



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTADE DE CIENCIAS DA SAUDE

MESTRADO EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA

ESPECIALIDADE EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Curso académico 2020 – 2021

TRABALLO DE FIN DE MESTRADO

Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente a tratamiento con quimioradioterapia.

Lara M^a Mejuto Torreiro

1 de Xullo de 2021

TÍTULO: Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente a tratamiento con quimiorradioterapia.

TITLE: Survival outcomes of advanced oropharynx cancer (III-IV) treated with surgery versus chemoradiotherapy.

TÍTULO: Supervivencia dos tumores avanzados de orofarinxe (III-IV) tratados con cirurxía fronte ó tratamento con quimiorradioterapia.

TUTORA: Sonia Pértega Díaz.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS	8
Objetivo principal:.....	8
Objetivos secundarios:	8
HIPÓTESIS	8
Hipótesis nulas:.....	8
Hipótesis alternativas:.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
Ámbito de estudio.....	9
Periodo de estudio	9
Tipo de estudio	9
Estrategia de búsqueda bibliográfica	9
Criterios de inclusión.....	10
Criterios de exclusión.....	11
Selección de la muestra	11
Manejo habitual de los pacientes.....	11
Tamaño muestral.....	13
Mediciones.....	13
Análisis estadístico:.....	14
Aspectos ético-legales.....	15
RESULTADOS.....	16
Características sociodemográficas, factores de riesgo y tiempo de evolución	16
Características tumorales.....	19
Supervivencia global	23
Supervivencia global tras el diagnóstico según la presencia de HPV.	24
Supervivencia global tras el diagnóstico según diferentes variables:	24
Supervivencia cáncer-específica:	30
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES.....	41
AGRADECIMIENTOS.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS	45

SIGLAS:

RT: radioterapia.

QT: quimioterapia.

QTRT: quimioradioterapia.

VPH: virus papiloma humano.

TOUSS: transoral ultrasonic surgery.

EE: Error estándar.

HR: hazard ratio.

IC: intervalo de confianza.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide de orofaringe es una entidad de carácter maligno, que representa entre el 10 y el 15% de los tumores malignos de cabeza y cuello. Surge de la mucosa que recubre la orofaringe, un área anatómica amplia que incluye la base de lengua, amígdala palatina, paladar blando y paredes faríngeas siendo las dos primeras localizaciones las más habituales^{1, 2}.

El principal síntoma de debut es el dolor faríngeo persistente a pesar de tratamiento conservador. Otros síntomas comunes son otalgia refleja, odinofagia, disfagia, trismus o carraspera^{3, 4}.

Como vemos, son tumores ubicuos en una amplia zona anatómica lo que exige una exploración física sistemática y minuciosa, ya que se tratan de neoplasias localmente agresivas, con alta tasa de metástasis linfáticas, lo que condiciona que se suelen diagnosticar en estadios avanzados¹.

Los factores clásicos de riesgo en esta patología son el alcohol y el tabaco^{2, 5-7}. Sin embargo, en las últimas décadas, pese a una disminución de estos hábitos tóxicos en la población y una tendencia a la baja de los tumores malignos de cabeza y cuello en general^{8, 9}, el carcinoma de orofaringe no sólo no ha disminuido, sino que ha aumentado su incidencia⁹. Esto se debe a la identificación de un nuevo factor carcinogénico: el virus de papiloma humano (VPH), especialmente la cepa VPH-16^{3, 4, 6, 8}, presente en el 87% de los casos tumores VPH positivos¹⁰. Se cree que aproximadamente cada año surgen en todo el mundo 29.000 de tumores de orofaringe debido a la infección de VPH, lo que supone un 30% de los tumores en dicha localización. El estudio realizado por Mena et al.¹¹, con datos del Institut Català d'Oncologia (ICO), sugiere que los tumores de orofaringe ligados a VPH han aumentado drásticamente en nuestro país entre 2003 y 2017, afirmación apoyada por los datos poblacionales registrados.

El VPH muestra una prevalencia bimodal, con dos picos de incidencia entre los 30-34 años, y los 60-64 años. Presentan una mayor incidencia en varones respecto a mujeres, así como en sujetos de origen caucásico, con una media de edad cada vez menor.

Múltiples evidencias sugieren que en el año 2030 los tumores de orofaringe ligados a VPH serán la forma predominante⁵.

El tumor primario, las metástasis ganglionares cervicales y a distancia, son comúnmente estadiados según el sistema planteado por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC)*¹². En su octava y última edición establece dos sistemas de estadiaje independiente para los tumores de orofaringe según se identifique la presencia de VPH o no. Este documento se puede visitar en la referencia bibliográfica adjunta¹².

Basado en ello, la *National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)* en su más reciente guía clínica de práctica y manejo de oncología de Cabeza y Cuello de marzo de 2021, establece un algoritmo terapéutico en el que el primer cribado no es el TNM, si no la presencia de VPH en el tumor, realizando dos algoritmos terapéuticos¹³.

En esta edición planteada por la *National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers*, se establece que existe un mejor pronóstico de los tumores ligados al VPH¹³.

Diversos estudios y metaanálisis muestran que los pacientes con tumores de orofaringe VPH presenta una supervivencia específica mayor que aquellos VPH negativo¹⁴. Un estudio llevado a cabo por Hess et al.¹⁵, sugiere que se debe a que hay una menor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes VPH-.

La selección de tratamiento, entre un enfoque no quirúrgico para preservación de órganos, tales como la quimioterapia y radioterapia (QT y RT), o la cirugía primaria (TOUSS o técnicas de resección más extensas) debe optimizar la eficacia y reducir los riesgos a largo plazo y preservar la función orofaríngea básica, como la deglución y la protección de las vías respiratorias ^{4,16,17}.

En pacientes con cáncer de orofaringe VPH positivo, los datos de diferentes estudios sugieren resultados funcionales y de supervivencia similares entre la QTRT y la cirugía, aunque depende de la cohorte y el centro. Así, Díaz-Molina et al¹, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en Oviedo, establece que en estadios avanzados los resultados oncológicos y funcionales son pobres, hecho que justifica que se combinen varias estrategias terapéuticas. Entre las modalidades terapéuticas utilizadas está la RT, la QTRT y la cirugía (con o sin RT complementaria)¹. El motivo por el cual se asocia tras la cirugía tratamiento adyuvante con RT o QT es debido a la presencia de resultados anatomopatológicos de mal pronóstico como, genes positivos, invasión extracapsular en ganglios linfáticos, múltiples ganglios metastatizados, estadios T3-T4, invasión perineural o linfovascular¹⁸.

Así, como vemos, la supervivencia en estos pacientes depende del estadio de la enfermedad y comorbilidades asociadas del paciente, siendo la presencia de VPH-16, un factor pronóstico a tener en cuenta ^{3,4,8}.

Es por esta razón que se plantea este estudio, para establecer qué tratamiento (cirugía o QTRT) presenta mayor supervivencia a cinco años en estos pacientes. Secundariamente, se explorará si el VPH-16 supone un factor a tener en cuenta en la elección de tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Comparar la supervivencia global a 5 años de los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de la orofaringe, en estadio III-IV, sometidos a tratamiento QTRT, con la de aquellos pacientes tratados con cirugía o cirugía y RT/QTRT postoperatoria en el Servicio de Otorrinolaringología (ORL) del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC).

Objetivos secundarios:

Analizar, en pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de orofaringe localmente avanzados (estadios III y IV), en función de su manejo terapéutico (QTRT vs. cirugía ó cirugía+ RT/ QTRT):

- La supervivencia causa específica.
- La implicación pronóstica del HPV, en términos de supervivencia global y supervivencia cáncer-específica.

HIPÓTESIS

Hipótesis nulas:

- El pronóstico de pacientes con carcinoma epidermoide en orofaringe en estadios avanzados (III y IV) no varía según el tratamiento recibido (QTRT vs. cirugía ó cirugía + RT/QTRT).
- La implicación del HPV en el pronóstico de pacientes con carcinoma epidermoide en orofaringe en estadios avanzados (III y IV) no varía según el tratamiento recibido (QTRT vs. cirugía ó cirugía + RT/QTRT).

Hipótesis alternativas:

- El pronóstico de pacientes con carcinoma epidermoide en orofaringe en estadios avanzados (III y IV) es diferente según el tratamiento recibido (QTRT vs. cirugía ó cirugía+RT/QTRT).
- La implicación del HPV en el pronóstico de pacientes con carcinoma epidermoide en orofaringe en estadios avanzados (III y IV) varía según el tratamiento recibido (QTRT vs. cirugía ó cirugía+RT/QTRT).

MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito de estudio

Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Periodo de estudio

El estudio incluye aquellos pacientes tratados de carcinoma epidermoide de orofaringe en estadio avanzado (III-IV), entre enero del 2005 y diciembre del 2020, ambos meses incluidos.

Tipo de estudio

Estudio analítico, observacional, de cohortes, retrospectivo.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos del campo de Ciencias de la Salud, utilizando las palabras clave y la estrategia de búsqueda que se especifican a continuación.

En la base de datos **Medline/PubMed** se buscaron artículos de metaanálisis, revisiones, revisiones sistemáticas, libros/documentos y artículos originales. Se acotó la búsqueda de la siguiente manera:

- Estrategia de búsqueda:

("Oropharyngeal Neoplasms"[Mesh] OR Oropharyngeal*[TITLE]) AND ("Papillomaviridae"[Mesh] OR Papillo*[TITLE]) AND ("Chemotherapy"[Mesh] OR Chemother*[TITLE] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR Radiother*[TITLE] OR "Surgical"[Mesh] OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR Surg*[TITLE]).

- Periodo de publicación: últimos 10 años (2011-2021)
- Idiomas: español e inglés.
- Especie: humanos.
- Resultados: 30.

Los artículos seleccionados fueron almacenados y organizados en Zotero®.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con un tumor primario de orofaringe tratados entre enero del 2005 y diciembre del 2020: carcinoma epidermoide en estadio III y IV según el sistema de estadiaje de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC)*⁵:

- HPV- negativo: T1-2-3, N1, M0 (E/III); T3, N0, M0 (E/III); T4a N0, M0 (E/IVA), T1-2-3-4a, N2, M0 (E/IVa), cualquier T, N3, M0 (E/IVb); T4b, cualquier N, M0 (E/IVb).
 - HPV- positivo: T0-1-2-3-4, N3, M0 (E/IV), T4, N0-1-2-3, M0 (E/III).
- Pacientes que han completado tratamiento con QTRT o han sido sometidos a tratamiento quirúrgico, seguido o no de RT o QTRT en el CHUAC durante el periodo de entre enero del 2005 y diciembre del 2020.

Criterios de exclusión

No se incluyeron en el estudio:

- Pacientes que hubiesen padecido otra neoplasia maligna previamente.
- Pacientes que abandonaron el seguimiento clínico.
- Pacientes que recibieron tratamiento paliativo.
- Pacientes sometidos a RT sin tratamiento quirúrgico.
- Pacientes inicialmente tratados con QTRT y sometidos posteriormente a cirugía.

Selección de la muestra

Se incluyeron todos los pacientes que, de forma consecutiva, durante el periodo de estudio, cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

Manejo habitual de los pacientes

El clasificar un tumor de orofaringe como estadio III o IV, puede surgir tras la combinación de diferentes T y N, y en esta localización anatómica en

particular, es también necesario conocer si está presente el VPH. En caso de desconocer este dato, el estadiaje y tratamiento se plantea como si fuera VPH-.

De esta manera, todo paciente con patología oncológica de cabeza y cuello se debate en una sesión clínica: el Comité Oncológico de cabeza y cuello. En él, se realiza una valoración conjunta junto con el servicio de Cirugía Maxilofacial, Radioterapia, Oncología, Radiología y Anatomía Patológica, con el fin de consensuar la mejor opción terapéutica para el paciente.

Los Otorrinolaringólogos, como cirujanos, pueden desestimar en algunos casos el abordaje quirúrgico, bien porque su experiencia y destreza no permite alcanzar el resultado deseado, o por qué se da alguno de los siguientes casos:

- T4: con invasión medial de los músculos pterigoideos, invasión amplia del paladar duro, invasión de la base de cráneo o que el tumor englobe la arteria carótida.
- N3b: invasión extracapsular de ganglios linfáticos que implique la invasión circunferencial de los grandes vasos (arteria carótida y vena yugular) o la fijación a planos profundos/estructuras no disecables.

Por otro lado, hay que considerar las comorbilidades asociadas al paciente que supongan que un riesgo anestésico, intraoperatorio y postoperatorio, en los cuales no estaría indicada la cirugía.

Esos casos son subsidiarios de realizar un tratamiento médico con QTRT.

En el resto de los casos, siempre siendo necesario individualizar y consensuar en comité clínico, los pacientes pueden optar por ambas opciones.

Tamaño muestral

Según datos del propio Servicio de Otorrinolaringología del CHUAC, en el periodo de estudio se han diagnosticado n=181 pacientes con carcinoma de orofaringe en estadio III/IV, de los cuales n=102 han sido intervenidos quirúrgicamente como primera opción terapéutica y n=79 sometidos a QTRT. La supervivencia a 5 años de este tipo de tumores se estima en torno a un 40%-50% en función del estadio, según datos del propio servicio.

Con estos datos, un tamaño muestral de n=181 pacientes, se estimó que pueda permitir detectar como estadísticamente significativos valores de hazard ratio $\geq 1,9$ asociados al tratamiento con QTRT, con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%¹⁹.

Mediciones

De cada paciente incluido en el estudio se han recogido las siguientes variables:

- ❖ Variables sociodemográficas: edad al diagnóstico (años), sexo (femenino o masculino).
- ❖ Comorbilidades: hábitos tóxicos (tabaco – cigarrillos/día- y alcohol – U.B.E. –). La Unidad de Bebida Estándar o U.B.E. equivale a 10 gramos de alcohol.
- ❖ Características del tumor:
 - Tipo histológico.
 - Presencia o no de VPH.
- ❖ Características de la enfermedad ganglionar cervical:
 - Número de ganglios afectados.
 - Bilateralidad (ambos hemicuellos afectados).

- ❖ Estadificación TNM clínica y patológica de los pacientes según la *American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC)*.
- ❖ Fecha de diagnóstico.
- ❖ Tratamiento quirúrgico (si/no).
- ❖ Fecha de cirugía.
- ❖ QTRT (si/no). Se registró si se recibió como tratamiento primario o como tratamiento complementario tras la cirugía.
- ❖ Características de la cirugía:
 - Resección del tumor primario: resección, faringectomía, laringectomía parcial, glosectomía, y transoral ultrasonic surgery (TOUSS).
 - Abordaje de la enfermedad cervical ganglionar: vaciamiento funcional unilateral, bilateral o vaciamiento cervical radical.
- ❖ Éxito en el seguimiento (si/no).
- ❖ Fecha y causa de éxito.
- ❖ Fecha de último contacto. Se cerró el seguimiento de los pacientes en octubre 2020.

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas, de forma global y según el tratamiento recibido (QTRT vs. Cirugía ó Cirugía+QTRT). En cada grupo, se compararon los pacientes según la presencia o no del VPH. Las variables cuantitativas se expresan como media±desviación estándar y mediana. Las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes.

Se compararon las características basales de los pacientes según el abordaje terapéutico. La normalidad de los datos se evaluó mediante la

prueba de Kolmogorov-Smirnov y la igualdad de varianzas usando la prueba de Levene. La comparación de medias entre dos grupos se realizó mediante la prueba t de Student o test de Mann-Whitney según procediese. La comparación de medias entre más de dos grupos se abordó con la prueba ANOVA o test Kruskal-Wallis. Para la comparación de porcentajes se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

La supervivencia global se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier, evaluando las diferencias entre grupos mediante el test de log-rank. Se realizó un análisis multivariante de regresión de Cox para determinar el impacto del abordaje terapéutico en el pronóstico, tras ajustar por potenciales factores de confusión. El análisis de la supervivencia tumor-específica se analizó mediante modelos de riesgos competitivos, considerando la muerte por otra causa como un riesgo que compite con la mortalidad cáncer-relacionada. Se estimó la incidencia acumulada de éxitus por cáncer en el seguimiento, comparándose entre grupos mediante el test de log-rank modificado²⁰. Finalmente, se realizó un análisis multivariante mediante el modelo propuesto por Fine y Gray²¹.

Los análisis se realizaron con el software SPSS® 25.0 y R 4.0.5 para Windows. Todos los tests se realizaron con un planteamiento bilateral, considerándose significativos valores de $p < 0,05$.

Aspectos ético-legales

El estudio se realizó tras su aprobación por el Comité de Investigación de A Coruña-Ferrol (Anexo 1). Se respetaron los principios establecidos por la Declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo y la normativa actualmente vigente en materia de salud, investigación y protección de datos que resulta aplicable a este estudio.

Toda la información que es necesaria para la realización de este estudio se obtuvo, de forma seudonimizada, de la base de datos de seguimiento

clínico de pacientes del Servicio de Otorrinolaringología del CHUAC, almacenada bajo control y gestión corporativa por la Subdirección de Información del Área Sanitaria de A Coruña-Cee (Sistema Inteligente de Monitorización, SIMON). Los datos fueron facilitados al equipo investigador seudonimizados, cumpliendo con los requisitos establecidos por la Disposición Adicional 17ª (Tratamiento de datos de salud) de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos y garantía de los derechos digitales.

Se adoptaron todas las medidas técnicas y organizativas necesarias para garantizar una seguridad adecuada en el desarrollo de esta investigación, acorde a los requisitos exigidos por el Reglamento General de Protección de Datos y la LO 3/2018.

RESULTADOS

Características sociodemográficas, factores de riesgo y tiempo de evolución

En la **Tabla 1** se muestran los datos demográficos, la prevalencia de hábito tabáquico y enólico y el tiempo de síntomas de los pacientes incluidos, de forma global y según el abordaje terapéutico.

Se incluyeron un total de 201 pacientes, con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide, estadio III y IV, ubicado en orofaringe. De estos, 180 eran varones (89,6% de la muestra), y 21 mujeres (10,4%). Esta distribución fue similar entre ambos grupos de tratamiento (en el grupo quirúrgico el 88,1% eran varones, mientras que el grupo de QTRT/RT este porcentaje era del 91,3%), sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,456$).

La media de edad del conjunto de pacientes fue de $59,6 \pm 9,1$ años, con una mediana de 59 años. En el grupo de pacientes tratados primariamente con cirugía la media fue de $58,4 \pm 8,8$ años, con una mediana de 58, y en el caso de los tratados con QTRT/RT $61,0 \pm 9,2$ AÑOS, con una mediana de 60,5 años ($p=0,046$).

El hábito tabáquico se registró como no fumador (11,5%), fumador (63%) y exfumador, entendiéndose como más de 1 mes sin fumar (25,5%), manteniendo proporciones similares en ambos grupos de tratamiento, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,946$). De igual manera se estudió el hábito enólico, distinguiendo entre no bebedores (19,8%), bebedores ocasionales (14,7%), bebedores no complicados (grupo mayoritario con 80 pacientes de la muestra total, representando el 40,6%), bebedores complicados (11,7%) y exbebedores (13,2%). Estas proporciones se mantuvieron entre ambos grupos terapéuticos sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,478$).

El tiempo de evolución, que viene definido por los meses previos al diagnóstico con síntomas, fue de $2,87 \pm 2,63$ meses, con una mediana de 2 meses. No se observaron diferencias en el tiempo medio de evolución entre ambos grupos (3,0 vs. 2,7 meses; $p = 0,413$).

Tabla 1. Características sociodemográficas, factores de riesgo y tiempo de evolución de los pacientes incluidos, según el abordaje terapéutico.

	Total n=201		Cirugía ó Cirugía + QTRT n=109		QTRT ó QTRT+Cirugía n=92		p
	n	%	n	%	n	%	
Edad							0,046
Media±DT	59,6±9,1		58,4±8,8		61±9,2		
Mediana	59		58		60,5		
Sexo							0,456
Hombre	180	89,6%	96	88,1%	84	91,3%	
Mujer	21	10,4%	13	11,9%	8	8,7%	
Hábito tabáquico							0.946
No fumador	23	11,5%	13	12%	10	10,9%	
Fumador	126	63%	67	62%	59	64,1%	
Exfumador	51	25,5%	28	25,9%	23	25%	
Consumo de alcohol							0.478
No bebedor	39	19,8%	22	20,4%	17	19,1%	
Bebedor ocasional	29	14,7%	16	14,8%	13	14,6%	
Bebedor no complicado	80	40,6%	44	40,7%	36	40,4%	
Bebedor complicado	23	11,7%	9	8,3%	14	15,7%	
Ex bebedor	26	13,2%	17	15,7%	9	10,1%	
Tiempo de evolución (meses)							0,413
Media±DT	2,9±2,6		3±2,8		2,7±2,4		
Mediana	2		2		2		

Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimioradioterapia.

Características tumorales

En la **Tabla 2** se muestran los datos referentes a las características tumorales, como el TNM clínico, estadio clínico, presencia del VPH y su localización.

En cuanto a la clasificación TNM, los pacientes T2 y T3 fueron los más frecuentes, con 65 pacientes cada uno (32,3%). Los T2 fueron los mayoritariamente operados, representando un 42,2% de la muestra del grupo quirúrgico, con 46 pacientes. En el caso del grupo de QTRT, los T3 fueron los más frecuentes, suponiendo un 40,2% de la muestra, con 37 pacientes.

Los pacientes N2b, fueron los más frecuentes en la muestra global y en la submuestra de cada grupo, siendo respectivamente el 32,3%, 37,2% y 26,1%.

Así mismo, el estadio IVa fue el más repetido, siendo un total de 133 pacientes (66,2%) los ubicados en él, de los cuales 73 fueron sometidos a cirugía (siendo el 67% de la muestra de este grupo terapéutico) y 60 de los pacientes tratados con QTRT (suponiendo el 65,2%).

La presencia de metástasis fue anecdótica en 2 pacientes, los cuales fueron tratados con QTRT.

La distribución más frecuente fue la de amígdala palatina, con un 44,8% de los casos (90 pacientes), los cuales fueron más frecuentemente tratados con QTRT (51,1%), seguido en frecuencia por base de lengua (36,3%), que en su mayoría se trataron con cirugía (42,2%).

Tan solo la muestra de 34 pacientes se sometió a estudio para detección del VPH, encontrando que 15 (44%) de ellos eran positivos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en esta prevalencia en ambos grupos terapéuticos (38,9% vs. 50%; $p=0,515$).

De los 109 pacientes tratados quirúrgicamente, se sometieron a una resección aislada del tumor 39 casos (35,8%), se realizó técnica parcial de laringectomía en 9 ocasiones (8,3%), TOUSS en 9 ocasiones (8,3%), abordaje mediante faringectomía (abordaje externo) en 3 (2,8%), laringectomía total 13 (11,9%), mandibulectomía + resección 7 (6,4%), laringectomía total + glosectomía 10 (9,2%). La realización de vaciamiento cervical fue necesaria en la mayoría de los pacientes, ejecutando un funcional unilateral en 23 casos (21,1%), funcional bilateral en 43 casos (39,4%), radical unilateral en 9 casos (8,6%), funcional unilateral + radical unilateral en 28 casos (25,6%) y radical bilateral en 3 casos (2,8%). Precisaron tratamiento complementario 66 pacientes, de los cuales 40 (36,7%) fueron tratados con RT con intención radical, 1 paciente (0,9%) con QT con intención radical, 22 pacientes (20,2%) con QTRT concomitante, y 3 (2,8%) con QTRT adyuvante (**Tabla 3**).

Tabla 2. Características tumorales en los pacientes incluidos, según el abordaje terapéutico.

	Total n=201		Cirugía ó Cirugía + QTRT n=109		QTRT ó QTRT+Cirugía n=92		p
	n	%	n	%	n	%	
cT							-
T1	20	10%	18	16,5%	2	2,2%	
T2	65	32,3%	46	42,2%	19	20,7%	
T3	65	32,3%	28	25,7%	37	40,2%	
T4a	48	23,9%	17	15,6%	31	33,7%	
T4b	3	1,5%	0	0%	3	3,3%	
cN							
N0	35	17,4%	15	13,8%	20	21,7%	
N1	40	19,9%	25	22,9%	15	16,3%	
N2a	13	6,5%	8	7,3%	5	5,4%	
N2b	65	32,3%	41	37,6%	24	26,1%	
N2c	40	19,9%	18	16,5%	22	23,9%	
N3	8	4%	2	1,8%	6	6,5%	
cM							0,208
M0	199	99%	109	100%	90	97,8%	
M1	2	1%	0	0%	2	2,2%	
Estadio clínico							-
III	55	27,4%	34	31,2%	21	22,8%	
IVa	133	66,2%	73	67,0%	60	65,2%	
IVb	11	5,5%	2	1,8%	9	9,8%	
IVc	2	1%	0	0%	2	2,2%	
VPH							0,515
No determinado		83%					
Determinado	34	17%					
Positivo	15	44%	7	38,9%	8	50%	
Negativo	19	56%	11	61,1%	8	50%	
Localización							
Paladar	25	12,4%	15	13,8%	10	10,9%	
Amígdala	90	44,8%	43	39,4%	47	51,1%	
Base de lengua	73	36,3%	46	42,2%	27	29,3%	
Pared lateral faríngea	7	3,5%	4	3,7%	3	3,3%	
Pared posterior faríngea	3	3%	1	0,9%	5	5,4%	

Tabla 3. Descripción de la intervención quirúrgica en los pacientes tratados con cirugía.

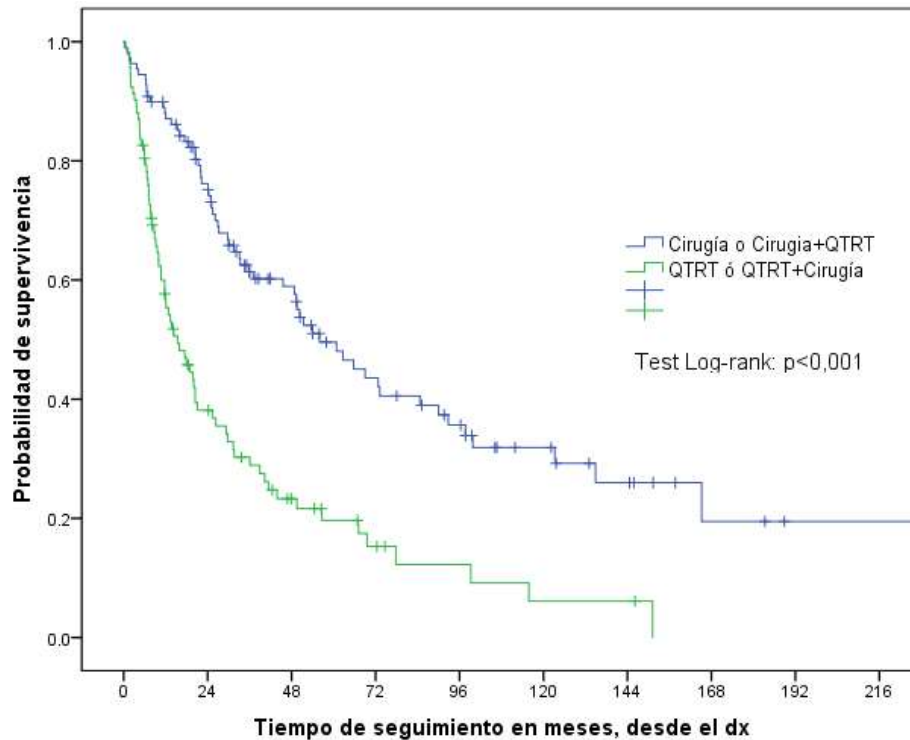
	n	%
Tratamiento inicial		
Cirugía	32	29,4%
Cirugía + RT	44	40,4%
Cirugía + QTRT	33	30,3%
Técnica quirúrgica		
Resección	56	51,4%
Técnica parcial de laringectomía	9	8,3%
TOUSS	9	8,3%
Faringuectomía	3	2,8%
LT	13	11,9%
Mandibulectomía + resección	7	6,4%
LT + GT	10	9,2%
Vaciamientos		
No se realizaron	3	2,8%
Derecho	10	9,2%
Izquierdo	13	11,9%
Bilateral	43	39,4%
Radical derecho	4	3,7%
Radical izquierdo	5	4,6%
Funcional derecho + radical izquierdo	14	12,8%
Radical derecho + funcional izquierdo	14	12,8%
Radical bilateral	3	2,8%
Tratamiento complementario		
RT radical.	40	36,7%
QT radical.	1	0,9%
QT+RT concomitante	22	20,2%
QT+RT adyuvante	3	2,8%
pT		
T1	21	19,3%
T2	39	35,8%
T3	25	22,9%
T4a	20	18,3%
pN		
N0	16	14,7%
N1	8	7,3%
N2a	7	6,4%
N2b	38	34,9%
N2c	32	29,4%
N3	3	2,8%
pM		
M0	104	95,4%
Estadio patológico		
I	11	0,9%
II	4	3,7%
III	14	12,8%
IVa	81	74,3%
IVb	4	3,7%

Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimiorradioterapia.

Supervivencia global

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente mostraron una supervivencia significativamente mayor que los pacientes tratados con QTRT/RT ($p < 0.001$). Así, para los pacientes incluidos en el estudio perteneciente al grupo quirúrgico, la supervivencia global a 3 y 5 años fue de 61,4% y 49,6%, mientras que en el grupo sometido a QTRT/RT fue de 28,9% y 19,7% respectivamente (**Figura 1**).

Figura 1. Supervivencia global de los pacientes incluidos, según el abordaje terapéutico.



	Probabilidad de supervivencia						
	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m	10 años
Cirugía ó Cirugía+QTRT	94,5%	90,8%	76,2%	61,4%	58,9%	49,6%	31,9%
QTRT ó QTRT+Cirugía	80,4%	56,5%	38,1%	28,9%	23,3%	19,7%	6,1%

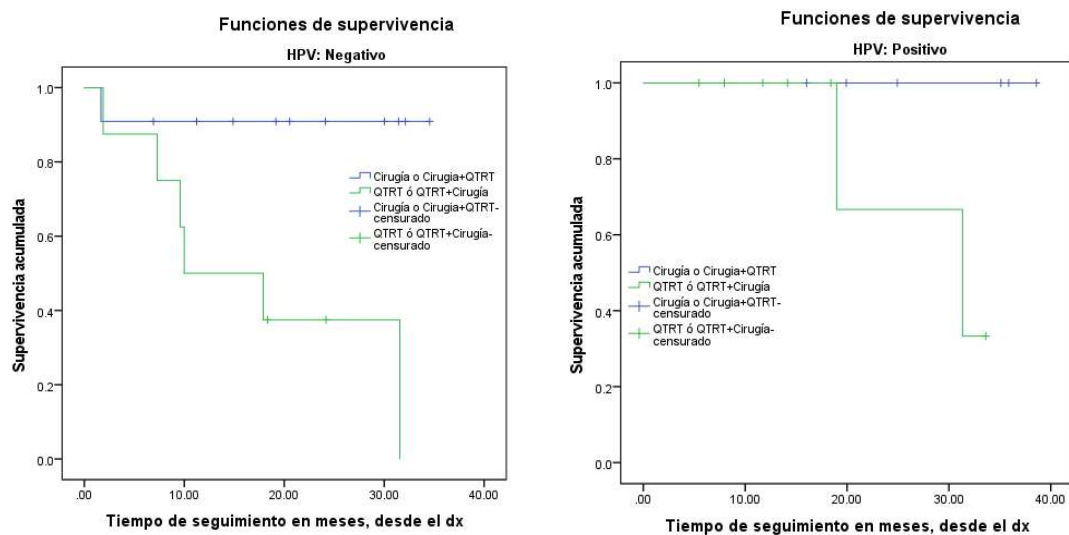
Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimiorradioterapia.

Supervivencia global tras el diagnóstico según la presencia de HPV.

El estudio de virus del papiloma humano solo se realizó en 34 pacientes de los 201 que constituían nuestra muestra, diagnosticados entre 2017 y 2020.

Al estudiar como afectaba esto a la supervivencia, los datos fueron poco concluyentes entre los diferentes grupos de tratamiento, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas (**Figura 2**).

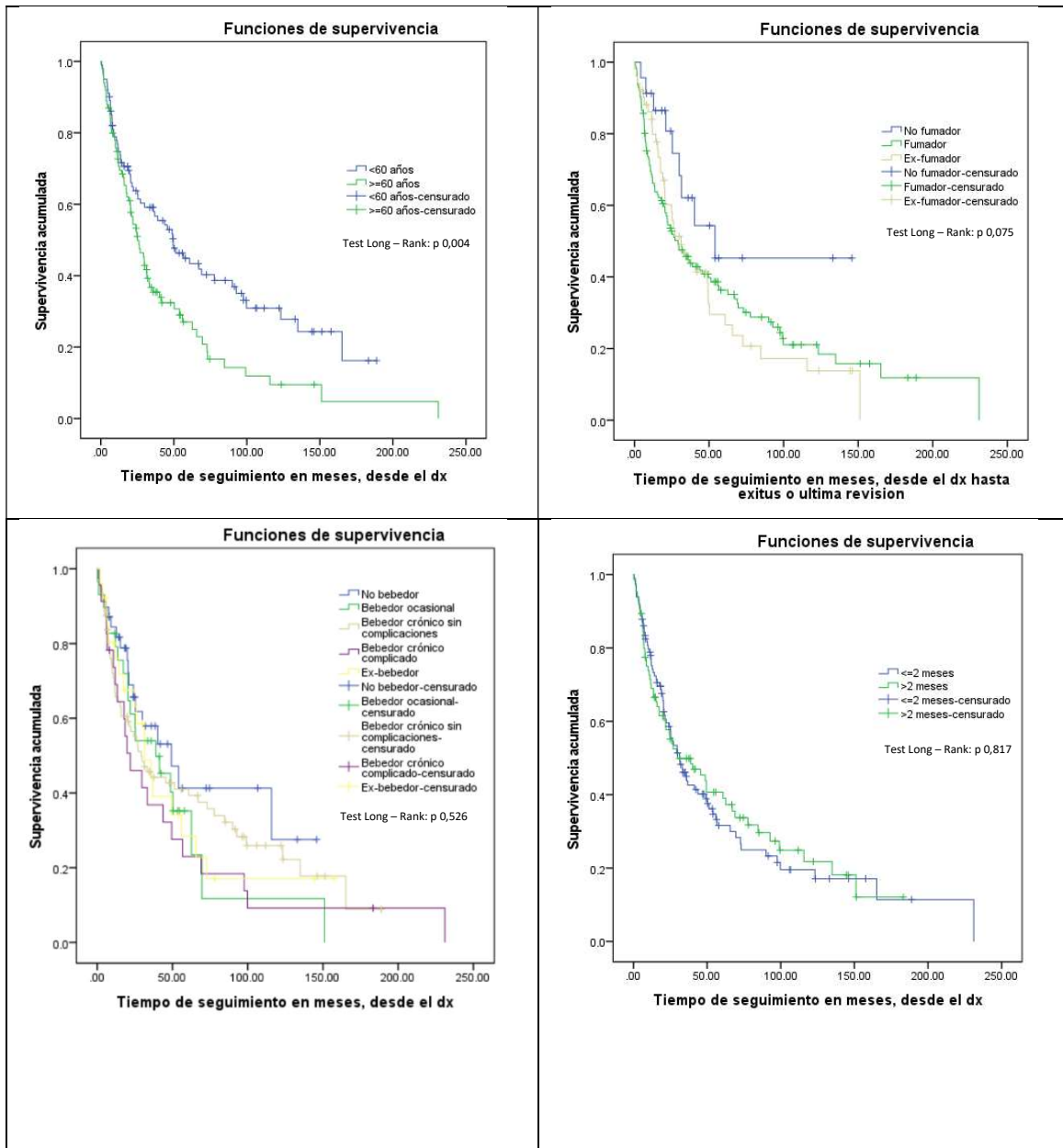
Figura 2. Supervivencia global de los pacientes incluidos, según el abordaje terapéutico, en función de la presencia de HPV.



Supervivencia global tras el diagnóstico según diferentes variables:

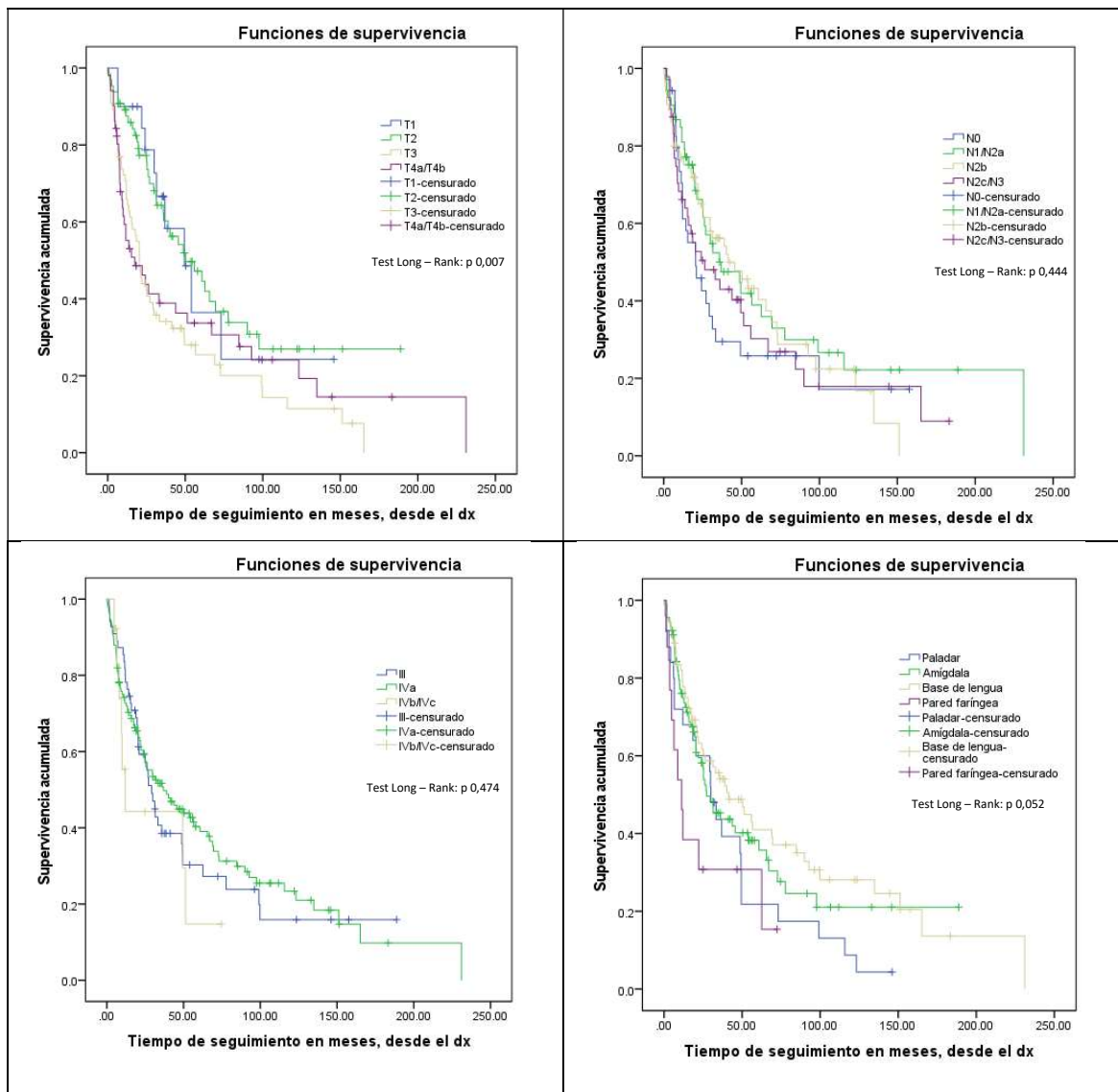
Se realizó un estudio de la supervivencia global según varias variables que se consideraron de interés, para conocer si éstas tenían valor pronóstico en la supervivencia de los pacientes. En la **Tabla 3 y la Figura 3 y 4** se muestran los datos de supervivencia global según diferentes variables.

Figura 3. Supervivencia global tras el diagnóstico, según diferentes variables.



Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimiorradioterapia.

Figura 4. Supervivencia global tras el diagnóstico, según diferentes variables.



Los pacientes ≥ 60 años presentaban un peor pronóstico, con cifras de supervivencia a 5 años de 27,1%, frente al 44,9% en < 60 años (HR=1,6; 95% IC: 1,2-2,3) (p = 0,004).

Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimiorradioterapia.

En el caso del hábito tabáquico, aquellos con mejor pronóstico fueron los no fumadores, mientras que las curvas de supervivencia de los fumadores o exfumadores fueron muy similares, siendo ligeramente superiores en los exfumadores, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,075$).

En cuanto al hábito enólico, los pacientes con mejor pronóstico fueron los no bebedores, seguido de los bebedores crónicos no complicados, bebedor ocasional, ex bebedor y bebedor crónico complicado ($HR=1,7$; 95% IC=0,9-3,3).

El tiempo de evolución no mostró tener significación estadística, con cifras de supervivencia similares en los casos de ≤ 2 meses y los casos de > 2 meses de evolución (supervivencia a 5 años: 31,6% vs. 40,7%; $p=0,817$).

Las curvas de supervivencia según el tamaño tumoral (cT) mostraron que los tumores con mejor pronóstico eran aquellos con un tamaño menor, y los que peor pronóstico presentaban eran los clasificados como T3 ($HR=2$; 95% IC=1,0-4,0). En el estudio de la supervivencia según el estadio ganglionar (cN) se evidenció como presentaban un mejor pronóstico aquellos con un N menor (cN1, cN2a), situación que empeoraba en el caso de los grupos cN2c y cN3.

El estadio clínico con mejor pronóstico fue el más temprano de la muestra, el estadio III, con un detrimento de la supervivencia según aumentaba la clasificación ($HR=1,3$; 95% IC: 0,6-3) en el caso del estadio IVb/IVc.

La ubicación de los tumores en la orofaringe no mostró tener significación estadística, siendo los ubicados en base de lengua aquellos con mejor pronóstico y los ubicados en pared lateral/posterior de la faringe los que peor supervivencia presentaban ($HR=2,2$; 95% IC= 1,1-4,5).

Tabla 3. Supervivencia global tras el diagnóstico según diferentes variables.

	12 meses	24 meses	36 meses	60 meses	p	HR (95% IC)
Edad					0.004	1,6 (1,2-2,3)
<60 años	75,8%	63,8%	59,1%	44,9%		
>=60 años	71,7%	54,4%	35,4%	27,1%		
Hábito tabáquico					0.075	
No fumador	91,3%	80,7%	62,1%	45,3%		1
Fumador	67,9%	54,5%	45,7%	36,3%		1.9 (0,9-3,6)
Exfumador	79,8%	60,3%	44%	29,6%		2.0 (0,9-4)
Hábito alcohólico					0.526	
No bebedor	84,5%	69%	57,9%	41,3%		1
Bebedor ocasional	82,8%	61,2%	54%	35,2%		1,5 (0,8-2,8)
Bebedor crónico no complicado	67%	56,5%	45,7%	41,1%		1,3 (0,8-2,3)
Bebedor crónico complicado	69,1%	46%	36,8%	23%		1,7 (0,9-3,3)
Ex bebedor	76%	67,6%	43,9%	28,5%		1,4 (0,7-2,8)
Tiempo de evolución					0,817	1 (0,7-1,3)
<=2meses	76%	59,6%	45%	31,6%		
>2 meses	70%	57,7%	49,9%	40,7%		
cT					0.007	
T1	90%	84,4%	66,6%	36,4%		
T2	87,5%	77,3%	62%	47,2%		1(0,5-2,1)
T3	69,1%	44%	34,1%	25,5%		2 (1,0-4,0)
T4a/T4b	55%	46,2%	38,9%	33,7%		1,7 (0,9-3,6)
cN					0.444	
N0	67,3%	45,9%	29,5%	25,8%		1
N1/N2a	81%	66,2%	50%	38,9%		1,1 (0,6-1,8)
N2b	76,8%	65,1%	56,2%	43,2%		0,7 (0,5-1,2)
N2c/N3	66,2%	52,8%	45,5%	30,2%		0,8 (0,5-1,3)
Estadio clínico					0.474	
III	81,8%	59,3%	38,5%	30,3%		1
IVa	72,7%	60,4%	51,7%	40,3%		0,9 (0,6-1,3)
IVb/IVc	55,4%	44,3%	29,5%	14,8%	0,052	1,3 (0,6-3)
Localización						
Paladar	72%	60%	43,6%	21,8%		1,6 (1-2,7)
Amígdala	74,9%	59,5%	45,3%	38,3%		1,2 (0,8-1,8)
Base de lengua	77,8%	63,2%	54%	41%		1
Pared lateral/posterior faríngea	46,2%	30%	30%	15%		2,2 (1,1-4,5)

En la **Tabla 4**, se reflejan los resultados del análisis multivariante. Tras ajustar por la edad al diagnóstico y el tamaño tumoral, el tratamiento con cirugía +/- QTRT obtiene los mejores datos de supervivencia, en comparación con el tratamiento con QTRT/RT (HR=2,17; $p < 0.001$). La edad al diagnóstico se asocia asimismo con un mayor riesgo de muerte (HR=1,02; $p=0,024$), no asociándose a la supervivencia el tamaño tumoral.

Tabla 4. Modelo multivariante de regresión de Cox para supervivencia global ajustando por el tratamiento inicial, edad al diagnóstico y tamaño tumoral.

	B	EE	p	HR	95.0% IC (HR)	
Tratamiento inicial (QTRT/RT vs. cirugía)	0,773	0,196	<0,001	2,166	1,474	3,181
Edad al diagnóstico	0,024	0,010	0,024	1,024	1,003	1,045
cT			0,280			
cT1						
cT2	0,088	0,362	0,808	0,916	0,451	1,860
cT3	0,229	0,366	0,531	1,257	0,614	2,574
cT4a/cT4b	0,361	0,370	0,330	1,434	0,694	2,965

EE: Error estándar; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Al ajustar la supervivencia global también por el hábito tabáquico y la localización tumoral (**Tabla 5**), los resultados siguen mostrando que los mejores datos de supervivencia se alcanzan en el grupo de cirugía, constatándose que el ser fumador o exfumador tiene significación estadística como factor de mal pronóstico (HR= 2,88 y 2,33 respectivamente; $p=0,022$), así como presentar el tumor en pared lateral/posterior faríngea (HR = 2,12; $p= 0.199$).

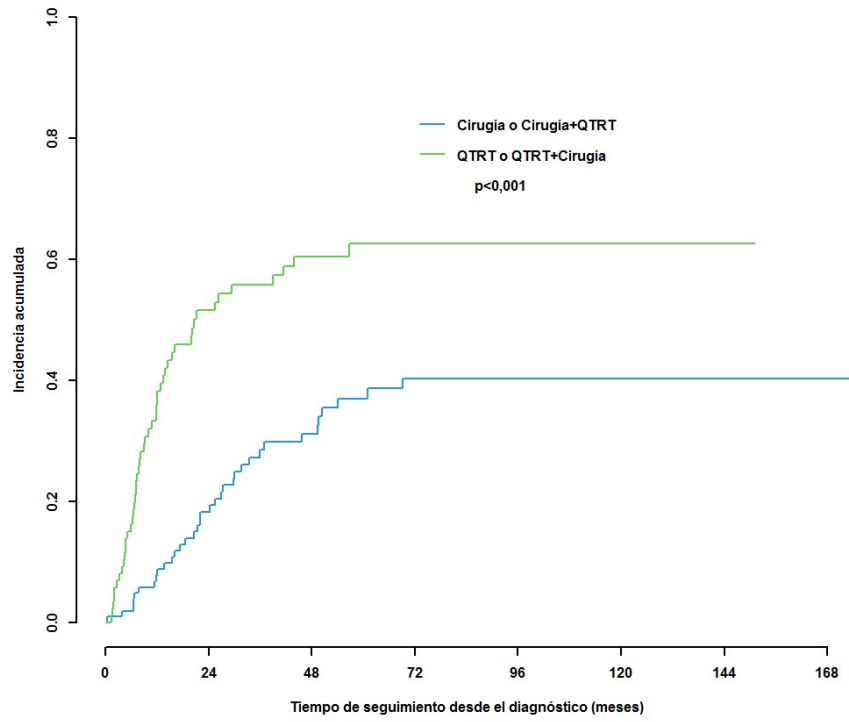
Tabla 5. Modelo multivariante de regresión de Cox para supervivencia global ajustando por el tratamiento inicial, edad al diagnóstico, tamaño tumoral, hábito tabáquico y localización.

	B	SE	p	HR	95.0% IC (HR)	
Tratamiento inicial (QTRT/RT vs. cirugía)	0,745	0,200	0,000	2,107	1,422	3,120
Edad al diagnóstico	0,035	0,012	0,003	1,035	1,012	1,059
cT						
cT1			0,231			
cT2	0,385	0,386	0,319	0,680	0,319	1,450
cT3	0,000	0,387	0,999	1,000	0,469	2,136
cT4a/T4b	0,099	0,398	0,804	1,104	0,506	2,408
Hábito tabáquico						
No fumador			0,022			
Fumador	1,060	0,387	0,006	2,888	1,353	6,163
Exfumador	0,852	0,403	0,035	2,344	1,064	5,167
Localización						
Paladar			0,199			
Amígdala	0,239	0,279	0,391	1,271	0,735	2,197
Base de lengua	0,289	0,216	0,180	1,335	0,875	2,036
Pared faríngea	0,753	0,370	0,042	2,123	1,028	4,386

Supervivencia cáncer-específica:

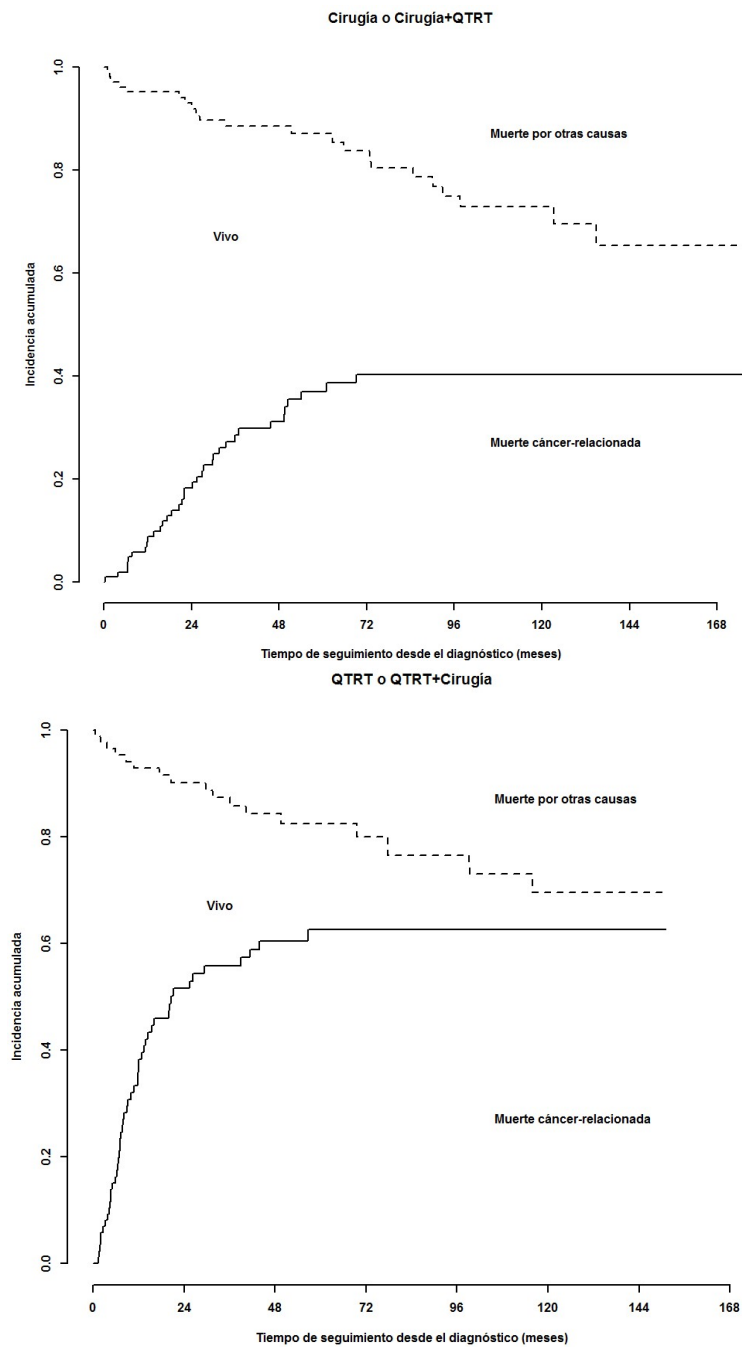
En las **Figuras 5, 6** y en la **Tabla 6**, se muestra el estudio realizado para conocer la supervivencia cáncer-específica según el grupo de tratamiento (Cirugía +-QTRT vs QTRT). Se puede observar como en el grupo de QTRT hay un mayor número de eventos desfavorables. A los 5 años, el 50% de los pacientes sometidos a Cirugía +- QTRT han fallecido, un 37% a causa del tumor, mientras que en el grupo de QTRT en ese momento han fallecido 80,1%, 62,6% a causa del cáncer ($p < 0,001$).

Figura 5. Incidencia acumulada de muerte cáncer-relacionada según el tratamiento primario. Análisis de riesgos competitivos.



Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimiorradioterapia.

Figura 6. Pronóstico de los pacientes tras el diagnóstico, en función del tratamiento primario. Análisis de riesgos competitivos.



Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimiorradioterapia.

Tabla 6. Probabilidad de muerte cáncer-relacionada y no relacionada en el seguimiento, según el tratamiento primario.

	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	10 años
Cirugía ó Cirugía+QTRT							
Vivo	94,20%	87,40%	74,70%	60,00%	57,30%	50,00%	32,50%
Muerte, cáncer-relacionada	1,90%	7,8%	18,3%	28,5%	31,2%	37,0%	40,3%
Muerte por otra causa	3,9%	4,8%	7%	11,5%	11,5%	13%	27,2%
QTRT ó QTRT+Cirugía							
Vivo	79,00%	55,90%	38,70%	31,50%	23,90%	19,90%	7,00%
Muerte, cáncer-relacionada	16,3%	37%	51,5%	55,8%	60,4%	62,6%	62,6%
Muerte por otra causa	4,7%	7,1%	9,8%	12,7%	15,7%	17,5%	30,4%

En la **Tabla 7** se recogen los datos referentes a la supervivencia causa específica según diversas variables.

Los pacientes ≥ 60 años presentaban un peor pronóstico (sHR=1.19 IC 0.78-1.82) ($p = 0.420$).

En el caso del hábito tabáquico, aquellos con mejor pronóstico fueron los no fumadores, mientras que los fumadores fueron los que presentaban mayor probabilidad de evento adverso (sHR = 2.03, IC 0.91-4.49), con datos muy similares en exfumadores (sHR = 1.88 IC 0.81-4.34), sin hallarse significación estadística ($p = 0,082$ y $p = 0,140$ respectivamente).

En cuanto al hábito enólico, los pacientes que presentaron una probabilidad mayor de evento adverso fueron los bebedores crónicos complicados (sHR = 2,60; IC 1.27-5,32; $p = 0,009$)

El tiempo de evolución no mostró tener significación estadística con probabilidades similares de muerte cáncer-específica en los casos de ≤ 2 meses y los casos de > 2 meses de evolución.

En el caso del tamaño tumoral (cT), aquellos más grandes (T4a/T4) fueron los que presentaron mayor probabilidad de muerte cáncer-relacionada (HR = 2,05; IC 0,91-4,60 con una $p = 0,083$). En el caso del estadio ganglionar (cN), se observó que la probabilidad de morir era similar entre subgrupos, siendo estadísticamente significativo el caso de los N2b (sHR = 0,46; IC 0,26-0,80; $p = 0,006$).

El estadio clínico no mostró diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia causa-específica, siendo los de estadios más avanzados los que presentaban mayor probabilidad de evento adverso (sHR = 0,98 IC 0,31-3,10; $p = 0,980$).

La ubicación de los tumores en la orofaringe no mostró tener significación estadística, siendo los ubicados en pared lateral/posterior de la faringe los que presentaban mayor probabilidad de evento adverso (HR=2,2; 95% IC= 0,86-5,62).

Tabla 7. Supervivencia cáncer-específica tras el diagnóstico según diferentes variables.

	p	sHR (95% IC)
Edad	0.420	
<60 años		1
>=60 años		1.19 (0.78-1.82)
Hábito tabáquico		
No fumador		1
Fumador	0.082	2.03 (0.91-4.49)
Exfumador	0.140	1.88 (0.81-4.34)
Hábito alcohólico		
No bebedor		1
Bebedor ocasional	0.460	1.33 (0.62-2.85)
Bebedor crónico no complicado	0.120	1.67 (0.88-3.17)
Bebedor crónico complicado	0.009	2.60 (1.27-5.32)
Ex bebedor	0.999	1.00 (0.43-2.34)
Tiempo de evolución	0.320	
<=2meses		1
>2 meses		1.24 (0.81-1.91)
cT		
T1		1
T2	0.660	0.83 (0.37-1.87)
T3	0.081	1.94 (0.92-4.07)
T4a/T4b	0.083	2.05 (0.91-4.60)
cN		
N0		1
N1/N2a	0.023	0.50 (0.28-0.91)
N2b	0.006	0.46 (0.26-0.80)
N2c/N3	0.630	0.54 (0.28-1.03)
Estadio clínico		
III		1
IVa	0.330	0.80 (0.51-1.25)
IVb/IVc	0.980	0.98 (0.31-3.10)
Localización		
Paladar		1
Amígdala	0.180	1.50 (0.83-2.72)
Base de lengua	0.750	0.92 (0.56-1.51)
Pared lateral/posterior faríngea	0.100	2.20 (0.86-5.62)

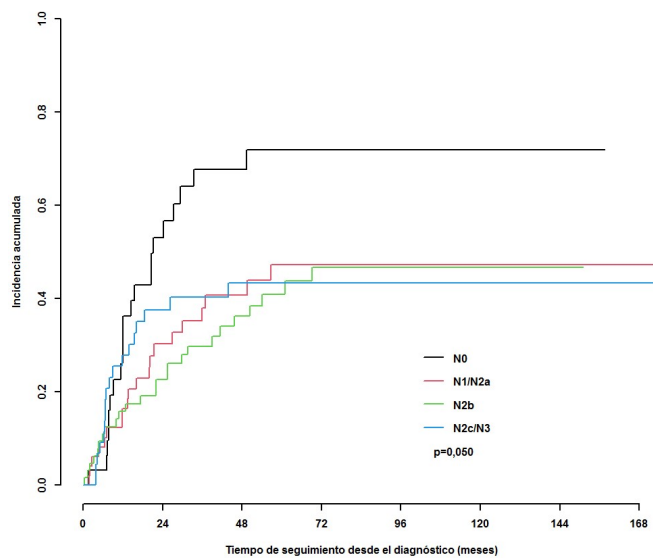
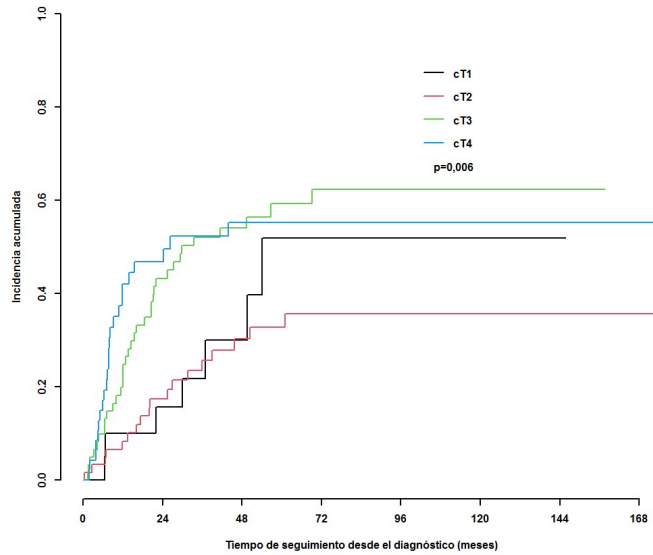
En la **Tabla 8**, se reflejan los resultados del análisis multivariante para la supervivencia cáncer-específica ajustado. Dichos resultados muestran como el tratamiento con Cirugía +- QTRT obtiene los mejores datos de supervivencia, en comparación con el tratamiento con QTRT/RT (sHR=2,15; $p < 0.001$). El tamaño tumoral se asocia a un mayor riesgo de muerte, siendo mayor en casos cT4a/T4b (sHR=1,32; $p=0,55$), sin tener significación estadística (**Figura 7**). Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas con el cN, siendo la probabilidad de muerte mayor en el cN1 (sHR= 0,65; $p =0,24$) (**Figura 7**). En el caso de los bebedores crónicos complicados observamos que existía una diferencia estadísticamente significativa con un riesgo aumentado del evento (sHR =1,77; $p = 0,035$).

Tabla 8. Modelo multivariante para supervivencia cáncer específica ajustando por el tratamiento inicial, tamaño tumoral, estadio ganglionar y hábito enólico.

	B	EE	p	sHR	(95% IC)
Tratamiento inicial (QTRT/RT vs. cirugía)	0,766	0,233-3,295	0,00098	2,152	1,364-3,40
cT					
cT1				1	
cT2	-0,432	0,442-0,978	0,330	0,649	0,273-1,54
cT3	-0,049	0,458-0,106	0,920	0,952	0,388-2,34
cT4a/T4b	0,2813	0,465-0,604	0,550	1,325	0,53-3,3
cN					
N0				1	
N1/N2a	-0,427	0,362-1,18	0,240	0,65	0,32,1,33
N2b	-0,505	0,32-1,53	0,120	0,603	0,31-1,15
N2c/N3	-0,713	0,37-1,92	0,054	0,49	0,23-1,01
Hábito enólico					
Bebedor crónico complicado	0,574	0,27-2,11	0,035	1,77	1,042-3,03

EE: Error estándar; sHR: subhazard ratio; IC: intervalo de confianza

Figura 7. Incidencia acumulada de muerte cáncer-relacionada según el tamaño tumoral y la afectación ganglionar.



Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimiorradioterapia.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento con el que pacientes afectos de carcinoma de orofaringe en estadios avanzados alcanzan un mejor pronóstico es la cirugía +- QTRT, en comparación con el tratamiento con QTRT/RT.

En esta muestra, la distribución de pacientes entre el grupo de cirugía +- QTRT y QTRT fue muy similar (109 vs 92 pacientes), con datos muy similares en variables sociodemográficas, factores de riesgo y tiempo de evolución, lo que implica que poseemos una muestra equitativa, para una comparación de ambos tratamientos. Si bien el diseño ideal para llevar a cabo una comparación de los resultados obtenidos con dos técnicas terapéuticas sería un estudio experimental aleatorizado, la comparabilidad de ambos grupos en sus principales características demográficas y epidemiológicas respaldan la validez de los resultados derivados de un estudio observacional como el que se presenta.

Sí se puede leer en los datos, que a pesar no haber una diferencia estadísticamente significativa, los tumores más grandes (T3, T4a/T4b) fueron tratado con QTRT en mayor frecuencia, posiblemente por tratarse de casos irresecables o difícil manejo quirúrgico, lo cual debe tenerse en consideración a la hora de entender los resultados obtenidos, como un posible sesgo de confusión.

Los datos de la revisión sistemática realizada por Kao et al. establecen porcentajes de supervivencia global similares a los de esta muestra a los 5 años, de un 50%, afirmando así mismo, que los pacientes alcanzan mejor tasa de supervivencia al asociar radioterapia adyuvante²². Kao et al, encontró que los factores asociados a una menor supervivencia cáncer-específica era la escalada en la clasificación TNM en el momento de la cirugía, la edad avanzada, tumores ubicados en base de la lengua, márgenes positivos a menos de 5 mm, invasión linfovascular, hábito enólico

complicado y tiempo libre de enfermedad menor de 6 meses. Nuestros resultados concuerdan con varios de estos factores, como son el TNM, el estadio, la edad avanzada y el hábito enólico complicado, sin poder establecer si el resto suponen un factor de riesgo en la supervivencia cáncer-específica, y que sería abordable en un futuro estudio.

El artículo de O'Connell et al.²³, el cual se basa en una muestra de 344 pacientes, distribuidos en varios grupos de tratamiento, cirugía + RT, cirugía + QTRT y RT/QTRT con unas características demográficas similares a las de nuestra muestra (grupo de cirugía presentaba un porcentaje de hombres del 85,1%, con una edad media 54,59 +- 8.48 años, en el grupo de QTRT fueron 78,6% hombres, y una media de 58,5+-10,4 años). En su caso, obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la edad entre grupos de tratamiento, lo cual en nuestro estudio no está presente²³.

En dicho artículo, en lo referente a la supervivencia cáncer-específica, al igual que en nuestros resultados, obtuvieron significación estadística entre la modalidad de tratamiento (cirugía +- QTRT) y la supervivencia causa-específica ($p < 0.001$), con cifras a 5 años del 71,1% para la cirugía +- QTRT, mientras en el caso de la QTRT desciende a 48,6%.

En cuanto a la supervivencia global, a los 5 años se ubica en 63,1% en los casos sometidos a cirugía +- QTRT y en 39,8% en el caso de QTRT. En conclusión, dicho estudio afianza lo obtenido en nuestros resultados.

Díaz-Molina et al.¹, realiza un estudio en el Hospital Universitario de Oviedo, equiparable en área sanitaria al CHUAC. Este artículo, no encuentra en su muestra una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre grupo quirúrgico y grupo de QTRT ($p = 0.432$) pese a objetivarse un porcentaje de supervivencia mejor el primero (38% vs. 24%), lo cual achacan al tamaño de la muestra. Así mismo, sus datos apoyan lo hallado en nuestra muestra, que aquellos pacientes operados tenían una mejor supervivencia cuando recibían RT/QT adyuvante (41% vs. 50%)¹.

El hecho de que solo 34 de los pacientes de la muestra se sometieran a la determinación de VPH, condiciona una falta de potencia estadística muy marcada como para establecer conclusiones de su relación con el tratamiento. Con la introducción sistemática en la práctica asistencial de la determinación del VPH en estos tumores, esperamos que en futuros estudios se pueda realizar una lectura de su influencia en la supervivencia de estos pacientes y así poder dirigir las decisiones terapéuticas.

E.L. You et al.²⁴, en su revisión sobre la implicación del VPH con los tumores de orofaringe, hace referencia a estudios que asocian una mayor supervivencia a los pacientes VPH positivos, como es el estudio realizado por Ang et al. en el que sus resultados muestran una supervivencia global a 3 años del 82,4% VPH positivo y del 57,1% en los negativos. Estos datos son acordes a los obtenidos por O'Sullivan et al.²³, con datos de supervivencia global a los 5 años del 82% para los pacientes positivos y del 35% para los negativos. Estos datos se mantenían pese a la escalada en el estadio clínico.

En dicho trabajo de E.L. You. Et al. ²⁴, también se reflexiona sobre el uso de la cirugía en estos pacientes, sobre todo desde la introducción en la práctica clínica de la cirugía robótica que permite una cirugía mínimamente invasiva pero satisfactoria a nivel oncológico, pero considera que el tratamiento de elección en la QTRT.

En el estudio de supervivencia cáncer-específica, se puede observar una clara relación entre el evento adverso de muerte y el hábito tabáquico, tamaño tumoral y estadio clínico, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas, lo cual puede deberse a una falta de potencia estadística por el tamaño de la muestra que poseíamos.

El hecho de partir de una base de datos ya conformada y codificada de manera anónima, a partir de la historia clínica de los pacientes, existe un posible sesgo de información que no pudo ser ratificado por la anonimización de la muestra.

CONCLUSIONES

- La cirugía como tratamiento primario, en combinación o no con RT/QTRT, se asocia a una mayor supervivencia global y supervivencia cáncer-específica en pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe en estadio III-IV, en comparación con el tratamiento primario con QTRT.
- Una mayor edad al diagnóstico, el hábito tabáquico, y la localización del tumor en la pared faríngea son factores asociados de forma independiente a un peor pronóstico de estos pacientes.
- El hábito alcohólico, en bebedores crónicos complicados, se asocia de forma independiente a una mayor probabilidad de muerte cáncer-específica.
- El tratamiento con cirugía +- QTRT/RT parece asociarse a un mejor pronóstico tanto en pacientes HPV positivos como negativos. No obstante, en un futuro, en el que de forma sistemática se conozca la prevalencia real del HPV en estos pacientes, es necesario replantearse la pregunta de estudio y conocer si supone un motivo de diferenciación a la hora de elegir el tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

A Sonia Pértega Díaz por su calidad como persona y profesional. Gracias por su trato amable, paciencia y dedicación.

Gracias al Doctor Jesús Herranz González-Botas, por su incansable docencia y aportación al servicio de Otorrinolaringología.

Gracias al Doctor Miguel Mayo Yáñez por ser un referente, como médico e investigador.

BIBLIOGRAFÍA

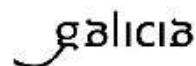
1. Díaz-Molina JP, Rodrigo JP, Álvarez-Marcos C, Blay P, de la Rúa Á, Estrada E, et al. Resultados oncológicos y funcionales del tratamiento no quirúrgico comparado con el quirúrgico en los carcinomas epidermoides de orofaringe. Acta Otorrinolaringológica Española. 2012;63(5):348-54.
2. Qureshi HA, Abouyared M, Barber B, Houlton JJ. Surgical Options for Locally Advanced Oropharyngeal Cancer. Curr Treat Options in Oncol. 2019;20(5):36.
3. Parvathaneni U, Lavertu P, Gibson MK, Glastonbury CM. Advances in Diagnosis and Multidisciplinary Management of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: State of the Art. 2019; 39(7):2055-68.
4. C. Suárez; L.M.Gil-Carcedo; J.Marco; J.E.Medina;P.Ortega; J. Trinidad. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A. 2007.
5. Buckley L, Gupta R, Ashford B, Jabbour J, Clark JR. Oropharyngeal cancer and human papilloma virus: evolving diagnostic and management paradigms: OPC and HPV: evolving diagnostic and management paradigms. ANZ Journal of Surgery. 2016;86(6):442-7.
6. Worden FP, Ha H. Controversies in the Management of Oropharynx Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2008;6(7):707-14.
7. O'Roke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2012;48: 1191-201.

8. Lassen P, Lacas B, Pignon J-P, Trotti A, Zackrisson B, Zhang Q, et al. Prognostic impact of HPV-associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV project. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;126(1):107-15.
9. Economopoulou P, Kotsantis I, Psyrris A. Special Issue about Head and Neck Cancers: HPV Positive Cancers. *IJMS*. 2020;21(9):3388.
10. Sinha P, Karadaghy OA, Doering MM, Tuuli MG, Jackson RS, Haughey BH. Survival for HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with surgical versus non-surgical treatment approach: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*. noviembre de 2018; 86:121-31.
11. Mena M, Frias-Gomez J, Taberna M, Quirós B, Marquez S, Clavero O, et al. Epidemiology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in a classically low-burden region of southern Europe. *Sci Rep*. 2020;10(1):13219.
12. O'Sullivan B, Lydiatt WM, Haughey BH, et al. HPV-mediated (p16+) oropharyngeal cancer. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.113.
13. NCCN Guidelines®, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Head and Neck Cancers Version 2.2021, March 26, 2021. Disponible en <https://www.nccn.org/>
14. Lop J, García J, López M, Taberna M, Mena M, Alemany L, et al. Competing mortality in oropharyngeal carcinoma according to human papillomavirus status. *Head & Neck*. 2019;41(5):1328-34.
15. Hess CB, Rash DL, Daly ME, et al. Competing causes of death and medical comorbidities among patients with human papillomavirus-positive vs human papillomavirus-negative oropharyngeal carcinoma and impact on adherence to radiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140: 312-316.

16. Samuels SE, Eisbruch A, Beitler JJ, Corry J, Bradford CR, Saba NF, et al. Management of locally advanced HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: where are we? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(10):2877-94.
17. Sload R, Silver N, Jawad BA, Gross ND. The Role of Transoral Robotic Surgery in the Management of HPV Negative Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(9):53.
18. Kamran SC, Qureshi MM, Jalisi S, Salama A, Grillone G, Truong MT. Primary surgery versus primary radiation-based treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *The Laryngoscope.* 2018;128(6):1353-64.
19. Pértega Díaz, S., Pita Fernández, S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. *Cad Aten Primaria* 2002; 9: 30-33. Disponible en <https://www.fisterra.com/formacion/metodologiainvestigacion/calculo-tamano-muestral-para-determinacionfactorespronosticos/#23092>.
20. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat.* 1988; 16:1141–1154.
21. Fine JP GR. A proportional hazard model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999; 94:496–509.
22. Kao SS, Ooi EH. Survival outcomes following salvage surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: systematic review. *J Laryngol Otol.* 2018;132(4):299-313.
23. O'Connell D, Seikaly H, Murphy R, Fung C, Cooper T, Knox A, et al. Primary surgery versus chemoradiotherapy for advanced oropharyngeal cancers: a longitudinal population study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2013;42(1):31.
24. You EL, Henry M, Zeitouni AG. Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancer: Review of Current Evidence and Management. *Current Oncology.* 2019;26(2):119-23.

ANEXOS

Anexo 1: Dictamen Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol.



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA - FERROL

Natalia Cal Purriños, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 24/05/2021 el estudio:

Título: Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (Estadio III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimiorradioterapia

Versión:

Promotor/a: Lara María Mejuto Torreiro

Investigador/a: Lara María Mejuto Torreiro

Código de Registro: 2021/244

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.



Supervivencia de los tumores avanzados de orofaringe (III-IV) tratados con cirugía frente al tratamiento con quimiorradioterapia.