

Análisis de la recurrencia de cáncer de lengua considerando la presencia de eventos competitivos.

Recurrence of tongue cancer analysis considering competing risks.

Mantilla Quispe Raúl Vicente¹, Torres Vega Fernando²

RESUMEN

Objetivo: Estimar la probabilidad de recurrencia en pacientes con cáncer de lengua según la edad, el estado ganglionar patológico y el tipo de tratamiento de los pacientes considerando la muerte antes de la recurrencia como evento competitivo. **Material y métodos:** Serie de casos retrospectiva de 290 pacientes con cáncer de lengua, con tratamiento en el INEN, entre los años 1977 y 2000. Se excluyeron del estudio 29 pacientes tratados solo con radioterapia. De los 261 pacientes, 31 solo tuvieron tratamiento del tumor primario. **Resultados:** La recurrencia fue 36,8%, la recurrencia local fue la más frecuente. La incidencia acumulada de la recurrencia a los 5 años, con el método de Kaplan Meier, se estimó en 44,7%, y según el análisis de riesgos competitivos en 42,4%. En el análisis univariado considerando riesgos competitivos, las incidencias acumuladas fueron: 56,8 y 38,9% en pacientes menores o iguales que 45 y mayores que 45 años respectivamente ($p = 0,1556$), 29,4% y 50,5% en pacientes con ganglios patológicos negativos y positivos, respectivamente ($p = 0,0002$), y 37,5% en pacientes con cirugía, y 47,4% con radioterapia ($p = 0,03$). En el análisis multivariado, con regresión de riesgos competitivos, no se encontró diferencia entre los tipos de tratamiento sobre la recurrencia ($RR = 1,146$, $p = 0,620$). **Conclusiones:** La pequeña diferencia entre los resultados del método Kaplan Meier y el que toma en cuenta eventos competitivos se debe a la baja tasa del evento competitivo, más aún por que se trata de muerte no relacionada con la enfermedad. La tasa de recurrencia fue similar al reportado en la literatura. Sólo se encontró diferencia significativa en la tasa de recurrencia en el grupo con compromiso ganglionar positivo. Aunque la comparación con los métodos estándar, Kaplan Meier y Regresión de Cox, muestra resultados similares se deben tener en cuenta los eventos competitivos. (*Rev Med Hered 2008;19: 145-151*).

PALABRAS CLAVE: Riesgos competitivos, cáncer, lengua, recurrencia.

SUMMARY

Objective: To estimate the probability of recurrence of tongue cancer, according age, stage pathological of lymph node and treatment type, considering death before recurrence as competing event. **Materials and methods:** Retrospective cases series study of 290 patients with tongue cancer, who were treated at INEN between 1977 and 2000. Twenty-nine patients who were treated only with radiotherapy were excluded. Of the remaining 261 patients, 31 were treated only at the primary tumor site. **Results:** Recurrence was 36.8%, local recurrence was most frequent. Five year cumulative incidence of recurrence,

¹ Egresado de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática. Escuela Profesional de Matemática y Estadística. Especialidad de Estadística. Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima, Perú.

² Médico Asistente del Departamento de Cirugía en Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

using method of Kaplan Meier, was estimated at 44.7%; and according to the analysis of competing risks in 42.4%. In univariate analysis, using competitive risks analysis, estimated cumulative incidences were 56.8 y 38.9% in patients less than or equal to 45 years and older than 45 years of age, respectively ($p=0.1556$); 29.4 y 50.5% in patients with negative and positive pathological node, respectively ($p=0.0002$); 37.5% in patients with surgery, and 47.4% with surgery combined with radiotherapy, ($p=0.03$). In multivariate analysis, using competing risks regression, no difference was found between the types of treatment over recurrence ($RR=1.146$; $p=0.620$). **Conclusions:** The difference in results using Kaplan Meier method, and competing risks analysis was small, because there was a low rate of competitive event, and even more so when the cause of death was not related to the disease at hand. Recurrence rate was similar to those reported in other studies. Only significant difference was found in the recurrence in the group with lymph node positive. Although the comparison with standard survival analysis methods shows similar results, competitive events should be taken into account. (*Rev Med Hered 2008;19:145-151*).

KEY WORDS: Competing risks, cancer, tongue, recurrence.

INTRODUCCIÓN

La recurrencia loco-regional es la principal causa de mortalidad en pacientes con cáncer de lengua oral (1).

Según el registro de cáncer de Lima Metropolitana del período 1994 – 1997, la tasa de incidencia del cáncer de lengua fue del 0,54 por 100 000 habitantes para ambos sexos; en hombres la tasa fue de 0,46 por 100 000 habitantes y en mujeres de 0,60 por 100 000 habitantes (2).

Estudios que consideran la edad al diagnóstico como posible factor pronóstico, estiman una sobrevida libre de enfermedad de 48% para pacientes con edad \leq 45 años y de 54% en mayores a 46 años, no encontrándose diferencia significativa entre ambos grupos. Reportan 38% de recurrencia, siendo la recurrencia local mayor comparada con la recurrencia regional (3,4).

El análisis de diversas publicaciones, así como la experiencia propia, muestran que tumores relativamente tempranos en estadios I y II pueden ser manejados con iguales posibilidades de éxito con una sola y adecuada modalidad de tratamiento, sea cirugía o radioterapia; a diferencia de los tumores avanzados en estadios III y IV que tienen pobre respuesta a una sola modalidad de tratamiento, en quienes la combinación de cirugía más radioterapia ofrecen un mejor control loco-regional de la enfermedad, aunque la sobrevida no mejore sustancialmente (5).

El objetivo del estudio fue estimar la probabilidad de recurrencia (local, locoregional, a distancia, región homolateral y región contralateral) en pacientes con cáncer de lengua, según edad, el estado ganglionar patológico y el tipo de tratamiento de los pacientes

considerando la muerte antes de la recurrencia como evento competitivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El grupo en estudio estuvo conformado por una serie de casos retrospectiva de 290 pacientes, con cáncer de lengua, admitidos y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 1977 y 2000. Se excluyeron del estudio 29 pacientes, quienes fueron tratados solo con radioterapia, únicamente consideramos pacientes con cirugía y tratamiento combinado de cirugía y radioterapia. La distribución de los 261 pacientes restantes según el estadio clínico fue la siguiente: I, 19%; II, 25%; III, 41% y IV, 15%, todos los casos sin metástasis a distancia (M0) y 31 pacientes solo con tratamiento al tumor primario. El tiempo de seguimiento de los pacientes varió desde menos de un año hasta 21,8 años (tiempo promedio, 3,7 años).

El método de Kaplan Meier para estimar curvas de sobrevida es el más usado en estudios clínicos. Una importante asunción para este método es que en cada punto en el tiempo, los individuos que son censurados puedan ser representados por aquellos que permanecen en el estudio (tienen la misma probabilidad de ocurrencia del evento), condición de no informatividad. La condición anterior no se cumple, produciéndose censura informativa, cuando al estudiar un evento se presenta otro que altera la probabilidad de ocurrencia del evento de interés, un evento competitivo (6,7).

En nuestro estudio de recurrencia en pacientes con cáncer de lengua, varios pacientes fallecen sin recurrir, así que la muerte sin recurrencia es un evento competitivo. Esta consideración es de interés, mas aún

porque pacientes fallecidos sin recurrencia tuvieron una muerte no relacionada con la enfermedad (su causa de fallecimiento fue enfermedad intercurrente). Entonces se estiman curvas de incidencia acumulada mediante un análisis que considera este evento competitivo.

Los tiempos de seguimiento para el cálculo de las curvas de incidencia acumulada son considerados desde la fecha de cirugía hasta la fecha del diagnóstico de la recurrencia o la fecha de muerte sin recurrencia, el evento competitivo. Si en la última fecha de seguimiento el paciente estaba vivo y sin recurrencia se considera censura. Por lo tanto, para nuestro trabajo, en su condición final un paciente puede encontrarse o alcanzar cualquiera de los siguientes estados: 1) vivo y sin recurrencia, 2) vivo y con recurrencia o 3) muerto y sin recurrencia.

Como estamos interesados en el tiempo hasta la recurrencia, pero además consideramos que la muerte sin recurrencia, debido a cualquier causa representa un evento competitivo, al tratar a los pacientes fallecidos como si ellos pudieran alcanzar el evento de interés (considerarlos censuras), que es lo que ocurre con el método de Kaplan Meier, cuando se estime la curva de sobrevida se estará sobreestimando la probabilidad de

recurrencia e infraestimando la correspondiente probabilidad de sobrevida libre de enfermedad (6,7).

En la estimación de las curvas de incidencia acumulada en presencia de un evento competitivo se usó el software estadístico R (<http://www.r-project.org>).

RESULTADOS

Una descripción de las características de los pacientes en estudio se muestra en la tabla N°1.

Hubieron 96 pacientes con recurrencia (36,8%), las localizaciones de las mismas se muestran en la tabla N°2, de los 4 casos con persistencia (1,5%): 3 fueron enfermedad locoregional y uno enfermedad local.

Hubieron 22 muertos sin recurrencia (8,4%): 19 de enfermedad intercurrente y 3 post tratamiento. Los 139 pacientes restantes en su última fecha de seguimiento estuvieron vivos y sin recurrencia (53,3%).

La incidencia acumulada de la recurrencia, a los 5 años, con el método de Kaplan Meier se estimó en

Tabla N°1. Descripción de los pacientes.

Edad (años)		
Promedio \pm DS / Rango	60,71 \pm 15,208 / [19 – 92]	
Intervalos de edad		
Menor o igual a 45 años	47	18,0%
Mayor de 45 años	214	82,0%
Sexo		
Hombres	107	41,0%
Mujeres	154	59,0%
N patológico		
pN+	121	46,4%
pN-	109	41,8%
Tratamiento al primario	31	11,9%
Tratamiento		
Cirugía	141	54,0%
Cirugía + Radioterapia	120	46,0%

Tabla N°2. Localización de recurrencia.

	Total	%
Sin recurrencia	161	61,7
Local	43	16,5
Locoregional	11	4,2
Distancia	8	3,1
Región homolateral	19	7,3
Región contralateral	15	5,7
Persistencia	4	1,5
Total	261	100,0

44,7% y considerando el evento competitivo se estimó en 42,4% (Gráfico N°1).

Entre los pacientes con edades menores o iguales que 45 años, 23 presentaron recurrencia y 1 murió sin recurrir. Para pacientes con edades mayores que 45 años, 73 tuvieron recurrencia, 21 fallecieron sin recurrencia y hubo 4 con persistencia. Las incidencias acumuladas de la recurrencia para los pacientes con edades menores o iguales que 45 y mayores que 45 años fueron 56,8% y 38,9% respectivamente (Gráfico

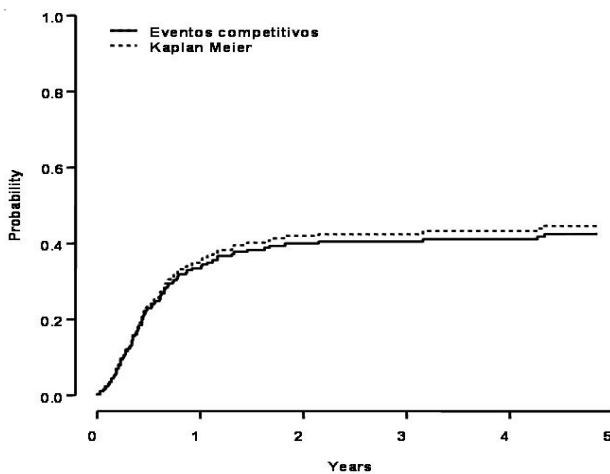


Gráfico N°1. Incidencia acumulada de recurrencia en pacientes con cáncer de lengua, según el método de Kaplan Meier (muertos sin recurrencia son considerados censuras) y con análisis de riesgos competitivos (muertos sin recurrencia como evento competitivo).

N°2), no encontrándose una diferencia significativa entre los grupos ($p = 0,1556$).

En el grupo de pacientes con ganglios patológicos negativos, 29 presentaron recurrencia y 7 murieron sin recurrir. En pacientes con ganglios patológicos positivos, 50 recurrieron, 13 murieron sin recurrencia y 4 pacientes presentaron persistencia. En 31 casos con solo tratamiento al tumor primario, 17 recurrieron y 2 murieron sin recurrencia. Las incidencias acumuladas de la recurrencia para los grupos con ganglios patológicos negativos y positivos fueron 29,4% y 50,5% respectivamente (Gráfico N°3), encontrándose una diferencia significativa entre los grupos ($p = 0,0002$).

En pacientes que solo tuvieron cirugía como tratamiento, 45 presentaron recurrencia, 9 murieron sin recurrir y 1 paciente presentó persistencia. En el grupo con tratamiento de cirugía y radioterapia, 51 tuvieron recurrencia, 13 murieron sin recurrencia y 3 con persistencia. La incidencia acumulada de la recurrencia fue de 37,5% en el grupo de cirugía y 47,4% en el grupo de cirugía y radioterapia (Gráfico

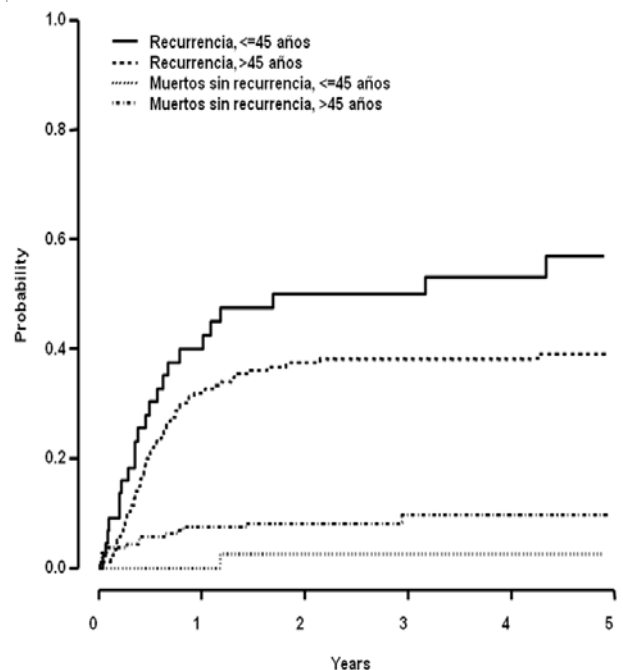


Gráfico N°2. Incidencia acumulada de recurrencia en pacientes con cáncer de lengua según grupo de edad, considerando un evento competitivo (muertos sin recurrencia).

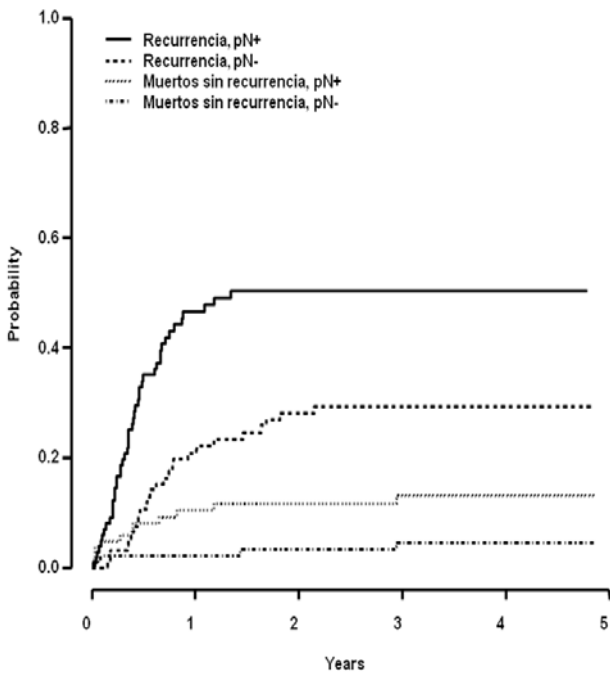


Gráfico N°3. Incidencia acumulada de recurrencia en pacientes con cáncer de lengua en los grupos pN+ y pN- (ganglios patológicos positivos y negativos), considerando un evento competitivo (muertos sin recurrencia).

N°4), se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0,03$).

En la tabla N°3 se muestra la significancia pronóstica, sobre la incidencia acumulada de la recurrencia, del tipo de tratamiento después de ajustar por los grupos de edad y el estado ganglionar patológico.

DISCUSIÓN

Analizamos el efecto de los factores edad, estado ganglionar patológico y tipo de tratamiento sobre la recurrencia en pacientes con cáncer de lengua en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, consideramos la presencia de un evento competitivo, como es la muerte antes de la recurrencia y aplicamos un análisis de riesgos competitivos para la estimación de las curvas de incidencia acumulada del evento de interés, recurrencia.

El método de Kaplan Meier sobreestimó la incidencia acumulada de la recurrencia con respecto al método que toma en cuenta eventos competitivos (6,7,9). La diferencia entre los resultados estimados por ambos métodos es pequeña (2,3%) lo cual se puede explicar por que existe una baja tasa del evento

competitivo, el cual es muerte sin recurrencia, más aún cuando se trata de muerte que no tiene relación con la enfermedad en estudio (fue muerte por enfermedad intercurrente) y correspondió al 8,4% de los casos (6,7).

El porcentaje de casos con recurrencia observados en nuestro estudio fue del 36,8%, resultado muy similar al reportado en la literatura (4).

El porcentaje de fallecidos, del total de pacientes con recurrencia, fue del 83,3%. El tiempo de seguimiento (posterior a la recurrencia) de estos pacientes fue en promedio de 0,57 años, no evaluamos la sobrevida de estos casos a partir de la recurrencia por ser un estudio referido exclusivamente a riesgos competitivos y no a modelos multi-estado (8,9) en los cuales se estudian la ocurrencia de eventos consecutivos en un mismo paciente (como son la recurrencia y muerte después de la recurrencia).

En la literatura, para el estudio de la edad al diagnóstico en el pronóstico del cáncer de lengua (3,4) encontramos que las edades de 40 y 45 años son puntos de corte considerados en la clasificación de los pacientes como jóvenes y viejos. En nuestro trabajo consideramos la

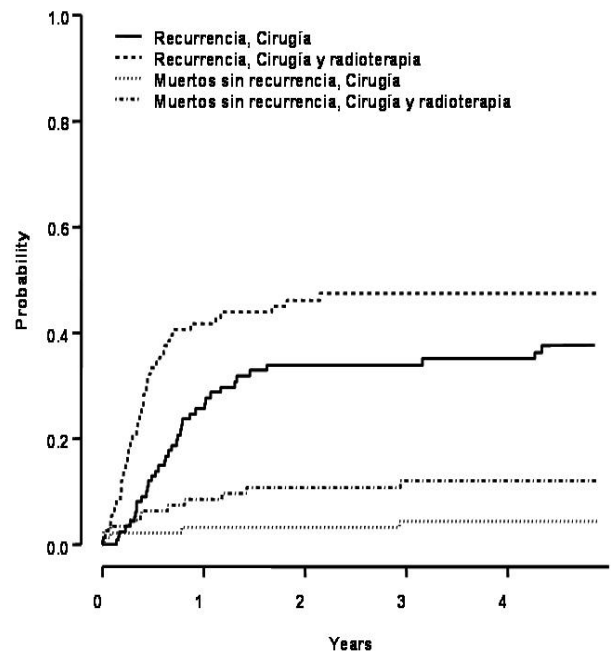


Gráfico N°4. Incidencia acumulada de recurrencia en pacientes con cáncer de lengua según tipo de tratamiento, considerando un evento competitivo (muertos sin recurrencia).

Tabla N°3. Análisis de regresión, de la recurrencia en presencia de eventos competitivos.

Variables	Cox: Recurrencia ⁽¹⁾			RRC: Recurrencia ⁽²⁾			RRC: Muertos sin recurrencia ⁽²⁾		
	β	RR	p	β	RR	p	β	RR	p
Tratamiento									
Cirugía y radioterapia	0,177	1,194	0,517	0,136	1,146	0,620	0,344	1,411	0,42
Intervalos de edad									
<= 45 años	0,338	1,403	0,200	0,432	1,540	0,110	-1,626	0,197	0,11
N patológico									
pN+	0,897	2,452	0,001	0,797	2,219	0,005	0,555	1,742	0,20

RRC: regresión de riesgos competitivos, método de Fine y Gray, usando el software R. **(1):** muertos sin recurrencia son también considerados censuras. **(2):** solo vivos sin recurrencia son considerados censuras.

edad de 45 años como punto de corte para la categorizar la edad en dos grupos, por que considerar una edad menor disminuiría el porcentaje de pacientes correspondiente al grupo con edades menores. Nuestros resultados muestran que la incidencia estimada de la recurrencia aunque es mayor en el grupo de pacientes con edades menores o iguales que 45 años, la diferencia con el grupo de mayores que 45 años no es significativa, resultado similar al reportado en los trabajos de N Siegelmann-Danieli y DM Hyam (3,4), quienes estudian si el hecho de ser joven incorpora un peor pronóstico a los pacientes con cáncer de lengua.

En un análisis de riesgos competitivos, además de las curvas estimadas de la incidencia acumulada del evento de interés, también se deben presentar las curvas de la incidencia acumulada del evento competitivo, la importancia de esto radica en el hecho que aunque la incidencia acumulada del evento de interés puede ser alta en alguna categoría del factor en estudio, la incidencia acumulada del evento competitivo puede no serlo en la misma categoría, lo que nos puede llevar a interpretaciones parciales de los resultados obtenidos (7).

Observemos para el factor edad, que a diferencia del resultado obtenido para la recurrencia (evento de interés), para la muerte sin recurrencia (evento competitivo), son los pacientes mayores que 45 años los que tienen una incidencia acumulada estimada mayor (Gráfico N°2). La edad promedio de este grupo de pacientes, mayores de 45 años y que murieron sin recurrir, se calculó en 71,4 años, con el inconveniente

de que no obtuvimos información del tipo de enfermedad intercurrente que causó su fallecimiento. Este mismo efecto opositor de la edad sobre la recurrencia y sobre la muerte sin recurrencia se observa al realizar un análisis de regresión de riesgos competitivos, aunque en ambos casos no se muestra una significancia estadística.

La diferencia significativa encontrada entre los grupos de tratamiento (cirugía y cirugía más radioterapia), como resultado del análisis univariado, no se observa en el análisis multivariado cuando se ajusta por la edad y el estado ganglionar patológico, lo que demuestra el efecto de confusión de estas variables.

En el presente trabajo, la aplicación de un análisis de sobrevida en presencia de eventos competitivos tuvo como motivación principal el hecho que se puede clasificar el pronóstico de los pacientes en “falla” debido a la enfermedad (recurrencia) y “falla” no relacionada con esta (muerte sin recurrencia) debido a enfermedad intercurrente, siendo esta última calificada correctamente como muerte no relacionada con la enfermedad y considerarla como un evento competitivo.

Aunque la comparación entre los resultados del análisis de riesgos competitivos y los resultados de los métodos de análisis de sobrevida estándar (Kaplan Meier y Regresión de Cox) no muestran diferencias importantes tanto en los resultados del análisis univariado como multivariado (Gráfico N° 1 y Tabla N°3), lo que se puede deber a la baja tasa del evento competitivo el cual además no está relacionado con tener la enfermedad, consideramos que se deben identificar y

tener en cuenta estos posibles eventos competitivos, los cuales están presentes en estudios de sobrevida (6,7). La aplicación del método de riesgos competitivos ha demostrado en estudios de recurrencia (11) su implicancia para el manejo apropiado de diferentes grupos de pacientes.

Correspondencia:

Raúl Vicente Mantilla Quispe
Calle Vicente Angulo 330. Urbanización Santa Luzmila.
Comas (Lima 07) Lima – Perú.
Teléfono: 511-5366604
Celular: 511-992765794
Correo electrónico: raulvmq@yahoo.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Destefano V, Torres J, Travezan R, et al. Resultados del tratamiento del carcinoma epidermoide temprano de lengua oral: 70 casos, INEN. *Acta cancerol* 2002; 31(1):56-63.
2. Centro de Investigación en Cáncer Maes Heller. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1994-1997. Lima: INRN; 2004.
3. Siegelmann-Danieli N, Hanlon A, Ridge JA, Padmore R, Fein DA, Langer CJ. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 745-753.
4. Hyam DM, Conway RC, Sathiyaseelan Y, Gebiski V, Morgan GJ, Walker DM. Tongue cancer: Do patients younger than 40 do worse? *Australian Dental Journal* 2003;48(1):50-54.
5. Beenken SW, Krontiras H, Maddox WA, et al. T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. *Head Neck* 1999; 21:124-30.
6. Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. *British Journal of Cancer* 2004; 91:1229–1235.
7. Kim HT. Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 1):559-65.
8. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007; 26: 2389-430.
9. Llorca J, Delgado M. Análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos: estimadores de la probabilidad de suceso. *Gac Sanit* 2004; 18(5): 391-7.
10. Haddadin KJ, Soutar DS, Webster MHC, Robertson AG, Oliver RJ, MacDonald DG. Natural history and patterns of recurrence of tongue tumours. *British Journal of Plastic Surgery* 2000; 53(4): 279-285.
11. Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999;94 (446): 496-509.
12. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. ISBN 3-900051-07-0. URL disponible en: <http://www.R-project.org>. (Fecha de acceso: 08 de septiembre del 2008).

Recibido: 24/10/08

Aceptado para publicación: 07/12/08