)^{14,15}.

El seguimiento posterior al tratamiento debe ser cercano y frecuente dado que el 80 – 90% de las recidivas se dan en los primeros dos años¹⁶. La sobrevida global a los 5 años en pacientes con cáncer de orofaringe

en Estados Unidos y Europa es de aproximadamente 50%^{17,18}. Estudios en Brasil evidencian una sobrevida global a los 5 años en pacientes en etapa avanzada de cáncer de orofaringe de 49% y 53,6%^{19,20}. Otras series evidencian sobrevida de hasta 59% a los 5 años en casos avanzados²¹. La necesidad de cirugía de rescate posteriormente a tratamiento con radioterapia está asociada a una sobrevida de aproximadamente 19 - 30% a los 5 años^{10,22-24}. Existe escasa bibliografía relacionada a la sobrevida de este tipo de neoplasia en Uruguay, observándose en un estudio retrospectivo previo por Álvarez et al que la sobrevida global a cinco años para los estadios tempranos (I y II) es del 80% aproximadamente para orofaringe y laringe. En estadios tardíos (III y IV) la sobrevida se encuentra entre 50% para el mismo subsitio²⁵.

Aunque se han realizado avances en su diagnóstico y tratamiento, es crucial evaluar tanto la sobrevida global como la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes en estados avanzados tratados con radioterapia. Este análisis permitirá valorar si la institución realiza un tratamiento eficaz y proporcionará información relevante para mejorar el manejo clínico de estos pacientes. En el marco internacional, los estudios que corresponden a estados avanzados de neoplasias de cabeza y cuello subsitio orofaringe en general incluyen pacientes de pronóstico más favorable por lo que este estudio podría aportar a las observaciones existentes en la materia.

Método de tratamiento

Se realizó el tratamiento radiante en un servicio universitario, el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Dicho hospital cuenta a la fecha del cierre del estudio con un acelerador lineal Elekta Compact de energía de 6MV con colimador multiláminas. Todos los tratamientos se realizaron con técnica de radioterapia conformacional en tres dimensiones (3DCRT). La tomografía de simulación se realizó en un tomógrafo Elscint CT Twin II, con máscara termoplástica de tres puntos para la inmovilización. Se obtuvieron imágenes con cortes de 4 mm. Fueron retiradas las prótesis dentarias de los pacientes a irradiar antes de realizar la tomografía de simulación. El apoyacabeza utilizado varió según las necesidades del paciente, contando con los números 1 a 6 Medintec. La delimitación de volúmenes y la planificación de los tratamientos se realizó con el sistema de planificación de tratamiento (TPS, *treatment planning system*) MIRS *Modular Integrated Radiotherapy System* (<https://www.nuclemed.com.ar/mirs.html>, Buenos Aires, Argentina). El arreglo de campos fue de entre 3 y 6 incidencias, y se delimitaron los volúmenes de órganos sanos de las estructuras incluidas en la **Tabla 1**.

Se indicó una dosis diferencial según el compromiso observado en la estadificación. La definición de los

Tabla 1. Dosis límite para órganos sanos.

Estructuras críticas - Órganos en riesgo	
Médula espinal	Dmax < 54 Gy
Tronco encefálico	Dmax < 45 Gy
Nervios ópticos (derecho e izquierdo)	Dmax < 54 Gy
Quiasma óptico	Dmax < 54 Gy
Glándula parótida	Dosis media a una glándula \leq 26 Gy o al menos 20 cc de ambas glándulas < 20 Gy o al menos 50% de 1 glándula < 30 Gy
Mandíbula y articulación temporomandibular	Dmax < 70 Gy
Ojos	Media < 35 Gy / Dmax < 50 Gy
Cristalinos	Dmax 8 a 10 Gy
Esófago	Media < 45 Gy

Dmax= Dosis máxima.

*Se utilizan los datos publicados en Emami B.²⁶

volúmenes blanco se realizó según las recomendaciones del ICRU 62 dividiéndose en: GTV (*gross tumor volume*) que incluye el tumor observable; CTV (*clinical target volume*) que incluye posibles sitios de compromiso microscópico tanto alrededor de la masa tumoral como en los sitios de diseminación ganglionar; PTV (*planning target volume*) que es el volumen que se toma en cuenta debido a los inherentes mínimos errores de posicionamiento intra e inter-fracción. Se indicaron entre 66 Gy a 70 Gy, al PTV1 que incluyó GTV y CTV tumoral. El CTV ganglionar incluyó las áreas linfáticas con posible compromiso microscópico, subdividiéndose en volúmenes de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo que recibieron una dosis diferencial de 70 Gy, 54 Gy y 44 Gy respectivamente. La dosis planificada se impartió a los respectivos PTV (2,3, etc.) siguiendo las recomendaciones del *Danish Head and Neck Cancer Group* y las guías de 2014, vigentes durante la mayor parte desde la inclusión de los pacientes, siendo su última actualización en 2020²⁷⁻³⁰.

Para la planificación del tratamiento a nivel de los ganglios del cuello se utilizó la técnica de "Bellinzona"³¹, realizándose de esta forma un tratamiento exclusivo con fotones de alta energía. Mediante dicha técnica se busca tratar los ganglios linfáticos del cuello, prescindiendo del uso de electrones y evitando las dosis excesivas a los órganos en riesgo. Cabe destacar que en un estudio llevado a cabo por Hanan et al³², se comparó la planificación mediante técnica Bellinzona con otras técnicas de radioterapia 3D conformacional. En dicho trabajo, el uso de esta técnica logró una adecuada conformación de dosis al PTV, siendo superiores

los índices de conformación y de homogeneidad utilizados a los de otras técnicas con objetivos similares (por ejemplo, ConPas).

Metodología

Se trata de un estudio retrospectivo en personas que consultan en el centro hospitalario. Fueron incluidos los pacientes que se atendieron en policlínica de oncología radioterápica y en la policlínica multidisciplinaria, oncológica de otorrinolaringología entre las fechas de análisis: del 1/01/2013 al 31/12/2022. Los pacientes fueron seguidos desde el diagnóstico hasta: i) fecha en la que se constata su fallecimiento ii) fecha en la que se pierde el seguimiento del paciente iii) fecha en la que el estudio finaliza.

Como criterios de inclusión se definieron aquellos pacientes con: confirmación histológica de carcinoma epidermoide subsitio orofaríngeo; estadio TNM avanzado (estadios III y IV a y b); tratamiento pretendidamente curativo con 3D-CRT a dosis de entre 66 a 70Gy. Los criterios de exclusión fueron definidos: pacientes que recibieron dosis paliativas de tratamiento radiante; cirugía como tratamiento primario; pacientes con enfermedad metastásica extraganglionar. Se registraron además los siguientes datos descriptivos de la muestra: edad, sexo, tabaquismo, alcoholismo, infección por HPV, persistencia de la enfermedad y recidiva.

La sobrevida global fue calculada utilizando el método de Kaplan-Meier, considerando el tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa o hasta la fecha de último seguimiento para

los pacientes vivos o perdidos de vista. Los pacientes que no fallecieron durante el periodo de estudio fueron censurados en la fecha de su última consulta. Se generaron curvas de sobrevida y se calcularon medias y medianas de sobrevida, incluyendo intervalos de confianza al 95%. Mediante el método de Log Rank se describe la influencia de la persistencia de la enfermedad sobre la sobrevida global. La persistencia lesional fue definida como la presencia de enfermedad detectable clínicamente o por estudios de imagen al finalizar el tratamiento. Para el diagnóstico de persistencia no fue necesaria la confirmación histológica. Se definió la recidiva como el diagnóstico de enfermedad oncológica comprobado histológicamente luego de obtenido el control de la enfermedad (en ausencia de persistencia). Log Rank será utilizado para estudiar otras variables con posible influencia en la sobrevida. Variables con un valor de $p < 0,05$ serán tenidas en cuenta como estadísticamente significativas y serán incluidas en los resultados del estudio, pudiendo incluir aquellas variables que fueron marginalmente no significativas. No se plantea dado el pequeño tamaño de la muestra realizar análisis multivariado por Cox para las variables con influencia en la sobrevida global. Para el procesamiento de los datos, se utiliza el software SPSS v29.0®.

El estudio fue registrado en el MSP bajo el Nro. 8452325. Posteriormente, el presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas, conforme a lo establecido en el Decreto Ley 158/019 para investigaciones con seres humanos. La aprobación otorgada por dicho Comité se otorgó el 16 de febrero de 2024, por la resolución N° 120-23. Este estudio fue realizado siguiendo las pautas éticas de la declaración de Helsinki del año 2000 y cumpliendo con lo previsto en la Ley 18.331 (de Protección de Datos Personales y de Acción de Habeas Data).

Resultados

Características de la población

Se constataron 74 pacientes con cáncer de orofaringe que fueron abordados en las policlínicas mencionadas. Se excluyeron aquellos que no cumplen con los criterios de inclusión, contando finalmente con 31 pacientes. La población analizada presentó una media de edad de 60 años al momento del diagnóstico con un rango de entre 45 y 75 años (**Tabla 2**). Cerca de la totalidad de los pacientes incluidos fueron del género masculino, en su mayoría tabaquistas y alcoholistas (**Tabla 2**). Dentro de los subsitios primarios de lesión, predominó la localización en amígdala palatina (42,5%), seguido de base de lengua (35,5%) y paladar blando (19,4%). No se observaron casos de presentación en la pared posterior faríngea. Considerando el estadio TNM, predominó el estadio IV a la presentación con 80,6% frente a aquellos en estadio III con

Tabla 2. Características de la población.

Edad		
Media		60 años
Rango		45 - 75 años
	Frecuencia	Frecuencia Relativa (%)
Sexo		
Masculino	30	96,8
Femenino	1	3,2
Persistencia		
No	18	58,1
Sí	13	41,9
TNM		
III	6	19,4
IV	25	80,6
Subsitio		
Amígdala	14	45,2
Base de lengua	11	35,5
Paladar blando	6	19,4
Tabaquismo		
No	2	6,5
Sí	26	83,9
Alcoholismo		
No	8	25,8
Sí	20	64,5
HPV		
Negativo	7	22,6
Positivo	1	3,2
Cirugía de rescate		
No	28	90,3
Sí	3	9,7
Recidiva*		
No	18	85,7
Sí	3	14,3

*Se excluyen los pacientes con persistencia de enfermedad.

**RT = Radioterapia.

19,4%. En solo 8 pacientes se conocía el estado de HPV y dentro de los mismos, solo uno fue HPV positivo. Se constató persistencia lesional en 13 (41,9%) de los pacientes luego del tratamiento. De los mismos, en 3 casos se realizó rescate quirúrgico. En los demás pacientes se optó por tratamiento sistémico quimioterápico o paliativo. De los 31 pacientes incluidos en

el estudio, hubo 10 fallecidos dentro del lapso de 5 años de seguimiento, 8 pacientes perdidos de vista vivos y 13 pacientes excluidos vivos. Cabe destacar que el 100% de los pacientes que sufrieron recaída o fallecieron, lo hicieron en el periodo de 24 meses desde el tratamiento con radioterapia.

Sobrevida

La mediana de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio fue de 31 meses. La media global

de sobrevida fue de 66,3 meses (47,6 – 84,9 IC 95%). No se alcanzó la mediana de sobrevida global. La tasa de sobrevida global a los 5 años es del 67,7% (**Figura 1**). La mediana de sobrevida para pacientes que presentaron persistencia fue de 7,5 meses (4,9 – 9,9 IC 95%) (**Figura 2**). Si se compara la media de sobrevida de estos dos subgrupos, la misma fue de 92,3 meses (77,9 – 106,7 IC 95%) para pacientes sin persistencia de la enfermedad y de 7,5 meses (4,9 - 10 IC 95%) para pacientes con persistencia de la

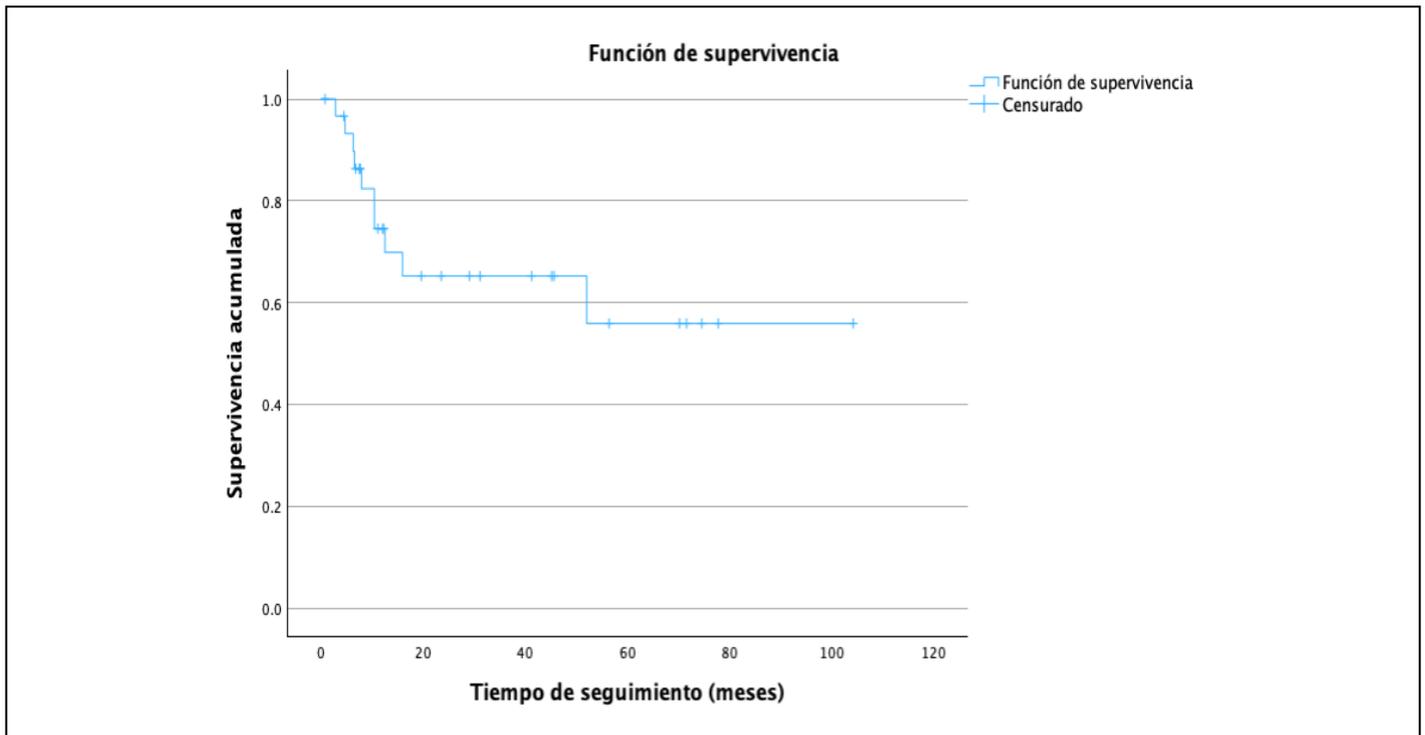


Figura 1. Sobrevida global.

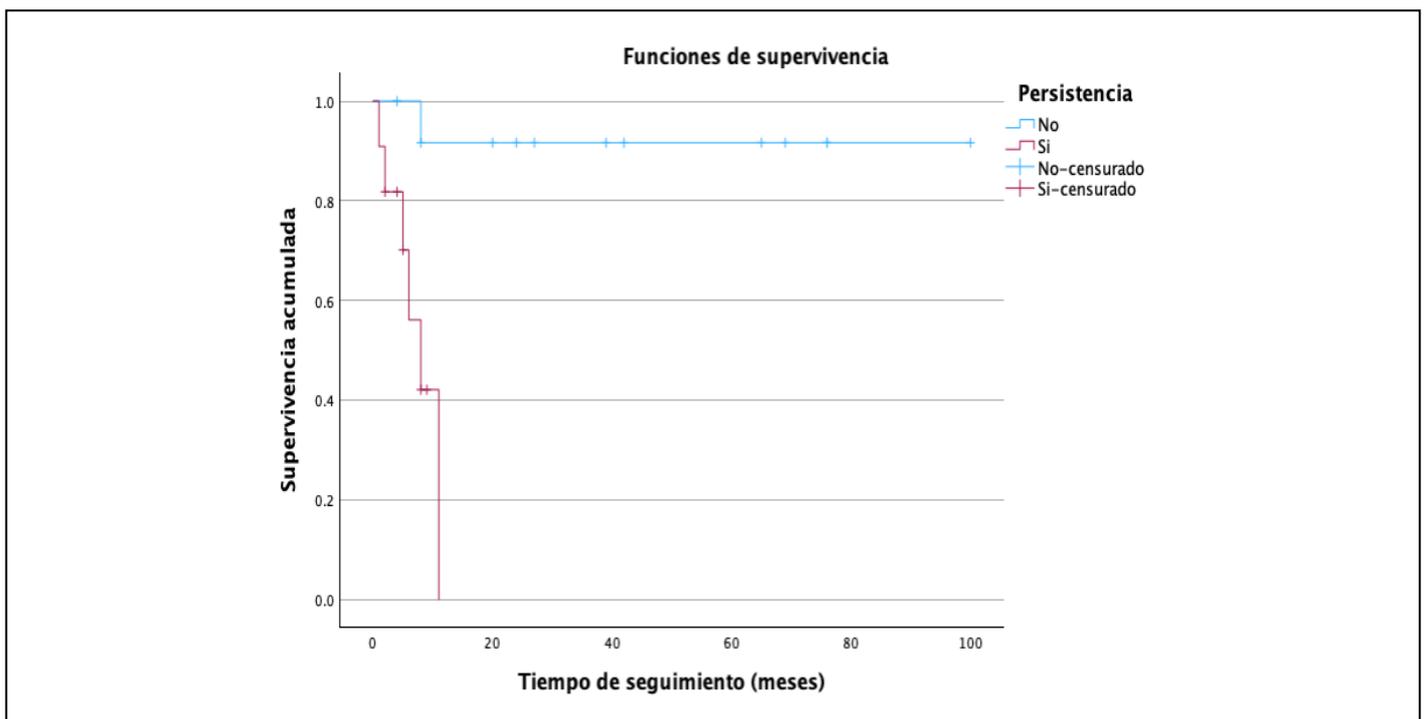


Figura 2. Sobrevida según persistencia de la enfermedad.

enfermedad. (Tabla 3, Figura 2). Se constata mediante el análisis de Log Rank que la persistencia influyó de manera ultra significativa en la sobrevida global de los pacientes ($p < 0,001$).

Tabla 3. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de persistencia.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,863	1	0,001

Tabla 4. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de subsitio.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,652	1	0,056

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentra disponibles.

Entre los factores que se estudiaron como capaces de influir en la sobrevida de los pacientes se estudió el subsitio anatómico, hallándose que los pacientes que se presentan con enfermedad a nivel del paladar blando tienen una media de sobrevida de 28,6 (2,5 – 54,6 IC 95%) meses en comparación con los 75,1 meses (53,8 – 96,3 IC 95%) de sobrevida de los pacientes que se presentan con enfermedad en otros sitios de la orofaringe (amígdalas, pilares, vallecula). Este hallazgo no fue estadísticamente significativo ($p = 0,056$) y tan solo 5 pacientes tuvieron enfermedad a nivel de paladar blando. (Tabla 4). Los resultados mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global entre los pacientes que recibieron quimioterapia en algún momento de su enfermedad y aquellos que no la recibieron ($p = 0,091$). La media de sobrevida para los pacientes que recibieron quimioterapia fue de aproximadamente 44,5 meses, mientras que para los que no la recibieron fue de aproximadamente 39,2 meses. En cuanto a la persistencia de la enfermedad, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos. Para analizar estos datos es fundamental contextualizar que tan solo contamos con el registro de 7 pacientes (aproximadamente el 22,6%) que recibieron tratamiento sistémico con quimioterapia, principalmente con esquemas basados en cisplatino y administrados en su mayoría de forma concurrente con la radioterapia. Se observó que un porcentaje significativo de pacientes, el 64,5% (20 pacientes), no contaba con información completa sobre si recibieron o no quimioterapia, lo que limita la capacidad para evaluar plenamente el impacto del tratamiento sistémico en la persistencia y la sobrevida. De los pacientes que recibieron quimioterapia, el 71,4% (5 de 7 pacientes)

completó el tratamiento según lo planificado, mientras que el 28,6% (2 de 7 pacientes) no pudo completarlo debido a toxicidades o efectos adversos.

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentran disponibles.

Discusión

Las características de la población estudiada reflejan el modelo clásico del paciente que padece cáncer de cabeza y cuello, siendo en su mayoría hombres tabaquistas y alcoholistas, mayores de 60 años. La sobrevida global a los 5 años del 67,7% parece alejarse de la sobrevida habitualmente encontrada para pacientes con cáncer de orofaringe en estadios avanzados de aproximadamente un 50% a los 5 años¹³⁻¹⁵. Sin embargo, no se encuentra alejada de la sobrevida encontrada en estudios con un N poblacional limitado¹⁶. Es relevante tener en cuenta el posible rol de los estrictos criterios de inclusión utilizados en este estudio y su impacto en el resultado final, dado que se cuenta con pacientes con buena adherencia, sometidos a un tratamiento completo con radioterapia. Cabe destacar que la sobrevida en pacientes con persistencia presenta una mediana de 7,5 meses, la cual parecería ser significativamente menor a la observada en otro estudio similar, de 22 meses²⁰. De los 13 pacientes que presentaron persistencia de la enfermedad después del tratamiento con radioterapia, 3 (23,1%) fueron sometidos a cirugía de rescate con intención curativa. Los 10 pacientes restantes (76,9%) recibieron tratamiento paliativo, que incluyó quimioterapia sistémica y cuidados de soporte. 8 de los 10 pacientes que recibieron tratamiento de soporte y/o sistémico paliativo fallecieron al finalizar el estudio y 2 pacientes fueron perdidos en el seguimiento. A continuación, se presenta la **Tabla 5** con los resultados del tratamiento quirúrgico para el manejo de la persistencia.

En cuanto a los tratamientos sistémicos utilizados, es extremadamente probable que los resultados descritos se deban a la falta de información completa en muchos pacientes; este estudio se centró en analizar los resultados del tratamiento local con radioterapia. Por lo tanto, la ausencia de significancia estadística observada podría estar influenciada por la información incompleta sobre el uso de quimioterapia en la cohorte estudiada, lo que limita la capacidad para evaluar plenamente su impacto en la persistencia y la sobrevida.

Tabla 5. Tratamientos realizados para el manejo de la persistencia.

Tratamiento	Resultado
Cirugía de rescate	Vivo sin enfermedad
Cirugía de rescate	Vivo con enfermedad
Cirugía de rescate	Fallecido

No se analizó la recidiva como factor que influye la sobrevida dado que en esta serie solo se cuenta con 3 pacientes que presentaron dicho evento. Tampoco se tomó en cuenta la presencia de HPV a la hora de comparar curvas de sobrevida dado que solo se cuenta con un paciente con resultado positivo. Sabiendo la importancia que se ha evidenciado en la sobrevida de este tipo de neoplasia, es una debilidad del estudio no contar con la búsqueda de p16 en todas las biopsias. Es relevante mencionar que el único paciente HPV positivo se encuentra vivo, con un buen control de la enfermedad tras 5 años de seguimiento.

Conclusiones

La diferencia observada en sobrevida con respecto a otros centros hospitalarios puede ser debido al número reducido de pacientes incluidos en el estudio. De todas formas, resulta un dato alentador para el pronóstico de los pacientes con cáncer de orofaringe en estadio avanzado. Se demuestra la importancia en la sobrevida de presentar una respuesta completa del tumor frente al tratamiento primario en caso de optar por radioterapia. Es relevante hacer mención de la importancia del seguimiento adecuado en estos pacientes, particularmente en los primeros años luego del diagnóstico, dado que todos los fallecimientos y los casos de recidiva registrados, tuvieron lugar dentro de 24 meses. Se considera relevante continuar con investigaciones de esta índole donde se superen las debilidades presentes en este estudio y se aporte un panorama claro de la sobrevida y evolución de pacientes con neoplasias de cabeza y cuello en Uruguay.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

El presente trabajo ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital de Clínicas, incluyendo número de aprobación (artículo - sección ética), además, fue registrado en el MSP para estudios en seres humanos. Se adjuntan las certificaciones correspondientes como documentos en el correo electrónico.

Contribución de los autores

- Rodrigo Ríos: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, redacción del borrador original, revisión y edición.

- Joaquín Ferrer: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, redacción del borrador original, revisión y edición, software.
- Agustín Rosich: Investigación, redacción, revisión crítica.
- Marcelo Torres: Investigación, redacción, revisión crítica, validación y supervisión.
- Emiliano Rivero: Administración del proyecto, validación y supervisión.
- Santiago Roldan: Investigación, revisión crítica.
- Sofía Guerreros: Administración del proyecto, validación y supervisión.
- Andrés Munyo: Administración del proyecto, validación y supervisión.
- German Borche: Administración del proyecto, validación y supervisión.
- Ricardo D'Albora: Administración del proyecto, validación y supervisión.
- Leandro Ricagni: Administración del proyecto, validación, supervisión, conceptualización.
- Federico Lorenzo: Administración del proyecto, análisis formal, metodología, revisión y edición.

Aprobado por el Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay.

Referencias

1. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24(3):379–96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.001>.
2. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC). Resumen estadístico – TODOS LOS CÁNCERES. Incidencia y Mortalidad periodo 2015-2019. Tendencia de la Mortalidad hasta 2020. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/RESUMENES-ESTADISTICOS-para-los-canceres-mas-frecuentes-uc264>. [Consulta: 5 julio 2023].
3. Barrios E, Musetti C, Alonso R, Garau M. VI Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Periodo 2014-2018. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer; 2022. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/VI-Atlas-de-MORTALIDAD-porCancer-en-el-Uruguay-2014-2018-uc314>. [Consulta: 5 julio 2023].
4. Patterson RH. Global burden of head and neck cancer: economic consequences, health, and the role of surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 162(3):296–303. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0194599819897265>.
5. Rahimi S. HPV-Related Squamous Cell Carcinoma of Oropharynx: A Review. *J Clin Pathol* 2020; 73(10):624–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206686>.
6. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. development and validation of a staging system for hpv-related oropharyngeal cancer by the international collaboration on oropharyngeal cancer network for staging (ICON-S): A Multicentre Cohort Study. *Lancet Oncol* 2016; 17(4):440–51. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00560-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00560-4).

7. NCCN Clinical Practice Guidelines. Head and Neck Cancers. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
8. Hoffmann M, Saleh-Ebrahimi L, Zwicker F, Haering P, Schwahofner A, Debus J, et al. Long term results of postoperative Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in the treatment of Squamous Cell Carcinoma (SCC) located in the oropharynx or oral cavity. *Radiat Oncol* 2015; 10(1):251. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0561-y>.
9. Alterio D, Gugliandolo SG, Augugliaro M, Marvaso G, Gandini S, Bellerba F, et al. IMRT versus 2D/3D conformal RT in oropharyngeal cancer: A review of the literature and meta-analysis. *Oral Dis* 2021; 27(7):1644–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13599>.
10. Sjövall J, Chua B, Pryor D, Burmeister E, Foote MC, Panizza B, et al. Long-term results of positron emission tomography-directed management of the neck in node-positive head and neck cancer after organ preservation therapy. *Oral Oncol* 2015; 51(3):260–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.12.009>.
11. Ng SP, Pollard C, Berends J, Ayoub Z, Kamal M, Garden AS, et al. Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy: imaging in patients with head and neck cancer. *Cancer* 2019; 125(11):1823–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.31983>.
12. Kao SS, Ooi EH. Survival outcomes following salvage surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Systematic review. *J Laryngol Otol* 2018; 132(4):299–313. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/s0022215117000998>.
13. Yeh DH, Tam S, Fung K, MacNeil SD, Yoo J, Winkquist E, et al. Transoral robotic surgery vs. radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(12):1603–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.09.007>.
14. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, Li S, Quon H, Mehra R, et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: An ECOG-ACRIN cancer research group trial (E3311). *J Clin Oncol* 2022; 40(2):138–49. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01752>.
15. Roman BR, Goldenberg D, Givi B. AHNS Series--Do you know your guidelines? Guideline recommended follow-up and surveillance of head and neck cancer survivors: AHNS Series-NCCN guidelines for follow-up and surveillance. *Head Neck* 2016; 38(2):168–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.24100>.
16. National Cancer Institute. Cancer Statistics: NIH Surveillance Epidemiology, and End Results Program. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statistics/>.
17. Anantharaman D, Billot A, Waterboer T, Gheit T, Abedi-Ardekani B, Lagiou P, et al. Predictors of oropharyngeal cancer survival in Europe. *Oral Oncol* 2018; 81:89–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.016>.
18. Kowalski LP, Oliveira MM de, Lopez RVM, Silva DRM, Ikeda MK, Curado MP. Survival trends of patients with oral and oropharyngeal cancer treated at a cancer center in São Paulo, Brazil. *Clinics* 2020; 75:e1507. Disponible en: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1507>.
19. Caldeira PC, Bonardi MJF, Pantuzzo ERM, Soares JMA, Soto AML, Aguiar MCF, et al. Advanced carcinoma of the oropharynx: Survival analysis comparing two treatment modalities. *Braz Oral Res* 2020; 34:e032. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0032>.
20. Simon C, Goepfert H, Rosenthal DI, Roberts D, El-Naggar A, Old M, et al. Presence of malignant tumor cells in persistent neck disease after radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx is associated with poor survival. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(4):313–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-005-1016-0>.
21. Patel SN, Cohen MA, Givi B, Dixon BJ, Gilbert RW, Gullane PJ, et al. Salvage surgery for locally recurrent oropharyngeal cancer: Salvage surgery for locally recurrent oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2016; 38(S1):E658–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hed.24065>.
22. Jayaram SC, Muzaffar SJ, Ahmed I, Dhanda J, Paleri V, Mehanna H. Efficacy, outcomes, and complication rates of different surgical and nonsurgical treatment modalities for recurrent/residual oropharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis: Oropharyngeal Cancer Treatment Survival Outcomes. *Head Neck* 2016; 38(12):1855–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hed.24531>.
23. Van Weert S, Leemans CR. Salvage surgery in head and neck cancer. *Oral Dis* 2021; 27(1):117–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.13582>.
24. Truffelli DC, Matos LL, Santana TA, Capelli F de A, Kanda JL, Del Giglio A, et al. Complete pathologic response as a prognostic factor for squamous cell carcinoma of the oropharynx postchemoradiotherapy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015; 81(5):498–504. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.07.009>.
25. Álvarez Arias D, Munyo Estefan A, Borche G, D'Albora R, Rodríguez Sande V, Cuello M. Cáncer de cabeza y cuello en Uruguay. Análisis de sobrevida en dos centros de referencia. *Rev Med Urug* 2018; 34(1):42–63. Disponible en: <https://doi.org/10.29193/rmu.34.1.2>.
26. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Rep Radiother Oncol* 2013; 1(1):123–7.
27. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1):69–76.
28. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):2940–50.
29. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Stage III and IV cancers of the oropharynx: results of a randomized study of Gortec comparing radiotherapy alone with concomitant chemotherapy. *Bull Cancer* 2000; 87 Spec No:48–53.
30. Jensen K, Friborg J, Hansen CR, Samsøe E, Johansen J, Andersen M, et al. The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol* 2020; 151:149–51.
31. Fogliata A, Cozzi L, Bieri S, Bernier J. Critical appraisal of a conformal head and neck cancer irradiation avoiding electron beams and field matching. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(5):1331–8.
32. Hanan A, AE M, EHF M, IM R. Study and analysis of the conformation number and the integral dose as evaluation tools in head and neck tumors: for advanced 3-dimensional conformal radiation therapy techniques. *Curr Trends Oncol Int J* 2020; 17(4):001–16.

Oropharyngeal cancer in Uruguay: Survival analysis in stage III and IV patients treated with radiotherapy

Abstract

Introduction: Oropharyngeal cancer is a neoplasm with a high incidence in the head and neck region. Despite its location being easily visible during physical examination and advances in its diagnosis, oropharyngeal cancer is often detected at advanced stages. As primary therapeutic strategies, in the context of advanced disease, surgery and/or radiotherapy may be considered as treatments.

Methodology: The aim of this study was to analyze the survival of patients with advanced oropharyngeal cancer (stages III and IV of the TNM) who received intended curative treatment with radiotherapy. Thirty-one patients from the Dr. Manuel Quintela Clinics Hospital, who were evaluated in the radiotherapy and otolaryngology clinics between 2013 and 2022, were studied.

Results: The patients were mostly smokers, alcoholics, male, with an average age of 60 years. A 5-year overall survival rate of 67,7% (95% CI 47,6 – 84,9) was observed. The mean overall survival at 5 years was 66,3 months (95% CI 47,6 – 84,9). The median overall survival was not reached in the study. Disease persistence after radiotherapy treatment was the only factor that significantly influenced survival. Univariate analysis using Log-Rank showed a mean of 92,3 months (95% CI 77,9 - 106,7) for patients without disease persistence vs. 7,5 months (95% CI 4,9 - 10) with a median of 8 months (95% CI 3 - 12,9) for patients with disease persistence ($p < 0,001$).

Conclusions: The observed survival may be due to the small number of patients included in the study. Incomplete tumor response to treatment proved to be the most relevant factor in survival. The follow-up of these patients is of utmost importance since all deaths were recorded within the first 24 months after diagnosis.

Keywords: Oropharyngeal neoplasms. Radiotherapy. Survival.

Câncer de orofaringe no Uruguai: Análise de sobrevida em pacientes nos estágios III e IV tratados com radioterapia

Resumo

Introdução: O câncer de orofaringe é uma neoplasia com alta incidência em cabeça e pescoço. Apesar de ocorrer em uma região de fácil visibilidade no exame físico e dos avanços no diagnóstico, o câncer de orofaringe geralmente é detectado em estágios avançados. Como principais estratégias terapêuticas no contexto da doença avançada, podem ser considerados tratamentos como cirurgia e/ou radioterapia.

Metodologia: O objetivo deste estudo foi analisar a sobrevida de pacientes com câncer de orofaringe em estágio avançado (estágios III e IV do TNM) que receberam tratamento com intenção curativa por meio de radioterapia. Foram analisados 31 pacientes do Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, avaliados nas policlínicas de radioterapia e otorrinolaringologia entre 2013 e 2022.

Resultados: A maioria dos pacientes era tabagista, alcoólatra, do sexo masculino, com idade média de 60 anos. Foi observada uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 67,7% (47,6 – 84,9 IC 95%). A média de sobrevida global em 5 anos foi de 66,3 meses (47,6 – 84,9 IC 95%). A mediana de sobrevida global não foi atingida no estudo. A persistência da doença após o tratamento com radioterapia foi o único fator que teve influência significativa na sobrevida. A análise univariada por meio do Log-Rank evidenciou uma média de 92,3 meses (77,9 – 106,7 IC 95%) para pacientes sem persistência da doença vs. 7,5 meses (4,9 - 10 IC 95%) com uma mediana de 8 meses (3 – 12,9 IC 95%) para pacientes com persistência da doença ($p < 0,001$).

Conclusões: A sobrevida observada pode ser explicada pelo número reduzido de pacientes incluídos no estudo. A resposta incompleta do tumor ao tratamento demonstrou ser o fator de maior relevância na sobrevida. O acompanhamento desses pacientes é de extrema importância, considerando que todos os óbitos foram registrados nos primeiros 24 meses após o diagnóstico.

Palavras-chave: Neoplasias orofaríngeas. Radioterapia. Sobrevivência.
