

# Sobrevida del cáncer glótico en estadio inicial en 4 centros hospitalarios de Uruguay

Survival of glottic cancer in the initial stage in 4 hospital centers in Uruguay

Sobrevivência de câncer glótico em estágio inicial em 4 hospitais uruguaios

MARÍA VALENTINA DELLA SANTA<sup>(1)</sup>, FEDERICO LORENZO<sup>(2)</sup>, MILEXYS RIVERO<sup>(3)</sup>, ANDRÉS MUNYO<sup>(4)</sup>, JOAQUÍN FERRER<sup>(5)</sup>, INEIRIS MENDOZA<sup>(6)</sup>, GERMÁN BORCHE<sup>(7)</sup>, RICARDO D'ALBORA<sup>(8)</sup>, ÁLVARO NOTEJANE<sup>(9)</sup>, ÁLVARO RONCO<sup>(10)</sup>

(1) Otorrinolaringología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.  
valdella88@hotmail.com  
ORCID: 0009-0008-0987-4261

(2) Profesor Titular de la Cátedra de Oncología Radioterápica. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. florenzo@hc.edu.uy  
ORCID: 0000-0002-8929-7685

(3) Radioterapeuta Oncóloga. Montevideo, Uruguay. milerivero\_4@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-1697-0904

(4) Profesor Agregado de la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas. Instituto Nacional del Cáncer. Montevideo, Uruguay. andresmunyo@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-3863-3845

(5) Residente de Radioterapia Oncológica. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. jferrercrriado@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0875-7705

(6) Posgrado de Radioterapia Oncológica. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. lali\_123\_7@hotmail.com  
ORCID: 0009-0003-3319-5107

(7) Ex Asistente de la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas. Instituto Nacional del Cáncer. Montevideo, Uruguay. germanborche@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5847-5426

(8) Profesor Agregado de la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ricardodalbora@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-3113-3805

(9) Jefe del Servicio de Radioterapia Instituto Nacional del Cáncer. Montevideo, Uruguay. alvaronotejane@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-4161-8654

(10) Investigador epidemiológico. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Hospital de la mujer, Unidad de Oncología y Radioterapia. Montevideo, Uruguay. alv.ronco58@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-6328-1482

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de laringe es el tumor maligno de mayor prevalencia en la Otorrinolaringología. La topografía glótica es la más frecuente en Uruguay y suele detectarse en estadios tempranos dada la manifestación precoz y sostenida de disfonía. El objetivo de este estudio es describir la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SG) de los pacientes con cáncer de laringe glótico en estadio T1N0M0 en 4 instituciones de Montevideo.

**Metodología:** Se analizó de forma retrospectiva la SG y SLE de 55 pacientes diagnosticados con cáncer de glotis T1 entre los años 2009 y 2019. Para el cálculo de la sobrevida se utilizó el método de Kaplan-Meier. Se estudió además el efecto de variables pronósticas de interés sobre la SG mediante análisis univariado y multivariado.

**Resultados:** En la muestra analizada la SG de los pacientes con cáncer glótico T1N0M0 fue como media de 7.706 años (IC 95% 6.63 - 8.78). A los 5 años, la SG fue de 77.5% ( $\pm$  7%) y de 62% ( $\pm$  9.8%) a los 10 años. La SLE para todos los pacientes correspondió al 74.6% ( $\pm$  7.5%) y 63.1% ( $\pm$  9.8%), a 5 y 10 años respectivamente. No se alcanzaron las medianas de SG ni de SLE para los grupos.

**Conclusiones:** Los valores de SG y SLE medios obtenidos en nuestro medio son comparables a los valores reportados en la bibliografía internacional. No se alcanzó la mediana de SG ni de SLE, por lo que se puede afirmar que ésta enfermedad tiene, cuando se realiza el tratamiento adecuado, un buen pronóstico vital a los 10 años. Se requiere un seguimiento más largo para determinar las medianas de SG y SLE de los grupos en estudio.

**Palabras clave:** cáncer glótico, sobrevida, radioterapia

## ABSTRACT

**Introduction:** Laryngeal cancer is the most prevalent malignant tumor in Otorhinolaryngology. Glottic topography is the most frequent in Uruguay and is usually detected in early stages given the early and sustained manifestation of dysphonia. The objective of this study is to analyze disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of patients with stage T1N0M0 glottic laryngeal cancer at 4 institutions in Montevideo.

**Methodology:** The mean OS and DFS of 55 patients diagnosed with T1 glottic cancer between 2009 and 2019 were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier method was used to calculate survival. The prognostic effect of certain variables of interest on OS was also studied using univariate and multivariate analysis.

**Results:** In this study, mean odds survival (OS) for T1N0M0 glottic cancer was 7.706 years (CI 95% 6.63 - 8.78). At 5 years, OS was 77.5% ( $\pm$  7%) and at 10 years was 62% ( $\pm$  9.8%). Disease free survival (DFS) was 74.6%  $\pm$  (7.5%) at 5 years and 63.1% ( $\pm$  9.8%), at 10 years. Median OS and DFS for the groups were not reached.

**Conclusions:** OS and DFS in our medium is comparable to that reported in the international literature. The median OS and DFS were not reached, so it can be stated that this disease has, when appropriate treatment is performed, a good vital prognosis at 10 years. Longer follow-up is required to determine the median OS and DFS of the study groups.

**Key words:** glottic cancer, survival, radiotherapy

## RESUMO

**Introdução:** O câncer de laringe é o tumor maligno mais prevalente na Otorrinolaringologia. A topografia glótica é a mais frequente no Uruguai e geralmente é detectada em estágios iniciais devido à manifestação precoce e sustentada da disfonía. O objetivo deste estudo é analisar a sobrevida livre de doença (DFS) e a sobrevida global (OS) de pacientes com câncer de laringe glótico estágio T1N0M0 em 4 instituições em Montevideo.

**Metodologia:** Foram analisados retrospectivamente o OS e DFS de 55 pacientes diagnosticados com câncer glótico T1 entre 2009 e 2019. O método de Kaplan-Meier foi usado para calcular a sobrevida.

**Resultados:** Na amostra, a sobrevida global (OS) do câncer glótico T1N0M0 foi em média de 7.706 anos (IC 95% 6,63 - 8,78). Aos 5 anos, a OS foi de 77,5% ( $\pm$  7%) e 62% ( $\pm$  9,8%) aos 10 anos. A DFS para todos os pacientes correspondeu a 74,6% ( $\pm$  7,5%) e 63,1% ( $\pm$  9,8%), aos 5 e 10 anos, respectivamente. As medianas de OS e DFS para os grupos não foram alcançadas.

**Conclusões:** OS e DFS em nosso ambiente é comparável ao relatado na literatura internacional. As medianas de SG e SLD não foram alcançadas, pelo que se pode afirmar que esta doença apresenta, quando realizado tratamento adequado, um bom prognóstico vital aos 10 anos. É necessário um acompanhamento mais longo para determinar a mediana da SG e da SLD dos grupos de estudo.

**Palavras-chave:** câncer glótico, sobrevivência, radioterapia

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe representa el 2% de las neoplasias malignas, siendo el segundo tumor más diagnosticado del tracto aerodigestivo superior<sup>(1)</sup> y es el cáncer más frecuente en la esfera otorrinolaringológica<sup>(2,3)</sup>. Desde el punto de vista epidemiológico, su distribución por género es ampliamente superada por el sexo masculino frente al sexo femenino, con una relación 11:1. Existe actualmente una tendencia a la disminución en esta brecha, con un aumento de la incidencia en mujeres, en probable relación al hábito tabáquico, principal factor de riesgo para la patología, junto con el alcoholismo<sup>(4,5)</sup>.

La edad media de aparición según la bibliografía consultada es entre los 55 y 65 años y la variedad histológica más frecuente es el carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado<sup>(6)</sup>. El sitio de asiento más frecuente es el plano glótico con el 59% de los casos<sup>(7)</sup>. Como tratamiento primario de estos tumores en estadio temprano (T1), se opta por el tratamiento quirúrgico o radiante, con similares tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en los estudios internacionales<sup>(8)</sup>. Desde el punto de vista nacional, no existen hasta el momento estudios que evalúen la sobrevida de este grupo de pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico retrospectivo, observacional y multicéntrico. Fueron revisadas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer glótico de estadios acorde a la Clasificación de Tumores Malignos (TNM) - T1. Se incluyeron pacientes valorados por la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas, el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, el Instituto Nacional del Cáncer (INCA) y el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) en un período de 10 años (comprendido entre el 01 de enero del 2009 hasta el 31 de diciembre del 2019). Los criterios de inclusión fueron: pacientes con cáncer de laringe T1N0M0 de topografía glótica, confirmados histológicamente y que hayan completado el tratamiento oncológico, con seguimiento mínimo de 20 meses. La muestra resultante fue de 55 pacientes.

Se registraron de la base de datos las siguientes variables de interés: sexo; edad de los pacientes; antecedentes de alcoholismo y tabaquismo; signo o síntoma motivo de consulta; fecha de diagnóstico; estadificación tumoral según esquema TNM; clasificación anatomopatológica tumoral; fecha y tipo de tratamiento primario; fecha de inicio de la radioterapia; fecha de recaída de su enfermedad; fecha de último control; fecha y causa de fallecimiento. Las fechas registradas permiten el cálculo de los tiempos que se analizan en el estudio.

Se presentan en la sección de resultados las tablas de frecuencias para la descripción de variables cualitativas, así como medidas de resumen para las variables continuas además de las representaciones gráficas correspondientes. Está presentada como medida de tendencia central la media de la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) obtenida mediante el método de Kaplan-Meier. Además, se incluyeron los valores a los 5 y a los 10 años para la SG y SLE. En el estudio, la mediana de SG y SLE no fue alcanzada. Se presenta la media como medida de tendencia central por ser sensible para detectar cambios sutiles en ésta población reducida, sabiendo que es una medida sensible a los valores extremos. Para el cálculo del tiempo de SG se tomó en cuenta el periodo que transcurrió desde el diagnóstico hasta la muerte del paciente o la finalización del periodo analizado. Por otro lado, para el cálculo de SLE fue obtenido el tiempo que transcurrió desde que se efectuó el diagnóstico hasta que se constató clínicamente la recidiva (tanto local como sistémica), persistencia de la enfermedad o el fallecimiento del paciente. El análisis de Log-Rank fue utilizado para estudiar variables con posible influencia en la sobrevida global, tomando en cuenta por las limitaciones del test, únicamente las variables que tuvieron al menos un paciente con una observación completa en el periodo de seguimiento. Son incluidos los intervalos de confianza (IC) al 95% en la descripción de los resultados tanto para el método de Kaplan-Meier como para el método de Log-Rank.

Se presentan en el estudio como variables de interés analizadas por el método de Log-Rank:

- i) sobrevida media y mediana de los pacientes fallecidos por causas oncológicas específicas (derivadas del cáncer glótico y su progresión o complicaciones inherentes a la enfermedad) en comparación con la sobrevida media y mediana de los pacientes fallecidos por causas no oncológicas.
- ii) sobrevida media de los pacientes con tumores T1a en comparación con la sobrevida media de aquellos estatificados como T1b
- iii) sobrevida media y mediana de pacientes con cánceres bien diferenciados y media de pacientes con cánceres moderadamente diferenciados
- iv) sobrevida media y mediana en pacientes con persistencia de la enfermedad en comparación con la sobrevida media de los pacientes que tuvieron control local sostenido. No se alcanzó la mediana de supervivencia en los subgrupos que no la incluyen en el análisis.

Se realizó además un análisis multivariado de Cox y se comparó en una tabla los valores obtenidos en el análisis univariado y multivariado para mayor precisión del análisis.

Las variables con un valor de  $p < 0.05$  fueron tenidas en cuenta como estadísticamente significativas. Para el procesamiento de los datos de sobrevida con Kaplan-Meier, Log-Rank y el análisis multivariado de Cox fue usado el software SPSS 29.0. Además, utilizaremos STATA (Versión 10, Stata Corp LP, 2007) para el análisis estadístico de las variables descriptivas. Las gráficas de éstas últimas se realizaron con el software STATISTICA (Versión 6, StatSoft, 2000).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizó siguiendo las pautas éticas de la Declaración de Helsinki del año 2007 y en el marco del Decreto Ley 379/008 para investigaciones con seres humanos<sup>(9)</sup> así como en la Ley 18.331 (de Protección de Datos Personales y de Acción de Habeas Data)<sup>(10)</sup>. Fue aprobado por el Comité de Ética del INCA y está inscripto en el MSP con el código 5264345.

## RESULTADOS

### DEMOGRAFÍA

#### SEXO

La patología tuvo un claro predominio en el sexo masculino con un 90.7% frente al 9.3% que correspondió al sexo femenino, con una relación 10:1 respectivamente.

#### EDAD

La edad media de aparición fue 64 años (rango de 36-89) (Figura 1). El mayor número de pacientes se ubicó entre la quinta y séptima décadas de vida, englobando el 60% de los pacientes la sexta y séptima décadas, seguida por el grupo de 50-59 años con un 20%, decayendo hacia los extremos de la vida.

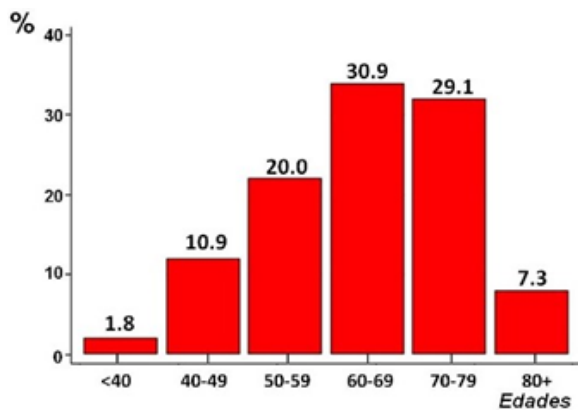


Figura 1. Distribución etaria de la muestra analizada

### FACTORES DE RIESGO

De los factores de riesgo analizados, el 96.3% de los pacientes eran tabaquistas, mientras que el 51.9% presentaban consumo elevado de alcohol.

## SÍNTOMAS AL DEBUT

El 100% de los pacientes presentó disfonía como síntoma que motivó la consulta (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

Característica	FA	FRel %	Media ± ES
Sexo	Masculino	50	90.9
	Femenino	5	9.1
Tabaquismo	52	96.3	
Alcoholismo	28	51.9	
Disfonía	55	100	
Edad (años)			64.5 ± 1.6

Abreviaturas: FA: frecuencia absoluta; FRel: frecuencia relativa; ES: error estándar  
 Fuente: Elaboración propia

## VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS DEL TUMOR

En relación con las características principales de los tumores estudiados, se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución según las características clínico-patológicas del tumor

Características	FA	FR %
8.13 años (IC95% 6.90 - 9.35). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa si comparamos las medias ( $p = 0.161$ ).		
Estadio	Ia	43 78.18
	Ib	12 21.8
Histología	Carcinoma Epidermoide	51 92.7
	Ackerman	2 3.6
	Adenocarcinoma	1 1.8
	Carcinoma Sarcomatoide	1 1.8
Grado de diferenciación	Moderadamente diferenciado	38 69
	Bien diferenciado	14 25.4
	Indiferenciado	1 1.8
	Bien a moderadamente diferenciado	1 1.8
	Pobrememente diferenciado	1 1.8

Abreviaturas: FA = Frecuencia absoluta; FR = Frecuencia relativa  
 Fuente: Elaboración propia

## ESTADIFICACIÓN T

Por amplio margen el tamaño tumoral más frecuente correspondió a T1a correspondiendo al 77.8%, mientras que el 22.2% fueron T1b. En cuanto al análisis comparativo de las curvas de sobrevida por el método de Log-Rank, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de sobrevida 10 años de los pacientes en análisis en lo que refiere al tamaño tumoral ( $p = 0.827$ ) siendo la media de sobrevida de los pacientes estadificados como T1a de 7.77 años (IC 95% 6.52 - 8.991) y de aquellos clasificados como T1b de 5.83 años (IC 95% 4.69 - 6.99). Cabe destacar que los pacientes con enfermedad T1b tuvieron un tiempo de seguimiento por debajo de los 10 años, con un total acumulado de 7 años de seguimiento (Figura 2).

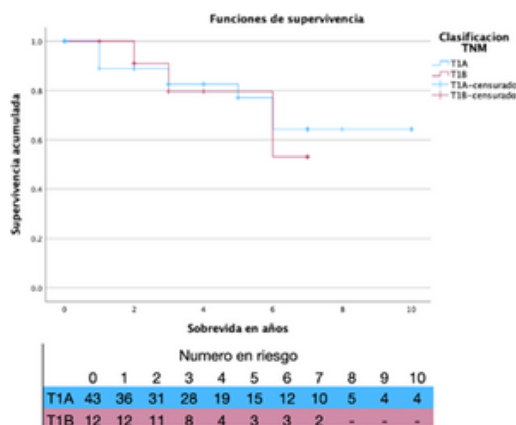


Figura 2. Sobrevida en años de los pacientes según clasificación T

## HISTOLOGÍA

El carcinoma epidermoide fue el tipo histológico más frecuente, encontrándose en el 92.6% de los casos, mientras que el tumor de Ackerman fue el segundo en frecuencia (3.8%). Además, se presentó un adenocarcinoma y un carcinoma sarcomatoide (correspondiente al 1.9% cada uno) (Figura 3).

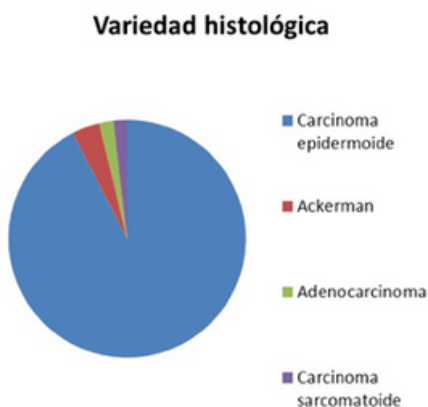


Figura 3. Distribución de los tumores según el tipo histológico

## GRADO DE DIFERENCIACIÓN

El 68.5% correspondió a un carcinoma moderadamente diferenciado, mientras que el 25.9% presentaron carcinomas bien diferenciados. Dos pacientes (3.6%) presentaron carcinomas de bajo grado de diferenciación, siendo uno de ellos indiferenciado (1.8%). Probablemente dado el bajo número de pacientes incluidos en el estudio, la sobrevida se vio influenciada negativamente en aquellos pacientes con grados histológicos bien diferenciados, con una sobrevida media de 5.97 años (IC 95% 4.03 - 7.92) y mediana de 6 años (IC 95% 5.161 a 6.839) en comparación con los moderadamente diferenciados que lograron alcanzar una sobrevida media de 8.13 años (IC 95% 6.90 - 9.35), no alcanzando la mediana de sobrevida.

## VARIABLES VINCULADAS AL TRATAMIENTO

La principal estrategia terapéutica empleada en el manejo de estos pacientes fue la radioterapia, en el 74.5% de los

pacientes, mientras sólo el 25.5% de los pacientes fueron operados.

Tabla 3. Técnica terapéutica

Tratamiento	FA	FR%	FR % Tot
Radioterapia	41		74.5
-Acelerador lineal 6 Mv	32	78.1	
-Cobalto 60 con fotones de energía 1,15 Mv	9	21.9	
Normofraccionamiento: dosis promedio 6940cGy (6600-7200) en fracciones de 70 Gy	4	-	
Hipofraccionamiento moderado de 6300 cGy en 28 fracciones de 225 Gy	3	-	
No recibieron la dosis óptima recomendada	2	-	
Cirugía	14		25.5
Laringectomía parcial	13	92.9	
-Cordectomía endoscópica transoral tipo III	8	61.5	
-Laringectomía Frontoanterior	3	23.1	
-Laringectomía Frontolateral	2	15.4	
Laringectomía total	1	7.1	

Abreviaturas: FA = Frecuencia absoluta; FR = Frecuencia relativa. FR% tot= frecuencia relativa en cuanto al tipo de tratamiento.

Fuente: Elaboración propia

## RETRASO EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO

Se evidenció una marcada diferencia a favor del tratamiento quirúrgico con un promedio de 31 días, mientras que el de la opción radiante fue de 61 días. El tiempo en meses transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la fecha de control local presentó una mediana de 52.5 meses con un RIQ de 32 y 85.5 meses. La misma medida expresada en años tuvo una mediana de 4.4 años con un RIQ de 2.7 y 7.1 años.

Tabla 4. Tiempos perdidos

Tiempos	Mediana (RIQ)
Entre diagnóstico e inicio de RT	61 (32-99) días
Entre diagnóstico y cirugía	31 (2-50) días
Entre diagnóstico y fin del tratamiento	109 (80-160) días
Entre diagnóstico y control local	4,4 (3-7) años

Abreviatura: RIQ: rango intercuartílico

Fuente: Elaboración propia

## PERSISTENCIA TUMORAL Y CONSERVACIÓN DEL ÓRGANO

Un total de 9 pacientes no lograron control de la enfermedad con el tratamiento inicial. De estos pacientes: 4 presentaron persistencia tumoral y 5 recidiva tumoral de los cuales uno tuvo metástasis a distancia, lo que determinó su fallecimiento posteriormente. De esos 9 pacientes, 8 fueron irradiados y 2 intervenidos quirúrgicamente. De los 8 que fallaron al haber sido tratados inicialmente con RT, 2 se pudieron rescatar quirúrgicamente, logrando el control de la enfermedad. De los 2 pacientes intervenidos quirúrgicamente, uno se rescató con radioquimioterapia y

el segundo se debió reintervenir, resultando ambos casos en el control de la enfermedad.

En el análisis de sobrevida, se evidenció que aquellos pacientes que no lograron el control de la enfermedad tuvieron sobrevida menor (Figura 4) con una p ultrasignificativa en el análisis univariado ( $p < 0.001$ ) por Log-Rank, siendo la media de 2.33 años para pacientes que no tuvieron control local (IC 95% 1.03 - 3.64). La mediana de sobrevida fue de 3 años (coincidente con la última observación - no es posible calcular el IC); en comparación con la media de sobrevida de 8.03 años para pacientes que tuvieron control local de su enfermedad (IC 95% 6.95 - 9.122). Esta relación no se mantuvo en el análisis multivariado por el método de Cox ( $p = 0.437$ , Tabla 6).

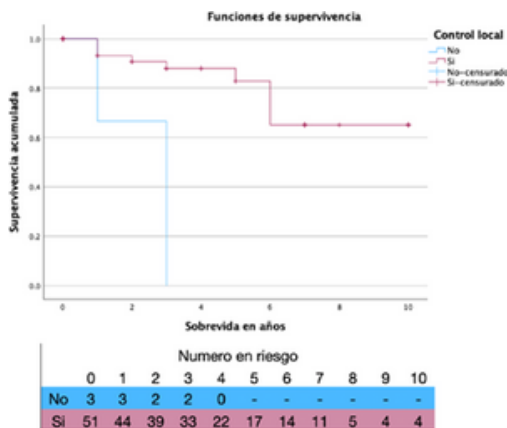


Figura 4. Supervivencia según el control local luego del tratamiento primario

**SOBREVIDA GLOBAL**

La media de SG fue de 7.706 años (IC 95% 6.63 - 8.78). A los 5 años, la SG fue de 77.5% (DE +- 7%) y del 62% (DE +- 9.8%) a los 10 años. La mediana de la SG no fue alcanzada (Figura 5).

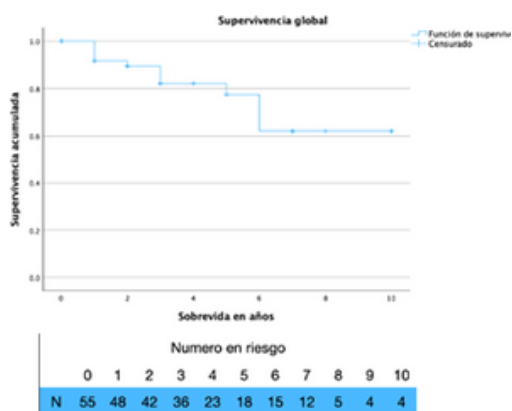


Figura 5. Sobrevida Global

En meses, la media de SG fue de 98.41 (IC 95% 84.69-112.13). En total fallecieron 12 pacientes durante el transcurso del estudio.

Se observaron diferencias cuando se comparó la sobrevida de los pacientes fallecidos por causa oncológica específica

cuando se los comparó con aquellos fallecidos por otros motivos (Figura 6) siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.046$ ).

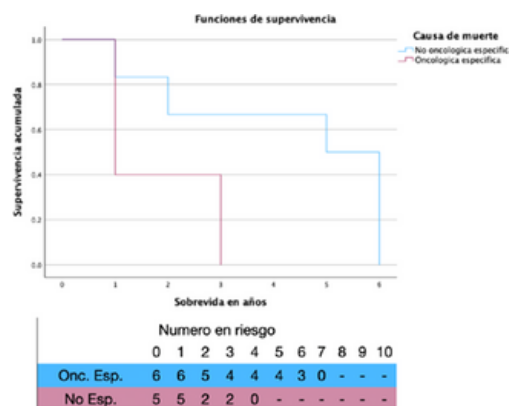


Figura 6. Sobrevida discriminada por causa de muerte

La media de sobrevida de aquellos pacientes fallecidos por causa de la enfermedad fue de 1.8 años (IC 95% 0.84 - 2.76) con una mediana de sobrevida de 1 año (coincidente con la última observación, no pudiéndose establecer el IC) mientras que aquellos pacientes que no fallecieron a causa de la enfermedad tuvieron una sobrevida mayor, siendo la media de 4.33 años (IC 95% 2.53 - 6.13) y la mediana de sobrevida de 5 años (IC95% de 2.6-7.4). Se debe mencionar que el subgrupo de pacientes fallecidos por causa oncológica fue muy pequeño ( $n = 6$ ). Aun así, la gráfica revela algunas diferencias en la sobrevida de estos pacientes. Esta diferencia no se mantuvo como estadísticamente significativa en el análisis multivariado ( $p = 0.084$ ).

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD**

La SLE para todos los pacientes correspondió al  $74.6\% \pm 7.5\%$  y  $63.1\% \pm 9.8\%$ , a 5 y 10 años respectivamente. La media de SLE fue de 7.59 años (CI 95% 6.45 - 8.74) (Figura 7). No se alcanzó la mediana de SLE.

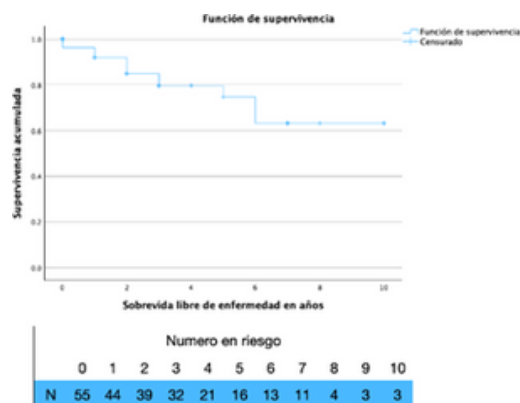


Figura 7. Curva de sobrevida libre de enfermedad de la muestra analizada



Tabla 5. Pacientes fallecidos y sus características tumorales

Característica	FA	FR %
Pacientes fallecidos	12	36.3
Pacientes fallecidos por causa no oncológica	6	10.9
Pacientes fallecidos por causa oncológica específica	5	9.1
Sexo masculino	5	100
Estadio Ia	4	80
Carcinoma epidermoide	4	80
Bien y moderado grado de diferenciación	5	100
Radioterapia	4	80
Cirugía	1	20

Abreviaturas: FA = Frecuencia absoluta; FR = Frecuencia relativa

Fuente: Elaboración propia

Tabla 6. Análisis univariado (Log Rank) y multivariado (Cox). Comparación de los valores p

	Análisis univariado (val. p)	Chi-cuadrado	GL	Análisis multivariado (val. p)	Exp (B)	IC 95% inferior	IC 95% superior
Clasificación TNM	0.827	48	1	0.934	1.064	0.244	4.636
Grado de diferenciación	0.161	1.961	1	0.901	0.908	0.196	4.195
Control local	<.001	15.103	1	0.437	2.522	0.244	26.045
Causa de muerte	0.046	3.964	1	0.084	2.728	0.873	8.524

Fuente: Elaboración propia

## DISCUSIÓN

Teniendo en consideración la limitación de una muestra de pacientes pequeña como la que se analizó, las variables sociodemográficas de nuestra muestra son comparables a lo reportado por estudios internacionales<sup>(11)</sup>, con una edad media de 64.5 años, con amplio predominio del sexo masculino, la mayoría tabaquistas y más de la mitad con antecedente de alcoholismo, aunque no descartamos que esta cifra pueda estar infravalorada por la falta de registro en las historias clínicas.

Las características tumorales también son comparables con los trabajos publicados, siendo el subtipo más frecuente T1a y la variedad histológica predominante el carcinoma epidermoide bien a moderadamente diferenciado<sup>(12)</sup>.

En cuanto a la modalidad terapéutica empleada, pensamos que el gran predominio de modalidad radiante sobre la quirúrgica se encuentra sesgado por la selección de pacientes ya que, de los 55 pacientes de la muestra, 18 (32.7%) fueron captados de centros de radioterapia (INCA y CHPR), mientras que 37 (67.3%) pacientes pertenecieron a los servicios de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas y de las Fuerzas Armadas, donde 14 fueron sometidos a la modalidad quirúrgica y 22 fueron irradiados. Esto explica que sólo el 25.5% de los pacientes se hayan operado.

En nuestra serie la media SG a 5 años del cáncer glótico T1NOMO fue ligeramente inferior a la publicada

internacionalmente, que suele aproximarse al 85 % (Tabla 7).

Tabla 7. SG a 5 años para la modalidad radiante

	Cellai et al. <sup>(11)</sup>	Adeel y col. <sup>(13)</sup>	Al-Mamgani y col. <sup>(14)</sup>
SG a 5 años con RT	77%	87%	84%

Fuente: Elaboración propia

La SLE de los pacientes irradiados en nuestra serie fue similar a la reportada en la actualización de la revisión de Cochrane realizada por Warner et al.<sup>(15)</sup> con una tasa de SLE a 5 años de 71.1%. Fue positivo por otro lado el hallazgo de que no se alcanzó la mediana de SG ni de SLE, lo que confirma que ésta enfermedad tiene una mediana de sobrevida mayor a los 10 años. Para poder observar el valor de la mediana, se deberá realizar un estudio subsecuente con un mayor tiempo de seguimiento.

Puede pensarse que la diferencia entre la SG de este estudio y los estudios internacionales, se deba a múltiples factores. Por un lado, el 5% de los pacientes fallecieron por secundarismo pulmonar, sin poder descartarse un carcinoma pulmonar sincrónico, dado que comparten factores de riesgo y no se contó con una completa valoración inicial que indicara su presencia. Al haber captado muchos pacientes en centros de radioterapia, y siendo que los mismos son referidos al finalizar la irradiación a los servicios de ORL para seguimiento, en muchos casos no se especifica la causa del deceso en las historias clínicas, lo que podría sobreestimar el porcentaje de pacientes fallecidos por causa oncológica. De todos modos, sobre los datos registrados y como hecho de interés, el grupo de pacientes fallecidos por causas oncológicas (n=6), tuvo una sobrevida marcadamente inferior a los de causa oncológica, lo que modifica levemente la SG de éstos últimos si se los considerara por separado, según consta en la Figura 6. Además, 2 de los pacientes irradiados no recibieron la dosis óptima establecida de radioterapia (datos no mostrados), sin poder determinar con claridad el motivo (evolución desfavorable, complicaciones del tratamiento, abandono del mismo u otro). No se puede descartar que la sobrevida de los pacientes en el trabajo también se vio afectada por factores vinculados al sistema de atención, donde podemos incluir la demora en el inicio del tratamiento y la experiencia del centro asistencial, de importancia por su carácter modificable, que nos proporciona una oportunidad para futura mejora de la sobrevida de estos pacientes. El estudio realizado por Cheraghlou et al.<sup>(16)</sup>, que incluyó 5.627 pacientes, demostró un marcado empobrecimiento pronóstico en aquellos pacientes que tuvieron un retraso en el inicio del tratamiento mayor a 100 días desde el diagnóstico. El estudio halló una mediana de 109 días entre

diagnóstico y fin de tratamiento, según consta en **Tabla 4**. Una potencial causa de mayor retraso en el inicio del tratamiento radiante sería cuando el diagnóstico es realizado por ORL y posteriormente derivado al servicio de radioterapia.

Estos aspectos operativos que el actual sistema de salud plantea requieren ser analizados en forma apropiada, no obstante, los autores consideran que el trabajo en policlínicas multidisciplinarias son una estrategia que contribuye para mejorar estos tiempos, lo que pensamos se vería reflejado en un mejoramiento de la sobrevida. La investigación realizada por Chen et al.<sup>(17)</sup>, que incluyó una muestra de 11.446 pacientes, al igual que la anteriormente mencionada por Cheraghlou et al.<sup>(16)</sup>, coincidieron en que se obtienen resultados significativamente peores en la sobrevida de los pacientes asistidos en centros con bajo volumen de pacientes. Teniendo en cuenta que Uruguay es un país con una población reducida, y en consecuencia con bajo volumen de pacientes con cáncer glótico precoz, podría considerarse acertado la derivación a centros de referencia, en el cuál se centren los pacientes con esta patología específica de forma de mejorar los resultados quirúrgicos de los mismos.

Hasta el momento según la búsqueda bibliográfica realizada previamente, el presente es el único estudio que evalúa a nivel del Uruguay la sobrevida del cáncer de laringe glótico estadio T1-NOMO. Sin embargo, debemos enumerar las limitaciones del mismo. En primer lugar, el tamaño muestral es pequeño, por lo que debemos ser cautos en las posibles conclusiones a extraer. Desde el punto de vista metodológico, la mediana de sobrevida no fue alcanzada en la mayoría de los subgrupos analizados. Se sabe que la media que es más sensible a valores extremos, pero por su valor descriptivo fue utilizada como medida de tendencia central. Algunos factores epidemiológicos relacionados a los pacientes como el tabaquismo, alcoholismo, o la presencia del virus de papiloma humano no pudieron ser analizados por la falta de registro en la base de datos lo que puede considerarse una debilidad del estudio. Hay factores relacionados con el tumor como el tamaño y el compromiso de la comisura anterior que podrían tener injerencia pronóstica<sup>(18)</sup> pero que no fueron contemplados. Sería de particular interés contar con una muestra similar proveniente del subsistema mutual-privado uruguayo, para contrastar sus resultados con los aquí presentados, provenientes del medio hospitalario público. Finalmente, no se obtuvo la explicación sobre la decisión en la elección del tratamiento, lo cual podría determinar la aparición de un sesgo de selección del paciente, que limitaría la capacidad para comparar los resultados entre los grupos que reciben diferentes modalidades de tratamiento.

## COMPARACIÓN DEL ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO

Los resultados del análisis multivariado de Cox (**Tabla 6**) muestran que ninguna de las variables consideradas -el valor de la prueba de ómnibus fue de  $p = 0.388$ - (Clasificación TNM, Grado de Diferenciación, Control Local y Causa de Muerte), mostraron asociación significativa con la supervivencia después de ajustar por otras variables en el modelo. Dado el reducido tamaño muestral, los intervalos de confianza asociados con cada coeficiente fueron notoriamente amplios. Esto sugiere una incertidumbre significativa en las estimaciones realizadas. Este fenómeno podría atribuirse a la limitada cantidad de observaciones de eventos de interés y la consecuente variabilidad en los datos. Se concluye entonces que las variables que fueron analizadas a través del análisis multivariado no parecen aportar de manera significativa a la explicación de la variabilidad en la supervivencia observada. En futuros estudios con mayor número de pacientes, podrían analizarse las mismas u otras variables de interés para lograr un modelo que con mayor certeza describa los resultados observados.

## CONCLUSIONES

Asumiendo las limitaciones que implica analizar una muestra pequeña, la media de SG y SLE del cáncer de laringe T1N0 en nuestro medio mostrarían un perfil comparable a la reportada en la bibliografía internacional, remarcando la eficacia de la radioterapia como modalidad terapéutica en el tratamiento de esta enfermedad en el Uruguay. Cabe destacar que no se alcanzó en los 10 años de seguimiento la mediana de SG ni de SLE. Se necesita un estudio con seguimiento más prolongado para observar dicha medida de tendencia central en esta enfermedad. Una mejor coordinación terapéutica con la cirugía podría optimizar los resultados obtenidos.

**Sobrevida del cáncer glótico en estadio inicial en 4 centros hospitalarios de Uruguay**  
**Della Santa MV, Lorenzo F, Rivero M, Munyo A, Ferrer J, Mendoza I, Borche G, D`Albora R, Notejane Á, Ronco A.**  
 DOI: 10.25184/anfamed2024v11n1a5

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Megwalu UC, Panossian H. Survival Outcomes in Early Stage Laryngeal Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(6):2903-2907.
- Escajadillo J. Oídos, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello. 2ª ed. México, El Manual Moderno, 2002.
- Baird BJ, Sung CK, Beadle BM, Divi V. Treatment of early-stage laryngeal cancer: A comparison of treatment options. *Oral Oncol.* 2018;87:8-16. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.09.012
- De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, et al. Supraglottic and glottic carcinomas: epidemiologically distinct entities?. *Int J Cancer.* 2004;112(6):1065-1071. doi:10.1002/ijc.20501
- De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of laryngeal cancer: an exploratory factor analysis in Uruguayan men. *Int J Cancer.* 2007;121(5):1086-1091. doi:10.1002/ijc.22765
- Zbären P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck.* 2007;29(1):26-32. doi:10.1002/hed.20502
- Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C. V Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay. Periodo 2012-2016 [Internet]. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2020. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/V-Atlas-de-Incidencia-del-Cancer-en-el-Uruguay-Periodo-2012-2016-uc250>. Citado el 16/01/2021.
- Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, Aires FT, Cernea CR. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1):11900. doi:10.1038/s41598-018-30218-x
- Uruguay. Poder Judicial. Decreto de Ley N° 379/008. Investigaciones con seres humanos. *Diario Oficial n° 27547 (14 agosto 2008):415-A*
- Uruguay. Poder Judicial. Ley No 18.331. Protección de datos personales y acción de "Habeas Data". *Diario Oficial n° 27549 (18 agosto 2008):437-A*.
- Cellai E, Frata P, Magrini SM, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(5):1378-1386. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.018
- Canis M, Ihler F, Martin A, Matthias C, Steiner W. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. *Head Neck.* 2015; 37(6):889-895. doi:10.1002/hed.23688
- Adeel M, Faisal M, Rashid A, et al. Outcomes of definitive radiotherapy for early laryngeal cancer in terms of survival and patterns of failure. *J Laryngol Otol.* 2019; 133(12):1087-1091. doi:10.1017/S0022215119002433
- Al-Mamgani A, van Rooij PH, Woutersen DP, et al. Radiotherapy for T1-2N0 glottic cancer: a multivariate analysis of predictive factors for the long-term outcome in 1050 patients and a prospective assessment of quality of life and voice handicap index in a subset of 233 patients. *Clin Otolaryngol.* 2013; 38(4):306-312. doi:10.1111/coa.12139
- Warner L, Chudasama J, Kelly CG, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ; 2014(12):CD002027. Doi:10.1002/14651858.CD002027.pub2
- Cheraghlou S, Kuo P, Judson BL. Treatment delay and facility case volume are associated with survival in early-stage glottic cancer. *Laryngoscope.* 2017; 127(3):616-622. doi:10.1002/lary.26259
- Chen AY, Pavluck A, Halpern M, Ward E. Impact of treating facilities' volume on survival for early-stage laryngeal cancer. *Head Neck.* 2009; 31(9):1137-1143. doi:10.1002/hed.21072
- Porras Alonso E, Vilaseca González I, García Teno M, et al. Tumores glóticos precoces con afectación de la comisura anterior. Revisión bibliográfica y documento de consenso. Comisión de cabeza y cuello y base de cráneo. SEORL-CCC. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2020. doi:10.1016/j.otorri.2020.02.008

**Nota del editor:** El editor responsable por la publicación del presente artículo es Enrique Barrios.

**Nota de contribución autorial:** María Valentina Della Santa: Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción. Federico Lorenzo: Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica. Miléxys Rivero: Recolección de datos, redacción. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica. Andrés Munyo: Revisión crítica. Joaquín Ferrer: Diseño, análisis, interpretación de resultados, redacción. Ineirís Mendoza: Concepción, diseño, ejecución. Germán Borche: Revisión crítica. Ricardo D`Albora: Revisión crítica. Álvaro Notejane: Revisión crítica. Álvaro Ronco: Análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

**Nota de disponibilidad de datos:** El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio se encuentran disponibles en la Unidad Académica Radioterapia HC. [oncograd@hc.edu.uy](mailto:oncograd@hc.edu.uy)