

HOSPITAL DE CLINICAS  
Dr. Manuel Quintela



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



## Factores pronósticos en cohorte de pacientes con tumores otorrinolaringológicos del Hospital de Clínicas 2005-2015

### Estudiantes

- Eugenia Muñoz
- Gabriel Herrero
- Silvana Sanchez
- Gisela Lara
- Sofía Sosa
- Patricia Sommer

## Ciclo de Metodología Científica II 2019 Grupo N°23



Impacto del tiempo  
entre diagnóstico y  
tratamiento en la  
sobrevivencia

Orientadores:  
-Dr. Mauricio Cuello  
-Dra. Dahiana Amarillo

# **Factores pronósticos en cohorte de pacientes con tumores otorrinolaringológicos del Hospital de Clínicas 2005-2015.**

**Impacto del tiempo entre diagnóstico y tratamiento en la sobrevida**

## ***Responsables de la investigación***

- Dr. Mauricio Cuello
- Dra. Dahiana Amarillo
- Eugenia Muñoz
- Gabriel Herrero
- Silvana Sanchez
- Gisela Lara
- Sofía Sosa
- Patricia Sommer

**Índice:**

|  |              |
|--|--------------|
| <b>1. RESUMEN</b>  | <b>2-3</b>   |
| <b>2. INTRODUCCIÓN</b>                                   | <b>4-11</b>  |
| <b>i. Epidemiología</b>                                  |              |
| <b>ii. Generalidades etiopatogénicas y anatómicas</b>    |              |
| <b>iii. Clínica</b>                                      |              |
| <b>iv. Diagnóstico</b>                                   |              |
| <b>v. Tratamiento</b>                                    |              |
| <b>vi. Factores que influyen en el pronóstico</b>        |              |
| <b>vii. Impacto del retraso de inicio de tratamiento</b> |              |
| <b>3. OBJETIVOS</b>                                      | <b>12</b>    |
| <b>i. Objetivo general</b>                               |              |
| <b>ii. Objetivos específicos</b>                         |              |
| <b>4. METODOLOGÍA</b>                                    | <b>13</b>    |
| <b>5. RESULTADOS</b>                                     | <b>14-15</b> |
| <b>6. DISCUSIÓN</b>                                      | <b>16-18</b> |
| <b>7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</b>                    | <b>19</b>    |
| <b>8. AGRADECIMIENTOS</b>                                | <b>19</b>    |
| <b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                     | <b>20-21</b> |
| <b>10. ANEXOS</b>  | <b>22-30</b> |

## Resumen

**Introducción:** El carcinoma escamoso de cabeza y cuello es el cáncer de mayor prevalencia en la otorrinolaringología, ocupando en el Uruguay el quinto lugar en incidencia y el sexto lugar en mortalidad en hombres. El propósito de este estudio fue analizar la sobrevida global de pacientes con cáncer de cabeza y cuello y el impacto del retraso en el inicio del tratamiento.

**Metodología:** Se analizaron las características epidemiológicas de una cohorte de 488 pacientes diagnosticados entre 2005 y 2015. Se utilizó el método de partición recursiva del paquete rpart de R, con la función de sobrevida como variable dependiente y fraccionando con la variable tiempo entre diagnóstico y tratamiento (TDT), para definir un punto de corte con implicancia pronóstica (40,5 días). Se analizó la sobrevida en 377 pacientes que recibieron tratamiento por método de Kaplan-Meier en relación con el estadio tumoral, topografía, sexo, así como también, en relación con el retraso en el inicio del tratamiento. Para el estudio de la interacción de las variables con posible importancia en el pronóstico, se utilizó el modelo de regresión de Cox multivariado.

**Resultados:** La mediana de sobrevida global fue de 29,16 meses (IC 95% 23,08-35,04. Para el cáncer de laringe fue superior a la del resto de las topografías (49,84 meses (23,2-76,7) versus 25,34 meses (IC 95% 19,8-30,9)). La mediana del tiempo del primer tratamiento fue de 32,0 días (rango 0-189). En el caso de RT, la mediana de inicio a la misma fue de 61,0 días (1-185) y la mediana de tiempo entre diagnóstico y tratamiento quirúrgico fue de 22,2 días (0-189). La mediana de SVG para el grupo con TDT menor a 40,5 días fue de 36,16 meses, mientras que con TDT mayor a 40,5 días fue de 23,14 meses ( $p= 0.006$ ). Esta diferencia se mantuvo en función del estadio de presentación y la topografía del primario. En análisis multivariable, impactaron en la sobrevida el sexo, el TDT, la topografía y el estadio.

**Conclusiones:** El retraso del inicio del tratamiento, con un TDT mayor a 40,5 días, se asocia a una peor sobrevida en los pacientes con tumores de cabeza y cuello. Es de crucial importancia el manejo en equipos multidisciplinarios en vistas a mejorar los resultados terapéuticos.

**Palabras clave:** neoplasia de cabeza y cuello, Uruguay, sobrevida, retraso del tratamiento, carcinoma escamoso

## Abstract

**Introduction:** head and neck squamous cell carcinoma is the most prevalent in Otorhinolaryngology. In Uruguay it occupies the 5th place in incidence and 6th place in mortality in men. The purpose of this study was to analyze the global survival of head and neck cancer and the impact on the delay in the treatment initiation.

**Methods:** epidemiological characteristics were analysed in a cohort of 488 patients with diagnosis between 2005-2015. Recursive partitioning analysis was used to find the pronostic cut point of time between diagnosis and treatment (TDT) that affects survival (40,5 days). The survival of 377 patients who received treatment, was analyze with Kaplan Meyer methods in relation with the tumor stage, anatomic site, sex as well as the delay in the treatment initiation. Cox multivariate regression was used to study the interaction of variables.

**Results:** the median OS was of 29,16 months (CI 95% 23,08-35,04). For laryngeal cancer was superior than others anatomic sites 49,84 months (23,2-76,7) versus 25,34 months (CI 95% 19,8-30,9). The median time of the first treatment was of 32,0 days (rang 0-189). In the case of RT was 61,0 days (1-185) and for surgery was 22,2 days (0-189). Median OS was 36,16 months for patients with a 40,5 days or less, while for the TDT group beyond 40,5 days was 23,14 months (p= 0,006). Similar results were found with tumor stage and anatomic site.

Multivariable analysis found that sex, TDT, site and tumor stage impact on the survival.

**Conclusions:** the delay in the treatment initiation, with a TDT beyond 40,5 days, is associated with worse survival rate in patients with head and neck tumors. Working with a multidisciplinary team is crucial for better therapeutic results.

**Key words:** head and neck cancer, Uruguay, survival, delay in treatment, squamous cell carcinoma.

## Introducción:

### 1) *Epidemiología*

Los cánceres de cabeza y cuello (CCC) representan un 5% de todos los cánceres en el mundo. Uruguay se encuentra entre los primeros países en incidencia y mortalidad de América Latina en este tipo de enfermedad (1).

En Uruguay se presentaron aproximadamente 752 nuevos casos de CCC en 2018. Dentro de los mismo se incluyeron cánceres de esófago (257 nuevos casos), laringe (175), labios y cavidad oral (167), orofaringe (61), glándulas salivales (34), nasofaringe (23) e hipofaringe (35). Con respecto a la mortalidad 236 muertes se atribuyen a cáncer de esófago, 115 a laringe, 81 a labio y cavidad oral, 28 a orofaringe, 11 a glándulas salivales, 9 a nasofaringe y 8 a hipofaringe. Con respecto al carcinoma escamoso de cabeza y cuello (el más común) ocupa el 5° lugar en incidencia y el 6° lugar en mortalidad en hombres, por el contrario, no está dentro de los 10 primeros cánceres en incidencia para la mujer Constituye el cáncer de mayor prevalencia en la otorrinolaringología (2).

### 2) *Generalidades etiopatogénicas y anatómicas*

El término cáncer de cabeza y cuello se refiere al cáncer del tracto aéreo-digestivo alto. Entre sus características se destaca la predominancia en el sexo masculino, con edad de diagnóstico luego de los 40 años, ausencia de diagnóstico temprano ya que muchos de ellos se presentan en fases avanzadas y con síntomas parecidos a enfermedades comunes. Otras características son ausencia de un método de screening que haya demostrado ser eficaz, tendencia a la recaída local más que a dar metástasis a distancia, y el poder afectar a una o varias funciones importantes e incluso vitales como son la deglución, la respiración y el habla (3)

Aproximadamente el 95% de los casos de cáncer de cabeza y cuello son carcinomas epidermoides o de células escamosas (CCE). La patogenia del CCE es multifactorial, se presenta en personas con abuso de tabaco, alcohol, expuestos a radiación solar y en pacientes infectados con HPV. Se puede originar en cualquier punto de la cabeza y cuello que esté revestido por epitelio epidermoide estratificado. Es una enfermedad agresiva que puede invadir ganglios linfáticos, provocar metástasis y evasión del tumor a través de la cápsula de los ganglios linfáticos afectados. En orofaringe, hasta el 70% de los CCE, contienen variantes oncogénicas del HPV, sobre todo HPV-16, destacándose aquellos que afectan a las amígdalas, base de la lengua y orofaringe. (4)

EL CCC se subdivide según la región anatómica comprometida, clasificándose en cáncer de:

- Cavidad Oral: labios, piso de boca, mucosa bucal, lengua, paladar duro, trigono retro molar y encía, base de lengua.

- Faringe: orofaringe, nasofaringe e hipofaringe. Los tumores de nasofaringe, se discuten por separado dado que presentan características clínicas, patológicas y terapéuticas diferentes.
- Laringe: está distribuida por regiones glotis (60-65 %), supraglotis (30-35 %) subglotis (5 %); teniendo a su vez cada topografía diferentes características clínico-biológicas que determinan un tratamiento y pronóstico particular.
- Cavidad nasal y senos paranasales: senos maxilares, etmoidales, esfenoides y frontales.
- Glándulas salivales: mayores y menores.

#### **4) Diagnóstico**

Para el diagnóstico se debe realizar una exploración física completa con especial atención al examen de la cavidad oral y orofaringe, laringoscopia indirecta, palpación cuidadosa de todas las cadenas ganglionares y otras exploraciones en función de las manifestaciones clínicas presentes. Los avances tecnológicos en las fibras-ópticas y los endoscopios rígidos y blandos, proveen una excelente visualización y capacidad de biopsiar. La evaluación endoscópica incluye nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe y esófago superior, se tiene que acompañar de una radiografía (Rx) y una tomografía computada de cabeza y cuello. Si estos fallan en revelar el primario se debe considerar la esofagoscopia. En ausencia de una masa identificable, se puede indicar la biopsia del sitio indicado durante la endoscopia.

La tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RNM) son frecuentemente usados para suplementar la evaluación clínica y ver el estado del tumor primitivo y nódulos linfáticos regionales.

La aspiración con aguja fina se realiza con ultrasonografía y es efectiva para diagnosticar tumores primarios de cuello, tiroides y glándulas salivales. Existen diferentes técnicas de biopsia, estas solo se indican en casos seleccionados; ya que por ejemplo la biopsia de un ganglio de base de cuello tiene mal pronóstico, con una relevancia terapéutica importante. Si la biopsia por escisión no es concluyente o factible, se debe decidir la conveniencia de la disección del cuello si la masa es una metástasis.

El diagnóstico definitivo viene dado por el estudio anatomopatológico del tumor primario o de los ganglios afectados si existieran. Una vez diagnosticado el tumor se procede a la clasificación por estadios del mismo. Esto se hace siguiendo unas guías aceptadas por la comunidad científica - guías TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)- que se basan en los factores “T”, relacionado con el tamaño o extensión del tumor, “N” relacionado con la mayor o menor afectación ganglionar, y “M” con la presencia o no de metástasis a distancia.

(5)

#### **5) Tratamiento**

Los objetivos generales de manejo en el tratamiento de pacientes con CCC son lograr las tasas de curación más altas al costo más bajo. Para lograrlo se requiere la estrecha colaboración de un equipo interdisciplinario de profesionales que representan cirugía, oncología radioterápica y médica, prótesis, odontología, patología del habla y lenguaje, servicios sociales, nutricionistas, medicina física y de rehabilitación, anatomía patológica, enfermería y, a menudo, psiquiatría.

Luego de establecido el diagnóstico histológico y su extensión tumoral, la selección apropiada del tratamiento específico depende de varios factores como son: el sitio del tumor y el estadio, la asociación con el HPV, el pronóstico, la morbilidad de los tratamientos, el estado nutricional del paciente, comorbilidades asociadas, factores sociales, opciones terapéuticas disponibles, y la preferencia del paciente.

La evaluación dental pre-tratamiento como las evaluaciones del habla y la deglución deben hacerse rutinariamente. El cuidado dental y / o las extracciones se deben realizar antes de la radiación para reducir los riesgos de mucositis y osteorradio-necrosis asociadas con los dientes.

A grandes rasgos el tratamiento incluye en estadios precoces la cirugía y/o radioterapia, influyendo en la decisión los factores antes mencionados fundamentalmente la topografía y la elección del paciente correctamente informado. Siempre se prefieren, de ser posibles, tratamientos conservadores del órgano, y las distintas opciones no han mostrado beneficio en SVG unas comparadas con otras.

En caso de pacientes con tumores loco-regionalmente avanzados son opciones a plantear la cirugía (generalmente acompañada de RT/QT adyuvante) o el tratamiento con RT/QT definitivo. La decisión va a depender de varios factores, como la topografía, el grado de compromiso del órgano, y obviamente la decisión del paciente.

#### ***6) Factores que influyen en el pronóstico***

El aporte de información pronóstica contribuye a una asistencia médica eficiente, facilitando la capacidad de aprender de las experiencias clínicas. Afecta las decisiones médicas, pero también afecta aspectos personales de los pacientes que no están directamente relacionados con la asistencia médica y que influyen de forma marcada en su calidad de vida.

El sistema de estadificación Tumor, N (Node-ganglio), Metástasis (TNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) se utiliza para clasificar a la mayoría de los tumores de la economía, entre ellos los cánceres de cabeza y cuello. Este sistema tiene como una de sus principales finalidades establecer pronósticos, además de orientarnos en la terapéutica y comparar resultados entre centros. Con T nos referimos fundamentalmente al espesor tumoral. El espesor tumoral es el factor pronóstico más importante en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello en etapas iniciales sin adenopatías comprometidas.

El compromiso ganglionar cervical es el factor pronóstico más importante en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello. La presencia de ganglios metastásicos depende del sitio de origen del tumor, de su tamaño y, en etapas iniciales, de la profundidad de invasión. Muchas veces los pacientes pueden presentar compromiso ganglionar clínicamente oculto, cuyo riesgo varía con la topografía del primario. Por ejemplo, en pacientes con cáncer de lengua el riesgo es de 40%, lo cual va a tener implicancias terapéuticas. Va a importar el número de ganglios linfáticos afectados, su tamaño y lateralidad (6).

Además del compromiso ganglionar, la infiltración tumoral de la cápsula ganglionar, y la invasión a los tejidos blandos peri ganglionares (evasión extracapsular) impacta negativamente en el pronóstico. Esto es así porque implica mayor recurrencia loco-regional disminuyendo las tasas de curación. Es una condición que está relacionada con el tamaño del tumor y también tiene correlación estrecha con otras variables histológicas adversas como la invasión perineural, la pobre diferenciación y los márgenes quirúrgicos comprometidos. (6)

Otro de los factores de importancia pronóstica es la localización del tumor, que impacta en la supervivencia en forma directamente proporcional a su capacidad para generar metástasis ganglionares. Esto determina que el sistema TNM sea distinto para cada una de las topografías. Por ejemplo, el pronóstico de los pacientes con cáncer de lengua es sustancialmente peor que el de los pacientes con carcinomas originados a nivel de la mucosa yugal, lo cual está principalmente relacionado con la mayor frecuencia de metástasis ganglionares cervicales, mayor infiltración en el espesor muscular y mayor facilidad de extensión por los haces musculares linguales.(4)

Hay características del tumor primario que también se han relacionado con el riesgo de recaída loco-regional y a distancia. Uno de los más importantes es la invasión linfovascular. Su implicancia pronóstica se basa en la posible relación con el desarrollo de las metástasis, además de encontrar una clara relación entre la presencia de microémbolos linfáticos y el desarrollo de enfermedad regional, con su implicancia pronóstica consiguiente.

Por otra parte, se observan factores vinculados al tratamiento. Los márgenes quirúrgicos positivos incrementan el riesgo de muerte hasta 2.5 veces en comparación con los márgenes negativos. La respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción o a la radioterapia sola o concurrente con QT, se considera uno de los factores pronósticos más importantes, especialmente si es una respuesta histológica completa. Además, los pacientes que alcanzan respuesta completa pueden preservar el órgano sin comprometer la sobrevida.

Por último, y no menos importante tendremos factores relacionados con el paciente, edad, ser tabaquista, aspectos socio económicos, health literacy, síntomas primarios, etc.(7)

La sintomatología de los cánceres de CC es muy inespecífica y puede llevar a un retraso en el diagnóstico. Aquellos pacientes que presenten repercusión general marcada como por ejemplo pérdida de peso, astenia, anorexia se relacionan con un peor pronóstico por la frecuente relación con enfermedad al menos loco-regionalmente avanzada.

La edad es un factor importante ya que los pacientes con edad avanzada presentan mayor número de comorbilidades, esto puede modificar la línea de tratamiento y predispone a complicaciones en el período de rehabilitación. Los pacientes de sexo masculino tienen por lo general un peor pronóstico. (4)

El alcohol y el tabaco son factores de riesgo para CCC, fundamentalmente el tabaco ya que colabora con la génesis de los tumores; no afecta la respuesta al tratamiento, pero aumenta la toxicidad del mismo, por ejemplo, aumenta la toxicidad de la RT. Aproximadamente el 90-95% de los pacientes portadores de tumores de CCC continúan fumando durante el tratamiento, lo que genera que tengan una mayor tasa de recidiva y menor sobrevida global.

Asimismo, está demostrado que, aquellas personas cuya residencia queda alejada del centro de salud donde son tratados, tienen bajo nivel de instrucción, escasa higiene medioambiental o bajos ingresos pueden llegar a tener más dificultades para seguir un determinado tratamiento. De hecho, en un estudio realizado por David I. Conway y col se pone en evidencia, tras un estudio de casos y controles, con 23.964 casos con cáncer de cabeza y cuello (CCC) y 31.954 controles de 31 estudios en 27 países, que el bajo nivel de ingreso familiar es un factor de riesgo para el CCC, así como también lo es, el bajo nivel educativo (OR 2.50; IC 2.02 - 3.09). Se observó que el tabaquismo, el consumo de alcohol y la dieta pobre en frutas y verduras prevalece en aquellos con bajo nivel educativo y que un tercio del riesgo de CCC vinculado al bajo nivel educativo y de ingreso no es explicado por las diferencias en la distribución de estos hábitos, esto es el riesgo se mantiene elevado, aunque considerablemente atenuado, en aquellos individuos no tabaquistas y no alcoholistas (OR 1.61 IC 1.13 – 2,31). Esto demuestra que además de estos factores, existen otros aún no conocidos que jugarían un rol importante en el aumento del riesgo de CCC.(8,9)

### ***7) Impacto del retraso de inicio de tratamiento***

Los tumores de cabeza y cuello son posibles de diagnosticar mediante la evaluación de síntomas, signos y exámenes poco invasivos. Para hallarlos precozmente debe existir un alto grado de sospecha por el examinador y una consulta oportuna por parte del paciente, sin embargo, la mayoría de las veces esto no ocurre.

A pesar de los avances en el tratamiento, la sobrevida no ha mejorado durante las últimas tres décadas, siendo un factor importante en la explicación de este hecho la demora en el diagnóstico. Como vimos, el pronóstico en estadios avanzados es peor que en los tumores diagnosticados en etapas precoces y, asimismo, que el retraso en el proceso diagnóstico se asocia a necesidad de realizar tratamientos más complejos en estadios más avanzados. Una vez obtenido el diagnóstico, es necesario definir y realizar el mejor tratamiento para cada paciente, lo cual también involucra etapas sucesivas con demoras entre una y otra.

Las causas de este retraso en el inicio de tratamiento son multifactoriales, involucrando demoras en el paciente a consultar, dificultades en el acceso a consultas con especialista, dificultades inherentes a los propios servicios de salud, siendo un tema poco explorado en la literatura.

Jeremy P. Harris y col evaluaron en un estudio de cohorte el impacto del tiempo incrementado desde la cirugía a la RT (Ts-RT) en la sobrevida (10). Según la Unidad Nacional de Cáncer de cuello compresivo (NCCN) la RT debe iniciarse dentro de las 6 semanas de la cirugía siendo este tiempo importante por el control local tumoral. Se incluyeron 25.216 pacientes elegidos en base al NCDB (National Cancer Data Base) en un periodo entre 2004 al 2013 con estadio III a IV no metastásico de carcinoma escamo-celular de cabeza y cuello tratados con resección quirúrgica y RT adyuvante. Los sitios de cáncer incluyen: amígdala, orofaringe no amigdalina, cavidad oral, laringe e hipofaringe. El TsRT se definió como el día entre la resección quirúrgica primaria y el primer día de RT. Se observó que pacientes que tenían 42 o menos días de TsRT eran en su mayoría de raza blanca, con educación y tasa de ingresos alta, con más probabilidad de tener un seguro privado de salud y pocas comorbilidades. Además, se vio que pacientes con tumores de amígdala y otros orofaríngeos, estadio III, residencia cercana también presentaban menores tiempos de retraso. La mediana de seguimiento fue de 49 meses. Un 31% tuvo un TsRT de 42 días o menos, un 37% de los pacientes que tuvo un TsRT de 43 a 49 días y un 42% de los pacientes tuvo un TsRT de 50 días o más. La mediana de sobrevida fue de 10,5 años para menos de 42 días de TsRT, 8,2 años para pacientes entre 43 y 49 días de TsRT y de 6,5 años para pacientes de más de 50 días de TsRT, siendo la diferencia estadísticamente significativa en la comparación de más de 50 días vs menor a 43 y no en la de 43-49 vs menor a 43.

También se estudió el impacto del retraso de inicio de tratamiento por David M. Guttmann y colaboradores, publicado en la revista Wiley en 2017 (11). Realizaron un estudio observacional retrospectivo. Se estudió una cohorte de pacientes de 15.234 utilizando la “National Data Base” de la “Commission on Cancer of the American College of Surgeons” y de la “American Cancer Society”. Se incluyeron aquellos pacientes con cáncer de células escamosas en estadio III y IV de la American Joint Committee on Cáncer (AJCC) de cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe. Los mismos recibieron cirugía de resección definitiva local y luego de esto radioterapia. Se tomó como intervalo de tiempo total, de tratamiento del paciente, entre el día que se realizó la cirugía y la finalización de la radioterapia. Se encontró que el tiempo promedio fue de  $100 \pm 21$  días. En los resultados se encontró que el intervalo de tiempo total de los pacientes que fueron tratados en servicios públicos fue 7,52 días más que en servicios privados, para pacientes con bajos ingresos económicos fue 4,68 días más que para aquellos con ingresos altos y para los pacientes afroamericanos fue de 3,77 días más que para pacientes de raza blanca. Por último, los pacientes con 2 o más comorbilidades tienen un intervalo de tiempo 4,77 días mayor que los que no tienen ninguna comorbilidad. En cuanto a la sobrevida se observó que hay

diferencias en la misma a 3 años dependiendo del tiempo entre el día que se realizó la cirugía y la finalización de la radioterapia. Aquellos pacientes que este intervalo fue menor a 11 semanas tuvieron una sobrevida del 85% a los tres años, los que el intervalo fue entre 11-12 semanas fue de 79%, entre 13-15 semanas fue de 72% y para mayores o iguales a 16 semanas de 65% siendo todas las comparaciones estadísticamente significativas. Vieron que por cada semana que se retrasa el tratamiento aumenta un 4% el riesgo de muerte (HR 1,04, IC 95% 1,03-1,05  $p < 0,001$ ).

Reddy Kompelli y colaboradores publicaron un estudio de cohorte retrospectivo en el que su objetivo fue evaluar el retraso en el inicio del tratamiento en una cohorte de 53,426 pacientes con cáncer de laringe de la National Cancer Database (NCDB). (12) La variable retraso en el inicio del tratamiento fue clasificada en sin retraso cuando se iniciaba en menos de 46 días, con riesgo de retraso entre 46 y 73 días y con retraso cuando iniciaban en más de 73 días. Los resultados reflejan que el umbral de demora se vuelve significativo a los 46 días y excede el peligro a los 73 días. El retraso más allá de los 73 días se asocia con una disminución de 16,1 meses en la supervivencia media ( $p < 0,001$ ). La mayoría de los pacientes (75,2%) dentro del estudio fueron sin riesgo de retraso. Sin embargo, el 17,4% de los pacientes se encontraban en la ventana de tiempo de 46 a 73 días y el 7,5% se retrasaron más de 73 días. Pacientes con bajo nivel socioeconómico incluyendo afroamericanas e hispanos forman parte de los grupos "en riesgo de retraso" y "retrasado" fundamentalmente. Los afroamericanos tuvieron un 44% más probabilidad de experimentar un retraso en el inicio de tratamiento en comparación con los no afro, mientras que los hispanos 83% más probabilidad que los no hispanos.

Peter A. Richardson y colaboradores, publicaron en agosto de 2018 (13) un trabajo con el objetivo de evaluar la sobrevida y distintos patrones de tratamiento y pronóstico en pacientes con cáncer de laringe y orofaringe en 338 pacientes tratados en la Administración de Salud de Veteranos (VHA por sus siglas en inglés), en el período entre 2002 y 2012. Evaluaron si las variaciones en el tiempo entre la cirugía y el tratamiento adyuvante lograba un impacto en la sobrevida y pero en este no se vieron diferencias estadísticamente significativas. Según los autores esta falta de beneficio se debe fundamentalmente a las características clínico-patológicas de los pacientes reclutados en el estudio, y plantean que el diagnóstico precoz y la selección de un tratamiento adecuado son esenciales para mejorar la sobrevida de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

En Uruguay no contamos con estudios que evalúen el impacto del retraso en el inicio del tratamiento en la supervivencia para pacientes con CCC.



# Objetivos

## ***Objetivo Primario:***

El objetivo primario es evaluar el impacto del retraso de inicio del tratamiento en la sobrevida global.

## ***Objetivos secundarios:***

- Determinar las características epidemiológicas de pacientes con tumores de cabeza y cuello: edad, raza, sexo.
- Analizar la proporción de pacientes que presenta factores de riesgo tales como el tabaquismo, alcoholismo y consumo de mate caliente.
- Evaluar cuáles fueron las topografías de los tumores más frecuentes
- Establecer los estadios de presentación al diagnóstico
- Analizar factores que impactan en la sobrevida
- Identificar el impacto del retraso en el tiempo entre el diagnóstico e inicio del tratamiento.

## Metodología

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional que se encuentra enmarcado dentro de dos proyectos de la unidad de otorrinolaringología oncológica del Hospital de Clínicas.

Se incluyeron todos los pacientes con tumores otorrinolaringológicos diagnosticados, tratados e incluidos en estos estudios en el periodo 2005-2015 en una base de datos anonimizada.

Se recibió aprobación del comité de ética del Hospital de Clínicas.

Se relevaron datos sobre variables de interés: sexo, edad, tabaquismo, consumo de otros tóxicos, fecha de diagnóstico, fecha de inicio de tratamiento, tiempo entre diagnóstico e inicio de tratamiento, tipo de tratamiento recibido, respuesta al tratamiento, fecha de muerte.

Con respecto al análisis estadístico, se realizó un análisis descriptivo de toda la población con respecto a los diferentes factores pronósticos involucrados.

Se definió sobrevida global (SVG) como el tiempo entre el diagnóstico y muerte por cualquier causa. Se tomó como fecha de diagnóstico a la fecha de obtención de biopsia para confirmación anatómo-patológica.

Para el análisis de sobrevida y del impacto del retraso al inicio del tratamiento, se utilizó el método de partición recursiva del paquete rpart de R, con la función de sobrevida como variable dependiente y fraccionando con la variable tiempo entre diagnóstico y tratamiento (TDT), (definida como tiempo entre el diagnóstico y el primer tratamiento recibido (cirugía o radioterapia)). Se excluyeron los pacientes que no habían recibido tratamiento y aquellos pacientes cuyo retraso fue mayor a 240 días, de la misma manera en que fue realizado en el resto de la literatura (10,11). Se obtuvo un primer punto de corte en TDT=122,5 días. Ese valor no fue considerado porque sólo 14 pacientes presentaban valores por encima de 122,5 días. El punto de corte siguiente es 40,5 días, y es con este que se dividió la muestra en 2 categorías. Los análisis univariantes de supervivencia se llevaron a cabo mediante el método de Kaplan-Meier (prueba log-rank). El análisis multivariante fue llevado a cabo mediante modelos de Cox. Se considera significativa en todos los análisis una  $p < 0.05$ . Los datos fueron analizados con SPSS 23.

## Resultados

### ***Características de la población (ver tabla 1):***

Se reclutaron un total de 480 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, de los cuales 87 eran mujeres (18.1%) y 393 eran hombres (81.9%). Con respecto a la edad al diagnóstico se

encontró una mediana de 62.69 (rango 22-89). En cuanto a la raza, 466 (97.1%) de estos pacientes fueron de raza blanca y 14 (2.9%) de raza afrodescendiente. Se observó que 402 (83.2%) eran tabaquistas, 326 (67.9%) eran alcoholistas y 407 (84.0%) eran tomadores de mate caliente.

En cuanto a la localización del primario, el sitio más frecuente fue la laringe (n=186, 38.9%), seguido de orofaringe (n=139, 29.1%) y cavidad oral (n= 83, 17.4%), siendo el resto menos frecuente. Todos los tumores fueron carcinomas epidermoides, siendo moderadamente diferenciados un 147 (53.1%). Respecto a la estadificación al diagnóstico se vio que los pacientes en estadio IV fueron 242 (53.4%) seguidos de aquellos en estadio III con una frecuencia de 114 (25.2%). Estadios I y II fueron menos frecuentes.

### ***Análisis de Sobrevida y factores pronósticos.***

Luego de aplicar los criterios de exclusión para ese segundo análisis, fueron incluidos 377 pacientes. La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 6.9 años (3,84-13,84).

La mediana de sobrevida global para esta población fue de 29,16 meses (IC 95% 23,08-35,04). (Fig 1). Las tasas de sobrevida a 2 años fueron de 56,4%, a 3 años de 44,9% y a 5 años 35%.

La mediana de sobrevida por estadio, fue para el Estadio I: 88,207 meses (IC 95% de 66,87-109,54), para el Estadio II de 76,240 (19,318-133,163), para el Estadio III fue de 42,64 (IC 23,10-62,17) y para el Estadio IV fue de 20,35 meses (IC 95% 16,52-24,17) (Fig 2). La diferencia en sobrevida global según estadio fue estadísticamente significativa (test de logrank: p=0,0001).

Con respecto al impacto en sobrevida de la topografía, dado el conocido mejor pronóstico de los pacientes con cáncer de laringe, decidimos agrupar el resto, para evaluar diferencias. La mediana de sobrevida para los pacientes con cáncer de laringe fue de 49,84 meses (23,2-76,7) mientras que para el resto de las topografías fue de 25,34 meses (IC 95% 19,8-30,9) (test de logrank: p=0.001) (Fig 3).

La mediana de sobrevida para los pacientes de sexo masculino fue de 21,2 meses, siendo para el sexo femenino de 29,1 meses (test de logrank p=0,006).

Con respecto a los tratamientos recibidos, 159 (42,2) fueron tratados con Radioterapia (RT) y 118 (57,8) con cirugía como primer tratamiento.

La mediana de tiempo al primer tratamiento fue de 32,0 días (rango 0-189). La mediana de tiempo al inicio de RT fue de 61,0 días (1-185) y al tratamiento quirúrgico fue de 22,2 días (0-189).

El punto de corte obtenido por el método de partición recursiva del paquete rpart de R para el TDT (tiempo entre tratamiento y diagnóstico) fue de 40,5 días, y es con este que dividimos la muestra en 2 categorías. La mediana de SVG para el grupo con TDT menor a 40,5 días fue de 36,16 meses, mientras que con TDT mayor a 40,5 días que de 23,14 meses (p= 0.006). (fig 5).

Separando por estadio en función del TDT, para el grupo de tumores localizados (Estadio I y II), la mediana de supervivencia para los pacientes con un TDT menor a 40,5 fue de 116,34 meses (IC 95% 67,3-169,18), mientras que para aquellos con TDT mayor a 40,5 fue de 55,03 meses (0-116 días) ( $p=0.009$ ). Para el grupo con tumores locorregionalmente avanzados (Estadio III y IV), la mediana de supervivencia para los pacientes con un TDT menor a 40,5 fue de 27,65 meses (IC 95% 19,0-36,2), mientras que para aquellos con TDT mayor a 40,5 fue de 21,14 meses (14,69-27,68 meses) ( $p=0.009$ ) (fig 6).

Separando por topografía del tumor primario en función del TDT, para los tumores de laringe la mediana de SVG para el grupo con TDT menor a 40,5 días fue de 70,58 meses (IC 95% 43,42-97,75), y en el TDT mayor a 40,5 fue de 27,75 meses (IC 95% 15,73-39,76).

Para el resto de las topografías la mediana fue de 29,26 meses (IC 95% 21,08-37,44) para TDT menor a 40,5 días (IC 95% 21,8-37,44) y para TDT mayor a 40,5 días de 20,41 meses (IC 95% 12,29-28,54) ( $p=0,001$ ) (fig. 7).

Si analizamos el impacto pronóstico en función del primer tratamiento recibido, la diferencia se mantuvo para pacientes que recibieron RT radical, con TDT menor a 40,5 la mediana fue de 35,67 meses (IC 95% de 11,74-59,59); con TDT mayor a 40,5 la mediana fue de 21,14 meses (IC 95% 16,74-25,54). Para los pacientes tratados con cirugía, con TDT menor a 40,5 la mediana fue de 39,97 meses (IC 95% de 22,72-57,23); con TDT mayor a 40,5 la mediana fue de 34,26 meses (IC 95% 14,89-53,62) ( $p=0,041$ ).

En la tabla 2 vemos el análisis multivariado por modelo de COX, buscando relación entre supervivencia global y co-variables significativas para el pronóstico. Como puede verse, tanto el estadio (EI-II vs EIII-IV), la topografía (laringe vs otros) y el retraso entre diagnóstico y tratamiento (TDT  $<40,5$  vs  $>40,5$ ) fueron los que mantuvieron significancia estadística.

## **Discusión**

Este es el primer estudio en analizar el impacto del retraso en el inicio del tratamiento en la supervivencia global de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Se vio una mayor prevalencia en el sexo masculino, como se reporta en la literatura nacional e internacional (1,14), lo cual está relacionado con el mayor consumo de alcohol y tabaco.

La mediana de edad en nuestra población fue de 62,69 (rango 22-89), similar a lo que puede verse en otros reportes. En un estudio europeo fue de 64,1 (15), siendo en un estudio

canadiense (reporte de la vida real) de 63 años (16), en Chile fue de 62 años (17), y en un estudio español de 65,6 años (18).

La baja proporción de afrodescendientes en nuestra cohorte está en relación con las características demográficas de nuestro país (19).

La población se comportó dentro de los parámetros esperados en cuanto a los factores de riesgo (4,20). Un 83,2% de los pacientes reconocieron ser tabaquistas y un 67,9% alcoholistas severos, siendo ambos los factores de riesgo más importantes para este grupo de tumores, sobre todo a nivel laríngeo (20). Esto ya se había evidenciado en el reporte anterior de nuestro país (14), al igual que en otros reportes americanos y europeos. El consumo de mate es un hábito cultural frecuente en nuestro país. Existen reportes que han mostrado que la ingesta de mate a altas temperaturas se asocia con aumento de riesgo de cáncer de cabeza y cuello, independientemente de otros factores de riesgo (21). En nuestro trabajo, un 84% manifestó ingesta de mate a altas temperaturas.

Con respecto a la topografía del primario, el sitio más frecuente fue la laringe (38,9%), siendo similar a lo observado previamente en nuestro grupo (14), aunque distinto a lo observado en la bibliografía donde el sitio que se informa como más frecuente es la orofaringe (4). En Chile, Canadá, y otros países europeos se evidencia una mayor prevalencia de tumores orofaríngeos y de cavidad oral (11,18,22,23). Dado la alta prevalencia del consumo de tabaco en nuestra población (24), y la gran asociación entre los tumores de laringe y el tabaquismo (20), pensamos esta sea la causa de nuestro hallazgo.

Más de un 75% de los pacientes debutó con enfermedad locorregionalmente avanzada. Esto va en relación con lo reportado en el resto de la literatura, y con el hecho de que suelen ser asintomáticos en estadios precoces(4). Adicionalmente remarcamos que en nuestro caso se trata de población de contexto socio económico y cultural deficitario, lo cual también se ha asociado con diagnóstico tardío y peor pronóstico (8).

La mediana de SVG de los pacientes que recibieron tratamiento fue de 29,16 meses, con una tasa de SVG a los 5 años de 35%. Encontramos que la misma está un poco por debajo de lo reportado en la literatura (15,17), creemos que se deba al diagnóstico predominante en estadios avanzados que ya describimos.

El principal factor pronóstico sabemos que es el estadio. Vimos una diferencia estadísticamente significativa en la SVG en función del mismo, siendo las medianas en EI de 88,2 meses; en EII 76,2; Estadio III 42,64 y EIV 20,35 meses. Las tasas de supervivencia a 5 años fueron de 63,3%, 51,4%, 36,7% y 25,4% respectivamente. Nuevamente estamos un poco por debajo de lo reportado en la literatura.

También vimos en nuestra cohorte, una mejor supervivencia para el cáncer de laringe con respecto al resto de las topografías, siendo prácticamente del doble (49,84 vs 25,34 meses). La

sobrevida del cáncer de laringe, suele depender del subsitio dentro de la misma donde se desarrolle el tumor. En el plano glótico, la misma es mayor, lo cual se debe a varias causas. Por un lado, presenta un escaso drenaje linfático lo que determina una menor diseminación ganglionar. Adicionalmente, suele ser de los que se presentan de forma más precoz por ser la disfonía su principal síntoma(4,20).

El sexo masculino presentó peor SVG comparado con el femenino (21,2 vs 29,1 meses).

Cerca de un 60% de los pacientes recibió como primer tratamiento cirugía, y 40% radioterapia con criterio radical.

La mediana global de retraso entre diagnóstico y tratamiento fue de 32 días. Esto es similar a lo reportado por Liao y colaboradores (25), donde fue de 40 días. Se vio una diferencia en este tiempo entre pacientes tratados con RT y Cirugía (61 vs 22,2 días). Esto probablemente se deba a los tiempos de planificación, siendo quizás uno de los principales parámetros a mejorar en nuestro centro.

Por método de partición recursiva, determinamos como punto de corte para importancia pronóstica, un tiempo de retraso diagnóstico de 40,5 días. El tiempo de retraso al diagnóstico fue un factor que demostró de forma estadísticamente significativa un impacto negativo en la SVG. Los pacientes con un TDT mayor a 40,5 días presentaron una mediana de SVG 13 meses inferior a aquellos tratados más precozmente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esta diferencia se mantuvo en pacientes con estadios precoces (116,3 vs 55,0) y locoregionalmente avanzados (27,65 vs 21,14 meses). También se mantuvo en función de la topografía del primario (Laringe: 70,58 meses vs 27,75 meses; Otros: 29,26 vs 20,41) y en función de cual fue el primer tratamiento recibido.

Esto es similar a lo encontrado por Liao y colaboradores, donde con un punto de corte de 60 días de demora se encontró una diferencia en SVG de 18-24 meses en función del resto de los factores (25). Reddy Kompelli y colaboradores (12), demostraron que con un retraso mayor a 73 días empeoraba la supervivencia (mediana de 53,3 meses) siendo con retraso menor a 46 días de 69,4 meses. Sin embargo, Richardson no pudo alcanzar la significancia estadística en pacientes con tumores laríngeos y orofaríngeos sometidos a cirugía y RT con criterio radical. Según los autores esta falta de beneficio se debe fundamentalmente a las características clínico-patológicas de los pacientes reclutados en el estudio, y plantean que el diagnóstico precoz y la selección de un tratamiento adecuado igualmente son esenciales para mejorar la sobrevida de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

En el análisis multivariable estadio, topografía, sexo y retraso entre diagnóstico y tratamiento se comportaron como factores de riesgo independientes, remarcando la importancia de nuestro hallazgo como predictor de sobrevida en los pacientes con tumores de cabeza y cuello.



## **Conclusiones y perspectivas**

El retraso del inicio del tratamiento, con un TDT mayor a 40,5 días, se asocia a una peor sobrevida en los pacientes con tumores de cabeza y cuello. Este beneficio se mantuvo para pacientes tratados con cirugía y RT, independientemente del estadio y la topografía del tumor primario.

Es de crucial importancia el manejo en equipos multidisciplinarios en vistas a mejorar los resultados terapéuticos.

Como perspectivas a futuro, planteamos estudiar los factores que influyen en el retraso de la consulta por parte de los pacientes para evitar el inicio del tratamiento en estadios avanzados; pudiendo evaluar distintas características de la población como nivel de instrucción, acceso al sistema de salud, redes de apoyo y nivel socioeconómico entre otros.

## **Agradecimientos**

Agradecemos a Guzmán Cuello por el apoyo en el procesamiento de los datos estadísticos.

Agradecemos a Camilo, Ana y Adriana por la colaboración prestada en cada una de sus áreas.

## **Bibliografía**

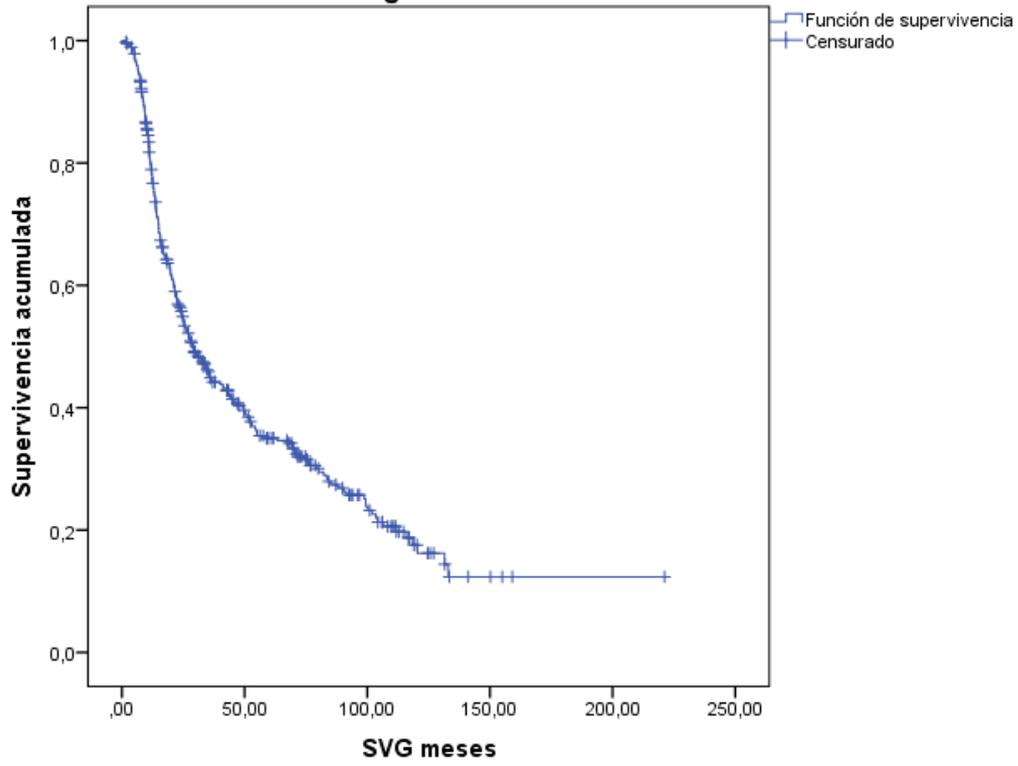
1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
2. Registro Nacional de Cáncer CH de LC el C. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. 2018;1–61.
3. Ricardo Hitt, Ana López Martín AB. Tumores cabeza y cuello. Sociedad Española de Oncología Médica. 2017.
4. Renata Ferrarotto et al. Neoplasms of the head and neck. In: Robert C. Bast, Jr, Carlo M. Croce, William Hait, Waun Ki Hong, Donald W. Kufe M, Piccart-Gebhart, Raphael E. Pollock, Ralph R. Weichselbaum, Hongyang Wang JFH, editors. *Cancer Medicine* Holland-Frei. 9th. Canada; 2017. p. 2597–2605.
5. William M. Mendenhall, Peter T. Dziegielewski DGP. Cancer of the Head and Neck. In: Vincent T. DeVita J, Theodore S. Lawrence SAR, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology*. 11th ed. Wolters Kluwer; 2019. p. 999–1079.
6. Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(5):744–56.
7. Megwalu UC. Health literacy in patients with head and neck cancer: An understudied issue. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2017;143(7):645–6.
8. David I. Conway DRB and PB. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer*. 2017;136(5):1125–39.
9. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391.
10. Harris JP, Chen M, Orosco RK, Sirjani D, Divi V, Hara W. Association of survival with shorter time to radiation therapy after surgery for US patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2018;144(4):349–59.
11. Guttman DM, Kobie J, Grover S, Lin A, Lukens JN, Mitra N, et al. National disparities in treatment package time for resected locally advanced head and neck cancer and impact on overall survival. *Head Neck*. 2018;40(6):1147–55.
12. Kompelli AR, Li H, Neskey DM. Impact of Delay in Treatment Initiation on Overall Survival in Laryngeal Cancers. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*.

- 2019;160(4):651–7.
13. Richardson PA, Kansara S, Chen GG, Sabichi A, Sikora AG, Parke RB, et al. Treatment Patterns in Veterans with Laryngeal and Oropharyngeal Cancer and Impact on Survival. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3(4):275–82.
  14. Diego Álvarez AM, Borche G, Albora RD, Sande VR, Cuello M. Cáncer de cabeza y cuello en Uruguay. Análisis de sobrevida en dos centros de referencia. *Rev Medica Del Uruguay*. 2018;34(1):21–8.
  15. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2130–43.
  16. Byrne K, Hallworth P, Abbas Tahami Monfared A, Moshyk A, Shaw JW. Real-world systemic therapy treatment patterns for squamous cell carcinoma of the head and neck in Canada. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e167–74.
  17. Pablo Bórquez M, Felipe Capdeville F, Arturo Madrid M, Marcelo Veloso O, Marcela Cárcamo P. Sobrevida global y por estadíos de 137 pacientes con cáncer intraoral. Experiencia del instituto nacional del cáncer. *Rev Chil Cir*. 2011;63(4):351–5.
  18. Granell Navarro J, Puig Rullán A. Registro de cáncer de cabeza y cuello: Estudio prospectivo de incidencia a dos años. *Oncol*. 2004;27(1):33–9.
  19. Cabella W, Nathan M, Tenenbaum M. Poblacion Afrouruguaya [Internet]. 2013. Available from: <http://www.fcs.edu.uy>
  20. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Ciruj*. 2006;74(4):287–93.
  21. Hugo Deneo–Pellegrini et. Mate consumption and risk of oral cancer: Case-control study in Uruguay. *Head neck*. 2012;
  22. Cárcamo M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2018;29(4):388–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.009>
  23. Nuria Pérez Delgado, Eduardo Urgellés Rodríguez, Martha Modesta Acosta Calderín<sup>3</sup> LAÁG. Comportamiento clínico-epidemiológico de cáncer de cabeza y cuello en provincia de Guantánamo. 2014;83(1):9–20.
  24. WHO. Uruguay releases its Global Adult Tobacco Survey data [Internet]. 2010 [cited 2019 Oct 31]. Available from: [https://www.who.int/tobacco/surveillance/gats\\_uruguay/en/](https://www.who.int/tobacco/surveillance/gats_uruguay/en/)
  25. Liao DZ, Schlecht NF, Rosenblatt G, Kinkhabwala CM, Leonard JA, Ference RS, et al. Association of Delayed Time to Treatment Initiation With Overall Survival and Recurrence Among Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in an Underserved Urban Population. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2019;10467.

## Anexos

| <b>Tabla 1</b>         | <b>n</b> | <b>%</b> |
|------------------------|----------|----------|
|                        | 488      | 100      |
| <b>Sexo</b>            |          |          |
| - Femenino             | 87       | 18,1     |
| - Masculino            | 393      | 81,9     |
| <b>Raza</b>            |          |          |
| - Blanca               | 466      | 97,1     |
| - Afrodescendiente     | 14       | 2,9      |
| <b>Tabaquismo</b>      |          |          |
| - Si                   | 402      | 83,8     |
| - No                   | 74       | 15,4     |
| - sd                   | 4        |          |
| <b>Alcoholismo</b>     |          |          |
| - Si                   | 326      | 67,9     |
| - No                   | 150      | 31,3     |
| - sd                   | 4        |          |
| <b>Consumo de mate</b> |          |          |
| - Si                   | 407      | 84,8     |
| - No                   | 68       | 14,2     |
| - sd                   | 5        |          |
| <b>Estadio</b>         |          |          |
| - 1                    | 49       | 2,8      |
| - 2                    | 48       | 10,6     |
| - 3                    | 114      | 25,2     |
| - 4                    | 243      | 53,4     |

**Fig 1: Sobrevida Global**



**Fig 2: Sobrevida por Estadio**

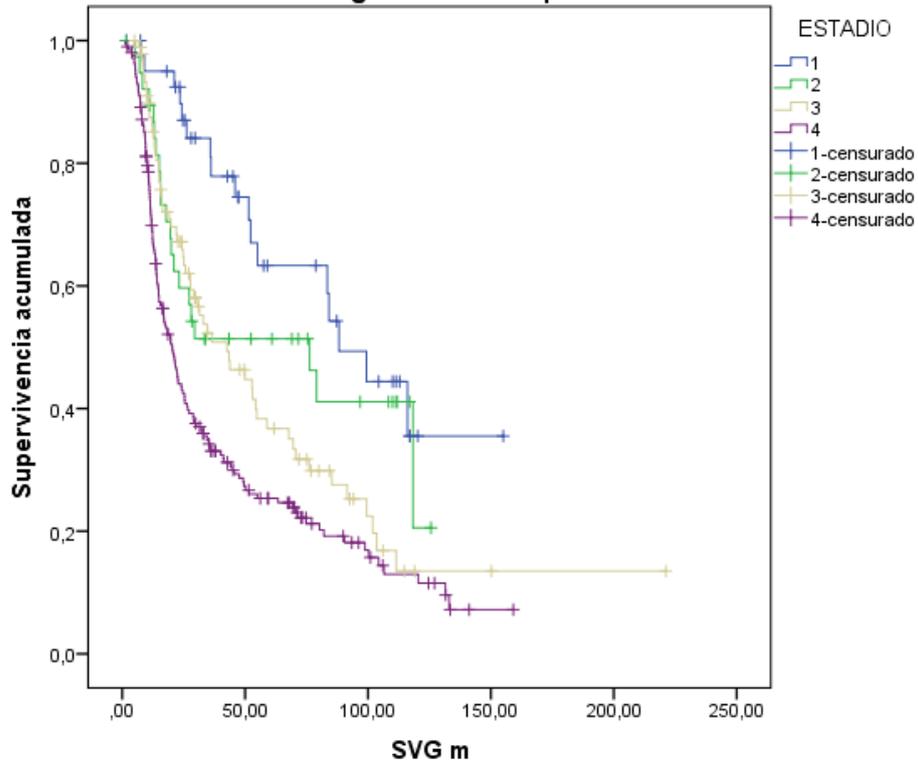


Fig 3: Sobrevida global por topografía

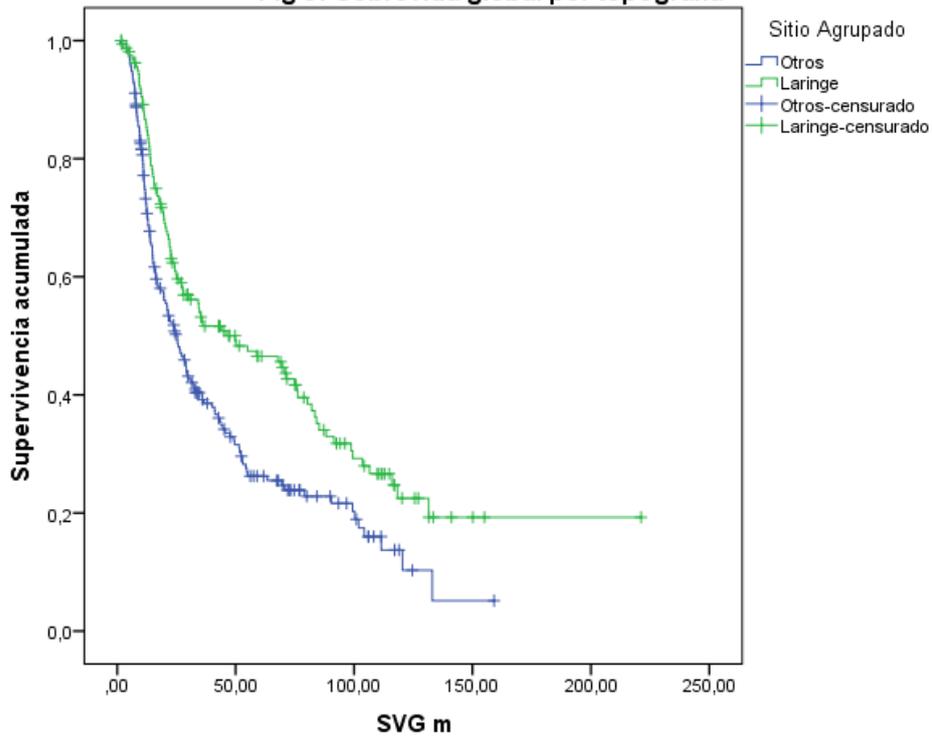


Fig 4: Sobrevida Global según sexo

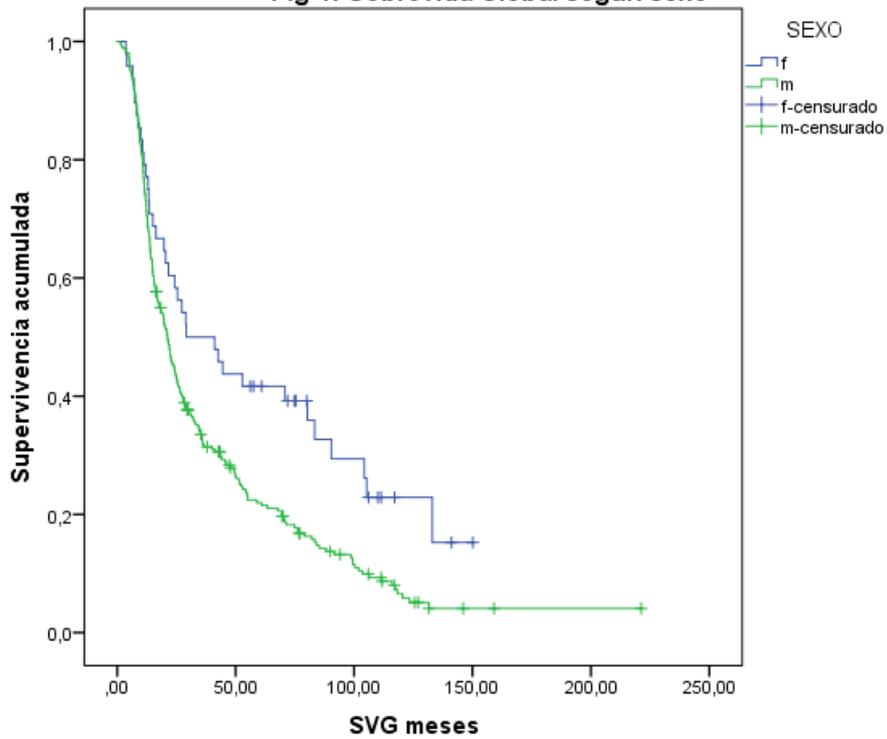


Fig 5: Sobrevida global por TTD

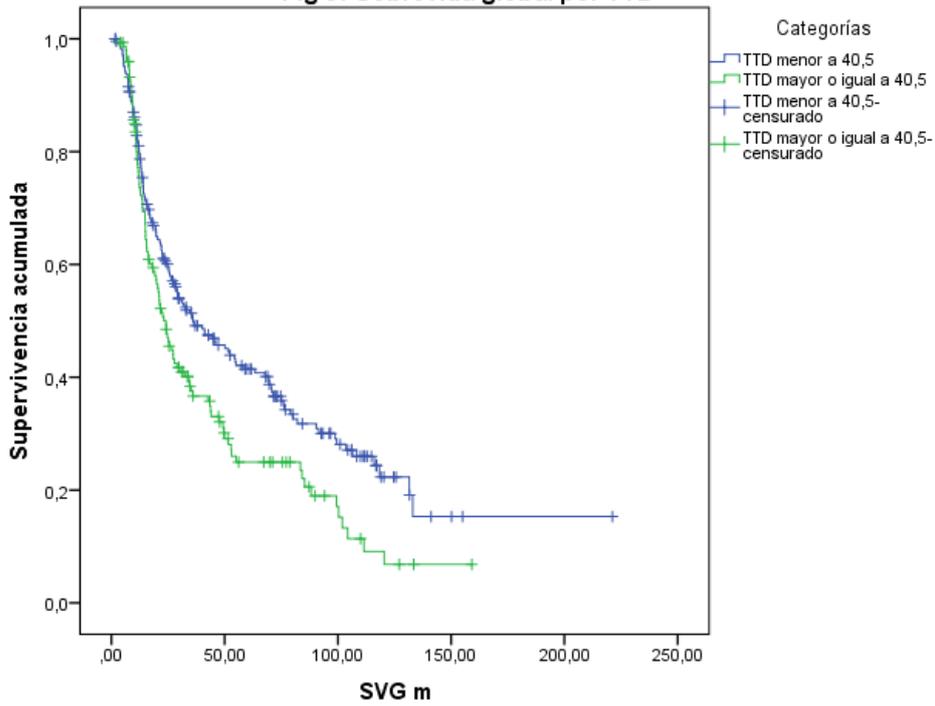


Fig. 6: SVG por TDT en Estadio I y II

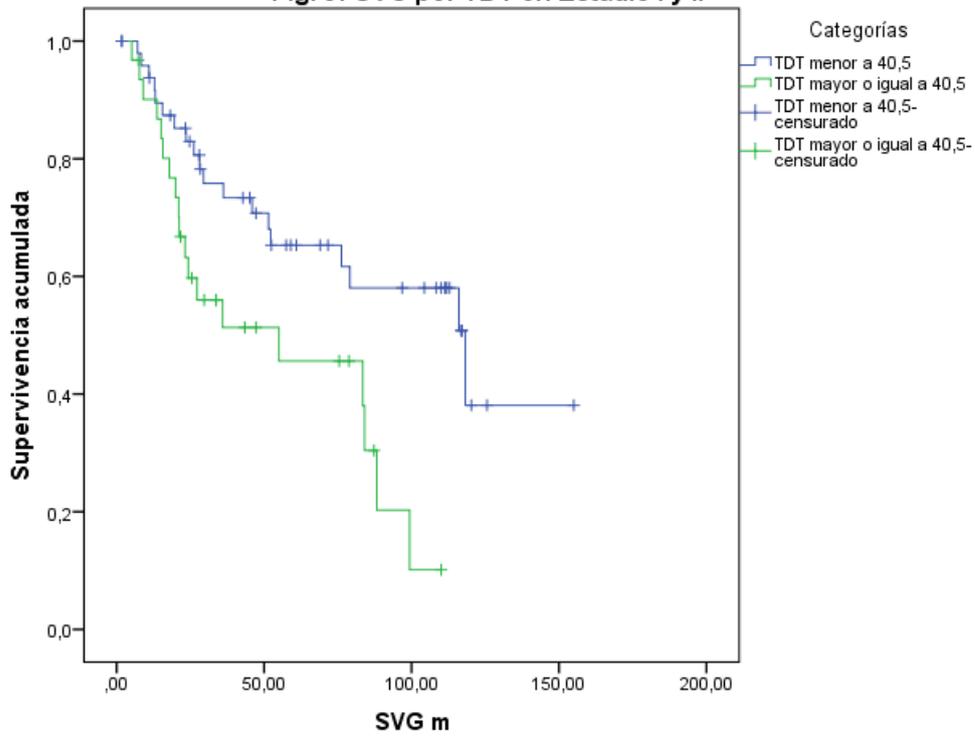


Fig. 6: SVG según TDT en Estadio III y IV

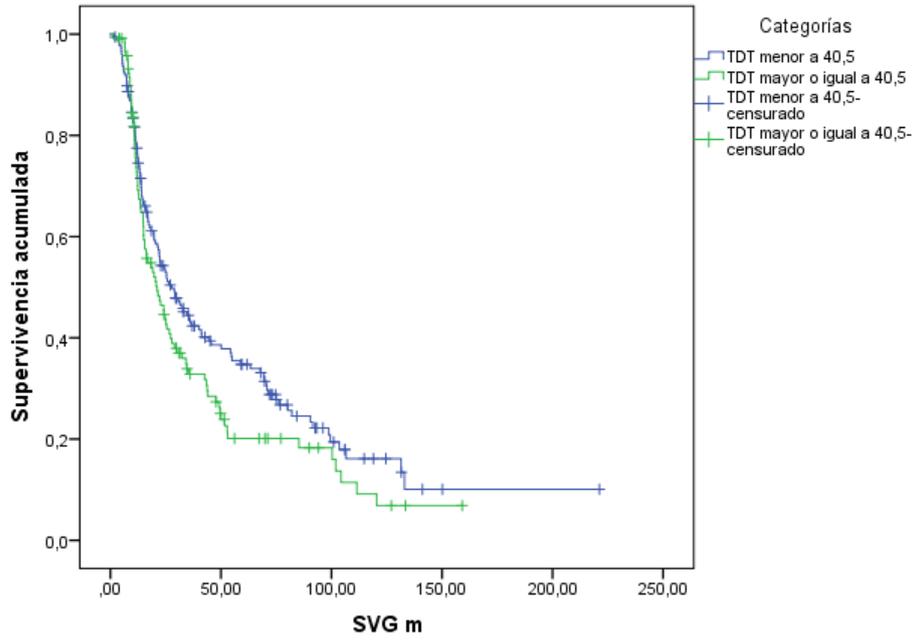


Fig. 7: SVG según TDT en tumores de laringe

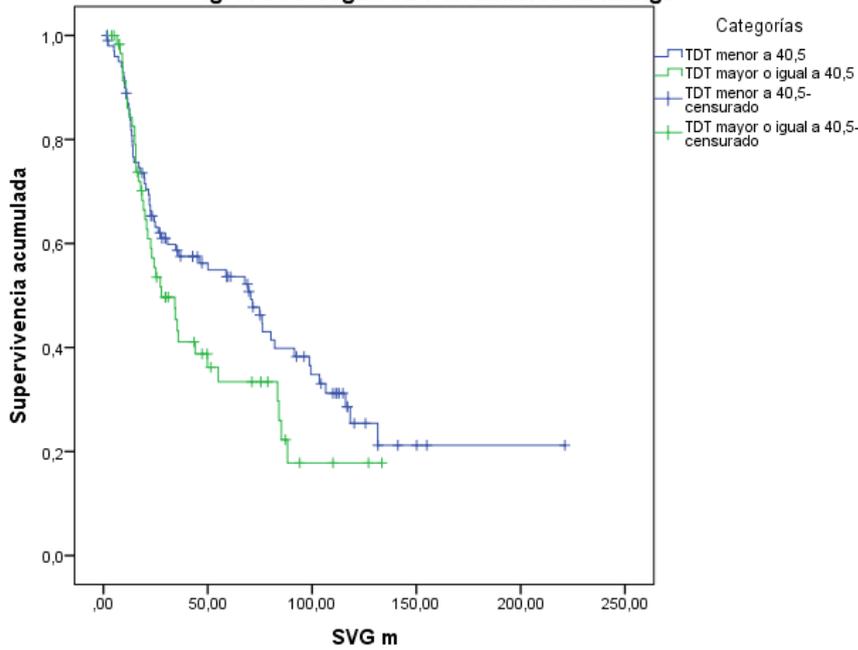


Fig. 7: SVG por TDT en tumores NO laringeos

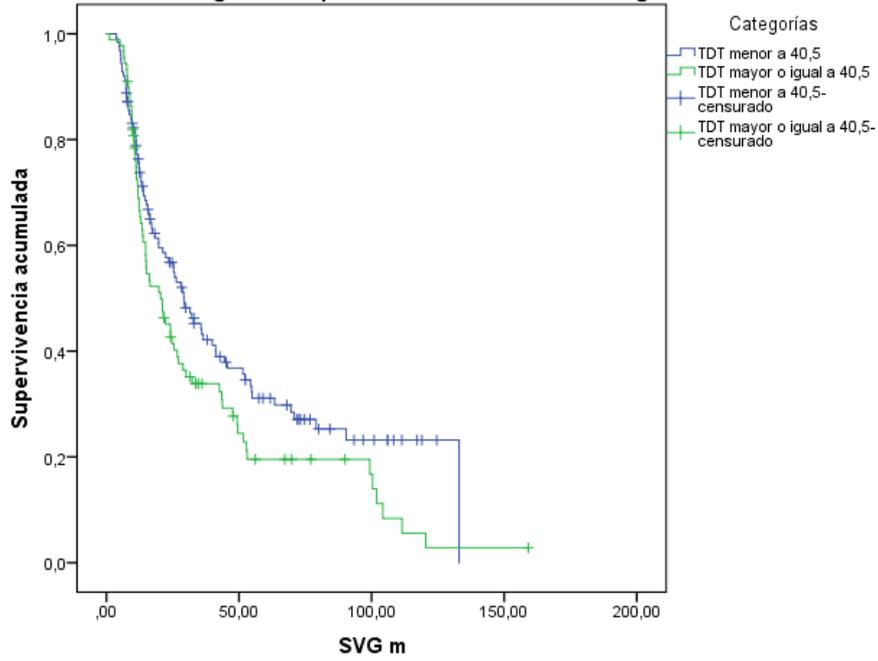


Fig. 8: SVG en funcion de TDT con RT como primer tto

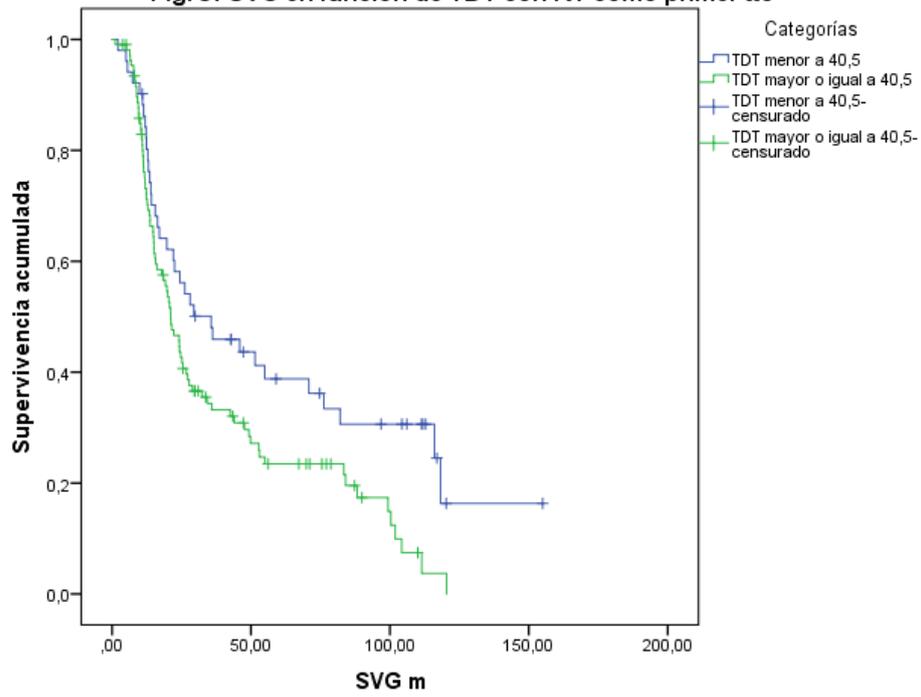
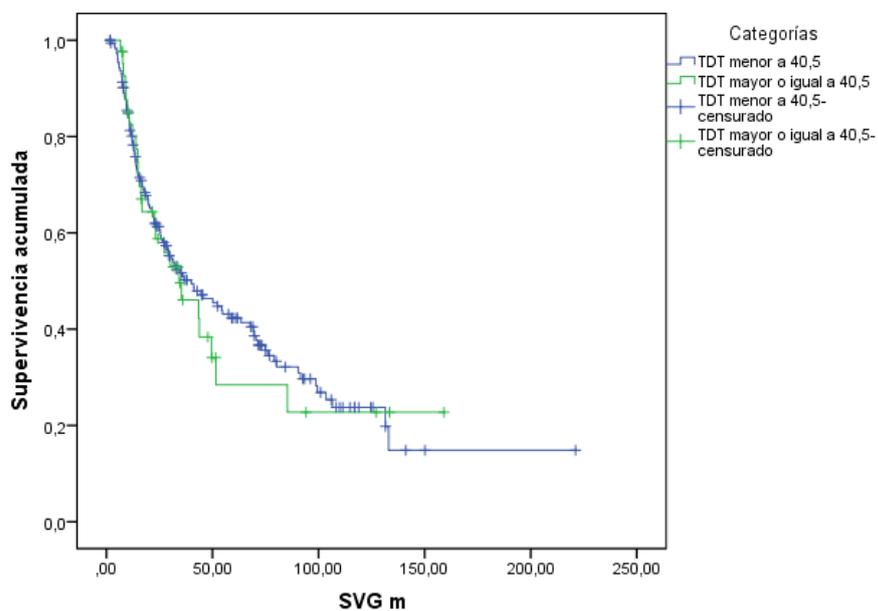


Fig.8: SVG en funcion de TDT con RT como primer tto



| <b>Tabla 2: Análisis Multivariado</b> | <b>HR (IC 95%)</b>   |
|---------------------------------------|----------------------|
| <b>Sexo</b>                           |                      |
| - Femenino                            | P= 0,02              |
| - Masculino                           | HR: 0.53 (0,36-0.79) |
| <b>Sitio</b>                          |                      |
| - Laringe                             | P= 0,036             |
| - No laringe                          | HR 0,76 (0.58-0,98)  |
| <b>Estadio</b>                        |                      |
| - Estadio I-II                        | P= 0.001             |
| - Estadio III-IV                      | 2,03 (1,4 y 2,9)     |
| <b>TTD</b>                            |                      |
| - Menor a 40,5 días                   | P=0,018              |
| - Mayor a 40,5 días                   | 1,35 (1,05-1,74)     |