



TRATAMIENTO DEL **CÁNCER DE LARINGE** AVANZADO. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA EFECTIVIDAD DE **PRESERVACIÓN DE ÓRGANO** MEDIANTE QUIMIO Y RADIOTERAPIA VS. **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO** Y SU IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

Doctorando:
Enrique Edison Guillén Lozada

Directores:
Dr. Francisco Esteban Ortega
Dra. Alicia Menoyo Bueno



PROGRAMA DE DOCTORADO «BIOLOGÍA MOLECULAR,
BIOMEDICINA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA»

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LARINGE AVANZADO.

**ANÁLISIS CRÍTICO DE LA EFECTIVIDAD DE
PRESERVACIÓN DE ÓRGANO MEDIANTE QUIMIO Y
RADIOTERAPIA VS. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y SU
IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA**

Autor:

D. Enrique Edison Guillén Lozada

Directores

D. Francisco Esteban Ortega

Dña. Alicia Menoyo Bueno

«En el momento de la muerte, no se nos juzgará por la cantidad de trabajo que hayamos hecho, sino por el peso del amor que hayamos puesto en nuestro trabajo».

Teresa de Calcuta

Para mis Padres, a quienes amo y admiro.

Gracias por su ejemplo y valores que me han enseñado que con ilusión, perseverancia y determinación se puede conseguir cualquier propósito.

Para mi hermana

Gracias por tu amistad incondicional y apoyo constante.

Para Lucía.

Por ser una gran bendición, ser un pilar fundamental en mi vida y hacerme feliz.

AGRADECIMIENTOS

Hacer una tesis doctoral es un proyecto que requiere de mucho esfuerzo, tiempo, dedicación y perseverancia. Y aunque la voluntad y la motivación son elementos esenciales, también es cierto que hay personas que son indispensables para construir el camino hacia nuestros objetivos, que nos apoyan y nos aportan en el proceso. Por ello, son muchas las personas a las que quiero agradecer su colaboración, de distintas formas, en la realización de este proyecto.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores de tesis, pues sin ellos esta tesis no hubiera sido posible.

A Francisco Esteban, quien fue mi jefe y maestro en mis cuatro años de residencia, a quien considero un referente a seguir como cirujano, docente e investigador. Te agradezco tu tiempo dedicado a la elaboración de esta tesis y a mi formación como otorrinolaringólogo. Muchas gracias por tu apoyo, dirección y entusiasmo en este proyecto.

A Alicia Menoyo, pues sin su paciencia e ilusión este proyecto no hubiera sido posible. Muchas gracias por preocuparte por cada fase del proceso de esta tesis, por estar pendiente de ella, por tus consejos y enseñanzas, por tu amistad y por ser un ejemplo como profesional y persona.

Agradezco también a quienes fueron mis tutores durante mi residencia, en especial a Antonio Medinilla y David Castro, quienes, además, me brindaron su amistad, con quienes compartí momentos maravillosos, y de quienes he aprendido muchísimo. Siempre los llevaré en mis recuerdos y para mí siempre serán los mejores tutores.

A mis adjuntos del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Virgen del Rocío, por haberme acompañado, enseñado y contribuido a mi formación durante mis cuatro años de residencia, por haberme brindado su amistad y haber pasado tantos buenos momentos juntos.

A mis compañeros, residentes mayores y menores, por su compañerismo, entusiasmo y por haber hecho que esos cuatro años hayan sido inolvidables.

No puedo terminar los agradecimientos sin mencionar a mi familia que me ha apoyado incondicionalmente.

Gracias a mis padres, por habérmelo dado todo y haberme inculcado los valores que rigen mi vida, por ayudarme a cumplir mis sueños, por estar siempre ahí apoyándome en cada proyecto que tenga, por su amor tan grande y por demostrarme que ni la distancia ni el tiempo son un obstáculo cuando realmente quieres algo.

A mi hermana, mi mejor amiga, por su amistad, su ayuda en varios aspectos del proceso de elaboración de esta tesis y por sus palabras de ánimo cada vez que lo necesitaba.

A Lucía, por su incansable paciencia y apoyo, que me ha acompañado estoicamente en este largo camino, por sus palabras de aliento, motivación y amor de la persona con la que tengo la suerte de compartir mi vida.

RESUMEN DEL CONTENIDO DE ESTA TESIS DOCTORAL

1. Título de la tesis

Español: TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LARINGE AVANZADO. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA EFECTIVIDAD DE PRESERVACIÓN DE ÓRGANO MEDIANTE QUIMIO Y RADIOTERAPIA VS. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y SU IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

Inglés: TREATMENT OF ADVANCED LARYNGEAL CANCER. CRITICAL ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ORGAN PRESERVATION APPROACH BY CHEMO AND RADIOTHERAPY VERSUS SURGICAL TREATMENT AND ITS IMPACT ON SURVIVAL

2. Autor

Nombre: ENRIQUE EDISON GUILLÉN LOZADA

Programa de doctorado: BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Línea de investigación: INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Órgano responsable: HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

RESUMEN (en español)

Introducción: el cáncer de cabeza y cuello (CCC) constituye la novena neoplasia maligna más común en el mundo, con una importante morbilidad y mortalidad, sobre todo en los países en desarrollo. El cáncer de laringe es la segunda neoplasia maligna más común de este grupo; tiene una incidencia mundial (ASIRw) de 2,9 por 100 000 habitantes según datos de GLOBOCAN en 2018 y constituye el 1,5 % del total de tumores en España. Históricamente, el carcinoma laríngeo localmente avanzado se ha tratado con cirugía combinada y RT posoperatoria. Sin embargo, el abordaje quirúrgico primario mediante una laringectomía total implica la pérdida de la voz. Durante las últimas décadas, se han explorado nuevas modalidades de tratamientos no quirúrgicos para lograr la cura de la enfermedad localmente avanzada y preservar la laringe para mantener la función del órgano. Estos enfoques terapéuticos han consistido en RT aislada o combinada con quimioterapia.

No obstante, el tratamiento de elección para los carcinomas laríngeos T3 y T4 sigue siendo controvertido debido a la heterogeneidad de los resultados de estudios tanto poblacionales como de ensayos clínicos.

Objetivos: se analizó la efectividad de la preservación de órgano mediante quimio y radioterapia vs. tratamiento quirúrgico recibidos por los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe avanzado y su impacto en la supervivencia.

Materiales y métodos: se diseñó un estudio analítico observacional longitudinal de tipo cohortes prospectivo y retrospectivo con la finalidad de comparar la efectividad de los tratamientos de preservación de órgano vs. cirugía desde el punto de vista de resultados oncológicos y funcionales.

Se trató de una muestra constituida por 640 pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe avanzado, en estadios III y IV, tratados en los Servicios de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen del Rocío en el periodo comprendido entre 1980 y 2016.

Resultados: se observó un riesgo aumentado en el análisis bivariado de mortalidad global ($p < 0,05$; RR 2,05), mortalidad específica ($p < 0,05$; RR 1,87), mortalidad competitiva ($p < 0,05$; RR 2,47) y recidiva o progresión de la enfermedad ($p < 0,05$; RR 2,12) para los pacientes tratados con protocolo de preservación de órgano con respecto a los tratados quirúrgicamente. Se consiguió en cifras absolutas una preservación del 60 % de los casos, sin embargo, si tomamos en cuenta los vivos con laringe preservada esta cifra es del 27 %. El 18 % de pacientes que reciben el protocolo de preservación de órgano consiguieron estar vivos con laringe preservada y funcionante. La laringectomía de rescate se asocia a un riesgo aumentado de mortalidad ($p < 0,05$; RR 2,07) y de incidencia de fístulas faringocutáneas (FFC) ($p < 0,05$; RR 1,65). Asimismo, las FFC tras cirugía de rescate suelen tardar más en cerrar con tratamiento conservador ($p < 0,05$; 2,037 vs. 1,084) y necesitan con mayor frecuencia reconstrucción mediante colgajos microvasculares ($p < 0,05$; RR 13,39) que aquellas que aparecen tras tratamiento quirúrgico primario.

En el análisis de supervivencia observamos una menor supervivencia global ($p < 0,05$; HR 1,79), supervivencia específica ($p < 0,05$; HR 1,62), supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,05$; HR 2,59) y supervivencia tras laringectomía ($p < 0,05$; HR 1,945) en los pacientes tratados con protocolo de preservación de órgano con respecto a los tratados quirúrgicamente. En los pacientes tratados con QTRT concomitante se observó que a los 10 años el 30,3 % mantuvo preservada su laringe y el 16,1 % tenía su laringe preservada y funcionante.

Discusión: el tratamiento con preservación de órgano se asocia a una mayor mortalidad global, mortalidad específica, mortalidad competitiva, recidiva o progresión de la enfermedad que la LT primaria en nuestros resultados. Del mismo modo, se asocia a menor supervivencia global, supervivencia específica, supervivencia tras laringectomía y supervivencia libre de enfermedad.

Tras el tratamiento con QTRT concomitante se logró preservar de manera global el 60 %. No obstante, si se tienen en cuenta cuántos pacientes viven con su laringe preservada esta cifra cae al 27 %. Además, las supervivencias de laringe preservada y funcionante difieren considerablemente del porcentaje de laringe preservada que suelen describir en la mayoría de los estudios. Si tomamos en cuenta el tiempo, estos tienden también a disminuir.

Hacen falta más estudios en nuestro medio que comparen directamente ambos esquemas de tratamiento para poder observar con mayor potencia estadística la efectividad de la aplicación de estos protocolos y la identificación de factores intervinientes.

La LT de rescate se asocia a una mayor mortalidad, menor supervivencia y mayor incidencia de complicaciones como la FFC. La FFC tras una LT de rescate suele tener un mayor impacto en la vida de los pacientes que la sufren al tardar en remitir con tratamiento conservador y tener mayor necesidad de reconstrucción con técnicas de colgajo microvascular.

Conclusiones: se recomienda que se debe informar a los pacientes de la significativa desventaja en la supervivencia y control de la enfermedad sobre todo a largo plazo asociadas con la terapia no quirúrgica, como parte del proceso de toma de decisiones compartida durante la selección del tratamiento.

RESUMEN (en inglés)

Introduction: Head and Neck Cancer is the ninth most common malignancy in the world, with significant morbidity and mortality, especially in developing countries. Laryngeal cancer is the second most frequent tumor within this group; it has a worldwide incidence (ASIRw) of 2.9 per 100 000 habitants, according to GLOBOCAN data from 2018. It constitutes 1.5 % of the total tumors in Spain. Historically, locally advanced laryngeal carcinoma has been treated with combined surgery and postoperative RT. However, the first surgical approach with a total laryngectomy (TL) results in loss of voice. During the last decades, new non-surgical treatment modalities have been explored to achieve the cure of locally advanced disease and preserve the larynx to maintain organ function. These therapeutic approaches have consisted of isolated RT, or RT combined with chemotherapy (CRT).

However, the treatment of choice for T3 and T4 laryngeal carcinomas remains controversial due to the heterogeneity of the results of both population studies and clinical trials.

Objectives: The effectiveness of organ preservation with chemotherapy and radiotherapy versus surgical treatment received by patients diagnosed with advanced laryngeal cancer and its impact on survival was analyzed.

Materials and Methods: A prospective and retrospective cohort longitudinal observational analytical study was designed to compare the effectiveness of organ preservation treatments versus surgery from oncological and functional outcomes.

It was a sample consisting of 640 patients diagnosed with advanced laryngeal cancer in stages III and IV, treated in the Otolaryngology Department of the Virgen del Rocío University Hospital in the period between 1980 and 2016.

Results: An increased risk was observed in the bivariate analysis of global mortality ($p < 0.05$; RR 2.05), specific mortality ($p < 0.05$; RR 1.87) competitive mortality ($p < 0.05$; RR 2.47) and recurrence or progression disease ($p < 0.05$; RR 2.12) for patients treated with an organ preservation protocol concerning those treated surgically. Preservation was achieved in of 60 % of cases; however, if we take alive patients with preserved larynx into account, the figure is 27 %. 18 % of patients receiving the organ preservation protocol managed to stay alive with preserved and functioning larynx. Savage laryngectomy is associated with an increased risk of mortality ($p < 0.05$; RR 2.07) and incidence of Pharyngocutaneous Fistulas (PCF) ($p < 0.05$; RR 1.65). Likewise, PCF after Savage Surgery usually takes longer to close with conservative treatment ($p < 0.05$; 2.037 vs. 1.084) and needs reconstruction more frequently via microvascular flaps ($p < 0.05$; RR 13.39).

In the survival analysis, we observed a lower Overall Survival ($p < 0.05$; HR 1.79), Specific Survival ($p < 0.05$; HR 1.62), Disease-Free Survival ($p < 0.05$; HR 2.59) and Survival After Laryngectomy ($p < 0.05$; HR 1.945) in patients treated with organ preservation for those treated surgically. In patients treated with CRT, it was observed that at ten years, 30.3 % kept their larynx preserved, and 16.1 % had a preserved and functioning larynx.

Discussion: Treatment with organ preservation is associated with higher overall mortality, specific mortality, competitive mortality, recurrence, or disease progression than

the primary TL in our results. Similarly, it is associated with lower overall survival, specific survival, survival after laryngectomy, and disease-free survival.

After treatment with CRT, 60 % were preserved overall. However, if we take into account how many patients live with their preserved larynx, this figure falls to 27 %. Besides, the Survival of Preserved and Functioning Larynx differs considerably from the percentage of the preserved larynx that is usually described in most studies. If we take time into account, they also tend to decrease.

More studies are needed in our country that directly compare both treatment schemes to be able to observe with higher statistical power the effectiveness of the application of these protocols and the identification of intervening factors.

Rescue TL is associated with higher mortality, lower survival, and higher incidence of complications such as PCF. The PCF after a salvage TL usually has a more significant impact on the lives of patients who suffer from it after receiving conservative treatment and have a greater need for reconstruction with microvascular flap techniques.

Conclusions: It is recommended that patients should be informed of the significant disadvantage in the survival and control of disease, especially in the long term, associated with non-surgical therapy, as part of the shared decision-making process during treatment selection.

ÍNDICE

RESUMEN DEL CONTENIDO DE ESTA TESIS DOCTORAL.....	IX
ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS Y TABLAS	XXI
ABREVIATURAS	XXV
BASES PREVIAS.....	XXVII
I. INTRODUCCIÓN	1
1. CÁNCER DE LARINGE. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS E IMPORTANCIA CLÍNICA.....	3
1.1. Datos demográficos	3
1.1.1. Diferencias étnicas	5
1.1.2. Edad y sexo	6
1.1.3. Cáncer de laringe en España.....	6
1.2. Factores de riesgo	8
1.2.1. Tabaco y alcohol	8
1.2.2. Reflujo laringofaríngeo.....	9
1.2.3. Otras toxinas.....	9
1.2.4. Virus del papiloma humano	9
1.2.5. Predisposición genética.....	10
1.2.6. Dieta	11
1.2.7. Segundos tumores primarios.....	11
1.2.8. Anatomía patológica.....	12
2. ANATOMÍA DE LA LARINGE.....	14
2.1. Embriología	15
2.2. Anatomía.....	15
2.2.1. Límites de la laringe	16
2.2.2. Compartimentos de la laringe.....	17
2.2.3. Mucosa laríngea.....	18
2.2.4. Drenaje linfático y vías de extensión o diseminación tumoral.....	19
2.3. Factores anatómicos en la diseminación transglótica.....	20
2.4. Comisura anterior	20
3. CLASIFICACIÓN	21
3.1. Sublocalizaciones	21
3.2. Estadaje	22
3.2.1. Estadaje TNM del cáncer de laringe AJCC UICC 8th 2017	22
4. CUADRO CLÍNICO	25
4.1. Examen físico.....	26
4.2. Metástasis linfática cervical	27
4.3. Metástasis a distancia.....	28
5. DIAGNÓSTICO	29
5.1. Estudios de Imagen.....	29
5.2. Laringoscopia directa	31
6. TRATAMIENTO	32
6.1. Carcinoma epidermoide glótico	33
6.1.1. Carcinoma glótico T3.....	33
6.1.2. Carcinoma glótico T4.....	40
6.1.3. Manejo cervical del cáncer glótico	41

6.2. Carcinoma epidermoide supraglótico	42
6.2.1. Carcinoma supraglótico T3	42
6.2.2. Carcinoma supraglótico T4	43
6.2.3. Manejo cervical supraglótico.....	44
6.3. Carcinoma epidermoide subglótico.....	44
7. PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTIVOS	45
7.1. Características clínicas.....	45
7.2. Características radiológicas.....	45
7.3. Características histopatológicas	46
7.4. Factores dependientes del paciente	47
7.5. Marcadores moleculares de pronóstico	47
8. SEGUIMIENTO	48
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	49
1. DESVENTAJAS DE LA PRESERVACIÓN DE ÓRGANO.....	51
1.1. Toxicidad.....	51
1.1.1. Toxicidad en RT.....	51
1.1.2. Toxicidad en QT	53
1.2. Costes.....	55
2. EVIDENCIA CIENTÍFICA. ENSAYOS CLÍNICOS VS. ESTUDIOS POBLACIONALES.....	55
2.1. Ensayos clínicos	55
2.2. Estudios poblacionales	57
2.2.1. Cánceres de laringe T3.....	57
2.2.2. Cánceres de laringe T4.....	64
2.3. Estudios poblacionales en España.....	65
3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	66
3.1. Limitaciones en la aplicabilidad de los ensayos clínicos	66
3.2. Selección de pacientes.....	68
3.2.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	68
3.2.2. Estadíaje. Pruebas de imagen.....	69
3.2.3. Estudios que analizan conjuntamente resultados oncológicos del cáncer de laringe y otros carcinomas de cabeza y cuello	69
3.2.4. Función laríngea pretratamiento	70
3.2.5. Volumen tumoral.....	70
3.2.6. Función pulmonar	70
3.3. Finalización del tratamiento planificado.....	71
3.4. Evaluación de resultados. Laringe preservada vs. laringe funcionante	71
3.5. Cirugía de rescate.....	72
3.6. Infraestructura, volumen y experiencia de los centros.....	74
3.7. Factores socioeconómicos	74
3.8. Actitudes y preferencias del paciente	75
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	77
IV. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	81
OBJETIVOS	83
Objetivo principal	83
Objetivos específicos.....	83

HIPÓTESIS	84
Hipótesis nula	84
Hipótesis alternativa	84
V. METODOLOGÍA.....	85
1. MATERIALES	87
1.1. Población y diseño del estudio	87
1.2. Métodos diagnósticos y de clasificación	87
1.2.1. Historia clínica y exploración física.....	87
1.2.2. Evaluación funcional.....	87
1.2.3. Diagnóstico por imagen.....	88
1.2.4. Diagnóstico anatómico-patológico.....	88
1.3. Esquemas de tratamiento y seguimiento	88
1.3.1. Preservación de órgano.....	88
1.3.2. Cirugía.....	89
1.4. Selección de pacientes.....	89
1.4.1. Criterios de inclusión.....	89
1.4.2. Criterios de exclusión	89
1.5. <i>Software</i> hospitalario, método de búsqueda y proceso de selección de muestra.....	89
1.5.1. Recogida de datos. Creación de formularios.....	90
1.5.2. <i>Software</i> estadístico.....	91
2. MÉTODOS.....	91
2.1. Diseño del estudio	91
2.2. Variables del estudio	91
2.3. Análisis estadístico.....	94
3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	95
4. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	95
VI. RESULTADOS.....	97
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	99
1.1. Características de los pacientes.....	99
1.1.1. Edad	99
1.1.2. Sexo	99
1.2. Características del tumor	100
1.2.1. Localización	100
1.2.2. T tumoral.....	100
1.2.3. N tumoral	100
1.2.4. Estadio	101
1.2.5. Grado de diferenciación histológico.....	102
1.3. Características del tratamiento.....	103
1.3.1. Tratamiento inicial recibido.....	103
1.3.2. Traqueotomía previa.....	104
1.4. Evolución de los pacientes.....	104
1.4.1. Segundo primario.....	104
1.4.2. Localización de segundos primarios	104
2. ANÁLISIS SEGÚN PERIODO DE TIEMPO OBSERVADO	105
3. ANÁLISIS DE MORTALIDAD	106

3.1. Mortalidad global y tratamiento inicial.....	106
3.1.1. Mortalidad global y tratamiento inicial. Estratificados por estadio y T tumoral.....	107
3.2. Mortalidad específica y tratamiento inicial.....	108
3.2.1. Mortalidad específica y tratamiento inicial. Estratificados por estadios y T tumoral.....	109
3.3. Mortalidad competitiva y tratamiento inicial.....	110
4. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO.....	111
4.1. Progresión de la enfermedad y tratamiento inicial.....	111
4.1.1. Progresión de la enfermedad y tratamiento inicial. Estratificado por estadios y T tumoral....	113
4.2. Laringe preservada.....	113
4.2.1. Vivos y laringe preservada.....	114
4.2.2. Laringe preservada. Estratificado por estadios y T tumoral.....	114
4.3. Laringe funcionante.....	115
4.3.1. Laringe funcionante. Estratificado por estadios y T tumoral.....	115
4.4. Resultados funcionales globales tras preservación de órgano.....	116
5. RESCATE QUIRÚRGICO Y FÍSTULA FARINGOCUTÁNEA (FFC).....	116
5.1. Rescate quirúrgico y evolución.....	116
5.1.1. Cirugía de rescate. Estratificada por estadios y T tumoral.....	117
5.1.2. Cirugía de rescate y mortalidad global.....	117
5.1.3. Fístula faringocutánea o faringostoma (FFC).....	119
5.1.4. Reconstrucción.....	123
6. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	124
6.1. Supervivencia global.....	124
6.1.1. Serie completa.....	124
6.1.2. Análisis de tratamiento inicial.....	125
6.2. Supervivencia específica.....	127
6.2.1. Serie completa.....	127
6.2.2. Análisis de tratamiento inicial.....	128
6.3. Supervivencia libre de enfermedad.....	131
6.3.1. Serie completa.....	131
6.3.2. Análisis de tratamiento inicial.....	132
6.4. Supervivencia de laringe preservada.....	135
6.4.1. Serie completa.....	135
6.4.2. Supervivencia de laringe preservada. Estratificada por estadios y T tumoral.....	136
6.5. Supervivencia de laringe funcionante.....	137
6.5.1. Serie completa.....	137
6.5.2. Supervivencia de laringe funcionante. Estratificada por estadios y T tumoral.....	139
6.6. Supervivencia tras laringectomía.....	140
6.6.1. Serie completa.....	140
6.6.2. Análisis de tratamiento inicial.....	140
7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX MULTIVARIANTE.....	143
VII. DISCUSIÓN.....	147
1. CONTEXTO CLÍNICO.....	149
2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	151
2.1. Discusión de estadística descriptiva.....	151
2.1.1. Edad y sexo.....	151
2.1.2. Características del tumor.....	152

2.1.3. Características del tratamiento	153
2.1.4. Evolución de los pacientes	153
2.2. Análisis de mortalidad.....	154
2.2.1. Mortalidad global	154
2.2.2. Mortalidad específica.....	155
2.2.3. Mortalidad competitiva.....	156
2.3. Efectividad del tratamiento.....	156
2.3.1. Progresión de la enfermedad y tratamiento inicial	156
2.3.2. Resultados funcionales globales tras preservación de órgano. Laringe preservada y funcionante.....	157
2.4. Cirugía de rescate. Morbilidad y mortalidad	160
2.4.1. Mortalidad global y cirugía de rescate.....	161
2.4.2. Morbilidad. Fístula faringocutánea (FFC).....	161
2.5. Análisis de supervivencia.....	164
2.5.1. Supervivencia global (SG)	164
2.5.2. Supervivencia específica (SE).....	171
2.5.3. Supervivencia libre de enfermedad (SLE)	172
2.5.4. Supervivencia de laringe preservada y funcionante (SLP y SLF).....	175
2.5.5. Supervivencia tras laringectomía (STL).....	177
2.6. Análisis de regresión de Cox multivariante.....	177
2.7. Integración del estudio en la práctica clínica.	179
VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	183
CONCLUSIONES	185
RECOMENDACIONES.....	186
BIBLIOGRAFÍA.....	187
BIBLIOGRAFÍA	189
ANEXOS	227
ANEXO 1: DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO	229
ANEXO 2: VERIFICACIÓN DE LOS MODELOS DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX	231
1. Verificación de la regresión multivariante de Cox para la supervivencia global.....	231
1.1. Evaluación de la proporcionalidad.....	231
1.2. Análisis de los residuos.....	232
2. Verificación de regresión multivariante de Cox para supervivencia específica.....	233
2.1. Evaluación de la proporcionalidad.....	233
2.2. Análisis de los residuos.....	234
3. Verificación de regresión multivariante de Cox para la supervivencia libre de enfermedad	235
3.1. Evaluación de la proporcionalidad.....	235
3.2. Análisis de los residuos.....	236
4. Verificación de regresión multivariante de Cox para la supervivencia tras laringectomía	237
4.1. Evaluación de la proporcionalidad.....	237
4.2. Análisis de los residuos.....	238

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Músculos suprahioides e infrahioides	16
Figura 2. Visión medial y lateral de la laringe	17
Figura 3. Compartimentos de la laringe	17
Figura 4. Espacios preepiglóticos y paraglóticos	20
Figura 5. Diagrama de selección de muestra	90

GRÁFICOS

Gráfico 1. Número de casos de incidencia y mortalidad para cáncer de laringe por países europeos. GLOBOCAN (2018)	8
Gráfico 2. Distribución por grupos de edad	99
Gráfico 3. Distribución por sexo.....	99
Gráfico 4. Sublocalización de carcinoma escamoso laríngeo	100
Gráfico 5. Pacientes clasificados según T tumoral.....	100
Gráfico 6. Pacientes clasificados según N tumoral.....	101
Gráfico 7. Pacientes clasificados según estadio tumoral.....	101
Gráfico 8. Supervivencia global según estadio.....	102
Gráfico 9. Clasificación histopatológica del grado de diferenciación tumoral	102
Gráfico 10. Distribución de pacientes según esquema de tratamiento inicial empleado	103
Gráfico 11. Traqueotomía previa al inicio del tratamiento definitivo.....	104
Gráfico 12. Incidencia de segundos tumores primarios en cáncer de laringe avanzado	104
Gráfico 13. Localización de segundos tumores primarios en cáncer de laringe avanzado	105
Gráfico 14. Supervivencia global según periodo de tiempo.....	106
Gráfico 15. Mortalidad global entre los distintos esquemas terapéuticos	107
Gráfico 16. Mortalidad específica entre los distintos esquemas terapéuticos.....	109
Gráfico 17. Mortalidad competitiva entre los distintos esquemas de tratamiento	111
Gráfico 18. Recidiva o progresión de la enfermedad entre los distintos esquemas terapéuticos	112
Gráfico 19. Laringe preservada tras preservación de órgano.....	114
Gráfico 20. Vivos y laringe preservada tras preservación de órgano	114
Gráfico 21. Laringe funcional tras preservación de órgano	115
Gráfico 22. Resultados globales funcionales tras preservación de órgano.....	116
Gráfico 23. Rescate quirúrgico tras protocolo de preservación de órgano.....	117
Gráfico 24. Mortalidad global comparativa entre cirugía como primer tratamiento y cirugía de rescate	118
Gráfico 25. Incidencia de FFC en cirugía primaria vs. cirugía de rescate	120
Gráfico 26. Análisis del comportamiento de FFC tras cirugía de rescate vs. cirugía primaria	122
Gráfico 27. Necesidad de reconstrucción tras cirugía. A: cirugía primaria. B: cirugía de rescate	123
Gráfico 28. Supervivencia global de la serie completa	124
Gráfico 29. Supervivencia global por tipo de esquema terapéutico	125
Gráfico 30. Supervivencia global y tratamiento inicial. Estratificado por estadio y T tumoral.....	126
Gráfico 31. Supervivencia específica de la serie completa	128
Gráfico 32. Supervivencia específica según esquema terapéutico	129
Gráfico 33. Supervivencia específica. Estratificado por Estadio y T tumoral.....	130
Gráfico 34. Supervivencia libre de enfermedad de la serie completa.....	132
Gráfico 35. Supervivencia libre de enfermedad por esquema terapéutico	133
Gráfico 36. Supervivencia libre de enfermedad y tratamiento inicial. Estratificado por estadio y T tumoral.	134
Gráfico 37. Supervivencia de laringe preservada tras protocolo de preservación de órgano.....	136

Gráfico 38. Supervivencia de laringe preservada. Estratificado por estadio y T tumoral	137
Gráfico 39. Supervivencia de laringe funcionante tras protocolo de preservación de órgano.....	138
Gráfico 40. Supervivencia de laringe funcionante. Estratificada por estadio y T tumoral.....	139
Gráfico 41. Supervivencia tras laringectomía de la serie completa.....	140
Gráfico 42. Supervivencia tras laringectomía. Cirugía primaria vs. cirugía de rescate.....	141
Gráfico 43. Supervivencia tras laringectomía. Estratificado por estadios y T tumoral.....	142
Gráfico 44. Necesidad de reconstrucción tras cirugía. A: cirugía primaria. B: cirugía de rescate.....	163
Gráfico 45. Supervivencia global en pacientes tratados con cirugía vs. preservación de órgano.....	164
Gráfico 46. Supervivencia específica en pacientes tratados con cirugía vs. preservación de órgano.....	171
Gráfico 47. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con cirugía vs. preservación de órgano.....	173
Gráfico 48. Función de Log minus log para Supervivencia Global	231
Gráfico 49. Análisis de residuos para Supervivencia Global	232
Gráfico 50. Función de Log minus log para Supervivencia Específica	233
Gráfico 51. Análisis de residuos para Supervivencia Específica	234
Gráfico 52. Función de Log minus log para Supervivencia Libre de Enfermedad.....	235
Gráfico 53. Análisis de residuos para Supervivencia Libre de Enfermedad	236
Gráfico 54. Función de Log minus log para Supervivencia Tras Laringectomía.....	237
Gráfico 55. Análisis de residuos para Supervivencia Tras Laringectomía.....	238

TABLAS

Tabla 1. Estimación ASIR y ASMR por 100 000 habitantes para cáncer de laringe por continentes	3
Tabla 2. Estimación ASIR y ASMR por 100 000 habitantes para cáncer de laringe por género y regiones	4
Tabla 3. Tabla que ilustra el número de casos estimados, la tasa cruda y la incidencia y mortalidad en Europa	6
Tabla 4. Estimación comparativa de incidencia estandarizada (ASIR) para la población mundial y de Europa por 100 000 habitantes para cáncer de laringe por género, regiones de Europa y España.....	7
Tabla 5. Estimación comparativa de mortalidad estandarizada (ASMR) para la población mundial y de Europa por 100 000 habitantes para cáncer de laringe por género, regiones de Europa y España	7
Tabla 6. Compartimentos y sublocalizaciones laríngeos.....	22
Tabla 7. Clasificación del tumor primario (I).....	22
Tabla 8. Clasificación T supraglotis	23
Tabla 9. Clasificación T glotis	23
Tabla 10. Clasificación T subglotis.....	24
Tabla 11. Clasificación de los ganglios linfáticos (N)	24
Tabla 12. Clasificación de metástasis a distancia (M)	24
Tabla 13. Estadio anatómico y grupos de pronóstico.....	25
Tabla 14. Tabla comparativa de ensayos clínicos que comparan la supervivencia global (SG) de las modalidades de tratamiento de preservación de órgano vs. cirugía.....	56
Tabla 15. Tabla comparativa de ensayos clínicos que comparan diferentes esquemas de preservación de órgano	57
Tabla 16. Resumen de estudios poblacionales comparativos ordenados por tamaño muestral	62
Tabla 17. Resultados funcionales presentados en el ensayo clínico VA	72
Tabla 18. Variables del estudio	91
Tabla 19. Tratamiento recibido. Estratificado por estadio y T tumoral	103
Tabla 20. Supervivencia global y periodo de tiempo. Prueba de Log-Rank	106
Tabla 21. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para mortalidad global.....	107
Tabla 22. Mortalidad global. Estratificada por estadio y T tumoral.....	108
Tabla 23. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para mortalidad específica.....	109
Tabla 24. Mortalidad específica. Estratificada por estadio y T tumoral.....	110
Tabla 25. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para mortalidad competitiva.....	111
Tabla 26. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para progresión de la enfermedad.....	112

Tabla 27. Progresión o recidiva de la enfermedad. Estratificada por estadio y T tumoral	113
Tabla 28. Laringe preservada. Estratificada por estadio y T tumoral.....	115
Tabla 29. Laringe funcionante. Estratificada por estadio y T tumoral.....	116
Tabla 30. Cirugía de rescate. Estratificada por estadio y T tumoral.....	117
Tabla 31. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para cirugía de rescate y mortalidad.....	118
Tabla 32. Cirugía de rescate y mortalidad. Estratificado por estadio y T tumoral.....	119
Tabla 33. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para cirugía de rescate y FFC.....	120
Tabla 34. Cirugía de rescate y FFC. Estratificado por estadio y T tumoral.....	121
Tabla 35. Parámetros de centralidad para valorar la duración de FFC.....	121
Tabla 36. Análisis de varianza de duración de FFC.....	122
Tabla 37. Prueba de Log-Rank y percentiles de tiempo de cierre de FFC.....	123
Tabla 38. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para necesidad de reconstrucción de FFC tras intervención quirúrgica.....	124
Tabla 39. Supervivencia global y tratamiento inicial. Prueba de Log-Rank y regresión de Cox.....	125
Tabla 40. Supervivencia global. Estratificada por estadio y T tumoral.....	127
Tabla 41. Supervivencia específica por esquema terapéutico. Prueba de Log-Rank y regresión de Cox.....	129
Tabla 42. Supervivencia específica y tratamiento inicial. Estratificado por estadio y T tumoral.....	131
Tabla 43. Supervivencia libre de enfermedad por esquema terapéutico. Prueba de Log-Rank y regresión de Cox.....	133
Tabla 44. Supervivencia libre de enfermedad y tratamiento inicial. Estratificado por estadio y T tumoral.....	135
Tabla 45. Supervivencia de laringe preservada tras tratamiento con QTRT.....	136
Tabla 46. Supervivencia de laringe preservada. Estratificada por estadio y T tumoral.....	137
Tabla 47. Supervivencia de laringe funcionante tras tratamiento con QTRT.....	138
Tabla 48. Supervivencia de laringe funcionante. Estratificada por estadio y T tumoral.....	139
Tabla 49. Supervivencia tras laringectomía. Prueba de Log-Rank y de regresión de Cox.....	141
Tabla 50. Supervivencia tras laringectomía según tipo de cirugía. Estratificada por estadio y T tumoral.....	143
Tabla 51. Regresión de Cox multivariante para SG, SE, SLE y STL.....	145
Tabla 52. Distribución estratificada de tratamiento inicial recibido en el presente estudio.....	153
Tabla 53. Tabla comparativa de resultados funcionales de diferentes estudios.....	158
Tabla 54. Resultados estratificados de laringe preservada del presente estudio.....	159
Tabla 55. Tabla comparativa de supervivencia global de diferentes ensayos clínicos y estudios poblacionales.....	166
Tabla 56. Tabla comparativa de supervivencia específica de diferentes ensayos clínicos y estudios poblacionales.....	172
Tabla 57. Tabla comparativa de supervivencia libre de enfermedad de diferentes ensayos clínicos y estudios poblacionales.....	174
Tabla 58. Supervivencia de laringe preservada y supervivencia de laringe funcionante en nuestro estudio. Estratificado por estadio y T tumoral.....	175

ABREVIATURAS

AJCC	Comisión Conjunta del Cáncer en EE. UU. (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
ASIR	Tasa de incidencia estandarizada (<i>Age-standardized incidence rate</i>)
ASIRe	Tasa de incidencia estandarizada para edad y población europea
ASIRw	Tasa de incidencia estandarizada para edad y población mundial
ASMR	Tasa de mortalidad estandarizada (<i>Age-standardized mortality rate</i>)
ASMRe	Tasa de mortalidad estandarizada para edad y población europea
ASMRw	Tasa de mortalidad estandarizada para edad y población mundial
CCC	Carcinoma de cabeza y cuello
CDDP	Cis-diamino dicloroplatino o Cisplatino
CHP	Cricohioidopexia
EE. UU.	Estados Unidos de América
EGFR	Receptor de factor de crecimiento epidérmico
ENCR	Red Europea de Registro del Cáncer (<i>European Network of Cancer Registries</i>)
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (<i>US Food and Drug Administration</i>)
FDG	Fluorodeoxiglucosa
GCSF	Factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos (<i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>)
GETTEC	Grupo Francés de Estudios de Tumores de Cabeza y Cuello (<i>French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou</i>)
GLOBOCAN	Observatorio Global del Cáncer (<i>Global Cancer Observatory</i>)
Gy	Gray (unidad que se utiliza para medir la dosis administrada de radiación ionizante en la radioterapia)
HLV	Hemilaringectomía vertical
IARC	Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada (<i>intensity-modulated radiotherapy</i>)
LNT	Laringectomía casi total (<i>near total</i>)
LP	Laringectomía parcial
LPHS	Laringectomía parcial horizontal supraglótica
LPSC	Laringectomía parcial supracricoidea
LT	Laringectomía total

MARCH	Metaanálisis de radioterapia en cáncer de cabeza y cuello (<i>Meta-Analysis of Radiotherapy in squamous cell Carcinomas of Head and neck</i>)
NCI	Instituto Nacional del Cáncer (<i>National Cancer Institute</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PET	Tomografía de emisión de positrones
QT	Quimioterapia
QTRT	Quimioradioterapia concomitante
RMN	Resonancia magnética nuclear
RT	Radioterapia
RTC-3D	Radioterapia conformada 3D
RTOG	Grupo de Oncología Radioterápica (<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>)
RTPO	Radioterapia posoperatoria o adyuvante
SEER	Epidemiología de vigilancia y resultados finales de EE. UU. (<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>)
SNG	Sonda nasogástrica
STP	Segundo tumor primario
TC	Tomografía computarizada
UICC	Unión para el control Internacional del Cáncer (<i>Union for International Cancer Control</i>)
VA	Departamento de Asuntos Veteranos de EE. UU. (<i>Department of Veterans Affairs</i>)
VPH	Virus del papiloma humano

BASES PREVIAS

Fístulas Faringocutáneas en Cirugía Primaria versus Cirugía de Rescate. Diferencias en Incidencia, Evolución y Reconstrucción. Comunicación oral presentada en el 70 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y en el V Congreso AIAORL, realizado en Santiago de Compostela del 3 al 6 octubre de 2019.

Tumores sincrónicos y metacrónicos como segundos primarios en cáncer avanzado de laringe y su impacto en la supervivencia. Comunicación póster presentada en el LXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y en el V Congreso AIAORL, celebrado en Santiago de Compostela del 3 al 6 de octubre de 2019.

Protocolo de preservación de órgano vs. cirugía en pacientes con cáncer de laringe T3. Comunicación oral presentada en el LXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y en el XVII Congreso Hispano-Luso, realizado en Madrid del 19 al 22 de octubre de 2018.

Factores que influyen en la supervivencia de pacientes sometidos a cirugía de rescate en cáncer de laringe. Comunicación póster presentada en el XXVII Congreso de la Sociedad Andaluza de Otorrinolaringología y en el XII Congreso de la Sociedad Hispano Alemana de Otorrinolaringología del 12 al 14 de septiembre de 2018 en el Hotel NH Collection de Sevilla.

Protocolo de preservación de órgano vs. cirugía en pacientes diagnosticados de cáncer de laringe T3. Comunicación oral presentada en el XXVII Congreso de la Sociedad Andaluza de Otorrinolaringología y en el XII Congreso de la Sociedad Hispano Alemana de Otorrinolaringología del 12 al 14 de septiembre de 2018 en el Hotel NH Collection de Sevilla.

Reconstrucción microvascular de fistulas faringoesofágicas y faringostomas tras laringectomía en cáncer de laringe. Comunicación póster, presentada en el XXVII Congreso de la Sociedad Andaluza de Otorrinolaringología y en el XII Congreso de la Sociedad Hispano Alemana de Otorrinolaringología del 12 al 14 de septiembre de 2018 en el Hotel NH Collection de Sevilla.

Tumores sincrónicos y metacrónicos como segundos primarios en cáncer avanzado de laringe y su impacto en la supervivencia. Comunicación póster presentada en el XXVII Congreso de la Sociedad Andaluza de Otorrinolaringología y en el XII Congreso de la Sociedad Hispano Alemana de Otorrinolaringología del 12 al 14 de septiembre de 2018 en el Hotel NH Collection de Sevilla.

Reconstrucción microvascular de fistulas faringoesofágicas tras cirugía de rescate en cáncer de laringe. Comunicación oral presentada en el LXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, realizado en Madrid del 10 al 12 de noviembre de 2017.

Salvage Laryngectomy after Laryngeal Preservation Failure in Larynx Carcinoma.

Comunicación póster presentada en el Congreso Mundial de Otorrinolaringología, IFOS ENT World Congress, del 24 al 28 de junio de 2017 en París.

Reconstrucción microvascular de fistulas faringoesofágicas tras cirugía de rescate en cáncer de laringe. Comunicación oral presentada en el VII Encuentro Anual de Residentes de Otorrinolaringología de Andalucía celebrado en El Puerto de Santa María el 31 de marzo al de 1 de abril de 2017. **Premio a mejor comunicación oral.**

Reconstrucción de faringostomas y fistula faringocutánea tras laringectomía de rescate. Comunicación oral presentada en el XXIX Congrés de la Societat Catalana d'Otorinolaringologia i Patologia Cèrvico-Facial, celebrado en Barcelona del 23 al 24 de febrero de 2017.

Laringectomía de rescate tras preservación laríngea en carcinoma de laringe.

Comunicación oral presentada en el LXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, celebrado en Sevilla del 21 al 24 de octubre de 2016.

I. INTRODUCCIÓN

1. Cáncer de laringe. Datos epidemiológicos e importancia clínica

1.1. Datos demográficos

El cáncer de cabeza y cuello constituye la novena neoplasia maligna más común en el mundo, con una importante morbilidad y una alta mortalidad, sobre todo en los países en desarrollo (Siegel, Miller y Jemal, 2017). El cáncer de laringe es el segundo tumor más frecuente dentro de este grupo de carcinomas de cabeza y cuello (CCC), tiene una incidencia mundial (ASIRw) de 2,9 por 100 000 habitantes según datos del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN, 2018) y constituye el 1,5 % del total de tumores en España (Jacques Ferlay *et al.*, 2015; Gupta, Johnson y Kumar, 2016).

Tabla 1. Estimación ASIR y ASMR por 100 000 habitantes para cáncer de laringe por continentes

Cáncer de laringe por continentes	Incidencia			Mortalidad		
	Número de casos	Tasa cruda (%)	ASIRw	Número de casos	Tasa cruda (%)	ASMRw
Mundo	177 422	2,3	2,0	72 624	1,20	1,0
África	10 058	0,78	1,4	8136	0,63	1,1
Asia	93 373	2,1	1,8	52 035	1,1	0,97
Europa	39 875	5,4	2,9	19 577	2,6	1,30
América Latina y el Caribe	17 044	2,6	2,3	10 465	1,6	1,40
Norteamérica	16 352	4,5	2,5	4191	1,2	0,58
Oceanía	720	1,7	1,2	367	0,89	0,54

ASIRw: tasa de incidencia estandarizada para la población mundial. ASMRw: tasa de mortalidad estandarizada para la población mundial. GLOBOCAN (2018).

El carcinoma de células escamosas es el tumor maligno más común de la laringe, variando su porcentaje entre el 85 % y el 95 % de todas las neoplasias laríngeas (Gregor *et al.*, 1996; Paré, Paré, Roa, Tagle y Chamorro, 2009) y surge del epitelio epidermoide estratificado o de una metaplasia escamosa del epitelio respiratorio. La incidencia de carcinoma epidermoide en cada una de las tres regiones de la laringe (supraglotis, glotis y subglotis) varía según los distintos países. En EE. UU., Canadá, Reino Unido y Suecia, el carcinoma epidermoide glótico es más común que el carcinoma epidermoide supraglótico, mientras que ocurre lo contrario en Francia, Italia, España, Finlandia y Países Bajos. En Japón, los carcinomas epidermoides glóticos y supraglóticos tienen tasas de incidencia similares, y el carcinoma epidermoide subglótico primario es raro en todas las poblaciones (Barnes, Tse y Hunt, 2005). En una gran revisión de casi 160 000 casos de carcinoma epidermoide laríngeo en EE. UU., la localización más frecuente fue la glotis en el 51 %, la supraglotis en el 33 % y la subglotis en el 2 %; las lesiones no se pudieron categorizar con precisión en el 14 % (Hoffman *et al.*, 2006).

Tabla 2. Estimación ASIR y ASMR por 100 000 habitantes para cáncer de laringe por género y regiones

Cáncer de laringe por regiones	Hombres		Mujeres	
	ASIRw	ASMRw	ASIRw	ASMRw
Mundo	3,6	1,9	0,48	0,27
Europa				
Norte de Europa	3,2	1,1	0,61	0,20
Sur de Europa	5,5	2,3	0,64	0,22
Europa central y del Este	7,7	4,3	0,52	0,24
Oeste de Europa	3,9	1,4	0,76	0,21
América				
Caribe	8,8	4,7	1,0	0,52
América Central	2,0	1,2	0,34	0,16
América del Sur	4,5	2,9	0,73	0,36
Norteamérica	4,2	1,00	0,97	0,20
África				
África del Este	1,8	1,5	0,52	0,41
África media	1,5	1,3	0,32	0,24
Norte de África	3,7	3,4	0,33	0,29
Sur de África	3,9	2,3	0,72	0,39
África del Oeste	1,8	1,5	0,40	0,31
Asia				
Asia Central y Meridional	4,3	2,6	0,56	0,43
Sudeste de Asia	2,9	1,5	0,27	0,18
Asia del Este	2,4	1,1	0,25	0,18
Asia del Oeste	5,3	3,0	0,55	0,39
Oceanía				
Australia y Nueva Zelanda	1,9	0,85	0,27	0,10
Melanesia	3,1	2,0	0,83	0,22
Micronesia	2,0	0	0,00	0,00
Polinesia	2,7	2,0	0,21	0,62

ASIRw: tasa de incidencia estandarizada para la población mundial. ASMRw: tasa de mortalidad estandarizada para la población mundial. GLOBOCAN (2018).

En todo el mundo, en el año 2018 se han diagnosticado 177 422 nuevos casos de cáncer de laringe y se han producido 72 624 muertes asociadas a esta patología. Las regiones con mayor incidencia a nivel mundial se localizan en el Caribe (8,8 por 100 000 habitantes y año) y Europa Central y del Este (7,7 por 100 000 habitantes y año), seguidas del sur de Europa (5,5 por 100 000) como se muestra en la tabla 2. Estas cifras tienen una tendencia a aumentar para 2030 según las proyecciones realizadas por el GLOBOCAN (2018).

En Europa, se registran 39 875 casos y 19 577 muertes por cáncer de laringe anualmente. La relación de incidencia hombre-mujer global es 7,5:1, aunque en España es un poco más alta siendo de 8,5:1 (GLOBOCAN, 2018). No hay predilección racial si existen similares condiciones socioeconómicas y de accesibilidad a los servicios de salud (Roach, Alexander y Coleman, 1992). La epidemiología y los factores de riesgo son en gran medida paralelos a los del cáncer de cabeza y cuello en general; más del 90 % de los cánceres ocurren en personas mayores de 40 años, y entre el 85 % y el 95 % de estos cánceres son carcinomas epidermoides. La mayor incidencia en hombres se debe, en parte, a una mayor exposición a factores de riesgo, como el tabaquismo. De manera que, como el número de mujeres fumadoras ha aumentado en los últimos 60 años, la diferencia se ha reducido, aunque no sustancialmente.

Los datos recogidos por el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados (SEER) en EE. UU. han demostrado que la incidencia de cáncer de laringe ha disminuido en las últimas décadas, y sorprendentemente, la supervivencia a 5 años disminuyó un 1,3 % en un periodo de más de 30 años, aunque este cambio no fue estadísticamente significativo (de 63,2 % en 1975 a 61,5 % en 2011) (National Cancer Institute [NCI], s. f.). Sin embargo, la base de datos de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha recogido un aumento progresivo en la supervivencia a 5 años en el mismo periodo de tiempo para los países europeos (Bosetti *et al.*, 2006; Chatenoud *et al.*, 2016).

En Europa, según Ferlay *et al.* analizando datos de la Red Europea de Registro del Cáncer (ENCR) de 2018, la incidencia estandarizada para población de Europa (ASIRe) de cáncer de laringe en 2018 ha sido de 4,0 por 100 000 habitantes y año (Ferlay *et al.*, 2018). La mortalidad fue de 1,9 por 100 000 habitantes y año, una cifra inferior a otros tumores como colorectal, estómago, pulmón, entre otros. Es destacable mencionar la diferencia importante en la tasa de mortalidad con el cáncer de cavidad oral y faríngeo, que es de 5,3 por 100 000 habitantes y año, ya que suele agruparse en muchos estudios y hacer un análisis conjunto pese a tener un comportamiento diferente como se ilustra en estas cifras.

1.1.1. Diferencias étnicas

Se han encontrado en numerosos estudios diferencias raciales tanto en cáncer de cabeza y cuello en general como en cáncer de laringe en particular, con una elevada tasa de mortalidad en los pacientes de raza negra en comparación con los de raza blanca (Goodwin *et al.*, 2008; DeSantis, Naishadham y Jemal, 2013). Diversos estudios realizados en EE. UU. encontraron que la raza negra era un factor pronóstico independiente de menor supervivencia en pacientes con cáncer de laringe, comparada con la raza blanca, hispánicos y asiáticos. Los pacientes negros presentaban con mayor frecuencia una presentación de enfermedad avanzada y una mayor tasa de fracaso de preservación de órgano. Estas diferencias se deben fundamentalmente a factores socioeconómicos, acceso a los servicios de salud, tratamiento recibido, y otras comorbilidades (Roach *et al.*, 1992; W.-H. *et al.*, 2012; Shin y Truong, 2015).

1.1.2. Edad y sexo

El cáncer laríngeo suele darse en las edades avanzadas de la vida, con un pico de máxima incidencia entre la sexta y séptima décadas (Abrahão et al., 2018). Solo un 1 % del total de los pacientes tiene menos de 30 años, siendo extremadamente raro en niños y adolescentes, aunque en algunas ocasiones puede aparecer en estos grupos de edad (Simon, Kahn, Schneider y Pirsig, 1994).

Según Ferlay *et al.*, la incidencia estandarizada para la población de Europa (ASIRe) de cáncer de laringe en 2018 ha sido mucho mayor en hombres que en mujeres; 7,8 vs. 0,9 por 100 000 habitantes y año respectivamente (Ferlay *et al.*, 2018).

Tabla 3. Tabla que ilustra el número de casos estimados, la tasa cruda y la incidencia y mortalidad en Europa

Cáncer de laringe en Europa	Incidencia			Mortalidad		
	Número de casos	Tasa cruda (%)	ASIRe	Número de casos	Tasa cruda (%)	ASMRe
Global	39 875	1	4	19 600	1	1,9
Hombres	35 200	1,7	7,8	17 600	1,6	3,8
Mujeres	4600	0,2	0,9	1900	0,2	0,3

ASIRe: tasa de incidencia estandarizada para la población europea. ASMRe: tasa de mortalidad estandarizada para la población europea. ENCR (2018).

1.1.3. Cáncer de laringe en España

En España, según GLOBOCAN (2018), ha habido 2689 casos de cáncer de laringe, ocupando el puesto 20 de incidencia estandarizada para la población mundial (ASIRw) del total de cánceres. Asimismo, ha habido 1273 defunciones en el año 2018, ocupando el puesto 18 de mortalidad (AMIRw) del total de cánceres en la población española (GLOBOCAN, 2018).

En las siguientes tablas se describen la incidencia y mortalidad estandarizada (ASIR y ASMR) para cáncer de laringe por género, regiones de Europa y España.

Tabla 4. Estimación comparativa de incidencia estandarizada (ASIR) para la población mundial y de Europa por 100 000 habitantes para cáncer de laringe por género, regiones de Europa y España

Incidencia de cáncer de laringe en Europa y España	Hombres		Mujeres	
	ASIRw	ASIRe	ASIRw	ASIRe
Europa	5,50	7,80	0,62	0,90
Norte de Europa	3,20	10,80	0,61	0,70
Sur de Europa	5,50	4,60	0,64	0,90
Europa Central y del Este	7,70	7,80	0,52	0,90
Oeste de Europa	3,90	5,60	0,76	1,10
España	5,40	7,80	0,63	0,90

ASIRw: tasa de incidencia estandarizada para la población mundial. ASIRe: tasa de incidencia estandarizada para la población europea. GLOBOCAN (2018) y ENCR (2018).

Tabla 5. Estimación comparativa de mortalidad estandarizada (ASMR) para la población mundial y de Europa por 100 000 habitantes para cáncer de laringe por género, regiones de Europa y España

Mortalidad de cáncer de laringe en Europa y España	Hombres		Mujeres	
	ASMRw	ASMRe	ASMRw	ASMRe
Europa	2,60	3,80	0,22	0,30
Norte de Europa	1,10	6,20	0,20	0,30
Sur de Europa	2,30	1,60	0,22	0,30
Europa Central y del Este	4,30	3,50	0,24	0,30
Oeste de Europa	1,40	2,10	0,21	0,30
España	2,20	3,40	0,18	0,30

ASMRw: tasa de mortalidad estandarizada para la población mundial. ASMRe: tasa de mortalidad estandarizada para la población europea. GLOBOCAN (2018) y (ENCR) 2018.

En 1998, la incidencia de cáncer de laringe en España ocupaba el primer lugar en comparación con otros países de Europa (López-Abente *et al.*, 2004). Actualmente, entre los países europeos, ocupa el sexto puesto de incidencia de cáncer de laringe en número de casos; y el puesto 22 en tasa de incidencia estandarizada para edad y población mundial. Tiene una incidencia (ASIRw) mayor (2,9 por 100 000 habitantes y año) que la media mundial (2,0 por 100 000 habitantes y año) y similar a la europea (2,9 por 100 000 habitantes y año) (SEOM, 2017).

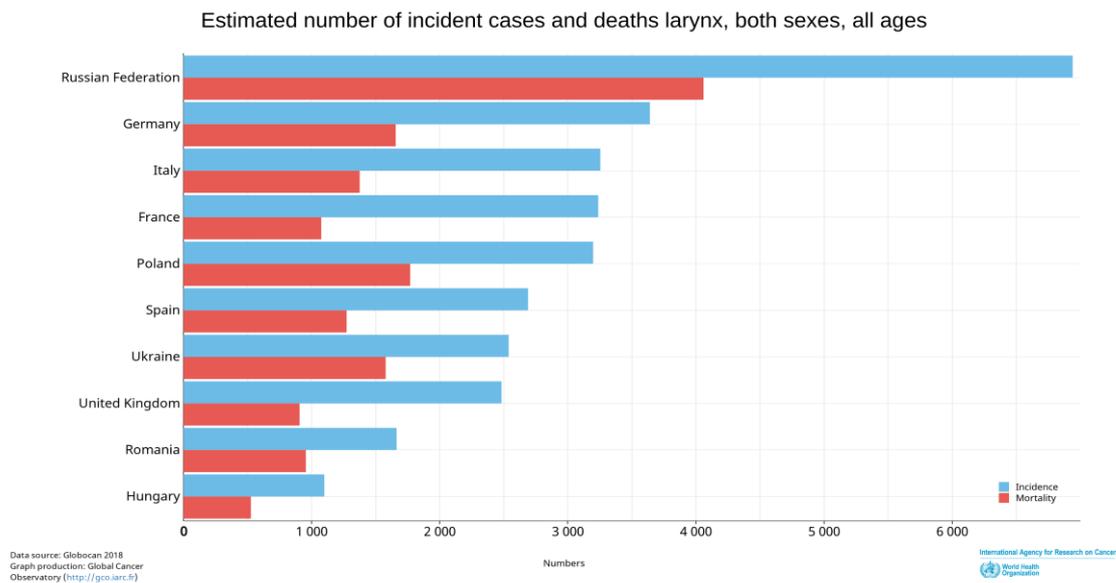


Gráfico 1. Número de casos de incidencia y mortalidad para cáncer de laringe por países europeos. GLOBOCAN (2018)

En un análisis segmentado por comunidades autónomas destacan por su alta incidencia en cáncer de laringe País Vasco, Zaragoza y Asturias (Galceran *et al.*, 2014). En cuanto a mortalidad, en el periodo comprendido entre 1996 y 2000, se observó que Asturias, La Rioja y Cantabria presentaron una mayor tasa ajustada de mortalidad por cada 100 000 habitantes (López-Abente *et al.*, 2004).

En mujeres, la incidencia varía desde 0,2 casos hasta 1,1 casos por 100 000 mujeres, dependiendo de la comunidad autónoma. La que presenta tasas de incidencia más altas en las mujeres es País Vasco, pero la mortalidad no difiere de la media estatal (López-Abente *et al.*, 2004).

1.2. Factores de riesgo

1.2.1. Tabaco y alcohol

El consumo de tabaco y alcohol son los dos principales factores de riesgo para el cáncer de laringe. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha concluido que la evidencia es suficiente para establecer que existe un vínculo causal entre el consumo de tabaco y alcohol con el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello (Barnes, 2005). El riesgo es proporcional a la intensidad y la duración del consumo de tabaco o alcohol, y disminuye lentamente después del cese, pero no vuelve a la tasa de referencia hasta al menos 20 años después. Existen variaciones del riesgo según el tipo de exposición al tabaco, pero los factores más importantes son la cantidad de tabaco consumido y la duración de la exposición. El tabaco y el alcohol actúan sinérgicamente para aumentar el riesgo de cáncer (Elwood, Pearson, Skippen y Jackson, 1984; Blot *et al.*, 1988; Menvielle, Luce, Goldberg, Bugel y Leclerc, 2004). El consumo de alcohol es un factor de riesgo importante para el carcinoma

supraglótico, mientras que el consumo de tabaco está fuertemente asociado con el carcinoma glótico (Armstrong, Vokes y Maisel, 2015).

1.2.2. Reflujo laringofaríngeo

La irritación crónica de la laringe se ha propuesto como un factor de riesgo para el cáncer de laringe y puede ser un factor que contribuya sobre quienes no fuman ni beben. La sospecha de que el reflujo laringofaríngeo del ácido gástrico podría causar cáncer se planteó en la década de 1980 (Morrison, 1988; Ward y Hanson, 1988). Es difícil determinar si la relación es causal o simplemente una asociación. Un amplio estudio de casos y controles sobre pacientes veteranos estadounidenses concluyó que existe riesgo moderadamente elevado para cáncer de laringe o faringe asociado con reflujo laringofaríngeo independientemente del consumo de tabaco y alcohol (El-Serag, Hepworth, Lee y Sonnenberg, 2001). Una revisión crítica de la literatura indica que la relación entre reflujo laringofaríngeo y cáncer de laringe es desconocida. El reflujo laringofaríngeo podría ser un factor asociado, un carcinógeno o posiblemente un factor de riesgo independiente (Morrison, 1988). El reflujo biliar alcalino también puede ser un factor causal. Un estudio identificó una incidencia significativamente más alta de carcinoma laríngeo en pacientes sometidos a gastrectomía en comparación con los controles (Galli *et al.*, 2002).

1.2.3. Otras toxinas

La exposición ocupacional a toxinas es otro factor de riesgo para el cáncer de laringe. La incidencia del cáncer de laringe es mayor en trabajadores manuales no cualificados que consumen tanto alcohol como tabaco y están expuestos a niveles desproporcionados de toxinas potenciales (Olsen y Sabroe, 1984; Maier, Gewelke, Dietz y Heller, 1992; Goodman, Morgan, Ray, Malloy y Zhao, 1999; Wight, Paleri y Arullendran, 2003). Se han implicado numerosos agentes como factores de riesgo para el cáncer de laringe; entre estos se encuentran el asbesto, el escape de diésel, el amianto, los solventes orgánicos, el ácido sulfúrico, el gas mostaza, ciertos aceites minerales, el polvo de metal, el asfalto, el polvo de madera, el polvo de piedra, la lana mineral y el polvo de cemento.

La importancia de la exposición al asbesto es controvertida. Un metaanálisis publicado en 1999 concluyó que existe una asociación débil entre la exposición al asbesto y el cáncer de laringe (Goodman *et al.*, 1999).

Ha sido difícil establecer un vínculo claro entre una determinada toxina y el cáncer de laringe, porque los estudios han tenido poca potencia estadística y están plagados de variables de confusión (Koufman, 1997).

1.2.4. Virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) se ha reconocido durante mucho tiempo como un factor causal del cáncer de cuello uterino en las mujeres y ahora se sabe que es uno de los factores causantes de carcinoma epidermoide orofaríngeo (Gillison *et al.*, 2000). La asociación del VPH y otros subtipos de CCE de cabeza y cuello no está tan bien establecida. Una

revisión sistemática reciente de la literatura identificó 41 publicaciones en las que se examinó el carcinoma epidermoide laríngeo para detectar la presencia de ADN del VPH y encontró que la prevalencia ponderada del ADN del VPH en 1712 casos de CCE laríngeo es del 23,6 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 18,7 % a 29,3 %) (Isayeva, Li, Maswahu y Brandwein-Gensler, 2012). Esto es ligeramente más alto que la prevalencia ponderada del ADN del VPH en el CCE de la cavidad oral, que fue del 20,2 % (IC 95 %, 16,0 % a 25,2 %) (Isayeva *et al.*, 2012). No se ha encontrado asociación entre el VPH y el carcinoma laríngeo (Vlachtsis, Nikolaou, Markou, Fountzilas y Daniilidis, 2005; Morshed, Polz-Dacewicz, Szymański y Polz, 2008; Morshed, 2010; Duray *et al.*, 2011; Stephen *et al.*, 2012). Sin embargo, se ha encontrado una asociación significativa entre la infección por VPH y el riesgo de carcinoma laríngeo, con una razón de probabilidad de 5,39 (IC 95 %, 3,25 % a 8,94 %) (Li *et al.*, 2013). Aunque se detectaron múltiples subtipos de VPH en carcinoma laríngeo, HPV 16 es el subtipo más común identificado en el cáncer de laringe (Pérez-Ayala *et al.*, 1990; Vlachtsis *et al.*, 2005; Morshed *et al.*, 2008; Morshed, 2010; Stephen *et al.*, 2012; Isayeva *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2013).

1.2.5. Predisposición genética

La mayoría de los fumadores morirán prematuramente como resultado del consumo de tabaco, pero solo una minoría desarrollará cáncer (Armstrong *et al.*, 2015). La susceptibilidad genética al cáncer claramente juega un papel en el riesgo de desarrollo de cáncer de cabeza y cuello, así como en otros cánceres, pero los riesgos no están claramente establecidos. Los estudios epidemiológicos pueden estratificar el riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello y otros cánceres, y se están desarrollando biomarcadores para identificar los cambios moleculares asociados con el desarrollo del cáncer. Estos ensayos proporcionan marcadores de susceptibilidad genética al cáncer, como por ejemplo sensibilidad a mutagénicos, y tienen el potencial de proporcionar información pronóstica sobre la respuesta al tratamiento (Lacko *et al.*, 2014). Los polimorfismos de las enzimas desintoxicantes de fase I y fase II, así como los polimorfismos de las enzimas de reparación del ADN, están también asociados con el riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello. Estos estudios son útiles para comprender la patogenia del cáncer, pero actualmente no brindan asistencia para guiar al clínico que maneja pacientes individuales.

El descubrimiento de síndromes familiares de cáncer llamó la atención sobre el papel de la susceptibilidad genética para desarrollar tumores malignos. Solo una pequeña proporción de cánceres de cabeza y cuello surgen de síndromes familiares, tales como el xeroderma pigmentoso; sin embargo, los estudios de cáncer de cabeza y cuello demuestran un riesgo elevado en los miembros de la familia. Copper *et al.* (1995) encontraron un riesgo relativo del 14,6 % para los cánceres del tracto respiratorio en los hermanos de pacientes con cáncer y un riesgo relativo global del 3,5 % para los familiares de primer grado. La capacidad del huésped para tolerar la exposición a carcinógenos es muy variable y está relacionada con la capacidad de prevenir la activación de procarcinógenos, inactivar carcinógenos activos, reparar daños en el ADN y mantener la vigilancia inmune. Estos factores son muy variables entre los individuos y aún son poco conocidos (Trizna y Schantz, 1992).

1.2.6. Dieta

La evidencia vincula los factores dietéticos con el riesgo de cáncer de cabeza y cuello (Chainani-Wu, 2002; Meyskens y Szabo, 2005). Un mayor consumo de frutas y verduras y una menor ingesta de carne y grasa tienen un efecto protector y se asocian con una incidencia reducida de cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, estos beneficios pueden tardar 20 años o más en acumularse, y en la actualidad, estas observaciones epidemiológicas no han conducido a resultados exitosos en el programa de reducción del cáncer (Boeing *et al.*, 2006).

1.2.7. Segundos tumores primarios

El factor de riesgo en solitario más importante para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es el carcinoma previo de cabeza y cuello. El riesgo anual de un segundo tumor primario (STP) después de haber sufrido carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es del 1 % al 7 %, y este riesgo persiste durante al menos 10 años (Cooper *et al.*, 1989; Kotwall, Razack, Sako y Rao, 1989; Jones, Morar y Phillips, 1995). El riesgo acumulativo de desarrollar un STP es al menos del 20 % y es mayor para los que continúan consumiendo tabaco y alcohol. Un individuo con carcinoma epidermoide en estadio I o II es más probable que muera de un STP que del tumor índice. La mayoría de los STP se desarrollan en la cabeza y el cuello, pero una proporción significativa ocurre en el esófago o el pulmón. Los segundos tumores primarios pueden ser sincrónicos, identificados dentro de los 6 meses del tumor índice, o metacrónicos, diagnosticados más de 6 meses después del tumor índice. En un estudio de 875 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, 207 desarrollaron STP dentro de los 5 años del tumor índice (Larson, Adams y Fattah, 1990). De estos pacientes, el 31 % tuvo un tercer cáncer desarrollado y el 10 % tuvo incluso un cuarto. Para el cáncer de laringe, el pulmón es un sitio importante para STP sincrónicos y metacrónicos. Un tumor maligno pulmonar aislado en un paciente con cáncer de laringe es más probable que sea un STP que una metástasis del cáncer de laringe; por lo tanto, un nódulo pulmonar aislado debe considerarse un STP hasta que se demuestre lo contrario (Kotwall *et al.*, 1989). La RT previa se asocia con STP en un pequeño número de casos. Slaughter, Southwick y Smejkal (1953) examinaron el tejido clínicamente normal adyacente a los cánceres de cabeza y cuello e identificaron muchos cambios histológicos observados en las células malignas del tejido adyacente de apariencia normal, lo que llevó a la propuesta del concepto de «campo de cancerización». La biología molecular ha proporcionado una mejor comprensión de la carcinogénesis de cabeza y cuello. Bedi, Westra, Gabrielson, Koch y Sidransky (1996) examinaron la inactivación del cromosoma X y realizaron análisis de microsátélites para evaluar la pérdida alélica en los cromosomas 3p y 9p en mujeres con múltiples cánceres primarios de cabeza y cuello. Tanto el cáncer original como el segundo surgieron de un único clon. Califano *et al.* (1996) observaron de forma similar que los tejidos adyacentes a las lesiones malignas y premalignas compartían cambios genéticos comunes. Por lo general, los tumores múltiples no surgen de múltiples eventos transformantes, sino que un solo evento transformante produce una célula con una facilidad de crecimiento que se extiende por toda la superficie de la mucosa. El tumor puede acumular más daño genético y, en última instancia,

dar lugar a tumores malignos adicionales que son geográficamente distintos pero genéticamente relacionados con el cáncer original (Bedi *et al.*, 1996).

1.2.8. Anatomía patológica

La diferenciación escamosa es la característica distintiva de carcinoma epidermoide, que se caracteriza por la formación de queratina y/o la presencia de puentes intercelulares (Shanmugaratnam y Sobin, 1993). El carcinoma epidermoide se clasifica por su aspecto histológico y se puede dividir en tres categorías:

- Carcinoma epidermoide bien diferenciado que se asemeja al epitelio escamoso normal y contiene células de tipo basal y células escamosas con queratinización y puentes intercelulares; los núcleos son hipercromáticos e irregulares en tamaño y forma (pleomórficos), la relación núcleo/citoplasma es reducida y las mitosis atípicas son raras.
- El carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado tiene menos queratinización, más mitosis atípicas y más pleomorfismo nuclear; los puentes intercelulares también están presentes.
- El carcinoma epidermoide poco diferenciado tiene una mínima queratinización, puentes intercelulares mínimos y numerosas mitosis atípicas (Shanmugaratnam y Sobin, 1993). Se ha publicado que el grado histológico tiene valor pronóstico; sin embargo, dado que la calificación es subjetiva el error de muestreo puede influir en la calificación asignada (Armstrong *et al.*, 2015).

El carcinoma epidermoide rompe la membrana basal del epitelio para invadir el tejido subyacente. La interfaz entre el tumor y el tejido normal adyacente varía de acuerdo con el patrón de invasión, que puede ser expansivo, caracterizado por márgenes de infiltración bien definidos; o infiltrativos, caracterizados por márgenes mal definidos con células ocasionales o «lenguas» de tumor encontradas en el tejido adyacente al tumor. El último patrón de invasión se asocia con un peor pronóstico (Bryne, Jenssen y Boysen, 1995). Una lesión en la que todo el grosor del epitelio muestra las características celulares del carcinoma sin invasión del estroma subyacente se denomina carcinoma *in situ*, y el término carcinoma microinvasivo se refiere a carcinoma epidermoide en cuya invasión tumoral limitada se limita al área justo en la profundidad de la membrana basal.

El carcinoma epidermoide expresa marcadores epiteliales como la citoqueratina y el antígeno de la membrana epitelial. Estos marcadores se detectan por inmunohistoquímica, que se usa para diferenciar entre carcinoma epidermoide y otros tumores malignos de apariencia histológica similar (Armstrong *et al.*, 2015).

1.2.8.1. Variantes del carcinoma epidermoide:

a. Carcinoma verrucoso

El carcinoma verrucoso es una variante del carcinoma epidermoide que se caracteriza por

un crecimiento predominantemente exofítico de epitelio queratinizado bien diferenciado con márgenes que empujan a las células adyacentes en vez de infiltrar, y sin criterios citológicos de malignidad lo que lo diferencia del carcinoma escamoso convencional (Barnes L, Tse LY, Hunt JL, 2005). Estos tumores, aunque crecen lentamente, pueden causar una destrucción local extensa (Shanmugaratnam y Sobin, 1993). La laringe es la segunda localización más frecuente para el carcinoma verrucoso dentro de los cánceres de cabeza y cuello, y la mayoría ocurre en las cuerdas vocales verdaderas (Koch et al., 2001).

Por las características histológicas de esta variante del carcinoma escamoso, las biopsias superficiales difícilmente podrían llevar al diagnóstico, por lo que no en pocas ocasiones se requieren múltiples biopsias. Usualmente no desarrolla metástasis linfáticas (A. Ferlito, 1985), a excepción de la variante híbrida que contenga focos de carcinoma epidermoide convencional (Hagen, Lyons, y Haindel, 1993). Es menos radiosensible que el carcinoma epidermoide convencional, por lo que el tratamiento de elección es la resección quirúrgica conservadora (O'Sullivan et al., 1995). El pronóstico es bastante bueno con una supervivencia a 5 años de aproximadamente el 90% (Alfio Ferlito, Rinaldo, y Mannarà, 1998; Koch et al., 2001).

b. Carcinoma escamoso de células basaloideas

El carcinoma basaloide de células escamosas es una variante rara y altamente maligna, teniendo como localizaciones más frecuentes la laringe supraglótica y el seno piriforme.

Se caracteriza por tener una disposición histológica bimórfica, con componentes de células escamosas y basaloideas (Shanmugaratnam y Sobin, 1993). El componente basaloide es más prominente y está constituido por células pequeñas con núcleos hipercromáticos y escasa neoplasia dispuesta en lóbulos (Wain, Kier, Vollmer, y Bossen, 1986); en tanto que, el componente escamoso suele ser *in situ* o invasivo (Barnes, 2014).

Suelen tener metástasis cervical y a distancia, por lo que se asocian con un peor pronóstico (Bahar et al., 2003; Erisen et al., 2004; Alfio Ferlito, Rinaldo, Altavilla, y Doglioni, 1997; Paulino, Singh, Shah, y Huvos, 2000).

c. Carcinoma epidermoide fusocelular

El carcinoma epidermoide fusocelular, también llamado carcinoma sarcomatoide, carcinosarcoma o pseudosarcoma es un tumor compuesto por una lesión superficial de células escamosas y un componente subyacente de células fusiformes malignas predominante (Shanmugaratnam y Sobin, 1993; Thompson, Wieneke, Miettinen, y Heffner, 2002). Es una neoplasia de origen epitelial con diferenciación mesenquimatosas (Shanmugaratnam y Sobin, 1993) que al igual que el carcinoma epidermoide convencional está asociado con el consumo excesivo de alcohol y tabaco (Thompson et al., 2002). Suele presentarse como una lesión polipoide en las cuerdas vocales. Las metástasis cervicales son comunes (25%) con metástasis a distancia menor (5% a 15%) (Barnes, 2014). El comportamiento clínico es similar al de carcinoma escamoso convencional, con una tasa de supervivencia a 5 años de 63% a 94% (Thompson et al., 2002).

d. Carcinoma adenoescamoso

Es una neoplasia rara con características histológicas tanto de carcinoma epidermoide como de adenocarcinoma (Shanmugaratnam y Sobin, 1993). Suele localizarse en la laringe, siendo el sitio más común de todos los tumores del tracto aerodigestivo superior (Alos et al., 2004). Es un tumor con una agresividad mayor a la del carcinoma epidermoide convencional. Dos tercios de los pacientes desarrollan metástasis cervicales, el 23% desarrollan metástasis a distancia y casi la mitad de los pacientes experimentan una recurrencia local (Keelawat, Liu, Roehm, y Barnes, 2002). Tiene una tasa de supervivencia a 5 años es del 15% al 25% (Barnes, 2014; Keelawat et al., 2002; Passon, Tessitori, Lombardo, Callea, y Poli, 2005).

e. Carcinoma escamoso adenoide

El carcinoma escamoso adenoide o acantolítico es otra variante poco común caracterizada por espacios pseudoglandulares que resultan de la acantólisis de las células tumorales (Shanmugaratnam y Sobin, 1993). En estos tumores no se observa diferenciación glandular ni producción de mucina (Barnes L, Tse LY, Hunt JL, 2005). Esta variante se presenta con mayor frecuencia en la piel expuesta al sol y rara vez se diagnostica en la laringe supraglótica (A Ferlito, Devaney, y Rinaldo, 1996; Hertenstein, 1986). El tratamiento y el pronóstico del carcinoma escamoso adenoide es similar al del carcinoma escamoso convencional, aunque algunos autores afirman que es un tumor más agresivo (Barnes, 2014; A Ferlito et al., 1996; Hertenstein, 1986).

f. Carcinoma escamoso papilar

El carcinoma escamoso papilar es una variante poco común que puede presentarse como una lesión in situ o como un tumor invasivo y se localiza en la supraglotis más comúnmente que de la glotis o subglotis (Alfio Ferlito, Rinaldo, Devaney, y Putzi, 1999; Thompson, Wenig, Heffner, y Gnepp, 1999). Se caracteriza por tener un patrón de crecimiento papilar exofítico compuesto por núcleos de estroma fibrovascular cubiertos por epitelio escamoso con atipia grave (Shanmugaratnam y Sobin, 1993), por lo que una biopsia de espesor completo es fundamental para permitir un diagnóstico definitivo. El tabaco y el alcohol, al igual que el carcinoma epidermoide convencional, constituyen los factores de riesgo más importantes. Las metástasis a distancia son raras y las metástasis ganglionares no son muy frecuentes (Alfio Ferlito et al., 1999), por lo que tiene un mejor pronóstico que el carcinoma epidermoide convencional (Ereño, López, Sánchez, y Bilbao, 2001; Suarez et al., 2000; Thompson et al., 1999).

2. Anatomía de la laringe

Es muy importante un conocimiento detallado de la embriología y anatomía laríngea para la comprensión de la patogénesis del cáncer de laringe, su mecanismo de diseminación y su comportamiento clínico.

2.1. Embriología

El desarrollo embrionario de la laringe influye en el patrón de diseminación metastásica del cáncer de laringe. La laringe supraglótica deriva del primordio bucofaríngeo, que se desarrolla a partir del tercer y cuarto arcos branquiales. La glotis y la subglotis derivan del primordio traqueobronquial del sexto arco branquial y están formadas por la unión de surcos laterales que se desarrollan en cada lado del primordio traqueobronquial. De la misma manera que en la embriología, la laringe tiene una glotis que está formada por estructuras pareadas que se fusionan en la línea media; de forma que los linfáticos drenan unilateralmente y las cuerdas vocales tienen sistemas linfáticos muy pobres; por lo tanto, los cánceres glóticos deben invadir profundamente antes de obtener acceso a los canales linfáticos. Estos factores explican la menor incidencia de metástasis linfáticas en el cáncer de laringe glótico y la propensión a las metástasis unilaterales. Por otro lado, dado que la supraglotis se forma sin una unión de la línea media, sus sistemas linfáticos drenan bilateralmente. La mayor probabilidad de metástasis linfáticas bilaterales por carcinoma supraglótico se atribuye a este factor embriológico (Frazer, 1909; Kakodkar, Schroeder y Holinger, 2012).

Pressman, Dowdy y Libby (1956) inyectaron tinta a nivel supraglótico y observaron que la extensión inferior de la inyección era el borde inferior de la cuerda vocal falsa, de manera que el ventrículo representa una barrera anatómica que detiene el flujo inferior del tinte.

2.2. Anatomía

La laringe ocupa la parte media y anterior del cuello. Está situada inmediatamente por delante de la faringe, con la que comunica por una amplia abertura que corresponde a su base, por debajo del hueso hioides y de la lengua, con los cuales está íntimamente relacionada. Se sitúa tras los músculos infrahioides, así llamados por estar ubicados por debajo del hueso hioides que son, en número de cuatro pares, el esternocleidohioides, el omohioides, el esternotiroideo y el tirohioides. Los esternocleidohioides son los más superficiales de todos y se extienden desde el extremo superior del tórax hasta el hueso hioides. Los esternotiroideos están localizados por debajo del esternocleidohioides y se extienden desde el esternón a la línea oblicua del cartílago tiroideos. Los músculos tirohioides parten de la línea oblicua del tiroideos hasta llegar al borde inferior del hueso hioides. Los músculos omohioides están situados por delante de los músculos tirohioides y en el mismo plano que los esternohioides, insertándose en el cuerpo del hioides lateralmente a los esternohioides, presentando en su parte media un tendón aplanado que cruza inmediatamente por encima de la vaina de la carótida. Es un punto de referencia útil en la cirugía laríngea, ya que permite disecar sin riesgo la grasa supraclavicular, por no haber estructuras importantes por encima de él. A nivel de la parte superior del hioides se insertan los músculos milohioides y genihioideo, que forman parte de la musculatura suprahioides juntamente con el músculo digástrico, cuyo tendón intermedio se inserta en los cuernos menores del hioides. A nivel externo se pueden identificar fácilmente el hueso hioides, la escotadura tiroidea y el cartílago cricoides, hecho que va a ser útil para una fácil orientación en el momento de efectuar la incisión más adecuada o elegir el nivel de realización de la traqueotomía (Kakodkar *et al.*, 2012; Flint *et al.*, 2015).

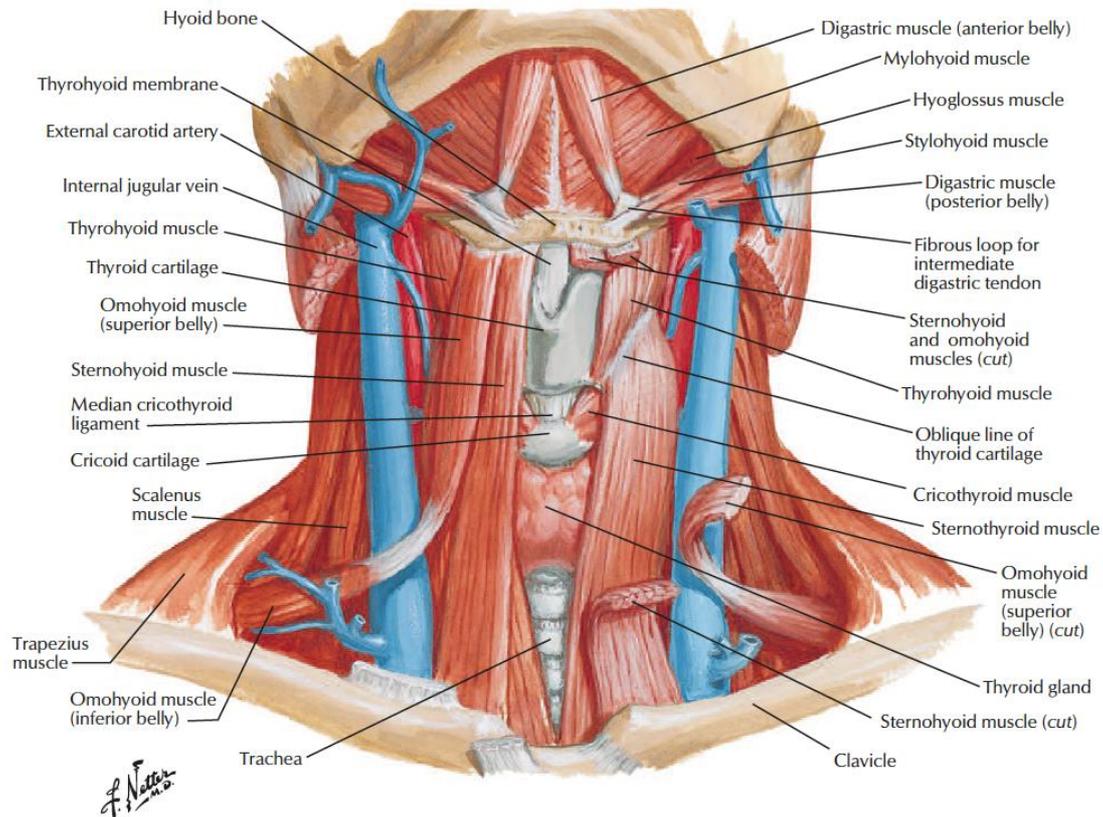


Figura 1. Músculos suprahioideos e infrahioideos (Netter, 2019)

2.2.1. Límites de la laringe

El marco laríngeo está formado por tres cartílagos impares (epiglotis, tiroides y cricoides) y los cartílagos pares aritenoides. El límite superior de la laringe lo constituye el *aditus* laríngeo que está conformado por el borde superior y el margen lateral de la epiglotis y el borde superior de los pliegues ariepiglóticos. El límite anterosuperior está formado por la superficie lingual de la epiglotis suprahioidea y el ligamento hipoepiglótico, que forma el límite superior del espacio preepiglótico (Flint *et al.*, 2015). El límite anterior de la laringe está formado por la membrana tirohioidea y el cartílago tiroides en la supraglotis, el cartílago tiroides en la glotis, y la membrana cricotiroidea y el arco anterior del cartílago cricoides en la subglotis. El límite inferior de la laringe se define por el plano horizontal, que pasa a través del borde inferior del cartílago cricoides. Los bordes posteriores y laterales de la laringe están compuestos por la superficie laríngea de los pliegues ariepiglóticos, cartílagos aritenoides, espacio interaritenoideo, y la superficie posterior del espacio subglótico, definida como la mucosa que cubre la superficie del cartílago cricoides (Kakodkar *et al.*, 2012).

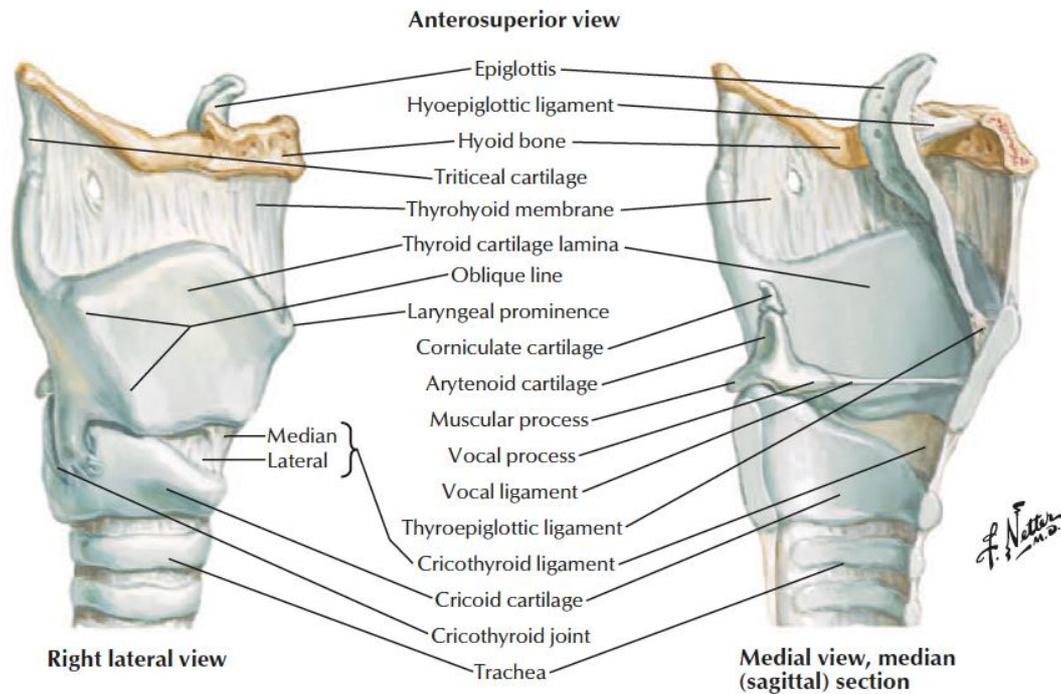


Figura 2. Visión medial y lateral de la laringe (Netter, 2019)

2.2.2. Compartimentos de la laringe

La laringe se divide en tres regiones: la supraglotis, la glotis y la subglotis. Esta división refleja la estructura embriológica de la laringe y las barreras anatómicas para la diseminación del cáncer de laringe descritas anteriormente (Flint *et al.*, 2015). El sistema de estadificación tumor/ganglio linfático/metástasis (TNM) subdivide aún más la supraglotis y la glotis de la laringe en múltiples subsitios, utilizados para definir el nivel T (Byrd *et al.*, 2017).

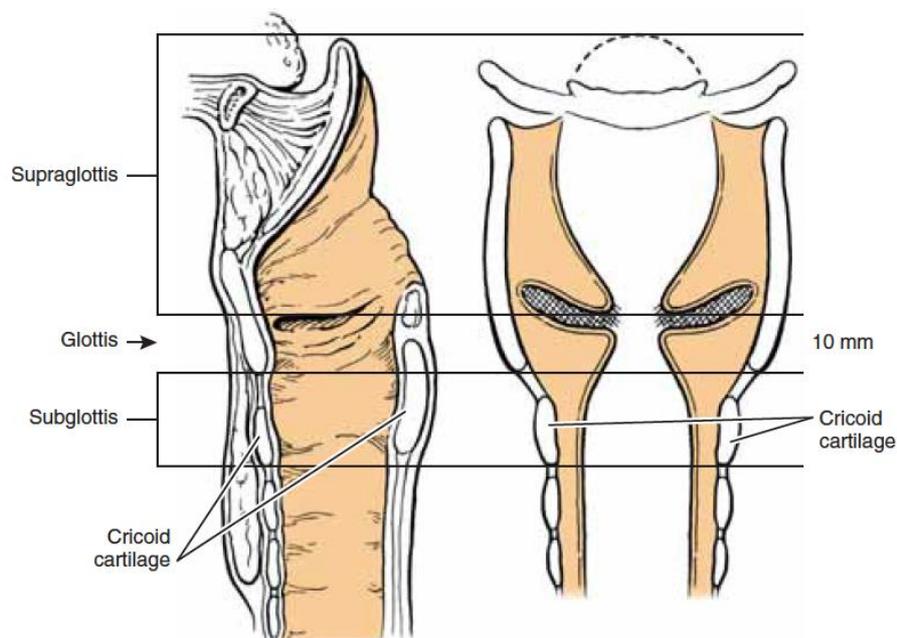


Figura 3. Compartimentos de la laringe (Ogura y Biller, 1971; Armstrong *et al.*, 2015)

2.2.2.1. *Supraglotis*

La región supraglótica tiene una forma cónica cuya parte anterior está más ensanchada y se compone de la epiglotis suprahioidea e infrahioidea, tanto la lingual como la laríngea; superficies laríngeas de los pliegues ariepiglóticos; los aritenoides y las cuerdas vocales falsas o bandas ventriculares. El límite entre las epiglotis suprahioidea e infrahioidea es un plano horizontal que pasa a través del hueso hioides. Esta separación es relevante, ya que la epiglotis infrahioidea se comunica anteriormente con el espacio preepiglótico, mientras que la epiglotis suprahioidea no lo hace. El límite inferior de la supraglotis es un plano horizontal que pasa a través del margen lateral del ventrículo en su unión con la superficie superior de la cuerda vocal verdadera. El vestíbulo laríngeo o ventrículo está formado por la banda ventricular, la cara laríngea de la epiglotis, el ventrículo de Morgagni, la comisura interaritenoides y los aritenoides.

2.2.2.2. *Glottis*

La región glótica representa la zona laríngea limitada hacia arriba por el borde superior de la cuerda vocal y hacia abajo por su cara inferior. Para algunos autores corresponde, sin embargo, al espacio que abarcaría el borde inferior de la banda ventricular y el borde superior de la cuerda vocal, lo que incluiría al ventrículo de Morgagni. Debido a que esta definición tendría unas connotaciones muy importantes desde el punto de vista quirúrgico, anatómico y epidemiológico, es por lo que este espacio se incluye dentro de la localización supraglótica. La glottis se compone de las cuerdas vocales verdaderas, tanto de la superficie superior como de la inferior, e incluye las comisuras anterior y posterior. El espacio que delimita estas estructuras se denomina hendidura glótica y tiene una forma triangular. El límite inferior de la glottis es un plano horizontal de 1 cm por debajo del límite inferior de la supraglotis, y definido este como el margen lateral del ventrículo en su unión con la superficie superior de la cuerda vocal.

Clásicamente, la hendidura glótica se subdivide en glottis membranosa, que corresponde a los dos tercios anteriores de las cuerdas vocales, cuya función es primordialmente fonatoria, y la glottis cartilaginosa, que corresponde al tercio posterior de ambas cuerdas vocales, está situada detrás de la extremidad de la apófisis vocal y cuya función es esencialmente respiratoria.

2.2.2.3. *Subglottis*

La subglottis se extiende desde el límite inferior de la glottis hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Está limitada posteriormente por la lámina cricoidea y anteriormente por el anillo cricoideo y el espacio intercricotiroideo. No se subdivide como la supraglotis en localizaciones especiales.

2.2.3. *Mucosa laríngea*

El revestimiento mucoso de la laringe se diferencia en las tres regiones. El epitelio de la supraglotis es predominantemente del tipo columnar pseudoestratificado, excepto en los bordes de los pliegues ariepiglóticos y los bordes laterales de la epiglotis, que son epitelio

epidermoide estratificado. La mucosa supraglótica tiene abundancia de glándulas mucosas y vasos linfáticos. Las cuerdas vocales verdaderas tienen una estructura única: el epitelio epidermoide estratificado cubre una lámina propia de tres capas compuesta de capas superficial, intermedia y profunda. Las capas intermedia y profunda de la lámina propia conforman el ligamento vocal, que forma el borde superior del cono elástico y se interdigita con el músculo vocal. La glotis tiene pocos vasos linfáticos. La subglotis está revestida por un epitelio columnar pseudoestratificado, que se aproxima mucho al cartílago cricoides y la membrana cricotiroidea (Janfaza, Nadol y Galla, 2001).

2.2.4. Drenaje linfático y vías de extensión o diseminación tumoral

Los cartílagos laríngeos, el ligamento hipoepiglótico, la membrana tirohioidea, la membrana cuadrangular, el cono elástico, la comisura anterior y la membrana cricotiroidea forman barreras naturales para la propagación del tumor. Dentro de la laringe, el espacio preepiglótico y el espacio paraglótico proporcionan vías para la diseminación de los tumores de la laringe. Los límites del espacio preepiglótico son, anteriormente, el cartílago tiroides y la membrana tirohioidea; en la parte superior, el hueso hioides, el ligamento hipoepiglótico y la vallécula; y posteriormente, la superficie anterior del cartílago epiglótico y el ligamento tiroepiglótico; lateralmente, el espacio preepiglótico es abierto y continuo con cada uno de los dos espacios paraglóticos. El espacio preepiglótico contiene tejido graso y areolar (Janfaza *et al.*, 2001) y es invadido con frecuencia por los tumores, porque el cartílago de la epiglotis tiene múltiples fenestraciones pequeñas a través de las cuales pueden pasar las neoplasias malignas que surgen de la epiglotis infrahioidea. Superiormente, el ligamento hipoepiglótico proporciona una barrera para la propagación del tumor a la base de la lengua. Los linfáticos del espacio preepiglótico drenan a través de la membrana tirohioidea y se propagan a los ganglios linfáticos en ambos lados del cuello, principalmente en los niveles II y III. Los tumores supraglóticos con afectación del espacio preepiglótico se clasifican como lesiones T3. Ninguna barrera anatómica verdadera separa la supraglotis de la glotis (Pressman, Dowdy y Libby, 1956).

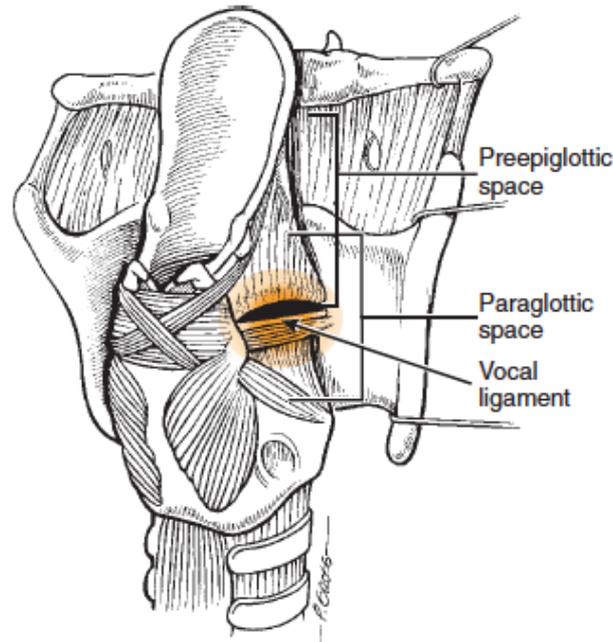


Figura 4. Espacios preepiglóticos y paraglóticos (Myers, Suen, Myers y Hanna, 2003)

2.3. Factores anatómicos en la diseminación transglótica

Los tumores transglóticos son un subconjunto importante de los tumores laríngeos con comportamiento agresivo y alto riesgo de metástasis linfáticas. El término transglótico fue utilizado por primera vez por McGavran, Bauer y Ogura (1961). No se usa en el sistema de estadificación de la Comisión Conjunta del Cáncer de EE. UU. (AJCC) y es definido por Kirchner, Cornog y Holmes, 1974 como un tumor que cruza el ventrículo en dirección vertical. Los tumores pueden volverse transglóticos de cuatro maneras: 1) cruzando el ventrículo directamente, 2) cruzando en la comisura anterior, 3) extendiéndose a través del espacio paraglótico, o 4) extendiéndose a lo largo del cartílago aritenoides posterior al ventrículo (Kirchner, Cornog y Holmes, 1974; Weinstein, Laccourreye, Brasnu, Tucker y Montone, 1995). La última forma de diseminación no implica necesariamente una invasión profunda: en la serie de Kirchner de 50 tumores transglóticos estudiados en preparaciones de órgano completos, ninguno de los ocho tumores con diseminación transglótica a lo largo del aritenoides demostró la invasión del cartílago laríngeo. En la misma serie, se observó invasión del marco laríngeo en más de la mitad de los tumores transglóticos de más de 2 cm. Se observaron metástasis cervicales en el 30 % de los casos; y en tumores primarios de más de 4 cm de diámetro, el 55 % de los tumores tenía metástasis ganglionares (Kirchner *et al.*, 1974).

2.4. Comisura anterior

La comisura anterior es la parte de la glotis donde las cuerdas vocales verdaderas se encuentran anteriormente. El tendón de la comisura anterior es una banda de tejido fibroso de 1 mm de ancho y 10 mm de largo que se extiende desde los ligamentos vocales hasta la línea media de la superficie interna del cartílago tiroideo (Flint *et al.*, 2015). En esta inserción,

el cartílago tiroideo está desprovisto de pericondrio (Gammarota, Rucci y Borghi, 1996). Por lo tanto, en esta área, las cuerdas vocales verdaderas están muy cerca del cartílago tiroideo. Kirchner (1984) ha estudiado los factores asociados con la diseminación de tumores a lo largo de la comisura anterior, y el tendón de la comisura anterior forma una fuerte barrera para la diseminación del cáncer. Los tumores que se cruzan de una cuerda vocal verdadera a la cuerda opuesta no necesariamente tienen una invasión profunda. La invasión del cartílago tiroideo o la diseminación extralaringea del cáncer en la comisura anterior requiere una extensión supraglótica o infraglótica significativa. En la parte superior, los tumores tienen acceso al pie de la epiglotis y al espacio preepiglótico, mientras que, en la inferior, tienen acceso a los linfáticos subglóticos, el cartílago tiroideo y la membrana cricoides. El cartílago tiroideo es más probable que se osifique de manera inferior, y el cartílago osificado no es una barrera tan fuerte para la invasión como el cartílago (Kirchner, 2009).

La importancia oncológica de la invasión de la comisura anterior radica en su mayor riesgo de invasión del esqueleto cartilaginoso y, por tanto, de que el tumor se haga extralaringeo. Los tumores infiltrantes de comisura anterior afectan siempre a más de un piso glótico simultáneamente, alteran siempre en algún grado la movilidad cordal y son muy agresivos localmente, con tendencia a invadir el esqueleto cartilaginoso y la región prelaringea progresando desde un T1 a un T4 según la clasificación TNM de la UICC (Martín Villares *et al.*, 2003).

3. Clasificación

La Unión Internacional para el Control del Cáncer (*Union for International Cancer Control*) (UICC) utiliza el sistema de clasificación TNM, desarrollado en 1943 por Pierre Denoix (Doll, 1999). El sistema TNM tiene en cuenta la extensión del tumor primario (T), la ausencia o presencia y la extensión de los ganglios linfáticos regionales, metástasis (N), y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M). Las definiciones TNM AJCC/UICC de 2002 para las neoplasias malignas laringeas epiteliales se presentan en el cuadro 106-3. Usando este sistema, los tumores con combinaciones variables de T, N y M se agrupan en etapas; estos se describen en la tabla 106-1. Un tumor puede clasificarse clínicamente, designado cTNM o simplemente TNM, o patológicamente, designado pTNM. La clasificación clínica se basa en la evaluación del paciente antes de comenzar el tratamiento e incluye la información obtenida del examen físico, que incluye laringoscopia, imágenes radiológicas, endoscopia y biopsia.

El sistema de clasificación TNM para la laringe se usa para tumores malignos epiteliales de la laringe solamente; no se incluyen los tumores no epiteliales, como los de tejido linfóide, tejido blando, cartílago o hueso, aunque estas lesiones pueden clasificarse según el sistema correspondiente a su sistema histopatológico.

3.1. Sublocalizaciones

Con el propósito de clasificación y estadiaje clínico la laringe se divide, además de en los compartimentos ya conocidos, en sublocalizaciones que se describen a continuación (American Joint Committee on Cancer [AJCC], 2017).

Tabla 6. Compartimentos y sublocalizaciones laríngeos

Compartimentos	Sublocalización
Supraglotis	1. Epiglotis suprahioidea 2. Epiglotis infrahioidea 3. Repliegues ariepiglóticos (vertiente laríngea) 4. Aritenoides 5. Bandas ventriculares (cuerdas vocales falsas)
Glottis	Cuerdas vocales verdaderas, incluyendo comisura anterior y posterior
Subglottis	Subglottis

3.2. Estadíaaje

El sistema de estadíaaje de tumores, ganglios y metástasis (TNM) de la AJCC y la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) se utiliza para clasificar los cánceres de la laringe, el cual se resume en la siguiente tabla. Para los cánceres de laringe, la estadificación del tumor primario (T) se define por separado para los tumores supraglóticos, glóticos y subglóticos (Flint *et al.*, 2015).

3.2.1. Estadíaaje TNM del cáncer de laringe AJCC UICC 8th 2017

Tabla 7. Clasificación del tumor primario (T)

Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay prueba de un tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>

Tabla 8. Clasificación T supraglotis

Supraglotis	
T1	Tumor confinado a un subsitio de la supraglotis, con movilidad normal de las cuerdas vocales
T2	El tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o la glotis, o una región fuera de la supraglotis (por ejemplo, la mucosa de la base de la lengua, la valécula, la pared media del seno piriforme) sin fijación de la laringe
T3	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de una cuerda vocal o invade cualquiera de los siguientes sitios: área poscricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico o corteza interna del cartílago tiroides
Enfermedad local moderadamente avanzada	
T4a	El tumor se disemina a través del cartílago tiroides o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello, incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago)
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada
T4b	El tumor se disemina a través del cartílago tiroides o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello, incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago)

Tabla 9. Clasificación T glotis

Glotis		
T1	T1a	El tumor está confinado en una cuerda vocal. Puede comprometer la comisura anterior o posterior, con movilidad normal
	T1b	El tumor compromete ambas cuerdas vocales. Puede comprometer la comisura anterior o posterior, con movilidad normal
T2		El tumor se extiende hasta la supraglotis o la subglotis, o hay deterioro de la movilidad de una cuerda vocal
T3		El tumor está confinado en la laringe, con fijación de una cuerda vocal, o invasión del espacio paraglótico o de la corteza interna del cartílago tiroides
		Enfermedad local moderadamente avanzada
T4a		El tumor se disemina a través de la corteza externa del cartílago tiroides o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello, incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago)
T4		Enfermedad local moderadamente avanzada
T4b		El tumor invade el espacio prevertebral, reviste la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas

Tabla 10. Clasificación T subglotis

Subglotis	
T1	El tumor está confinado en la subglotis
T2	El tumor se disemina hasta la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o deteriorada
T3	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de una cuerda vocal
	Enfermedad local moderadamente avanzada
T4a	El tumor invade el cartílago cricoides o tiroides, o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello, incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago)
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, reviste la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas

Tabla 11. Clasificación de los ganglios linfáticos (N)

Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión mayor
	N2a Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, >3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión mayor
N2	N2b Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno >6 cm en su dimensión mayor
	N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno >6 cm en su dimensión mayor
N3	Metástasis en un ganglio linfático, >6 cm en su dimensión mayor

Tabla 12. Clasificación de metástasis a distancia (M)

Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 13. Estadio anatómico y grupos de pronóstico

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
IVB	T4a	N2	M0
	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

4. Cuadro clínico

El cáncer de laringe es una enfermedad cuya progresión afecta directamente a la calidad de vida de los pacientes y pone en riesgo su vida, constituyendo una importante causa de morbilidad y mortalidad para quien lo padece y su entorno.

Los tumores glóticos, supraglóticos y subglóticos representan aproximadamente dos tercios, un tercio y un 2 % de los cánceres de laringe, respectivamente. Los tumores locorregionalmente avanzados y moderadamente avanzados (estadios III y IV A-B) constituyen un 60 % de los casos diagnosticados (Sociedad Española de Oncología Médica, 2017).

Los síntomas del carcinoma laríngeo dependen del sitio donde se origina el tumor primario. El síntoma cardinal del carcinoma epidermoide glótico es la disfonía, que se desarrolla tempranamente en el curso de la enfermedad, debido a que las características vibratorias normales de las cuerdas vocales se ven alteradas incluso por una pequeña lesión. Por lo tanto, los pacientes con carcinoma epidermoide glótico generalmente acuden a atención médica en etapas tempranas de la enfermedad, aunque si los síntomas iniciales se ignoran o se atribuyen a otros diagnósticos, pueden aparecer síntomas de enfermedad avanzada, como disnea y estridor. Los tumores glóticos permanecen localizados en la glotis durante periodos prolongados, debido a las barreras naturales que impiden la diseminación del tumor (ligamentos, membranas y cartílagos) y la relativa escasez de linfáticos glóticos. Los tumores

supraglóticos pueden causar disfonía, que a menudo se manifiesta como una alteración en el apoyo vocal, y también pueden causar disfagia, odinofagia, otalgia irradiada, estridor, disnea y hemoptisis. Los pacientes con carcinoma epidermoide supraglótico también pueden verse inicialmente con adenopatía cervical metastásica sin síntomas de laringofaringe obvios. Los cánceres supraglóticos deben crecer lo suficiente como para causar los síntomas obstructivos, y, en ese punto, a menudo se han diseminado a través de los ricos plexos linfáticos a ambos conjuntos de ganglios linfáticos cervicales. El carcinoma epidermoide de la subglotis a menudo debuta con la enfermedad en estadio avanzado, y la disnea y el estridor son los síntomas más comunes. Debido a que el inicio suele ser gradual e insidioso, el carcinoma epidermoide subglótico se puede diagnosticar erróneamente como asma o alguna otra enfermedad pulmonar (Shaha y Shah, 1982; Garas y McGuirt, 2006).

Se debe prestar atención a los síntomas de presentación y a cualquier síntoma asociado, especialmente a los que sugieren una obstrucción inminente de la vía aérea, como estridor y disnea. Se debe recoger además la exposición a factores de riesgo para el cáncer de laringe, principalmente tabaco y alcohol, medicamentos y comorbilidades médicas como enfermedades cardiovasculares, pulmonares o renales que pueden afectar al tipo de tratamiento que se puede ofrecer (Armstrong *et al.*, 2015)

4.1. Examen físico

En el examen de la laringe, el carcinoma epidermoide puede aparecer como una lesión ulcerativa, exofítica, sésil o polipoide. Sin embargo, en los casos de localización ventricular, que es poco frecuente, una lesión epitelial puede no verse en las primeras etapas, dado que se encuentra dentro del espacio paraglótico. El abombamiento de la banda ventricular puede ser el único hallazgo sugerente. En este escenario, se necesitan biopsias profundas del vestíbulo laríngeo para confirmar o excluir el diagnóstico de malignidad. Una segunda presentación clínica es en la cual el carcinoma epidermoide laríngeo oculto puede ser la asociación con un laringocele. Se ha registrado una asociación entre laringoceles y carcinoma epidermoide durante algún tiempo (Celin, Johnson, Curtin y Barnes, 1991). En los pacientes con laringoceles, la laringoscopia directa con inspección cuidadosa del ventrículo mediante endoscopios angulados es necesaria para descartar el carcinoma epidermoide del ventrículo (Armstrong *et al.*, 2015).

Se debe realizar una exploración completa de la cabeza y el cuello en caso de sospecha de cáncer de laringe. La evaluación inicial debe determinar si se requiere una intervención urgente (por ejemplo, para asegurar una vía aérea para un paciente con una lesión obstructiva grande). La evaluación subsiguiente está dirigida a evaluar la ubicación y extensión del tumor primario, palpar los nódulos del cuello y examinar el resto del área otorrinolaringológica en busca de tumores sincrónicos.

La laringoscopia indirecta con un espejo puede proporcionar una excelente vista tridimensional de la laringe y de cualquier lesión. Sin embargo, las imágenes no se registran, la hipofaringe no se visualiza adecuadamente y, en pacientes que no toleran una laringoscopia indirecta, la laringe no se puede evaluar por completo. La fibra óptica flexible permite la

documentación fotográfica y de vídeo, además del examen durante las maniobras dinámicas como, por ejemplo, la maniobra de Valsalva, la tos y la deglución.

La vídeostroboscopia laríngea es útil para la documentación de lesiones pequeñas en el pliegue vocal y para la evaluación de la onda mucosa antes y después del tratamiento. Sin embargo, la vídeostroboscopia no puede distinguir de manera fiable la neoplasia intraepitelial del carcinoma invasivo, ni es segura para determinar la profundidad de la invasión del carcinoma de cuerdas vocales.

El NBI (*Narrow Band Imaging*) ha adquirido relevancia en los últimos años como apoyo diagnóstico. La NBI, utilizando los picos de absorción de la hemoglobina, permite observar cambios en la microvascularización de las lesiones que, si bien no reemplaza al estudio histopatológico, disminuye el número de biopsias y minimiza el número de falsos negativos. El patrón más característico sugestivo de lesiones neoplásicas se define por la presencia de un área con puntos oscuros gruesos y dispersos, en el contexto de una mucosa de apariencia normal. Los estudios de correlación con los hallazgos histopatológicos en base a patrones de angiogénesis, en carcinomas de laringe, establecen una sensibilidad del 89 %, una especificidad del 93 %, un VPP del 91 % y un VPN del 92 % (Porrás, Añaguary y Rodríguez, 2016).

En el paciente con cáncer de laringe, los hallazgos específicos del examen que deben registrarse son el sitio del tumor primario, los subsitios afectados, la extensión a las estructuras adyacentes, la movilidad de las cuerdas vocales (normal, deteriorada o fija) y la permeabilidad de la vía aérea. Se puede tomar una biopsia en la consulta externa a través de un abordaje transoral, a través del canal de trabajo del fibrolaringoscopio flexible, o en el quirófano bajo una microlaringoscopia directa. La base de la lengua y el esqueleto laríngeo se palpan para evaluar la diseminación extralaríngea y el cuello se palpa para evaluar el estado ganglionar.

4.2. Metástasis linfática cervical

La incidencia de metástasis cervicales por carcinoma epidermoide de la laringe, así como los grupos ganglionares involucrados, varía según el sitio del tumor primario. Debido a su rica red de linfáticos, el carcinoma epidermoide supraglótico tiene la mayor incidencia de metástasis regionales, tanto metástasis clínicamente aparentes como ocultas. La existencia de metástasis cervicales se ha confirmado patológicamente en el 10 % de T1, el 29 % de T2, el 38 % de T3 y el 57 % de las lesiones supraglóticas de T4 (Redaelli de Zinis *et al.*, 2002). La incidencia de metástasis ocultas (cN0, pN+) en carcinoma epidermoide supraglótico varía del 12 % al 40 % para todos los estadios T (Hicks *et al.*, 1999; O Gallo, Fini-Storchi y Napolitano, 2000; Esposito, Motta, Cassiano y Motta, 2001; Spriano, Piantanida, Pellini y Muscatello, 2003). La incidencia de metástasis ocultas es mayor en tumores con T más alto: la tasa de estadificación T1 es del 0 % al 14 %; para T2, la tasa es del 20 % al 21 %; para T3, es del 28 % al 35 %; y para las lesiones T4 es del 40 % al 75 % (Hicks *et al.*, 1999; O Gallo *et al.*, 2000; Esposito *et al.*, 2001).

Esteban *et al.* (2005) observaron que el diámetro máximo del tumor y la puntuación de la malignidad según el sistema de Glanz en biopsias mostraron ser factores independientes predictivos relacionados con la existencia de metástasis cervical, por lo que recomiendan que la graduación histopatológica de la malignidad debería incluirse en la planificación del tratamiento cervical del paciente afecto de cáncer de laringe.

El carcinoma epidermoide supraglótico por lo general metastatiza en los niveles II, III y IV. Los niveles I y V se afectan por metástasis raramente y solo cuando también están invadidos otros niveles ganglionares (Candela, Shah, Jaques y Shah, 1990; Alfio, Silver y Rinaldo, 2008). Las metástasis bilaterales, tanto palpables como ocultas, ocurren con frecuencia en el carcinoma supraglótico y son más comunes en los tumores de línea media o bilaterales (Buckley y MacLennan, 2000). Por lo tanto, en casos de carcinoma supraglótico, el tratamiento quirúrgico del cuello N0 y N1 suele realizarse con una disección bilateral selectiva del cuello (niveles II a IV). Para la enfermedad N2 o N3, se indica una disección completa del cuello (niveles I a V).

El carcinoma epidermoide glótico tiene un bajo riesgo de metástasis cervical: en una serie de 910 pacientes, la incidencia global de metástasis ganglionar confirmada patológicamente fue del 5,9 %, con una incidencia de metástasis oculta del 18 % (Waldfahrer, Hauptmann e Iro, 2005). Similar al carcinoma epidermoide supraglótico, la incidencia de metástasis regional se correlaciona con la etapa T. En la misma serie, se encontraron metástasis ganglionares en el 0,1 % de T1 (solo un paciente), el 5 % de T2, el 18 % de T3 y el 32 % de los tumores T4 (Waldfahrer *et al.*, 2005). Los ganglios linfáticos con riesgo de metástasis por carcinoma epidermoide glótico son aquellos en niveles II, III, IV y VI: los ganglios linfáticos prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales. Las metástasis bilaterales o contralaterales son raras.

El carcinoma subglótico primario es raro y las descripciones del comportamiento clínico de estos tumores se basan en un pequeño número de pacientes. Los nódulos paratraqueales (nivel VI) están más frecuentemente afectados con metástasis ipsilaterales, metástasis contralaterales o bilaterales. Las metástasis en los niveles III, IV y V son infrecuentes. Aunque estos tumores son agresivos y tienen un mal pronóstico, la incidencia de metástasis cervical generalmente es baja, con un rango del 4 al 27 % (Dahm, Sessions, Paniello y Harvey, 1998; Garas y McGuirt, 2006). Sin embargo, Harrison (1971) detectó un tumor metastático en aproximadamente el 50 % de los ganglios paratraqueales seccionados en serie. Las metástasis a los ganglios linfáticos mediastínicos son comunes (hasta el 46 %), pero se clasifican como metástasis a distancia.

4.3. Metástasis a distancia

Las metástasis a distancia del carcinoma epidermoide laríngeo no solo pueden ser metástasis hematógenas a órgano distantes, sino también metástasis linfáticas a grupos ganglionares fuera del cuello (Torrente *et al.*, 2011). La localización más común para las metástasis hematógenas a distancia es el pulmón. El hígado y el sistema esquelético (costillas, vértebras y cráneo) se afectan con menos frecuencia. El mediastino es el sitio más común para metástasis linfáticas distantes (Spector *et al.*, 2001), que son poco frecuentes en la

presentación inicial. Los pacientes que desarrollan metástasis a distancia casi siempre tienen metástasis regionales diagnosticadas en alguna etapa del curso de su enfermedad. La incidencia de metástasis a distancia varía según el sitio del tumor primario: la tasa es del 3,1 % al 8,8 % en carcinoma epidermoide glótico y del 3,7 % al 15 % en carcinoma epidermoide supraglótico (Merino, Lindberg y Fletcher, 1977; Johnson, 1994; Yücel, Yılmaz, Unal y Turan, 1999; Spector *et al.*, 2001; Garavello, Ciardo, Spreafico y Gaini, 2006). El carcinoma epidermoide supraglótico generalmente tiene una incidencia más alta de metástasis a distancia en comparación con el carcinoma epidermoide glótico. La frecuencia de metástasis a distancia del carcinoma epidermoide subglótico es menos cierta, porque los tumores primarios en este sitio son raros; sin embargo, Spector *et al.* (2001) observaron que el 14,3 % de los carcinomas epidermoides subglóticos desarrollaron metástasis a distancia. Los factores clínicos y patológicos asociados con un mayor riesgo de metástasis a distancia incluyen un tumor primario en estadio avanzado, especialmente el estadio T4; presencia de metástasis cervicales, especialmente enfermedades N2 y N3; duración, nivel y diseminación extracapsular de las metástasis cervicales; y recurrencia locorregional (Spector *et al.*, 2001; Garavello *et al.*, 2006; Oosterkamp *et al.*, 2006). La metástasis linfática en la piel también es un signo de enfermedad avanzada y, al igual que la metástasis a distancia, augura un pronóstico ominoso (Pitman y Johnson, 1999).

5. Diagnóstico

5.1. Estudios de Imagen

Las imágenes radiológicas son una parte crítica en la evaluación de un paciente con una sospecha de neoplasia laríngea (Austin, Wong y Kim, 1995). Cuando es posible, las imágenes se realizan antes de la microlaringoscopia y la biopsia para disponer de las mismas antes de un posible edema y distorsión por la manipulación de la laringe. La información obtenida puede integrarse con los hallazgos endoscópicos, y en algunos casos puede guiar al cirujano hacia áreas más profundas que normalmente no son visibles en la endoscopia que requieren una biopsia. La imagen de corte transversal, utilizando la tomografía computarizada (TC) o la imagen de resonancia magnética (RMN), proporciona la información más útil en la evaluación de los tumores de laringe.

La TC es la técnica radiológica más utilizada en la evaluación del cáncer de laringe, aunque la RMN es superior en algunas situaciones. La TC es superior a la RMN para obtener imágenes de estructuras óseas, como el cartílago osificado y las calcificaciones (Austin *et al.*, 1995). La RMN es superior para detectar la invasión del cartílago y tiene mayor capacidad para discriminar los tejidos blandos. Entre las desventajas de la RMN de laringe en comparación con la TC se cuentan el aumento en el tiempo de imagen, lo que puede resultar en artefactos de movimiento; una resolución espacial disminuida; capacidad inferior para detectar invasión ósea; y un costo mayor (Becker, 2000). La RMN también está contraindicada para pacientes con marcapasos u otros cuerpos extraños ferromagnéticos, y los hallazgos falsos positivos son comunes, ya que la RMN a menudo es incapaz de distinguir claramente entre los cambios inflamatorios reactivos y el tumor (Becker *et al.*, 1995).

La evaluación con TC incluye una exploración de cuello estándar para evaluar las estructuras extralaringeas y los ganglios linfáticos y las imágenes cortadas con precisión (1 mm) a través de la laringe para evitar un promedio de volumen parcial de las cuerdas vocales y permitir la reconstrucción multiplanar (Harnsberger *et al.*, 2005). Las imágenes axiales deben alinearse paralelas a las cuerdas vocales verdaderas de manera que permitan una correcta interpretación de la ubicación y el tamaño del tumor (Austin *et al.*, 1995). El contraste intravenoso es especialmente importante, porque el tumor primario generalmente capta el contraste, mejorando así su visualización, y porque ayuda a diferenciar entre la enfermedad nodal y los vasos sanguíneos en el cuello. La RMN que utiliza imágenes ponderadas en T1 con contraste de gadolinio (T1WI) mejora la definición del tejido patológico, aunque algunos autores han encontrado que el uso de contraste no representa una mayor información cuando se evalúan los tumores laríngeos (Sakai *et al.*, 1993; Zimmer, Branstetter, Nayak y Johnson, 2005). Las secuencias de supresión son a menudo útiles, especialmente al evaluar los espacios paraglóticos y preepiglóticos (Zinreich, 2002).

La tomografía por emisión de positrones (PET) que utiliza glucosa radiomarcada (18 F-fluorodeoxiglucosa [FDG]) puede distinguir entre procesos malignos y otros procesos patológicos como la inflamación (Zimmer *et al.*, 2005). La PET es particularmente útil en la cabeza y el cuello cuando se realiza junto con la TC (PET-TC), ya que proporciona una localización anatómica superior de áreas sospechosas (Gordin *et al.*, 2006). El PET tiene varios usos potenciales entre los que se cuentan la clasificación de los tumores malignos, especialmente para la detección de metástasis regionales y distantes; el diagnóstico de tumores primarios desconocidos; la detección de lesiones sincrónicas, además del índice de malignidad; y el diagnóstico de cáncer residual o recurrente, que es particularmente difícil en la laringe irradiada.

Los estudios radiológicos juegan un papel importante en la clasificación del carcinoma epidermoide laríngeo, porque la invasión profunda por el tumor primario puede no evaluarse adecuadamente mediante el examen clínico y endoscópico. Son varias características del tumor primario utilizadas para el estadiaje que no pueden establecerse sin imágenes, como son la invasión de espacio preepiglótico, espacio paraglótico, cartílago tiroideo o cricoides, tejidos extralaringeos, espacio prevertebral y estructuras mediastínicas, o la infiltración de la carótida.

La invasión del espacio preepiglótico se diagnostica en la TC por una pérdida de la señal grasa en el espacio preepiglótico con reemplazo por una masa de mayor intensidad radiológica (Harnsberger *et al.*, 2005). En la RMN, el tumor tiene una señal de baja a intermedia en los T1WI y una señal intensa en los T2WI; aumenta con el contraste en T1WI (Harnsberger *et al.*, 2005). La RMN es muy sensible en el diagnóstico de la afectación del espacio preepiglótico e invasión de la base de la lengua y es superior a la TC (Loevner *et al.*, 1997). La apariencia radiológica de los cartílagos tiroideo y cricoides depende del grado de osificación. Aunque la TC es superior a la RMN para obtener imágenes del hueso y el calcio, la RMN es superior a la TC en la detección de invasión del cartílago laríngeo. La RMN es altamente sensible a la invasión del cartílago y tiene un alto valor predictivo negativo; sin embargo, le es difícil distinguir entre inflamación reactiva y tumor, lo que resulta en una

especificidad más baja y un valor predictivo positivo de aproximadamente el 70 % (Becker *et al.*, 1995; Zbären, Becker y Läng, 1996; Becker, 2000). La TC es menos sensible que la RMN en el diagnóstico de la invasión del cartílago. Los hallazgos en la TC, como la diseminación extralaríngea, la esclerosis, la erosión y la lisis, sugieren una invasión del cartílago (Becker *et al.*, 1997). La RMN también es mejor que la TC en la detección de la invasión de cricoides en los tumores subglóticos (Harrison, 1971). El diagnóstico preciso de la invasión del cartílago es importante, ya que permitirá diferenciar un carcinoma T3 de un T4a que se asocia con una peor respuesta a la RT, un control local más reducido y un mayor riesgo de condrorradionecrosis (Becker *et al.*, 1995; Castelijns, Becker y Hermans, 1996).

Las técnicas de imagen también son importantes para clasificar el cuello con precisión y detectar metástasis a distancia. En un artículo de Kau, Alexiou, Stimmer y Arnold (2000), la TC y la RMN fueron equivalentes en la detección de metástasis cervicales en el cáncer de laringe y superiores al examen clínico y la ecografía. Sin embargo, la aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido y la PET fueron las más precisas. La PET no se ha utilizado de forma generalizada en la evaluación previa al tratamiento del cáncer de laringe, porque la PET estándar carece de detalles anatómicos. Sin embargo, la exploración PET-TC fusionada aborda este problema y, muy probablemente, se utilizará en el futuro para esta indicación. Actualmente, ninguna modalidad de imagen puede detectar la enfermedad microscópica, y el otorrinolaringólogo debe confiar en el conocimiento de las tasas de metástasis ocultas en el cuello clínico y radiográficamente negativo.

Los pulmones son el sitio más común de metástasis para el cáncer de laringe y los segundos tumores primarios también suelen aparecer en los pulmones. Se debe obtener una radiografía de tórax o una TC de tórax para excluir las lesiones pulmonares. En los pacientes con tumores primarios avanzados y metástasis cervicales bajas, la PET-TC es útil para identificar metástasis a distancia o STP que cambiarían el tratamiento del paciente (Fleming *et al.*, 2007).

5.2. Laringoscopia directa

A menos que haya contraindicaciones médicas, todos los pacientes con sospecha de cáncer de laringe deben someterse a un examen mediante laringoscopia directa bajo anestesia general. La laringoscopia directa permite al médico examinar la laringe con mayor detalle, palpar la laringe y obtener una biopsia para el análisis histológico. Los laringoscopios con visión angular son útiles para evaluar la superficie laríngea de la epiglotis, la comisura anterior, los ventrículos y la superficie inferior de las cuerdas vocales verdaderas. Si se observa que la movilidad de las cuerdas vocales es anormal en el examen preoperatorio, la palpación de las cuerdas vocales y el cartílago aritenoides diferenciará la fijación aritenoidea de la invasión del músculo vocal que causa la inmovilidad del cordón. La invasión de sitios adyacentes en la orofaringe o hipofaringe se evalúa mediante faringoscopia directa y palpación de la base de la lengua. El cuello puede ser palpado bajo anestesia general para evaluar el estado nodal. El examen completo debe documentarse con fotos, vídeo y un diagrama de la extensión del tumor primario. La esofagoscopia se realiza cuando se trata de excluir un STP en el esófago; no se requiere broncoscopia si la imagen torácica preoperatoria es normal (Maisel y

Vermeersch, 1981). Se deben tomar biopsias del tumor primario y de cualquier área sospechosa para confirmar el diagnóstico histológico y determinar la extensión del tumor.

Al realizar una laringoscopia directa en pacientes con tumores laríngeos que obstruyen la vía aérea, la precaución es esencial. El mantenimiento de una vía aérea segura en todo momento es el objetivo primordial, y para una vía aérea gravemente comprometida puede ser necesaria una traqueotomía bajo anestesia local. Sin embargo, si es posible, se prefiere evitar una traqueotomía y mantener la vía aérea de manera que se pueda realizar una evaluación y clasificación completas antes de seleccionar el tratamiento definitivo (Bradley, 1999). Si es necesaria una traqueotomía, se realiza alta para que cualquier resección posterior permita la preservación de la tráquea en la medida de lo posible oncológicamente. Por lo general, se requiere tratamiento quirúrgico para los pacientes que requieren traqueostomía, ya que generalmente existe una destrucción significativa de la laringe. El tratamiento tradicional de un carcinoma epidermoide laríngeo obstructivo que requería una traqueotomía fue la laringectomía de emergencia, después de que una biopsia intraoperatoria hubiese confirmado el diagnóstico. Sin embargo, la laringectomía de emergencia no ofrece una ventaja de supervivencia sobre la traqueostomía con laringectomía tardía, y no permite que el paciente sea aconsejado y preparado psicológica y nutricionalmente antes de dicha cirugía laríngea radical (Narula, Sheppard, West y Bradley, 1993; Bradley, 1999). No se ha encontrado que la traqueostomía aumente el riesgo de recidiva periestomal, que se asocia fuertemente con la enfermedad local avanzada, especialmente la extensión tumoral subglótica (Rubin, Johnson y Myers, 1990; Narula *et al.*, 1993).

6. Tratamiento

El tratamiento del cáncer de laringe avanzado debe realizarse después de considerar varios factores tanto del paciente como de la enfermedad y del centro hospitalario. La edad, las comorbilidades, los factores socioeconómicos, la experiencia del centro, la clasificación TNM (Adelstein *et al.*, 2017), la sublocalización del tumor, la calidad de la voz, la función de deglución, la duración de la terapia y la preferencia del paciente son los principales factores considerados al seleccionar el tratamiento (Forastiere *et al.*, 2018).

Los objetivos del tratamiento del cáncer de laringe son curar al paciente, preservar una laringe funcional y minimizar la morbilidad del tratamiento. Una laringe funcional debe permitir al paciente comunicarse con una voz inteligible, deglutir adecuadamente sin aspiración, y respirar por la nariz o la boca sin necesidad de un estoma o un tubo de traqueotomía (Lefebvre, 2006; Forastiere *et al.*, 2013; Adams, 2015).

El tratamiento en general para el cáncer de laringe avanzado consiste en laringectomía total (LT), laringectomía parcial (LP) o radioterapia (RT) y quimioterapia (QT); ya sea como tratamiento primario, complementario o combinado.

Históricamente, el carcinoma laríngeo localmente avanzado se ha tratado con cirugía combinada y RT posoperatoria. Sin embargo, la principal desventaja de un abordaje quirúrgico primario mediante una laringectomía total es la pérdida de la voz. Durante las últimas décadas, se han explorado nuevos enfoques no quirúrgicos primarios para lograr la

cura de la enfermedad localmente avanzada y preservar la laringe para mantener la función del órgano. Estos enfoques terapéuticos han consistido en RT aislada o combinada con quimioterapia.

Las terapias no quirúrgicas de preservación de órgano se han vuelto cada vez más comunes como modalidad primaria de tratamiento para el carcinoma epidermoide laríngeo (Hoffman *et al.*, 2006). Ha habido numerosos ensayos clínicos y estudios que han demostrado de forma estadísticamente significativa que el tratamiento concomitante no es inferior a la cirugía radical y que no existen diferencias significativas en la supervivencia global (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group [VA] *et al.*, 1991; Pfister *et al.*, 2006). No obstante, también hay un número importante de estudios, sobre todo poblacionales, que señalan que sí existen diferencias, siendo mejor tanto el control de la enfermedad como la supervivencia con la cirugía que con quimio y radioterapia (Megwalu y Sikora, 2014; Timmermans, de Gooijer, Hamming-Vrieze, Hilgers y van den Brekel, 2015; Sanabria *et al.*, 2017; Eskander, Blakaj y Dziegielewski, 2018).

De manera que el tratamiento de elección para los tumores glóticos y supraglóticos T3 y T4 sigue siendo controvertido debido a la heterogeneidad de los resultados de estudios tanto poblacionales como de ensayos clínicos (Licitra *et al.*, 2003).

6.1. Carcinoma epidermoide glótico

6.1.1. Carcinoma glótico T3

El espectro del cáncer de laringe T3 es heterogéneo y abarca desde tumores de bajo volumen que invaden el músculo vocal y causan fijación a tumores transglóticos muy grandes. De manera que, pese a encontrarse dentro de la misma categoría de clasificación, el volumen tumoral y la diseminación transglótica de los tumores T3 predicen una mayor agresividad local, un aumento de la tasa de metástasis en los ganglios linfáticos y una respuesta peor al tratamiento (Olsen, DeSanto y Pearson, 1987; Foote *et al.*, 1989).

6.1.1.1. Cirugía

La laringectomía total con o sin vaciamiento ganglionar ha sido durante varios años el tratamiento fundamental en el cáncer de laringe avanzado, y ha demostrado a lo largo de su historia y con el avance de las técnicas anestésicas tener una eficacia bastante elevada en resultados oncológicos. Está indicado según sea el caso, laringectomía parcial (Thomas *et al.*, 2012) o laringectomía total. La laringectomía parcial permite la preservación del habla y la función de deglución en casos altamente seleccionados que no son siempre los más frecuentes.

La hemilaringectomía vertical abierta (HLV), laringectomía casi total o *near total* (LNT) y las laringectomías parciales más extensas se utilizan en casos cuidadosamente seleccionados y han demostrado tener buenos resultados oncológicos con una supervivencia del 60-73 % a los 2 años. Diversos autores (Kirchner y Som, 1971; Biller y Lawson, 1986; Andrade, Kowalski, Vieira y Santos, 2000) publicaron una tasa de supervivencia de 2 años del 60 %

después de una laringectomía parcial abierta y observaron que se producía el fracaso en el tratamiento cuando el tumor se extendía caudalmente en la laringe.

a. Historia de la laringectomía

Diversas fuentes en la literatura señalan que fue Patrick Heron Watson (1832-1907), de Edimburgo, quien realizó por primera vez una laringectomía total en 1866. Se indicó por sífilis laríngea, y el paciente falleció por una neumonía aspirativa (Watson, 1966). No obstante, otras fuentes señalan que este mérito se le atribuye erróneamente, y que existen registros médicos de ese periodo que atestiguan que únicamente realizó una traqueotomía *in vivo* y que la laringectomía total se realizó *post mortem* con fines docentes (Stell, 1973; Ceachir, Hainarosie y Zainea, 2014).

En 1870, Czerny, uno de los asistentes del Dr. Billroth de Viena, realizó experimentalmente cinco laringectomías en perros con muy malos resultados por su alta mortalidad, del 80 %, de manera que el experimento fue dado por concluido (Ceachir *et al.*, 2014).

La primera laringectomía total por cáncer se le atribuye a Theodor Billroth y fue realizada el 31 de diciembre de 1873. La mortalidad posoperatoria por este procedimiento fue muy alta (alrededor del 40 %), principalmente por aspiración y sepsis (Dwivedi *et al.*, 2010).

La mejora constante en la técnica y la atención perioperatoria condujo a mejores resultados. En 1875, Enrico Bottini, de Turín, realizó una laringectomía total en la cual el paciente tuvo una supervivencia de 10 años tras la cirugía (Moretti y Croce, 2000).

La primera laringectomía española, decimoséptima del mundo, la realiza Federico Rubio, el 11 de mayo de 1878, presentando el caso en la Real Academia Nacional de Medicina (Rubio, 1878). Durante el procedimiento es interesante resaltar que la intervención fue prácticamente exangüe, contrariamente a lo descrito por otros cirujanos, lo que suscitó dudas de si se trataba de un cáncer laríngeo o de una sífilis terciaria con un cuello séptico que explicara esta característica; sin embargo, al no haber examen histopatológico esto no pudo ser confirmado. El paciente falleció al 5º día de la intervención a causa de neumonía y sepsis generalizada. Rubio concluyó que, aunque la operación tenía una elevada morbilidad y mortalidad, el riesgo de la enfermedad era aún mayor y la muerte estaba prácticamente asegurada si no se practicaba la intervención (Iglesias-Moreno, Poch Pérez-Botija y Poch-Broto, 2019).

Las bases de la laringectomía total moderna se basan en el principio de la separación completa de la tráquea y la vía digestiva, y en este sentido, la aportación de Glück en 1881 fue fundamental con su trabajo “La resección profiláctica de la tráquea” (Glück y Zeller, 1881; Iglesias-Moreno *et al.*, 2019).

En 1912 Glück describe una técnica de laringectomía total que recibe aportaciones de Soerensen y del español A. García Tapia (Álvarez Vincent y Sacristán Alonso, 1996). De esta manera, la laringectomía fue estandarizada y mejorada por estos autores, dando lugar en 1922 a la técnica que se conoce actualmente como Glück-Sorensen-Tapia (Álvarez Vincent y

Sacristán Alonso, 1996) y arrojó excelentes resultados quirúrgicos con pocas muertes (Folz, Silver, Rinaldo y Ferlito, 2011).

Billroth y Gluck también describieron hemilaringectomías, pero estos procedimientos dieron como resultado altas tasas de recurrencia y disfagia intratable. Las laringectomías parciales recuperaron gradualmente un papel importante como una opción terapéutica para el cáncer de laringe, principalmente a través de técnicas mejoradas y del reconocimiento de indicaciones apropiadas (Dwivedi *et al.*, 2010).

La contribución española en los inicios del siglo XX fue de gran relevancia y tuvo como principales protagonistas a Cisneros y García Tapia (Álvarez Vincent y Sacristán Alonso, 1996).

En 1908 Cisneros había realizado 78 intervenciones con los principios de la técnica de Glück (Pescador Mesonero, 1999). Sin embargo, de entre todos los laringólogos españoles es, sin duda, A. García Tapia el que hizo aportaciones más importantes y fue el que alcanzó mayor reconocimiento internacional. García Tapia operó su primer paciente con la técnica de Glück en 1911 y en 1922, en el Congreso Internacional de París, presentó una estadística de 107 laringectomías con una sola muerte post-operatoria y un 67% de curaciones a largo plazo (Álvarez Vincent y Sacristán Alonso, 1996; Pescador Mesonero, 1999).

Sus aportaciones fundamentales fueron según Sánchez Rodríguez (Sánchez Rodríguez, 1975):

- Empleo de la anestesia local durante todo el procedimiento, evitando la utilización de cloroformo o éter y las complicaciones ligadas a estos agentes. De esta manera se evitaron las complicaciones anestésicas de la época y se operaba en general en un campo muy exangüe.
- Creación de un corsé de refuerzo con pericondrio tiroideo con la intención de prevenir el faringostoma posquirúrgico, muy frecuente en aquella época, aportando un refuerzo anterior de tipo conjuntivo a la sutura faríngea
- Sección de las astas mayores del cartílago tiroideos para unir las en la línea media, con el fin de crear una “neotiroides” que reforzará la pared.
- Sutura de la tráquea con un punto lateral llamado “en tres” que evita la estenosis postoperatoria del traqueostoma. Esto contribuye a que la mayoría de los pacientes no tengan que llevar cánula cuando son dados de alta.
- Revisión sistemática de ambas cadenas ganglionares, con extirpación de cualquier ganglio sospechoso.

Del mismo modo, en 1930, Glück y Sorensen tenían operados unos 470 pacientes con una mortalidad muy pequeña, y teniendo en cuenta la ausencia de antibióticos sus resultados son equiparables a los actuales (Folz *et al.*, 2011; Iglesias-Moreno *et al.*, 2019).

Asimismo, cabe destacar la influencia de la técnica y los conceptos que lanza en 1947 J. Alonso sobre la cirugía funcional, dando una importancia hasta entonces conocida a las funciones laríngeas y a su conservación frente a la radicalización del acto quirúrgico ante la

lesión. Describió la técnica horizontal supraglótica para los tumores supraglóticos y las hemilaringuectomías horizonto-verticales para los tumores de seno piriforme (Álvarez Vincent & Sacristán Alonso, 1996).

En 1957, Justo Alonso vino a España y asistió al Congreso Nacional de Otorrinolaringología, celebrado en Salamanca, donde presentó su técnica que fue valorada por Sanches Rodríguez y Cañizo, que fue su difusor. Éstas fueron rápidamente incluidas como técnicas habituales por Bartual, Martín-Calderin, Poch Viñals, Álvarez Pérez, Casadesus, Azoy, etc., que hicieron modificaciones importantes aportando su experiencia en relación a las indicaciones y límites de estas (Álvarez Vincent y Sacristán Alonso, 1996).

La influencia de las técnicas de Alonso en la laringología dio lugar a nuevas técnicas quirúrgicas parciales como la cricohiodopexia descrita por Foderl en 1899 y perfeccionada por Soerensen, Majer y Rieder; la hemilaringuectomía parcial anterior, de Torrens, con utilización de un colgajo de piel para cubrir la pérdida de sustancia intralaringea (Álvarez Vincent y Sacristán Alonso, 1996; Iglesias-Moreno et al., 2019).

Tras múltiples mejoras en la técnica y en el material quirúrgico, Martin y Ogura estandarizaron la técnica de laringectomía total con vaciamiento cervical en 1952 (Ogura y Bello, 1952).

Destacan también las aportaciones en el vaciamiento cervical por E. Bocca y O. Suarez con sus trabajos sobre la posibilidad de realizar vaciamientos ganglionares radicales conservando la circulación venosa y el esternocleidomastoideo. Esta técnica ha sido difundida por Gavilán y es, en la actualidad de uso extendido junto con los vaciamientos radicales (Álvarez Vincent y Sacristán Alonso, 1996).

En los últimos años, la cirugía del cáncer de laringe ha evolucionado a técnicas sofisticadas de endoscopia y láser. No obstante, los nuevos tratamientos que emplean quimioterapia, radioterapia y cirugía no han cambiado sustancialmente la tasa de supervivencia de los pacientes con tumores malignos avanzados de laringe en los últimos 30 años (Ceachir *et al.*, 2014).

6.1.1.2. Radioterapia

La radioterapia (RT) tiene una tasa de control local de aproximadamente el 50 % para los tumores T3, más baja que la de la cirugía (Harwood, Bryce y Rider, 1980; DeSanto, 1984). Para los tumores T3, la presencia de movilidad de las cuerdas vocales después de la RT predice una buena respuesta al tratamiento (Iloabachie, Nathan, Ampil, Morgan y Caldito, 2007), en tanto que un volumen tumoral mayor se asocia con resultados más pobres (Hamilton, Venkatesan, Matthews, Lewis y Assis, 2004).

Los tumores T3 de menor volumen podrían ser susceptibles de laringectomía parcial o quimioterapia con radioterapia concomitante. La laringectomía total se recomienda para tumores T3 voluminosos o tumores con marcada disfunción laríngea previo al inicio del

tratamiento (Forastiere et al., 2018). La RT primaria podría considerarse en aquellos que no desean una opción quirúrgica.

a. Modalidades de radioterapia (RTC-3D versus IMRT)

Existen fundamentalmente dos tipos de modalidades de radioterapia: La radioterapia conformada 3D (RTC-3D) y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

La evolución de la planificación del tratamiento en 2 dimensiones convencional hacia el empleo de 3 dimensiones supuso un avance fundamental en la radioterapia. La RTC-3D se basa en el almacenamiento de la información anatómica tridimensional procedente de un TC para realizar así el diseño de estos tratamientos. Esta técnica permite el uso de varios campos consiguiéndose con todo ello una mejor cobertura del tumor y una reducción de la exposición de estructuras críticas (García & Roselló, 2011). Actualmente la RTC-3D representa el estándar mínimo para el empleo de RT en el cáncer de cabeza y cuello.

A mediados de los años 90 aparecieron los primeros sistemas de modulación de la intensidad (IMRT), que utiliza haces de radiación con intensidad no uniforme, consiguiendo así un ajuste de la dosis a la forma tridimensional del volumen tumoral. En la IMRT, el alto volumen de dosis se adapta a la configuración tridimensional del tumor junto con la capacidad de proteger a los tejidos normales adyacentes permite la opción de aumento de dosis tumoral, siendo el CCC una localización idónea para el empleo de esta tecnología. De manera que, mediante la IMRT se pueden administrar altas dosis de forma más homogénea posible el volumen tumoral limitando al máximo la irradiación de los órganos de riesgo implicados (Zapata Martínez, 2017).

Hasta el momento no hay estudios prospectivos aleatorizados que demuestren mayor eficacia de la IMRT respecto a la RTC-3D en términos de control local. Sin embargo, sí existen estudios retrospectivos que lo afirman. Un estudio realizado en 3172 pacientes (Beadle et al., 2014) mostró que en un seguimiento de 40 meses de pacientes con CCC el uso de IMRT mostró una mayor supervivencia específica que los que fueron sometidos a RTC-3D (84.1% versus 66.0%; $P < .001$).

Uno de los inconvenientes de la IMRT es el aumento de bajas dosis de radiación fuera del volumen tratado, lo que se estima que podría aumentar la incidencia de segundos tumores del 1 al 1,75% (Hall & Wu, 2003).

La IMRT, a su vez, se asocia con una menor incidencia fundamentalmente de xerostomía frente a RTC-3D, como fue demostrado por primera vez en el estudio aleatorizado PARSPORT. De 94 pacientes con CCC en estadios III y IV mostró una reducción absoluta de xerostomía del 54% ($p < 0,0001$), un mejor flujo salival y una mejoría en la calidad de vida (Nutting et al., 2011) Estos hallazgos fueron posteriormente corroborados por otros estudios (T. Gupta et al., 2012).

Se ha observado que otros efectos adversos también tienen una menor incidencia con el IMRT respecto a la RTC-3D; sin embargo, son pocos los estudios de toxicidad comparada

de ambas modalidades de radioterapia que se han hecho exclusivamente en pacientes con cáncer de laringe avanzado.

Se ha descrito una disminución en las tasas de mucositis grado 3 (32% versus 44%, $p=0,03$) (Lambrecht, Nevens, & Nuyts, 2013) y una disminución en las tasas de aspiración y dependencia de SNG a los 12 meses en cánceres de orofaringe, sin impacto negativo en el control locoregional (Feng et al., 2010). No obstante, no se han encontrado diferencias al comparar RTC-3D con IMRT con respecto a otras toxicidades como la radionecrosis (Maesschalck et al., 2016).

b. Fraccionamiento

El tratamiento convencional con RT radical consiste en la administración de fracciones de 1,8 Gy a 2 Gy al día, cinco días a la semana, durante siete semanas hasta completar una dosis prescrita de 70 Gy (Baujat et al., 2010). Este fraccionamiento surgió a partir de pequeños estudios que demostraron que el dividir la dosis total empleada en fracciones pequeñas permite a las células del tejido sano reparar las lesiones subletales (Withers, 1985).

Sin embargo, se han estudiado esquemas de radioterapia alternativos para reducir el tiempo total de tratamiento para los cánceres de cabeza y cuello. Los llamados “fraccionamientos alterados” surgieron al aplicar los principios radiobiológicos extraídos de estudios preclínicos mediante los conceptos de aplicar fracciones menores a las convencionales para favorecer la reparación del tejido sano (hiperfraccionamiento), así como de la aplicación del tratamiento en menor tiempo total (fraccionamiento acelerado) para limitar el efecto negativo de la repoblación tumoral (Zapata Martínez, 2017).

El Hiperfraccionamiento con escalada de dosis emplea una dosis de 1,15 – 1,2Gy por fracción, aplicando dos fracciones al día con un intervalo mínimo de 6 horas para favorecer la reparación tisular. De esta manera se permite aumentar la dosis hasta 74-80 Gy, sin incrementar la toxicidad tardía, sin aumentar el tiempo del tratamiento y sin favorecer la proliferación tumoral (J. Bernier & Bentzen, 2003; Contreras & Ruiz, 2008).

El fraccionamiento moderadamente acelerado disminuye el tiempo de tratamiento en 1 semana mediante la aplicación de diferentes estrategias, tales como la aplicación de 6 fracciones por semana (Mortensen et al., 2012), técnica de boost concomitante y técnica de boost concurrente (Zapata Martínez, 2017).

En cuanto a la toxicidad, es necesario señalar que los fraccionamientos alterados y en especial el hiperfraccionamiento, se han asociado a un incremento de los efectos agudos y de forma variable, también de los efectos tardíos. En el reporte final del ensayo RTOG 90-03 se reportó una tasa de dependencia de la SNG al año de tratamiento significativamente superior al fraccionamiento convencional (Beitler et al., 2014). Y si combinamos los esquemas de fraccionamiento alterado con QT, la toxicidad aguda y crónica es también superior a la del fraccionamiento convencional (Budach, Hehr, Budach, Belka, & Dietz, 2006).

Aunque el metaanálisis MARCH inicial (Bourhis et al., 2006) apuntaba a que con el hiperfraccionamiento se obtenía un importante beneficio del 8% en SG a 5 años respecto al fraccionamiento convencional con un aumento del control locoregional; se ha demostrado en otro metaanálisis MARCH (Lacas et al., 2017) con mayor tiempo de seguimiento que el beneficio absoluto, aunque estadísticamente significativo, es bastante más bajo de 3,5% en 5 años y de 1,2% en 10 años.

Por otro lado, en el estudio GORTEC 99-02 se describe que los resultados más favorables se obtienen mediante la quimio y radioterapia convencional, lo que sugiere que la aceleración de la radioterapia probablemente no sea beneficiosa en los programas de quimio y radioterapia concomitantes (Bourhis et al., 2012).

Por tal motivo el valor del fraccionamiento alterado y su papel en el cáncer de cabeza y cuello sigue siendo materia de estudio y discusión por parte de los oncólogos radioterápicos.

6.1.1.3. Quimioterapia

La quimioterapia concomitante con RT (QTRT) constituye el protocolo de preservación de órgano, y tiene la ventaja de permitir la conservación del habla en contraste con la laringectomía total. Dado que la radioterapia aislada es inferior a las terapias mencionadas anteriormente para los tumores T3 y T4, no se suele utilizar como terapia de primera elección (Bourhis *et al.*, 2012; Ghadjar *et al.*, 2012; Adams, 2015).

La QT generalmente se administra en combinación con la RT, dado que se ha observado que el control locoregional y la preservación de la laringe mejoran significativamente con la quimiorradiación concomitante en comparación con la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia o con la radioterapia sola (Ervin *et al.*, 1987; Schuller, Metch, Stein, Mattox y McCracken, 1988; Ghadjar *et al.*, 2012).

El agente quimioterápico más utilizado es el cisplatino, que puede administrarse con o sin 5-fluorouracilo. El cisplatino o cis-diamino dicloroplatino (CDDP) actúa inhibiendo la síntesis de ADN, desnaturalizándolo molecularmente e interrumpiendo su función al unirse covalentemente a sus bases de nucleótidos; también puede producir entrecruzamiento y rotura de ADN en el interior (FDA, 2011).

En casos de toxicidad excesiva, los pacientes pueden ser tratados con carboplatino o cetuximab.

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, expresado en los tejidos epiteliales) e inhibe el crecimiento de las células tumorales que expresan el EGFR (Bonner *et al.*, 2006; Caudell *et al.*, 2008).

Las ventajas de la adición de quimioterapia a la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello han sido corroboradas por dos metaanálisis de datos individuales (Pignon y Bourhis, 1995; Blanchard *et al.*, 2011).

Recientemente la FDA y la Comisión Europea han aprobado el uso de dos agentes inmunoterapéuticos, el pembrolizumab y el nivolumab, para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico, refractario a esquemas terapéuticos basados en platino (Cohen et al., 2019).

El pembrolizumab y el nivolumab son fármacos que inhiben a la PD-1, una proteína en las células de los linfocitos T que evita que estas células ataquen a células tumorales. Al bloquear la PD-1, estos medicamentos refuerzan la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas, lo cual puede disminuir el tamaño de algunos tumores o reducir el crecimiento (Cohen et al., 2019).

El desarrollo de la inmunoterapia será valioso para el progreso continuo en el tratamiento de pacientes con cáncer de laringe avanzado. Una mejor comprensión de las características específicas histológicas y moleculares del tumor ayudarán en gran medida en el desarrollo, la administración y el manejo terapéuticos futuros, con la intención de alinear al paciente correcto con el medicamento correcto de la manera más precisa posible.

6.1.2. Carcinoma glótico T4

En general, el carcinoma glótico T4 no se considera susceptible de resección laríngea conservadora. Las opciones terapéuticas para el carcinoma glótico T4 son fundamentalmente la laringectomía total, generalmente con RT posoperatoria o QTRT adyuvante; LNT; o QTRT concomitante primaria en casos seleccionados con bajo volumen tumoral, con una destrucción limitada del cartílago para preservar la laringe.

6.1.2.1. Cirugía

La laringectomía total es el tratamiento recomendado estándar (American Society of Clinical Oncology *et al.*, 2006). Cuando se realiza una laringectomía total para los tumores T4, se recomienda la hemitiroidectomía o tiroidectomía subtotal en casos de masas palpables, tumores subglóticos o tumores glóticos con más de 1 cm de extensión subglótica (Biel y Maisel, 1985). La invasión de la glándula tiroides puede predecirse si hay un ganglio delfiano positivo o si hay destrucción de cartílago. Se encuentra invasión del 3 % al 8 % de las muestras de tiroides (Biel y Maisel, 1985).

La LNT puede considerarse en casos seleccionados con extensión subglótica limitada y sin compromiso interarritenoideo (Andrade *et al.*, 2000).

6.1.2.2. RT

La RT primaria para el carcinoma glótico T4 tiene tasas bajas de control local y baja supervivencia (Vermund, 1970). En aquellos pacientes que no pueden o no desean someterse a una QTRT concomitante y no desean someterse a una laringectomía total, la RT primaria puede proporcionar una posibilidad de control local (Bonner *et al.*, 2006).

6.1.2.3. QT y preservación de órgano

Los tumores T4a seleccionados pueden considerarse para la estrategia no quirúrgica de preservación de órgano. Los resultados de los protocolos de preservación de órgano para tumores voluminosos de T4a es menor que para los tumores T3, porque la destrucción del cartílago predice una respuesta pobre a los protocolos de preservación de quimiopreservación. Estos pacientes se excluyeron del ensayo 91-11 del Grupo de oncología de radioterapia (RTOG) para comparar la QTRT concurrente, la quimioterapia de inducción seguida de la RT y la RT exclusiva.

6.1.3. Manejo cervical del cáncer glótico

Cuando se produce una metástasis ganglionar, los ganglios con mayor riesgo de afectación son los prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales, además de los ganglios de la cadena cervical profunda superior (niveles II, III y IV).

6.1.3.1. N0

En general, las metástasis ganglionares ocultas son poco frecuentes en los carcinomas glóticos T3, excepto en la presencia de diseminación transglótica del tumor, que tiene una tasa más alta de metástasis ocultas (Hao, Myers y Johnson, 1995).

Los carcinomas glóticos T4 tienen un mayor riesgo de metástasis ocultas, aproximadamente del 20 %, y se recomienda el vaciamiento cervical. Si el tumor primario se trata quirúrgicamente, también se recomienda una disección ipsilateral selectiva del cuello. Para el carcinoma glótico, se diseccionan los nódulos paratraqueales y los niveles II a IV (Adams, 2015).

6.1.3.2. N+

Para todos los tumores clasificados T, la enfermedad ganglionar clínicamente evidente merece un tratamiento agresivo, cuya elección depende del manejo del tumor primario. Si se utiliza cirugía para el tumor primario, se indica una disección como mínimo ipsilateral completa del cuello. El tratamiento adyuvante puede estar indicado según los hallazgos patológicos (Adams, 2015).

6.1.3.3. Tratamiento adyuvante

Se usa tratamiento adyuvante con RT o QTRT, dependiendo de los hallazgos patológicos en la muestra de disección del cuello.

La RT posoperatoria se recomienda cuando hay múltiples ganglios, diseminación extracapsular, invasión extralaríngea e invasión perineural o linfovascular. Si se usa RT para tratar el tumor primario, el compartimento central y el cuello lateral ipsilateral se incluyen en el campo de irradiación (Ferlito, Buckley, Shaha y Rinaldo, 2001; Robbins *et al.*, 2002).

Varios estudios han demostrado un mejor control locorregional con el uso de QT basada en platino administrada simultáneamente con RT (Bernier, Domenge y Ozsahin, 2004; Yao *et al.*, 2005). La propagación extracapsular y los márgenes quirúrgicos microscópicamente positivos fueron los factores de riesgo para los cuales la quimioterapia adyuvante mejoró la eficacia de la RT (Bernier *et al.*, 2005).

El control locorregional mejorado con QTRT concurrente primario ha llevado a la adición de quimioterapia a la RT como un tratamiento complementario para pacientes con márgenes positivos en la pieza quirúrgica. La decisión de usar la quimioterapia en este contexto requiere una consideración cuidadosa de la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento, y el éxito de esta terapia depende de la finalización del régimen de tratamiento sin interrupciones significativas (Fein *et al.*, 1996; Allal *et al.*, 1999; Suwinski *et al.*, 2003).

6.2. Carcinoma epidermoide supraglótico

El carcinoma epidermoide supraglótico afecta a los ganglios linfáticos cervicales con más frecuencia que el glótico; por lo tanto, el vaciamiento cervical desempeña un papel destacado en la planificación del tratamiento del cáncer supraglótico. De manera similar a los cánceres de cabeza y cuello en otras localizaciones, la afectación ganglionar (categoría N) de un cáncer supraglótico es el factor predictivo más importante de supervivencia. Hay varias opciones terapéuticas disponibles, pero los cánceres con estadios avanzados (estadio III o IV) se tratan generalmente mediante un abordaje combinado (Adams, 2015).

6.2.1. Carcinoma supraglótico T3

Entre las opciones terapéuticas que actualmente se consideran son:

- La exéresis quirúrgica, tanto laringectomía total o laringectomía parcial en casos seleccionados con o sin vaciamientos cervicales bilaterales seguidas o no de RT adyuvante o QTRT concurrente;
- RT primaria con rescate quirúrgico, generalmente laringectomía total, o
- QTRT concurrente con cirugía de rescate (Pfister *et al.*, 2006).

6.2.1.1. Cirugía

Tradicionalmente los cánceres de laringe avanzados se han tratado con laringectomía total, y aunque este sigue siendo el procedimiento más utilizado en muchos centros, las resecciones laríngeas conservadoras como laringectomía parcial horizontal supraglótica (LPHS) abierta, LPHS extendida, laringectomía parcial supracricoidea (LPSC) con o sin cricohioidopexia (CHP) (Brasnu, 2003), o cirugía transoral con láser o microelectrodos pueden ser utilizadas para casos seleccionados (Hinni *et al.*, 2007).

Entre las contraindicaciones para las laringectomías parciales se encuentran el mal estado general, una función pulmonar deficiente, la invasión de la articulación cricoaritenoides, la invasión de la articulación cricoaritenoides, la afectación de la comisura posterior, la

extensión a la subglotis, la invasión del hueso hioides, la extensión del tumor al pericondrio externo del cartílago tiroides o la diseminación extralaríngea (Laccourreye *et al.*, 2000).

6.2.1.2. Preservación de órgano

El ensayo clínico del Departamento de Asuntos de Veteranos (VA, por sus siglas en inglés), publicado en 1991, fue un ensayo histórico en el desarrollo de la preservación de órgano no quirúrgicos y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de laringe avanzado (VA *et al.*, 1991). Casi dos tercios de los sujetos (208 de 332) tenían carcinoma epidermoide supraglótico y la mayoría de los tumores se clasificaron como T3.

Un segundo ensayo importante para el tratamiento no quirúrgico de estos tumores fue el estudio multicéntrico de cabeza y cuello denominado RTOG 91-11, publicado en 2003 (Forastiere *et al.*, 2003). Más de dos tercios de los sujetos (356 de 518) tenían carcinomas supraglóticos. Se excluyeron los tumores T4 de gran volumen que se extendieron en la base de la lengua más de 1 cm o que penetraron el cartílago. Se observó que el grupo de QTRT concomitante tuvo tasas estadísticamente significativas más altas de control locorregional (78 %) y de preservación laríngea (88 %) en comparación con los grupos de quimioterapia de inducción sola y de RT aislada.

En los tumores supraglóticos T3 o T4a sin compromiso extenso de la base de la lengua o destrucción del cartílago, se puede utilizar la preservación no quirúrgica de órgano, utilizando QTRT concomitante; o, en casos seleccionados, una cirugía conservadora de laringe con RT complementaria en un intento de preservar una laringe funcional.

Es posible que, tras el tratamiento quirúrgico primario, si este es seleccionado, se requiera RT adyuvante o QTRT concurrente. Asimismo, puede utilizarse la laringectomía total como cirugía de rescate después de un tratamiento con intención de preservación de órgano tanto quirúrgico como no quirúrgico, si este resulta inefectivo (Adams, 2015).

6.2.2. Carcinoma supraglótico T4

Para los tumores T4 extensos con destrucción de cartílago y/o diseminación extralaríngea, el tratamiento inicial preferido es la laringectomía total (Hristov y Bajaj, 2008; Adams, 2015).

Cuando se realiza una laringectomía total para los tumores T4, se recomienda una hemitiroidectomía o tiroidectomía subtotal en casos de que exista una invasión tumoral palpable, o en presencia de tumores subglóticos o tumores glóticos con una extensión subglótica de más de 1 cm. El cáncer se encuentra en el 3 % al 8 % de las muestras de tiroides (Biel y Maisel, 1985).

La RT primaria para el carcinoma supraglótico T4 tiene tasas bajas de control local y de supervivencia (Vermund, 1970). En pacientes que no pueden o no desean someterse a una QTRT concomitante y no desean una laringectomía total, la RT primaria puede proporcionar una posibilidad de control local (Yamazaki *et al.*, 2018).

6.2.3. Manejo cervical supraglótico

El cáncer supraglótico tiene una alta incidencia de metástasis regionales clínicamente aparentes y ocultas y generalmente afecta a los niveles II, III y IV que suelen ser bilaterales. El vaciamiento selectivo del cuello clínicamente con ganglios negativos está indicado en todos los carcinomas supraglóticos avanzados.

El tratamiento quirúrgico estándar del cuello en cáncer supraglótico N0 y N1 es el vaciamiento cervical funcional bilateral de los niveles II a IV. Los niveles I y V rara vez se ven afectados por metástasis cuando hay afectación clínicamente aparente en los niveles II a IV (Shah, 1990; Wenig y Applebaum, 1991). Se ha demostrado que el vaciamiento selectivo del cuello (niveles II a IV) es tan eficaz como un vaciamiento cervical completo (niveles I a V) para los tumores clasificados como N0 y N1 (Ferlito *et al.*, 2008).

Para los tumores clasificados como N2 o N3, se indica vaciamiento cervical completo (niveles I a V), con un vaciamiento selectivo contralateral del cuello (niveles II a IV) en los casos en que no haya afectación *a priori* de ganglios contralaterales (Brazilian Head and Neck Cancer Study Group, 1999; Ambrosch, Kron, Pradier y Steiner, 2001). El vaciamiento cervical funcional bilateral disminuye la tasa de recidiva o persistencia regional (Chiu, Myers y Johnson, 2004).

En los casos en que se elija tratamiento primario no quirúrgico, este debe incluir RT en ambos lados del cuello (Alpert *et al.*, 2004).

La RT adyuvante está indicada en los casos en que se observen hallazgos patológicos desfavorables, tales como múltiples ganglios afectados, diseminación extracapsular o extensión del tumor a tejidos blandos adyacentes (Bocca, 1991; Gregor *et al.*, 1996; Scola, Fernández-Vega, Martínez, Fernández-Vega y Ramírez, 2001).

6.3. Carcinoma epidermoide subglótico

El tratamiento del carcinoma epidermoide subglótico generalmente consiste en laringectomía total y RT posoperatoria. La tiroidectomía ipsilateral y el vaciamiento de adenopatías paratraqueales también pueden ser necesarios.

Puede haber una diseminación traqueal distal que demande una resección traqueal baja, y puede encontrarse también una extensión posterior hacia el esófago cervical. Para los pacientes con metástasis ganglionares o invasión extralaríngea, se utiliza RT adyuvante que incluye el mediastino superior o QTRT concomitante para disminuir la probabilidad de recurrencia estomal (Garas y McGuirt, 2006).

A pesar del tratamiento que suele combinar ambas modalidades terapéuticas, la supervivencia es pobre y varía del 25 al 44 % (Stell y Tobin, 1975; Garas y McGuirt, 2006). Vermund *et al.* (1970) publicaron una supervivencia del 36 % en los carcinomas subglóticos tratados con RT primaria en comparación con el 42 % de los tratados quirúrgicamente. La RT aislada

podría considerarse para los tumores en estadio temprano, pero los estudios publicados hasta el momento son limitados.

7. Pronóstico y factores predictivos

La tasa de supervivencia relativa a 5 años para carcinoma epidermoide laríngeo es del 64 % (Hoffman *et al.*, 2006). La tasa de supervivencia relativa a los 5 años para cada uno de los compartimentos laríngeos es del 47 % para el carcinoma supraglótico, 79 % para el carcinoma glótico y del 30 % al 50 % para el carcinoma subglótico (Dahm *et al.*, 1998; Hoffman *et al.*, 2006). El pronóstico depende de muchas variables, que pueden clasificarse como factores de la enfermedad o del paciente.

7.1. Características clínicas

El predictor de pronóstico más importante para los pacientes con cáncer de laringe es el estadio clínico, y mayor clasificación T o N se asocia con una disminución en la supervivencia (Uhlman *et al.*, 1995; Layland, Sessions y Lenox, 2005). Sin embargo, al parecer, la categoría N es más importante que el estadio T para predecir la supervivencia (Stell, 1990b), y se ha descrito que la supervivencia general es significativamente mejor para los pacientes con ganglios negativos en comparación con aquellos que presentan ganglios positivos (Layland *et al.*, 2005). En los pacientes con afectación ganglionar cervical, la presencia de diseminación extracapsular en el examen histológico es un signo pronóstico importante asociado con una reducción significativa adicional en la supervivencia (Hirabayashi *et al.*, 1991; Prim *et al.*, 1999). El pronóstico para los pacientes con metástasis a distancia es malo, y la supervivencia a 5 años es inferior al 10 %. La localización del tumor primario en los compartimentos laríngeos es el segundo predictor de pronóstico más importante. El carcinoma epidermoide glótico tiene el mejor pronóstico y el subglótico tiene el peor pronóstico (Spector *et al.*, 2001).

La fijación de las cuerdas vocales clasifica a un carcinoma laríngeo en T3, por tal motivo, la movilidad de las cuerdas vocales es también un factor clínico importante dado que influye en la respuesta terapéutica de la RT. Se han descrito, inclusive, tasas de control local más bajas después de la RT en los tumores T2 con movilidad de las cuerdas vocales alteradas. Por esta razón, Harwood y DeBoer (1980) propusieron que la clasificación de los tumores T2 se dividiera en categorías de T2a: movilidad normal de las cuerdas vocales, y T2b: movilidad alterada de las cuerdas vocales.

Asimismo, se ha observado que el control local de cáncer laríngeo con RT es peor con tumores de mayor volumen (Carl, Andersen, Pedersen y Greisen, 1996; Reddy, Hong, Nagda y Emami, 2007).

7.2. Características radiológicas

Varias publicaciones han estudiado si las características del tumor primario observado en los estudios radiológicos pueden predecir el resultado oncológico del tratamiento, en particular la RT o la QTRT.

La afectación tumoral a regiones o estructuras particulares de la laringe, como la comisura anterior, el espacio preepiglótico, la afectación de los cartílagos laríngeos, o tener un tumor adyacente al cartílago tiroideo, es un predictor de control local (Castelijns, Golding, van Schaik, Valk y Snow, 1990; Ljumanović *et al.*, 2004; Murakami *et al.*, 2005; Ljumanovic *et al.*, 2007).

El volumen del tumor medido por TC, RMN o incluso PET es también un factor predictivo confiable de la respuesta local tras tratamiento, aunque este no siempre es un factor independiente (Castelijns *et al.*, 1996; Mukherji *et al.*, 2000; Murakami *et al.*, 2000; Kraas *et al.*, 2001). El PET es la prueba más precisa para determinar el volumen tumoral, que se puede sobreestimar con TC o RMN (Daisne *et al.*, 2004). Recientemente se ha descrito otro factor pronóstico potencial determinado por PET: un valor elevado de captación de FDG se ha asociado con un control local más deficiente y una menor supervivencia global y libre de enfermedad (Schwartz *et al.*, 2004; Roh *et al.*, 2007). En la actualidad, no se han establecido criterios estandarizados por los cuales se pueda predecir la respuesta al tratamiento basándose en mediciones realizadas mediante TC, RMN o PET (Zinreich, 2002).

7.3. Características histopatológicas

Se ha descrito que varias características histopatológicas son factores pronósticos predictivos. El más importante es la diseminación extracapsular ganglionar cervical, que se asocia con una disminución significativa de la supervivencia en el cáncer de cabeza y cuello en general, incluida la laringe (Hirabayashi *et al.*, 1991; Prim *et al.*, 1999). El tipo histológico tumoral también es importante. Existen diversas variantes de carcinoma epidermoide, algunas de las cuales tienen un comportamiento biológico diferente al carcinoma epidermoide convencional. El carcinoma verrucoso es menos agresivo y tiene un mejor pronóstico que el carcinoma epidermoide, mientras que en los casos de carcinoma adenoepidermoide se observa lo contrario.

El grado histológico del tumor, tales como bien, moderadamente y pobremente diferenciado (Piccirillo, Lacy, Basu y Spitznagel, 2002; Gallo, Sarno, Baroncelli, Bruschini y Boddi, 2003), el patrón de invasión (Bryne *et al.*, 1995; Yilmaz, Hoşal, Gedikoğlu y Kaya, 1999), y la presencia de invasión perineural y/o vascular (Yilmaz, Hosal, Gedikoğlu, Onerci y Gürsel, 1998) pueden también influir en el control local y la supervivencia.

El riesgo de recidiva local en la laringe aumenta si los márgenes de escisión del tumor primario son positivos después de una laringectomía (Bauer, Lesinski y Ogura, 1975; Wenig y Berry, 1995). Aunque la extirpación completa del tumor sigue siendo el principio más importante de la cirugía oncológica, los márgenes de escisión pueden ser cercanos sin comprometer el control local, como han demostrado publicaciones de resultados con resecciones transorales con láser (Steiner, 1993).

La utilidad pronóstica de la ploidía del ADN es controvertida, pero se ha observado que puede ser un marcador de afectación ganglionar y de la supervivencia general después del tratamiento con RT (Takes *et al.*, 2002), ya que los tumores aneuploides tienen un mayor riesgo de recidiva local tras RT (Westerbeek *et al.*, 1993). Sin embargo, algunos autores no

han encontrado que la ploidía del ADN sea un factor pronóstico significativo (Danić, Milčić, Prgomet y Leović, 1999).

7.4. Factores dependientes del paciente

Varios factores independientes del estadio o las características histológicas del tumor pueden afectar el resultado final tras el tratamiento del carcinoma epidermoide laríngeo. Las variables de los pacientes que se han encontrado de manera consistente como factores predictivos importantes son la comorbilidad, la edad y la capacidad funcional para realizar actividades cotidianas. La comorbilidad se puede medir usando una de varias escalas validadas, como el índice de comorbilidad de cabeza y cuello de la Universidad de Washington, desarrollado específicamente para pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Piccirillo *et al.*, 2002), o el índice de comorbilidad de Charlson. La comorbilidad es un factor pronóstico independiente (Chen, Matson, Roberts y Goepfert, 2001; Castro, Dedivitis y Ribeiro, 2007). La edad avanzada mayor de 65 años se asocia con un peor pronóstico para el carcinoma epidermoide de la cabeza y el cuello, incluido el carcinoma laríngeo (Piccirillo *et al.*, 2002; Layland *et al.*, 2005). Los pacientes con una capacidad funcional más alta, medida con escalas como la de estado de rendimiento de Karnofsky, tienen un resultado más favorable (Stell, 1990a; Franchin *et al.*, 1998).

La importancia del género como factor pronóstico es controvertida, ya que algunas publicaciones no muestran diferencias (Stell, 1990a; Piccirillo *et al.*, 2002) y otros señalan un peor pronóstico para las mujeres con cáncer de laringe (Wenig y Berry, 1995; Lohynska, Slavicek, Bahanan y Novakova, 2005).

Asimismo, se ha descrito que un nivel normal de hemoglobina en los pacientes que se someten a RT se asocia con un aumento de la supervivencia general (Nguyen-Tan *et al.*, 2001).

7.5. Marcadores moleculares de pronóstico

Tanto los clínicos como los investigadores están buscando marcadores moleculares que permitan la identificación de pacientes que tienen características de pronóstico adverso para poder ofrecer un tratamiento más agresivo y exitoso. El gen más comúnmente mutado en el cáncer humano, incluyendo el cáncer de laringe, es el TP53; sin embargo, su valor pronóstico en este cáncer es incierto (Hirvikoski *et al.*, 1997; Vielba *et al.*, 2003; Almadori *et al.*, 2005). Se ha publicado que la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un marcador de agresividad, metástasis ganglionar y de menor supervivencia (Almadori *et al.*, 2005). La sobreexpresión de EGFR también se asocia con radiorresistencia y disminuye el control local (Demiral, Sarioglu, Birlik, Sen y Kınay, 2004), y, por lo tanto, los niveles de EGFR de un tumor se pueden usar para predecir la radiosensibilidad y la quimiosensibilidad (Almadori *et al.*, 2005).

El factor de crecimiento endotelial vascular está asociado con un aumento de la supervivencia general en pacientes irradiados por carcinoma epidermoide de laringe (Parikh, Yang y Haffty, 2007). Asimismo, se ha informado que la sobreexpresión de las moléculas ciclina D1 y D3

es un factor predictivo significativo de supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes que sobreexpresan ambas ciclinas tienen el peor pronóstico (Pignataro, Sambataro, Pagani y Pruneri, 2005).

Los marcadores de diferenciación epitelial, como la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) y la galectina-3, también pueden tener valor predictivo. La baja expresión de COX-2 en el cáncer laríngeo se asocia con un comportamiento biológico agresivo, mientras que la expresión de galectina-3 se asocia con una mejor supervivencia general (Pignataro *et al.*, 2005). En la actualidad, la gran mayoría de los datos relacionados con marcadores moleculares no son concluyentes y no constituyen un factor pronóstico confiable, por lo que no existe hasta el momento ninguno de utilidad clínica.

8. Seguimiento

El seguimiento después del tratamiento para el cáncer de laringe tiene varios objetivos:

- detectar la enfermedad recurrente,
- detectar segundos tumores primarios,
- ayudar en la rehabilitación continua del habla y la deglución,
- asegurar que se mantiene una nutrición adecuada, y
- tratar cualquier otro problema que pueda surgir como efecto secundario del tratamiento.

Los dos primeros objetivos son probablemente menos importantes que los otros objetivos. En un estudio de la utilidad del seguimiento después del tratamiento con intención curativa para el cáncer de laringe, Ritoe *et al.* (2002) informaron que solo se encontró una recidiva tumoral asintomática en el 2 % de todas las visitas de rutina y que no se obtuvieron beneficios de supervivencia por la detección de estas recidivas asintomáticas como parte del régimen de seguimiento. En un segundo estudio de la misma institución, los mismos autores también observaron que el cribado con una radiografía de tórax para detectar cáncer de pulmón en pacientes asintomáticos después de un tratamiento curativo para el carcinoma epidermoide laríngeo no mejoró la supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón (Ritoe *et al.*, 2004).

La Red Nacional de Cáncer Integral sugiere un examen físico cada 1 a 3 meses durante el primer año después del tratamiento; cada 2 a 4 meses en el segundo año; cada 4 a 6 meses en el tercer, cuarto y quinto año; y cada 6 a 12 meses a partir de ese momento (Adelstein *et al.*, 2017). Las determinaciones de hormonas tiroideas deben realizarse cada 6 a 12 meses en los pacientes con antecedentes de radiación o cirugía laríngea abierta, ya que la función tiroidea se reduce después del tratamiento del cáncer de laringe que incluye RT o cirugía extensa de laringe y tiroides. El hipotiroidismo puede desarrollarse años después del tratamiento y los síntomas suelen ser vagos e inespecíficos: el paciente que parece deprimido y letárgico después del tratamiento puede ser hipotiroideo. El riesgo de hipotiroidismo es del 20 % después de la RT, del 50 % después de la laringectomía y de la hemitiroidectomía ipsilateral, y de más del 65 % si se usan tanto la RT como la cirugía (Grande, 1992).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE PRESERVACIÓN DE ÓRGANO VS. CIRUGÍA. FUNDAMENTOS DE LA CONTROVERSI

1. Desventajas de la preservación de órgano

1.1. Toxicidad

La preservación de órgano no quirúrgica no está exenta de desventajas, especialmente con respecto a su toxicidad, que debe tenerse en cuenta al decidir el tratamiento. Esta toxicidad aumenta al combinar las modalidades de QT y RT (Trotti, 2000).

1.1.1. Toxicidad en RT

La toxicidad aguda del tratamiento con RT es definida por la RTOG y el NCI como las reacciones adversas ocurridas durante el tratamiento y dentro de los 90 días de finalizado el mismo. En tanto que la toxicidad tardía o crónica es definida como aquella que aparece a partir de los 90 días tras finalizar el tratamiento, ya sea meses o años después (Cox, Stetz y Pajak, 1995).

Los efectos secundarios agudos habituales son el eritema, la descamación de la piel, la mucositis oral, la mucositis faringoesofágica, y la xerostomía con cambios en el sabor o disgeusia. Estas reacciones adversas son generalmente autolimitadas y deben tratarse sintomáticamente con el objetivo de mantener una ingesta adecuada de líquidos y nutrientes, de modo que el tratamiento pueda continuar sin interrupciones significativas. No obstante, se ha descrito un aumento en la frecuencia, gravedad y duración de las mismas en tratamientos de intensificación como la QTRT concomitante o los fraccionamientos acelerados de RT (Trotti, 2000; Palazzi *et al.*, 2011).

Asimismo, la RT puede provocar una gran destrucción tisular local, fibrosis y edema persistente por la acción de la irradiación en el tejido vascular de pequeño y mediano tamaño. De manera que, aunque la laringe se pueda preservar, el paciente puede quedarse con un órgano gravemente comprometido con una vía aérea insuficiente, una voz deficiente, con disfagia y/o aspiración. Estos problemas funcionales son el resultado de los efectos adversos crónicos de la RT sobre los tejidos blandos de la laringe, especialmente la disminución de la vascularización y la fibrosis tisular (Hopewell *et al.*, 1986; Hom, Adams y Monyak, 1995) que pueden aparecer varios años, incluso más de 10, tras haber finalizado el tratamiento (Dong *et al.*, 2017).

Los efectos adversos tardíos de la RT incluyen disfagia, aspiración, xerostomía, mucositis crónica, atrofia cutánea, fibrosis del cuello, especialmente exacerbada por la cirugía y disgeusia o alteraciones del gusto (Vissink, Jansma, Spijkervet, Burlage y Coppes, 2003). Otras manifestaciones tardías raras incluyen osteorradionecrosis mandibular, necrosis aritenoidea y edema laríngeo crónico (Lominska y Parvesh, 2015).

La toxicidad tardía, que tiene un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes, ha sido menos estudiada en los ensayos clínicos y existen pocos estudios que reporten las toxicidades tardías entre sus resultados (Machtay *et al.*, 2008).

Dong *et al.* (2017) estudiaron los efectos tardíos de 112 pacientes que habían recibido tratamiento con RT y QTRT, con un mínimo tiempo de seguimiento de 10 años, en cánceres de cabeza y cuello, y encontraron un aumento de la incidencia de toxicidad tardía posterior a los 5 años tras haber finalizado el tratamiento, y que la administración de QTRT concomitante se asocia a mayor toxicidad tardía. Concluyen, por tanto, que es importante y necesario realizar un seguimiento mayor a 5 años, que suele ser el tiempo habitual máximo de seguimiento en la mayoría de los estudios como recomienda la RTOG (Cox *et al.*, 1995).

La disfagia es uno de los efectos adversos más importantes ya que los problemas deglutorios pueden desembocar en broncoaspiraciones con un aumento de incidencia de neumonías del 5,3 %, que pueden originar la muerte del paciente (Mortensen *et al.*, 2013).

Un metaanálisis de 3 ensayos clínicos de QTRT concomitantes encontró que la disfunción faringolaríngea y el uso de SNG 2 años después del tratamiento fueron toxicidades tardías comunes, con una prevalencia del 27 % y 10 % de los pacientes evaluables (Machtay *et al.*, 2008).

Bussu *et al.* (2013) analizaron 116 pacientes con cáncer laríngeo avanzado sometidos a preservación de órgano vs. cirugía, y estudiaron la incidencia de disfagia, dolor y fibrosis cervical tras 60 días de haber finalizado el tratamiento en ambos grupos de tratamiento. Los resultados fueron de 94 % vs. 3 %, 18 % vs. 4 % y 59 % vs. 9 % respectivamente, mostrando una incidencia significativamente alta de los sometidos a QTRT con respecto a LT.

Si se selecciona RT para el tratamiento primario, se requiere un seguimiento cercano, porque el éxito del protocolo de preservación de órgano se basa en la detección temprana de la enfermedad residual o recurrente, que puede ser un desafío en una laringe con cicatrices de irradiación. Por lo general, se requiere una laringectomía total de rescate si se diagnostica una enfermedad recurrente. El edema persistente posterior a la radiación es un factor predictivo de recurrencia o persistencia de enfermedad (Ward, Calcaterra y Kagan, 1975). La tasa de recuperación exitosa para las recurrencias después de la RT es aproximadamente del 60 %. En estas situaciones, es vital un seguimiento cercano con fibroscopia y diagnóstico por imagen (Fu, Woodhouse, Quivey, Phillips y Dedo, 1982).

Asimismo, es importante distinguir entre recurrencia y condroradionecrosis. La necrosis de la laringe constituye un desafío diagnóstico importante. Las biopsias profundas requeridas para obtener un diagnóstico preciso pueden inducir o exacerbar la condroradionecrosis (Brouwer *et al.*, 2004). La tomografía por emisión de positrones (PET) es útil para este diagnóstico diferencial y para la vigilancia de la recurrencia tumoral (McGuirt, Greven, Keyes, Williams y Watson, 1998; de Bree *et al.*, 2007).

Por otro lado, la eficacia de la RT disminuye significativamente si se toman descansos en el tratamiento debido a la toxicidad (Browman *et al.*, 1993). De manera que, si la terapia de

preservación de laringe no quirúrgica tiene una toxicidad y mortalidad significativas que van del 2 % al 4 %, los pacientes con grandes comorbilidades y un entorno social deficiente difícilmente pueden concluir satisfactoriamente esta modalidad de tratamiento.

1.1.2. Toxicidad en QT

El tratamiento con QT, tanto en su uso neoadyuvante como concomitante, puede dar también importantes efectos adversos, muchos de ellos de una gravedad importante que pueden comprometer la vida del paciente.

El cisplatino, el agente quimioterápico preferentemente empleado para el cáncer de laringe avanzado (Forastiere, Weber y Trotti, 2015), tiene numerosos efectos adversos. Entre los más frecuentes que se observan en más del 10 % de los pacientes se describen náuseas, vómitos, nefrotoxicidad, ototoxicidad, mielosupresión, anafilaxis y alopecia. Asimismo, se han descrito los siguientes efectos adversos (FDA, 2011; Medscape, 2019):

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica Coombs positiva, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Trastornos cardiovasculares: tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, microangiopatía trombótica, arteritis cerebral, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular, fenómeno de Raynaud.
- Trastornos oculares: neuritis óptica, papiledema, ceguera cortical, visión borrosa, daltonismo, pigmentación retiniana.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, estomatitis, perforación gastrointestinal, pancreatitis, hipo.
- Trastornos generales: astenia, malestar general.
- Trastornos hepatobiliares: elevaciones de aminotransferasas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina; falla hepática.
- Hipersensibilidad: anafilaxia, edema facial, sibilancias, taquicardia e hipotensión.
- Reacciones locales del sitio: celulitis tisular, fibrosis, necrosis, dolor, edema y eritema.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipomagnesemia, que a menudo requiere tratamiento suplementario; hiperuricemia, otras anomalías electrolíticas (hipocalcemia, hiponatremia, hipocalemia e hipofosfatemia); síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), deshidratación, síndrome de lisis tumoral, aumento de la amilasa sérica.
- Trastornos musculoesqueléticos: calambres musculares definidos como contracciones del músculo esquelético localizadas, dolorosas e involuntarias de inicio repentino y corta duración.
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica, encefalopatía, pérdida de la función motora, pérdida del gusto, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, leucoencefalopatía multifocal progresiva, convulsiones, signo de Lhermitte, mielopatía de la columna dorsal, neuropatía

autonómica, contractura cerebral, convulsiones, convulsiones con hipocalcemia e hipomagnesemia.

- Ototoxicidad: tinnitus, pérdida auditiva, sordera, toxicidad vestibular.
- Trastornos renales y urinarios: nefrotoxicidad que incluye insuficiencia renal, pérdida de electrolitos renales, azotemia, disminución de la depuración de la creatinina.
- Trastornos respiratorios: neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar.

Estos efectos adversos, dependiendo de la gravedad y evolución, podrían desencadenar en la muerte del paciente.

El uso de QT de inducción se ha asociado a un aumento de toxicidad aguda como se observa en el ensayo TAX 324. La administración de QT neoadyuvante con esquemas TPF (docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo) o PF (cisplatino y 5-fluorouracilo) se asoció a mucositis, náuseas, esofagitis y anorexia en un 21 %, 14 %, 13 % y 12 % respectivamente, además de una alta frecuencia de mielosupresión severa, con neutropenia grado 3 o 4, neutropenia febril e infección neutropénica en el 83 %, 12 % y 12 % respectivamente. Estos efectos secundarios provocaron un retraso en el tratamiento QTRT en el 29 % de los pacientes, menos frecuentes en el brazo con TPF (Posner *et al.*, 2007). Se recomienda por tanto el esquema TPF, el uso de profilaxis antibiótica o de factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos (GCSF).

En el estudio RTOG 91-11 (Forastiere *et al.*, 2003), la toxicidad aguda fue más común y grave con la QTRT concurrente en comparación con la RT sola e incluyó efectos secundarios relacionados con la quimioterapia, como neutropenia, náuseas y vómitos, y mayores tasas de mucositis inducida por radiación grave. La tasa total de efectos tóxicos graves, agudos y tardíos fue del 82 % en el grupo de QTRT. No se observaron diferencias entre los grupos con respecto al habla, y del 3 % al 8 % informaron un deterioro del habla moderado o peor a los 2 años. Sin embargo, la incidencia de disfagia fue alta: el 26 % de los pacientes tratados con QTRT concurrente tuvieron problemas para tragar 1 año después del tratamiento. A los 2 años, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, aunque el 15 % del grupo de QTRT notificó disfagia en curso.

En cuanto a la toxicidad de los inhibidores de EGFR como el cetuximab, hay que destacar entre los más frecuentes al *rash* cutáneo, erupciones acneiformes, trastornos ungueales, diarrea, astenia y anorexia. Las reacciones de hipersensibilidad graves con broncoespasmo, estridor, urticaria e hipotensión se han registrado en un 3 % de los casos, siendo necesaria la interrupción del tratamiento (Chung, 2008).

En un ensayo aleatorio donde se comparaba la RT radical con la combinación de RT con cetuximab, los pacientes que recibieron el inhibidor EGFR presentaron un aumento significativo de la toxicidad cutánea grado 3 y 4 pero no presentaron aumento de la incidencia de mucositis ni esofagitis respecto al grupo de RT exclusiva (Bonner *et al.*, 2006).

Todos estos datos sugieren que debe realizarse una selección cuidadosa de los pacientes, sin olvidar que en última instancia el mayor objetivo es la curación y la supervivencia (Machtay

et al., 2008). Es, por tanto, necesaria mayor investigación, tanto clínica como experimental, que ayude a identificar a los pacientes más vulnerables a los tratamientos intensivos con QT y RT; y orientada también a disminuir los efectos adversos de los mismos.

1.2. Costes

Desde el punto de vista de la relación costo-efectividad, según Davis, Schwartz, Veenstra y Yueh (2005), el costo de la laringectomía total seguida de RT es de aproximadamente 3000 dólares americanos menos que el protocolo de preservación de órgano con QTRT concomitante; realizaron un modelo basado en metaanálisis, series de casos y ensayos clínicos.

Por otro lado, un estudio de costes realizado en España por León *et al.* (2000), basado únicamente en pacientes del Hospital Santa Creu i Sant Pau, menciona que solo existe una diferencia de 600 euros.

2. Evidencia científica. Ensayos clínicos vs. estudios poblacionales

2.1. Ensayos clínicos

Los tumores supraglóticos primarios avanzados (es decir, T3 o T4) se han tratado tradicionalmente con laringectomía total, o laringectomía supraglótica en muchos casos, vaciamiento cervical bilateral y RT posoperatoria con una efectividad elevada. Sin embargo, desde hace algunos años la preservación laríngea se ha convertido en una importante alternativa en el tratamiento del cáncer de laringe en un intento por preservar una laringe funcional y mejorar la calidad de vida de los pacientes (DeSanto, Olsen, Rohe, Perry y Keith, 1995).

Estudios como los de Ervin *et al.* (1987) y Schuller *et al.* (1988) en la década de 1980 encontraron que la QT asociada a la RT para el tratamiento del cáncer avanzado de cabeza y cuello daba lugar a altas tasas de regresión tumoral completa asociada a una supervivencia prolongada. La respuesta a la quimioterapia predijo la radiosensibilidad del tumor; sin embargo, no se tradujo en un aumento de la supervivencia.

Estos primeros estudios proporcionaron los fundamentos para el ensayo clínico de cáncer de laringe del VA publicado en 1991. Este fue el primer ensayo clínico aleatorizado prospectivo grande que demostró la efectividad de la quimioterapia de inducción para definir a los pacientes más favorables y evitar la laringectomía en pacientes que respondieron. Este estudio multiinstitucional informó sobre 332 pacientes con cáncer laríngeo en estadio III o IV sin tratamiento previo. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir quimioterapia de inducción (QI) seguida de RT o cirugía (laringectomía total) y RT. La tasa de preservación laríngea fue del 64 % para los pacientes asignados al grupo QT/RT, aunque solo el 39 % tenía una laringe completamente funcional. La supervivencia a 2 años para ambos grupos fue del 68 % (VA *et al.*, 1991).

En un estudio de seguimiento, se observó una disminución adicional del 10 % en el número de pacientes con laringe funcional a los 5 años, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los dos grupos (Hong y Wolf, 1993).

Por otro lado, tenemos el ensayo clínico GETTEC realizado en Francia con 68 pacientes. Todos los pacientes con T3 en este ensayo tenían fijación de las cuerdas vocales, mientras que en el ensayo de VA eran menos del 60 %. Los resultados mostraron una supervivencia superior en pacientes tratados con LT vs. preservación de órgano (Richard *et al.*, 1998; Fuller *et al.*, 2016).

Tabla 14. Tabla comparativa de ensayos clínicos que comparan la supervivencia global (SG) de las modalidades de tratamiento de preservación de órgano vs. cirugía

Ensayo clínico	N	Localización	SG		Tiempo de seguimiento	Laringe preservada
			QTRT	LT		
VA (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group <i>et al.</i> , 1991)	332	Laringe	42 %	45 %	3	62 % a 3 años
EORTC 24891 (Lefebvre <i>et al.</i> , 1996; Lefebvre <i>et al.</i> , 2012)	202	Hipofaringe	57 %	43 %	3	42 % a 3 años
GETTEC (Richard <i>et al.</i> , 1998)	68	Laringe	69 %	84 %	2	No registrado

Se han realizado también numerosos ensayos clínicos comparando la eficacia de distintas modalidades de preservación de órgano no quirúrgicas.

Adelstein *et al.* (2000) compararon la RT con la QTRT concomitante para los cánceres de laringe en estadios III y IV y observaron una diferencia significativa en el intervalo sin recurrencia (51 % frente a 62 %). La supervivencia general a 5 años fue similar para los dos grupos (48 % frente a 50 %), y los autores consideraron que se debió a muertes no relacionadas con el cáncer y a la eficacia de la cirugía de rescate.

La mayoría de otros estudios de QTRT concomitante en cabeza y cuello no abordan específicamente la laringe y no tienen un gran número de pacientes con cáncer de laringe (Pfister *et al.*, 2006).

A continuación, se muestra en la tabla los ensayos clínicos más importantes que comparan los distintos esquemas de tratamiento no quirúrgico de preservación de órgano.

Tabla 15. Tabla comparativa de ensayos clínicos que comparan diferentes esquemas de preservación de órgano

Ensayo clínico	N	Localización	Esquemas de tratamiento	Laringe preservada	SG	Tiempo de seguimiento
GORTEC 2000-01 (Pointreau <i>et al.</i> , 2009; Bourhis <i>et al.</i> , 2012)	213	Laringe/hipofaringe	QT (cisplatino) + RT	57 %	60 %	3 años
			QT (cisplatino/docetaxel) + RT	70 %	60 %	
RTOG 91-11 (Forastiere <i>et al.</i> , 2013)	547	Laringe	QT inducción + RT	71 %	58 %	5 años
			QTRT concomitante	84 %	55 %	
			Solo RT	66 %	54 %	
EORTC 24954-22950 (Lefebvre <i>et al.</i> , 2009; Henriques de Figueiredo <i>et al.</i> , 2016)	450	Laringe/hipofaringe	QT inducción + RT	40 %	62 %	3 años
			QTRT alternante	45 %	64 %	

2.2. Estudios poblacionales

Los paradigmas de tratamiento para el cáncer de laringe avanzado se derivan del ensayo clínico de cáncer de laringe del VA *et al.* (1991) y del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 91-11 (Forastiere *et al.*, 2003). Ambos estudios mostraron resultados prometedores para las estrategias de preservación de órgano que llevaron a un cambio en las preferencias para el tratamiento de primera línea, de laringectomía a quimiorradioterapia concomitante (QTRT) para cánceres laríngeos avanzados. Sin embargo, a medida que los datos basados en la población comenzaron a dilucidar la efectividad, es decir, el escenario en la «vida real», se cuestionó la aplicabilidad de estos ensayos altamente controlados a la población en general (Chen y Halpern, 2007). Los resultados iniciales a 2 años de estos ensayos concluyeron que la preservación de órgano ofrecía una supervivencia equivalente a la laringectomía total primaria (LT), con el beneficio adicional de una laringe intacta. Esta estrategia se aplicó ampliamente a todos los cánceres de laringe avanzados en muchos centros; sin embargo, los estudios de bases de datos a gran escala han demostrado que no todos los cánceres de laringe avanzados responden igual. Desde 2005, varios estudios observacionales comenzaron a sugerir que, al contrario de los resultados informados por los ECA, la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe estaba disminuyendo (Sanabria *et al.*, 2017).

2.2.1. Cánceres de laringe T3

La mayor controversia en el tratamiento de los cánceres laríngeos avanzados gira, probablemente, en torno a la enfermedad T3. Los ensayos VA y RTOG 91-11 presentaron datos que muestran una supervivencia similar con QTRT en comparación con LT para todos los casos T3.

Carvalho, Nishimoto, Califano y Kowalski (2005), en un análisis de la base de datos SEER de 1974 a 1997, fueron los primeros en sugerir una disminución en la supervivencia de los

pacientes con cáncer de laringe. Los autores encontraron un aumento en el porcentaje de pacientes con tumores avanzados (37,4 a 50,6 %) tratados con terapias combinadas no quirúrgicas que se asociaron con una disminución estadísticamente significativa en la supervivencia a 5 años, del 65,2 al 62,0 %.

Más tarde, Hoffman *et al.* (2006) realizaron la primera validación de datos de los ensayos históricos y fueron los primeros en cuestionar si los resultados propuestos por los ensayos de preservación de órgano podían no lograr los resultados esperados en la práctica clínica diaria. Su análisis de 150 000 casos de la National Cancer Database (NCDB) mostró que la supervivencia de los cánceres de laringe había disminuido del 52,2 % (1985 a 1987) al 47,3 % (1994 a 1996) en el transcurso de una década. Los autores notaron que la frecuencia de uso de las diversas modalidades de tratamiento cambió durante este periodo, con un aumento en la RT y la QTRT, y plantearon la hipótesis de que la disminución de la supervivencia observada en el cáncer laríngeo podría explicarse por un tratamiento quirúrgico menos agresivo de la lesión primaria y del cuello. Además, propusieron que los cánceres T3N0 y T3N + no tuvieron resultados iguales en términos de supervivencia y preservación laríngea funcional.

En 2007, Chen y Halpern analizaron más de 10 000 pacientes en el NCDB y encontraron que los pacientes con cánceres T3 tratados con QTRT tenían un riesgo de muerte 1,18 veces mayor ($p = 0,03$) en comparación con LT (Chen y Halpern, 2007).

En 2009, Olsen señaló que los ensayos históricos probablemente estén cargados de sesgos: una representación excesiva de pacientes muy sanos, la inclusión de tumores de «bajo volumen», la selección de pacientes por estadio general y no por la clasificación T (es decir, incluyeron T2) y un número desproporcionado de casos con cuerdas vocales móviles. Postuló que estos factores impedían que los resultados se reprodujeran de forma generalizada y destacó que la selección del tratamiento debe comenzar con la clasificación T, en lugar de con el estadio general (Olsen, 2009).

No obstante, objetando a lo que expuso Olsen en su artículo, Wolf señaló que el ensayo VA tuvo una disminución no significativa del 5 % en la supervivencia en el grupo no quirúrgico. Esta es esencialmente la misma diferencia observada en el estudio a gran escala del NCDB, que fue estadísticamente significativo. Wolf enfatizó que los ensayos históricos no mostraron superioridad en el tratamiento, sino que solo ofrecieron opciones para la preservación laríngea como un estándar de atención con LT. También apoyó que no todos los cánceres de laringe avanzados respondieron a la QTRT de manera idéntica (Wolf, 2010).

En 2012, Dziegielewski *et al.* realizaron un análisis tomando como base de datos el Alberta Cancer Registry en Canadá de 1998 a 2008 y descubrieron que los cánceres de laringe T3 con cuerdas vocales paralizadas tratadas con LT + RT posoperatoria (RTPO) vs. QTRT tuvieron una ventaja de supervivencia del 18 % con una razón de riesgo de 2,6. La tasa de preservación laríngea a largo plazo fue del 48 %. El control locorregional a 3 años para LT + RTPO fue del 94 % frente al 53 % para la QTRT. Este estudio ciertamente demostró que los resultados de los ensayos históricos no se aplicaron bien a todos los cánceres T3 con cuerdas vocales inmóviles (Dziegielewski *et al.*, 2012).

Utilizando la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) en los EE. UU., O'Neill *et al.* continuaron estimulando el debate sobre los cánceres de laringe T3. Aislaron 300 casos de T3 de 1997 a 2007 y encontraron que el 64 % fueron tratados con QTRT primaria y que los pacientes tratados con LT + RTPO tenían un 18 % menos de riesgo de muerte. Además, este estudio apoyó aún más la noción de que una laringe presente no necesariamente equivale a una laringe funcionante, ya que el 20 % de los pacientes con QTRT primaria se volvió dependiente de traqueotomía después del tratamiento y más de la mitad necesitó gastrostomía en algún momento después del inicio del tratamiento (O'Neill *et al.*, 2014).

Al-Gilani, Skillington, Kallogjeri, Haughey y Piccirillo (2016) realizaron un análisis paralelo de la base de datos SEER y descubrieron que los cánceres glóticos T3 tratados con cirugía primaria tenían una mejor supervivencia general (SG) en comparación con los tratados con QTRT. Uno de los hallazgos más importantes de este estudio fue una tasa de dependencia de traqueotomía del 37 % después de la RT primaria en pacientes que retuvieron una laringe y una tasa de gastrostomía del 31 %.

En 2015, un estudio de Países Bajos realizado por Timmermans *et al.* basado en la población demostró que, durante un periodo de 10 años, casi todos los cánceres T3 fueron tratados con preservación de órgano con supervivencia similar a los pacientes LT + RTPO (52 % SG a 5 años). No obstante, no se pudieron establecer conclusiones sólidas debido a una pequeña muestra de pacientes con enfermedad T3 que recibieron LT (Timmermans *et al.*, 2015).

En 2015, Megwalu y Sikora utilizaron la base de datos SEER para analizar la supervivencia avanzada del cáncer de laringe hasta 2009 y también encontraron una mejoría general y específica de la enfermedad para los cánceres de laringe en estadio III y IV tratados con laringectomía total. Específicamente, los pacientes con T3N0 tratados con LT tuvieron una mejor supervivencia específica (SE) estadísticamente significativa (69 % frente a 63 %) y SG (59 % frente a 48 %) en comparación con la QTRT. Además, este estudio también corroboró que desde principios de la década de 1990 el uso de la QTRT había aumentado significativamente (32-62 %). Simultáneamente, la SG y la SE a 5 años para los pacientes tratados con QTRT disminuyeron significativamente, mientras que las tasas de supervivencia para la cirugía primaria permanecieron iguales (Megwalu y Sikora, 2014).

Harris, Bhuskute, Rao, Farwell y Bewley (2016), utilizando también la base de datos SEER, demostraron que los pacientes con cánceres T3 y T4a habían mejorado la supervivencia general y libre de enfermedad con LT + RTPO en comparación con QTRT.

Un estudio brasileño de 2017 realizado por Calvas *et al.* mostró que los cánceres de laringe T3N0 tratados con cirugía primaria tenían una tasa de supervivencia un 24 % mayor, así como mejor supervivencia específica (SE) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). Los tratados con RT primaria tenían un riesgo 3,8 veces mayor de muerte (Calvas *et al.*, 2017).

Elegbede *et al.* (2015) encontraron una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años a favor del grupo de laringectomía (75 % frente a 55 %) que no se tradujo en diferencias de supervivencia generales. Sin embargo, el grupo

no quirúrgico tenía menos pacientes masculinos (62 % frente a 73 %), menos pacientes con un pobre estado general (12 % frente a 28 %) y menos pacientes con comorbilidades graves (16 % frente a 24 %), pero un número similar de pacientes en estadio IV (65 % frente a 61 %). Con esta distribución de las características de los pacientes, cabe esperar que los pacientes tratados con QTRT tengan un beneficio de supervivencia *a priori* en comparación con el grupo de laringectomía.

Por el contrario, Ko *et al.* (2017) utilizaron el NCDB para analizar los cánceres T3N0 y no encontraron diferencias entre el LT primario y el RT en la SG a 5 años (53-54 %). Sin embargo, no se presentaron datos de SE. Es posible que los tratados con QTRT que fallaron se curaran con LT de rescate y esto puede explicar la equivalencia del análisis de intención de tratar.

Fuller *et al.* (2016) analizaron una base de datos del MD Anderson Cancer Center, y se observó que los cánceres de laringe T3 tenían un resultado bastante favorable con QTRT en cuanto a control locorregional con diferencias no significativas en la supervivencia global y con una tasa de laringe funcionante a 5 años del 59 %, cifras superiores a otros estudios similares. No obstante, el 73 % de los pacientes estudiados fueron cánceres supraglóticos. En el seguimiento a 10 años se observó que, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, el control locorregional fue mejor con LT que con QTRT concomitante (83 % vs. 77 %).

Rades, Schroeder, Bajrovic y Schild (2011) describieron un mejor control locorregional de 2 años, aunque no significativo, para el grupo quirúrgico (75 % frente a 66 %), pero una supervivencia general similar de 2 años.

Patel *et al.* (2019) utilizaron el NCDB y estudiaron 3 subgrupos, el grupo 1 incluía cáncer de laringe T2N1, T3N0-N1, el grupo 2 T3N2-N3 y el grupo 3 T4aN0-N3. En el primer grupo no encontraron diferencias significativas, en el grupo 2 la QTRT se asociaba a menor mortalidad, y en el grupo 3 la LT tenía tasas mayores de supervivencia global.

Yamazaki *et al.* (2018) resumieron desde la perspectiva de la oncología radioterápica varias series de casos de estudios de preservación de órgano en los últimos 20 años y demostraron que la efectividad no ha mejorado pese a utilizar una variedad de estrategias; de manera que las tasas de supervivencia diferían en un 5-10 % a favor de la LT. Por lo tanto, los autores concluyeron que la LT sigue siendo el *gold standard* oncológico.

Tang *et al.* (2018) realizaron un metaanálisis que incluyó bajo un riguroso criterio de selección 15 estudios que comparaban LT y preservación de órgano. Se observaron diferencias significativas a favor de la LT en la SG, SE y control locorregional con un riesgo aumentado de 1,41, 2,12 y 1,78, respectivamente. En el análisis por subgrupos por T tumoral, se observó que los tumores T3 no tenían diferencias en la SG, pero sí la mantenían en la SE y control locorregional a favor de la LT.

Si bien los análisis poblacionales de la base de datos pueden ser criticados por los sesgos no intencionales, los datos respaldan la necesidad de una cuidadosa selección de pacientes para

la preservación de órgano, tal como lo señalan en sus artículos de revisión Sanabria *et al.* (2017) y Eskander *et al.* (2018).

En la siguiente tabla se observa cómo se han aplicado los ensayos clínicos y cómo han afectado los escenarios del «mundo real».

Tabla 16. Resumen de estudios poblacionales comparativos ordenados por tamaño muestral

Estudio	Año de publicación	Estadio/TNM	N	Tratamiento inicial		HR (95 % IC)	TS	SE	Base de datos
				QTRT	LT				
Chen y Halpern (2007)	2007	Estadio III/IV T3/T4a	10 590	48 %	51 %	1,18 (1,06-1,21)	4	Sí	NCDB (EE. UU.)
Patel <i>et al.</i> (2019)	2019	Estadio III/IV	8703	37 %	49 %	0,80 (0,69-0,92) ^a	5	Sí T4a	NCDB (EE. UU.)
Harris <i>et al.</i> (2016)	2016	T3/T4a	6797	NR	NR	0,79 (0,71-0,89) ^a	5	Sí	SEER (EE. UU.)
Megwalu y Sikora (2014)	2014	Estadio III/IV	5394	31 %	40 %	1,32 (1,22-1,43)	5	Sí	SEER (EE. UU.)
Stokes <i>et al.</i> (2017)	2017	T4a	3542	38 %	56 %	1,55 (1,41-1,70)	5	Sí	NCDB (EE. UU.)
Ko <i>et al.</i> (2017)	2017	T3	2622	54 %	53 %	-	5	No	NCDB (EE. UU.)
Grover <i>et al.</i> (2015)	2015	T4a	969	39 %	50 %	1,31 (1,10-1,57)	5	Sí	NCDB (EE. UU.)
O'Neill <i>et al.</i> (2014)	2014	Estadio III/IV	759	NR	NR	0,82 (0,68-0,99) ^a	5	Sí	SEER (EE. UU.)
Al-Gilani <i>et al.</i> (2016)	2016	T3	487	36 %	41 %	0,75 (0,57-0,98) ^a	5	Sí	SEER (EE. UU.)
Gourin <i>et al.</i> (2009)	2009	T4a	451	25 %	55 %	1,96 (0,99-3,88)	5	Sí	Medical College of Georgia (EE. UU.)
Fuller <i>et al.</i> (2016)	2016	T3	417	67 %	50 %	-	5	No	MD Anderson (EE. UU.)
Karatzanis <i>et al.</i> (2014)	2014	T3/T4a	384	17 %	41 %	NR	5	Sí	Erlangen-Nuremberg Medical School (Alemania)
Dziegielewski <i>et al.</i> (2012)	2012	T3/T4a	258	16 %	49 %	3,1 (1,7-5,8)	5	Sí	Alberta Cancer Registry (Canadá)
Simpson, Robertson y Lamont (1993)	1993	T3	243	57 %	52 %	-	5	No	Glasgow Institute (Reino Unido)
Elegbede <i>et al.</i> (2015)	2015	Estadio III/IV	225	52 %	52 %	-	5	No ^b	Cleveland Clinic (EE. UU.)

Estudio	Año de publicación	Estadio/TNM	N	Tratamiento inicial		HR (95 % IC)	TS	SE	Base de datos
				QTRT	LT				
Nguyen-Tan <i>et al.</i> (2001)	2001	T3/T4a	223	36 %	51 %	-	5	No ^c	Hôpital Notre-Dame, Quebec (Canadá)
Rosenthal <i>et al.</i> (2015)	2015	T4a	221	48 %	60 %	2,95 (1,03-5,49)	5	Sí	MD Anderson (EE. UU.)
Timmermans <i>et al.</i> (2015)	2014	T3/T4a	182	43 %	52 %	1,27 (1,01-1,59)	5	Sí T4a	Netherlands Cancer Registry
Karlsson, Al-Azzawe, Aziz, Hurman y Finizia (2014)	2014	Estadio III/IV	176	42 %	58 %	-	3	No	Suecia/Escozia
Bussu <i>et al.</i> (2013)	2013	Estadio III/IV	166	68 %	90 %	2,88 (1,03-8)	2	Sí	Roma (Italia)
Jones, Cook, Phillips y Soler Lluch (1992)	1992	T3	147	70 %	50 %	NR	5	Sí ^d	University of Liverpool (Reino Unido)
Rades <i>et al.</i> (2011)	2011	T3/T4a	122	66 %	75 %	-	5	No	Lubeck y Hamburgo (Alemania)
Vengalil <i>et al.</i> (2016)	2016	T4a	107	41 %	70 %	0,30 (0,14-0,61) ^a	3	Sí	Princess Margaret Cancer Centre (Canadá)
Bryant, Poulsen, Tripcony y Dickie (1995)	1995	T3	97	50 %	58 %	-	5	No	Quensland (Australia)
Porter, Mclvor, Morton y Hindley (1998)	1998	T3	75	32 %	67 %	NR	5	Sí	Auckland (Nueva Zelanda)
Timme, Jonnalagadda, Patel, Rao y Robbins (2015)	2015	T3/T4a	71	46 %	45 %	-	5	No	Southern Illinois University School of Medicine (EE. UU.)

NR: no recogido; N: tamaño total de la muestra; SG: supervivencia global; QTRT: quimiorradioterapia concomitante; LT: laringectomía total; TS: tiempo de seguimiento en años; SE: significación estadística; a: el grupo de referencia fue QTRT; b: diferencias significativas en SLE; c: diferencias significativas en control locorregional; d: diferencias a favor de QTRT.

2.2.2. Cánceres de laringe T4

A diferencia de los cánceres de laringe T3, la evidencia para el manejo de los cánceres de laringe T4 y estadio IV es mucho más clara. Dado que los ensayos VA y RTOG 91-11 propusieron que el cáncer de laringe T4 seleccionado puede tener una función excelente y resultados de supervivencia con la preservación de órgano, es probable que la QTRT se haya aplicado en exceso a estos pacientes. Estos estudios se centraron en cánceres T4 de «bajo volumen» sin destrucción manifiesta del cartílago. Desafortunadamente, muchos centros no reconocieron esta advertencia y la QTRT fue ampliamente aplicada a cualquier cáncer T4. En los últimos 15 años, muchos estudios retrospectivos y basados en la población han analizado el uso de la QTRT en los cánceres de laringe T4 y han encontrado que pocos son realmente susceptibles a la preservación funcional de órgano (Sanabria *et al.*, 2017; Eskander *et al.*, 2018).

Disponiendo de la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer (NCDB), Stokes *et al.* (2017) demostraron que la mayoría de los cánceres de laringe T4 tuvieron una supervivencia general superior cuando se trataron con LT + RT frente a QTRT.

Grover *et al.* (2015), también utilizando la NCDB, mostraron un mayor riesgo de muerte en los pacientes con enfermedad T4a que son tratados con QTRT en comparación con la cirugía primaria. Curiosamente, en este estudio, los centros de mayor volumen de casos tenían más probabilidades de proceder con la cirugía primaria.

Utilizando datos basados en la población alemana, Dyckhoff, Plinkert y Ramroth (2017) descubrieron que los pacientes con cánceres T4 tenían un riesgo de muerte significativamente 2 veces mayor si recibían tratamiento con QTRT en comparación con LT + RTPO.

Chen y Halpern (2007) demostraron que los cánceres de laringe en estadio IV tienen tasas de supervivencia superiores con LT + RTPO en comparación con la preservación de órgano.

Datos basados en la población de Países Bajos de manera similar demostraron que los cánceres T4 tratados con LT + RTPO tenían una supervivencia general superior a 5 años en comparación con la QTRT (48 % vs. 42 %, $p < 0,001$) y supervivencia libre de enfermedad (Timmermans *et al.*, 2015, 2016).

Del mismo modo, Vengalil *et al.* (2016), a pesar del pequeño tamaño de la muestra, detectaron que la supervivencia general a 3 años y el control locorregional es mayor entre los pacientes con cáncer de laringe T4 que reciben LT + RTPO en comparación con QTRT, 70 % frente a 41 % con $p < 0,01$.

Patel y Howell (2011) describieron, además de una pobre supervivencia global en el grupo de tratamiento QTRT, un control locorregional reducido con una incidencia de recurrencia/persistencia del 29 %.

Karlsson *et al.* (2014) encontraron una tasa de supervivencia específica de la enfermedad ligeramente más baja para los pacientes con T4 tratados con QTRT en comparación con la laringectomía, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Gourin *et al.* (2009) hallaron que los pacientes con tumores en estadio IV tratados con QTRT tenían una supervivencia general a los 5 años peor que los tratados con cirugía, y en el análisis multivariable, el tratamiento con QTRT tenía un aumento de dos veces el riesgo de muerte en comparación con la laringectomía.

Un estudio de la Universidad de Emory destacó que los cánceres T4, así como los T3, sufren heterogeneidad de criterios para su clasificación. En su estudio anatómico, ilustraron una variedad de patrones de propagación de enfermedades en el cáncer T4 y descubrieron que potencialmente solo el 44 % de los cánceres de laringe T4 tienen diseminación extralaringea e invasión del cartílago tiroideo. La implicación es que podría haber un subconjunto de cánceres T4 que pueden tener una propagación mínima y comportarse más como un T3 avanzado (Chen *et al.*, 2011).

2.3. Estudios poblacionales en España

En España se han realizado pocos estudios que comparen directamente los resultados de cirugía vs. preservación de órgano.

León, López, García y Quer (2009) mostraron resultados de 370 pacientes con cáncer de laringe estadio III/IV que fueron sometidos a protocolo de preservación de órgano que iniciaron tratamiento con quimioterapia de inducción, mostrando resultados globales bastante favorables con una supervivencia global del 73 % y una tasa de preservación laríngea del 42 % a 5 años. El proceso de quimioselección consistió en administrar 3 ciclos de QT con cisplatino y 5-florouracilo y valorar respuesta. Si la respuesta era completa (grupo 1) se indicaba RT, si la respuesta era parcial mayor al 50 % del tamaño inicial del tumor (grupo 2) se indicaba igualmente RT, y si la respuesta era menor del 50 % (grupo 3) se indicaba LT. No obstante, cuando se realiza el análisis por grupos se muestra que no hay diferencias significativas, tanto en la supervivencia como en control locorregional, entre el grupo 1 y el grupo 3, pero sí existen diferencias sensibles con respecto al grupo 2. Asimismo, señalan que el factor predictivo más importante para el grupo 1, es decir, una respuesta completa, era el volumen tumoral. Esto sugiere que la respuesta al tratamiento de preservación de órgano es heterogénea, que la quimioselección es una herramienta útil para optar por los pacientes más favorables, que tumores con menor volumen se asocian a mejores resultados con QTRT, y que los tumores con respuesta parcial de más del 50 % a los que se les administra RT tienen una supervivencia y control locorregional inferior a la LT.

Rodrigo, López, Llorente, Álvarez-Marcos y Suárez (2015) estudiaron de manera descriptiva a 80 pacientes con cáncer de laringe T3 y T4a sometidos a LT, con una predominancia de pacientes T4a. Encontraron una SE y una SG del 77 % y 55 % a 5 años, respectivamente, similar a las obtenidas en los ensayos clínicos de VA (VA *et al.*, 1991) y RTOG (Forastiere *et al.*, 2013) con QTRT. Concluyen la eficacia elevada de la modalidad quirúrgica.

De la Vega *et al.* (2003) analizaron 73 pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe avanzado que habían recibido RT hiperfraccionada y cisplatino concomitantes. Tuvieron mucositis de grado 3-4 en el 68 % de los casos. Con una media de seguimiento de 55 meses, la SG a 5

años y la SLE fueron del 42 % y 39 %, respectivamente, con una preservación de laringe de un 44 %.

En noviembre de 2016, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) realizó una revisión sistemática que incluía ensayos clínicos y estudios poblacionales realizados y publicados fuera de España. Este análisis concluye que el tratamiento quirúrgico proporciona una mayor supervivencia global y libre de enfermedad que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia con preservación de órgano (García, García, Romero y Gómez-Millán, 2016).

Benítez (2018) comparó directamente los resultados del tratamiento de cáncer de laringe localmente avanzado en el periodo de tiempo de 2000 a 2014. Seleccionó 123 pacientes del Hospital Lozano Blesa de Zaragoza. Describió un alto porcentaje, 97 %, de respuesta completa en cánceres laríngeos T3 con un porcentaje de recidiva del 35,7 % con una media de 30 meses. Y manifestó que los pacientes tratados quirúrgicamente tenían una mejor calidad de vida.

Este estudio, aunque válido, tiene el inconveniente de tener poca muestra y una mediana de seguimiento limitada; inconveniente similar que encontramos en los ensayos clínicos, pero con las diferencias metodológicas importantes de un estudio retrospectivo.

Varios autores (Olsen, 2009; Sanabria *et al.*, 2017; Eskander *et al.*, 2018) recomiendan continuar empleando la LT para los cánceres laríngeos avanzados, a menos que haya un equipo de QTRT con recursos suficientes, viabilidad para el seguimiento a largo plazo, disponibilidad de rescate quirúrgico y evaluación adecuada de la invasión del cartílago tiroideo (Roux *et al.*, 2017). Del mismo modo, Forastiere *et al.* (2015), en una revisión exhaustiva, también recomendaron considerar la cirugía inicial en pacientes con cánceres laríngeos avanzados, destacando la importancia del equipo multidisciplinario, el apoyo durante el tratamiento para lograr resultados óptimos funcionales, quirúrgicos y de calidad de vida.

3. Factores que influyen en la interpretación de resultados

3.1. Limitaciones en la aplicabilidad de los ensayos clínicos

Aunque los estudios de observación retrospectiva, e incluso las revisiones retrospectivas de los datos de los registros oncológicos recolectados prospectivamente, son criticados por la inexactitud de los datos, el sesgo de recopilación de datos y la generalización limitada, son la única forma de confirmar en la población en general la aplicabilidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Los estudios retrospectivos adolecen de varios problemas de recopilación e interpretación de datos (Sanabria *et al.*, 2017), tales como:

- La intención del tratamiento y la modalidad de tratamiento primario no siempre son claras y el papel de la laringectomía de rescate después de un fracaso en el tratamiento

QTRT puede registrarse como un evento de falla específica de la enfermedad, aunque el paciente pueda curarse.

- Se pueden incluir pacientes de laringectomía de rescate en la cohorte de cirugía en lugar de en la cohorte no quirúrgica.
- La proporción de pacientes que reciben QTRT concurrente o quimioterapia neoadyuvante no siempre está claramente delineada.
- Algunos han incluido ciclos de quimioterapia no uniformes, con múltiples fármacos concurrentes con radiación o con dosis bajas de quimioterapia semanal y algunos con quimioterapia neoadyuvante y concurrente.
- La inclusión rigurosa de cirugía oportuna en el diseño del ensayo puede ser inconsistente.

Sin embargo, los estudios de cohortes con seguimiento a largo plazo son la única forma de confirmar la aplicabilidad de los resultados de los ECA en situaciones reales (Mariani y Pego-Fernandes, 2014). Los problemas de extrapolar los resultados de ECA a la práctica clínica general se han discutido ampliamente en la literatura (Rubins, 1994; Meyer, 2010; Fuller, 2013). Se sabe que los ECA están sujetos al sesgo de selección producido por los estrictos criterios para incluir y excluir a los pacientes en los ensayos y al sesgo de complejidad, relacionado con los tratamientos que requieren muchas intervenciones de diferentes sujetos en un entorno de un centro académico de alto nivel, y que no siempre son reproducibles en otros entornos. Por lo tanto, aunque los ECA han sugerido tasas de supervivencia similares, los estudios de cohortes muestran una disminución en la supervivencia, por lo que la pregunta es cómo se pueden explicar estos resultados contradictorios y cómo se pueden usar estos datos para ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Algunos autores han explorado los factores pronósticos que afectan la supervivencia en el cáncer de laringe e identificaron que la edad, el sexo, el estado funcional, las comorbilidades, el estadio, la localización del tumor, y el tipo de tratamiento de las recurrencias están estrechamente relacionados con este resultado (Ramroth *et al.*, 2011; Rudolph, Dyckhoff, Becher, Dietz y Ramroth, 2011).

En este contexto toma gran relevancia el concepto de investigación en resultados de salud (IRS). La IRS es el estudio de los resultados de las intervenciones sanitarias que tiene en cuenta los resultados clínicos, las preferencias de los pacientes, la relación coste-beneficio, y provee de evidencia científica para la toma de decisiones sanitarias (Lara y Badia, 2007).

En los últimos años está adquiriendo gran importancia, debido a varios factores como la importancia creciente del papel del paciente en la toma de decisiones, el interés en conocer los motivos de la variabilidad de resultados en salud, la priorización de los recursos basada en términos de eficiencia y, finalmente, la necesidad de contar con datos de efectividad en la vida real que no se obtienen con el ensayo clínico. Hay que tener en cuenta que la IRS va un paso más allá que los ensayos clínicos, y por tanto los complementa. Es sin duda necesario un ensayo clínico controlado y aleatorizado a doble ciego para demostrar la eficacia de las intervenciones. No obstante, una vez la eficacia ha sido demostrada, es importante demostrar la efectividad con los estudios de IRS (Zarazaga y García de Lorenzo, 2002; Lara y Badia, 2007).

3.2. Selección de pacientes

3.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

Un detalle por considerar sobre los ECA de cáncer de laringe es que el estadio se suele utilizar como criterio de inclusión y no la clasificación T, de manera que se incluyen tumores T2N1 en el estadio III que no requerirían LT. Asimismo, se excluyeron los pacientes en mal estado funcional, con invasión de cartílago macroscópico y pocos pacientes tenían fijación de las cuerdas vocales (Sanabria *et al.*, 2017; Eskander *et al.*, 2018).

Es posible que estos criterios de inclusión y exclusión del ensayo de VA y RTOG 91-11 hayan seleccionado los pacientes más favorables con T3 y T4, que tuvieron la mejor oportunidad de supervivencia libre de enfermedad y preservación laríngea. Por lo tanto, cuando estos resultados se aplicaron a criterios de selección más amplios en el «mundo real», los resultados no se han reproducido.

Este concepto se ilustra en la publicación de 1998 del ensayo GETTEC. Todos los pacientes con T3 en este ensayo tenían fijación de las cuerdas vocales, mientras que en el ensayo de VA eran menos del 60 %. Los resultados mostraron una supervivencia superior en pacientes tratados con LT vs. preservación de órgano (Richard *et al.*, 1998; Fuller *et al.*, 2016).

Por lo tanto, cuando se seleccionan los pacientes más favorables en los ensayos VA y RTOG 91-11, obtenemos tumores supraglóticos T3 con movilidad de las cuerdas vocales y sin invasión de cartílago. Al observar solo a estos pacientes, la utilidad de la QTRT puede mostrar resultados favorables con una supervivencia comparable a la LT y la preservación laríngea funcional a largo plazo.

Los datos de grandes registros de cáncer demuestran de manera convincente que no todos los cánceres de laringe T3 responden de la misma manera a ningún tratamiento en particular (Chen y Halpern, 2007; Megwalu y Sikora, 2014; Harris *et al.*, 2016).

El problema subyacente con estos resultados controvertidos es probablemente la definición de los criterios de inclusión en estos protocolos QTRT. Todos estos ensayos incluyeron pacientes con «cáncer de laringe avanzado» reseccable, pero diferían sustancialmente en las proporciones de pacientes con diversas características de pronóstico clínico y este término se extrapolaba cuando la QTRT comenzó a usarse en la mayoría de los centros. Sin embargo, cuando el término cáncer de laringe avanzado se usa libremente, incluye a casi todos los pacientes en estadio III/IV que son candidatos potenciales para la laringectomía total. Sin embargo, el cáncer de laringe en estadio avanzado varía de tumores T2N + a T4aN +, que obviamente son tumores diferentes.

La comparación de los resultados muestra que para los pacientes con tumores T3 con una tasa baja de fijación de las cuerdas vocales, localizados en la supraglotis y sin invasión del cartílago, la estrategia de QTRT ofrece una buena supervivencia con una alta probabilidad de preservación de órgano; que, por otro lado, también es factible con la cirugía de preservación laríngea. Pero esto podría no ser cierto para las cohortes de pacientes con una

alta tasa de fijación de la cuerda vocal, invasión de cartílago o para tumores localizados en otros subsitios.

En el ensayo de preservación laríngea RTOG 91-11, la enfermedad T4 se limitó a una invasión de hasta 1 cm de la base de la lengua, invasión cuestionable del cartílago en la TC (clínicamente T3) y ausencia de extensión subglótica (RTOG, 2013). Debido a que estos tumores seleccionados son los tumores más favorables dentro del grupo de tumores T4, se puede anticipar que en la práctica clínica el resultado de los tumores T4 no seleccionados es peor que en un ensayo fundamental. Además, los términos subjetivos como «mínimo», «sospecha», «masivo» y «cuestionable» son propensos a una amplia interpretación, lo que dificulta la traducción a la práctica clínica y puede afectar los resultados.

3.2.2. Estadiaje. Pruebas de imagen

La diferencia entre los tumores T3 y T4 se hace típicamente por la invasión macroscópica del cartílago juzgada en la tomografía computarizada o la resonancia magnética. Se ha demostrado que el tipo de método de imagen (TC o RMN) y la técnica pueden influir en la detección de la invasión preoperatoria del cartílago. Fernandes, Gopalan, Spyridakou, Joseph y Kumar (2006) publicaron una sensibilidad que varía del 46 % al 86 % y una especificidad del 87 % al 94 % para la tomografía computarizada, mientras que Adolphs *et al.* (2015) publicaron un valor predictivo positivo (VPP) que oscila entre el 44 % y el 80 % y un valor predictivo negativo (VPN) del 85 % al 100 % con un mejor rendimiento de detección de la invasión del cartílago transmural, en comparación con la invasión de la lámina interna. También hay estudios que confirman que la RMN supera a la TC cuando se evalúa la extensión de la invasión a través del cartílago tiroideo (Zbären, Becker y Läng, 1997). Además, existe evidencia de que casi la mitad de los tumores clasificados como T4 por TC son en realidad tumores T3, y por tanto, puede afectar el resultado (Agada, Nix, Salvage y Stafford, 2004; Beitler *et al.*, 2010; Li, Bobinski, Gandour-Edwards, Farwell y Chen, 2011). Consecuentemente, puede ser que la mayor proporción de pacientes incluidos en los ensayos fundamentales, como se describe en los informes originales, podría corresponder a los tumores T3 en lugar de T4, y que los resultados obtenidos en los ECA podrían reflejar mejores resultados para los tumores T3 que para los tumores T4.

3.2.3. Estudios que analizan conjuntamente resultados oncológicos del cáncer de laringe y otros carcinomas de cabeza y cuello

Varios estudios publicados sobre resultados oncológicos incluyen de manera global, además del cáncer de laringe, otros cánceres de cabeza y cuello, especialmente el de hipofaringe. Los cánceres de laringe e hipofaringe avanzados difieren sustancialmente entre sí, dado que el cáncer de hipofaringe suele tener un comportamiento diferente, más agresivo y con peor supervivencia. La supervivencia global del cáncer de laringe a 5 años es del 60,3 % (NCI, s. f.), en tanto que la supervivencia a 5 años del cáncer de hipofaringe es del 30 % (Pracy, Loughran, Good, Parmar y Goranova, 2016). De manera que las conclusiones obtenidas de estos estudios son limitadas si las queremos extrapolar al cáncer de laringe y deben ser tomadas con precaución.

3.2.4. Función laríngea pretratamiento

La función laríngea pretratamiento es un factor imprescindible a tener en cuenta para seleccionar los cánceres T3 candidatos a la QTRT, debido a que es un factor predictivo tanto de resultados oncológicos como de calidad de vida. Cuando la disfunción laríngea es evidente antes de iniciar el tratamiento; existiendo un espacio glótico reducido, aspiraciones significativas, mala calidad de voz y disfagia; la funcionalidad obtenida tras el tratamiento suele ser igual o peor y, además, puede exacerbar comorbilidades que aumenten la mortalidad, o aumentar la probabilidad de tener traqueotomía permanente o gastrostomía permanente (Strojan *et al.*, 2013; Forastiere *et al.*, 2018). Es improbable que los pacientes con una traqueotomía previa y/o aspiración crónica reciban tratamiento con QTRT y preserven una laringe funcionante. Es mucho más probable que estos pacientes tengan una traqueotomía permanente, un tubo de gastrostomía o desarrollen condrorradionecrosis (Forastiere *et al.*, 2003, 2018; Forastiere, 2010; Eskander *et al.*, 2018).

3.2.5. Volumen tumoral

Varios estudios han demostrado que la radiosensibilidad de los tumores de laringe T3 disminuye con el aumento del volumen tumoral (Rades *et al.*, 2011; Ramroth *et al.*, 2011; Mariani y Pego-Fernandes, 2014; Vengalil *et al.*, 2016). Dziegielewski *et al.* (2018) y Nurkic, Nurkic, Morris, Amdur y Mendenhall (en prensa) demostraron que el cáncer glótico T3 con fijación de hemilaringe responde mejor a la RT con un volumen pretratamiento en TC <2,5 cc. De manera que, aquellos con volúmenes <2,5 cc tenían una tasa de control local del 100 % a 5 años y una tasa de control locorregional del 78 %. Aquellos con volumen >2,5 cc cayeron al 70 % y 49 %, respectivamente (Dziegielewski *et al.*, 2018).

Hsin *et al.* (2014) realizaron un análisis estratificado demostrando que aquellos tumores T4a con un volumen mayor a 15 cc respondían peor a la QTRT tanto para la SG y la SE como para la SLE y tasa de recurrencias, siendo más efectiva la LT.

En la última guía de tratamiento del cáncer de laringe de la Sociedad Americana de Oncología Clínica de 2017 (Forastiere *et al.*, 2018), recomiendan que los tumores de gran volumen, los T3 extensos o T4a, deberían ser sometidos a LT antes que a preservación de órgano.

3.2.6. Función pulmonar

Los pacientes con bajo rendimiento o función pulmonar tienen un mayor riesgo de complicaciones con cualquiera de las opciones de tratamiento. Aquellos que por su estado basal no son candidatos a cirugía probablemente recibirían un mayor beneficio de la preservación de órgano no quirúrgica (Olsen, 2009; Dziegielewski *et al.*, 2012; Forastiere *et al.*, 2015). Sin embargo, aquellos cuyos pulmones no toleran la aspiración pueden estar mejor con una LT a largo plazo. Muchos pacientes tratados con dosis altas de QTRT desarrollan aspiración crónica y disfunción para tragar (Forastiere, 2010; Dziegielewski *et al.*, 2018), de manera que con el tiempo muchos terminan requiriendo una traqueotomía y sonda de alimentación, lo que significa que se quedan esencialmente con una laringe no funcionante.

La identificación inicial de estos pacientes probablemente disminuiría la morbilidad a largo plazo.

3.3. Finalización del tratamiento planificado

El ensayo de VA informó una tasa de interrupción de la quimioterapia del 7 %; Richard *et al.* (1998) no informaron la interrupción de la quimioterapia de inducción y Forastiere *et al.* (2003) informaron que solo el 7 % de los respondedores descontinuaron la quimioterapia después de dos ciclos de quimioterapia de inducción, mientras que en el brazo de QTRT concurrente hasta el 70 % de los pacientes asignados recibieron las tres dosis planificadas de cisplatino; el cumplimiento de la RT (95 % de la dosis prevista) en los dos brazos de CRT del ensayo fue del 84 % y 91 %, respectivamente. Elegbede *et al.* (2015) informaron un retraso del 15 % o la interrupción de la QTRT. Givens *et al.* (2009), en una cohorte de pacientes de cabeza y cuello con el 16 % de los pacientes con cáncer de laringe, encontraron que solo el 48 % de los pacientes recibieron el número planificado de ciclos de quimioterapia. Este tipo de pacientes puede no ser representativo de los que se ven comúnmente en entornos clínicos, lo que aumenta los riesgos de incumplimiento del protocolo, la aplicación incompleta de terapias y una mayor frecuencia de eventos adversos (Flather, Delahunty y Collinson, 2006).

3.4. Evaluación de resultados. Laringe preservada vs. laringe funcionante

Aunque inicialmente no fue abordado por el ensayo VA (VA *et al.*, 1991), se reconoció más tarde que en lugar de la preservación de órgano, la preservación funcional es un resultado más relevante, sobre todo por los efectos tóxicos a largo plazo sobre la función laríngea (Forastiere *et al.*, 2013). Esta preservación funcional se define como una laringe *in situ* sin necesidad de traqueotomía y gastrostomía permanente a los 2 años después de finalizar el tratamiento (Lefebvre *et al.*, 1996; Lefebvre *et al.*, 2012).

En muchos estudios, la tasa de laringe preservada tras protocolo de preservación de órgano es definida operacionalmente como la ausencia de LT de rescate, y suele estar comprendida en un amplio rango variable desde el 33 al 83 % (VA *et al.*, 1991; Simpson *et al.*, 1993; Bussu *et al.*, 2013; Forastiere *et al.*, 2013; Elegbede *et al.*, 2015; Vengalil *et al.*, 2016). No obstante, esta cifra puede llevar a un importante sesgo de interpretación clínica si no se excluyen los *exitus* tras el tratamiento que no fueron sometidos a LT de rescate, ya que sobredimensionarían estos resultados.

Esto se ilustra en los resultados presentados en el ensayo clínico VA (VA *et al.*, 1991) al finalizar el estudio, que se describen de la siguiente manera para el brazo no quirúrgico (n = 166):

Tabla 17. Resultados funcionales presentados en el ensayo clínico VA

QTRT	Vivos	Fallecidos	Total
LT de rescate	36 (22 %)	23 (14 %)	59 (36 %)
No LT de rescate	65 (39 %)	42 (25 %)	107 (64 %)
	101 (61 %)	65 (39 %)	166 (100 %)

Si definimos la preservación de laringe como ausencia de LT de rescate obtenemos un 64 % del total, que es lo que se presenta como resultado final bastante favorable. No obstante, esta cifra incluye a los pacientes que han fallecido, muy probablemente por progresión o recurrencia de la enfermedad y que no eran candidatos a una cirugía de rescate. En cambio, si tomamos como referencia a los pacientes vivos y que no han sido sometidos a una LT, que es el objetivo real de la preservación de órgano no quirúrgica, obtenemos una cifra claramente inferior del 39 %. Si tomamos en cuenta que la mediana de seguimiento fue de 33 meses, es de esperar que con un seguimiento mayor el porcentaje, inclusive, siga disminuyendo.

Algo similar ocurre en el estudio publicado por Nguyen-Tan *et al.* (2001), que muestran en sus resultados tras QTRT una preservación laríngea del 64 %, pero al tomar en cuenta los pacientes que conservan la laringe y que además están vivos, esta cifra cae significativamente a un 21 %.

Por otro lado, son pocos los estudios que incluyen en sus resultados una laringe funcionante y estos pueden diferir significativamente con la tasa de laringe preservada. Timme *et al.* (2015) describen una tasa de laringe preservada del 79 % a los 5 años, pero solo un 40 % conserva una laringe funcionante a los 2 años.

A pesar de que se ha asociado siempre a una mejor función laríngea con la preservación de órgano al conservar el órgano, se han demostrado resultados funcionales bastante buenos entre los pacientes que han sido sometidos a LT + RTPO. Vengalil *et al.* (2016) evaluaron los resultados funcionales en aquellos pacientes con cáncer de laringe T4 que se habían sometido a LT + RTPO, y el 82 % tenía una puntuación de deglución normal a disfagia leve. Este mismo grupo también estableció que más del 80 % de estos pacientes tiene una capacidad vocal aceptable, después de la inserción y el uso de una prótesis fonatoria.

3.5. Cirugía de rescate

La cirugía de rescate, generalmente una laringectomía total, está indicada en casos de progresión de la enfermedad o recurrencia tras la preservación de órgano no quirúrgica, en condrorradionecrosis o aspiraciones frecuentes intratables. En una publicación posterior sobre el ensayo RTOG 91-11 (Weber *et al.*, 2003) se concluyó que la morbilidad de la laringectomía total de rescate después de la preservación del órgano era aceptable, pero observaron que hasta el 30 % de los pacientes desarrollaron una fístula faringocutánea. La

incidencia fue más alta en el grupo de QTRT concurrente, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Davidson, Briant, Gullane, Keane y Rawlinson (1994) informaron una serie de 88 pacientes que se sometieron a una cirugía de rescate después de la RT sin quimioterapia. La tasa de supervivencia a 5 años fue del 35 %, que no se correlacionó con la etapa TNM del tumor original ni con el momento del diagnóstico de la recidiva. La tasa más alta de complicaciones quirúrgicas ocurrió en pacientes sometidos a faringectomía (48 %), y la fístula faringocutánea ocurrió en el 27 % de los sujetos.

Sassler, Esclamado y Wolf (1995) estudiaron a pacientes que se sometieron a cirugía después de los protocolos no quirúrgicos de preservación de órgano, y observaron una tasa general de complicación del 61 % con una tasa de fístula faringocutánea del 50 %, con un tiempo medio de cierre de 7,7 meses.

La cirugía tras QTRT puede estar indicada también en los casos de condrorradionecrosis, o por problemas funcionales como la aspiración intratable, la estenosis laríngea o la estenosis faringoesofágica (Adams, 2015).

Una revisión sistemática exhaustiva y un metaanálisis sobre cirugía de rescate demostraron una tasa de supervivencia a 5 años del 48 % en pacientes con cáncer de laringe avanzado (Sanabria *et al.*, 2017). En los pacientes que ya han sido tratados con QTRT, la reirradiación es una opción, pero está asociada con un riesgo significativo de condrorradionecrosis y produce resultados inferiores en la SG, por lo que la LT de rescate sigue siendo la mejor opción (Goodwin, 2000). Además, en esta población, algunos pacientes tienen una laringe que no funciona y una condrorradionecrosis severa. En este contexto, es difícil determinar si se trata de una complicación aislada de QTRT o si hay una enfermedad recurrente o persistente. En pacientes que tienen una laringe no funcionante con condrorradionecrosis, a menudo se recomienda la LT para mejorar la función, y la enfermedad recurrente o persistente a menudo se detecta en la pieza quirúrgica de laringectomía (Steiner, Vogt, Ambrosch y Kron, 2004). En una cohorte de 25 pacientes que se sometieron a LT por una laringe no funcionante, el 56 % sufrió complicaciones, incluida una tasa de fístula faringocutánea del 44 % que requirió procedimientos secundarios. Las tasas de alimentación por sonda disminuyeron (80-28 %), al igual que la neumonía recurrente (29-9 %) con medidas razonables de calidad de vida (Rowley, Walsh, McShane, Fraser y O'Dwyer, 1995).

La fístula faringocutánea es la complicación más común en pacientes sometidos a laringectomía de rescate y constituye un factor importante de estancia hospitalaria prolongada (Esteban *et al.*, 2013). Si la fístula drena sobre las carótidas expuestas, puede ser una complicación potencialmente mortal. Por lo tanto, incluso si hay suficiente mucosa para un cierre primario, se ha demostrado que la reconstrucción disminuye las tasas de fístula (Theunissen *et al.*, 2012) y hace que las heridas sean más manejables con el cuidado local de la herida en el manejo ambulatorio (Patel *et al.*, 2013). La incorporación del colgajo en el cierre faríngeo también se asocia con tasas más bajas de estenosis y de dependencia de gastrostomía (Fung *et al.*, 2007).

3.6. Infraestructura, volumen y experiencia de los centros

Chen, Fedewa, Pavluck y Ward (2010) han demostrado que el volumen de casos influye en los resultados. Al analizar a miles de pacientes, descubrieron que los pacientes tratados en centros académicos habían mejorado la supervivencia, lo que estaba relacionado con la selección del tratamiento y la carga de casos. Es decir, los pacientes en estos centros tenían más probabilidades de recibir una LT. Por lo tanto, es razonable que los pacientes con cáncer de laringe avanzado tengan resultados inferiores si se trata un menor número de casos en los centros comunitarios, que ven pocos cánceres de cabeza y cuello por año.

LeBlanc *et al.* (2015) y Timmermans *et al.* (2016) han confirmado estos hallazgos en estudios de cohortes, en los que un tratamiento más agresivo compensó los efectos adversos en los pacientes. Además, el resultado favorable en pacientes tratados en ensayos de preservación de órgano se basa en el estricto cumplimiento de la estrategia de quimioselección y/o laringectomía de rescate precoz en pacientes que no responden (Strojan *et al.*, 2013). Para el ensayo de VA, se usó la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante para seleccionar más pacientes para radiación definitiva o laringectomía de rescate inmediata. Este protocolo evitó que algunos pacientes que no respondían a la quimioterapia recibieran radioterapia.

Los ensayos generalmente se realizan en condiciones controladas, en centros especializados con equipos multidisciplinarios dedicados, lo que contribuye al efecto de volumen-resultados (Halm, Lee y Chassin, 2002). Estas condiciones no son representativas de la atención clínica oncológica brindada en la mayoría de los lugares del mundo. Flather *et al.* (2006) han descrito que, cuanto más compleja es la intervención y más pequeño es el tamaño de la muestra, la posibilidad de generalizar los resultados de los ensayos clínicos disminuye proporcionalmente.

3.7. Factores socioeconómicos

Los factores socioeconómicos asociados con el cáncer de cabeza y cuello (tabaquismo, alcohol, poblaciones de bajos ingresos y minorías) probablemente tengan un papel importante en la administración de tratamientos complejos y largos como la QTRT, que determina la supervivencia y no está representada en estudios publicados.

La mayoría de las publicaciones con buenos resultados con QTRT para el cáncer de laringe avanzado provienen de estudios realizados en países desarrollados donde los sistemas de salud están más organizados, hay más recursos disponibles, mejores protocolos para seleccionar pacientes, una mejor adherencia a los protocolos de tratamiento, se atienden mejor las complicaciones y el seguimiento es más estricto, lo que facilita la cirugía de rescate oportuna. Pero esta no es la realidad en otros lugares (Sanabria, Domenge, D’Cruz y Kowalski, 2010). La mayoría de los tratamientos contra el cáncer se ofrecen en centros oncológicos no dedicados y en países en desarrollo donde todas estas ventajas no están disponibles. Una encuesta entre médicos involucrados en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello mostró que el 93 % de los encuestados consideraba que los problemas financieros eran importantes para seleccionar el tratamiento y el 51 % informaba que necesitaban una modificación del tratamiento en al menos el 30 % de los pacientes debido a razones

financieras. El 85 % de los encuestados consideró que menos del 60 % de los pacientes podían pagar el costo total del tratamiento primario y el tratamiento de rescate (Trivedi *et al.*, 2012).

Asimismo, el cumplimiento de los protocolos de QTRT es deficiente, con el 95 % de los encuestados que informan que menos del 60 % de los pacientes se someten a una cirugía de rescate adecuada en caso de enfermedad residual o recurrente locorregional. Por lo tanto, la supervivencia puede disminuir debido a una dosis de tratamiento incompleta, falta de tratamiento de efectos adversos, pérdida de seguimiento, etc. Además, si la laringectomía de rescate, que es parte de la estrategia de preservación de órgano para obtener tasas de supervivencia comparables entre los tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos, no se ofrece a los pacientes en caso de recurrencia, la supervivencia se ve claramente disminuida en esta categoría de pacientes. La falta de estrategias organizadas para evaluar la respuesta primaria a la QTRT, el retraso en la detección de recurrencias tempranas, la falta de experiencia quirúrgica en la resección y reconstrucción y la falta de experiencia para manejar complicaciones posoperatorias y rehabilitación condicionan la indicación de cirugía de rescate en muchos centros (Sanabria *et al.*, 2017).

3.8. Actitudes y preferencias del paciente

Es importante comprender las actitudes y preferencias del paciente en el momento de la toma de decisiones. Los pacientes generalmente tienen una comprensión limitada de los resultados probables del tratamiento antes del inicio de la terapia cuando se requiere una decisión y, además, las preferencias de los pacientes pueden diferir de las de sus médicos (Eskander *et al.*, 2018). En un estudio coste-efectivo realizado por Hamilton *et al.* (2018) se demostró que una proporción significativa de pacientes con cáncer de cabeza y cuello y del personal sanitario no elegirían QTRT para controlar el cáncer de laringe localmente avanzado. No obstante, el personal de salud calificó con mayor puntuación el estado de salud general tras el tratamiento del cáncer de laringe con QTRT que los pacientes que lo han experimentado.

Bonell, Oakley, Hargreaves, Strange y Rees (2006) plantean que si se sobreestima el efecto de una intervención que ha demostrado mejores resultados, los médicos y los pacientes intentarán favorecer su aplicación en comparación con otras intervenciones. Para los cánceres de laringe avanzados, ya que la laringectomía se considera un tratamiento «mutilante» y la preservación de órgano es vista como un logro importante en el tratamiento, los protocolos de preservación de órgano se utilizarán con mayor frecuencia y se evitará la laringectomía como tratamiento primario o incluso cuando sea necesario un rescate. En el ensayo de VA, la laringectomía de rescate se realizó con mayor frecuencia en pacientes con tumores glóticos, fijación de cuerdas vocales e invasión macroscópica del cartílago y los tumores T4, lo que indica evidencia temprana de peor respuesta terapéutica a la QTRT en estos pacientes. Sin embargo, la QTRT todavía se ofrece a todos los pacientes bajo el supuesto de que ofrecerá una mejor calidad de vida en comparación con la laringectomía.

Estos estudios refuerzan la importancia del consentimiento informado. Se debe aconsejar a los pacientes en profundidad y se les debe dar la oportunidad de expresar sus preferencias

antes de elegir el tratamiento y que sean evaluados por un equipo multidisciplinario (Pfister *et al.*, 2006; Withrow *et al.*, 2007; Licitra *et al.*, 2016; Hamilton *et al.*, 2018).

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La laringectomía total con o sin vaciamiento ha sido durante muchos años el tratamiento fundamental en el cáncer de laringe avanzado y ha demostrado a lo largo de su historia y con el avance de las técnicas anestésicas que tiene una eficacia bastante elevada en cuanto a resultados oncológicos (Ceachir *et al.*, 2014). Sin embargo, la principal desventaja de un abordaje quirúrgico primario mediante una laringectomía total es la pérdida de la voz. Por tal motivo, se han buscado alternativas que consigan una preservación funcional de la laringe que permita a los pacientes una mejor calidad de vida sin detrimento del control de la enfermedad y su supervivencia, que son los objetivos fundamentales del tratamiento (Machtay *et al.*, 2008).

En los últimos años, con el avance de la quimioterapia y radioterapia, ha habido numerosos ensayos clínicos y estudios que han demostrado estadísticamente que el tratamiento concomitante no es inferior a la cirugía radical y que no existen diferencias significativas. Sin embargo, también hay un número importante de estudios, sobre todo poblacionales, que señalan que sí existen diferencias, siendo mejor el control de la enfermedad con cirugía que con quimio y radioterapia como se ilustra previamente en las tablas 14, 15 y 16.

Ante la presente controversia toma gran relevancia el concepto de investigación en resultados de salud (IRS). La IRS es el estudio de los resultados de las intervenciones sanitarias que tiene en cuenta los resultados clínicos, las preferencias de los pacientes, la relación coste-beneficio, y provee de evidencia científica para la toma de decisiones sanitarias (Lara y Badía, 2007). La IRS va un paso más allá que los ensayos clínicos porque evalúa la efectividad, y por tanto los complementa. Es sin duda necesario un ensayo clínico controlado y aleatorizado a doble ciego para demostrar la eficacia de las intervenciones. No obstante, una vez la eficacia ha sido demostrada, es importante demostrar la efectividad con los estudios de IRS (Zarazaga y García de Lorenzo, 2002; Lara y Badía, 2007).

Por este motivo se realiza el presente estudio para mostrar los resultados oncológicos de los tratamientos en cuestión en nuestro medio y en nuestro centro hospitalario, y así conocer la variabilidad de los resultados y que sea este un factor a tomar en cuenta en la toma de decisiones. Todo ello con la finalidad de optimizar los objetivos terapéuticos de supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer de laringe avanzado.

IV. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivos

Objetivo principal

Analizar la efectividad de la preservación de órgano mediante quimio y radioterapia vs. tratamiento quirúrgico recibidos por los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe avanzado y su impacto en la supervivencia.

Objetivos específicos

- Realizar una estadística descriptiva de las características generales de la población estudiada, del tumor, del tratamiento y de la evolución de los pacientes.
- Efectuar un análisis de supervivencia comparando los periodos de seguimiento 1980-2000 vs. 2000-2016.
- Realizar un análisis bivariante global y estratificado de la mortalidad global, específica y competitiva mediante regresión logística de manera global y estratificada en ambos brazos de tratamiento.
- Analizar la efectividad del tratamiento respecto al control de la enfermedad realizando un análisis bivariante global y estratificado de la progresión o recurrencia de la enfermedad mediante regresión logística en ambos brazos de tratamiento.
- Describir y analizar de manera global y estratificada la tasa de laringe preservada, laringe funcionante y los resultados funcionales globales de los pacientes sometidos a protocolo de preservación de órgano.
- Describir y analizar de manera global y estratificada la necesidad de cirugía de rescate tras preservación de órgano no quirúrgica.
- Describir y analizar la aparición y comportamiento de fístula faringocutánea (FFC) en cirugía de rescate tras preservación de órgano vs. cirugía como primera intención terapéutica.
- Realizar un análisis global y estratificado de la supervivencia global, supervivencia específica y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de laringe avanzado que han recibido preservación de órgano mediante quimio y radioterapia vs. tratamiento quirúrgico.
- Analizar de manera global y estratificada la supervivencia de laringe preservada y la supervivencia de laringe funcionante en el grupo que ha recibido quimio y radioterapia como parte del protocolo de preservación de órgano.
- Analizar de manera global y estratificada la supervivencia tras laringectomía en el grupo que ha sido sometido a cirugía de rescate tras preservación de órgano vs. cirugía como primera intención terapéutica.
- Determinar mediante un análisis de regresión de Cox multivariante los factores que influyen en la supervivencia global, específica, libre de enfermedad y tras laringectomía, así como también las posibles variables de confusión.

Hipótesis

Hipótesis nula

No existen diferencias estadísticamente significativas en la efectividad del tratamiento de preservación de órgano mediante quimio y radioterapia vs. tratamiento quirúrgico recibidos por los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe avanzado y su impacto en la supervivencia.

Hipótesis alternativa

Existen diferencias estadísticamente significativas en la efectividad del tratamiento de preservación de órgano mediante quimio y radioterapia vs. tratamiento quirúrgico recibidos por los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe avanzado y su impacto en la supervivencia.

V. METODOLOGÍA

1. Materiales

1.1. Población y diseño del estudio

Se diseñó un estudio analítico observacional longitudinal de tipo cohortes prospectivo y retrospectivo con la finalidad de comparar la efectividad de los tratamientos de preservación de órgano vs. cirugía desde el punto de vista de los resultados oncológicos y funcionales.

Se trata de una muestra constituida por 640 pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe avanzado, en estadios III y IV, tratados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen del Rocío en el periodo comprendido entre 1980 y 2016, según el proceso detallado posteriormente en el diagrama de selección de muestra.

1.2. Métodos diagnósticos y de clasificación

Los pacientes fueron diagnosticados y estadificados mediante las siguientes pruebas: exploración clínica y otorrinolaringológica completa, fibrolaringoscopia, biopsia del tumor primario en consulta o en el quirófano mediante microcirugía laríngea, TC de cara y cuello con contraste, analítica con hemograma, perfil de coagulación, bioquímica (con función renal y hepática) y TC de tórax.

Todos los pacientes estudiados habían firmado previamente un consentimiento informado, donde además aceptaban la posibilidad de usar sus datos para fines de investigación, pudiendo en su caso rechazarla.

1.2.1. Historia clínica y exploración física

- Se realizó recogida de hábitos tóxicos (alcohol y tabaco) y datos generales del paciente.
- En exploración ORL se incluyó nasolaringofibroscopia y exploración de cavidad oral para valoración de posibles tumores sincrónicos.

1.2.2. Evaluación funcional

- Capacidad respiratoria: se valoró la necesidad de traqueostomía de forma conjunta con oncología médica y radioterápica.
- Evaluación dental: se realizó revisión odontológica antes de iniciar el tratamiento.
- Evaluación del estado nutricional incluyendo en analítica basal albúmina y prealbúmina y se comprobó su derivación a las consultas de nutrición.
- Se dieron recomendaciones y consejo sobre abandono de hábitos tóxicos y se derivó a la Unidad Antitabaco en caso de ser necesario y/o Salud Mental si la problemática con el alcohol fuera severa.
- Análisis de comorbilidad en pacientes mayores de 70 años.

1.2.3. Diagnóstico por imagen

- Se realizó TC cervical con contraste.
- Se efectuó TC de tórax con contraste para descartar tumores sincrónicos y en tumores muy localmente avanzados la presencia de metástasis.
- Se valoró PET-TC en estadios muy localmente avanzados candidatos a tratamiento radical.
- Si el paciente presentó fosfatasa alcalina elevada o dolor óseo de nueva aparición se realizó gammagrafía.
- Si el paciente presentó colestasis disociada, se realizó TC del abdomen.

1.2.4. Diagnóstico anatómico-patológico

- Se realizó biopsia directa o a través de laringoscopia directa si primario conocido.
- Se efectuó punción aspiración con aguja fina (PAAF) a nivel ganglionar en caso de primario desconocido o si existían adenopatías sospechosas que pudieran modificar el tratamiento.

1.3. Esquemas de tratamiento y seguimiento

Los tratamientos utilizados y válidos para la muestra estudiada son los siguientes:

1.3.1. Preservación de órgano

Los esquemas de tratamiento médico como protocolo de preservación de órgano utilizados en estos pacientes se describen a continuación:

1.3.1.1. Radioterapia

- 70 Gy en la lesión. 50 Gy en los niveles ganglionares (fraccionamiento de 2 Gy/día). Modalidad de radioterapia: RTC-3D o IMRT.

1.3.1.2. Quimioterapia

- Primera línea: CDDP (cisdiaminodicloroplatino o cisplatino) 100 mg/m² (185 mg) cada 21 días x 3 ciclos. Valoración a las 8 semanas de finalizar RT con TC y exploración ORL.
 - Si respuesta completa: seguimiento.
 - Si no respuesta completa: cirugía de rescate.
- Segunda línea: cetuximab 400 mg/m² previo a RT como dosis de carga y 250 mg/m² concomitante RT semanal por 6 dosis. Valoración a las 8 semanas de finalizar RT con TC y exploración ORL.
 - Si respuesta completa: seguimiento.
 - Si no respuesta completa: cirugía de rescate.

1.3.2. Cirugía

Laringectomía total con o sin vaciamiento cervical funcional bilateral, con o sin RT complementaria.

1.4. Selección de pacientes

1.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide avanzado de laringe (estadios III y IV) tratados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío en el periodo comprendido entre 1980-2016.
- Pacientes clasificados con T3 o T4 de cáncer de laringe avanzado en la clasificación TNM de la ACCJ.

1.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes clasificados con T2 N1, T2 N2, T2 N3 o T1 N3 en estadio III de cáncer de laringe avanzado.
- Pacientes que no han recibido tratamiento con intención curativa.
- Pacientes en cuyo registro de historia clínica no figuran datos suficientes o fiables para poder hacer un análisis estadístico adecuado.
- Pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia que no cumplan los criterios de esquema terapéutico establecidos previamente.
- Pacientes con un periodo de seguimiento menor a 3 meses.

1.5. Software hospitalario, método de búsqueda y proceso de selección de muestra

A través del Centro de Codificación del Hospital Universitario Virgen del Rocío (CMBD y códigos CIE-9), del Registro de Historias Clínicas del Hospital Virgen del Rocío y del libro del Comité Oncológico de Cabeza y Cuello, se obtuvo un total de 2326 historias clínicas.

Se analizó un total de 2326 historias clínicas, algunas en formato papel, otras en distintos registros informáticos (Diraya Estación Clínica versión 3.1, Diraya de Atención Primaria) y otras en ambos formatos, según el proceso detallado en el diagrama de selección de muestra.

Se examinaron: hojas de anamnesis, de evolución y curso clínico, hojas quirúrgicas, hojas de tratamiento, informes de alta, informes externos e interconsultas, informes de *exitus*. Del total analizado, como se detalla en la figura 1, se observó que hubo 368 historias clínicas sin datos. De las 1958 historias clínicas restantes no cumplieron los criterios de inclusión 1163. 59 pacientes tenían duplicidad de historias clínicas, 559 estaban mal codificados, 6 eran neoplasias laríngeas, no carcinoma epidermoide, y 539 eran cánceres de laringe en estadios precoces. Se excluyeron 155 casos, 35 de los cuales por ser T1 o T2 de cáncer de laringe clasificados en estadio III, 34 por tener datos insuficientes para el análisis estadístico, 20 por

tener un tiempo de seguimiento mínimo menor a 3 meses y 66 por no cumplir con el esquema terapéutico de preservación de órgano que se describe en el apartado siguiente.

El análisis estadístico se ha realizado finalmente con 640 pacientes que han cumplido los criterios de inclusión y de exclusión, tratados con intención curativa en el periodo comprendido entre 1980 y 2016.

El seguimiento de estos pacientes se realizó mediante las historias clínicas digitales a través del sistema Diraya.

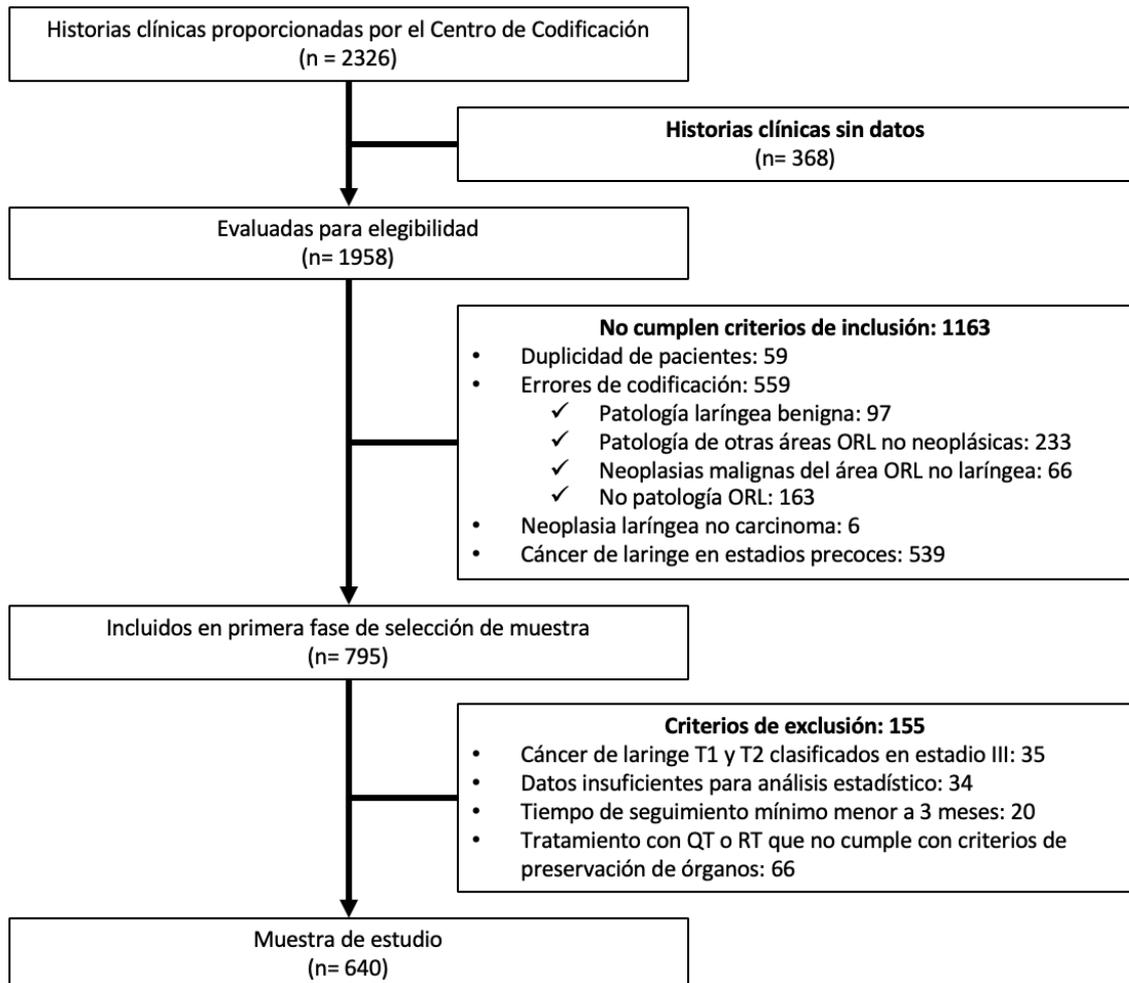


Figura 5. Diagrama de selección de muestra

1.5.1. Recogida de datos. Creación de formularios

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes confeccionando un formulario individual con datos demográficos, estadio tumoral, clasificación TNM, fecha de diagnóstico, tipo histológico, segundos primarios, tratamiento recibido, fecha de tratamiento, traqueotomía, sonda nasogástrica permanente o gastrostoma, recidiva o progresión, fecha de diagnóstico de recidiva o progresión, cirugía de rescate, fecha de cirugía de rescate, fístula faringocutánea, fecha de diagnóstico de fístula faringocutánea, cierre o reconstrucción, fecha de última revisión o de fallecimiento si fuese el caso y causa de muerte.

1.5.2. Software estadístico

Se utilizaron los programas Microsoft Excel y SPSS IBM Statistic versión 22 para el análisis estadístico descriptivo general y analítico específico.

2. Métodos

2.1. Diseño del estudio

Estudio analítico longitudinal retrospectivo y prospectivo de tipo cohortes.

2.2. Variables del estudio

En la siguiente tabla se describen las variables empleadas en la metodología de este estudio, así como su definición operacional, el tipo de variable y sus categorías.

Tabla 18. Variables del estudio

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Categorías
Edad	Edad al momento del diagnóstico de cáncer de laringe avanzado	Variable cuantitativa continua, en años	Se agrupó en 6 categorías: <40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, >81
Sexo	Sexo	Variable cualitativa dicotómica nominal	Masculino, femenino
Localización	Localización primaria del tumor al momento del diagnóstico	Variable cualitativa multitómica nominal	Supraglotis, glotis, subglotis, transglótico
T tumoral	Estadio T tumoral según la clasificación TNM AJCC	Variable cualitativa dicotómica nominal	T3, T4
N tumoral	Estadio N tumoral según la clasificación TNM AJCC	Variable cualitativa multitómica nominal	N0, N1, N2, N3
Estadio	Estadio tumoral según la clasificación AJCC. Estadio III: T3N0M0 o T3N1M0. Estadio IV: T3N2M0, T3N3M0, T4 N cualquiera M0	Variable cualitativa dicotómica nominal	Estadio III, estadio IV
Grado de diferenciación histológica	Grado de diferenciación histológica de carcinoma epidermoide de laringe	Variable cualitativa multitómica nominal	Bien diferenciado, moderadamente diferenciado, poco diferenciado, indiferenciado, no especificado
Esquema de tratamiento recibido	Esquema de tratamiento que recibieron los pacientes con intención curativa Quimioterapia o radioterapia: tratamiento médico con intención de preservar laringe administrado de manera concomitante o individual Cirugía: laringectomía parcial, total, con o sin vaciamiento, con o sin RT complementaria	Variable cualitativa dicotómica nominal	Preservación de órgano, cirugía

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Categorías
Traqueotomía previa	Traqueotomía previa al inicio del tratamiento definitivo con intención curativa	Variable cualitativa dicotómica nominal	Sí, no
Segundos primarios	Aparición de segundos tumores primarios tanto sincrónicos como metacrónicos tras el diagnóstico de cáncer de laringe avanzado	Variable cualitativa dicotómica nominal	Sí, no
Localización de segundos primarios	Localización de segundos tumores primarios tanto sincrónicos como metacrónicos tras el diagnóstico de cáncer de laringe avanzado	Variable cualitativa multitómica nominal	Pulmonar, cabeza y cuello, vejiga, digestivo, múltiples, otros
Mortalidad global	Muerte por cualquier causa	Variable cualitativa dicotómica nominal	Vivo, <i>exitus</i>
Mortalidad específica	Muerte por cáncer de laringe avanzado	Variable cualitativa dicotómica nominal	Vivo, <i>exitus</i>
Mortalidad competitiva	Muerte por causas ajenas al cáncer de laringe avanzado y tratado	Variable cualitativa dicotómica nominal	Vivo, <i>exitus</i>
Recidiva/progresión	Aparición de recidiva o confirmación de progresión tras finalizar el tratamiento definitivo	Variable cualitativa dicotómica nominal	Sí, no
Laringe preservada	Pacientes tratados con protocolo de preservación de órgano no quirúrgica que no han sido sometidos a cirugía de rescate y que, por ende, preservan su laringe	Variable cualitativa dicotómica nominal	Laringe preservada, laringe no preservada
Laringe funcionante	Pacientes tratados con protocolo de preservación de órgano no quirúrgica que no han sido sometidos a cirugía de rescate y que preservan una laringe funcionante Se tomarán como criterios de laringe no funcionante los siguientes: traqueotomía permanente de más de 2 años; uso de SNG permanente o gastrostomía; y cirugía de rescate	Variable cualitativa dicotómica nominal	Laringe funcionante, laringe no funcionante
Cirugía de rescate	Laringectomía total con o sin vaciamiento tras fracaso de tratamiento con intención de preservación de órgano	Variable cualitativa dicotómica nominal	Sí, no
Fístula faringocutánea (FFC)	Aparición de fístula faringocutánea, faringoesofágica o faringostoma como complicación tras tratamiento quirúrgico	Variable cualitativa dicotómica nominal	Sí, no
Reconstrucción	Reconstrucción microvascular mediante colgajos pediculados o libres por falta de cierre de FFC	Variable cualitativa dicotómica nominal	Sí, no
Estatus general	Estado del paciente ya sea vivo o muerto por cualquier causa al finalizar el periodo de seguimiento	Variable cualitativa dicotómica nominal	Vivo, <i>exitus</i>
Estatus específico	Estado del paciente ya sea vivo o muerto por causa del cáncer de laringe avanzado al finalizar el periodo de seguimiento	Variable cualitativa dicotómica nominal	Vivo, <i>exitus</i>

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Categorías
Estatus laringe preservada	Estado de laringe preservada independientemente de su funcionalidad con el protocolo de preservación de órgano al finalizar el periodo de seguimiento	Variable cualitativa dicotómica nominal	Laringe preservada, laringe no preservada
Estatus laringe funcionante	Estado de laringe preservada y funcionante con el protocolo de preservación de órgano al finalizar el periodo de seguimiento Se tomarán como criterios de laringe no funcionante los siguientes: traqueotomía permanente de más de 2 años; uso de SNG permanente o gastrostomía; y cirugía de rescate	Variable cualitativa dicotómica nominal	Laringe funcionante, laringe no funcionante
Tiempo de cierre de FFC	Tiempo de seguimiento desde la fecha de diagnóstico de FFC hasta la fecha de cierre con tratamiento conservador, cierre mediante reconstrucción microvascular, o caso contrario hasta la fecha de última revisión, abandono o fallecimiento	Variable cuantitativa continua	
Supervivencia global (SG)	En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última revisión En los pacientes fallecidos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa Censura: vivos al finalizar el periodo de seguimiento (10 años) o abandonos	Variable cuantitativa continua calculada en meses	
Supervivencia específica (SE)	En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última revisión En los pacientes fallecidos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte por causa del cáncer de laringe avanzado Censura: vivos al finalizar el periodo de seguimiento (10 años), abandonos o muerte por otras causas	Variable cuantitativa continua calculada en meses	
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)	En los pacientes vivos sin enfermedad: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última revisión En los pacientes con enfermedad: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la aparición de recidiva o persistencia tumoral, o por muerte debido al cáncer de laringe avanzado Censura: vivos libres de enfermedad al finalizar el periodo de seguimiento (10 años), abandonos o muerte por otras causas	Variable cuantitativa continua calculada en meses	
Supervivencia de laringe preservada (SLP)	En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última revisión En los pacientes con laringe preservada:	Variable cuantitativa continua calculada en meses	

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Categorías
	<p>tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta cirugía de rescate, independientemente de su función; o por muerte debida al cáncer de laringe avanzado</p> <p>Censura: vivos con laringe preservada al finalizar el periodo de seguimiento (10 años), abandonos o muerte por otras causas</p>		
Supervivencia de laringe funcionante (SLF)	<p>En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última revisión</p> <p>En los pacientes con laringe funcionante: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la aparición de disfunción laríngea o por muerte debido al cáncer de laringe avanzado</p> <p>Se tomarán como criterios los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Traqueotomía permanente de más de 2 años ○ Uso de SNG permanente o gastrostomía ○ Cirugía de rescate <p>Censura: vivos con laringe funcionante al finalizar el periodo de seguimiento (10 años), abandonos o muerte por otras causas</p>	Variable cuantitativa continua calculada en meses	
Supervivencia tras laringectomía (STL)	<p>En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de cirugía hasta la fecha de última revisión</p> <p>En los pacientes fallecidos: tiempo transcurrido desde la fecha de cirugía hasta la muerte por cualquier causa</p> <p>Censura: vivos al finalizar el periodo de seguimiento (10 años) o abandonos</p>	Variable cuantitativa continua calculada en meses	

2.3. Análisis estadístico

El análisis se realizará por intención de tratar, por lo que también están incluidos los pacientes que no completaron el tratamiento prescrito por diferentes motivos como progresión, toxicidad o comorbilidades.

Mediante los programas Microsoft Excel y IBM SPSS Statistics versión 22 se realizará una estadística descriptiva general y el análisis específico correspondiente.

El análisis bivalente se realizará de manera global y estratificada por estadios. Se utilizarán tablas de contingencia y se realizará la prueba de χ^2 de Pearson para determinar el grado de asociación de dos variables cualitativas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Asimismo, se realizará análisis de regresión logística bivariada y/o riesgo relativo para cohortes con la finalidad de medir la magnitud de las diferencias encontradas.

El análisis de supervivencia global, específica, libre de enfermedad y de laringe funcional se realizará de manera global y estratificada por estadios y T patológica, mediante el diseño de curvas de Kaplan-Meier y se valorará la relación entre el tratamiento inicial recibido y el tiempo hasta la aparición del evento de estudio. Mediante la prueba Log-Rank, se determinará si existen diferencias estadísticamente significativas de la distribución de la supervivencia por factor estudiado; y mediante regresión de Cox se estimará la magnitud de las diferencias encontradas.

Finalmente, se realizará un análisis de regresión de Cox multivariante para las variables supervivencia global, supervivencia específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia tras laringectomía, con la finalidad de identificar y controlar posibles variables de confusión.

3. Limitaciones del estudio

Este estudio ha presentado las limitaciones de todo estudio retrospectivo, tales como el sesgo de información, en especial de variables que no siempre aparecen reflejadas con la misma exactitud en las historias clínicas; y sesgo de selección, pues nuestra muestra ha sido todas las historias disponibles con información suficiente para hacer el análisis correspondiente y no se ha realizado aleatorización.

4. Aspectos éticos de la investigación

El estudio se llevará a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones en seres humanos según la Declaración de Helsinki de 1964, actualizada en Seúl en 2008, y las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas del año 2002. Se garantizará la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Esto se llevará a cabo tratando los datos de una manera anónima mediante la codificación de los pacientes al introducirlos en la base de datos informatizada, de manera que solo sean identificables por los investigadores. La información podrá ser requerida por el Comité de Ética en Investigación o por la autoridad sanitaria pertinente.

Asimismo, el presente estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío (anexo 1).

VI. RESULTADOS

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

1.1. Características de los pacientes

1.1.1. Edad

La media de edad de la población estudiada fue de 60,68; la mediana fue 61; los valores mínimo y máximo fueron 31 y 89 respectivamente. A continuación, se muestran las frecuencias y porcentajes por grupos de edad.

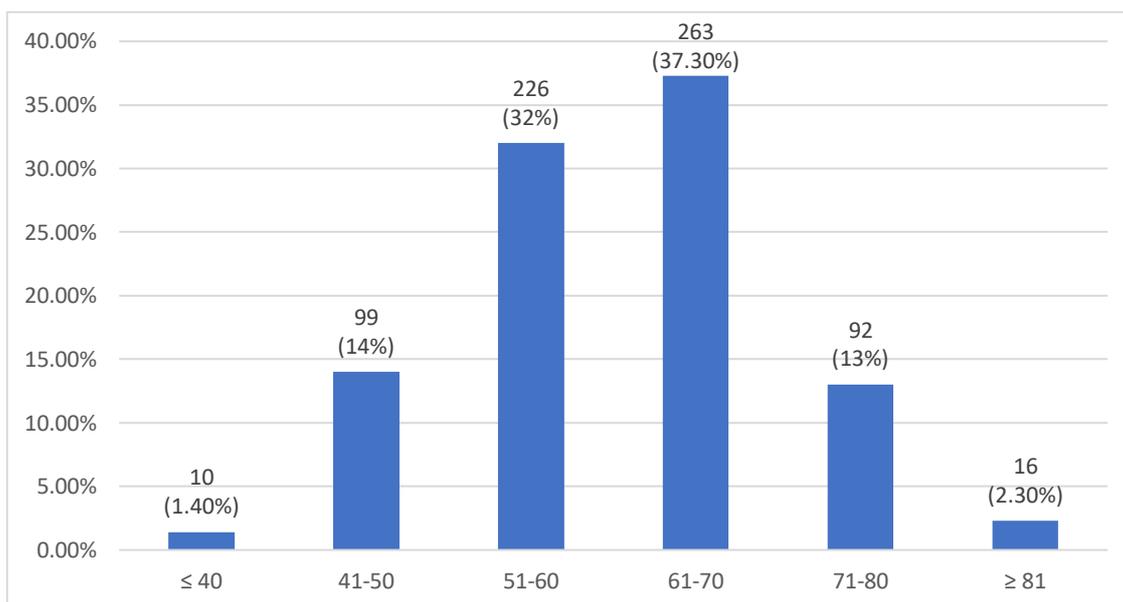


Gráfico 2. Distribución por grupos de edad

1.1.2. Sexo

La población fue mayoritariamente masculina, constituyendo el 95 % con 608 pacientes, mientras que las mujeres fueron 32 (5 %).

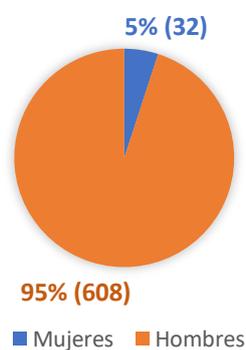


Gráfico 3. Distribución por sexo

1.2. Características del tumor

1.2.1. Localización

La localización de los tumores laríngeos fue de la siguiente manera: 300 fueron supraglóticos (47 %), 216 glóticos (34 %), 107 transglóticos (16 %) y 17 subglóticos (3 %).

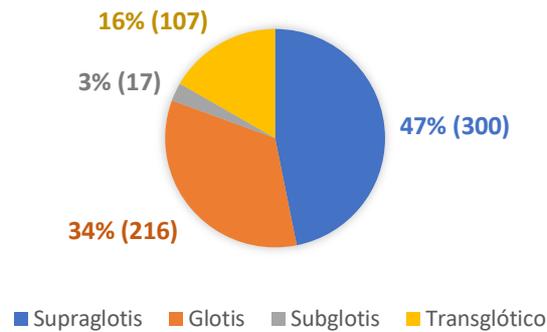


Gráfico 4. Sublocalización de carcinoma escamoso laríngeo

1.2.2. T tumoral

Del total de la muestra estudiada, 471 (74 %) casos fueron clasificados como T3 y 169 (26 %) como T4.

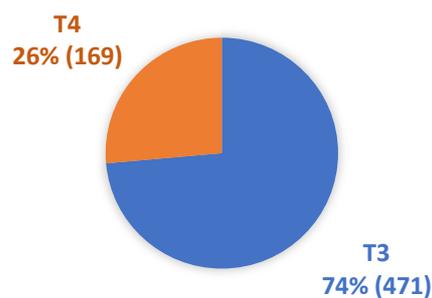


Gráfico 5. Pacientes clasificados según T tumoral

1.2.3. N tumoral

La mayoría de los casos de la población estudiada fueron clasificados como N0, 469 (73 %), 68 (11 %) como N1, 82 como N2 (13 %) y 21 (3 %) como N3.

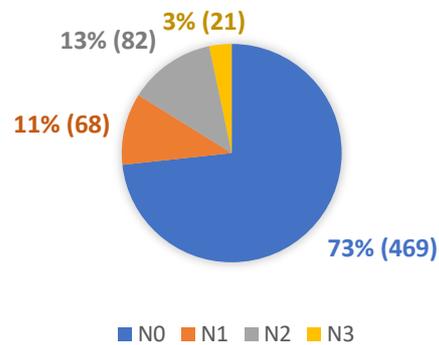


Gráfico 6. Pacientes clasificados según N tumoral

1.2.4. Estadio

1.2.4.1. Frecuencias

La distribución de los pacientes clasificados por estadios fue de 406 (63 %) para estadio III y de 234 (37 %) para estadio IV.

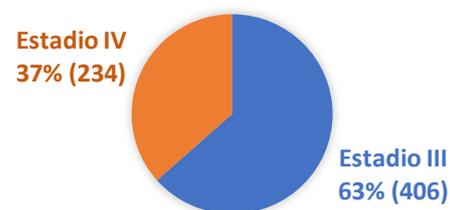


Gráfico 7. Pacientes clasificados según estadio tumoral

1.2.4.2. Supervivencia por estadios

Se realizó un análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier comparando los estadios tumorales III y IV. La mediana de supervivencia del total de la muestra fue de 108 meses. Se observa en la gráfica que el estadio IV tiene claramente una peor supervivencia.

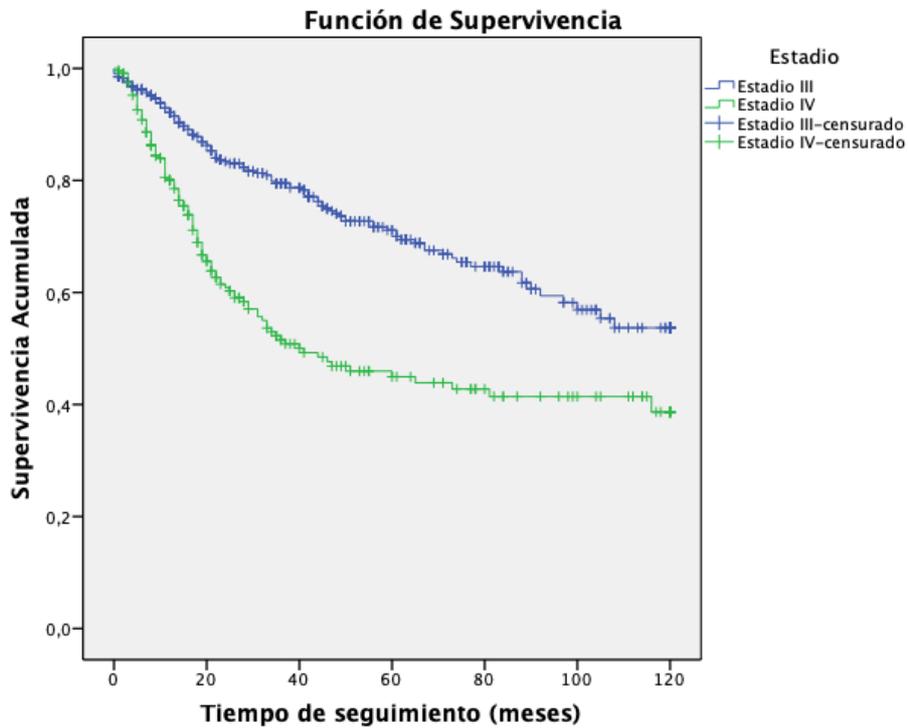


Gráfico 8. Supervivencia global según estadio

1.2.5. Grado de diferenciación histológica

Del total de la muestra, en 258 casos se pudo rescatar la información de grado de diferenciación histológica. De estos, 115 casos (45 %) correspondían a carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado (CEMD), 69 (26 %) a carcinoma epidermoide poco diferenciado (CEPD), 59 (23 %) a carcinoma epidermoide bien diferenciado (CEBD) y 15 (6 %) a carcinoma epidermoide (CE) no especificado.

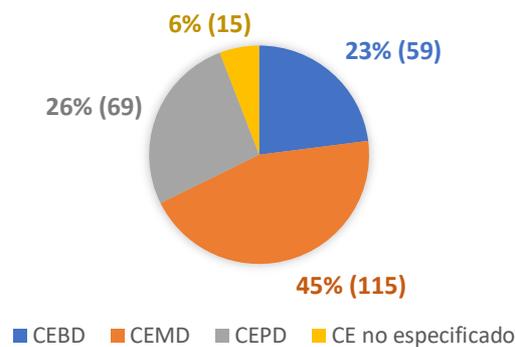


Gráfico 9. Clasificación histopatológica del grado de diferenciación tumoral

1.3. Características del tratamiento

1.3.1. Tratamiento inicial recibido

El tratamiento inicial con intención curativa tanto quirúrgico como de preservación de órgano no quirúrgico fue de 485 (76 %) para cirugía con o sin vaciamiento cervical con o sin RT complementaria según el caso; en tanto que 155 casos (24 %) fueron tratados mediante QTRT en el protocolo de preservación de órgano antes mencionado.

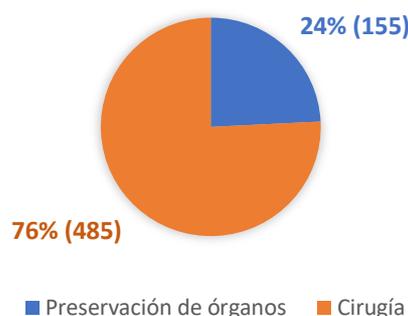


Gráfico 10. Distribución de pacientes según esquema de tratamiento inicial empleado

1.3.1.1. Tratamiento inicial recibido. Estratificado por estadios y T tumoral

Se realizó una estratificación por estadios y T tumoral para observar la distribución del tratamiento inicial en cada una de las categorías clasificadas.

De 406 pacientes clasificados en estadio III, 106 (26,1 %) fueron sometidos a protocolo de preservación de órgano no quirúrgico y 300 (73,9 %) recibieron tratamiento quirúrgico. Asimismo, de 234 pacientes clasificados como estadio IV, 49 (20,9 %) fueron sometidos a protocolo de preservación de órgano no quirúrgico y 185 (79,1 %) fueron tratados con cirugía.

De 471 pacientes clasificados como T3, 131 (27,8 %) fueron sometidos a protocolo de preservación de órgano no quirúrgico y 340 (72,2 %) recibieron tratamiento quirúrgico. Asimismo, de 169 pacientes clasificados como T4, 24 (14,2 %) fueron sometidos a protocolo de preservación de órgano no quirúrgico y 145 (85,8 %) fueron tratados con cirugía.

Tabla 19. Tratamiento recibido. Estratificado por estadio y T tumoral

Estratificación	Preservación de órgano	Cirugía	Total
Estadio III	106 (26,1 %)	300 (73,9 %)	406
Estadio IV	49 (20,9 %)	185 (79,1 %)	234
T3	131 (27,8 %)	340 (72,2 %)	471
T4	24 (14,2 %)	145 (85,8 %)	169

1.3.2. Traqueotomía previa

Previo al inicio del tratamiento definitivo, ya fuera con preservación de órgano no quirúrgica o cirugía, algunos pacientes requirieron traqueotomía para asegurar una adecuada vía aérea. Del total de la muestra estudiada 182 pacientes (28 %) necesitaron traqueotomía.

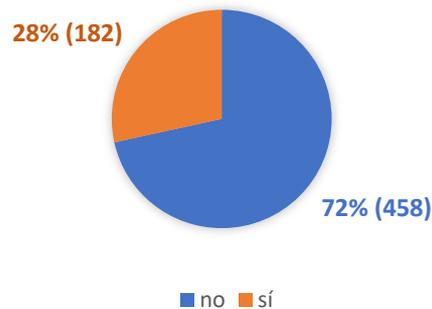


Gráfico 11. Traqueotomía previa al inicio del tratamiento definitivo

1.4. Evolución de los pacientes

1.4.1. Segundo primario

Durante la evolución y el seguimiento de los pacientes muchos desarrollaron un segundo tumor primario. De 258 casos en los que se pudo recoger este dato se observaron 57 (22 %) con segundos primarios.

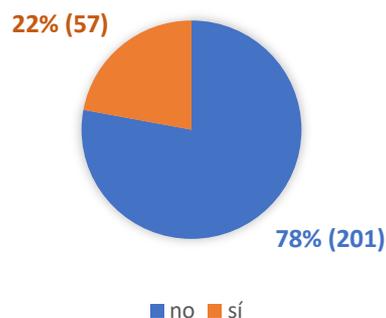


Gráfico 12. Incidencia de segundos tumores primarios en cáncer de laringe avanzado

1.4.2. Localización de segundos primarios

Se reportaron en la serie 57 casos de tumores segundos primarios. La distribución de estos tumores fue de la siguiente manera: el carcinoma pulmonar con 26 casos (45,6 %) fue el más frecuente, seguido por otros cánceres de cabeza y cuello con 11 casos (19,3 %), tumores de origen digestivo con 8 casos (14 %), tumores múltiples con 6 casos (10,5 %), vejiga con 2 casos (3,5 %) y otros (7 %).

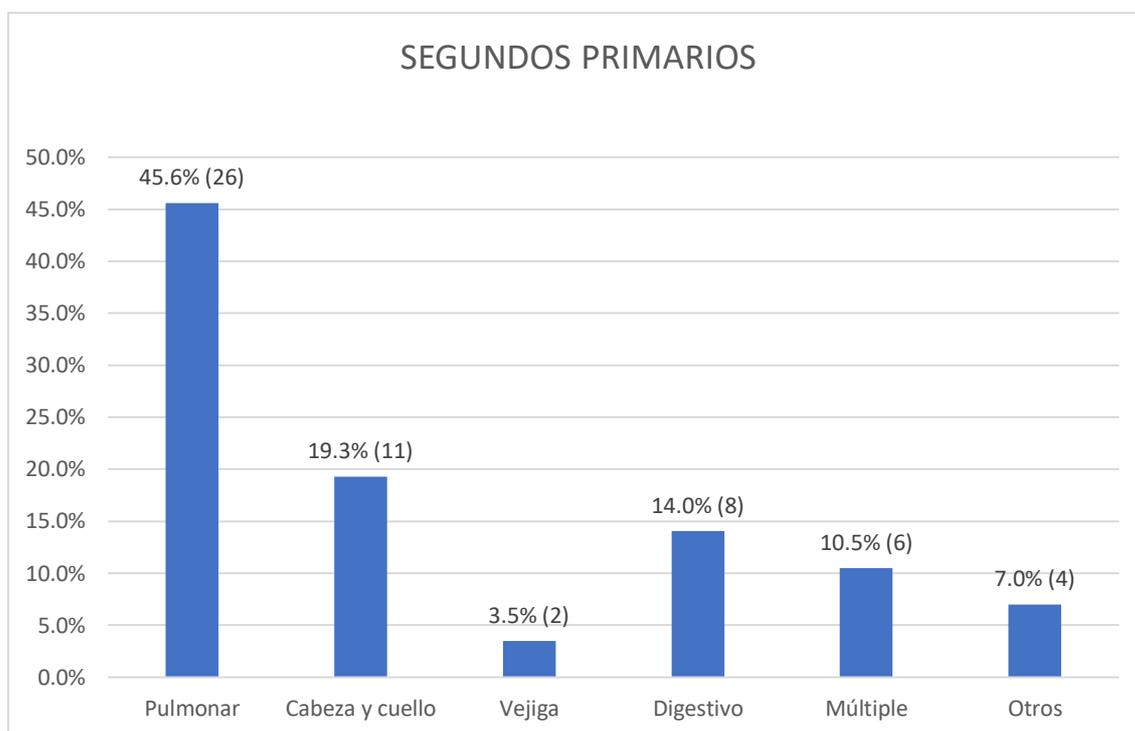


Gráfico 13. Localización de segundos tumores primarios en cáncer de laringe avanzado

2. Análisis según periodo de tiempo observado

La presente población de estudio, 640 pacientes, está constituida por 2 periodos de seguimiento. De 1980 a 2000, previo al inicio generalizado del protocolo de preservación de órgano en nuestro centro hospitalario, donde se recogieron 382 casos fundamentalmente intervenidos mediante laringectomía primaria. Y de 2000 a 2016, constituido por 258 pacientes donde predominantemente se realizó tratamiento con preservación de órgano (155 casos que constituyen el 60 %) que tratamiento quirúrgico (103 pacientes).

Se realizó un análisis de supervivencia de ambos grupos de tratamiento donde se puede observar que existe una menor supervivencia en el periodo de tiempo de 2000 a 2016 con respecto al de 1980 a 2000, como se puede apreciar en la gráfica y tabla a continuación. La mediana de seguimiento fue de 108 meses.

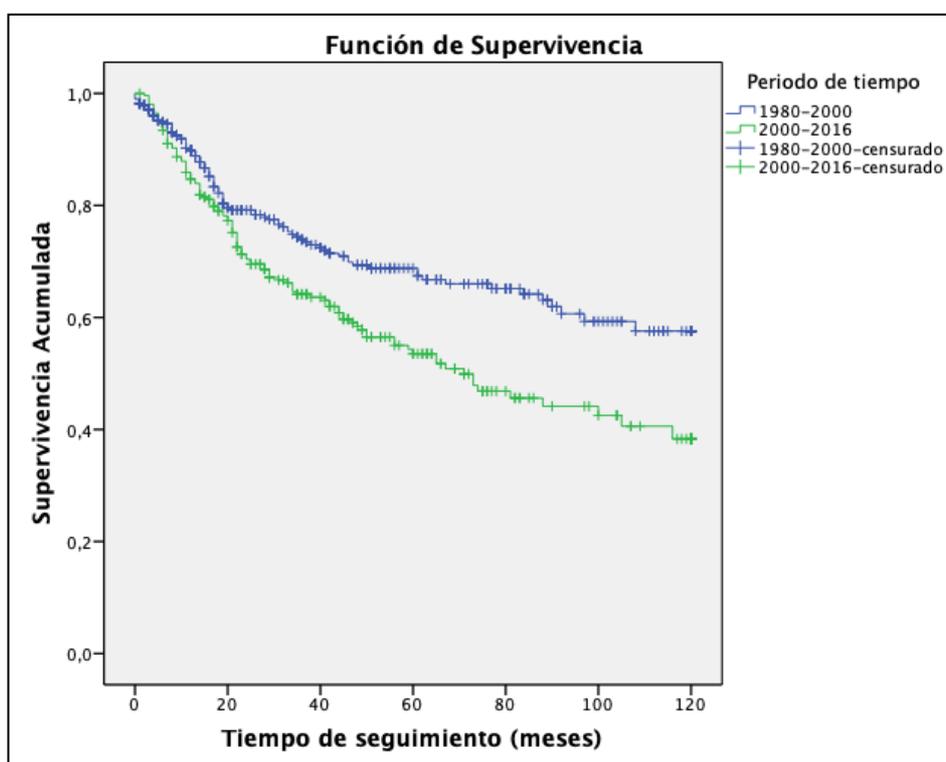


Gráfico 14. Supervivencia global según periodo de tiempo

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de Log-Rank ($p < 0,05$) y se evidenció una diferencia proporcional a favor del periodo 1908-2000 a los 2, 5 y 10 años:

Tabla 20. Supervivencia global y periodo de tiempo. Prueba de Log-Rank

Periodo de seguimiento	Supervivencia global			Test de Log-Rank (valor p)
	2 años	5 años	10 años	
1980-2000	79,2 %	68,8 %	57,6 %	0,001
2000-2016	71,3 %	53,5 %	38,3 %	

3. Análisis de mortalidad

3.1. Mortalidad global y tratamiento inicial

Se observa en el estudio que, de la muestra total de 640, fallecieron 212 (33,1 %), en tanto que estuvieron vivos al final del seguimiento 428 (66,9 %).

Del total de pacientes sometidos a preservación de órgano (155 casos) falleció el 54,2 % (84), y vivos al finalizar el periodo fueron el 45,8 % (71).

En el brazo quirúrgico de 485 pacientes el 26,4 % (128) falleció, en tanto que el 73,6 % (357) se encontraron vivos al finalizar el periodo de seguimiento.

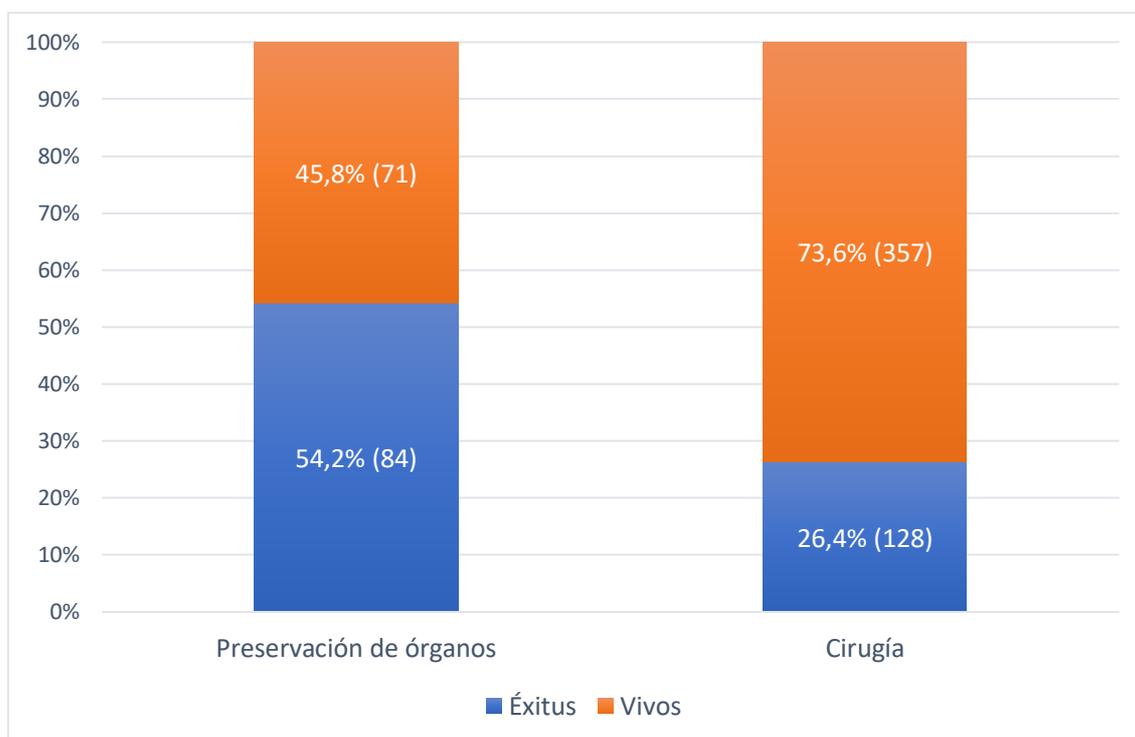


Gráfico 15. Mortalidad global entre los distintos esquemas terapéuticos

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,0005$; $RR = 2,053$), y muestran que el tratamiento con preservación de órgano tiene 2,053 veces más riesgo de mortalidad global que el tratamiento quirúrgico como se muestra a continuación.

Tabla 21. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para mortalidad global

Test de χ^2 (valor p)	Riesgo relativo para cohortes	Intervalo de confianza
0,0005	2,053	1,669-2,527

3.1.1. Mortalidad global y tratamiento inicial. Estratificados por estadio y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en la siguiente tabla, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de mortalidad global en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$; $RR = 2,7$), estadio IV ($p = 0,001$; $RR = 1,66$), T3 ($p = 0,0005$; $RR = 2,38$) y T4 ($p = 0,003$; $RR = 1,87$). La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de mortalidad para todas las categorías.

Tabla 22. Mortalidad global. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	Tratamiento inicial	Mortalidad global		Total	Valor p	Riesgo relativo	IC
		Exitus	Vivos				
Estadio III	Preservación de órgano	52 (49,1 %)	54 (50,9 %)	106	0,0005	2,676	1,967- 3,640
	Cirugía	55 (18,3 %)	245 (81,7 %)	300			
Estadio IV	Preservación de órgano	32 (65,3 %)	17 (34,7 %)	49	0,001	1,655	1,262- 2,170
	Cirugía	73 (39,5 %)	112 (60,5 %)	185			
T3	Preservación de órgano	67 (51,1 %)	64 (48,9 %)	131	0,0005	2,382	1,831- 3,100
	Cirugía	73 (21,6 %)	267 (78,5 %)	340			
T4	Preservación de órgano	17 (70,8 %)	7 (29,2 %)	24	0,003	1,867	1,342- 2,599
	Cirugía	55 (37,9 %)	90 (62,1 %)	145			

3.2. Mortalidad específica y tratamiento inicial

La mortalidad total por enfermedad fue de 144 (22,5 %), en tanto que 496 (77,5 %) estuvieron vivos o fallecieron por otras causas al finalizar el periodo de seguimiento.

Del total de pacientes sometidos a preservación de órgano (155 casos) falleció por muerte específica el 34,2 % (54), en tanto que vivos o fallecidos por otras causas al finalizar el periodo fueron el 65,2 % (101).

En el brazo quirúrgico de 485 pacientes, el 18,6 % (90) falleció por muerte específica, en tanto que el 81,4 % (395) se encontraron vivos o fallecidos por otras causas al finalizar el periodo de seguimiento.

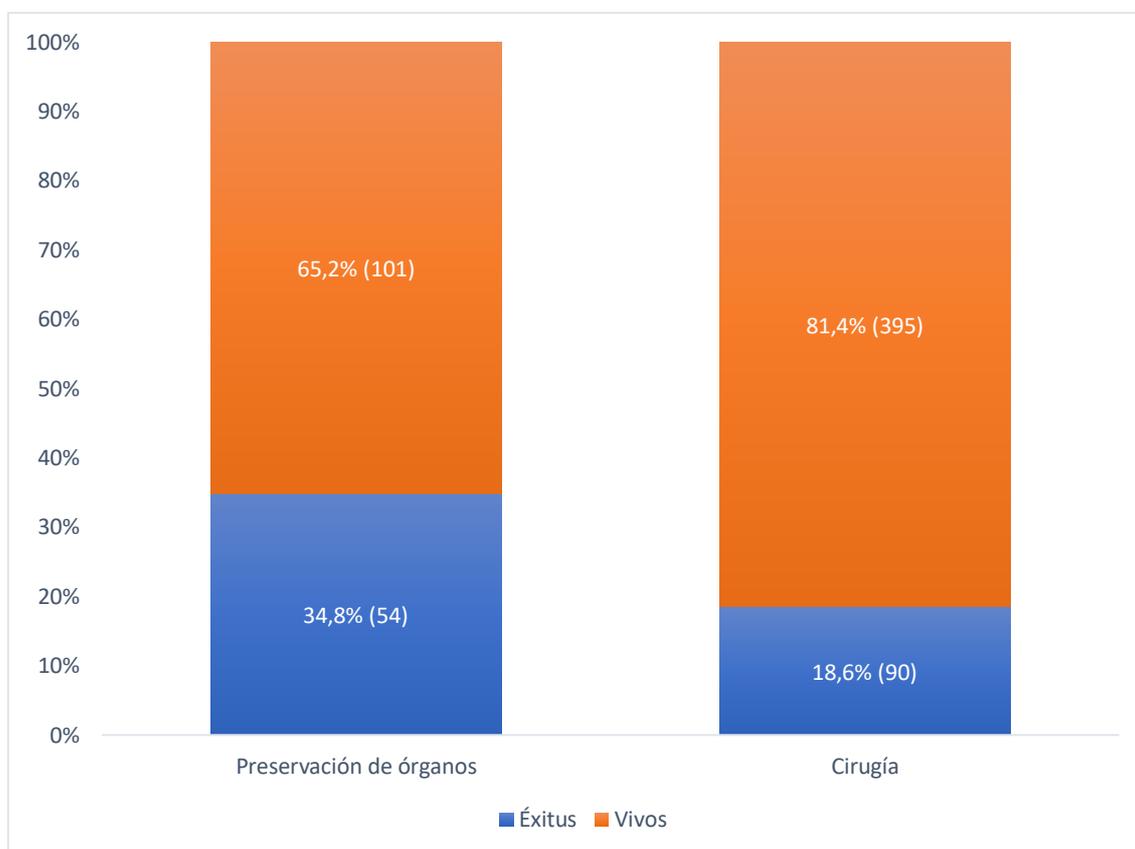


Gráfico 16. Mortalidad específica entre los distintos esquemas terapéuticos

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$; $RR = 1,877$), y muestran que el tratamiento con preservación de órgano tiene 1,87 veces más riesgo de mortalidad específica que el tratamiento quirúrgico como se muestra a continuación.

Tabla 23. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para mortalidad específica

Test de χ^2 (valor p)	Riesgo relativo para cohortes	Intervalo de confianza
0,000024	1,877	1,412-2,496

3.2.1. Mortalidad específica y tratamiento inicial. Estratificados por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en la siguiente tabla, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de mortalidad global en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$; $RR = 3,3$) y T3 ($p = 0,0005$; $RR = 2,6$). La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de mortalidad para los estadios III y los tumores T3.

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y en los tumores T4 hay un menor porcentaje de mortalidad específica para el grupo quirúrgico, pero que no es estadísticamente

significativo, probablemente por la poca potencia estadística, ya que un reducido número de pacientes T4 (24 casos) ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano.

Tabla 24. Mortalidad específica. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	Tratamiento inicial	Mortalidad específica		Total	Valor <i>p</i>	Riesgo relativo	IC
		Exitus	Vivos				
Estadio III	Preservación de órgano	36 (34,0 %)	70 (66,0 %)	106	0,0005	3,396	2,207- 5,226
	Cirugía	30 (10,0 %)	270 (90,0 %)	300			
Estadio IV	Preservación de órgano	18 (36,7 %)	31 (63,3 %)	49	0,570	1,133	0,743- 1,728
	Cirugía	60 (32,4 %)	125 (67,6 %)	185			
T3	Preservación de órgano	45 (34,4 %)	86 (65,6 %)	131	0,0005	2,654	1,846- 3,818
	Cirugía	44 (12,9 %)	294 (87,1 %)	340			
T4	Preservación de órgano	9 (37,5 %)	15 (62,5 %)	24	0,576	1,291	1,342- 2,599
	Cirugía	46 (31,7 %)	99 (68,3 %)	145			

3.3. Mortalidad competitiva y tratamiento inicial

La mortalidad competitiva o mortalidad por otras causas diferentes a la enfermedad de base fue de 68, que constituye el 10,6 % del total de la muestra y el 32 % del total de mortalidad global. Del total de la muestra estudiada, 144 muertes (22,5 %) se debieron al cáncer de laringe avanzado, en tanto que vivos fueron 428 (66,9 %).

Del total de pacientes sometidos a preservación de órgano (155 casos), falleció por muerte competitiva el 19 % (30 casos), en tanto que fallecidos por enfermedad al finalizar el periodo fueron el 35 % (54 casos) y vivos el 46 % (71 casos).

En el grupo quirúrgico de 485 pacientes, el 8 % (38 casos) falleció por muerte competitiva, en tanto que el 18 % (90 casos) falleció por enfermedad y el 74 % (357 casos) se encontraron vivos al finalizar el periodo de seguimiento.

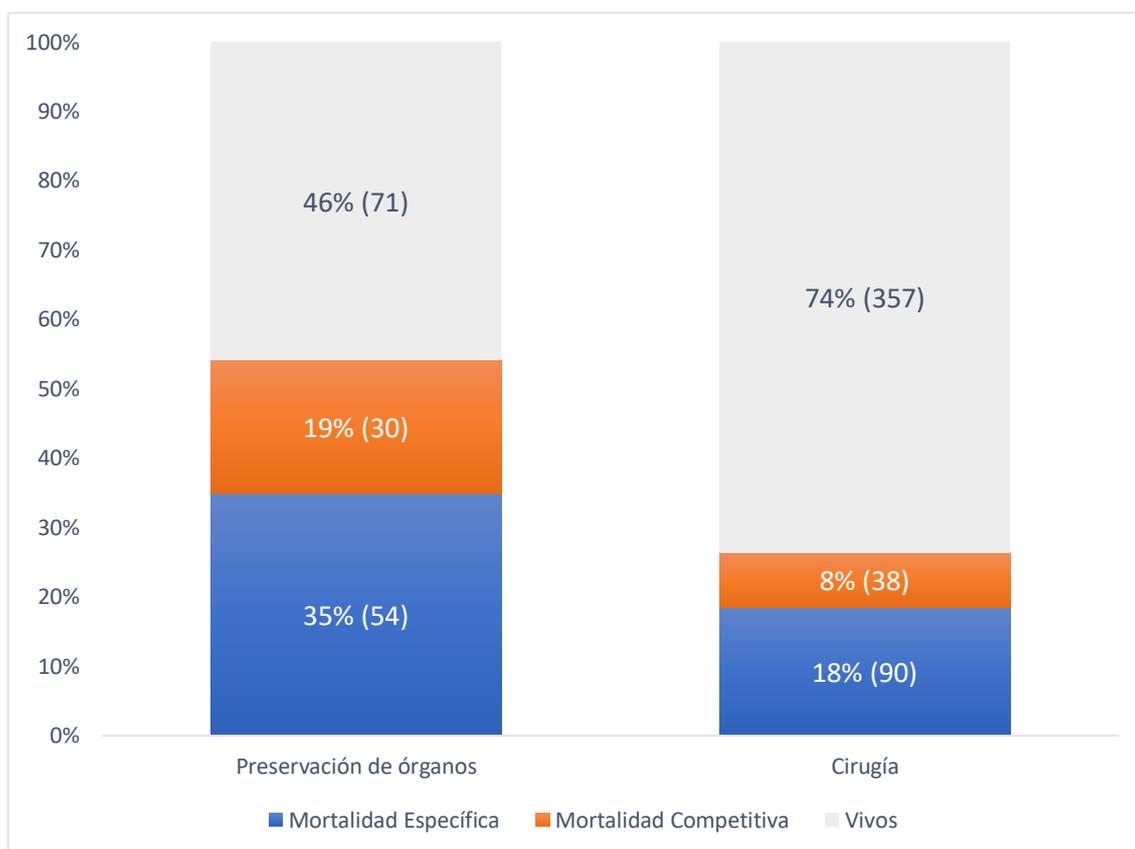


Gráfico 17. Mortalidad competitiva entre los distintos esquemas de tratamiento

Las diferencias observadas en mortalidad competitiva fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$; RR = 2,47), y muestran que el tratamiento con preservación de órgano tiene 2,5 veces más riesgo de mortalidad competitiva que el tratamiento quirúrgico como se muestra a continuación.

Tabla 25. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para mortalidad competitiva

Test de χ^2 (valor p)	Riesgo relativo para cohortes	Intervalo de confianza
0,0005	2,470	1,586-3,84

4. Efectividad del tratamiento

4.1. Progresión de la enfermedad y tratamiento inicial

En 258 pacientes en los que se pudo recoger el número de casos, la incidencia de recidiva o progresión de la enfermedad tras tratamiento fue de 136 (50,4 %), en tanto que 122 (49,6 %) presentaron un control libre de enfermedad hasta el final del seguimiento.

En el grupo no quirúrgico de 155 casos, el 63,9 % (99) presentó recidiva o progresión de la enfermedad, en tanto que el 36,1 % (56) se encontró libre de enfermedad tras finalizar el seguimiento.

En el grupo quirúrgico de 103 pacientes, el 30,1 % (31) presentó recidiva o progresión de la enfermedad, en tanto que el 69,9 % (72) se encontró libre de enfermedad al finalizar el periodo de seguimiento.

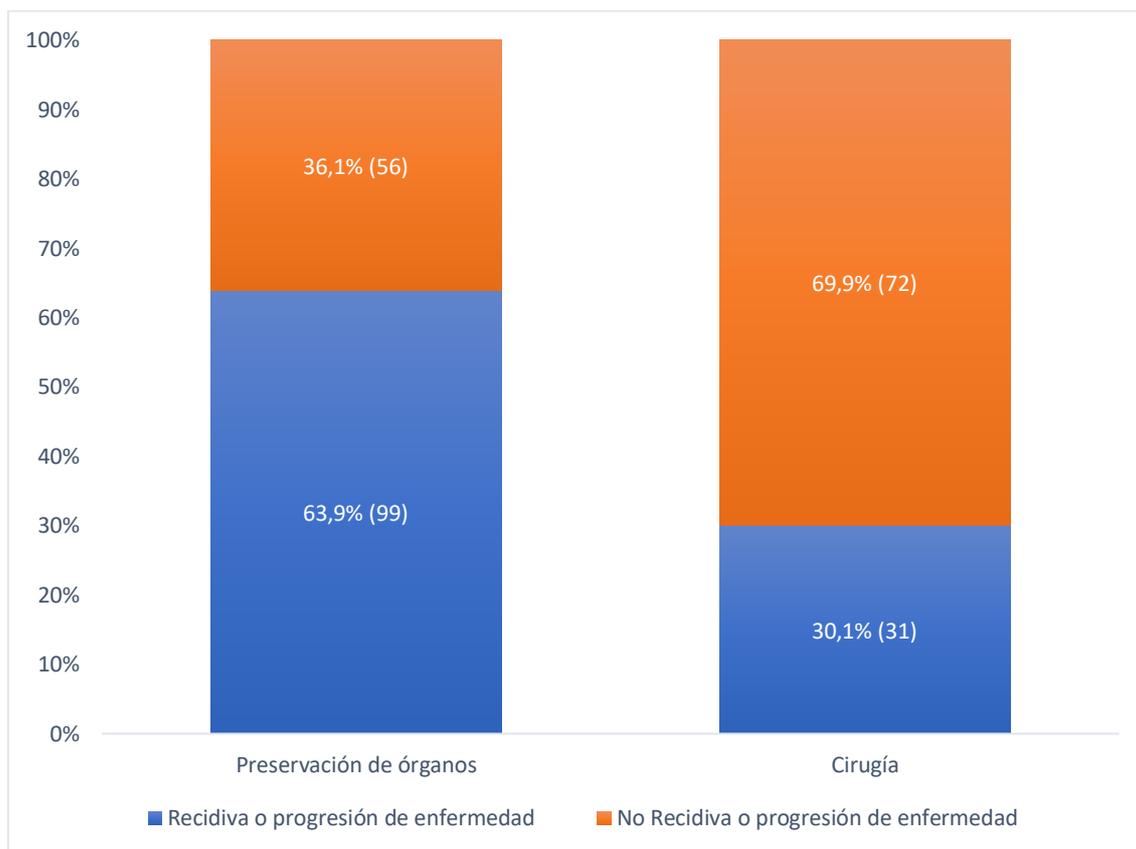


Gráfico 18. Recidiva o progresión de la enfermedad entre los distintos esquemas terapéuticos

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$; RR = 2,122), y muestran que el tratamiento con preservación de órgano tiene 2,1 veces más riesgo de progresión de la enfermedad o recidiva tras finalizar el tratamiento que la cirugía, como se muestra a continuación.

Tabla 26. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para progresión de la enfermedad

Test de χ^2 (valor p)	Riesgo relativo para cohortes	Intervalo de confianza
0,0005	2,122	1,497-2,820

4.1.1. Progresión de la enfermedad y tratamiento inicial. Estratificado por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de progresión y/o recidiva de la enfermedad en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$; $RR = 2,1$), estadio IV ($p = 0,001$; $RR = 2,2$), T3 ($p = 0,0005$; $RR = 2,3$) y T4 ($p = 0,008$; $RR = 2,0$). La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de progresión y/o recidiva de la enfermedad para todas las categorías.

Tabla 27. Progresión o recidiva de la enfermedad. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	Tratamiento inicial	Recidiva o progresión de la enfermedad		Total	Valor p	Riesgo relativo	IC
		Exitus	Vivos				
Estadio III	Preservación de órgano	65 (61,3 %)	41 (38,7 %)	106	0,0005	2,126	1,279-3,147
	Cirugía	15 (28,8 %)	37 (71,2 %)	52			
Estadio IV	Preservación de órgano	34 (69,4 %)	15 (30,6 %)	49	0,0005	2,212	1,415-3,457
	Cirugía	16 (31,4 %)	35 (68,6 %)	51			
T3	Preservación de órgano	83 (63,4 %)	48 (36,6 %)	131	0,0005	2,297	1,414-3,373
	Cirugía	16 (27,6 %)	42 (72,4 %)	58			
T4	Preservación de órgano	16 (66,7 %)	8 (33,3 %)	24	0,008	2,000	1,212-3,300
	Cirugía	15 (33,3 %)	30 (66,7 %)	45			

4.2. Laringe preservada

La laringe preservada se define operacionalmente como ausencia de cirugía de rescate independiente del estado final de los pacientes. Del total de 155 pacientes sometidos a tratamiento QTRT, el 60 % (93 casos) preservó la laringe.

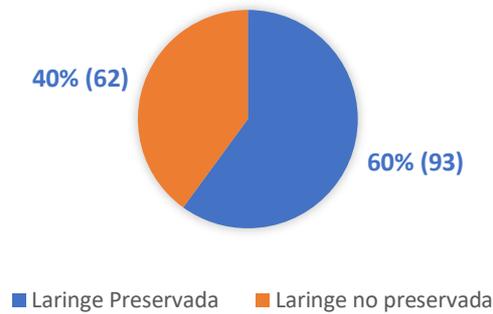


Gráfico 19. Laringe preservada tras preservación de órgano

4.2.1. Vivos y laringe preservada

Si tomamos en cuenta los vivos y *exitus* en aquellos pacientes sometidos a preservación de órgano y que no fueron sometidos a cirugía de rescate, es decir, que preservaron su laringe, encontramos que el 27 % (42 casos) se hallaron vivos y el 33 % (51 casos) falleció al finalizar el periodo de seguimiento.

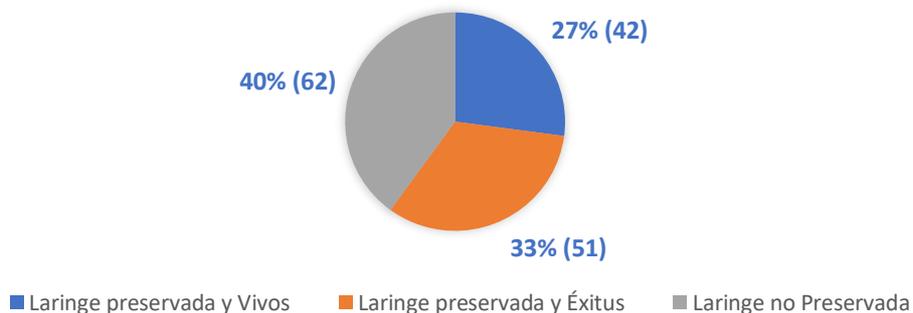


Gráfico 20. Vivos y laringe preservada tras preservación de órgano

4.2.2. Laringe preservada. Estratificado por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral se puede observar los distintos porcentajes de preservación de órgano y cuántos de estos se encuentran vivos y fallecidos. Hay un mayor porcentaje total de laringe preservada en estadio IV y T4, pero si tomamos en cuenta los vivos con laringe preservada este porcentaje es menor respecto al estadio III y T3.

Tabla 28. Laringe preservada. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	Laringe preservada			Laringe no preservada	Total
	Vivos	Exitus	Total		
Estadio III	32 (30,2 %)	25 (23,6 %)	57 (53,8 %)	49 (46,2 %)	106
Estadio IV	10 (20,4 %)	26 (53,1 %)	36 (73,5 %)	36 (26,5 %)	49
T3	38 (29,0 %)	36 (27,5 %)	74 (56,5 %)	57 (43,5 %)	131
T4	4 (16,7 %)	14 (58,3 %)	18 (75 %)	6 (25 %)	24

4.3. Laringe funcionante

Del total de 155 pacientes sometidos a tratamiento QTRT, solo el 26 % (41 casos) presentó una laringe preservada y funcionante. Si tomamos en cuenta solo a los vivos con laringe funcionante, fueron el 19 % (29 casos), y fallecidos con laringe funcionante fueron el 3 % (5 casos).

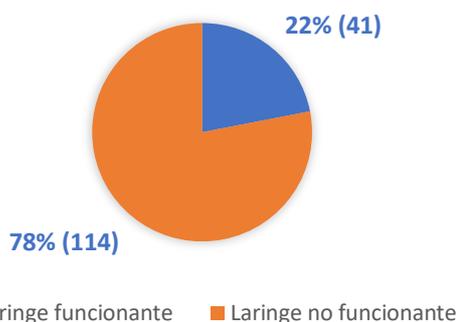


Gráfico 21. Laringe funcionante tras preservación de órgano

4.3.1. Laringe funcionante. Estratificado por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral se puede observar los distintos porcentajes de preservación de órgano funcional, donde se aprecia que este es más alto en el estadio III y T3 que en el estadio IV y T4; 28,3 % vs. 8,2 % y 25,2 % vs. 4,2 % respectivamente. Esta diferencia se hace aún mayor si consideramos solamente a los vivos con laringe funcionante.

Tabla 29. Laringe funcionante. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	Laringe funcionante			Laringe no funcionante	Total
	Vivos	Exitus	Total		
Estadio III	26 (24,5 %)	4 (3,8 %)	30 (28,3 %)	76 (71,7 %)	106
Estadio IV	3 (6,1 %)	1 (2,0 %)	4 (8,2 %)	45 (91,8 %)	49
T3	29 (22,1 %)	4 (3,1 %)	33 (25,2 %)	98 (74,8 %)	131
T4	0 (0 %)	1 (4,2 %)	1 (4,2 %)	23 (95,8 %)	24

4.4. Resultados funcionales globales tras preservación de órgano

Del total de 155 pacientes sometidos a tratamiento QTRT, al finalizar el periodo de seguimiento se encontró que falleció el 54 % (84 casos). De aquellos que se encontraron vivos al finalizar el periodo (71 casos que constituyen el 46 %), el 18 % (28 casos) fue sometido a cirugía de rescate, en tanto que el 26 % mantuvo preservada la laringe y se encontraban vivos al finalizar el periodo. El 22 % (34 casos) tuvo laringe preservada y funcionante, en tanto que el 6 % (9 casos) presentó laringe no funcional.

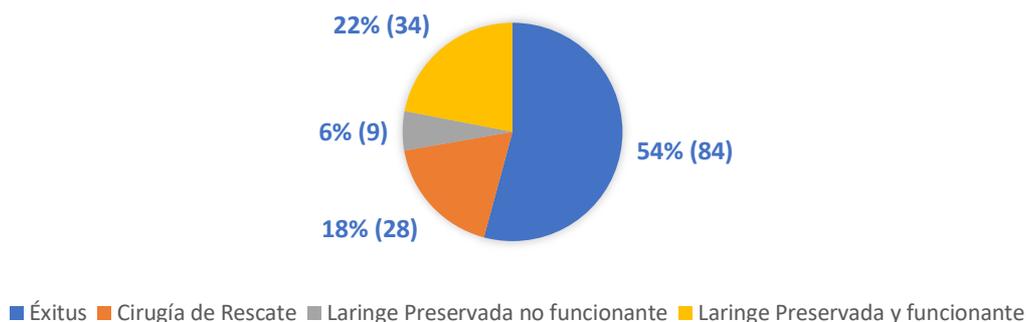


Gráfico 22. Resultados globales funcionales tras preservación de órgano

5. Rescate quirúrgico y fístula faringocutánea (FFC)

5.1. Rescate quirúrgico y evolución

De los pacientes sometidos al protocolo de preservación de órgano, el 41 % (64 casos) fue sometido a cirugía de rescate por persistencia o recidiva tumoral.

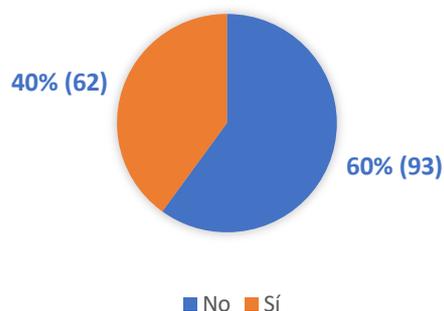


Gráfico 23. Rescate quirúrgico tras protocolo de preservación de órgano

5.1.1. Cirugía de rescate. Estratificada por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral se puede observar los distintos porcentajes de necesidad de rescate quirúrgico, donde se aprecia que este es más alto en el estadio III y T3 que en el estadio IV y T4; 46,2 % vs. 26,5 % y 44,4 % vs. 20,8 % respectivamente.

Tabla 30. Cirugía de rescate. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	No necesitaron cirugía de rescate	Cirugía de rescate	Total
Estadio III	57 (52,8 %)	51 (47,2 %)	106
Estadio IV	36 (73,5 %)	13 (26,5 %)	49
T3	74 (55,6 %)	59 (44,4 %)	131
T4	19 (79,2 %)	5 (20,8 %)	24

5.1.2. Cirugía de rescate y mortalidad global

Los pacientes sometidos a cirugía, tanto como tratamiento primario como de rescate, fueron 547. La mortalidad global de este grupo fue de 162 casos (29,6 %), en tanto que 385 (70,4 %) estuvieron vivos al finalizar el periodo de seguimiento.

Del total de pacientes sometidos a cirugía de rescate (62 casos) falleció el 54,8 % (34 casos), en tanto que vivos al finalizar el periodo fueron el 45,2 % (28 casos).

En el grupo de cirugía primaria de 485 pacientes, el 18,6 % (90) falleció, en tanto que el 73,6 % (357) se encontraron vivos al finalizar el periodo de seguimiento.

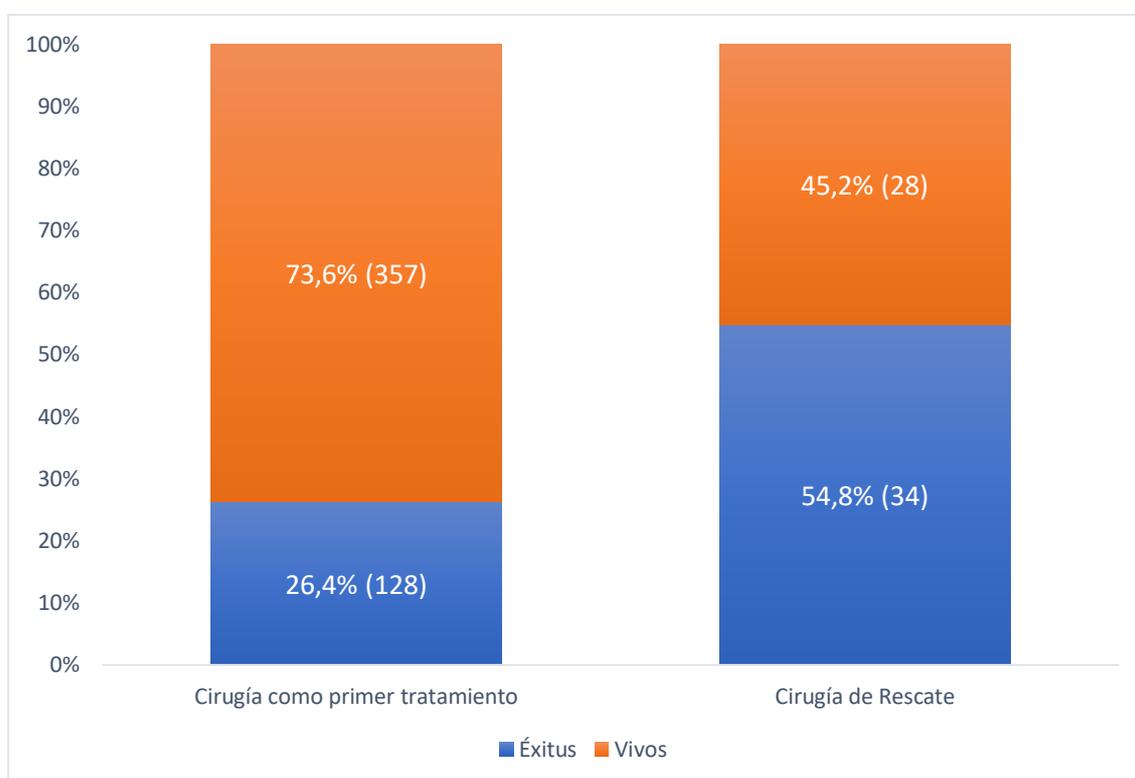


Gráfico 24. Mortalidad global comparativa entre cirugía como primer tratamiento y cirugía de rescate

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$; RR = 2,078), y muestran que la cirugía de rescate tiene 2 veces más riesgo de mortalidad global que el tratamiento quirúrgico primario como se muestra a continuación.

Tabla 31. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para cirugía de rescate y mortalidad

Test de χ^2 (valor p)	Riesgo relativo para cohortes	Intervalo de confianza
0,0005	2,078	1,586-2,723

5.1.2.1. Mortalidad global y cirugía de rescate. Estratificado por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en la siguiente tabla, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de mortalidad global en la cirugía como tratamiento primario con respecto a la cirugía de rescate, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$; RR = 3,2) y T3 ($p = 0,0005$; RR = 2,6).

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y los tumores T4 hay un menor porcentaje de mortalidad para el grupo de cirugía como tratamiento primario pero que no es estadísticamente significativo, probablemente por la poca potencia estadística, ya que un

reducido número de pacientes T4 (5 casos) ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano y a cirugía de rescate.

Tabla 32. Cirugía de rescate y mortalidad. Estratificado por estadio y T tumoral

Estratificación	Tipo de cirugía	Mortalidad global		Total	Valor <i>p</i>	Riesgo relativo	IC
		<i>Exitus</i>	Vivos				
Estadio III	Cirugía como primer tratamiento	55 (18,3 %)	245 (81,7 %)	300	0,0005	3,227	2,218-4,381
	Cirugía de rescate	28 (57,1 %)	21 (42,9 %)	49			
Estadio IV	Cirugía como primer tratamiento	73 (39,5 %)	112 (60,5 %)	185	0,634	1,170	0,633-2,161
	Cirugía de rescate	6 (46,2 %)	7 (53,8 %)	13			
T3	Cirugía como primer tratamiento	73 (21,5 %)	265 (78,5 %)	340	0,0005	2,615	1,924-3,553
	Cirugía de rescate	32 (56,1 %)	25 (43,9 %)	57			
T4	Cirugía como primer tratamiento	55 (37,9 %)	90 (62,1 %)	145	0,925	1,055	0,353-3,148
	Cirugía de rescate	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	5			

5.1.3. Fístula faringocutánea o faringostoma (FFC)

En la serie estudiada se observa que del grupo de cirugía como primer tratamiento (485 casos), el 26,4 % (128 casos) desarrolló fístula faringocutánea o faringostoma tras la intervención.

Por otro lado, en el grupo de cirugía de rescate (62 casos) se observa una incidencia de fístulas faringocutáneas mucho más alta, del 43,5 % (27 casos).

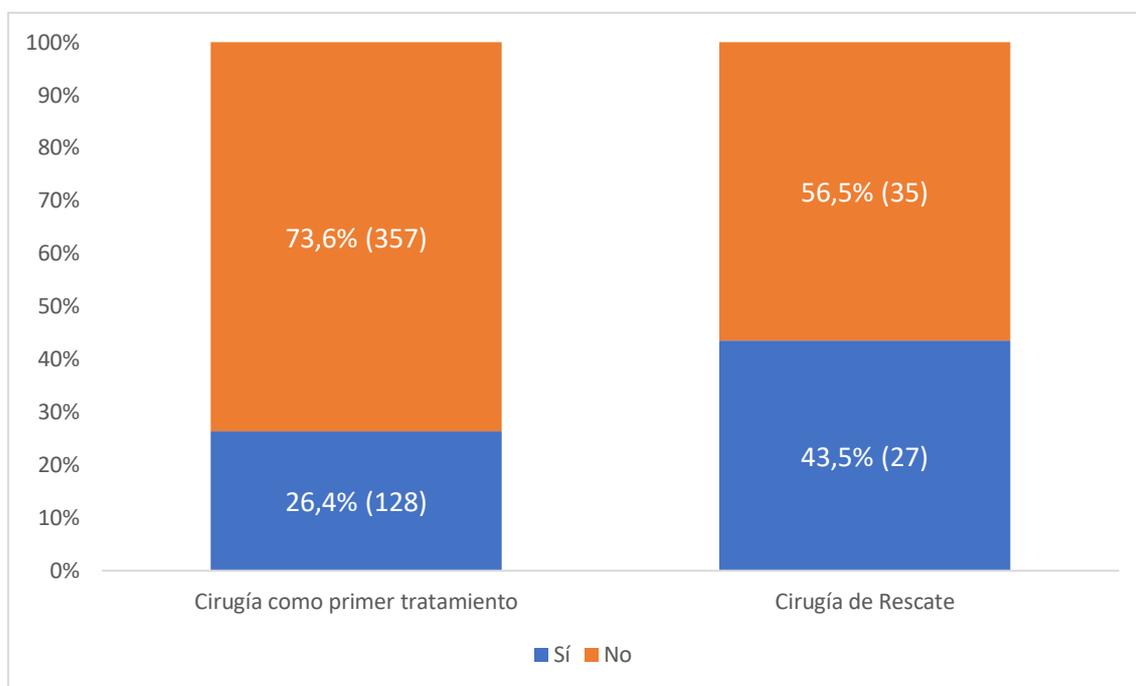


Gráfico 25. Incidencia de FFC en cirugía primaria vs. cirugía de rescate

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$; RR = 1,65), y muestran que la cirugía de rescate tiene 1,7 veces más riesgo de desarrollar FFC que el tratamiento quirúrgico primario como se muestra a continuación.

Tabla 33. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para cirugía de rescate y FFC

Test de χ^2 (valor p)	Riesgo relativo para cohortes	Intervalo de confianza
0,005	1,650	1,198-2,272

5.1.3.1. Fístula faringocutánea o faringostoma (FFC). Estratificado por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de FFC en la cirugía como tratamiento primario con respecto a la cirugía de rescate, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,002$; RR = 1,76) y T3 ($p = 0,002$; RR = 1,75).

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y los tumores T4 hay un menor porcentaje de FFC para el grupo de cirugía como tratamiento primario pero que no es estadísticamente significativo, probablemente por la poca potencia estadística, ya que un reducido número de pacientes T4 (5 casos) ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano y a cirugía de rescate.

Tabla 34. Cirugía de rescate y FFC. Estratificado por estadio y T tumoral

Estratificación	Tipo de cirugía	FFC		Total	Valor <i>p</i>	Riesgo relativo	IC
		No	Sí				
Estadio III	Cirugía como primer tratamiento	220 (73,2 %)	80 (26,7 %)	300	0,002	1,760	1,238- 2,503
	Cirugía de rescate	26 (53,1 %)	23 (46,9 %)	49			
Estadio IV	Cirugía como primer tratamiento	137 (74,1 %)	48 (25,9 %)	185	0,702	1,186	0,506- 2,777
	Cirugía de rescate	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)	13			
T3	Cirugía como primer tratamiento	248 (72,9 %)	92 (27,1 %)	340	0,002	1,751	1,074- 1,788
	Cirugía de rescate	30 (52,6 %)	27 (47,4 %)	57			
T4	Cirugía como primer tratamiento	109 (75,2 %)	36 (24,8 %)	145	0,201	1,271	1,024- 1,578
	Cirugía de rescate	5 (100,0 %)	0	5			

5.1.3.2. Tiempo de cierre de FFC

Tiempo de cierre se define como el tiempo de seguimiento desde la fecha de diagnóstico de FFC hasta la fecha de cierre con tratamiento conservador, cierre mediante reconstrucción microvascular; o caso contrario hasta la fecha de última revisión, abandono o fallecimiento.

a. Análisis de varianza para muestras independientes

Para estudiar la duración de las FFC en cirugía de rescate vs. cirugía primaria se realiza inicialmente un análisis de parámetros de centralización donde la media y mediana para cirugía como tratamiento primario fueron de 1,8 y 1,0 meses, respectivamente.

La media y mediana para las FFC tras cirugía de rescate fueron de 4,8 y 2,0 respectivamente.

Tabla 35. Parámetros de centralidad para valorar la duración de FFC

Tiempo de cierre de FFC	Media (meses)	Desviación estándar	Mediana (meses)	Desviación estándar	Valor máximo (meses)
Cirugía como tratamiento primario	1,876	0,428	1,084	0,209	9,7
Cirugía de rescate	4,850	1,245	2,037	0,313	29
Total	3,391	0,693	1,577	0,171	29

Se realizó un análisis de varianzas mediante la prueba Z de Kolmogorov-Simrnov para evaluar si estas diferencias eran estadísticamente significativas, siendo positivo, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 36. Análisis de varianza de duración de FFC

Duración de FFC	Significancia (valor p)	Interpretación
Test de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov	0,0005	Significativo
Test de Levene de igualdad de varianzas	0,005	Significativo
T de Student para muestras independientes	0,31	Existen diferencias estadísticamente significativas
Z de Kolmogorov-Smirnov (N >30)	0,31	Existen diferencias estadísticamente significativas

b. Tiempo de cierre de FFC. Curva de Kaplan-Meier

Se realizó un análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier para describir el comportamiento de las FFC a lo largo del tiempo, en donde se observa que las FFC tras cirugía de rescate tienen una tendencia a durar más y tardar más en cerrarse.

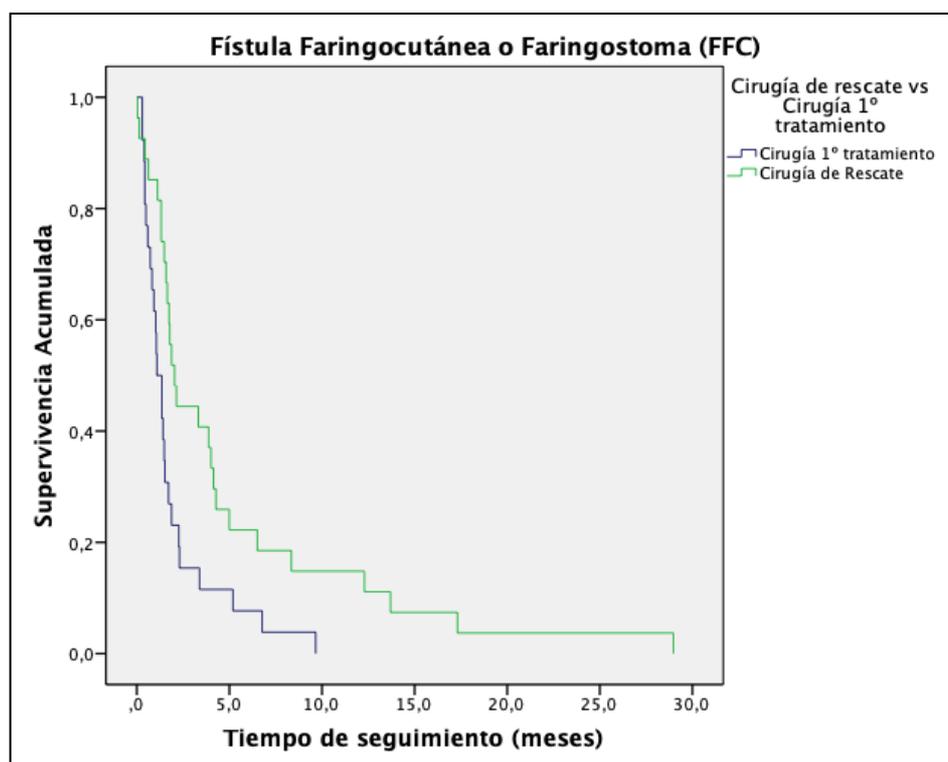


Gráfico 26. Análisis del comportamiento de FFC tras cirugía de rescate vs. cirugía primaria

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,009$), y muestran que las FFC tras cirugía de rescate tienen una tendencia a tardar aproximadamente 2 veces más en cerrarse

que el tratamiento quirúrgico primario, como se muestra a continuación en cada uno de los percentiles.

Tabla 37. Prueba de Log-Rank y percentiles de tiempo de cierre de FFC

Tiempo de cierre (meses)	FFC			Test de Log-Rank (valor p)
	P25	P50	P75	
Cirugía como primer tratamiento	1,873	4,994	1,873	0,009
Cirugía de rescate	1,084	2,037	1,084	

5.1.4. Reconstrucción

Para el análisis de reconstrucción tras aparición de FFC, se consideraron únicamente los casos posteriores al año 2000 (165 laringectomías) en los que se podía corroborar fehacientemente la realización de técnicas de reconstrucción. 103 casos fueron sometidos a cirugía primaria y 62 a cirugía de rescate.

En el grupo de cirugía primaria, de los 103 casos el 75 % no desarrolló FFC y el 25 % (26 casos) sí lo desarrolló. De estos, el 23 % (24 casos) se resolvió mediante tratamiento conservador y solo el 1,9 % (2 casos) necesitó reconstrucción con colgajos microvasculares.

En el grupo de cirugía de rescate, de los 62 pacientes intervenidos solo el 35 % (22 casos) no desarrolló FFC. Del 65 % restante (40 casos) que sí desarrolló FFC, se observó que el 44 % (27 casos) se resolvió con tratamiento conservador y solo el 21 % (13 casos) necesitó reconstrucción con colgajos.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$), y muestran que las FFC tras cirugía de rescate tienen una necesidad de reconstrucción 13,3 veces mayor que aquellas FFC tras tratamiento quirúrgico primario, como se muestra a continuación.

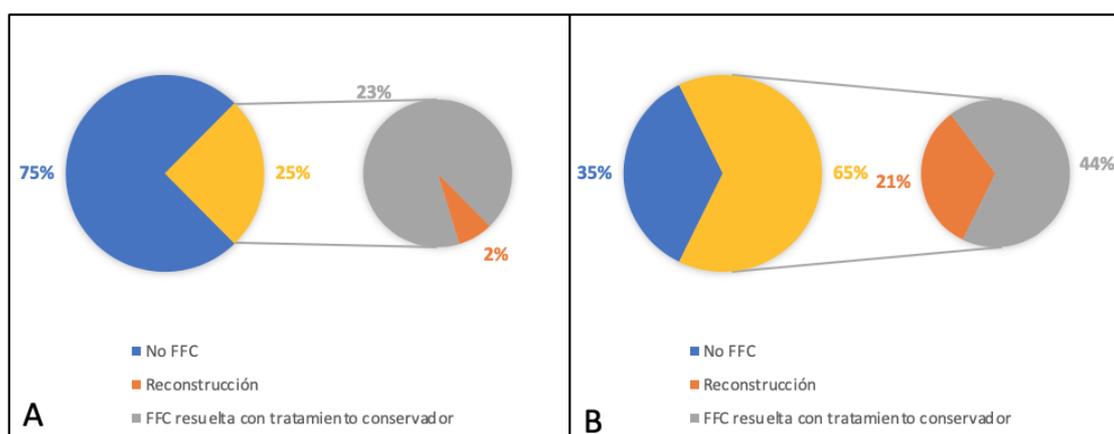


Gráfico 27. Necesidad de reconstrucción tras cirugía. A: cirugía primaria. B: cirugía de rescate

Tabla 38. Prueba de χ^2 y riesgo relativo para necesidad de reconstrucción de FFC tras intervención quirúrgica

Test de χ^2 (valor p)	Riesgo relativo para cohortes	Intervalo de confianza
0,000038	13,398	2,909-61,708

6. Análisis de supervivencia

6.1. Supervivencia global

6.1.1. Serie completa

La supervivencia global de la serie completa diseñada mediante las curvas de Kaplan-Meier fue del 75,1 % a los 2 años, 61,7 % a los 5 años y 48,6 % a los 10 años. Tuvo una mediana de seguimiento de 108 meses.

Los parámetros de supervivencia global son los siguientes:

- En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última revisión.
- En los pacientes fallecidos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.
- Censura: vivos al finalizar el periodo de seguimiento (10 años) o abandonos.

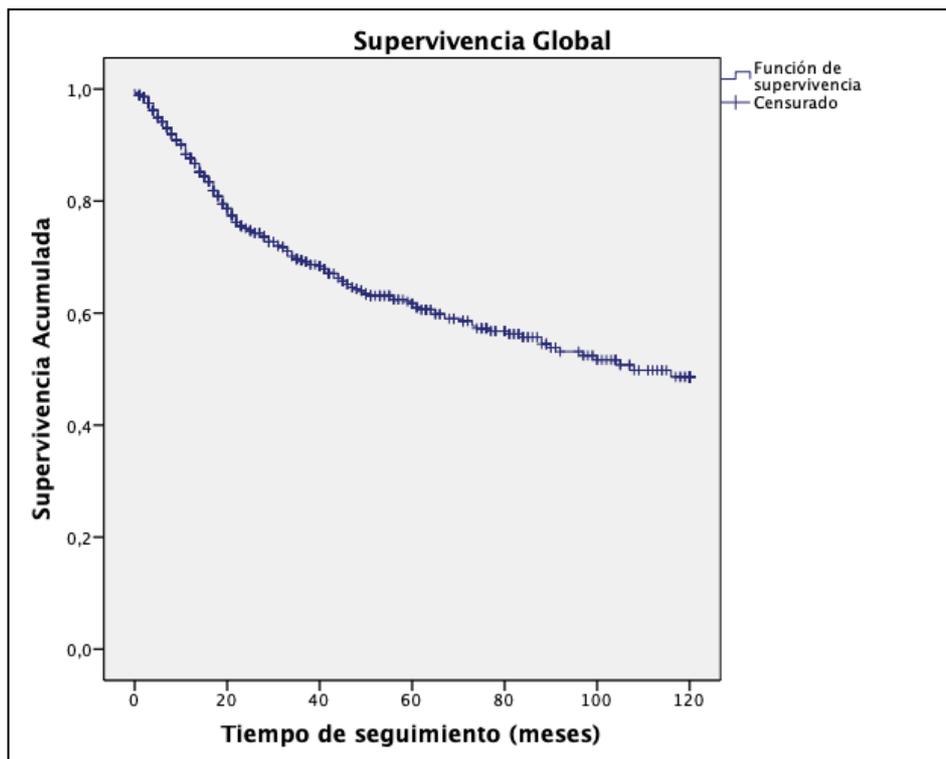


Gráfico 28. Supervivencia global de la serie completa

6.1.2. Análisis de tratamiento inicial

En el análisis comparativo de la supervivencia global de ambos grupos de tratamiento empleados, se observa que hay una mejor supervivencia en el grupo quirúrgico que en el grupo de preservación de órgano, diferencia que fue aumentando en el tiempo de seguimiento a los 2, 5 y 10 años como se muestra en la gráfica y tabla a continuación.

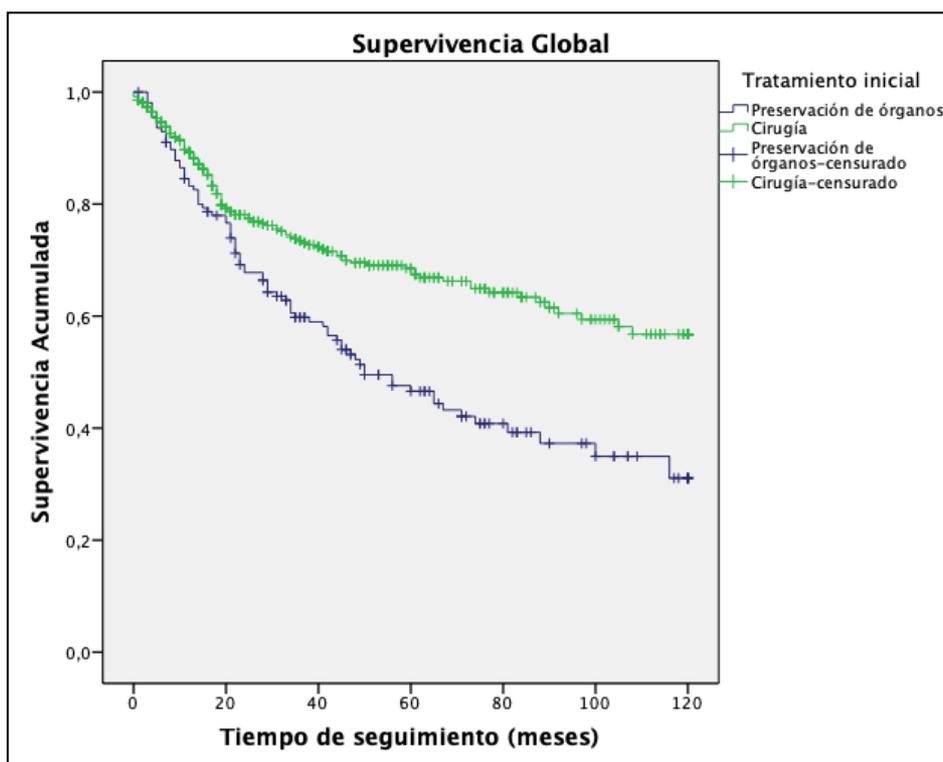


Gráfico 29. Supervivencia global por tipo de esquema terapéutico

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de Log-Rank ($p < 0,05$). Se realizó un análisis del impacto de estas diferencias mediante la regresión de Cox, obteniéndose un *hazard* ratio de 1,8. Esto demuestra que el tratamiento con preservación de órgano tiene mayor riesgo de mortalidad, 1,8 veces más que aquellos tratados con tratamiento quirúrgico primario como se muestra a continuación.

Tabla 39. Supervivencia global y tratamiento inicial. Prueba de Log-Rank y regresión de Cox

Tratamiento inicial	Supervivencia global			Test de Log-Rank (valor p)	Hazard ratio	IC al 95 %
	2 años	5 años	10 años			
Preservación de órgano	67,8 %	46,6 %	31,1 %	0,0005	1,798	1,365-2,368
Cirugía	78,1 %	68,5 %	56,8 %			

6.1.2.1. Supervivencia global y tratamiento inicial. Estratificado por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en los siguientes gráfico y tabla, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia global en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$), estadio IV ($p = 0,012$) con un *hazard* ratio de 2,654 y 1,639 respectivamente; T3 ($p = 0,0005$), T4 ($p = 0,033$) con un *hazard* ratio de 2,334 y 1,838 respectivamente. La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de menor supervivencia para todas las categorías.

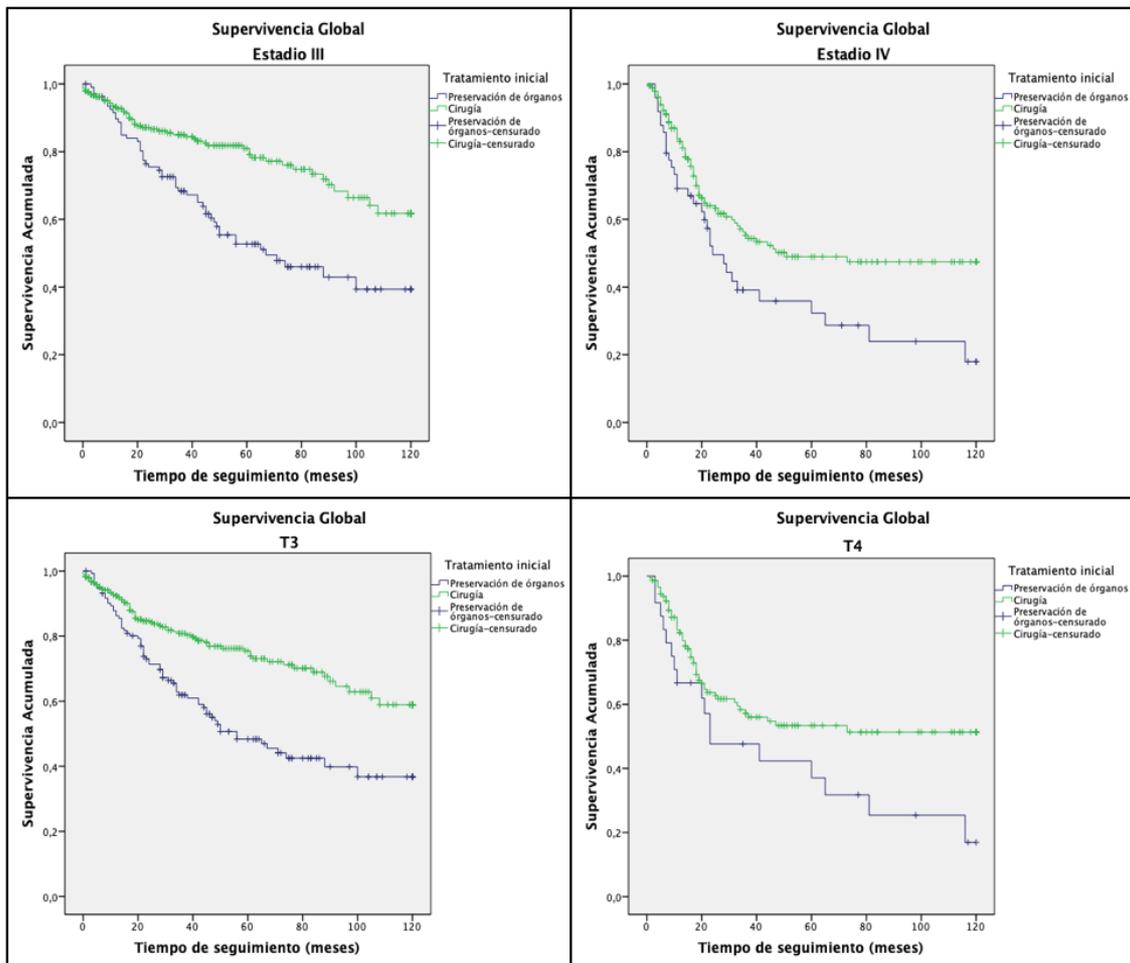


Gráfico 30. Supervivencia global y tratamiento inicial. Estratificado por estadio y T tumoral

Tabla 40. Supervivencia global. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	Tratamiento inicial	Supervivencia global			Test de Log-Rank (valor p)	Exp(B) hazard ratio	IC al 95 %
		2 años	5 años	10 años			
Estadio III	Preservación de órgano	75,5 %	52,7 %	39,3 %	0,0005	2,654	1,787-3,940
	Cirugía	87,1 %	81,1 %	61,8 %			
Estadio IV	Preservación de órgano	52,2 %	32,3 %	17,9 %	0,012	1,639	1,075-2,500
	Cirugía	64,1 %	49,0 %	47,4 %			
T3	Preservación de órgano	73,0 %	48,3 %	36,7 %	0,0005	2,334	1,656-3,290
	Cirugía	84,6 %	75,4 %	58,9 %			
T4	Preservación de órgano	47,6 %	37,0 %	16,9 %	0,033	1,838	1,062-3,180
	Cirugía	63,7 %	53,4 %	51,3 %			

6.2. Supervivencia específica

6.2.1. Serie completa

La supervivencia específica de la serie completa diseñada mediante las curvas de Kaplan-Meier fue del 80,2 % a los 2 años, 70,6 % a los 5 años y 67,9 % a los 10 años.

Los parámetros de supervivencia específica son los siguientes:

- En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última revisión.
- En los pacientes fallecidos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte por causa del cáncer de laringe avanzado.
- Censura: vivos al finalizar el periodo de seguimiento (10 años), abandonos o muerte por otras causas.

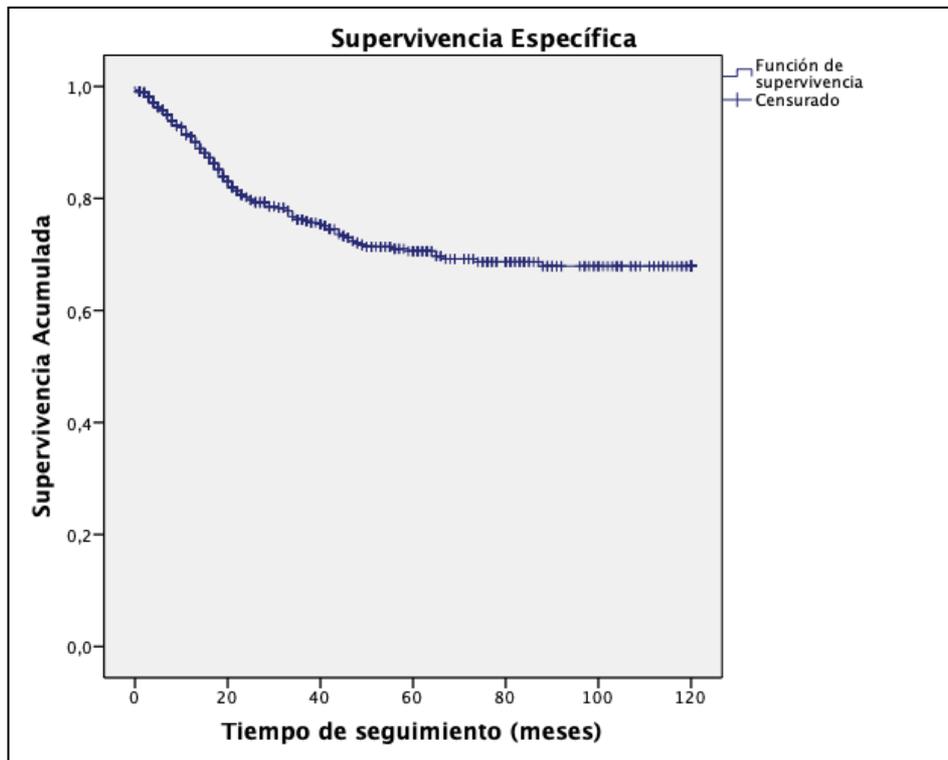


Gráfico 31. Supervivencia específica de la serie completa

6.2.2. Análisis de tratamiento inicial

En el análisis comparativo de la supervivencia específica de ambos grupos de tratamiento empleados, se observa que hay una mejor supervivencia en el grupo quirúrgico que en el grupo de preservación de órgano, diferencia que fue aumentando en el tiempo de seguimiento a los 2, 5 y 10 años como se muestra en la gráfica y tabla a continuación.

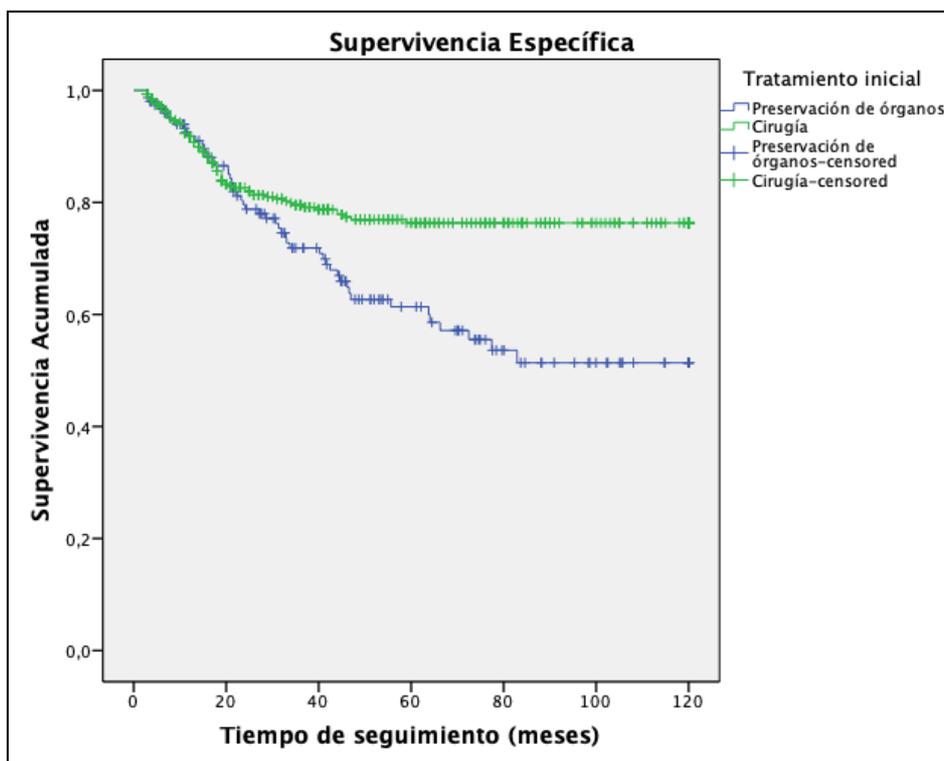


Gráfico 32. Supervivencia específica según esquema terapéutico

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de Log-Rank ($p < 0,05$). Se realizó un análisis del impacto de estas diferencias mediante la regresión de Cox, obteniéndose un *hazard* ratio de 1,6. Esto demuestra que el tratamiento con preservación de órgano tiene mayor riesgo de mortalidad específica, 1,6 veces mayor que aquellos tratados con tratamiento quirúrgico primario como se muestra a continuación.

Tabla 41. Supervivencia específica por esquema terapéutico. Prueba de Log-Rank y regresión de Cox

Tratamiento inicial	Supervivencia específica			Test de Log-Rank (valor p)	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	IC al 95 %
	2 años	5 años	10 años			
Preservación de órgano	77,6 %	60 %	51,3 %	0,004	1,621	1,157-2,272
Cirugía	80,7 %	75,1 %	75,1 %			

6.2.2.1. Supervivencia específica. Estratificada por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en los siguientes gráfico y tabla, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia específica en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$) y T3 ($p = 0,0005$) con un *hazard* ratio de 3,492 y 2,654 respectivamente. La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de mortalidad para los estadios III y los tumores T3.

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y los tumores T4 no es estadísticamente significativo, probablemente por la poca potencia estadística, ya que un reducido número de pacientes T4 ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano.

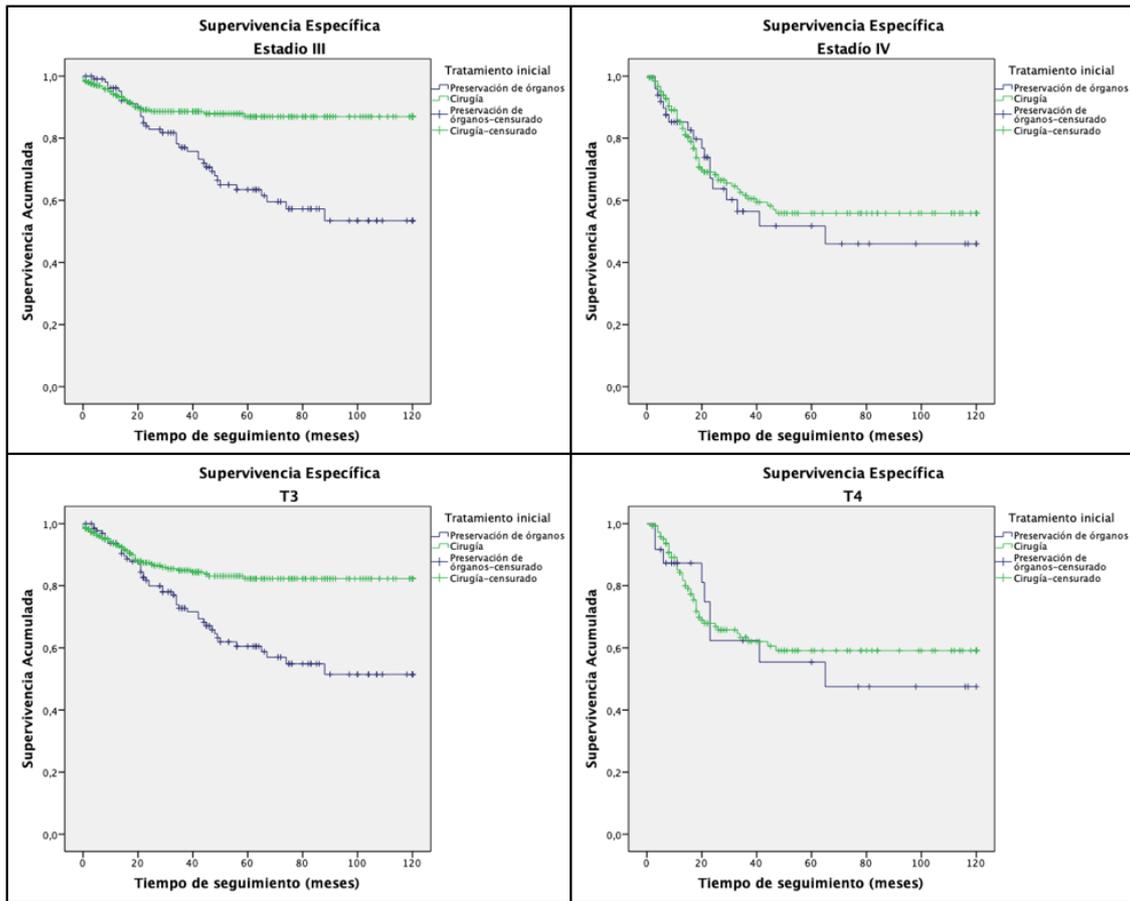


Gráfico 33. Supervivencia específica. Estratificado por Estadio y T tumoral.

Tabla 42. Supervivencia específica y tratamiento inicial. Estratificado por estadio y T tumoral

Estratificación	Tratamiento inicial	Supervivencia específica			Test de Log-Rank (valor p)	Exp(B) hazard ratio	IC al 95 %
		2 años	5 años	10 años			
Estadio III	Preservación de órgano	82,8 %	63,4 %	53,4 %	0,0005	3,492	2,077-5,873
	Cirugía	89,1 %	86,9 %	86,9 %			
Estadio IV	Preservación de órgano	63,7 %	51,7 %	46,0 %	0,582	1,151	0,679-1952
	Cirugía	69,1 %	55,8 %	55,8 %			
T3	Preservación de órgano	79,9 %	60,5 %	51,4 %	0,0005	2,654	1,719-4,097
	Cirugía	87,4 %	82,3 %	82,3 %			
T4	Preservación de órgano	62,4 %	55,4 %	47,5 %	0,674	1,182	0,577-2,421
	Cirugía	67,9 %	59,1 %	59,1 %			

6.3. Supervivencia libre de enfermedad

6.3.1. Serie completa

Para realizar este análisis se tomaron en cuenta 258 pacientes del periodo 2000-2016. 155 pacientes fueron sometidos a QTRT y 103 pacientes a cirugía.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la serie completa diseñada mediante las curvas de Kaplan-Meier fue del 52,2 % a los 2 años, 42,7 % a los 5 años y 39,4 % a los 10 años.

Los parámetros de supervivencia libre de enfermedad son los siguientes:

- En los pacientes vivos sin enfermedad: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última revisión.
- En los pacientes con enfermedad: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la aparición de recidiva o persistencia tumoral, o por muerte debido al cáncer de laringe avanzado.
- Censura: vivos libres de enfermedad al finalizar el periodo de seguimiento (10 años), abandonos o muerte por otras causas.

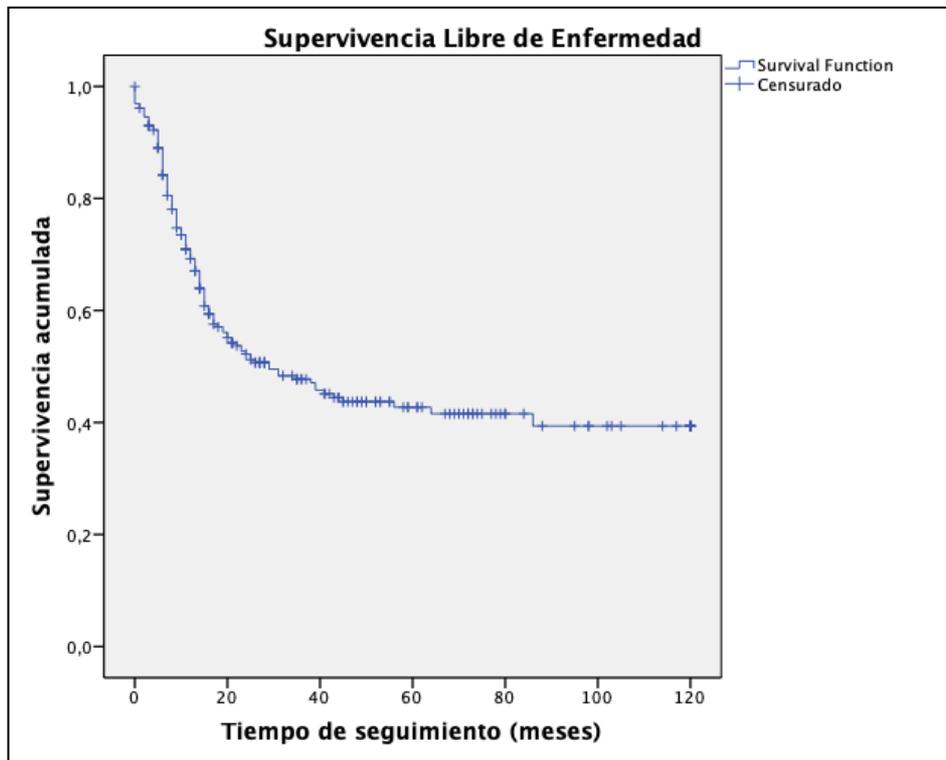


Gráfico 34. Supervivencia libre de enfermedad de la serie completa

6.3.2. Análisis de tratamiento inicial

En el análisis comparativo de la supervivencia libre de enfermedad de ambos grupos de tratamiento empleados, se observa que hay una mejor supervivencia en el grupo quirúrgico que en el grupo de preservación de órgano, diferencia que fue aumentando en el tiempo de seguimiento a los 2, 5 y 10 años como se muestra en la gráfica y tabla a continuación.

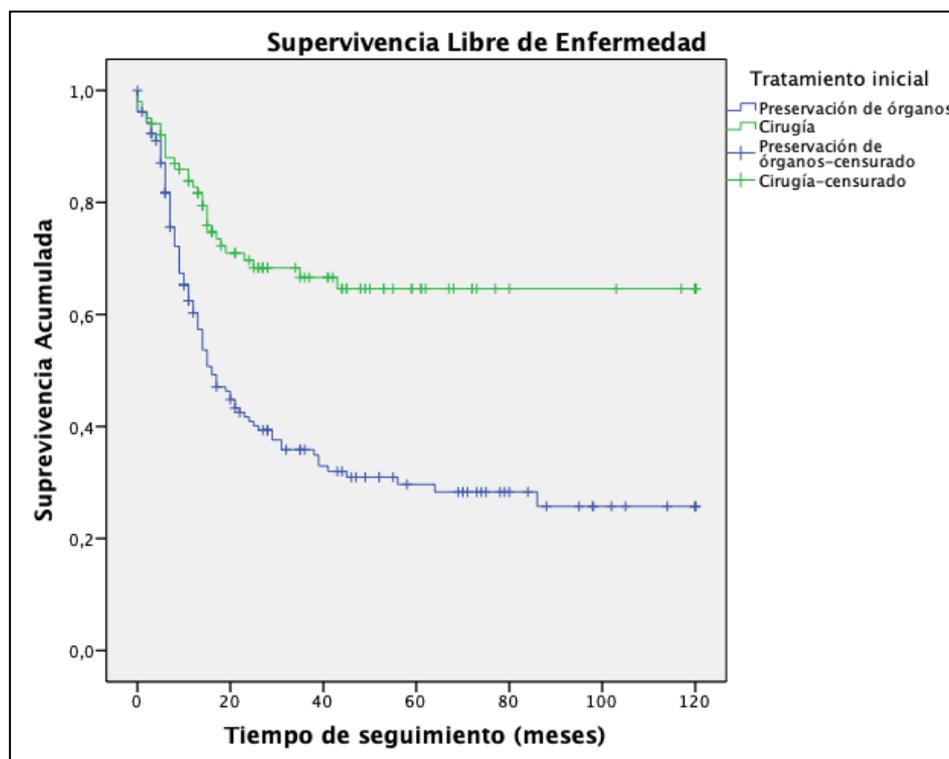


Gráfico 35. Supervivencia libre de enfermedad por esquema terapéutico

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de Log-Rank ($p < 0,05$). Se realizó un análisis del impacto de estas diferencias mediante la regresión de Cox, obteniéndose un *hazard* ratio de 2,59. Esto demuestra que el tratamiento con preservación de órgano tiene mayor riesgo de persistencia o recidiva tumoral, 2,6 veces mayor que aquellos tratados con tratamiento quirúrgico primario como se muestra a continuación.

Tabla 43. Supervivencia libre de enfermedad por esquema terapéutico. Prueba de Log-Rank y regresión de Cox

Tratamiento inicial	Supervivencia específica			Test de Log-Rank (valor p)	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	IC al 95 %
	2 años	5 años	10 años			
Preservación de órgano	41,7 %	29,7 %	25,7 %	0,0005	2,596	1,733-3,889
Cirugía	69,7 %	64,6 %	64,6 %			

6.3.2.1. Supervivencia libre de enfermedad. Estratificada por estadio y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en los siguientes gráfico y tabla, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia libre de enfermedad en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,001$), estadio IV ($p = 0,0005$) con un *hazard* ratio de 2,460 y 3,102 respectivamente;

T3 ($p = 0,0005$), T4 ($p = 0,003$) con un *hazard* ratio de 2,944 y 2,590 respectivamente. La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de menor supervivencia libre de enfermedad para todas las categorías.

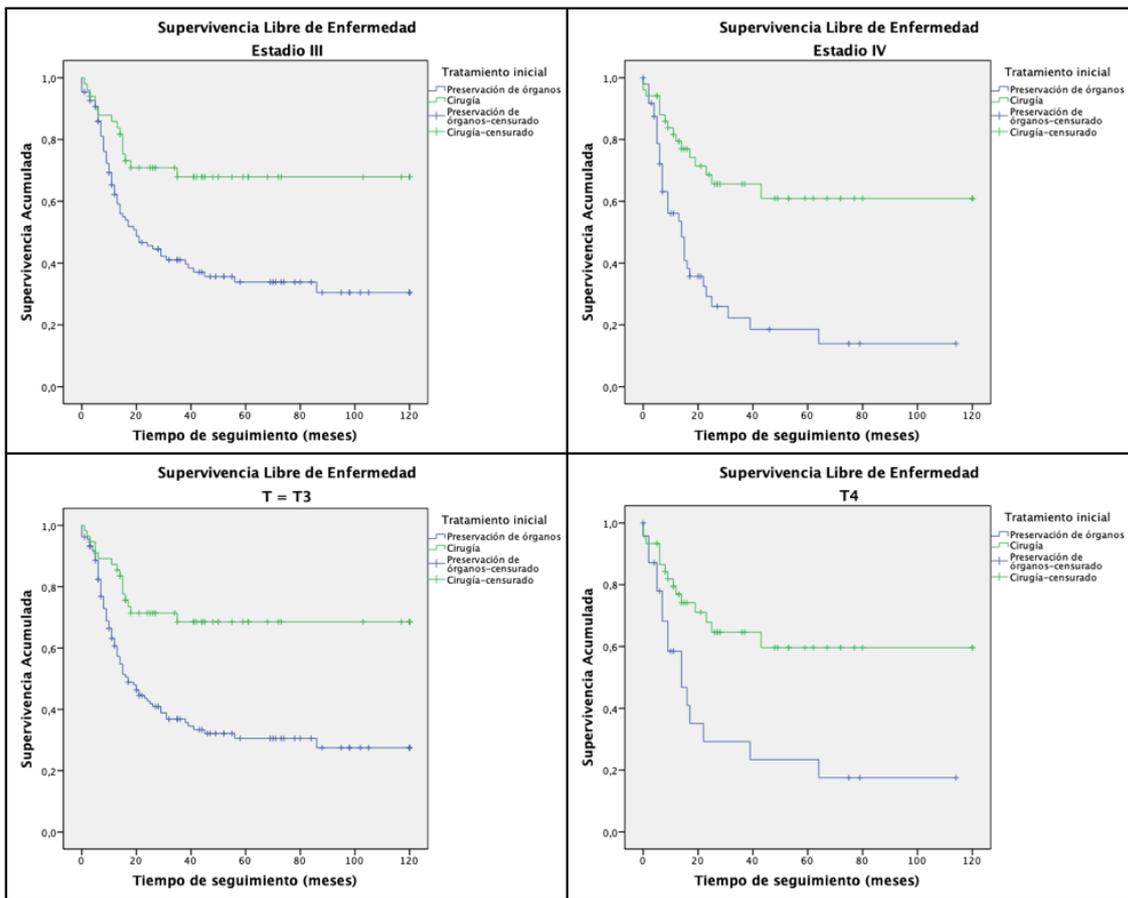


Gráfico 36. Supervivencia libre de enfermedad y tratamiento inicial. Estratificado por estadio y T tumoral.

Tabla 44. Supervivencia libre de enfermedad y tratamiento inicial. Estratificado por estadio y T tumoral

Estratificación	Tratamiento inicial	Supervivencia libre de enfermedad			Test de Log-Rank (valor p)	Exp(B) hazard ratio	IC al 95 %
		2 años	5 años	10 años			
Estadio III	Preservación de órgano	45,6 %	33,9 %	30,5 %	0,001	2,460	1,509-4,640
	Cirugía	70,8 %	67,9 %	67,9 %			
Estadio IV	Preservación de órgano	29,2 %	18,5 %	13,9 %	0,00005	3,102	1,685-5,711
	Cirugía	68,6 %	60,9 %	60,9 %			
T3	Preservación de órgano	42,7 %	30,5 %	27,5 %	0,00005	2,944	1,723-5,029
	Cirugía	71,4 %	68,5 %	68,5 %			
T4	Preservación de órgano	29,2 %	23,4 %	17,5 %	0,003	2,590	1,260-5,320
	Cirugía	67,8 %	59,6 %	59,6 %			

6.4. Supervivencia de laringe preservada

6.4.1. Serie completa

El análisis se realizó sobre todos los pacientes sometidos a protocolo de preservación de órgano, que fueron 155.

La supervivencia de laringe preservada (SLP) de la serie completa diseñada mediante las curvas de Kaplan-Meier fue del 50,4 % a los 2 años, 34,7 % a los 5 años y 30,3 % a los 10 años.

Los parámetros de supervivencia de laringe preservada son los siguientes:

- En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de cirugía hasta la fecha de última revisión.
- En los pacientes fallecidos: tiempo transcurrido desde la fecha de cirugía hasta la muerte por cualquier causa.
- Censura: vivos al finalizar el periodo de seguimiento (10 años) o abandonos.

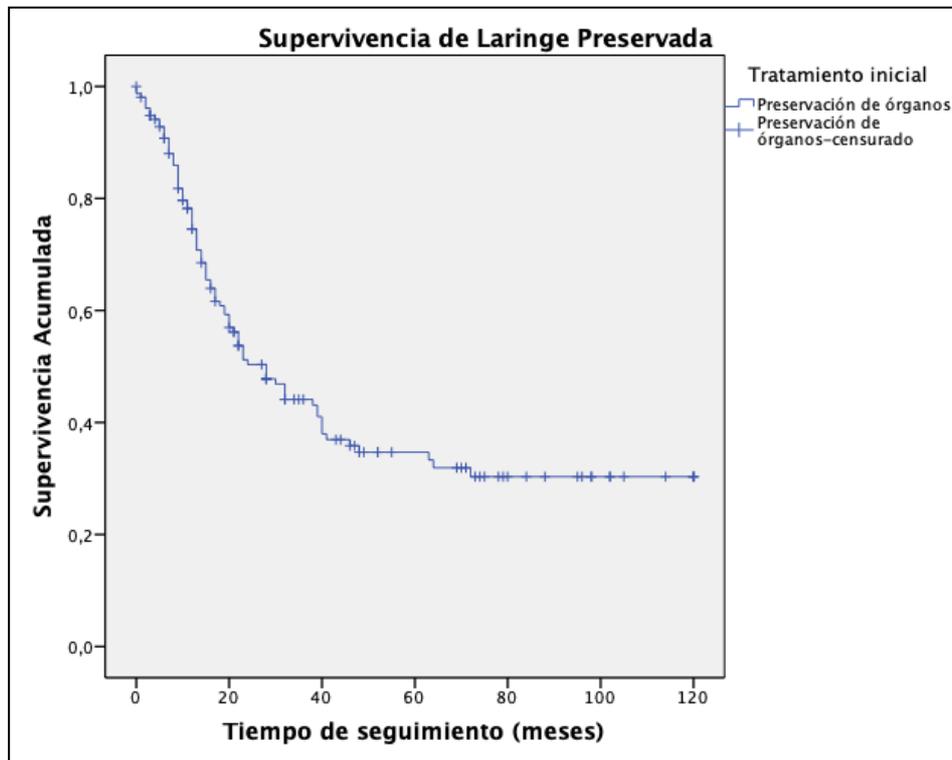


Gráfico 37. Supervivencia de laringe preservada tras protocolo de preservación de órgano

Tabla 45. Supervivencia de laringe preservada tras tratamiento con QTRT

	Supervivencia de laringe preservada		
	2 años	5 años	10 años
Preservación de órgano	50,4 %	34,7 %	30,3 %

6.4.2. Supervivencia de laringe preservada. Estratificada por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en los siguientes gráfico y tabla, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia de laringe preservada en el estadio III y en T3 respecto al estadio IV y T4 a los 2, 5 y 10 años, como se muestra a continuación.

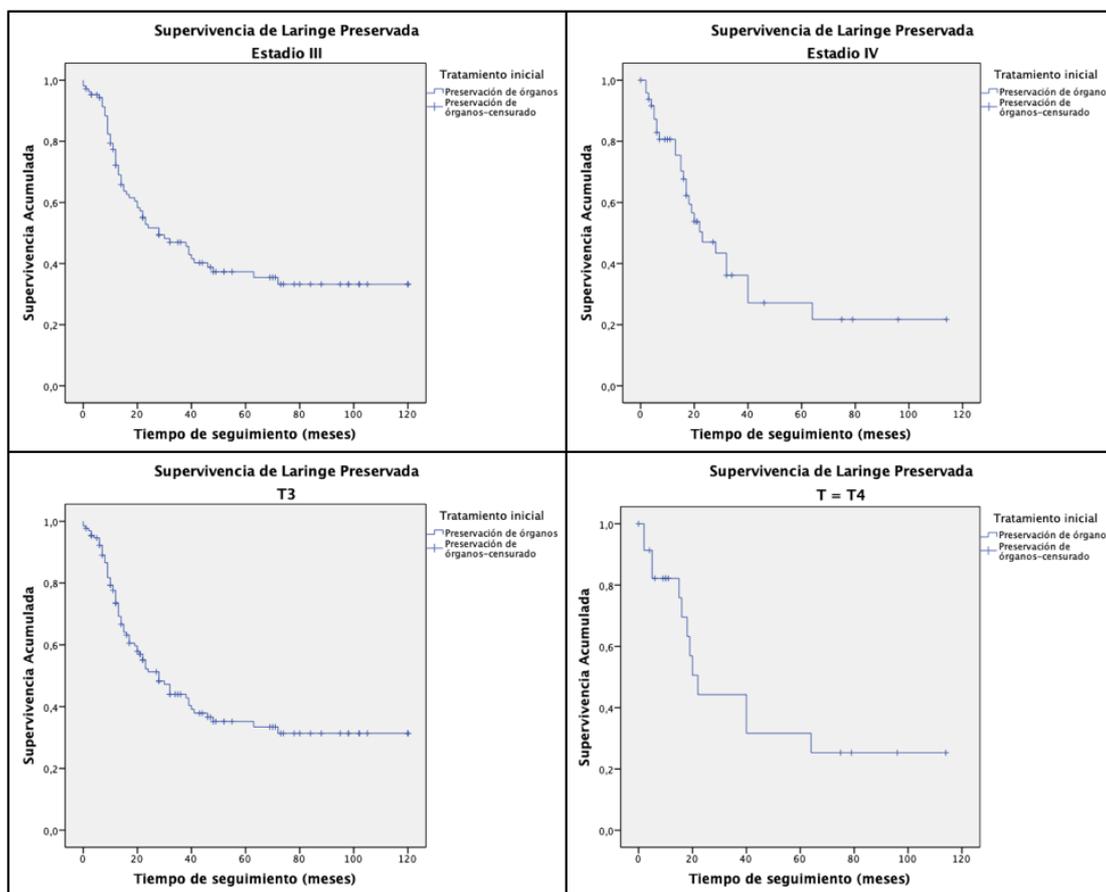


Gráfico 38. Supervivencia de laringe preservada. Estratificado por estadio y T tumoral

Tabla 46. Supervivencia de laringe preservada. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	Supervivencia de laringe preservada		
	2 años	5 años	10 años
Estadio III	51,7 %	37,3 %	33,2 %
Estadio IV	47,0 %	27,1 %	21,7 %
T3	51,2 %	35,2 %	31,3 %
T4	44,2 %	31,6 %	25,3 %

6.5. Supervivencia de laringe funcionante

6.5.1. Serie completa

El análisis se realizó sobre todos los pacientes sometidos a protocolo de preservación de órgano, que fueron 155.

La supervivencia de laringe funcionante (SLF) de la serie completa diseñada mediante las curvas de Kaplan-Meier fue del 32,8 % a los 2 años, 21,5 % a los 5 años y 16,1 % a los 10 años.

Los parámetros de supervivencia de laringe funcionante son los siguientes:

- En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última revisión.
- En los pacientes con laringe funcionante: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la aparición de disfunción laríngea o por muerte debido al cáncer de laringe avanzado. Se tomarán como criterios los siguientes:
 - Traqueotomía permanente de más de 2 años.
 - Uso de SNG permanente o gastrostomía.
 - Cirugía de rescate.
- Censura: vivos con laringe funcionante al finalizar el periodo de seguimiento (10 años), abandonos o muerte por otras causas.

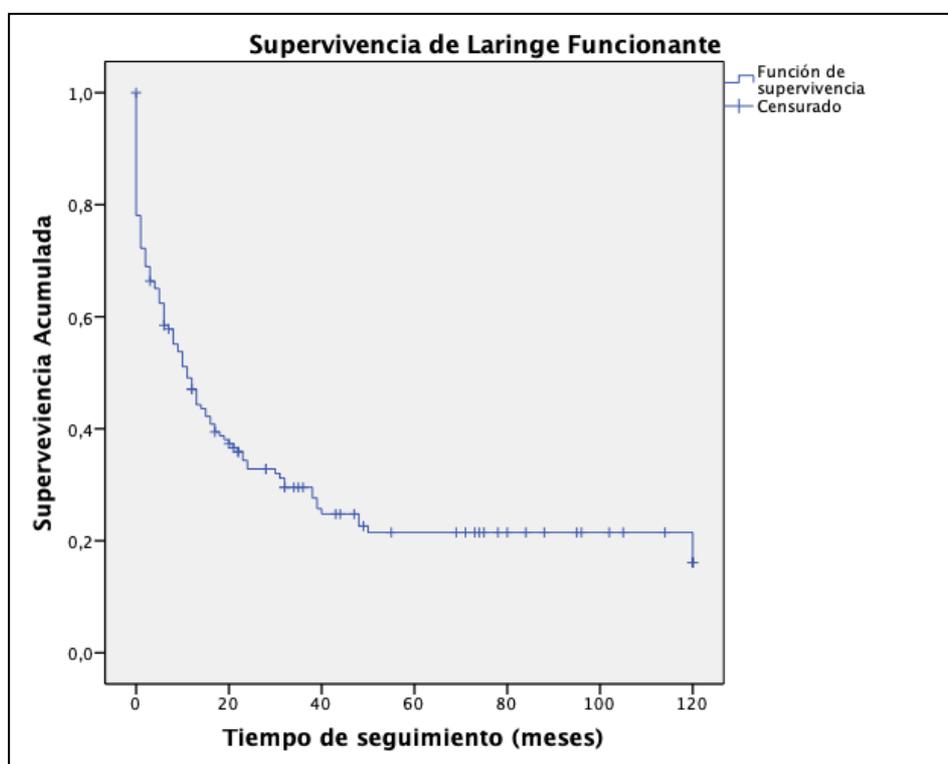


Gráfico 39. Supervivencia de laringe funcionante tras protocolo de preservación de órgano

Tabla 47. Supervivencia de laringe funcionante tras tratamiento con QTRT

	Supervivencia de laringe funcionante		
	2 años	5 años	10 años
Preservación de órgano	32,8 %	21,5 %	16,1 %

6.5.2. Supervivencia de laringe funcional. Estratificada por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadios y T tumoral, que se muestra en los siguientes gráfico y tabla, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia de laringe funcional en el estadio III y T3 respecto al estadio IV y T4 a los 2, 5 y 10 años, como se muestra a continuación.

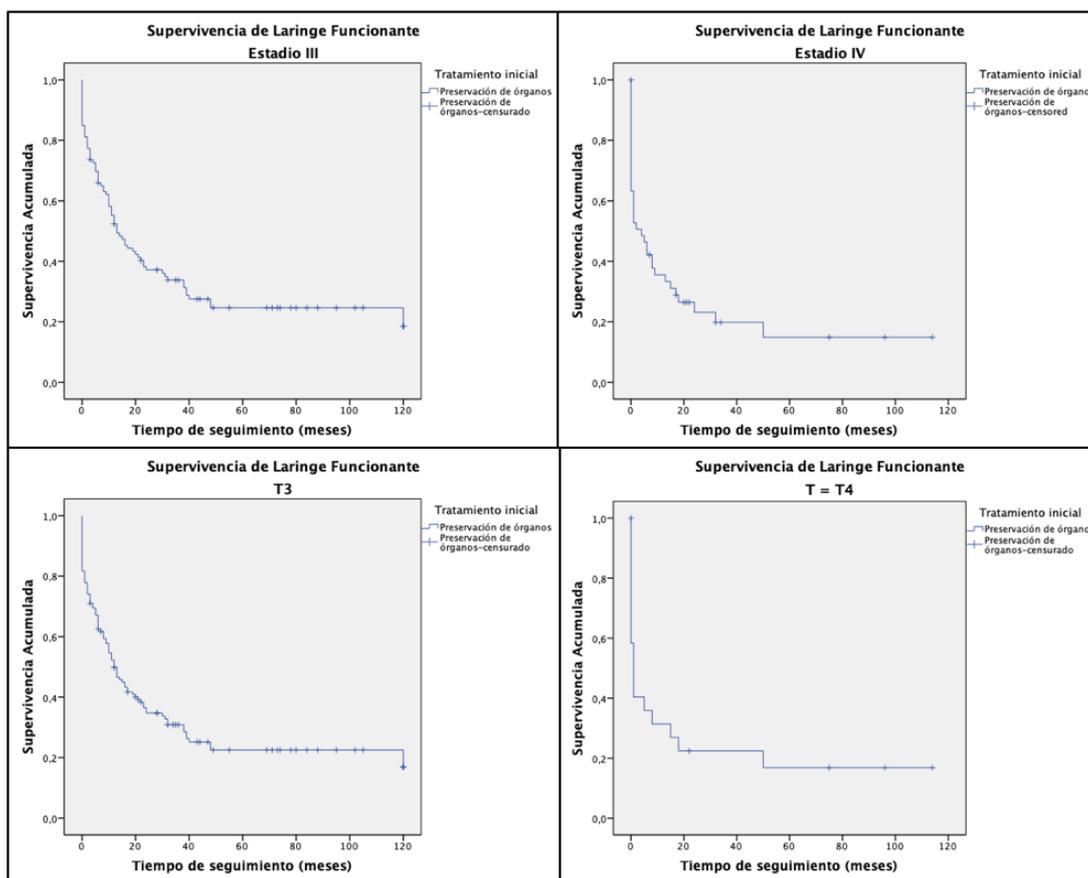


Gráfico 40. Supervivencia de laringe funcional. Estratificada por estadio y T tumoral

Tabla 48. Supervivencia de laringe funcional. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	Supervivencia de laringe funcional		
	2 años	5 años	10 años
Estadio III	37,2 %	24,6 %	18,5 %
Estadio IV	23,1 %	14,9 %	14,9 %
T3	34,7 %	22,5 %	16,9 %
T4	22,4 %	16,8 %	16,8 %

6.6. Supervivencia tras laringectomía

6.6.1. Serie completa

El análisis se realizó sobre todos los pacientes sometidos a laringectomía, de los cuales fueron 482 con intención de tratamiento primario y 62 como rescates tras fracaso de preservación de órgano.

La supervivencia específica de la serie completa diseñada mediante las curvas de Kaplan-Meier fue del 69,3 % a los 2 años, 52,3 % a los 5 años y 49,2 % a los 10 años.

Los parámetros de supervivencia tras laringectomía son los siguientes:

- En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha de cirugía hasta la fecha de última revisión.
- En los pacientes fallecidos: tiempo transcurrido desde la fecha de cirugía hasta la muerte por cualquier causa.
- Censura: vivos al finalizar el periodo de seguimiento (10 años) o abandonos.

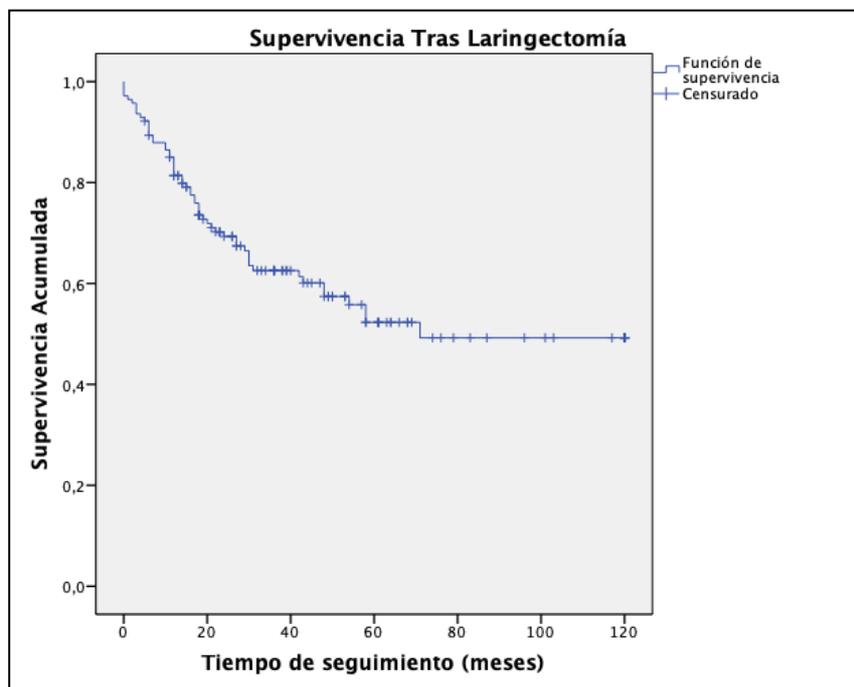


Gráfico 41. Supervivencia tras laringectomía de la serie completa

6.6.2. Análisis de tratamiento inicial

En el análisis comparativo de la supervivencia tras laringectomía de ambos grupos de tratamiento empleados, se observa que hay una mejor supervivencia en el grupo de cirugía primaria que en el grupo de cirugía de rescate, diferencia que fue aumentando en el tiempo de seguimiento a los 2, 5 y 10 años como se muestra en la gráfica y tabla a continuación.

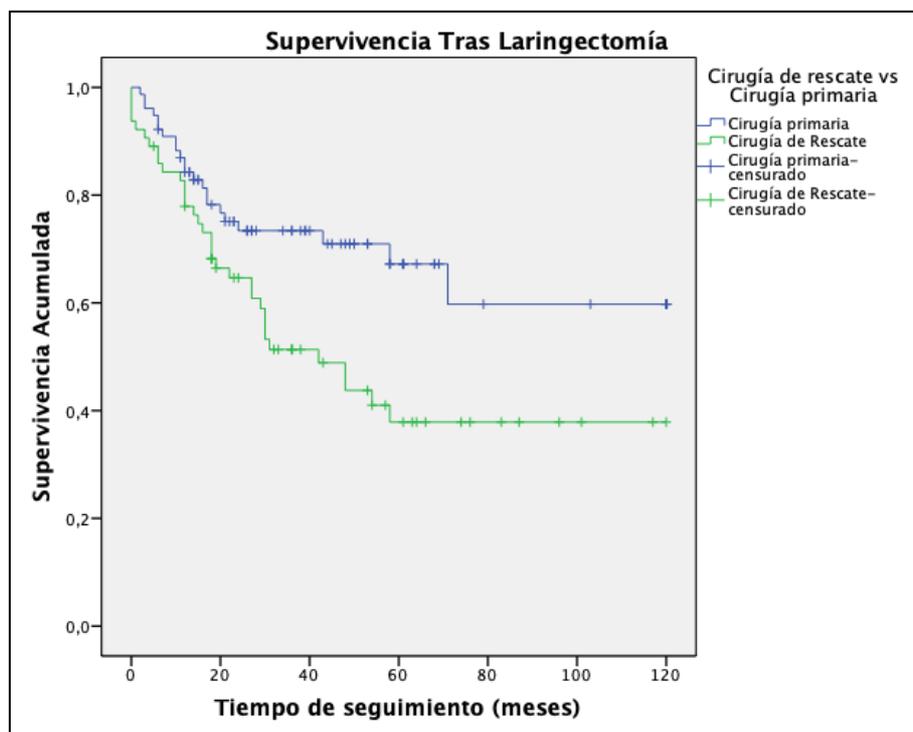


Gráfico 42. Supervivencia tras laringectomía. Cirugía primaria vs. cirugía de rescate

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de Log-Rank ($p = 0,0013$). Se realizó un análisis del impacto de estas diferencias mediante la regresión de Cox, obteniéndose un *hazard* ratio de 1,945. Esto demuestra que aquellos sometidos a cirugía de rescate tienen mayor riesgo de mortalidad específica, 1,9 veces mayor que aquellos tratados con tratamiento quirúrgico primario como se muestra a continuación.

Tabla 49. Supervivencia tras laringectomía. Prueba de Log-Rank y de regresión de Cox

Tratamiento inicial	Supervivencia tras laringectomía			Test de Log-Rank (valor p)	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	IC al 95 %
	2 años	5 años	10 años			
Cirugía de rescate	64,6 %	37,9 %	37,9 %	0,013	1,945	1,137-3,325
Cirugía primaria	73,4 %	67,2 %	59,7 %			

6.6.2.1. Supervivencia tras laringectomía. Estratificada por estadios y T tumoral

En el análisis estratificado por estadios y T tumoral, que se muestra en los siguientes gráfico y tabla, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia tras laringectomía en el tratamiento quirúrgico primario con respecto a la cirugía de rescate, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,003$) y T3 ($p = 0,008$) con un *hazard* ratio de 3,661 y 2,691 respectivamente. La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de mortalidad para los estadios III y los tumores T3.

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y los tumores T4 no es estadísticamente significativo, probablemente por la poca potencia estadística, ya que un reducido número de pacientes T4 ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano y ha requerido cirugía de rescate.

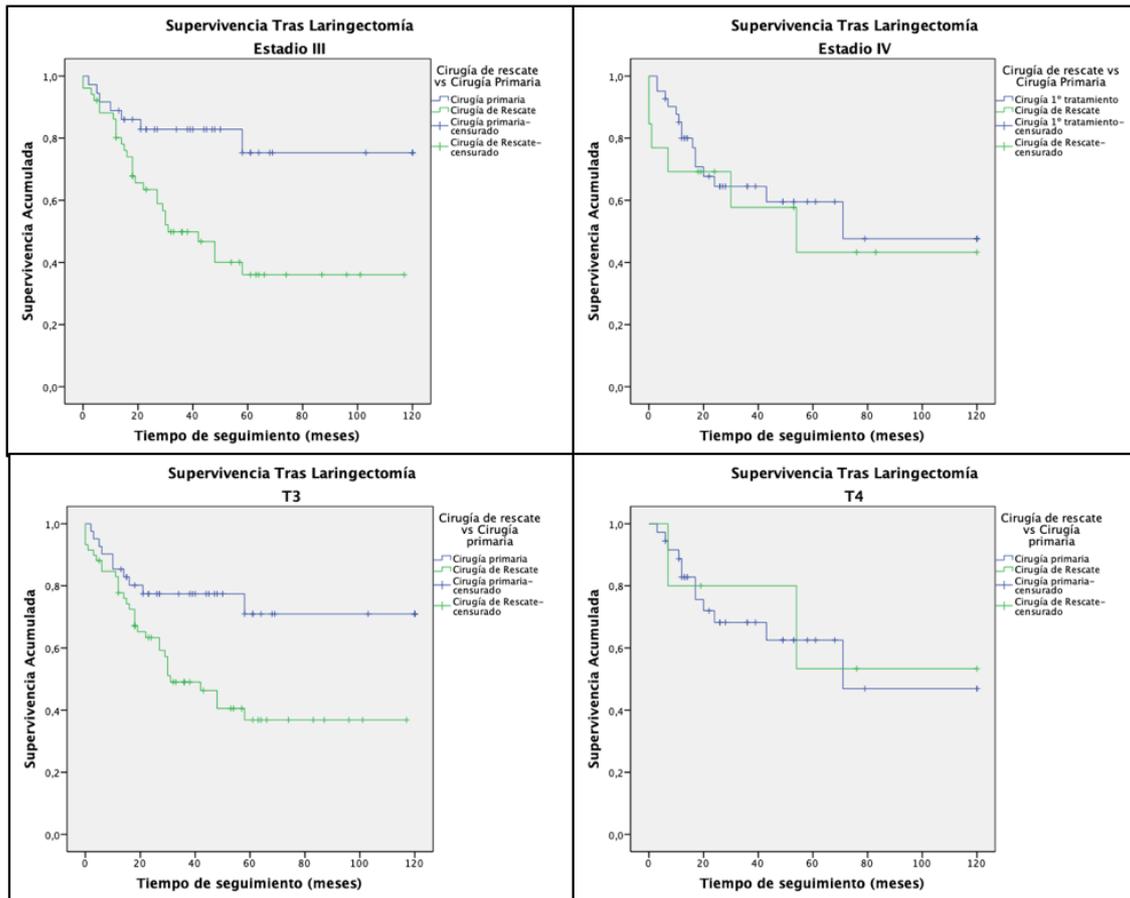


Gráfico 43. Supervivencia tras laringectomía. Estratificado por estadios y T tumoral

Tabla 50. Supervivencia tras laringectomía según tipo de cirugía. Estratificada por estadio y T tumoral

Estratificación	Tratamiento inicial	Supervivencia tras LT			Test de Log-Rank (valor <i>p</i>)	Exp(B) hazard ratio	IC al 95 %
		2 años	5 años	10 años			
Estadio III	Cirugía de rescate	63,4 %	36,0 %	36,0 %	0,003	3,661	1,598-8,391
	Cirugía primaria	82,8 %	75,3 %	75,3 %			
Estadio IV	Cirugía de rescate	69,2 %	43,3 %	43,3 %	0,634	1,055	0,381-2,920
	Cirugía primaria	64,5 %	59,5 %	47,6 %			
T3	Cirugía de rescate	63,3 %	36,8 %	36,8 %	0,008	2,691	1,318-5,493
	Cirugía primaria	77,4 %	71,0 %	71,0 %			
T4	Cirugía de rescate	80,0 %	53,3 %	53,3 %	0,854	0,867	0,190-3,970
	Cirugía primaria	68,2 %	62,5 %	46,9 %			

7. Análisis de regresión de Cox multivariante

Se realizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariante y se diseñaron varios modelos de regresión para supervivencia global (SG), supervivencia específica (SE), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia tras laringectomía (STL); con la finalidad de determinar los factores predictivos y controlar las variables confusas y de interacción, como se muestra en la tabla presentada a continuación.

Las variables que no resultaron significativas en ninguno de los modelos diseñados fueron: sexo, localización del tumor, grado de diferenciación histológica y tumor segundo primario.

El tratamiento inicial y la traqueotomía previa al tratamiento fueron los factores predictivos presentes y constantes para la SG, SE, SLE y STL; en tanto que la edad lo fue para la SG y STL, y el estadio solo para la SG.

En el modelo de supervivencia global (SG), el tratamiento inicial con preservación de órgano, la traqueotomía previa, el estadio IV y la edad constituyen un riesgo ajustado aumentado de menor supervivencia global de 1,79, 2,5, 1,58 y 1,03, respectivamente.

En el modelo de supervivencia específica (SE), el tratamiento inicial con preservación de órgano y la traqueotomía previa constituyen un riesgo ajustado aumentado de menor supervivencia específica, de 2,03 y 2,95 respectivamente.

En el modelo de supervivencia libre de enfermedad (SLE), el tratamiento inicial con preservación de órgano y la traqueotomía previa constituyen un riesgo ajustado aumentado de recidiva o progresión de la enfermedad, de 2,70 y 2,38 respectivamente.

En el modelo de supervivencia tras laringectomía (STL), el tratamiento inicial con preservación de órgano, la traqueotomía previa y la edad constituyen un riesgo ajustado aumentado de menor supervivencia global, de 2,28, 2,21 y 1,03 respectivamente.

La verificación de los modelos de regresión mediante el análisis de residuos (residuos Schönfeld) y de proporcionalidad se muestra en el anexo 2.

Tabla 51. Regresión de Cox multivariante para SG, SE, SLE y STL

Variables independientes	Supervivencia global			Supervivencia específica			Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia tras laringectomía		
	Valor <i>p</i>	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	Intervalo de confianza al 95 %	Valor <i>p</i>	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	Intervalo de confianza al 95 %	Valor <i>p</i>	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	Intervalo de confianza al 95 %	Valor <i>p</i>	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	Intervalo de confianza al 95 %
Tratamiento inicial	0,014	1,797	1,125-2,870	0,017	2,033	1,135-3,643	0,000	2,704	1,721-4,249	0,009	2,287	1,235-4,237
Traqueotomía previa	0,000	2,509	1,633-3,856	0,000	2,952	1,727-5,048	0,000	2,386	1,613-3,529	0,008	2,214	1,229-3,987
Estadio	0,034	1,587	1,035-2,432	0,323	1,303	0,771-2,204	0,911	1,024	0,679-1,544	0,151	1,557	0,851-2,850
Edad	0,002	1,030	1,011-1,050	0,185	1,016	0,993-1,039	0,324	1,009	0,992-1,026	0,027	1,030	1,003-1,057
Sexo	0,436	0,565	0,134-2,377	0,329	0,363	0,048-2,771	0,218	0,521	0,184-1,472	0,169	2,935	0,632-13,637
Localización del tumor. Supraglotis	0,818			0,577			0,063			0,869		
Localización del tumor (1). Glotis	0,582	0,831	0,429-1,609	0,369	0,707	0,332-1,507	0,643	1,175	0,594-2,325	0,730	1,245	0,359-4,317
Localización del tumor (2). Subglotis	0,848	0,932	0,451-1,922	0,981	0,990	0,426-2,299	0,065	1,979	0,957-4,093	0,618	1,379	0,390-4,882
Localización del tumor (3). Transglótico	0,609	1,518	0,307-7,513	0,717	1,500	0,168-13,385	0,860	0,827	0,100-6,838	0,518		
Grado de diferenciación histológico. CEBD	0,839			0,510			0,196			0,682	0,849	0,387-1,861
Grado de diferenciación histológico (1). CEMD	0,686	0,888	0,498-1,582	0,635	0,851	0,437-1,658	0,086	0,623	0,363-1,069	0,256	0,683	0,353-1,319
Grado de diferenciación histológico (2). CEPD	0,880	1,038	0,640-1,683	0,249	0,700	0,382-1,283	0,661	0,908	0,589-1,399	0,114	1,685	0,882-3,219

Variables independientes	Supervivencia global			Supervivencia específica			Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia tras laringectomía		
	Valor <i>p</i>	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	Intervalo de confianza al 95 %	Valor <i>p</i>	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	Intervalo de confianza al 95 %	Valor <i>p</i>	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	Intervalo de confianza al 95 %	Valor <i>p</i>	Exp(B) <i>hazard</i> ratio	Intervalo de confianza al 95 %
Segundo Primario	0,367	1,239	0,778-1,973	0,153	0,588	0,284-1,218	0,367	1,239	0,778-1,973	0,153	0,588	0,284-1,218

VII. DISCUSIÓN

1. Contexto clínico

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) es la novena neoplasia maligna más común en el mundo, con una importante morbilidad y mortalidad, sobre todo en los países en desarrollo. Entre los distintos tumores del área cérvico-facial, el cáncer de laringe es la segunda neoplasia maligna más común (Siegel, Miller y Jemal, 2017).

El cáncer de laringe tiene una incidencia mundial (ASIRw) de 2,9 por 100 000 habitantes según datos de GLOBOCAN (2018) y representa el 1,5 % del total de tumores en España (Jacques Ferlay *et al.*, 2015; Gupta *et al.*, 2016).

En España, según GLOBOCAN (2018), ha habido 2689 casos de cáncer de laringe, ocupando el puesto 20 de incidencia estandarizada para la población mundial (ASIRw). Asimismo, se han registrado 1273 defunciones en el año 2018, ocupando el puesto 18 de mortalidad (AMIRw) del total de cánceres en la población española. Actualmente, entre los países europeos, ocupa el sexto puesto de incidencia de cáncer de laringe en número de casos; y el puesto 22 en tasa de incidencia estandarizada para edad y población mundial. Tiene una incidencia estandarizada (ASIRw) mayor (2,9 por 100 000 habitantes y año) que la media mundial (2,0 por 100 000 habitantes y año) y similar a la europea (2,9 por 100 000 habitantes y año) (SEOM, 2017).

El tratamiento en general para el cáncer de laringe avanzado consiste en laringectomía total (LT), laringectomía parcial (LP) o radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), ya sea como tratamiento primario, complementario o combinado.

Históricamente, el carcinoma laríngeo localmente avanzado se ha tratado con cirugía combinada y RT posoperatoria. Sin embargo, la principal desventaja de un abordaje quirúrgico primario mediante una laringectomía total es la pérdida de la voz. Durante las últimas décadas, se han explorado nuevos enfoques no quirúrgicos primarios para lograr la cura de la enfermedad localmente avanzada y preservar la laringe para mantener la función del órgano. Estos enfoques terapéuticos han consistido en RT aislada o combinada con quimioterapia.

Las terapias no quirúrgicas de preservación de órgano son cada vez más comunes en los países desarrollados como modalidad primaria de tratamiento para el carcinoma epidermoide laríngeo avanzado (Hoffman *et al.*, 2006). Se han publicado varios ensayos clínicos y estudios que han demostrado de forma estadísticamente significativa que los resultados del tratamiento concomitante no son inferiores a la cirugía radical y que no existen diferencias significativas en la supervivencia global (VA *et al.*, 1991; Pfister *et al.*, 2006). No obstante, también hay un número importante de estudios, sobre todo poblacionales con mayor número de muestra, que señalan que sí existen diferencias, siendo mejor, tanto el control de la enfermedad como la supervivencia, la cirugía sobre la quimio y radioterapia (Megwalu y Sikora, 2014; Timmermans *et al.*, 2015; Sanabria *et al.*, 2017; Eskander *et al.*, 2018).

De manera que el tratamiento de elección para los tumores glóticos y supraglóticos T3 y T4 sigue siendo controvertido debido a la heterogeneidad de los resultados de estudios tanto poblacionales como de ensayos clínicos (Licitra *et al.*, 2003).

En este contexto, a pesar de que existen ensayos clínicos paradigmáticos como el VA que refieren que no hay diferencias entre ambos grupos de tratamiento, y pese a que nos encontramos en el más alto nivel de evidencia científica, no debemos olvidar que la medicina basada en evidencia tiene limitaciones y no dejan de ser resultados que se obtienen en un entorno controlado, resultados que miden la eficacia y la aplicabilidad clínica pero que pueden diferir con la realidad.

Hay que tener en cuenta, además, que los estudios sobre resultados oncológicos se suelen realizar mediante un análisis de supervivencia. Los estudios de supervivencia ponderan el tiempo de seguimiento del individuo hasta la aparición del evento o hasta el fin del seguimiento. El inconveniente es que, si el evento tarda en aparecer o si no hay un tiempo de seguimiento suficiente, podrían suponer un sesgo. Si hay un número suficiente de casos de estudio, pero la mayoría no tiene el tiempo de seguimiento suficiente para la aparición del evento, en este caso muerte, entonces no aparecerán diferencias. Por tal motivo es muy importante considerar el tiempo de seguimiento, la mediana de seguimiento y el tamaño de la muestra.

Una de las limitaciones de los ensayos clínicos en los que no se observan diferencias en el tratamiento es justamente el corto tiempo de seguimiento, que suele ser de dos a tres años. Del mismo modo, es bien conocido que el cáncer de laringe avanzado no es un cáncer agresivo como el de páncreas o el de pulmón y la mortalidad suele ser más baja y tardía, según datos de la Sociedad Americana contra el Cáncer (American Cancer Society, 2019); por lo que necesitaría un tiempo de seguimiento mayor para la aparición del evento muerte por la enfermedad.

Asimismo, la selección de pacientes es fundamental para interpretar adecuadamente los resultados. El estadio III engloba a las neoplasias clasificadas como T2N1, T2N2, T3N0, T3N1 y T3N2, pero en los tumores clasificados como T2 y T3 el tratamiento y el pronóstico difieren dado que el primero es de menor tamaño y volumen que el segundo y no afecta la movilidad de las cuerdas vocales, por lo tanto, es más probable que tenga mejores resultados terapéuticos que el T3. Una de las críticas que se hace al ensayo clínico de VA es que incluyeron muchos casos de T2 dentro del grupo de estadio III que recibieron QTRT concomitante, de manera que al tener un subgrupo bastante favorable los resultados son mejores que lo que se observa en estudios a gran escala o en la comparativa de supervivencia que realizó Hoffman, de los últimos años con respecto a los previos a la aparición del protocolo de preservación de órgano (Hoffman *et al.*, 2006).

Otro problema frente al cual nos encontramos es que varios estudios publicados sobre resultados oncológicos incluyen de manera global, además del cáncer de laringe, otros cánceres de cabeza y cuello, especialmente el de hipofaringe. Los cánceres de laringe e hipofaringe avanzados difieren sustancialmente entre sí, dado que el cáncer de hipofaringe suele tener un comportamiento diferente, más agresivo y con peor supervivencia (Pracy et

al., 2016). De manera que las conclusiones obtenidas de estos estudios son limitadas si las queremos extrapolar al cáncer de laringe y deben ser tomadas con precaución. Si ya de por sí el cáncer laríngeo es un tumor heterogéneo y anatómicamente complejo, si añadimos otras localizaciones de la compleja anatomía de la cabeza y el cuello es más difícil conseguir resultados con aplicaciones prácticas, confiables y reproducibles.

Ante la presente controversia toma gran relevancia el concepto de investigación en resultados de salud (IRS). La IRS es el estudio de los resultados de las intervenciones sanitarias que tiene en cuenta los resultados clínicos, las preferencias de los pacientes, la relación coste-beneficio, y provee de evidencia científica para la toma de decisiones sanitarias (Lara y Badía, 2007). La IRS va un paso más allá que los ensayos clínicos porque evalúa la efectividad, y por tanto los complementa. Es sin duda necesario un ensayo clínico controlado y aleatorizado a doble ciego para demostrar la eficacia de las intervenciones. No obstante, una vez la eficacia ha sido demostrada, es importante demostrar la efectividad con los estudios de IRS (Zarazaga y García de Lorenzo, 2002; Lara y Badía, 2007).

El objetivo del presente estudio es mostrar los resultados oncológicos y realizar un análisis crítico de los tratamientos en cuestión, en nuestro medio y en nuestro centro hospitalario, en términos de efectividad. Todo ello con la finalidad de optimizar los objetivos terapéuticos de supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer de laringe avanzado.

Las metas ideales del tratamiento del cáncer de laringe son curar al paciente, preservar una laringe funcional y minimizar la morbilidad del tratamiento. Una laringe funcional debe permitir al paciente comunicarse con una voz inteligible, deglutir adecuadamente sin aspiración, y respirar por la nariz o la boca sin necesidad de un estoma o un tubo de traqueotomía (Lefebvre, 2006; Forastiere *et al.*, 2013; Adams, 2015).

Desde el punto de vista de la efectividad de los resultados oncológicos, se evaluaron en el presente estudio los objetivos fundamentales del tratamiento: el control de la enfermedad y la supervivencia (Machtay *et al.*, 2008). Asimismo, se analizaron también los resultados funcionales del protocolo de preservación de órgano y la cirugía de rescate.

2. Discusión de los resultados

2.1. Discusión de estadística descriptiva

Como hemos mencionado antes, la muestra estudiada fue de 640 pacientes diagnosticados de cáncer de laringe avanzado en estadios III y IV tratados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen del Rocío en el periodo comprendido entre 1980 y 2016, según un proceso riguroso de selección detallado en la figura 5, previamente expuesta.

2.1.1. Edad y sexo

Como era de esperar en los pacientes con cáncer de laringe avanzado, la población fue mayoritariamente masculina en un 95 % y el grupo de edad más frecuente fue de 61 a 70

años con el 37,3 % del total de casos, seguido por el grupo comprendido entre 51 a 60 con el 32 % de los casos. La media de edad de la población estudiada fue de 60,68. Estos resultados son superponibles o muy semejantes a los publicados en la literatura.

2.1.2. Características del tumor

2.1.2.1. Localización

En nuestra muestra la mayoría de los pacientes presentó una localización mayoritariamente supraglótica del tumor con un 47 % del total de los casos. No obstante, la muestra presenta también un importante número de tumores glóticos y transglóticos (34 % y 16 % respectivamente) que juntos suman un 50 %.

Una de las críticas importantes que se hacen a los ensayos clínicos de preservación de órgano es que suelen tener en su muestra una representación muy dispar a favor de los cánceres supraglóticos, generalmente T3 y sin fijación de cuerdas, ya que estos suelen mostrar resultados más favorables a la preservación de órgano tal como sucede en el ensayo clínico de VA *et al.* (1991), en el que más de dos tercios de los sujetos tenían carcinomas supraglóticos.

La importancia de tener una distribución bastante homogénea como la que encontramos en este estudio es que nos permite una extrapolación más adecuada de resultados ya que se acerca más a la realidad de los pacientes que solemos atender.

2.1.2.2. Clasificación TNM y estadio

Del total de la muestra estudiada, el 74 % (471 pacientes) fue clasificado como T3 y el 26 % (169 pacientes) como T4. La mayoría de los casos fueron clasificados como N0 siendo 469 (73 %), 68 (11 %) como N1, 82 como N2 (13 %) y 21 (3 %) como N3. Ningún paciente con M positivo fue incluido en la muestra.

De tal manera que la distribución de los pacientes clasificados por estadios fue de 406 (63 %) para el estadio III y de 234 (37 %) para el estadio IV. La congruencia de estos datos se muestra en el gráfico 8 donde se observa una peor supervivencia para el estadio IV.

2.1.2.3. Grado de diferenciación histológico

La clasificación histológica se distribuyó de la siguiente manera: el 45 % de los casos fue clasificado como carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado (CEMD), el 26 % como carcinoma epidermoide pobremente diferenciado (CEPD), el 23 % como carcinoma bien diferenciado (CEBD), y un 6 % como carcinoma epidermoide no especificado.

La mayoría de los casos fueron catalogados como moderadamente diferenciados, lo que podría sugerir una tendencia al valor central que es uno de los sesgos más frecuentes de una evaluación subjetiva (Douven, 2018).

2.1.3. Características del tratamiento

2.1.3.1. Tratamiento inicial recibido

El tratamiento inicial con intención curativa tanto quirúrgico como de preservación de órgano no quirúrgico fue de 485 (76 %) para cirugía con o sin vaciamiento cervical con o sin RT complementaria, según sea el caso. En tanto que 155 casos (24 %) fueron tratados mediante QTRT con el protocolo de preservación de órgano antes mencionado. Los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera.

Tabla 52. Distribución estratificada de tratamiento inicial recibido en el presente estudio

Estratificación	Preservación de órgano	Cirugía
Estadio III	106 (26,1 %)	300 (73,9 %)
Estadio IV	49 (20,9 %)	185 (79,1 %)
T3	131 (27,8 %)	340 (72,2 %)
T4	24 (14,2 %)	145 (85,8 %)

2.1.3.2. Traqueotomía previa

Previo al inicio del tratamiento definitivo, ya fuera preservación de órgano no quirúrgica o cirugía, 182 pacientes (28 %) requirieron traqueotomía para asegurar una adecuada vía aérea.

Este dato nos puede dar una idea que un importante porcentaje de pacientes estudiados tenía previo al inicio del tratamiento, un tumor voluminoso o que afectaba significativamente el espacio glótico y las cuerdas vocales.

2.1.4. Evolución de los pacientes

2.1.4.1. Segundos primarios

Durante la evolución y el seguimiento de los pacientes varios de ellos desarrollaron un segundo tumor primario. Este dato se observó en el 22 % de los pacientes con segundos primarios. Se encontraron en la serie, 57 casos de tumores segundos primarios. La distribución de estos tumores fue de la siguiente manera: carcinoma pulmonar con el 45,6 % fue el más frecuente, seguido por otros cánceres de cabeza y cuello con el 19,3 %, tumores de origen digestivo con el 14 %, tumores múltiples con el 10,5 % de casos, vejiga el 3,5 % y otros el 7 %. Estos datos son similares a otras publicaciones (Schwartz *et al.*, 1994; Morris, Sikora, Hayes, Patel y Ganly, 2011; Jégu, Binder-Foucard, Borel y Velten, 2013), siendo las localizaciones más frecuentes de los tumores segundos primarios a nivel pulmonar y en otros sitios de cabeza y cuello.

2.1.4.2. Análisis según periodo de tiempo observado

Como se había mencionado antes, la muestra de estudio incluye dos periodos de tiempo comprendidos entre 1980-2000 y 2000-2016. De 1980 a 2000, previo al inicio generalizado del protocolo de preservación de órgano en nuestro centro hospitalario, se recogieron 382 casos fundamentalmente intervenidos mediante laringectomía primaria y se descartaron aquellos tratados con RT o QT dado que no cumplían con los criterios de protocolo de preservación de órgano. Y de 2000 a 2016, constituidos por 258 pacientes donde predominantemente se realizó tratamiento con preservación de órgano (155 casos que constituyen el 60 %) que tratamiento quirúrgico (103 pacientes).

Se realizó un análisis de la supervivencia de ambos grupos de tratamiento, donde se observó que existe una menor supervivencia en el periodo de tiempo de 2000 a 2016 con respecto al de 1980 a 2000. Estas diferencias a 5 y 10 años son del 53,5 % vs. 68,8 % y del 38,3 % vs. 57,6 % respectivamente.

Este análisis es similar tanto en metodología como en resultados al realizado por Hoffman *et al.* (2006), en el cual su análisis de 150 000 casos de la National Cancer Database (NCDB) mostró que la supervivencia de los cánceres de laringe había disminuido del 52,2 % (1985 a 1987) al 47,3 % (1994 a 1996) en el transcurso de una década. Los autores concluyeron que la frecuencia de uso de las diversas modalidades de tratamiento cambió durante este periodo, con un aumento en la RT y la QTRT, y plantearon la hipótesis de que la disminución de la supervivencia observada en el cáncer laríngeo podría explicarse por un tratamiento quirúrgico menos agresivo de la lesión primaria y del cuello.

Una hipótesis similar podríamos plantear con nuestros resultados dado que en el periodo de tiempo de 2000-2016, donde se observa una menor supervivencia, el 60 % de pacientes recibió QTRT. De manera que, encontramos una pérdida de los valores de supervivencia global del 15,3% a los 5 años y de 19,3% a los 10 años.

2.2. Análisis de mortalidad

Aunque en los estudios de resultados oncológicos suele utilizarse con mayor frecuencia el análisis de supervivencia, nosotros hemos encontrado interesante mostrar resultados globales realizando un análisis con tablas cruzadas que nos permita observar el impacto global de la mortalidad independientemente del tiempo de seguimiento transcurrido, ya que en muchos estudios este no supera los 5 años. Realizar un análisis de mortalidad nos permite tener una perspectiva más integral de los datos que nos ayudaría a entender mejor el comportamiento de los datos.

2.2.1. Mortalidad global

Se observa en el estudio que, de la muestra total de 640 pacientes, falleció el 33,1 % (212).

Del total de pacientes sometidos a preservación de órgano (155 casos) falleció el 54,2 % (84). En el brazo quirúrgico de 485 pacientes falleció el 26,4 % (128).

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,0005$; $RR = 2,053$), y muestran que el tratamiento con preservación de órgano tiene 2,053 veces más riesgo de mortalidad global que el tratamiento quirúrgico.

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, como se muestra en la tabla 22, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de mortalidad global en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$; $RR = 2,7$), estadio IV ($p = 0,001$; $RR = 1,66$), T3 ($p = 0,0005$; $RR = 2,38$) y T4 ($p = 0,003$; $RR = 1,87$). De manera que la preservación de órgano constituye un mayor riesgo de mortalidad global para todas las categorías.

Estas cifras son mayores a las mostradas por el ensayo clínico VA, probablemente porque nuestro estudio tiene un periodo de seguimiento más largo. En este ensayo clínico describen una mortalidad del 39 % en pacientes que han recibido QTRT y del 35 % en aquellos que fueron sometidos a LT (VA *et al.*, 1991). Aunque numéricamente hay un porcentaje mayor de mortalidad global en el protocolo de preservación de órgano, no existen diferencias significativas estadísticamente.

2.2.2. Mortalidad específica

La mortalidad total por enfermedad fue del 22,5 % (144 pacientes). Del total de pacientes sometidos a preservación de órgano (155 casos) falleció por muerte específica el 34,2 % (54), y en el brazo quirúrgico de 485 pacientes el 18,6 % (90) falleció por muerte específica. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$; $RR = 1,877$), y muestran que el tratamiento con preservación de órgano tiene 1,87 veces más riesgo de mortalidad específica que el tratamiento quirúrgico, como se muestra a continuación.

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de mortalidad global en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$; $RR = 3,3$) y T3 ($p = 0,0005$; $RR = 2,6$). Por lo que la preservación de órgano constituye un mayor riesgo de mortalidad para los estadios III y los tumores T3.

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y los tumores T4 hay un menor porcentaje de mortalidad específica para el grupo quirúrgico pero que no es estadísticamente significativo, probablemente por la poca potencia estadística, ya que un reducido número de pacientes T4 (24 casos) ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano.

En el ensayo clínico de VA *et al.* (1991) describen una mortalidad específica del 25 % en pacientes que han recibido QTRT y del 23 % en aquellos que fueron sometidos a LT. Si comparamos las cifras observamos que en nuestra serie la mortalidad específica por QTRT es un 10 % mayor y por cirugía un 5 % menor.

2.2.3. Mortalidad competitiva

La mortalidad competitiva o mortalidad por otras causas diferentes a la enfermedad de base (Argiris *et al.*, 2004) fue del 10,6 % (68 casos) del total de la muestra y el 32 % del total de causas de muerte.

Del conjunto de pacientes sometidos a preservación de órgano falleció por muerte competitiva el 19 % (30 casos), y en el grupo quirúrgico fue del 8 % (38 casos).

En el ensayo clínico VA muestran también un porcentaje mayor de mortalidad competitiva en pacientes con preservación de órgano que con cirugía, siendo de 14 % vs. 11 %.

Una de las razones por las que se observa una tasa de mortalidad competitiva aumentada puede ser por la toxicidad de los agentes quimioterápicos. En un metaanálisis realizado en 6430 pacientes con cáncer pulmonar avanzado que recibieron cisplatino como terapia adyuvante, se observó que hubo un incremento en la incidencia de muertes no relacionadas con el cáncer de pulmón, en comparación con aquellos pacientes que no recibieron quimioterapia, con un incremento del 30 % del riesgo de muerte competitiva (Petrelli y Barni, 2013).

Asimismo, la radioterapia puede jugar un rol importante en la mortalidad por otras causas diferentes a la enfermedad de base, ya que la toxicidad provocada puede incluso persistir más de 10 años (Dong *et al.*, 2017).

Un efecto adverso tras el tratamiento con QTRT relativamente frecuente que podría asociarse a un incremento de la mortalidad competitiva es la disfagia. La disfagia persistente es una complicación a largo plazo poco reconocida y notificada en los cánceres de cabeza y cuello que actualmente no puede predecirse en función de las características del paciente, tumor o tratamiento. La neumonía por aspiración es un contribuyente importante a la mortalidad no relacionada con el cáncer en estos pacientes. En un estudio realizado por el St. George Hospital Cancer Care que incluyó todos los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello con intención curativa, se encontró que la neumonía por aspiración fue responsable del 19 % de las muertes no relacionadas con el cáncer (Szczeniak, Maclean, Zhang, Graham y Cook, 2014).

De manera que, a modo de síntesis, nos encontramos con que la preservación de órganos se asocia a una mayor mortalidad global, específica y competitiva. Datos que son imprescindibles tener en cuenta al momento de tomar decisiones y explicar a los pacientes sus opciones de tratamiento.

2.3. Efectividad del tratamiento

2.3.1. Progresión de la enfermedad y tratamiento inicial

En 258 pacientes en los que se pudo recoger la progresión o recidiva de la enfermedad, la incidencia tras tratamiento fue del 50,4 % (136), en tanto que el 49,6 % (122) presentó un control libre de enfermedad hasta el final del seguimiento.

En el grupo no quirúrgico el 63,9 % presentó recidiva o progresión de la enfermedad, en tanto que en el grupo quirúrgico fue del 30,1 % al finalizar el periodo de seguimiento. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$; $RR = 2,122$), y muestran que el tratamiento con preservación de órgano tiene 2,1 veces más riesgo de progresión de enfermedad o recidiva tras finalizar el tratamiento que la cirugía.

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, como se muestra en la tabla 27, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de progresión y/o recidiva de la enfermedad en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$; $RR = 2,1$), estadio IV ($p = 0,001$; $RR = 2,2$), T3 ($p = 0,0005$; $RR = 2,3$) y T4 ($p = 0,008$; $RR = 2,0$). La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de progresión y/o recidiva de la enfermedad para todas las categorías.

Resultados similares se recogen en el ensayo clínico GETTEC, en el que el porcentaje de recidiva de cáncer de laringe T3 tratado con tratamiento no quirúrgico fue del 52 % y tras cirugía fue del 34 % (Richard *et al.*, 1998).

El ensayo clínico de VA *et al.* (1991) muestra un porcentaje de recidiva más bajo del 31 % en QTRT y del 25 % en cirugía; probablemente esto se deba a que tenía casos seleccionados más favorables, pocos casos de fijación de cuerdas vocales y por un tiempo de seguimiento más corto (Eskander *et al.*, 2018). Resultados similares se observan en los ensayos clínicos RTOG 91-11 y EORTC, siendo del 34 % a los 10 años (Bourhis *et al.*, 2012; Henriques de Figueiredo *et al.*, 2016). No obstante, los ensayos RTOG y EORTC tienen una interpretación limitada ya que el primero solo se realizó en cánceres de laringe supraglóticos y el segundo incluyó también cánceres de hipofaringe.

2.3.2. Resultados funcionales globales tras preservación de órgano. Laringe preservada y funcional

En muchos estudios la tasa de laringe preservada, tras protocolo de preservación de órgano, es definida operacionalmente como la ausencia de LT de rescate y suele estar comprendida en un amplio rango variable desde el 33 al 83 % (VA *et al.*, 1991; Simpson *et al.*, 1993; Bussu *et al.*, 2013; Forastiere *et al.*, 2013; Elegbede *et al.*, 2015; Vengalil *et al.*, 2016). No obstante, esta cifra puede llevar a un importante sesgo de interpretación clínica si no se excluyen los *exitus* tras el tratamiento que no fueron sometidos a LT de rescate, ya que sobredimensionarían estos resultados.

En el ensayo clínico VA, observamos que describen una preservación laríngea del 64 % del total, que es lo que nos muestran como resultado final bastante favorable. No obstante, esta cifra incluye a los pacientes que han fallecido, en muchos casos por rápida progresión o recurrencia de la enfermedad y que ya no eran candidatos a una cirugía de rescate. En cambio, si tomamos como referencia a los pacientes vivos y que no han sido sometidos a una LT, que es el objetivo real de la preservación de órgano no quirúrgica, obtenemos una cifra claramente inferior del 39 %. Si tomamos en cuenta que la mediana de seguimiento fue de

33 meses, es de esperar que con un seguimiento mayor el porcentaje inclusive siga disminuyendo.

En nuestro estudio se observa que el 60 % (93 de 155 casos) de los pacientes sometidos a QTRT han preservado su laringe, es decir, no han sido sometidos a LT de rescate. Estas cifras son similares a la mayoría de los estudios publicados.

No obstante, si tomamos en cuenta a los pacientes vivos y que han preservado la laringe, el porcentaje disminuye significativamente al 28 %, con una diferencia porcentual del 32 %. Por tanto, consideramos que el parámetro de laringe preservada da lugar a una sobredimensión de los resultados reales y útiles de conservación laríngea.

En la tabla 53 observamos comparativamente nuestros resultados funcionales con otros estudios.

Tabla 53. Tabla comparativa de resultados funcionales de diferentes estudios

Ensayo clínico	Estadio/TNM	N	Laringe preservada	Laringe funcionante	Vivos con laringe preservada	Tiempo de seguimiento
Resultados de tesis doctoral	T3/T4a	640	60 %	22 %	28 %	10 años
VA et al. (1991)	Estadio III/estadio IV	332	66 %	64 % de los vivos 39 % del total	39 %	2 años
GETTEC (Richard et al., 1998)	Cáncer de laringe T3	68	41 %	NR	NR	2 años
GORTEC 2000-01 (Pointreau et al., 2009)	Laringe/hipofaringe	213	70,3 %	NR	NR	3 años
RTOG 91-11 (Bourhis et al., 2012; Forastiere et al., 2013)	Estadio III/estadio IV Cáncer supraglótico	547	81,7 %	NR	NR	10 años
EORTC 24954-22950 (Lefebvre et al., 2009; Henriques de Figueiredo et al., 2016)	Laringe/hipofaringe	450	31,7 %	18,7 %	18,7 %	10 años
Simpson et al. (1993)	T3	243	33 %	NR	NR	5 años
Nguyen-Tan et al. (2001)	T3/T4a	223	64 %	NR	21 %	5 años
Rosenthal et al. (2015)	T4a	221	47 %	NR	NR	5 años
Vengalil et al. (2016)	T4a	107	67 %	NR	NR	3 años
Bryant et al. (1995)	T3	97	50 %	NR	NR	5 años
Timme et al. (2015)	T3/T4a	71	79 %	40 %	NR	5 años

NR: no recogido. N: tamaño total de la muestra.

Situación similar ocurre en el estudio de Nguyen-Tan *et al.* (2001), en el que la cifra de preservación global es del 64 %, pero cuando se consideran solo a los vivos que han preservado la laringe, esta cae significativamente al 21 % con una diferencia del 43 %.

Mención especial le corresponde al ensayo clínico RTOG 91-11, que muestra a 10 años un resultado muy favorable de laringe preservada del 81,7 % para QTRT concomitante. Como bien es conocido, este estudio se realizó solamente en cánceres de laringe supraglóticos e incluyó tumores T2, que suelen tener una respuesta más favorable (Sanabria *et al.*, 2017), por lo que la validez externa del estudio estaría limitada a tumores de estas características y no a los carcinomas glóticos, consideración que debe ser tomada en cuenta para el proceso de toma de decisiones.

El argumento de sobredimensión de los resultados de preservación de órgano se refuerza y se ilustra en la tabla 28 en la que se estratifica por estadio y T tumoral. Si consideramos el porcentaje global podríamos interpretar que hay una mejor preservación de órgano en el estadio IV y T4 que en el estadio III y T3, 73,5 % vs. 53,8 % y 75 % vs. 56,5 %, respectivamente. No obstante, si tomamos en cuenta los vivos y preservados vemos que la interpretación es completamente opuesta, 20,4 % vs. 30,2 % y 16,7 % vs. 29 %, respectivamente.

Tabla 54. Resultados estratificados de laringe preservada del presente estudio

Estratificación	Laringe preservada			Laringe no preservada	Total
	Vivos	Exitus	Total		
Estadio III	32 (30,2 %)	25 (23,6 %)	57 (53,8 %)	49 (46,2 %)	106
Estadio IV	10 (20,4 %)	26 (53,1 %)	36 (73,5 %)	36 (26,5 %)	49
T3	38 (29,0 %)	36 (27,5 %)	74 (56,5 %)	57 (43,5 %)	131
T4	4 (16,7 %)	14 (58,3 %)	18 (75 %)	6 (25 %)	24

En cuanto a la laringe funcionante, es reconocido que la preservación funcional es un resultado más relevante que la preservación de órgano, sobre todo por los efectos tóxicos a largo plazo sobre la función laríngea (Forastiere *et al.*, 2013). Esta preservación funcional es definida como una laringe in situ sin necesidad de traqueotomía y gastrostomía permanente a los 2 años después de finalizar el tratamiento (Lefebvre *et al.*, 1996; Lefebvre *et al.*, 2012).

Aunque son pocos los estudios que incluyen en sus resultados una laringe funcionante, estos pueden diferir significativamente con la tasa de laringe preservada. Timme *et al.* (2015) describen una tasa de laringe preservada del 79 % a los 5 años, pero solo un 40 % conserva una laringe funcional a los 2 años.

En nuestro estudio, del total de 155 pacientes sometidos a tratamiento QTRT, el 60 % (93 casos) preservó la laringe, pero solo el 22 % (41 casos) presentó una laringe preservada y funcionante. Y si tenemos en cuenta, además, a los vivos con laringe funcionante, esta cifra cae al 18,7% (29 casos).

Diferencias significativas encontramos entre preservación laríngea y laringe funcionante en nuestro estudio y en aquellos que reportan ambos indicadores, como se muestra en la tabla 53.

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral se puede observar los distintos porcentajes de preservación de órgano funcional, donde se aprecia que éste es más alto en el estadio III y T3 que en el estadio IV y T4; 28,3 % vs. 8,2 % y 25,2 % vs. 4,2 %, respectivamente. Estas diferencias son aún mayores si solo tomamos en cuenta a los vivos con laringe funcionante.

A modo de síntesis, si realizamos un análisis global excluyendo a los fallecidos, que fueron el 54 % (84 casos), se observa que de aquellos que se encontraron vivos al finalizar el periodo (71 casos que constituyen el 46 %), el 18 % (28 casos) fue sometido a cirugía de rescate, en tanto que el 26 % mantuvieron preservada la laringe y se encontraban vivos al finalizar el periodo. El 22 % (34 casos) tuvo laringe preservada y funcionante, en tanto que el 6 % (9 casos) presentó laringe no funcionante, como se observa en el gráfico 22. Estos datos deben ser también considerados en el proceso de información a los pacientes que deseen optar por el tratamiento de preservación de órgano.

2.4. Cirugía de rescate. Morbilidad y mortalidad

La cirugía de rescate, generalmente una laringectomía total, está indicada como alternativa en casos de progresión de la enfermedad o recurrencia tras la preservación de órgano no quirúrgica, en condrorradionecrosis o aspiraciones frecuentes intratables y forma parte del protocolo de preservación de órgano (Ismaila *et al.*, 2017).

En nuestro estudio, de los pacientes sometidos a QTRT, el 40 % (62 casos) fue sometido a cirugía de rescate por persistencia o recidiva tumoral.

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral se puede observar los distintos porcentajes de necesidad de rescate quirúrgico, donde se aprecia que este es más alto en el estadio III y T3 que en el estadio IV y T4; 46,2 % vs. 26,5 % y 44,4 % vs. 20,8 %, respectivamente. Esto probablemente se debe al peor pronóstico de los estadios más avanzados que muchos de ellos no eran rescatables quirúrgicamente.

Según el ensayo RTOG 91-11 (Weber *et al.*, 2003), la morbilidad de la laringectomía total de rescate después de la preservación del órgano es aceptable. De manera que, con la intención de mostrar si los resultados de mortalidad y morbilidad de cirugía de rescate y cirugía primaria son comparables, se realizaron los siguientes análisis:

2.4.1. Mortalidad global y cirugía de rescate

Los pacientes sometidos a cirugía tanto de tratamiento primario como de rescate fueron 547. La mortalidad global de la serie quirúrgica completa fue de 162 casos (29,6 %). De los sometidos a cirugía de rescate (62 casos) fallecieron el 54,8 % (34 casos), en tanto que, en el grupo de cirugía primaria, de 485 pacientes falleció el 18,6 % (90 casos).

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$; RR = 2,078), y muestran que la cirugía de rescate tiene 2 veces más riesgo de mortalidad global que el tratamiento quirúrgico primario.

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en la tabla 32, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de mortalidad global en la cirugía como tratamiento primario con respecto a la cirugía de rescate, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$; RR = 3,2) y T3 ($p = 0,0005$; RR = 2,6).

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y los tumores T4 hay un menor porcentaje de mortalidad para el grupo de cirugía como tratamiento primario pero que no es estadísticamente significativo, probablemente por la baja potencia estadística ya que un reducido número de pacientes T4 (5 casos) ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano y a cirugía de rescate.

2.4.2. Morbilidad. Fístula faringocutánea (FFC)

La fístula faringocutánea es la complicación más común en pacientes sometidos a laringectomía de rescate y constituye un factor importante de estancia hospitalaria prolongada (Esteban *et al.*, 2013). Si la fístula drena sobre las carótidas expuestas, puede ser una complicación potencialmente mortal. Por lo tanto, incluso si hay suficiente mucosa para un cierre primario, se ha demostrado que la reconstrucción disminuye las tasas de fístula (Theunissen *et al.*, 2012) y hace que las heridas sean más manejables con el cuidado local de la herida en el manejo ambulatorio (Patel *et al.*, 2013). La incorporación del colgajo en el cierre faríngeo también se asocia con tasas más bajas de estenosis y de dependencia de gastrostomía (Fung *et al.*, 2007).

En una publicación posterior sobre el ensayo RTOG 91-11 (Weber *et al.*, 2003), observaron que hasta el 30 % de los pacientes desarrollaron una fístula faringocutánea. La incidencia fue más alta en el grupo de QTRT concurrente, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Davidson *et al.* (1994) informaron una serie de 88 pacientes que se sometieron a una cirugía de rescate después de la RT sin quimioterapia. La tasa más alta de complicaciones quirúrgicas ocurrió en pacientes sometidos a faringectomía (48 %), y la fístula faringocutánea ocurrió en el 27 % de los sujetos.

En una cohorte de 25 pacientes que se sometieron a LT por una laringe no funcional, el 56 % sufrió complicaciones, con una tasa de fístula faringocutánea del 44 % (Rowley *et al.*, 1995).

Sassler *et al.* (1995) estudiaron a pacientes que se sometieron a cirugía después de los protocolos no quirúrgicos de preservación de órgano y observaron una tasa general de complicación del 61 %, con una tasa de fístula faringocutánea del 50 %, con un tiempo medio de cierre de 7,7 meses.

2.4.2.1. Incidencia

En nuestra serie estudiada se observa que, del grupo de cirugía como primer tratamiento (485 casos), el 26,4 % (128 casos) desarrolló fístula faringocutánea o faringostoma tras la intervención. Similar a lo indicado en estudios previamente descritos.

Por otro lado, en el grupo de cirugía de rescate (62 casos) se observa una incidencia de fístulas faringocutáneas mucho más alta, del 43,5 % (27 casos).

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$; RR = 1,65), y muestran que la cirugía de rescate tiene 1,7 veces más riesgo de desarrollar FFC que el tratamiento quirúrgico primario.

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje menor de FFC en la cirugía como tratamiento primario con respecto a la cirugía de rescate, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,002$; RR = 1,76) y T3 ($p = 0,002$; RR = 1,75).

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y los tumores T4 hay un menor porcentaje de FFC para el grupo de cirugía como tratamiento primario pero que no es estadísticamente significativo, probablemente por la baja potencia estadística ya que un reducido número de pacientes T4 (5 casos) ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano y a cirugía de rescate.

De manera que, podemos concluir que la cirugía de rescate tiene casi el doble de riesgo de desarrollar FFC que la cirugía primaria.

2.4.2.2. Comportamiento de FFC en cirugía de rescate y cirugía primaria

Para estudiar la duración de las FFC en cirugía de rescate vs. cirugía primaria se realizó inicialmente un análisis de parámetros de centralización, donde la media y mediana para cirugía como tratamiento primario fue de 1,8 y 1,0 meses respectivamente.

La media y mediana para las FFC tras cirugía de rescate fueron de 4,8 y 2,0 respectivamente. Esta cifra es menor a lo descrito en otros estudios con una media de cierre de 7,7 meses (Sassler *et al.*, 1995).

Asimismo, se realizó un análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier para analizar el comportamiento de las FFC a lo largo del tiempo, en donde se observa que las FFC tras cirugía de rescate tienen una tendencia a durar más y tardar más en cerrarse.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,009$), y muestran que las FFC tras cirugía de rescate tienen una tendencia a tardar aproximadamente 2 veces más en cerrarse que el tratamiento quirúrgico primario.

2.4.2.3. Necesidad de reconstrucción con colgajos microvasculares

Para el análisis de reconstrucción tras aparición de FFC, se consideraron únicamente los casos posteriores al año 2000 (165 laringectomías) en los que se podía corroborar fehacientemente la realización de técnicas de reconstrucción. 103 casos fueron sometidos a cirugía primaria y 62 a cirugía de rescate.

En el grupo de cirugía primaria, de los 103 casos el 75 % no desarrolló FFC y el 25 % (26 casos) sí lo desarrolló. De estos, el 23 % (24 casos) se resolvió mediante tratamiento conservador y solo el 1,9 % (2 casos) necesitó reconstrucción con colgajos microvasculares.

En el grupo de cirugía de rescate, de los 62 pacientes intervenidos solo el 35 % (22 casos) no desarrolló FFC. Del 65 % restante (40 casos) que sí desarrollaron FFC, se observó que el 44 % (27 casos) se resolvió con tratamiento conservador y solo el 21 % (13 casos) necesitó reconstrucción con colgajos.

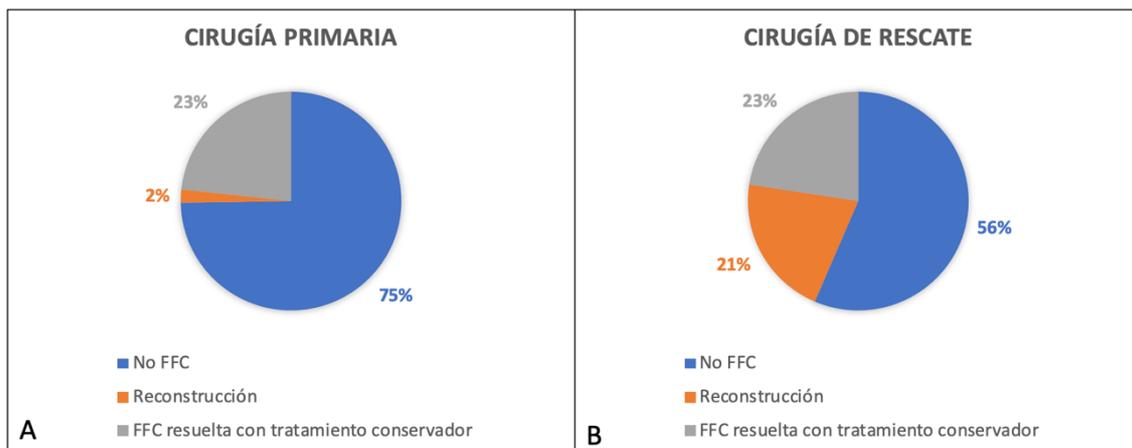


Gráfico 44. Necesidad de reconstrucción tras cirugía. A: cirugía primaria. B: cirugía de rescate

Por lo tanto, se desprende de lo antes expuesto, que las FFC tras cirugía de rescate tienden a durar más, aproximadamente el doble (2 meses vs. 1 mes), tienden a cerrar menos con tratamiento conservador y necesitar más reconstrucción microvascular (21 % vs. 2 %).

2.5. Análisis de supervivencia

2.5.1. Supervivencia global (SG)

La supervivencia global de la serie completa diseñada mediante las curvas de Kaplan-Meier fue del 75,1 % a los 2 años, 61,7 % a los 5 años y 48,6 % a los 10 años. Tuvo una mediana de seguimiento de 108 meses.

En el análisis comparativo de la supervivencia global de ambos grupos de tratamiento empleados, se observa que hay una mejor supervivencia en el grupo quirúrgico que en el grupo de preservación de órgano, diferencia que fue aumentando en el tiempo de seguimiento a los 2, 5 y 10 años, siendo de 78,1 % vs. 67,8 %, 68,5 % vs. 46,6 % y 56,8 % vs. 31,1 %, respectivamente.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de Log-Rank ($p < 0,05$). Asimismo, se realizó un análisis del impacto de estas diferencias mediante la regresión de Cox, obteniéndose un *hazard* ratio de 1,8. Esto se traduce en que el tratamiento con preservación de órgano tiene mayor riesgo de mortalidad, 1,8 veces mayor que aquellos tratados con tratamiento quirúrgico primario.

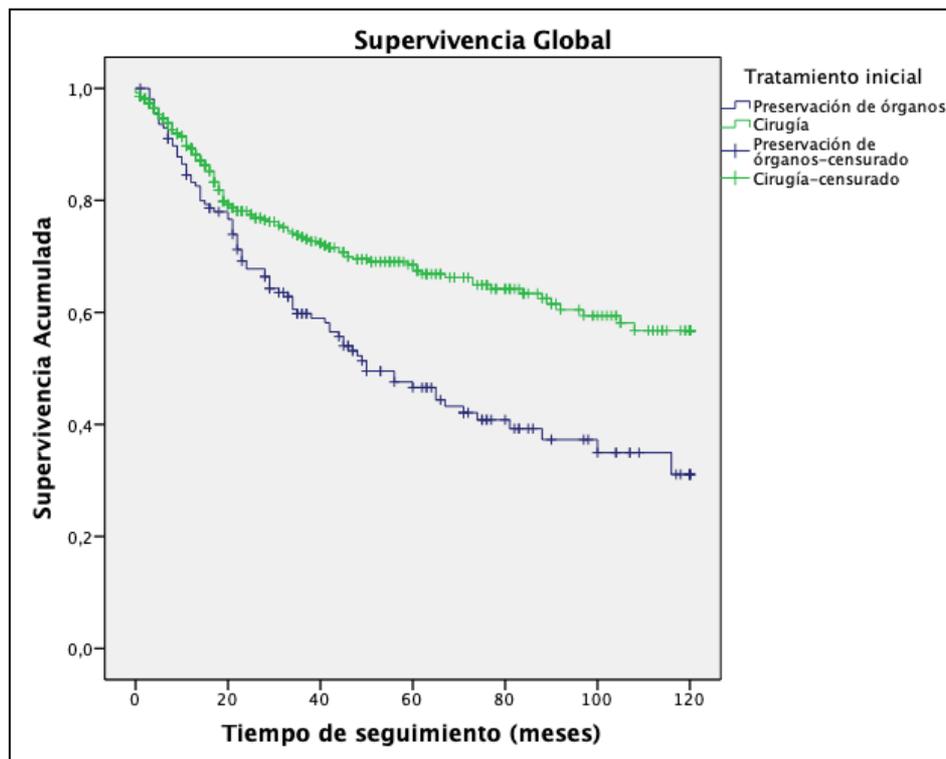


Gráfico 45. Supervivencia global en pacientes tratados con cirugía vs. preservación de órgano

Reconocidos ensayos clínico como el del VA et al. (1991) y el RTOG 91-11 (Forastiere et al., 2003) han contribuido con el paradigma de tratamiento de la preservación de órganos en el cáncer de laringe avanzado. No obstante, a medida que los datos basados en la población comenzaron a dilucidar la efectividad, es decir, el escenario en la «vida real», se cuestionó la

aplicabilidad de estos ensayos altamente controlados a la población en general (Chen y Halpern, 2007).

Los resultados iniciales a 2 años de estos ensayos concluyeron que la preservación de órgano ofrecía una supervivencia equivalente a la laringectomía total primaria (LT), con el beneficio adicional de una laringe intacta. Sin embargo, cuando esta estrategia se aplicó ampliamente a todos los cánceres de laringe avanzados en muchos centros, numerosos estudios de bases de datos a gran escala han demostrado que no todos los cánceres de laringe avanzados responden de la misma manera. En contraste, varios estudios observacionales comenzaron a sugerir que, opuestamente a los resultados informados por los ECA, la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe estaba disminuyendo (Sanabria et al., 2017). Y esta situación es la que nos encontramos con nuestros resultados, donde se observa una menor supervivencia de pacientes con cáncer de laringe avanzado tratados con el protocolo de preservación de órganos.

Alguno de los primeros autores en sugerir una disminución en la supervivencia global de los pacientes con cáncer de laringe fueron Carvalho, Nishimoto, Califano y Kowalski (2005) que en un análisis de la base de datos SEER de 1974 a 1997, encontraron un aumento en el porcentaje de pacientes con tumores avanzados (37,4 a 50,6 %) tratados con terapias combinadas no quirúrgicas que se asociaron con una disminución estadísticamente significativa en la supervivencia a 5 años, del 65,2 al 62,0 %. Si lo comparamos con nuestros resultados a 5 años de nuestra serie vemos que los datos son muy similares, con una supervivencia global de la serie completa de 61,7 %; y si comparamos ambos esquemas de tratamiento encontramos un aumento de la mortalidad del 21,9 % en QTRT.

Hay que destacar también que las cifras de supervivencia encontradas en nuestra serie son superiores a las descritas en otros estudios como el de Fuller *et al.* (2016), que indican una supervivencia global de la serie completa a los 5 y 10 años del 56 % y 35 %, respectivamente.

A continuación, se muestra la tabla 55 que compara la supervivencia global en diversos estudios, y donde se puede apreciar que, en la mayoría de ellos, sobre todo en los de mayor muestra, el porcentaje de supervivencia global es mayor.

Tabla 55. Tabla comparativa de supervivencia global de diferentes ensayos clínicos y estudios poblacionales

Estudio	Estadio/TNM	N	Supervivencia global		TS	HR	SE
			QTRT	LT			
Resultados de tesis doctoral	Estadio III/estadio IV	640	47 %	69 %	5	1,8	Sí
			31 %	57 %	10		
VA <i>et al.</i> (1991)	Estadio III/estadio IV	332	68 %	68 %	2	-	No
GETTEC (Richard <i>et al.</i> , 1998)	Cáncer de laringe T3	68	69 %	84 %	2	NR	Sí
GORTEC 2000-01 (Pointreau <i>et al.</i> , 2009; Bourhis <i>et al.</i> , 2012)	Laringe/hipofaringe	213	60 %	NR	3	-	-
RTOG 91-11 (Forastiere <i>et al.</i> , 2013)	Estadio III/estadio IV cáncer supraglótico de laringe	547	55,1 %	NR	5	-	-
			27,5 %	NR	10	-	-
EORTC 24954-22950 (Lefebvre <i>et al.</i> , 2009; Henriques de Figueiredo <i>et al.</i> , 2016)	Laringe/hipofaringe	450	64 %	NR	2		-
			33,6 %	NR	10		
Chen y Halpern (2007)	Estadio III/estadio IV. T3/T4a	10 590	48 %	51 %	4	1,18	Sí
Patel <i>et al.</i> (2019)	Estadio III/estadio IV	8703	37 %	49 %	5	0,80 ^a	Sí T4a
Harris <i>et al.</i> (2016)	T3/T4a	6797	38 %	42 %	5	0,79 ^a	Sí
Megwalu y Sikora (2014)	Estadio III/estadio IV	5394	39 %	44 %	5	1,32	Sí
Stokes <i>et al.</i> (2017)	T4a	3542	38 %	56 %	5	1,55	Sí
Ko <i>et al.</i> (2017)	T3	2622	54 %	53 %	5	-	No
Grover <i>et al.</i> (2015)	T4a	969	39 %	50 %	5	1,31	Sí
O'Neill <i>et al.</i> (2014)	Estadio III/estadio IV	759	NR	NR	5	0,82 ^a	Sí
Al-Gilani <i>et al.</i> (2016)	T3	487	36 %	41 %	5	0,75 ^a	Sí
Gourin <i>et al.</i> (2009)	T4a	451	25 %	55 %	5	1,96	Sí
Fuller <i>et al.</i> (2016)	T3	417	67 %	50 %	5	-	No

			43 %		35 %	10	-	No
Karatzanis <i>et al.</i> (2014)	T3/T4a	384	17 %		41 %	5	NR	Sí
Dziegielewski <i>et al.</i> (2012)	T3/T4a	258	16 %		49 %	5	3,1	Sí
Simpson <i>et al.</i> (1993)	T3	243	57 %		52 %	5	-	No
Elegbede <i>et al.</i> (2015)	Estadio III/estadio IV	225	52 %		52 %	5	-	No ^b
Nguyen-Tan <i>et al.</i> (2001)	T3/T4a	223	36 %		51 %	5	-	No ^c
Rosenthal <i>et al.</i> (2015)	T4a	221	56 %		56 %	5	2,95	Sí
Timmermans <i>et al.</i> (2015)	T3/T4a	182	43 %		52 %	5	1,27	Sí T4a
Karlsson <i>et al.</i> (2014)	Estadio III/estadio IV	176	42 %		58 %	3	-	No
Bussu <i>et al.</i> (2013)	Estadio III/estadio IV	166	68 %		90 %	2	2,88	Sí
Jones <i>et al.</i> (1992)	T3	147	70 %		50 %	5	NR	Sí ^d
Rades <i>et al.</i> (2011)	T3/T4a	122	63 %		67 %	5	-	No
Vengalil <i>et al.</i> (2016)	T4a	107	41 %		70 %	3	0,30 ^a	Sí
Bryant <i>et al.</i> (1995)	T3	97	50 %		58 %	5	-	No
Porter <i>et al.</i> (1998)	T3	75	32 %		67 %	5	NR	Sí
Timme <i>et al.</i> (2015)	T3/T4a	71	46 %		45 %	5	-	No
Nocon, Yesensky, Ajmani y Bhayani (2019)	T3/T4a	5649	40 %		60 %	10	1,15	Sí T4a

NR: no recogido. N: tamaño total de la muestra. SG: supervivencia global. QTRT: quimiorradioterapia concomitante. LT: laringectomía total. TS: tiempo de seguimiento en años. SE: significación estadística. ^a: el grupo de referencia fue QTRT.

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en la tabla 40 y en el gráfico 30, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia global en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$), estadio IV ($p = 0,012$) con un *hazard* ratio de 2,65 y de 1,64 respectivamente; T3 ($p = 0,0005$), T4 ($p = 0,033$) con un *hazard* ratio de 2,33 y 1,84 respectivamente. La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de menor supervivencia para todas las categorías, pero sobre todo en el estadio IV y T4.

a. Estadio III y T3

Es justamente en los tumores T3 y en el estadio III donde se encuentra la mayor controversia en el tratamiento de los cánceres laríngeos avanzados. Los ensayos VA y RTOG 91-11 presentaron datos que muestran una supervivencia similar con QTRT en comparación con LT para todos los casos T3 como se muestra en la tabla 55.

No obstante, es preciso señalar que la mayoría de los ensayos históricos probablemente estén cargados de sesgos. La selección de pacientes con una proporción excesiva de tumores supraglóticos, tumores de «bajo volumen», la selección de pacientes por estadio general y no por la clasificación T (es decir, incluyeron T2) y un número desproporcionado de casos con cuerdas vocales móviles, son factores que probablemente impiden que los resultados de los ECA se reprodujeran de forma generalizada. Por eso autores como Olsen, y con el que nosotros coincidimos, recomiendan que la selección del tratamiento debe comenzar con la clasificación T, en lugar de con el estadio general (Kerry D. Olsen, 2009).

Esta poca reproductibilidad de los ECA es notoria en los resultados de la mayoría de los estudios poblacionales, incluido el nuestro, y se hace más evidente cuando en el estudio se incluye una muestra significativamente grande como se aprecia en la tabla 55.

Respecto a los estudios poblacionales destacan el de Chen y Halpern donde se analizaron más de 10 000 pacientes en el NCDB y encontraron que los pacientes con cánceres T3 tratados con QTRT tenían un riesgo de muerte 1,18 veces mayor ($p = 0,03$) en comparación con LT (Chen y Halpern, 2007). En nuestro estudio encontramos que esta diferencia es aún superior con un HR= 2,33.

Patel et al. (2019) utilizaron el NCDB para analizar a 8703 pacientes y estudiaron 3 subgrupos, el grupo 1 incluía cáncer de laringe T2N1, T3N0-N1, el grupo 2 T3N2-N3 y el grupo 3 T4aN0-N3. En el primer grupo no encontraron diferencias significativas, en el grupo 2 la QTRT se asociaba a menor mortalidad, y en el grupo 3 la LT tenía tasas mayores de supervivencia global (S. A. Patel et al., 2019). Una de las críticas que se le puede hacer a este estudio es que incluía tumores T2N1, cuyo menor tamaño y respuesta al tratamiento con preservación de órgano es más favorable, y esa probablemente sea la razón del porqué no encontraron diferencias.

Harris et al. (2016) analizó 6797 pacientes de la base de datos SEER entre el 2004 y 2012. Observó que los pacientes con cáncer de laringe tanto T3 como T4a, la supervivencia global

era significativamente mayor (Harris et al., 2016); del mismo modo que hemos observado en nuestra serie.

Megwalu y Sikora (2014) analizaron la supervivencia global de 5394 pacientes utilizando la base de datos SEER y también encontraron una mejoría de la supervivencia general y específica de la enfermedad para estadio III y IV tratados con laringectomía total. Específicamente, los pacientes con T3N0 tratados con LT tuvieron una mejor supervivencia global de 59 % frente a 48% en comparación con la QTRT (Megwalu y Sikora, 2014). En nuestros resultados encontramos una supervivencia similar a 5 años en el grupo de QTRT del 47%, pero en el grupo de LT tenemos una supervivencia 10% mayor, del 69%, esto puede deberse al nivel de experiencia y la homogeneidad de los cirujanos de nuestro centro hospitalario, a diferencia de los datos obtenidos del SEER que al recoger información de varios centros resulta ser heterogéneo.

Por el contrario, Ko et al. (2017) utilizaron el NCDB para analizar los cánceres T3N0 en 2622 pacientes de 2004 a 2013 y no encontraron diferencias en la SG a 5 años entre el LT primario y la RT (53-54%). Sin embargo, no se presentaron datos de supervivencia específica (Ko et al., 2017). Este es el único estudio poblacional de más de dos mil pacientes que no encontró diferencias significativas.

Al-Gilani et al. realizaron un análisis paralelo de la base de datos SEER con 487 pacientes y describieron que los cánceres glóticos T3 tratados con cirugía primaria tenían una mejor supervivencia general (SG) en comparación con los tratados con QTRT (Al-Gilani et al., 2016). Del mismo modo, O'Neill et al. analizó 300 casos de T3 de 1997 a 2007 y encontraron que el 64 % fueron tratados con QTRT primaria y que los pacientes tratados con LT + RTPO tenían un 18 % menos de riesgo de muerte (O'Neill et al., 2014).

Fuller et al. analizaron una base de datos de 417 pacientes del MD Anderson Cancer Center, y no encontraron diferencias significativas en la supervivencia global entre ambos esquemas de tratamiento para los cánceres de laringe T3 (C. D. Fuller et al., 2016). No obstante, el 73 % de los pacientes estudiados fueron cánceres supraglóticos, de manera que, al no ser una muestra homogénea, la reproductibilidad es limitada.

Otros varios estudios realizados en Canadá (Dziegielewski et al., 2018), Países Bajos (Timmermans et al., 2015), Brasil (Calvas et al., 2017) y Estados Unidos (Elegbede et al., 2015) con una menor muestra de pacientes, también refuerzan esta tendencia en tumores laríngeos T3 donde, al igual que en nuestra serie, hay una menor supervivencia en los tratamientos con preservación de órgano, tal y como se observa en la tabla 55.

Si bien los análisis poblacionales de la base de datos pueden ser criticados por los sesgos no intencionales propios de estudios retrospectivos, los datos recopilados de diversos estudios alrededor del mundo y los resultados presentados en esta tesis respaldan la necesidad de una mejora en el proceso de selección de pacientes para la preservación de órgano, especialmente en tumores laríngeos T3.

b. Estadio IV y T4

A diferencia de los cánceres de laringe T3, la evidencia para el manejo de los cánceres de laringe T4 y estadio IV es mucho más clara. Los ensayos VA y RTOG 91-11 propusieron que el cáncer de laringe T4 adecuadamente seleccionado puede tener un buen resultado funcional y de supervivencia con la preservación de órgano. Estos estudios se centraron en cánceres T4 de «bajo volumen» sin destrucción manifiesta del cartílago. Desafortunadamente, muchos centros no reconocieron esta advertencia y la QTRT fue ampliamente aplicada a cualquier cáncer T4. En los últimos 15 años, muchos estudios retrospectivos y basados en la población han analizado el uso de la QTRT en los cánceres de laringe T4 y han encontrado que pocos son realmente susceptibles a la preservación funcional de órgano (Sanabria et al., 2017; Eskander et al., 2018).

Chen y Halpern (2007) en su robusto análisis de 10590 pacientes de la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer (NCDB), demostraron que los cánceres de laringe en estadio IV tienen tasas de supervivencia superiores con LT + RTPO en comparación con la preservación de órgano.

En Estados Unidos, otros estudios como el de Stokes *et al.* (2017) con 3542 pacientes, Grover *et al.* (2015) con 969 pacientes procedentes de la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer (NCDB); y Gourin *et al.* (2019) con 451 pacientes demostraron que la mayoría de los cánceres de laringe T4 tuvieron una supervivencia general superior cuando se trataron con LT frente a QTRT y que tenían un aumento de riesgo de muerte de alrededor 1,5 veces en comparación con la laringectomía.

Estudios realizados en Alemania (Dyckhoff, Plinkert y Ramroth, 2017), Países Bajos (Timmermans *et al.*, 2015), Canadá (Vengalil *et al.*, 2016) y Suecia (Karlsson *et al.*, 2014), encontraron también que la supervivencia global es mayor entre los pacientes con cáncer de laringe T4 que reciben LT + RTPO en comparación con QTRT como se muestra en la tabla 55. Resultados que se reproducen en nuestro estudio.

La respuesta a por qué algunos tumores T4 responden bien a la preservación de órganos como se observó en los ECA, puede estar en un estudio realizado por la Universidad de Emory que observó que los cánceres T4, así como los T3, muestran una heterogeneidad de criterios para su clasificación. En su estudio anatómico, ilustraron una variedad de patrones de propagación de enfermedades en el cáncer T4 y descubrieron que potencialmente solo el 44 % de los cánceres de laringe T4 tienen diseminación extralaringea e invasión del cartílago tiroideo; de manera que podría haber un subconjunto de cánceres T4 que pueden tener una propagación mínima y comportarse más como un T3 (Chen *et al.*, 2011).

Por las razones antes expuestas, es preciso que los pacientes con cáncer de laringe T4 que rechazan la TL como una opción de tratamiento sean informados de que su probabilidad de preservación de órgano con tratamiento conservador primario probablemente resulte en un resultado bastante peor en términos de SG.

2.5.2. Supervivencia específica (SE)

La supervivencia específica de la serie completa fue del 80,2 % a los 2 años, 70,6 % a los 5 años y 67,9 % a los 10 años.

En el análisis comparativo de la supervivencia específica de ambos grupos de tratamiento empleados, se observa que hay una mejor supervivencia en el grupo quirúrgico que en el grupo de preservación de órgano, diferencia que fue aumentando en el tiempo de seguimiento a los 2, 5 y 10 años, siendo de 80,7 % vs. 77,6 %, 75,1 % vs. 60 % y 75,1 % vs. 51,3 %, respectivamente.

Es decir, que si tomamos en cuenta únicamente los casos fallecidos por causa exclusiva del cáncer de laringe avanzado encontramos una diferencia en la supervivencia del 15,1% a los 5 años y de 23,8% a 10 años.

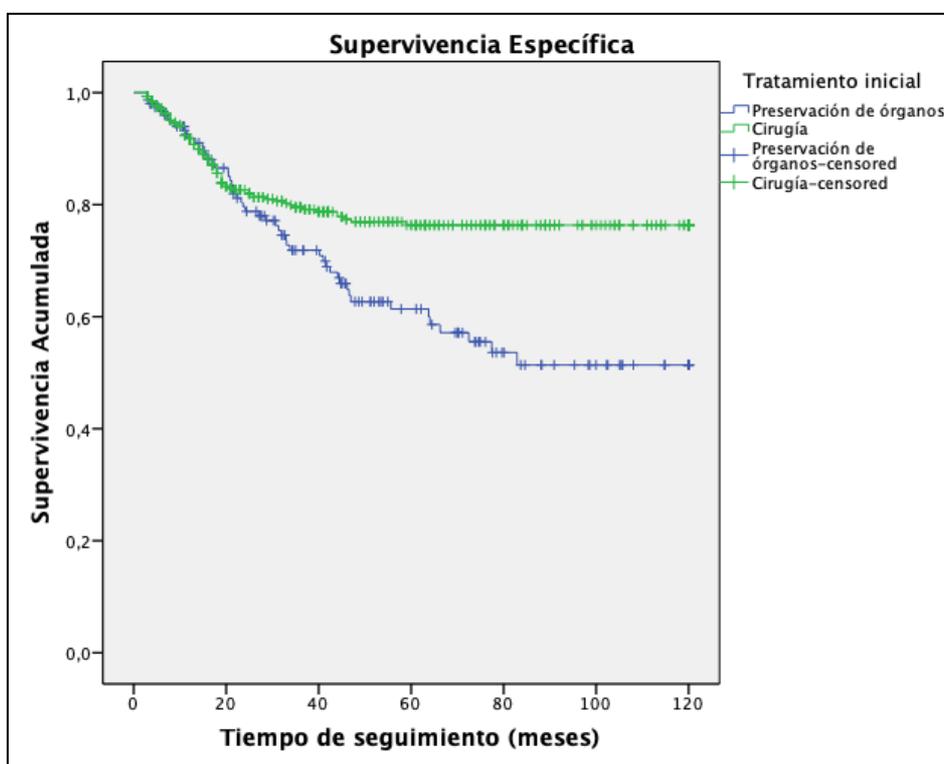


Gráfico 46. Supervivencia específica en pacientes tratados con cirugía vs. preservación de órgano

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en el gráfico 33 y tabla 42, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia específica en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,0005$) y T3 ($p = 0,0005$) con un *hazard* ratio de 3,492 y de 2,654, respectivamente. La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de mortalidad específica para los estadios III y los tumores T3.

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y los tumores T4 las diferencias no son estadísticamente significativas, probablemente por la poca potencia estadística, ya que un reducido número de pacientes T4 (24 casos) ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano.

Tabla 56. Tabla comparativa de supervivencia específica de diferentes ensayos clínicos y estudios poblacionales

Estudio	Estadio/TNM	N	Supervivencia específica		TS	SE
			QTRT	LT		
Resultados de tesis doctoral	Estadio III/estadio IV	640	60 %	75 %	5	Sí
			51 %	75 %	10	
Harris <i>et al.</i> (2016)	T3/T4a	6797	58 %	62 %	5	Sí
Megwalu y Sikora (2014)	Estadio III/estadio IV	5394	51 %	55 %	5	Sí
Fuller <i>et al.</i> (2016)	T3	417	79 %	61 %	5	No
			73 %	53 %	10	
Karatzanis <i>et al.</i> (2014)	T3/T4a	384	24,5 %	62,2 %	5	Sí
Rosenthal <i>et al.</i> (2015)	T4a	221	48,5 %	60 %	5	Sí

N: tamaño total de la muestra. SE: supervivencia específica. QTRT: quimiorradioterapia concomitante. LT: laringectomía total. TS: tiempo de seguimiento en años. SE: significación estadística.

Aunque no son muchos los estudios publicados que describan dentro de sus resultados oncológicos la supervivencia específica se describen en la tabla 56 algunos de ellos.

Grandes estudios con un número de muestra bastante alto como Harris *et al.* (2016) y Megwalu y Sikora (2014) encuentran que existe una supervivencia significativamente menor en el protocolo de preservación de órganos, con una diferencia del 4%. Estos resultados coinciden con nuestro estudio, aunque nosotros encontramos una diferencia mayor en la supervivencia a 5 años del 15,1%.

De la lista de estudio descrita en la tabla 56, es llamativo el trabajo de Fuller *et al.* (2016), realizado en el MD Anderson Cancer Center. Es el único de este grupo que no encuentra diferencias entre ambos grupos de tratamiento. En este estudio, como ya se había mencionado antes, la mayoría de los casos fueron tumores supraglóticos y eso podría explicar el resultado más favorable que obtuvieron en contraposición con los otros estudios antes expuestos.

2.5.3. Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

Para realizar este análisis se tomaron en cuenta 258 pacientes del periodo 2000-2016. 155 pacientes fueron sometidos a QTRT y 103 pacientes a cirugía.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la serie completa fue del 52,2 % a los 2 años, 42,7 % a los 5 años y 39,4 % a los 10 años.

En el análisis comparativo de la supervivencia libre de enfermedad de ambos grupos de tratamiento empleados, se observa que hay una mejor supervivencia en el grupo quirúrgico que en el grupo de preservación de órgano, diferencia que fue aumentando en el tiempo de seguimiento a los 2, 5 y 10 años, siendo de 69,7 % vs. 41,7 %, 64,6 % vs. 29,7 % y 64,6 % vs. 25,7 %, respectivamente.

De manera que encontramos una disminución de la supervivencia libre de enfermedad con la preservación de órganos del 34,9% a los 5 años y de 38,9% a los 10 años.

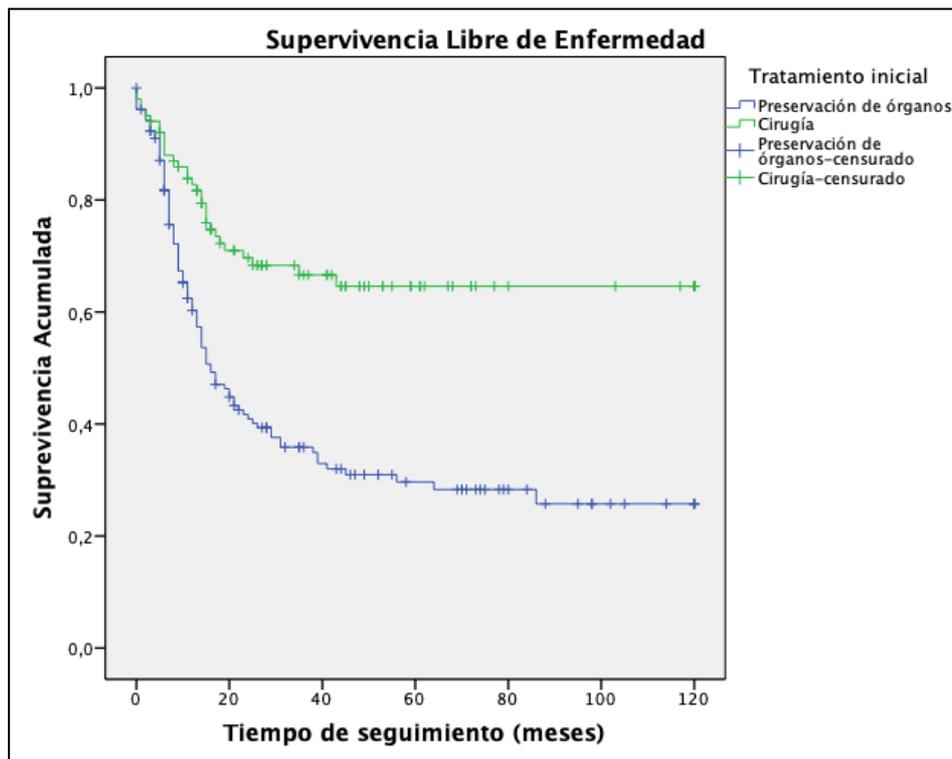


Gráfico 47. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con cirugía vs. preservación de órgano

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de Log-Rank ($p < 0,05$). Se realizó un análisis del impacto de estas diferencias mediante la regresión de Cox, obteniéndose un *hazard ratio* de 2,59. Esto demuestra que el tratamiento con preservación de órgano tiene mayor riesgo de persistencia o recidiva tumoral, 2,6 veces mayor que aquellos tratados con tratamiento quirúrgico primario.

Tabla 57. Tabla comparativa de supervivencia libre de enfermedad de diferentes ensayos clínicos y estudios poblacionales

Estudio	Estadio/TNM	N	Supervivencia libre de enfermedad		TS	SE
			QTRT	LT		
Resultados de tesis doctoral	Estadio III/estadio IV	640	30 %	65 %	5	Sí
			26 %	65 %	10	
VA <i>et al.</i> (1991)	Estadio III/estadio IV	332	52 %	65 %	2	No
GETTEC (Richard <i>et al.</i>, 1998)	Cáncer de laringe T3	68	32 %	62 %	5	Sí
GORTEC 2000-01 (Pointreau <i>et al.</i> , 2009; Bourhis <i>et al.</i> , 2012)	Laringe/hipofaringe	213	58 %	NR	3	-
RTOG 91-11 (Forastiere <i>et al.</i> , 2013)	Estadio III/estadio IV cáncer supraglótico de laringe	547	38 %	NR	5	-
			21,6 %	NR	10	-
Rosenthal <i>et al.</i> (2015)	T4a	221	62 %	83 %	5	Sí
Megwalu y Sikora (2014)	Estadio III/estadio IV	5394	51 %	55 %	5	Sí
Fuller <i>et al.</i> (2016)	T3	417	77 %	83 %	5	No
Karatzanis <i>et al.</i> (2014)	T3/T4a	384	83,6 %	87,6 %	5	Sí
Dziegielewski <i>et al.</i> (2012)	T3/T4a	258	35 %	51 %	5	Sí
Elegbede <i>et al.</i> (2015)	Estadio III/estadio IV	225	55 %	75 %	5	No
Nguyen-Tan <i>et al.</i> (2001)	T3/T4a	223	43 %	72 %	5	No
Karlsson <i>et al.</i> (2014)	Estadio III/estadio IV	176	72 %	78 %	2	No
Bussu <i>et al.</i> (2013)	Estadio III/estadio IV	166	72 %	92 %	2	No
Rades <i>et al.</i> (2011)	T3/T4a	122	66 %	75 %	5	No
Bryant <i>et al.</i> (1995)	T3	97	33 %	54 %	5	No

NR: no recogido. N: tamaño total de la muestra. SE: supervivencia específica. QTRT: quimiorradioterapia concomitante. LT: laringectomía total. TS: tiempo de seguimiento en años. SE: significación estadística.

En diversos estudios poblacionales, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) o también llamada control locoregional (LRC, por sus siglas en inglés) muestra que en la mayoría de las publicaciones que incluyen una muestra mayor a 250 pacientes, el tratamiento quirúrgico se asocia a una mayor SLE tal y como observamos en el caso de Megwalu y Sikora *et al.* (2014), Karatzanis *et al.* (2014) y Dziegielewski *et al.* (2012).

En el estudio de Fuller *et al.* (2016) aunque no encuentra diferencias estadísticamente significativas, observamos que hay una diferencia en el control locoregional entre ambos grupos de tratamiento del 16% a favor del tratamiento quirúrgico, lo que nos sugeriría que, con una mayor potencia estadística, es decir, con una mayor muestra podrían encontrarse diferencias.

En otros estudios con muestras más pequeñas se observa que, aunque hay diferencias claras en las cifras de supervivencia en favor de la cirugía, estas no son significativas probablemente por la menor potencia estadística que tienen, tal y como se muestra en la tabla 57.

En nuestros resultados, cuando realizamos el análisis estratificado por estadio y T tumoral, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia libre de enfermedad en el tratamiento quirúrgico con respecto a la preservación de órgano no quirúrgica, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,001$), estadio IV ($p = 0,0005$) con un *hazard* ratio de 2,46 y 3,01, respectivamente; T3 ($p = 0,0005$), T4 ($p = 0,003$) con un *hazard* ratio de 2,944 y 2,59, respectivamente. Como vemos, estas diferencias aumentan en el análisis estratificado siendo especialmente importante para los tumores laríngeos T3 en donde la preservación de órganos constituye un riesgo de recurrencia o progresión de casi tres veces en comparación con la opción quirúrgica.

Por tal motivo, podemos concluir que en cuanto a control locorregional es mucho más eficaz la opción quirúrgica que la preservación de órgano.

2.5.4. Supervivencia de laringe preservada y funcionante (SLP y SLF)

La supervivencia de laringe preservada (SLP), o también llamada supervivencia libre de laringectomía total, de la serie completa fue del 50,4 % a los 2 años, 34,7 % a los 5 años y 30,3 % a los 10 años.

La supervivencia de laringe funcionante (SLF), o supervivencia libre de disfunción faringolaríngea, de la serie completa diseñada mediante las curvas de Kaplan-Meier fue del 32,8 % a los 2 años, 21,5 % a los 5 años y 16,1 % a los 10 años.

Los resultados estratificados por estadio y T tumoral se muestran en la tabla 58.

Tabla 58. Supervivencia de laringe preservada y supervivencia de laringe funcionante en nuestro estudio. Estratificado por estadio y T tumoral

Estratificación	Supervivencia de laringe preservada			Supervivencia de laringe funcionante		
	2 años	5 años	10 años	2 años	5 años	10 años
Estadio III	51,7 %	37,3 %	33,2 %	37,2 %	24,6 %	18,5 %
Estadio IV	47,0 %	27,1 %	21,7 %	23,1 %	14,9 %	14,9 %
T3	51,2 %	35,2 %	31,3 %	34,7 %	22,5 %	16,9 %
T4	44,2 %	31,6 %	25,3 %	22,4 %	16,8 %	16,8 %

Como habíamos mencionado previamente, en muchos estudios el porcentaje de laringe preservada, tras protocolo de preservación de órgano, es definida operacionalmente como la ausencia de LT de rescate y suele estar comprendida en un amplio rango variable desde el 33 al 83 % (VA *et al.*, 1991; Simpson *et al.*, 1993; Bussu *et al.*, 2013; Forastiere *et al.*, 2013; Elegbede *et al.*, 2015; Vengalil *et al.*, 2016). Sin embargo, estos datos pueden llevar a un importante sesgo de interpretación clínica si no se excluyen los *exitus* tras el tratamiento que

no fueron sometidos a LT de rescate, ya que nos mostrarían unos resultados más favorables de lo que son en realidad.

La preservación funcional es un resultado más relevante, sobre todo porque evidencia los efectos tóxicos a largo plazo sobre la función laríngea (Forastiere *et al.*, 2013). Esta preservación funcional se define como una laringe in situ sin necesidad de traqueotomía y gastrostomía permanente a los 2 años después de finalizar el tratamiento (Lefebvre *et al.*, 1996; Lefebvre *et al.*, 2012). Por esta razón es fundamental realizar un análisis de supervivencia de laringe preservada y funcionante, que tenga en cuenta el tiempo y que excluya a los fallecidos; para tener un conocimiento más claro y fidedigno de las expectativas reales de preservación y función de órgano tras tratamiento con QTRT.

Aunque no muchos estudios muestran los análisis de supervivencia de laringe preservada y funcionante en sus resultados, podemos observar que nuestros resultados son inferiores a los ofrecidos por Fuller *et al.* (2016).

En este estudio analizaron los resultados funcionales en cánceres de laringe T3, de los cuales el 73 % eran supraglóticos y mostraron que la SLP fue del 62 % a 5 años y del 37 % a 10 años. Esta última cifra contrasta con el porcentaje de preservación de órgano que describen en el estudio del 70 %, y que corrobora la tesis expuesta anteriormente de que la preservación de órgano en datos absolutos es un indicador inadecuado para estimar los resultados funcionales reales. Asimismo, describen también una supervivencia de laringe funcionante del 59 % a 5 años y del 35 % a 10 años (Fuller *et al.*, 2016).

No obstante, hay que recordar que en nuestra muestra de estudio el porcentaje de carcinomas laríngeos supraglóticos fue del 47 %, en tanto que el restante fueron glóticos y transglóticos, que son candidatos menos favorables para el tratamiento de preservación de órgano ya que la afectación de la movilidad de cuerdas y el volumen tumoral se asocia con resultados más pobres (Hamilton *et al.*, 2004; Iloabachie *et al.*, 2007).

En cualquier caso, tanto en nuestro estudio como en el de Fuller *et al.* (2016), los resultados de laringe funcionante a 10 años son bastante menos alentadores si los comparamos con las cifras absolutas de preservación que suelen publicarse. Es bastante dramática la diferencia del 70 % de preservación de órgano en cifras absolutas con el 35 % de pacientes que tiene una laringe funcional a 10 años.

En nuestro estudio, la preservación de órgano en cifras absolutas alcanzó el 60 %, pero si se toma en cuenta a 10 años y excluyendo los muertos por otras causas, solo se alcanza el 16 % de todos los tratados con tratamiento no quirúrgico.

Por tal motivo consideramos que es imperativo que estos datos sean tomados en cuenta en el proceso de toma de decisiones para generar una expectativa realista en los pacientes que decidan someterse al protocolo de preservación de órgano.

2.5.5. Supervivencia tras laringectomía (STL)

El análisis se realizó sobre todos los pacientes sometidos a laringectomía, de los cuales fueron 482 con intención de tratamiento primario y 62 como rescates tras fracaso de preservación de órgano.

La supervivencia específica de la serie completa fue del 69,3 % a los 2 años, 52,3 % a los 5 años y 49,2 % a los 10 años.

En el análisis comparativo de la supervivencia tras laringectomía de ambos grupos de tratamiento empleados, se observa que hay una mejor supervivencia en el grupo de cirugía primaria que en el grupo de cirugía de rescate, diferencia que fue aumentando en el tiempo de seguimiento a los 5 y 10 años, siendo 67,2 % vs. 37,9 % y 59,7 % vs. 37,9 %.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas mediante la prueba de Log-Rank ($p = 0,0013$). Se realizó un análisis del impacto de estas diferencias mediante la regresión de Cox, obteniéndose un *hazard* ratio de 1,945. Esto demuestra que aquellos sometidos a cirugía de rescate tiene mayor riesgo de mortalidad específica, 1,9 veces mayor que aquellos tratados con tratamiento quirúrgico primario.

En el análisis estratificado por estadio y T tumoral, que se muestra en el gráfico 40 y tabla 50, se puede observar que en todos los casos hay un porcentaje mayor de supervivencia tras laringectomía en el tratamiento quirúrgico primario con respecto a la cirugía de rescate, siendo estadísticamente significativo para las categorías: estadio III ($p = 0,003$) y T3 ($p = 0,008$) con un *hazard* ratio de 3,661 y 2,691, respectivamente. La preservación de órgano constituye un mayor riesgo de mortalidad para los estadios III y los tumores T3.

Por otro lado, se observa que en el estadio IV y los tumores T4 no son estadísticamente significativos, probablemente por la poca potencia estadística, ya que un reducido número de pacientes T4 (5 casos) ha sido sometido a protocolo de preservación de órgano y ha requerido cirugía de rescate.

La LT de rescate es ofrecida como parte de la estrategia dentro de los protocolos de preservación de órgano en caso de que el tratamiento con QTRT tenga una respuesta incompleta o haya persistencia de enfermedad, y se considera que tiene una morbilidad y mortalidad aceptables (Weber *et al.*, 2003). Sin embargo, a la luz de estos resultados observamos que una LT de rescate tiene una significativa menor supervivencia que una LT primaria y se asocia a un manifiesto mayor riesgo de mortalidad, sobre todo para el estadio III en donde el riesgo alcanza una cifra de 3,6 veces más en la cirugía de rescate.

2.6. Análisis de regresión de Cox multivariante

Se realizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariante y se diseñaron varios modelos de regresión para supervivencia global (SG), supervivencia específica (SE), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia tras laringectomía

(STL), con la finalidad de determinar los factores predictivos y controlar las variables de confusión y de interacción.

Las variables que no resultaron significativas en ninguno de los modelos diseñados, que se ilustran en la tabla 51, fueron sexo, localización del tumor, grado de diferenciación histológica y tumor segundo primario.

El tratamiento inicial y la traqueotomía previa al tratamiento fueron los factores predictivos presentes y constantes para la SG, SE, SLE, STL, en tanto que la edad lo fue para la SG y STL, y el estadio solo para la SG.

En el modelo de supervivencia global (SG), el tratamiento inicial con preservación de órgano, la traqueotomía previa, el estadio IV y la edad constituyen un riesgo ajustado aumentado de menor supervivencia global, de 1,79, 2,5, 1,58 y 1,03, respectivamente.

En el modelo de supervivencia específica (SE), el tratamiento inicial con preservación de órgano y la traqueotomía previa constituyen un riesgo ajustado aumentado de menor supervivencia específica, de 2,03 y 2,95 respectivamente.

En el modelo de supervivencia libre de enfermedad (SLE), el tratamiento inicial con preservación de órgano y la traqueotomía previa constituyen un riesgo ajustado aumentado de recidiva o progresión de la enfermedad, de 2,70 y 2,38 respectivamente.

En el modelo de supervivencia tras laringectomía (STL), el tratamiento inicial con preservación de órgano, la traqueotomía previa y la edad constituyen un riesgo ajustado aumentado de menor supervivencia global, de 2,28, 2,21 y 1,03 respectivamente.

El tipo de tratamiento resulta ser el factor más influyente en todos los tipos de supervivencia analizados, tanto que ni la localización tumoral, ni la aparición de un segundo tumor primario, ni el sexo del paciente o el grado de diferenciación histológica tienen una relevancia significativa. De manera que, independientemente de los factores analizados, la preservación de órganos constituye un riesgo de mortalidad global de 1,79 veces más que la cirugía. Si tomamos en cuenta la supervivencia específica este riesgo aumenta, y es más notorio aún en la SLE o control locorregional donde el riesgo alcanza a 2,7 veces por encima del tratamiento quirúrgico.

Estos datos son coherentes con la revisión sistemática realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Este análisis concluye que el tratamiento quirúrgico proporciona una mayor supervivencia global y libre de enfermedad que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia con preservación de órgano (García León, *et al.*, 2016).

Del mismo modo, Tang *et al.* (2018), en un metaanálisis que incluyó, bajo un riguroso criterio de selección, 15 estudios que comparaban LT y preservación de órgano, encontró diferencias significativas a favor de la LT en la SG, SE y control locorregional con un riesgo aumentado de 1,41, 2,12 y 1,78, respectivamente.

La traqueotomía previa al inicio del tratamiento suele asociarse a tumores de mayor volumen que, como otros estudios han descrito, se asocia a peor respuesta al tratamiento y a menor supervivencia (Studer, Lütolf, El-Bassiouni, Rousson y Glanzmann, 2007); y es por esta razón por la que muy probablemente lo encontramos como factor constante de riesgo asociado a las supervivencias.

La traqueotomía previa tiene, también, estrecha relación con la función laríngea pretratamiento, que se ha descrito como un factor predictivo tanto de resultados oncológicos como de calidad de vida. Cuando la disfunción laríngea es evidente antes de iniciar el tratamiento con QTRT; es decir, situaciones como un espacio glótico reducido, aspiraciones significativas, mala calidad de voz y disfagia; la funcionalidad obtenida tras el tratamiento suele ser igual o peor y, además, puede exacerbar comorbilidades que aumenten la mortalidad. Asimismo, aumentan la probabilidad de tener traqueotomía o gastrostomía permanentes (Strojan *et al.*, 2013; Forastiere *et al.*, 2018) o que incluso desarrollen condrorradionecrosis (Forastiere *et al.*, 2003, 2018; Forastiere *et al.* 2010; Eskander *et al.*, 2018); por lo que en estas situaciones es mejor optar por la cirugía.

La edad influyó en la supervivencia global como era de esperarse ya que a mayor edad tenemos menor probabilidad de supervivencia a largo plazo; no obstante, cuando analizamos la supervivencia específica, libre de enfermedad o tras laringectomía, pasa a un segundo plano y no tiene influencia en el modelo.

La localización del tumor no afectó directamente en ninguna de las supervivencias, de modo que podemos concluir que el tratamiento inicial tiene suficiente impacto en la mortalidad independientemente de la localización tumoral.

Es llamativo que el grado de diferenciación histológica en ninguna de sus categorías influyó en la supervivencia, lo que cuestiona el valor pronóstico de la diferenciación histológica. Algunos autores señalan que como esta calificación es subjetiva puede influir en la calificación asignada (Armstrong *et al.*, 2015); sin embargo en términos prácticos no parece tener influencia significativa en la supervivencia, al menos no se ve reflejada en ninguno de los modelos.

La aparición de un segundo tumor primario tampoco se ha mostrado influyente en ninguno de los modelos de supervivencia. Probablemente se deba a que en nuestro centro se realizan TAC de control rutinarios de cuello y tórax en el seguimiento del paciente con cáncer de laringe avanzado que ha recibido tratamiento con intención curativa. El diagnóstico precoz de estos tumores conllevaría a que el abordaje terapéutico sea más eficiente e impacte menos en la supervivencia.

2.7. Integración del estudio en la práctica clínica.

Podemos señalar que, en términos de efectividad, a la luz de los resultados que hemos recogido en nuestro estudio y comparándolos con otros similares en distintas partes del mundo, la preservación de órgano se asocia de manera constante a una menor supervivencia

y menor control locorregional, independientemente de factores de riesgo o de confusión asociados.

En nuestro estudio encontramos con el protocolo de preservación de órganos una mayor mortalidad global (54,2% versus 33,1%), mayor mortalidad específica (34,2% versus 18,6%), mayor mortalidad competitiva (19% versus 8%) y un mayor porcentaje de progresión o recidiva de enfermedad (63,9% versus 30,1%).

Del mismo modo, los pacientes que reciben QTRT como primera opción de tratamiento tienen una pérdida de supervivencia global a 10 años del 25,7% en comparación con la opción quirúrgica (31,1% versus 56,8%). Y si tomamos en cuenta únicamente a los fallecidos por la enfermedad, es decir, la SE, hay una pérdida 25,1% a los 10 años (51,3% versus 75,1%).

Respecto al control de la enfermedad, encontramos, del mismo modo, que la preservación de órgano es bastante menos eficaz. En el grupo no quirúrgico el 63,9 % presentó recidiva o progresión de la enfermedad, en tanto que en el grupo quirúrgico fue del 30,1 % al finalizar el periodo de seguimiento. Una incidencia de más del doble. Del mismo modo, en la SLE o control locorregional a 10 años hay una pérdida sustancial de supervivencia del 23,8% en la preservación de órgano (51,3% versus 75,1%), constituyendo un riesgo aumentado de 2,59 veces más que en el tratamiento quirúrgico.

La intención del protocolo de preservación de órgano es justamente como su nombre lo dice preservar la laringe y en especial su función. Y observamos en nuestros resultados que al finalizar el periodo de observación solo el 28% consiguen preservar la vida y su laringe, y únicamente el 22% salvaguardan su vida y una laringe funcionante. Igualmente, en las proyecciones de supervivencia de preservación y función laríngea, encontramos que a 10 años sólo el 30% consigue preservar su laringe independientemente de su función, y únicamente el 16,1% consigue mantenerla funcionante.

La mortalidad por cirugía de rescate es mayor que por cirugía primaria (54,8% versus 18,6%), la morbilidad fue mayor también con una tasa más elevada de FFC (43,5% versus 26,4%). Asimismo, estas fístulas asociadas a las LT de rescate tuvieron un comportamiento más tórpido tardando aproximadamente el doble de tiempo en cerrarse con tratamiento conservador (2 meses versus 1 mes) y necesitando con más frecuencia una reconstrucción con colgajos microvasculares (21% versus 2%). Asimismo, una cirugía de rescate implica una pérdida de supervivencia a 10 años del 21,8% (37,9% versus 59,7%) respecto de una LT primaria. Esto a su vez implica mayor morbilidad, menor calidad de vida, nuevos ingresos hospitalarios prolongados y mayor coste sanitario; por lo que se concluye que estos procedimientos quirúrgicos no son equiparables y que la diferencia entre la morbilidad y mortalidad es bastante significativa.

A lo largo del tiempo hemos visto como se empezó a indicar de manera generalizada la preservación de órgano tras los ECA históricos en la década de los 90. Posteriormente, en los últimos 15 años, muchos estudios retrospectivos y basados en la población han encontrado que el uso de la QTRT en los cánceres de laringe T4 se asocia a una menor supervivencia y se desaconsejan en numerosas guías clínicas. Y recientemente, en la última

guía para el tratamiento del cáncer de laringe de la Sociedad Americana de Oncología Clínica de 2017 (Forastiere *et al.*, 2018), recomiendan que los tumores de gran volumen, los T3 extensos, además de los T4a, deberían ser sometidos a LT antes que a preservación de órgano. De manera que, al parecer hay una tendencia a restringir la indicación en la medida que nuevas investigaciones nos arrojen luces de los casos que más se beneficiarían o perjudicarían de esta estrategia terapéutica.

Consecuentemente, y de acuerdo con lo anteriormente expuesto, podemos decir que la efectividad en términos de supervivencia y control de enfermedad es significativamente menor en el protocolo de preservación de órganos; y su objetivo de alcanzar la preservación de órgano sin disfunción faringolaríngea y estando vivo es bastante insuficiente, consiguiéndolo solamente en un 16,1% en 10 años.

Si, además de ello, tomamos en cuenta la toxicidad de la RT o QT, especialmente la tardía que tiene un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes (Machtay *et al.*, 2008) y el costo adicional de 3000 dólares que significa por paciente (Davis, Schwartz, Veenstra y Yueh, 2005), sumado a la menor efectividad, nos encontramos, por consiguiente, frente a una estrategia de tratamiento subóptima cuyos datos previamente descritos en nuestra serie deben ser tomados en cuenta en la toma de decisiones al momento de ofrecerle a los pacientes las opciones de tratamiento, con la finalidad de generar una expectativa realista en aquellos que deseen optar por la preservación de órgano.

Asimismo, estos resultados demandan más investigación clínica que nos permita explicar el porqué del éxito de algunos casos minoritarios, con la finalidad de avanzar hacia una mejor selección de pacientes que se puedan beneficiar al máximo de cada modalidad de tratamiento. Es decir, de encontrar el tratamiento idóneo para cada paciente con cáncer de laringe avanzado.

VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Existen diferencias estadísticamente significativas en la efectividad del tratamiento de preservación de órgano mediante quimio y radioterapia vs. tratamiento quirúrgico recibidos por los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe avanzado.
- La preservación de órgano tiene una menor efectividad y eficiencia en términos supervivencia global, supervivencia específica y control de enfermedad en comparación con el tratamiento quirúrgico. Asimismo, se asocia con mayor mortalidad global, específica, competitiva y mayor tasa de recurrencia o progresión de enfermedad.
- El tratamiento con QTRT resulta poco eficaz en conseguir que un paciente preserve la vida con su laringe preservada y funcional, alcanzando la cifra a 10 años de 16,1% del total que fueron sometidos al protocolo de preservación de órganos.
- La cirugía de rescate no es equiparable a la cirugía como tratamiento primario. Se asocia a una mayor mortalidad, menor supervivencia y mayor incidencia de complicaciones, tales como la fístula faringocutánea (FFC).
- La FFC tras una LT de rescate suele tener un mayor impacto en la vida de los pacientes que la sufren, al tardar en remitir con tratamiento conservador y tener mayor necesidad de reconstrucción con técnicas de colgajo microvascular. Esto a su vez implica mayor morbilidad, menor calidad de vida, ingreso hospitalario prolongado y mayor coste sanitario.
- La traqueotomía previa al inicio del tratamiento, que está muy relacionada con el tamaño tumoral y con la disfunción laríngea pretratamiento, es un factor de riesgo constante asociado a menor supervivencia global, específica, libre de enfermedad y tras laringectomía.

RECOMENDACIONES

- El tratamiento con preservación de órgano debe ser considerada como una opción de tratamiento claramente menos eficaz y, es aconsejable, que se reserve para los pacientes que no deseen intervenir quirúrgicamente o tengan alguna contraindicación. No obstante, es preciso mejorar los criterios de selección de pacientes y para ello es fundamental la investigación clínica basada en resultados. Se necesitan estudios que analicen o predigan factores que se asocien a los resultados más favorables y desfavorables con la finalidad de seleccionar el candidato ideal que tenga el máximo beneficio de recibir tratamiento con protocolo de preservación de órgano.
- El porcentaje de laringe preservada puede inducir a sobrevalorar los resultados funcionales tras protocolo de preservación de órgano. Es recomendable utilizar indicadores como la supervivencia de laringe preservada, también llamada supervivencia libre de LT, o la supervivencia de laringe funcionante, también llamada supervivencia libre de disfunción faringolaríngea, que ilustran mejor los resultados funcionales y su influencia en el tiempo.
- Es recomendable, también, que los pacientes que requieran traqueotomía previa al inicio de tratamiento sean tratados quirúrgicamente en lugar del protocolo de preservación de órganos, ya que éste disminuye la supervivencia y el control de la enfermedad.
- Es necesario realizar más estudios originales, estudios multicéntricos y metaanálisis en nuestro medio que comparen directamente ambos esquemas de tratamiento para poder observar con mayor potencia estadística la efectividad de la aplicación de estos protocolos e identificar factores intervinientes que puedan disminuir la eficacia de los protocolos de preservación de órgano.
- Asimismo, es imprescindible que se deba informar a los pacientes de la significativa desventaja de supervivencia sobre todo a largo plazo asociada con la terapia no quirúrgica como parte del proceso de toma de decisiones compartida durante la selección del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Abrahão, R., Anantharaman, D., Gaborieau, V., Abedi-Ardekani, B., Laggiou, P., Laggiou, A., ... Brennan, P. (2018). The influence of smoking, age and stage at diagnosis on the survival after larynx, hypopharynx and oral cavity cancers in Europe: The AR. CAGE study. *International Journal of Cancer*, 143(1), 32-44. doi:10.1002/ijc.31294
- Adams, G. L. (2015). Malignant tumors of the larynx and hypopharynx. En C. W. Cummings, P. W. Flint, L. A. Harker, B. H. Haughey, M. A. Richardson, K. T. Robbins, D. E. Schuller y J. R. Thomas (eds.), *Cummings otolaryngology: head and neck surgery* (pp. 2222-2283), 4.^a ed., Filadelfia: Elsevier Mosby.
- Adelstein, D. J., Lavertu, P., Saxton, J. P., Secic, M., Wood, B. G., Wanamaker, J. R., ... Larto, M. A. (2000). Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 88(4), 876-883. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000215)88:4<876::aid-cnrc19>3.0.co;2-y
- Adelstein, D., Gillison, M. L., Pfister, D. G., Spencer, S., Adkins, D., Brizel, D. M., ... Darlow, S. D. (2017). NCCN Guidelines Insights: head and neck cancers, version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15(6), 761-770. doi: 10.6004/jnccn.2017.0101
- Adolphs, A. P., Boersma, N. A., Diemel, B. D., Eding, J. E., Flokstra, F. E., Wegner, I., ... Braunius, W. (2015). A systematic review of computed tomography detection of cartilage invasion in laryngeal carcinoma. *The Laryngoscope*, 125(7), 1650-1655. doi: 10.1002/lary.25145
- Agada, F. O., Nix, P. A., Salvage, D. y Stafford, N. D. (2004). Computerised tomography vs. pathological staging of laryngeal cancer: a 6-year completed audit cycle. *International journal of clinical practice*, 58(7), 714-716. doi: 10.1111/j.1368-5031.2004.00187.x
- Al-Gilani, M., Skillington, S. A., Kallogjeri, D., Haughey, B. y Piccirillo, J. F. (2016). Surgical vs Nonsurgical Treatment Modalities for T3 Glottic Squamous Cell Carcinoma. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 142(10), 940-946. doi: 10.1001/jamaoto.2016.1609
- Allal, A. S., de Pree, C., Dulguerov, P., Bieri, S., Maire, D. y Kurtz, J. M. (1999). Avoidance of treatment interruption: an unrecognized benefit of accelerated radiotherapy in oropharyngeal carcinomas? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 45(1), 41-45. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00138-8
- Almadori, G., Bussu, F., Cadoni, G., Galli, J., Paludetti, G. y Maurizi, M. (2005). Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: towards an integrated clinicobiological approach. *European Journal of Cancer*, 41(5), 683-693. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.031
- Alos, L., Castillo, M., Nadal, A., Caballero, M., Mallofre, C., Palacin, A. y Cardesa, A. (2004). Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12

- cases. *Histopathology*, 44(6), 570-579. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01881.x
- Alpert, T. E., Morbidini-Gaffney, S., Chung, C. T., Bogart, J. A., Hahn, S. S., Hsu, J. y Kellman, R. M. (2004). Radiotherapy for the clinically negative neck in supraglottic laryngeal cancer. *The Cancer Journal*, 10(6), 335-338. doi: 10.1097/00130404-200411000-00001
- Álvarez Vincent, J. J. y Sacristán Alonso, T. (1996). Historia. En FARMA-CUSI (Ed.), *Cáncer de Laringe. Ponencia Oficial del XVI Congreso Nacional, Sociedad Española de O.R.L. y Patología Cérvico-Facial*. (pp. 1-11). Madrid.
- Ambrosch, P., Kron, M., Pradier, O. y Steiner, W. (2001). Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 124(2), 180-187. doi: 10.1067/mhn.2001.111598
- American Cancer Society (2019). *Tasas de supervivencia de los cánceres de laringe y de hipofaringe*. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-laringe-e-hipofaringe/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
- American Joint Committee on Cancer (2017). *AJCC Cancer Staging Manual 8th*, 8.^a ed., Chicago: Springer US.
- American Society of Clinical Oncology, D. G., Pfister, D. G., Laurie, S. A., Weinstein, G. S., Mendenhall, W. M., Adelstein, D. J., ... Wolf, G. T. (2006). American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(22), 3693-3704. doi: 10.1200/JCO.2006.07.4559
- Andrade, R. P., Kowalski, L. P., Vieira, L. J. y Santos, C. R. (2000). Survival and functional results of Pearson's near-total laryngectomy for larynx and pyriform sinus carcinoma. *Head & Neck*, 22(1), 12-16.
- Andrea Paré, C., Elizabeth Paré, K., Vanesa Roa Sanabria, B. y Francisco Tagle Armando Pedro Chamorro, J. (2009). *Cáncer de Laringe: Revisión*.
- Argiris, A., Brockstein, B. E., Haraf, D. J., Stenson, K. M., Mittal, B. B., Kies, M. S., ... Vokes, E. E. (2004). Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clinical Cancer Research*, 10(6), 1956-1962. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-1077
- Armstrong, W. B., Vokes, D. E. y Maisel, R. H. (2015). Malignant tumors of the larynx. En P. W. Flint, B. H. Haughey, V. Lund, J. Niparko, K. Robbins, J. R. Thomas y M. Lesperance (eds.), *Cummings otolaryngology: head and neck surgery* (pp. 1601-1633), 6.^a ed., Philadelphia: Elsevier Mosby.

- Austin, J. R., Wong, F. C. y Kim, E. E. (1995). Positron emission tomography in the detection of residual laryngeal carcinoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 113(4), 404-407. doi: 10.1016/S0194-59989570076-5
- Bahar, G., Feinmesser, R., Popovtzer, A., Ulanovsky, D., Nageris, B., Marshak, G. y Feinmesser, M. (2003). Basaloid squamous carcinoma of the larynx. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 24(3), 204-208. doi: 10.1016/S0196-0709(03)00004-8
- Barnes L., Tse L. Y., Hunt J. L., et al. (2005). Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea: Introduction. En L. Barnes, J. W. Eveson, P. Reichart y S. Sidransky (eds.), *Pathology and genetics of head and neck tumours* (pp. 111-117). Lyon: IARC Press.
- Barnes, L., Eveson, J. W., Reichart, P. y Sidransky, S. (eds.) (2005). *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press.
- Bauer, W. C., Lesinski, S. G. y Ogura, J. H. (1975). The significance of positive margins in hemilaryngectomy specimens. *The Laryngoscope*, 85(1), 1-13. doi: 10.1288/00005537-197501000-00001
- Baujat, B., Bourhis, J., Blanchard, P., Overgaard, J., Ang, K. K., Saunders, M., ... Bourredjem, A. (2010, diciembre 8). Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD002026.pub2
- Becker, M. (2000). Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: radiologic diagnosis and therapeutic implications. *European journal of radiology*, 33(3), 216-229. doi: 10.1016/s0720-048x(99)00144-8
- Becker, M., Zbären, P., Delavelle, J., Kurt, A. M., Egger, C., Rüfenacht, D. A. y Terrier, F. (1997). Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. *Radiology*, 203(2), 521-532. doi: 10.1148/radiology.203.2.9114116
- Becker, M., Zbären, P., Laeng, H., Stoupis, C., Porcellini, B. y Vock, P. (1995). Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. *Radiology*, 194(3), 661-669. doi: 10.1148/radiology.194.3.7862960
- Bedi, G. C., Westra, W. H., Gabrielson, E., Koch, W. y Sidransky, D. (1996). Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Research*, 56(11), 2484-2487.
- Beitler, J. J., Muller, S., Grist, W. J., Corey, A., Klein, A. M., Johns, M. M., ... Hudgins, P. A. (2010). Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy. *Journal of Clinical Oncology*, 28(14), 2318-2322. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7544

- Beitler, J. J., Zhang, Q., Fu, K. K., Trotti, A., Spencer, S. A., Jones, C. U., ... Ang, K. K. (2014). Final results of local-regional control and late toxicity of rtog 9003: A randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 89(1), 13-20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.027
- Benítez Alonso, P. E. (2018). *Comparación de tratamientos del cáncer de laringe localmente avanzado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa: protocolo de conservación de órgano versus cirugía*. Universidad de Zaragoza. Recuperado de <https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFichaConsulta.do?idFicha=539936>
- Bernier, J., D'Amico, A. P., O'Sullivan, J. P., Matuszewska, K., Lefèbvre, J. L., Greiner, R. H., ... European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931 (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(19), 1945-1952. doi: 10.1056/NEJMoa032641
- Bernier, J., Cooper, J. S., Pajak, T. F., Van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., ... Lefèbvre, J. L. (2005). Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head and Neck*, 27(10), 843-850. doi: 10.1002/hed.20279
- Biel, M. A. y Maisel, R. H. (1985). Indications for performing hemithyroidectomy for tumors requiring total laryngectomy. *American Journal of Surgery*, 150(4), 435-439. doi: 10.1016/0002-9610(85)90149-7
- Biller, H. F. y Lawson, W. (1986). Partial laryngectomy for vocal cord cancer with marked limitation or fixation of the vocal cord. *The Laryngoscope*, 96(1), 61-64. doi: 10.1288/00005537-198601000-00011
- Blanchard, P., Baujat, B., Holostenco, V., Bourredjem, A., Baey, C., Bourhis, J., y Pignon, J. P. (2011). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiotherapy and Oncology*, 100(1), 33-40. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.036
- Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Preston-Martin, S., ... Fraumeni, J. F. Jr. (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research*, 48(11), 3282-3287.
- Bocca, E. (1991). Sixteenth Daniel C. Baker, Jr, memorial lecture. Surgical management of supraglottic cancer and its lymph node metastases in a conservative perspective. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 100(4), 261-267. doi: 10.1177/000348949110000401
- Boeing, H., Dietrich, T., Hoffmann, K., Pischon, T., Ferrari, P., Lahmann, P. H., ... Riboli, E. (2006). Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive

- tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes & Control*, 17(7), 957-969. doi: 10.1007/s10552-006-0036-4
- Bonell, C., Oakley, A., Hargreaves, J., Strange, V. y Rees, R. (2006). Assessment of generalisability in trials of health interventions: suggested framework and systematic review. *British Medical Journal*, 333(7563), 346-349. doi: 10.1136/bmj.333.7563.346
- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., ... Ang, K. K. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*, 354(6), 567-578. doi: 10.1056/NEJMoa053422
- Bosetti, C., Garavello, W., Levi, F., Lucchini, F., Negri, E. y LaVecchia, C. (2006). Trends in laryngeal cancer mortality in Europe. *International Journal of Cancer*, 119(3), 673-681. doi: 10.1002/ijc.21855
- Bourhis, J., Sire, C., Graff, P., Grégoire, V., Maingon, P., Calais, G., ... Aupérin, A. (2012). Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 13(2), 145-153. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70346-1
- Bradley, P. J. (1999). Treatment of the patient with upper airway obstruction caused by cancer of the larynx. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 120(5), 737-741. doi: 10.1053/hn.1999.v120.a90043
- Brasnu, D. F. (2003). Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy in the management of laryngeal carcinoma. *World Journal of Surgery*, 27(7), 817-823. doi: 10.1007/s00268-003-7116-3
- Brazilian Head and Neck Cancer Study Group (1999). End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head & Neck*, 21(8), 694-702. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199912)21:8<694::aid-hed3>3.0.co;2-b
- Brouwer, J., Bodar, E. J., De Bree, R., Langendijk, J. A., Castelijns, J. A., Hoekstra, O. S. y Leemans, C. R. (2004). Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: room for improvement. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 261(8), 417-422. doi: 10.1007/s00405-003-0708-6
- Browman, G. P., Wong, G., Hodson, I., Sathya, J., Russell, R., McAlpine, L., ... Levine, M. N. (1993). Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*, 328(3), 159-163. doi: 10.1056/NEJM199301213280302

- Bryant, G. P., Poulsen, M. G., Tripcony, L. y Dickie, G. J. (1995). Treatment decisions in T3N0M0 glottic carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 31(2), 285-293. doi: 10.1016/0360-3016(94)E0172-G
- Bryne, M., Jenssen, N. y Boysen, M. (1995). Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 427(3), 277-281. doi: 10.1007/bf00203395
- Buckley, J. G. y MacLennan, K. (2000). Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head & Neck*, 22(4), 380-385. doi: 10.1002/1097-0347(200007)22:4<380::AID-HED11>3.0.CO;2-E
- Bussu, F., Paludetti, G., Almadori, G., De Virgilio, A., Galli, J., Miccichè, F., ... De Vincentiis, M. (2013). Comparison of total laryngectomy with surgical (cricohyoidopexy) and nonsurgical organ-preservation modalities in advanced laryngeal squamous cell carcinomas: A multicenter retrospective analysis. *Head & Neck*, 35(4), 554-561. doi: 10.1002/hed.22994
- Byrd, D. R., Amin, M. B., Brookland, R. K., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Edge, S. B., ... Gress, D. M. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93-99. doi: 10.3322/caac.21388
- Califano, J., van der Riet, P., Westra, W., Nawroz, H., Clayman, G., Piantadosi, S., ... Sidransky, D. (1996). Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Research*, 56(11), 2488-2492.
- Calvas, O. I. J., Ramos, D. M., Matos, L. L., Kulcsar, M. A. V., Dedivitis, R. A., Brandão, L. G. y Cernea, C. R. (2017). Oncological results of surgical treatment versus organ-function preservation in larynx and hypopharynx cancer. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 63(12), 1082-1089. doi: 10.1590/1806-9282.63.12.1082
- Candela, F. C., Shah, J., Jaques, D. P. y Shah, J. P. (1990). Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 116(4), 432-435. doi: 10.1001/archotol.1990.01870040054013
- Carl, J., Andersen, L. J., Pedersen, M. y Greisen, O. (1996). Prognostic factors of local control after radiotherapy in T1 glottic and supraglottic carcinoma of the larynx. *Radiotherapy and Oncology*, 39(3), 229-233. doi: 10.1016/0167-8140(96)01738-0
- Carvalho, A. L., Nishimoto, I. N., Califano, J. A. y Kowalski, L. P. (2005). Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. *International Journal of Cancer*, 114(5), 806-816. doi: 10.1002/ijc.20740

- Castelijns, J. A., Becker, M. y Hermans, R. (1996). Impact of cartilage invasion on treatment and prognosis of laryngeal cancer. *European Radiology*, 6(2), 156-169. doi: 10.1007/bf00181135
- Castelijns, J. A., Golding, R. P., van Schaik, C., Valk, J. y Snow, G. B. (1990). MR findings of cartilage invasion by laryngeal cancer: value in predicting outcome of radiation therapy. *Radiology*, 174(3), 669-673. doi: 10.1148/radiology.174.3.2305047
- Castelijns, J. A., Van den Brekel, M. W., Tobi, H., Smit, E. M., Golding, R. P., van Schaik, C. y Snow, G. B. (1996). Laryngeal carcinoma after radiation therapy: correlation of abnormal MR imaging signal patterns in laryngeal cartilage with the risk of recurrence. *Radiology*, 198(1), 151-155. doi: 10.1148/radiology.198.1.8539369
- Castro, M. A., Dedivitis, R. A. y Ribeiro, K. C. (2007). Comorbidity measurement in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *ORL*, 69(3), 146-152. doi: 10.1159/000099223
- Caudell, J. J., Sawrie, S. M., Spencer, S. A., Desmond, R. A., Carroll, W. R., Peters, G. E., ... Bonner, J. A. (2008). Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: a comparison of the addition of cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 71(3), 676-681. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.040
- Ceacir, O., Hainarosie, R. y Zainea, V. (2014). Total laryngectomy - past, present, future. *Maedica*, 9(2), 210-216.
- Celin, S. E., Johnson, J., Curtin, H. y Barnes, L. (1991). The Association of Laryngoceles with Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. *The Laryngoscope*, 101(5), 529-536. doi: 10.1288/00005537-199105000-00016
- Chainani-Wu, N. (2002). Diet and oral, pharyngeal, and esophageal cancer. *Nutrition and Cancer*, 44(2), 104-126. doi: 10.1207/S15327914NC4402_01
- Chatenoud, L., Garavello, W., Pagan, E., Bertuccio, P., Gallus, S., La Vecchia, C., ... Bosetti, C. (2016). Laryngeal cancer mortality trends in European countries. *International Journal of Cancer*, 138(4), 833-842. doi: 10.1002/ijc.29833
- Chen, A. Y. y Halpern, M. (2007). Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 133(12), 1270-1276. doi: 10.1001/archotol.133.12.1270
- Chen, A. Y., Fedewa, S., Pavluck, A. y Ward, E. M. (2010). Improved survival is associated with treatment at high-volume teaching facilities for patients with advanced stage laryngeal cancer. *Cancer*, 116(20), 4744-4752. doi: 10.1002/cncr.25364
- Chen, A. Y., Matson, L. K., Roberts, D. y Goepfert, H. (2001). The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head & Neck*, 23(7), 566-572. doi: 10.1002/hed.1079

- Chen, S. A., Muller, S., Chen, A. Y., Hudgins, P. A., Shin, D. M., Khuri, F., ... Beitler, J. J. (2011). Patterns of extralaryngeal spread of laryngeal cancer. *Cancer*, *117*(22), 5047-5051. doi: 10.1002/cncr.26130
- Chiu, R. J., Myers, E. N. y Johnson, J. T. (2004). Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of supraglottic cancer. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, *131*(4), 485-488. doi: 10.1016/j.otohns.2004.04.024
- Chung, C. H. (2008). Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *The Oncologist*, *13*(6), 725-732. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0012
- Cohen, E. E. W., Bell, R. B., Bifulco, C. B., Burtness, B., Gillison, M. L., Harrington, K. J., ... Ferris, R. L. (2019). The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *Journal for Immunotherapy of Cancer*, *7*(1), 184. doi: 10.1186/s40425-019-0662-5
- Contreras, J. y Ruiz, A. (2008). Tratamiento de los tumores irresecables. En J. Contreras (Ed.), *Guía de tratamiento oncológico del Cáncer de Cabeza y Cuello* (pp. 18-25). Madrid: Medical Practice Group.
- Cooper, J. S., Pajak, T. F., Rubin, P., Tupchong, L., Brady, L. W., Leibel, S. A., ... Cox, J. D. (1989). Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *17*(3), 449-456. doi: 10.1016/0360-3016(89)90094-1
- Copper, M. P., Jovanovic, A., Nauta, J. J., Braakhuis, B. J., De Vries, N., van der Waal, I. y Snow, G. B. (1995). Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, *121*(2), 157-160. doi: 10.1001/archotol.1995.01890020019005
- Cox, J. D., Stetz, J. y Pajak, T. F. (1995). Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *31*(5), 1341-1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C
- Dahm, J. D., Sessions, D. G., Paniello, R. C. y Harvey, J. (1998). Primary subglottic cancer. *The Laryngoscope*, *108*(5), 741-746. doi: 10.1097/00005537-199805000-00022
- Daisne, J. F., Duprez, T., Weynand, B., Lonneux, M., Hamoir, M., Reyckler, H. y Grégoire, V. (2004). Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology*, *233*(1), 93-100. doi: 10.1148/radiol.2331030660

- Danić, D., Milčić, D., Prgomet, D. y Leović, D. (1999). Prognostic factors in carcinoma of the larynx: relevance of DNA ploidy, S-fractions and localization of the tumour. *The Journal of Laryngology and Otology*, 113(6), 538-541. doi: 10.1017/s0022215100144433
- Davidson, J., Briant, D., Gullane, P., Keane, T. y Rawlinson, E. (1994). The role of surgery following radiotherapy failure for advanced laryngopharyngeal cancer. A prospective study. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 120(3), 269-276. doi: 10.1001/archotol.1994.01880270017004
- Davis, G. E., Schwartz, S. R., Veenstra, D. L. y Yueh, B. (2005). Cost comparison of surgery vs organ preservation for laryngeal cancer. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 131(1), 21. doi: 10.1001/archotol.131.1.21
- De Bree, R., van der Putten, L., Hoekstra, O. S., Kuik, D. J., Uyl-de Groot, C. A., van Tinteren, H., ... RELAPS Study Group (2007). A randomized trial of PET scanning to improve diagnostic yield of direct laryngoscopy in patients with suspicion of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Contemporary Clinical Trials*, 28(6), 705-712. doi: 10.1016/j.cct.2007.03.009
- De la Vega, F. A., García, R. V., Domínguez, D., Iturre, E. V., López, E. M., Alonso, S. M., ... Sola, J. M. (2003). Hyperfractionated radiotherapy and concomitant cisplatin for locally advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *American Journal of Clinical Oncology*, 26(6), 550-557. doi: 10.1097/01.coc.0000037741.09729.F4
- Demiral, A. N., Sarioglu, S., Birlik, B., Sen, M. y Kınay, M. (2004). Prognostic significance of EGF receptor expression in early glottic cancer. *Auris Nasus Larynx*, 31(4), 417-424. doi: 10.1016/j.anl.2004.05.003
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K., Hillman, R., Spaulding, M., ... Henderson, W. G. (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 324(24), 1685-1690. doi: 10.1056/NEJM199106133242402
- DeSantis, C., Naishadham, D. y Jemal, A. (2013). Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 63(3), 151-166. doi: 10.3322/caac.21173
- DeSanto, L. W. (1984). T3 glottic cancer: options and consequences of the options. *The Laryngoscope*, 94(10), 1311-1315. doi: 10.1288/00005537-198410000-00010
- DeSanto, L. W., Olsen, K. D., Rohe, D. E., Perry, W. C. y Keith, R. L. (1995). Quality of life after surgical treatment of cancer of the larynx. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 104(10), 763-769. doi: 10.1177/000348949510401003
- Doll, R. (1999). The Pierre Denoix Memorial Lecture: Nature and nurture in the control of cancer. *European Journal of Cancer*, 35(1), 16-23. doi: 10.1016/S0959-8049(98)00348-7

- Dong, Y., Ridge, J. A., Li, T., Lango, M. N., Churilla, T. M., Bauman, J. R. y Galloway, T. J. (2017). Long-term toxicities in 10-year survivors of radiation treatment for head and neck cancer. *Oral Oncology*, 71, 122-128. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.009
- Douven, I. (2018). A Bayesian perspective on Likert scales and central tendency. *Psychonomic Bulletin and Review*, 25(3), 1203-1211. doi: 10.3758/s13423-017-1344-2
- Duray, A., Descamps, G., Arafa, M., Decaestecker, C., Remmelink, M., Sirtaine, N., ... Saussez, S. (2011). High incidence of high-risk HPV in benign and malignant lesions of the larynx. *International Journal of Oncology*, 39(1), 51-59. doi: 10.3892/ijo.2011.1031
- Dwivedi, R., Jallali, N., Chisholm, E., Kazir, Clarke, P., Rhys-Evans, P. y Elmiyeh, B. (2010). Surgical voice restoration after total laryngectomy: An overview. *Indian Journal of Cancer*, 47(3), 239. doi: 10.4103/0019-509X.64707
- Dyckhoff, G., Plinkert, P. K. y Ramroth, H. (2017a). A change in the study evaluation paradigm reveals that larynx preservation compromises survival in T4 laryngeal cancer patients. *BMC Cancer*, 17(1), 609. doi: 10.1186/s12885-017-3608-7
- Dziegielewski, P. T., O'Connell, D. A., Klein, M., Fung, C., Singh, P., Alex Mlynarek, M., ... Seikaly, H. (2012). Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*, 41(S1), S56-S64.
- Dziegielewski, P. T., Reschly, W. J., Morris, C. G., DeJesus, R. D., Silver, N., Boyce, B. J., ... Mendenhall, W. M. (2018). Tumor volume as a predictor of survival in T3 glottic carcinoma: A novel approach to patient selection. *Oral Oncology*, 79, 47-54. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.02.015
- El-Serag, H. B., Hepworth, E. J., Lee, P. y Sonnenberg, A. (2001). Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *American Journal of Gastroenterology*, 96(7), 2013-2018. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03934.x
- Elegbede, A. I., Rybicki, L. A., Adelstein, D. J., Kaltenbach, J. A., Lorenz, R. R., Scharpf, J. y Burkey, B. B. (2015). Oncologic and functional outcomes of surgical and nonsurgical treatment of advanced squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 141(12), 1111-1117. doi: 10.1001/jamaoto.2015.0663
- Elmiyeh, B., Dwivedi, R., Jallali, N., Chisholm, E., Kazi, R., Clarke, P. y Rhys-Evans, P. (2010). Surgical voice restoration after total laryngectomy: An overview. *Indian Journal of Cancer*, 47(3), 239. doi: 10.4103/0019-509X.64707
- Elwood, J. M., Pearson, J. C., Skippen, D. H., Jackson, S. M. (1984). Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *International Journal of Cancer*, 34(5), 603-612. doi: 10.1002/ijc.2910340504
- Ereño, C., López, J. I., Sánchez, J. M. y Bilbao, F. J. (2001). Papillary squamous cell carcinoma

- of the larynx. *Journal of Laryngology and Otology*, 115(2), 164-166. doi: 10.1258/0022215011907631
- Ervin, T. J., Clark, J. R., Weichselbaum, R. R., Fallon, B. G., Miller, D., Fabian, R. L., ... Schoenfeld, D. A. (1987). An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 5(1), 10-20. doi: 10.1200/JCO.1987.5.1.10
- Eskander, A., Blakaj, D. M. y Dziegielewski, P. T. (2018). Decision making in advanced larynx cancer: An evidenced based review. *Oral Oncology*, 86, 195-199. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.019
- Esposito, E. D., Motta, S., Cassiano, B. y Motta, G. (2001). Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 124(3), 253-257. doi: 10.1067/mhn.2001.113146
- Esteban, F., Delgado-Rodríguez, M., Mochón, A., Solano, J., Soldado, L. y Solanellas, J. (2013). Estudio de la estancia tras laringuectomía total: análisis retrospectivo multivariable de 442 laringuectomías totales. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 57(4), 176-182. doi: 10.1016/s0001-6519(06)78687-3
- Esteban, F., González-Pérez, J. M., Benaixa, J. P., González-Moles, M. A., Ruiz-Ávila, I., Delgado-Rodríguez, M. y Solano, J. (2005). Predicción de la capacidad metastásica del cáncer de laringe: implicaciones clínicas. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 56(10), 477-481. doi: 10.1016/S0001-6519(05)78652-0
- FDA (2011). *Platinol[®] (cisplatin for injection, USP)*. Recuperado de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018057s080lbl.pdf
- Fein, D. A., Lee, W. R., Hanlon, A. L., Ridge, J. A., Curran, W. J. y Coia, L. R. (1996). Do overall treatment time, field size, and treatment energy influence local control of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 34(4), 823-831. doi: 10.1016/0360-3016(95)02205-8
- Feng, F. Y., Kim, H. M., Lyden, T. H., Haxer, M. J., Worden, F. P., Feng, M., ... Eisbruch, A. (2010). Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: Clinical and functional results. *Journal of Clinical Oncology*, 28(16), 2732-2738. doi: 10.1200/JCO.2009.24.6199
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386. doi: 10.1002/ijc.29210
- Ferlito, A., Devaney, K. O. y Rinaldo, A. (1996). Squamous neoplastic component in

unconventional squamous cell carcinomas of the larynx. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 105(11), 926-932. doi: 10.1177/000348949610501115

Ferlito, A. (1985). Diagnosis and treatment of verrucous squamous cell carcinoma of the larynx: A critical review. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*. doi: 10.1177/000348948509400610

Ferlito, A., Buckley, J. G., Shaha, A. R. y Rinaldo, A. (2001). Rationale for selective neck dissection in tumors of the upper aerodigestive tract. *Acta Oto-Laryngologica*, 121(5), 548-555. doi: 10.1080/00016480119902

Ferlito, A., Silver, C. E. y Rinaldo, A. (2008). Selective neck dissection (IIA, III): A rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *The Laryngoscope*, 118(4), 676-679. doi: 10.1097/MLG.0b013e31815f6f25

Ferlito, Alfio, Rinaldo, A. y Mannarà, G. M. (1998). Is primary radiotherapy an appropriate option for the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck? *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 112(2), 132-139. doi: 10.1017/s0022215100140137

Ferlito, Alfio, Rinaldo, A., Altavilla, G. y Doglioni, C. (1997). Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*, 106(12), 1024-1035. doi: 10.1177/000348949710601206

Ferlito, Alfio, Rinaldo, A., Devaney, K. O. y Putzi, M. J. (1999). Papillary squamous cell carcinoma versus verrucous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*, 108(3), 318-322. doi: 10.1177/000348949910800318

Fernandes, R., Gopalan, P., Spyridakou, C., Joseph, G. y Kumar, M. (2006). Predictive indicators for thyroid cartilage involvement in carcinoma of the larynx seen on spiral computed tomography scans. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 120(10), 857-860. doi: 10.1017/S0022215106001939

Flather, M., Delahunty, N. y Collinson, J. (2006). Generalizing results of randomized trials to clinical practice: reliability and cautions. *Clinical Trials*, 3(6), 508-512. doi: 10.1177/1740774506073464

Fleming, A. J., Smith, S. P., Paul, C. M., Hall, N. C., Daly, B. T., Agrawal, A. y Schuller, D. E. (2007). Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *The Laryngoscope*, 117(7), 1173-1179. doi: 10.1097/MLG.0b013e31805d017b

Flint, P. W., Haughey, B. H., Lund, V., Niparko, J., Robbins, K., Thomas, J. R. y Lesperance M. (eds.), *Cummings otolaryngology: head and neck surgery* (pp. 1601-1633), 6.^a ed., Philadelphia: Elsevier Mosby

Fliss, D.M., Noble-Topham S.E., McLachlin M., Freeman J.L., Noyek A.M., Van Nostrand

- A.W. y Hartwick R.W. (1994). Laryngeal verrucous carcinoma: A clinicopathologic study and detection of human papillomavirus using polymerase chain reaction. *Laryngoscope*, 104(2), 146-152. doi: 10.1288/00005537-199402000-00005
- Folz, B. J., Silver, C. E., Rinaldo, A. y Ferlito, A. (2011). Themistocles Gluck: biographic remarks emphasising his contributions to laryngectomy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 268(8), 1175-1179. doi: 10.1007/s00405-011-1595-x
- Foote, R. L., Buskirk, S. J., Stanley, R. J., Grambsch, P. M., Olsen, K. D., DeSanto, L. W., ... Weiland, L. H. (1989). Patterns of failure after total laryngectomy for glottic carcinoma. *Cancer*, 64(1), 143-149. doi: 10.1002/1097-0142(19890701)64:1<143::aid-cncr2820640124>3.0.co;2-i
- Forastiere, A. A. (2010). Larynx preservation and survival trends: should there be concern? *Head & Neck*, 32(1), 14-17. doi: 10.1002/hed.21295
- Forastiere, A. A., Goepfert, H., Maor, M., Pajak, T. F., Weber, R., Morrison, W., ... Cooper, J. (2003). Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(22), 2091-2098. doi: 10.1056/NEJMoa031317
- Forastiere, A. A., Ismaila, N., Lewin, J. S., Nathan, C. A., Adelstein, D. J., Eisbruch, A., ... Wolf, G. T. (2018). Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(11), 1143-1169. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7385
- Forastiere, A. A., Weber, R. S. y Trotti, A. (2015). Organ preservation for advanced larynx cancer: Issues and outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 33(29), 3262-3268. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2978
- Forastiere, A. A., Zhang, Q., Weber, R. S., Maor, M. H., Goepfert, H., Pajak, T. F., ... Cooper, J. S. (2013). Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31(7), 845-852. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097
- Franchin, G., Minatel, E., Gobitti, C., Talamini, R., Sartor, G., Caruso, G., ... Barzan, L. (1998). Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma, stage I and II: Analysis of factors affecting prognosis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 40(3), 541-548. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00768-2
- Frazer E. (1909). The development of the larynx. *Journal of Anatomy and Physiology*, 44(2), 156-191.
- Fu, K. K., Woodhouse, R. J., Quivey, J. M., Phillips, T. L. y Dedo, H. H. (1982). The significance of laryngeal edema following radiotherapy of carcinoma of the vocal cord. *Cancer*, 49(4), 655-658. doi: 10.1002/1097-0142(19820215)49:4<655::aid-cncr2820490409>3.0.co;2-i

- Fuller, C. D., Mohamed, A. S. R., Garden, A. S., Gunn, G. B., Mulcahy, C. F., Zafereo, M., ... Rosenthal, D. I. (2016). Long-term outcomes after multidisciplinary management of T3 laryngeal squamous cell carcinomas: Improved functional outcomes and survival with modern therapeutic approaches. *Head & Neck*, 38(12), 1739-1751. doi: 10.1002/hed.24532
- Fuller, J. (2013). Rationality and the generalization of randomized controlled trial evidence. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 19(4), 644-647. doi: 10.1111/jep.12021
- Fung, K., Teknos, T. N., Vandenberg, C. D., Lyden, T. H., Bradford, C. R., Hogikyan, N. D., ... Chepeha, D. B. (2007). Prevention of wound complications following salvage laryngectomy using free vascularized tissue. *Head & Neck*, 29(5), 425-430. doi: 10.1002/hed.20492
- Galceran, J., Ameijide, A., Carulla, M., Mateos, A., Quirós, J. R., Alemán, A., ... Perucha, J. (2014). *Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa* (informe). Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).
- Galli, J., Cammarota, G., Calò, L., Agostino, S., D'Ugo, D., Cianci, R. y Almadori, G. (2002). The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope*, 112(10), 1861-1865. doi: 10.1097/00005537-200210000-00030
- Gallo, O., Fini-Storchi, I. y Napolitano, L. (2000). Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3). *Head & Neck*, 22(4), 386-392. doi: 10.1002/1097-0347(200007)22:4<386::aid-hed12>3.0.co;2-5
- Gallo, O., Sarno, A., Baroncelli, R., Bruschini, L. y Boddi, V. (2003). Multivariate analysis of prognostic factors in T3 N0 laryngeal carcinoma treated with total laryngectomy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 128(5), 654-662. doi: 10.1016/S0194-59980300228-6
- Gammarota, L., Rucci, L. y Borghi Cirri, M. B. (1996). Carcinoma of the anterior commissure of the larynx: I. Embryological and anatomic considerations. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 105(4), 303-308. doi: 10.1177/000348949610500412
- Garas, J. y McGuirt, W. F. (2006). Squamous cell carcinoma of the subglottis. *American Journal of Otolaryngology*, 27(1), 1-4. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.05.004
- Garavello, W., Ciardo, A., Spreafico, R. y Gaini, R. M. (2006). Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 132(7), 762-766. doi: 10.1001/archotol.132.7.762
- García León, F. J., García Estepa, R., Romero Tabares, A. y Gómez-Millán Borrachina, J. (2016). *Efectividad de la quimioterapia con radioterapia frente a cirugía en el tratamiento del cáncer de laringe avanzado*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Recuperado de

https://www.aetsa.org/download/publicaciones/03_AETSA_CaLaringe_DEF_NIP_O_v1.pdf

- García, F. y Roselló, J. (2011). ¿Es la planificación inversa la única opción de futuro en los tratamientos de modulación de intensidad? *Revista de Física Médica*, 12(1), 49-52.
- Ghadjar, P., Simcock, M., Studer, G., Allal, A. S., Ozsahin, M., Bernier, J., ... Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) (2012). Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 82(2), 524-531. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.067
- Gillison, M. L., Koch, W. M., Capone, R. B., Spafford, M., Westra, W. H., Wu, L., ... Sidransky, D. (2000). Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), 709-720. doi: 1093/jnci/92.9.709
- Givens, D. J., Karnell, L. H., Gupta, A. K., Clamon, G. H., Pagedar, N. A., Chang, K. E., ... Funk, G. F. (2009). Adverse events associated with concurrent chemoradiation therapy in patients with head and neck cancer. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 135(12), 1209-1217. doi: 10.1001/archoto.2009.174
- Global Cancer Observatory (2018). *Spain Source: Globocan 2018*. Recuperado de: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
- Glück, T. y Zeller, A. (1881). Die prophylaktische Resektion der Trachea. *Arch Klin Chir*, 26, 427-436.
- Goodman, M., Morgan, R. W., Ray, R., Malloy, C. D. y Zhao, K. (1999). Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control: CCC*, 10(5), 453-465. doi: 10.1023/a:1008980927434
- Goodwin, W. J. (2000). Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *The Laryngoscope*, 110(S93), S1-S18. doi: 10.1097/00005537-200003001-00001
- Goodwin, W. J., Thomas, G. R., Parker, D. F., Joseph, D., Levis, S., Franzmann, E., ... Hu, J. J. (2008). Unequal burden of head and neck cancer in the United States. *Head & Neck*, 30(3), 358-371. doi: 10.1002/hed.20710
- Gordin, A., Daitzchman, M., Doweck, I., Yefremov, N., Golz, A., Keidar, Z., ... Israel, O. (2006). Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the larynx: diagnostic accuracy and impact on clinical management. *The Laryngoscope*, 116(2), 273-278. doi: 10.1097/01.mlg.0000197930.93582.32

- Gourin, C. G., Conger, B. T., Sheils, W. C., Bilodeau, P. A., Coleman, T. A. y Porubsky, E. S. (2009). The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *The Laryngoscope*, 119(7), 1312-1317. doi: 10.1002/lary.20477
- Grande, C. (1992). Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 25(1), 31-36. doi: 10.1016/0167-8140(92)90192-w
- Gregor, R. T., Hart, A. A. M., Oei, S. S., Balm, A. J. M., Hilgers, F. J. M. y Keus, R. B. (1996). Management of cervical metastases in supraglottic cancer. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 105(11), 845-850. doi: 10.1177/000348949610501101
- Group, R. T. O. (2013). Radiation Therapy with or Without Chemotherapy in Treating Patients with Advanced Cancer of the Larynx. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002496>
- Grover, S., Swisher-McClure, S., Mitra, N., Li, J., Cohen, R. B., Ahn, P. H., ... Lin, A. (2015). Total laryngectomy versus larynx preservation for T4a larynx cancer: Patterns of care and survival outcomes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 92(3), 594-601. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.004
- Gupta, B., Johnson, N. W. y Kumar, N. (2016). Global epidemiology of head and neck cancers: A continuing challenge. *Oncology*, 91(1), 13-23. doi: 10.1159/000446117
- Gupta, T., Agarwal, J., Jain, S., Phurailatpam, R., Kannan, S., Ghosh-Laskar, S., ... D'Cruz, A. (2012). Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*, 104(3), 343-348. doi: 10.1016/j.radonc.2012.07.001
- Hagen, P., Lyons, G. D. y Haindel, C. (1993). Verrucous carcinoma of the larynx: role of human papillomavirus, radiation, and surgery. *The Laryngoscope*, 103(3), 253-257. doi: 10.1288/00005537-199303000-00003
- Hall, E. J. y Wu, C. S. (2003). Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 56(1), 83-88. doi: 10.1016/S0360-3016(03)00073-7
- Halm, E. A., Lee, C. y Chassin, M. R. (2002). Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Annals of Internal Medicine*, 137(6), 511-520. doi: 10.7326/0003-4819-137-6-200209170-00012
- Hamilton, D. W., Pedersen, A., Blanchford, H., Bins, J. E., McMeekin, P., Thomson, R., ... Wilson, J. A. (2018). A comparison of attitudes to laryngeal cancer treatment outcomes: A time trade-off study. *Clinical Otolaryngology*, 43(1), 117-123. doi: 10.1111/coa.12906

- Hamilton, S., Venkatesan, V., Matthews, T. W., Lewis, C. y Assis, L. (2004). Computed tomographic volumetric analysis as a predictor of local control in laryngeal cancers treated with conventional radiotherapy. *The Journal of Otolaryngology*, 33(5), 289-294. doi: 10.2310/7070.2004.03088
- Hao, S. P., Myers, E. N. y Johnson, J. T. (1995). T3 glottic carcinoma revisited. Transglottic vs pure glottic carcinoma. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 121(2), 166-170. doi: 10.1001/archotol.1995.01890020028007
- Harnsberger, H. R., Wiggins, R. H., Hudgins, P. A., Michel, M., Swartz, J., Davidson, H. C., ... Branstetter, B. F. (2005). Diagnostic imaging: head and neck. *American Journal of Neuroradiology*, 26(7), 1876-1878.
- Harris, B. N., Bhuskute, A. A., Rao, S., Farwell, D. G. y Bewley, A. F. (2016). Primary surgery for advanced-stage laryngeal cancer: A stage and subsite-specific survival analysis. *Head & Neck*, 38(9), 1380-1386. doi: 10.1002/hed.24443
- Harrison, D. F. (1971). The pathology and management of subglottic cancer. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 80(1), 6-12. doi: 10.1177/000348947108000102
- Harwood, A. R. y DeBoer, G. (1980). Prognostic factors in T2 glottic cancer. *Cancer*, 45(5), 991-995. doi: 10.1002/1097-0142(19800301)45:5<991::aid-cnrcr2820450526>3.0.co;2-d
- Harwood, A. R., Bryce, D. P. y Rider, W. D. (1980). Management of T3 glottic cancer. *Archives of Otolaryngology*, 106(11), 697-699. doi: 10.1001/archotol.1980.00790350039011
- Henriques de Figueiredo, B., Fortpied, C., Menis, J., Lefebvre, J. L., Barzan, L., de Raucourt, D., ... EORTC Head and Neck Cancer and Radiation Oncology Cooperative Groups (2016). Long-term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation. *European Journal of Cancer*, 65, 109-112. doi: 10.1016/j.ejca.2016.06.024
- Hertenstein, J. C. (1986). Pathologic quiz case 1. Acantholytic squamous cell carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 112(7), 780-782.
- Hicks, W. L., Kollmorgen, D. R., Kuriakose, M. A., Orner, J., Bakamjian, V. Y., Winston, J. y Loree, T. R. (1999). Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 121(1), 57-61. doi: 10.1016/S0194-5998(99)70125-7
- Hinni, M. L., Salassa, J. R., Grant, D. G., Pearson, B. W., Hayden, R. E., Martin, A., ... Steiner, W. (2007). Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 133(12), 1198-1204. doi: 10.1001/archotol.133.12.1198
- Hirabayashi, H., Koshii, E., Uno, K., Ohgaki, H., Nakasone, Y., Fujisawa, T., ... Hirabayashi, K. (1991). Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes. *The Laryngoscope*, 101(5), 502-506. doi: 10.1288/00005537-199105000-00010

- Hirvikoski, P., Kumpulainen, E., Virtaniemi, J., Johansson, R., Haapasalo, H., Marin, S., ... Kosma, V. M. (1997). p53 expression and cell proliferation as prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 15(9), 3111-3120. doi: 10.1200/JCO.1997.15.9.3111
- Hoffman, H. T., Porter, K., Karnell, L. H., Cooper, J. S., Weber, R. S., Langer, C. J., ... Robinson, R. A. (2006). Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *The Laryngoscope*, 116(S111), 1-13. doi: 10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26
- Hom, D. B., Adams, G. L. y Monyak, D. (1995). Irradiated soft tissue and its management. *Otolaryngologic clinics of North America*, 28(5), 1003-1019.
- Hong, W. K. y Wolf, G. T. (1993). Recent advances in head and neck cancer—larynx preservation and cancer chemoprevention: The Seventeenth Annual Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Research*, 53(21), 5113-5120.
- Hopewell, J. W., Campling, D., Calvo, W., Reinhold, H. S., Wilkinson, J. H. y Yeung, T. K. (1986). Vascular irradiation damage: its cellular basis and likely consequences. *The British Journal of Cancer. Supplement*, 7, 181-191.
- Hou, W. H., Daly, M. E., Lee, N. Y., Farwell, D. G., Luu, Q. y Chen, A. M. (2012). Racial disparities in the use of voice preservation therapy for locally advanced laryngeal cancer. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 138(7), 644-649. doi: 10.1001/archoto.2012.1021
- Hristov, B. y Bajaj, G. K. (2008). Radiotherapeutic management of laryngeal carcinoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 41(4), 715-740. doi: 10.1016/j.otc.2008.01.017
- Hsin, L. J., Fang, T. J., Tsang, N. M., Chin, S. C., Yen, T. C., Li, H. Y., ... Chen, I. H. (2014). Tumor volumetry as a prognostic factor in the management of T4a laryngeal cancer. *The Laryngoscope*, 124(5), 1134-1140. doi: 10.1002/lary.24461
- Iglesias-Moreno, M. C., Poch Pérez-Botija, A. y Poch-Broto, J. (2019). History of first laryngectomies. *ANALES de la RANM (Real Academia Nacional de Medicina de España)*, 136(01), 54-64. doi: 10.32440/ar.2019.136.01.rev10
- Iloabachie, K., Nathan, C. A., Ampil, F., Morgan, M. L. y Caldito, G. (2007). Return of vocal cord movement: an independent predictor of response to nonsurgical management of laryngeal cancers. *The Laryngoscope*, 117(11), 1925-1929. doi: 10.1097/MLG.0b013e31812e960d
- Isayeva, T., Li, Y., Maswahu, D. y Brandwein-Gensler, M. (2012). Human papillomavirus in non-oro-pharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. *Head and Neck Pathology*, 6(S1), S104-S120. doi: 10.1007/s12105-012-0368-1

- Ismaila, N., Nathan, C. A., Patel, S., Wolf, G. T., O'Malley, B., Adelstein, D. J., ... Mendenhall, W. M. (2017). Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, *36*(11), 1143-1169. doi: 10.1200/jco.2017.75.7385
- Janfaza P, Nadol J. B., Galla, R. J., Fabian, R. L. y Montgomery, W. W. (2001). *Surgical anatomy of the head and neck*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Jaume Galceran, Alberto Ameijide, Marià Carulla, Antonio Mateos, José Ramón Quirós, Araceli Alemán, Dolores Rojas, Ana Torrella, Matilde Chico, Marisa Vicente, José María Díaz, Nerea Larrañaga, Rafael Marcos-Gragera, María José Sánchez, Josefina Perucha, R. P. B. (2014). *Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa*. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). doi: <http://redecn.org/es/page.cfm?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-y-la-supervivencia-del-cancer-en-espana-y-su-situacion-en-europa>
- Jégu, J., Binder-Foucard, F., Borel, C. y Velten, M. (2013). Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*, *49*(1), 9-14. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.06.018
- Johnson, J. T. (1994). Carcinoma of the larynx: selective approach to the management of cervical lymphatics. *Ear, nose, & throat journal*, *73*(5), 303-305.
- Jones, A. S., Cook, J. A., Phillips, D. E. y Soler Lluch, E. (1992). Treatment of T3 carcinoma of the larynx by surgery or radiotherapy. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, *17*(5), 433-436. doi: 10.1111/j.1365-2273.1992.tb01688.x
- Jones, A. S., Morar, P., Phillips, D. E., Field, J. K., Husband, D., Helliwell, T. R. (1995). Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Research*, *75*(6), 1343-1353. doi: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1343::aid-cncr2820750617>3.0.co;2-t
- Kakodkar, K. A., Schroeder, Jr., J. W. y Holinger, L. D. (2012). Laryngeal development and anatomy. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, *73*, 1-11. doi: 10.1159/000334108
- Karatzanis, A. D., Psychogios, G., Waldfahrer, F., Kapsreiter, M., Zenk, J., Velegrakis, G. A. e Iro, H. (2014). Management of locally advanced laryngeal cancer. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, *43*(1), 4. doi: 10.1186/1916-0216-43-4
- Karlsson, T. R., Al-Azzawe, M., Aziz, L., Hurman, D. y Finizia, C. (2014). Survival outcome depending on different treatment strategies in advanced stages III and IV laryngeal cancers: an audit of data from two European centres. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *271*(3), 547-554. doi: 10.1007/s00405-013-2657-z
- Kau, R. J., Alexiou, C., Stimmer, H. y Arnold, W. (2000). Diagnostic procedures for detection of lymph node metastases in cancer of the larynx. *ORL*, *62*(4), 199-203. doi: 10.1159/000027746

- Keelawat, S., Liu, C. Z., Roehm, P. C. y Barnes, L. (2002). Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: A clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 23(3), 160-168. doi: 10.1053/ajot.2002.123462
- Kirchner, J. A. (1984). Pathways and pitfalls in partial laryngectomy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 93(4), 301-305. doi: 10.1177/000348948409300404
- Kirchner, J. A. (2009). Invasion of the framework by laryngeal cancer. Surgical and radiological implications. *Acta Oto-Laryngologica*, 97(5-6), 392-397. doi: 10.3109/00016488409132910
- Kirchner, J. A. y Som, M. L. (1971). Clinical significance of fixed vocal cord. *The Laryngoscope*, 81(7), 1029-1044. doi: 10.1288/00005537-197107000-00005
- Kirchner, J. A., Cornog, J. L. y Holmes, R. E. (1974). Transglottic cancer. Its growth and spread within the larynx. *Archives of Otolaryngology*, 99(4), 247-251. doi: 10.1001/archotol.1974.00780030257003
- Ko, H. C., Harari, P. M., Chen, S., Wieland, A. M., Yu, M., Baschnagel, A. M., ... Witek, M. E. (2017). Survival outcomes for patients with T3N0M0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 143(11), 1126-1133. doi: 10.1001/jamaoto.2017.1756
- Koch, B. B., Trask, D. K., Hoffman, H. T., Karnell, L. H., Robinson, R. A., Zhen, W., ... American Cancer Society. (2001). National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer*, 92(1), 110-120. doi: 10.1002/1097-0142(20010701)92:1<110::aid-cnrc1298>3.0.co;2-k
- Kotwall, C., Razack, M. S., Sako, K. y Rao, U. (1989). Multiple primary cancers in squamous cell cancer of the head and neck. *Journal of Surgical Oncology*, 40(2), 97-99. doi: 10.1002/jso.2930400208
- Koufman J. A. y Burke, A. J. (1997). The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 30(1), 1-19.
- Kraas, J. R., Underhill, T. E., D'Agostino, R. B., Williams, D. W., Cox, J. A. y Greven, K. M. (2001). Quantitative analysis from CT is prognostic for local control of supraglottic carcinoma. *Head & Neck*, 23(12), 1031-1036. doi: 10.1002/hed.10030
- Lacas, B., Bourhis, J., Overgaard, J., Zhang, Q., Grégoire, V., Nankivell, M., ... Wu, J. S. (2017). Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 18(9), 1221-1237. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8
- Laccourreye, O., Hans, S., Borzog-Grayeli, A., Maulard-Durdux, C., Brasnu, D. y Housset, M. (2000). Complications of postoperative radiation therapy after partial laryngectomy

- in supraglottic cancer: A long-term evaluation. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 122(5), 752-757. doi: 10.1067/mhn.2000.98756
- Lacko, M., Braakhuis, B. J., Sturgis, E. M., Boedeker, C. C., Suárez, C., Rinaldo, A., ... Takes, R. P. (2014). Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 89(1), 38-48. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.034
- Lambrecht, M., Nevens, D. y Nuyts, S. (2013). Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, 189(3), 223-229. doi: 10.1007/s00066-012-0289-7
- Lara, N. y Badia, X. (2007). La investigación de resultados en salud y su aplicación en cirugía mayor ambulatoria, *Cirugía Mayor Ambulatoria*, 12(4), 140-147.
- Larson, J. T., Adams, G. L. y Fattah, H. A. (1990). Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 103(1), 14-24. doi: 10.1177/019459989010300103
- Layland, M. K., Sessions, D. G. y Lenox, J. (2005). The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *The Laryngoscope*, 115(4), 629-639. doi: 10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1
- LeBlanc, B. J., Shi, R., Mehta, V., Mills, G., Ampil, F. y Nathan, C.A. (2015). Improvements in survival and disparities for advanced-stage laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 141(2), 169-173. doi: 10.1001/jamaoto.2014.2998
- Lefebvre, J. L. (2006). Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *The Lancet Oncology*, 7(9), 747-755. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70860-9
- Lefebvre, J. L., Andry, G., Chevalier, D., Luboinski, B., Collette, L., Traissac, L., ... Bernier, J. (2012). Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Annals of Oncology*, 23(10), 2708-2714. doi: 10.1093/annonc/mds065
- Lefebvre, J. L., Chevalier, D., Luboinski, B., Kirkpatrick, A., Collette, L. y Sahmoud, T. (1996). Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 88(13), 890-899. doi: 10.1093/jnci/88.13.890
- Lefebvre, J. L., Rolland, F., Tesselaar, M., Bardet, E., Leemans, C. R., Geoffrois, L., ... EORTC Radiation Oncology Group. (2009). Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 101(3), 142-152. doi: 10.1093/jnci/djn460

- León, X., López, M., García, J. y Quer, M. (2009). Resultados de un protocolo de preservación de órgano en pacientes con tumores localmente avanzados de la laringe. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 60(3), 176-185. doi: 10.1016/S0001-6519(09)71227-0
- León, X., Quer, M., Orús, C., López-Pousa, A., Pericay, C. y Vega, M. (2000). How much does it cost to preserve a larynx? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(2), 72-76. doi: 10.1007/PL00007513
- Li, B., Bobinski, M., Gandour-Edwards, R., Farwell, D. G. y Chen, A. M. (2011). Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. *The British Journal of Radiology*, 84(997), 64-69. doi: 10.1259/bjr/66700901
- Li, X., Gao, L., Li, H., Gao, J., Yang, Y., Zhou, F., ... Jin, Q. (2013). Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, 207(3), 479-488. doi: 10.1093/infdis/jis698
- Licitra, L., Bernier, J., Grandi, C., Locati, L., Merlano, M., Gatta, G. y Lefebvre, J. L. (2003). Cancer of the larynx. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 47(1), 65-80. doi: 10.1016/s1040-8428(03)00017-9
- Licitra, L., Keilholz, U., Tahara, M., Lin, J. C., Chomette, P., Ceruse, P., ... Mesia, R. (2016). Evaluation of the benefit and use of multidisciplinary teams in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncology*, 59, 73-79. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.06.002
- Ljumanović, R., Langendijk, J. A., Schenk, B., Van Watingen, M., Knol, D. L., Leemans, C. R. y Castelijns, J. A. (2004). Supraglottic carcinoma treated with curative radiation therapy: identification of prognostic groups with MR imaging. *Radiology*, 232(2), 440-448. doi: 10.1148/radiol.2322031001
- Ljumanovic, R., Langendijk, J. A., van Watingen, M., Schenk, B., Knol, D. L., Leemans, C. R. y Castelijns, J. A. (2007). MR imaging predictors of local control of glottic squamous cell carcinoma treated with radiation alone. *Radiology*, 244(1), 205-212. doi: 10.1148/radiol.2441060593
- Loevner, L. A., Yousem, D. M., Montone, K. T., Weber, R., Chalian, A. A. y Weinstein, G. S. (1997). Can radiologists accurately predict preepiglottic space invasion with MR imaging? *AJR. American Journal of Roentgenology*, 169(6), 1681-1687. doi: 10.2214/ajr.169.6.9393190
- Lohynska, R., Slavicek, A., Bahanan, A. y Novakova, P. (2005). Predictors of local failure in early laryngeal cancer. *Neoplasma*, 52(6), 483-488.
- Lominska, C. y Parvesh, K. (2015). Radiation therapy for cancer of the larynx and hypopharynx. En P. W. Flint, B. H. Haughey, V. Lund, J. Niparko, K. Robbins, J. R. Thomas y M. Lesperance (eds.), *Cummings otolaryngology: head and neck surgery* (pp. 2019-2036), 6.ª ed., Philadelphia: Elsevier Mosby.

- López-Abente, G., Pollán, M., Aragonés, N., Pérez-Gómez, B., Barrera, V. H., Lope, V. y Suárez, B. (2004). Situación del cáncer en España. Incidencia, *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 27(2), 165-173. doi: 10.23938/ASSN.0470
- Machtay, M., Moughan, J., Trotti, A., Garden, A. S., Weber, R. S., Cooper, J. S., ... Ang, K. K. (2008). Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 26(21), 3582-3589. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8841
- Maesschalck, T. De, Dulguerov, N., Caparrotti, F., Scolozzi, P., Picardi, C., Mach, N., ... Dulguerov, P. (2016). Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head and Neck*, 38(11), 1695-1702. doi: 10.1002/hed.24505
- Maier, H., Gewelke, U., Dietz, A. y Heller, W. D. (1992). Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 107(4), 577-582. doi: 10.1177/019459989210700411
- Maisel, R. H. y Vermeersch, H. (1981). Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 90(5), 460-464. doi: 10.1177/000348948109000509
- Mariani, A. W. y Pego-Fernandes, P. M. (2014). Observational studies: why are they so important? *Sao Paulo Medical Journal*, 132(1), 1-2. doi: 10.1590/1516-3180.2014.1321784
- Martín Villares, C., Poch Broto, J., González Gimeno, M. J., Iglesias Moreno, M. C., Cogolludo, F. y Ortega Medina, L. (2003). Vías de diseminación del cáncer de comisura anterior: estudio clínico-patológico e implicaciones quirúrgicas. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 54(1), 48-53. doi: 10.1016/S0001-6519(03)78383-6
- McGavran, M., Bauer, W. y Ogura, J. (1961). The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. A study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. *Cancer*, 14, 55-66. doi: 10.1002/1097-0142(196101/02)14:1<55::aid-cncr2820140109>3.0.co;2-2
- McGuirt, W. F., Greven, K. M., Keyes, J. W., Williams, D. W. y Watson, N. (1998). Laryngeal radionecrosis versus recurrent cancer: a clinical approach. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 107(4), 293-296. doi: 10.1177/000348949810700406
- Medscape (2019). *Cisplatin dosing, indications, interactions, adverse effects, and more*. Recuperado de: <https://reference.medscape.com/drug/platinol-aq-cisplatin-342108#4>
- Megwalu, U. C. y Sikora, A. G. (2014). Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 140(9), 855-860. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1671

- Menvielle, G., Luce, D., Goldberg, P., Bugel, I. y Leclerc, A. (2004). Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx: a case-control study in France. *European Journal of Cancer Prevention: the Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 13(3), 165-172. doi: 10.1097/01.cej.0000130017.93310.76
- Merino, O. R., Lindberg, R. D. y Fletcher, G. H. (1977). An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*, 40(1), 145-151. doi: 10.1002/1097-0142(197707)40:1<145::aid-cncr2820400124>3.0.co;2-9
- Meyer, R. M. (2010). Generalizing the results of cancer clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 28(2), 187-189. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8608
- Meyskens, F. L. y Szabo, E. (2005). Diet and cancer: the disconnect between epidemiology and randomized clinical trials. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(6), 1366-1369. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0666
- Moretti, A. y Croce, A. (2000). Total laryngectomy: from hands of the general surgeon to the otolaryngologist. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 20(1), 16-22.
- Morris, L. G. T., Sikora, A. G., Hayes, R. B., Patel, S. G. y Ganly, I. (2011). Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes & Control: CCC*, 22(5), 671-679. doi: 10.1007/s10552-011-9739-2
- Morrison, M. D. (1988). Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 99(4), 370-373. doi: 10.1177/019459988809900403
- Morshed, K. (2010). Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Medical Virology*, 82(6), 1017-1023. doi: 10.1002/jmv.21749
- Morshed, K., Polz-Dacewicz, M., Szymański, M. y Polz, D. (2008). Short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of human papillomaviruses in laryngeal squamous cell carcinoma and normal mucosa: clinico-pathological evaluation. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265(S1), S89-S96. doi: 10.1007/s00405-007-0569-5
- Mortensen, H. R., Overgaard, J., Jensen, K., Specht, L., Overgaard, M., Johansen, J., ... DAHANCA Group (2013). Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncologica*, 52(7), 1535-1542. doi: 10.3109/0284186X.2013.824609
- Mukherji, S. K., O'Brien, S. M., Gerstle, R. J., Weissler, M., Shockley, W., Stone, J. A. y Castillo, M. (2000). The ability of tumor volume to predict local control in surgically

- treated squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Head & Neck*, 22(3), 282-287. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(200005)22:3<282::aid-hed11>3.0.co;2-k
- Murakami, R., Baba, Y., Furusawa, M., Nishimura, R., Nakaura, T., Baba, T., ... Takahashi, M. (2000). Early glottic squamous cell carcinoma. Predictive value of MR imaging for the rate of 5-year local control with radiation therapy. *Acta Radiologica*, 41(1), 38-44. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0455.2000.041001038.x>
- Murakami, R., Nishimura, R., Baba, Y., Furusawa, M., Ogata, N., Yumoto, E. y Yamashita, Y. (2005). Prognostic factors of glottic carcinomas treated with radiation therapy: value of the adjacent sign on radiological examinations in the sixth edition of the UICC TNM staging system. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 61(2), 471-475. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.024
- Myers, E. N., Suen, J. Y., Myers, J. y Hanna, E. (2003). *Cancer of the head and neck*, 4.^a ed., Filadelfia: Saunders.
- Narula, A. A., Sheppard, I. J., West, K. y Bradley, P. J. (1993). Is emergency laryngectomy a waste of time? *American Journal of Otolaryngology*, 14(1), 21-23. doi: 10.1016/0196-0709(93)90005-r
- National Cancer Institute (s. f.). *Cancer Stat Facts: Laryngeal Cancer*. Recuperado de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>
- Netter, F. H. (2019). *Atlas of Human Anatomy*, 7.^a ed., Filadelfia: Elsevier.
- Netter, F. H. (2019a). Cartilages of Larynx. En Elsevier (Ed.), *Atlas of Human Anatomy* (7th ed., p. 145).
- Netter, F. H. (2019b). Infrahyoid and Suprahyoid Muscles. En *Atlas of Human Anatomy* (7th ed., p. 35).
- Nguyen-Tan, P. F., Le, Q. T., Quivey, J. M., Singer, M., Terris, D. J., Goffinet, D. R. y Fu, K. K. (2001). Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 50(5), 1172-1180. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01538-3
- Nocon, C. C., Yesensky, J., Ajmani, G. S. y Bhayani, M. K. (2019). Failed larynx preservation and survival in patients with advanced larynx cancer. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery*, 40(4), 542-546. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.04.014
- Nurkic, S., Nurkic, T., Morris, C. G., Amdur, R. J. y Mendenhall, W. M. (en prensa). Preradiotherapy tumor volume in local control of squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *American Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1097/COC.0000000000000437

- O'Neill, C. B., O'Neill, J. P., Atoria, C. L., Baxi, S. S., Henman, M. C., Ganly, I. y Elkin, E. B. (2014). Treatment complications and survival in advanced laryngeal cancer: A population-based analysis. *The Laryngoscope*, *124*(12), 2707-2713. doi: 10.1002/lary.24658
- Ogura, J. H. y Bello, J. A. (1952). Laryngectomy and radical neck dissection for carcinoma of the larynx. *The Laryngoscope*, *62*(1), 1-52. doi: 10.1288/00005537-195201000-00001
- Ogura, J. H. y Biller, H. F. (1971). Partial and total laryngectomy and radical neck dissection. En W. H. Maloney (ed.), *Otolaryngology* (vol. 4). Nueva York: Harper & Row.
- Olsen, J. y Sabroe, S. (1984). Occupational causes of laryngeal cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *38*(2), 117-121. doi: 10.1136/jech.38.2.117
- Olsen, K. D. (2009). Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head & Neck*, *32*(1), 1-7. doi: 10.1002/hed.21294
- Olsen, K. D., DeSanto, L. W. y Pearson, B. W. (1987). Positive Delphian lymph node: clinical significance in laryngeal cancer. *The Laryngoscope*, *97*(9), 1033-1037. doi: 10.1288/00005537-198709000-00007
- Oosterkamp, S., De Jong, J. M. A., van den Ende, P. L., Manni, J. J., Dehing-Oberije, C. y Kremer, B. (2006). Predictive value of lymph node metastases and extracapsular extension for the risk of distant metastases in laryngeal carcinoma. *The Laryngoscope*, *116*(11), 2067-2070. doi: 10.1097/01.mlg.0000240263.05198.a0
- Palazzi, M., Alterio, D., Tonoli, S., Caspiani, O., Bolner, A., Colombo, S., ... Tomatis, S. (2011). Patterns of postoperative radiotherapy for head and neck cancer in Italy: a prospective, observational study by the head and neck group of the Italian Association for Radiation Oncology (AIRO). *Tumori*, *97*(2), 170-176. doi: 10.1700/667.7779
- Paré, C. A., Paré, K. E., Roa Sanabria, B. V., Tagle, J. F. y Chamorro, A. P. (2009). Cancer de laringe: revision. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina*, *192*, 17-22.
- Parikh, R. R., Yang, Q. y Haffty, B. G. (2007). Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in T1-2 N0 laryngeal cancer treated with primary radiation therapy. *Cancer*, *109*(3), 566-573. doi: 10.1002/cncr.22432
- Passon, P., Tessitori, G., Lombardo, M., Callea, S. y Poli, P. (2005). Long-surviving case of adenosquamous carcinoma of the larynx: case report and review of literature. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, *25*(5), 301-303.
- Patel, S. A., Qureshi, M. M., Dyer, M. A., Jalisi, S., Grillone, G. y Truong, M. T. (2019). Comparing surgical and nonsurgical larynx-preserving treatments with total laryngectomy for locally advanced laryngeal cancer. *Cancer*, *125*(19), 3367-3377. doi: 10.1002/cncr.32292

- Patel, U. A. y Howell, L. K. (2011). Local response to chemoradiation in T4 larynx cancer with cartilage invasion. *The Laryngoscope*, 121(1), 106-110. doi: 10.1002/lary.21181
- Patel, U. A., Moore, B. A., Wax, M., Rosenthal, E., Sweeny, L., Militsakh, O. N., ... Richmon, J. D. (2013). Impact of pharyngeal closure technique on fistula after salvage laryngectomy. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 139(11), 1156-1162. doi: 10.1001/jamaoto.2013.2761
- Paulino, A. F., Singh, B., Shah, J. P. y Huvos, A. G. (2000). Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*, 110(9), 1479-1482. doi: 10.1097/00005537-200009000-00013
- Pérez-Ayala, M., Ruiz-Cabello, F., Esteban, F., Concha, A., Redondo, M., Oliva, M. R., ... Garrido, F. (1990). Presence of HPV 16 sequences in laryngeal carcinomas. *International Journal of Cancer*, 46(1), 8-11. doi: 10.1002/ijc.2910460104
- Pescador Mesonero, C. (1999). *Medio siglo de la historia de la S.E.O.R.L.: Ponencia oficial del Congreso Extraordinario del cincuentenario*. Madrid.
- Petrelli, F. y Barni, S. (2013). Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: A study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Medical Oncology*, 30(3), 641. doi: 10.1007/s12032-013-0641-5
- Pfister, D. G., Laurie, S. A., Weinstein, G. S., Mendenhall, W. M., Adelstein, D. J., Ang, K. K., ... Wolf, G. T. (2006). American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(22), 3693-3704. doi: 10.1200/JCO.2006.07.4559
- Piccirillo, J. F., Lacy, P. D., Basu, A. y Spitznagel, E. L. (2002). Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 128(10), 1172-1179. doi: 10.1001/archotol.128.10.1172
- Pignataro, L., Sambataro, G., Pagani, D. y Pruneri, G. (2005). Clinico-prognostic value of D-type cyclins and p27 in laryngeal cancer patients: a review. *Acta otorinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 25(2), 75-85.
- Pignon, J. y Bourhis, J. (1995). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer: individual patient data vs literature data. *British Journal of Cancer*, 72(4), 1062-1063. doi: 10.1038/bjc.1995.462
- Pitman, K. T. y Johnson, J. T. (1999). Skin metastases from head and neck squamous cell carcinoma: incidence and impact. *Head & Neck*, 21(6), 560-565. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199909)21:6<560::aid-hed10>3.0.co;2-q
- Pointreau, Y., Garaud, P., Chapet, S., Sire, C., Tuchais, C., Tortochaux, J., ... Calais, G. (2009). Randomized trial of induction chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil

- with or without Docetaxel for larynx preservation. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(7), 498-506. doi: 10.1093/jnci/djp007
- Porras Alonso, E., Añaguary Torres, B. N. y Rodríguez Pérez, M. A. (2016). Metástasis laríngea de melanoma lentiginoso acral: imágenes de banda estrecha. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 67(2), 120-121. doi: 10.1016/j.otorri.2014.09.005
- Porter, M. J., McIvor, N. P., Morton, R. P. y Hindley, A. C. (1998). Audit in the management of T3 fixed-cord laryngeal cancer. *American Journal of Otolaryngology*, 19(6), 360-364. doi: 10.1016/s0196-0709(98)90037-0
- Posner, M. R., Hershock, D. M., Blajman, C. R., Mickiewicz, E., Winkquist, E., Gorbounova, V., ... Haddad, R. I. (2007). Cisplatin and Fluorouracil alone or with Docetaxel in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, 357(17), 1705-1715. doi: 10.1056/NEJMoa070956
- Pracy, P., Loughran, S., Good, J., Parmar, S. y Goranova, R. (2016). Hypopharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 130(S2), S104-S110. doi: 10.1017/S0022215116000529
- Pressman, J., Dowdy, A., Libby, R. y Fields, M. (1956). Further studies upon the submucosal compartments and lymphatics of the larynx by the injection of dyes and radioisotopes. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 65(4), 963-980. doi: 10.1177/000348945606500409
- Prim, M. P., De Diego, J. I., Hardisson, D., Madero, R., Nistal, M. y Gavilán, J. (1999). Extracapsular spread and desmoplastic pattern in neck lymph nodes: two prognostic factors of laryngeal cancer. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 108(7), 672-676. doi: 10.1177/000348949910800710
- Rades, D., Schroeder, U., Bajrovic, A. y Schild, S. E. (2011). Radiochemotherapy versus surgery plus radio(chemo)therapy for stage T3/T4 larynx and hypopharynx cancer – Results of a matched-pair analysis. *European Journal of Cancer*, 47(18), 2729-2734. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.013
- Radiation Therapy Oncology Group (2013). *Radiation therapy with or without chemotherapy in treating patients with advanced cancer of the larynx*. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002496>
- Ramroth, H., Schoeps, A., Rudolph, E., Dyckhoff, G., Plinkert, P., Lippert, B., ... Dietz, A. (2011). Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. *Oral Oncology*, 47(12), 1154-1158. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.003
- Redaelli de Zinis, L. O., Nicolai, P., Tomenzoli, D., Ghizzardi, D., Trimarchi, M., Cappiello, J., ... Antonelli, A. R. (2002). The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: Therapeutic implications. *Head & Neck*, 24(10), 913-920. doi: 10.1002/hed.10152

- Reddy, S. P., Hong, R. L., Nagda, S. y Emami, B. (2007). Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer: a 30-year experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 69(5), 1389-1394. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.077
- Richard, J. M., Sancho-Garnier, H., Pessey, J. J., Luboinski, B., Lefebvre, J. L., Dehesdin, D., ... Hill, C. (1998). Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncology*, 34(3), 224-228. doi: 10.1016/s1368-8375(97)00090-0
- Ritoe, S. C., Krabbe, P. F., Jansen, M. M., Festen, J., Joosten, F. B., Kaanders, J. H., ... Marres, H. A. (2002). Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. *The Laryngoscope*, 112(11), 2002-2008. doi: 10.1097/00005537-200211000-00017
- Ritoe, S. C., Krabbe, P. F., Kaanders, J. H., van den Hoogen, F. J., Verbeek, A. L. y Marres, H. A. (2004). Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer*, 101(6), 1382-1389. doi: 10.1002/cncr.20536
- Roach, M., Alexander, M. y Coleman, J. L. (1992). The prognostic significance of race and survival from laryngeal carcinoma. *Journal of the National Medical Association*, 84(8), 668-674.
- Robbins, K. T., Clayman, G., Levine, P. A., Medina, J., Sessions, R., Shaha, A., ... American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (2002). Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 128(7), 751-758. doi: 10.1001/archotol.128.7.751
- Rodrigo, J. P., López, F., Llorente, J. L., Álvarez-Marcos, C. y Suárez, C. (2015). Resultados de la laringectomía total en carcinoma localmente avanzado de laringe en la era de la organopreservación. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 66(3), 132-138. doi: 10.1016/j.otorri.2014.06.001
- Roh, J. L., Pae, K. H., Choi, S. H., Kim, J. S., Lee, S., Kim, S. B., ... Kim, S. Y. (2007). 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography as guidance for primary treatment in patients with advanced-stage resectable squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *European Journal of Surgical Oncology*, 33(6), 790-795. doi: 10.1016/j.ejso.2007.01.002
- Rosenthal, D. I., Mohamed, A. S., Weber, R. S., Garden, A. S., Sevak, P. R., Kies, M. S., ... Fuller, C. D. (2015). Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey. *Cancer*, 121(10), 1608-1619. doi: 10.1002/cncr.29241
- Roux, M., Dassonville, O., Ettaiche, M., Chamorey, E., Poissonnet, G. y Bozec, A. (2017). Primary total laryngectomy and pharyngolaryngectomy in T4 pharyngolaryngeal cancers: Oncologic and functional results and prognostic factors. *European Annals of*

- Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 134(3), 151-154. doi: 10.1016/j.anorl.2016.11.009
- Rowley, H., Walsh, M., McShane, D., Fraser, I. y O'Dwyer, T. P. (1995). Chondroradionecrosis of the larynx: still a diagnostic dilemma. *The Journal of Laryngology & Otology*, 109(3), 218-220. doi: 10.1017/S0022215100129731
- Rubin, J., Johnson, J. T. y Myers, E. N. (1990). Stomal recurrence after laryngectomy: interrelated risk factor study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 103(5), 805-812. doi: 10.1177/019459989010300523
- Rubins, H. B. (1994). From clinical trials to clinical practice: generalizing from participant to patient. *Controlled Clinical Trials*, 15(1), 7-10. doi: 10.1016/0197-2456(94)90022-1
- Rudolph, E., Dyckhoff, G., Becher, H., Dietz, A. y Ramroth, H. (2011). Effects of tumour stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 268(2), 165-179. doi: 10.1007/s00405-010-1395-8
- Sakai, F., Sone, S., Kiyono, K., Maruyama, A., Kawai, T., Oguchi, M., ... Ueda, H. (1993). MR evaluation of laryngohypopharyngeal cancer: value of gadopentetate dimeglumine enhancement. *American Journal of Neuroradiology*, 14(5), 1059-1069.
- Sanabria, A., Chaves, A. L. F., Kowalski, L. P., Wolf, G. T., Saba, N. F., Forastiere, A. A., ... Ferlito, A. (2017). Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx*, 44(1), 18-25. doi: 10.1016/j.anl.2016.06.005
- Sanabria, A., Domenge, C., D'Cruz, A. y Kowalski, L. P. (2010). Organ preservation protocols in developing countries. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 18(2), 83-88. doi: 10.1097/MOO.0b013e3283378f40
- Sánchez Rodríguez, A. (1975). Historia en cáncer laríngeo y faringolaríngeo. *Acta ORL Española, n. extraor*, 9-16.
- Sassler, A. M., Esclamado, R. M. y Wolf, G. T. (1995). Surgery after organ preservation therapy. Analysis of wound complications. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 121(2), 162-165. doi: 10.1001/archotol.1995.01890020024006
- Schuller, D. E., Metch, B., Stein, D. W., Mattox, D. y McCracken, J. D. (1988). Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: final report of the Southwest Oncology Group. *The Laryngoscope*, 98(11), 1205-1211. doi: 10.1288/00005537-198811000-00011
- Schwartz, D. L., Rajendran, J., Yueh, B., Coltrera, M. D., LeBlanc, M., Eary, J. y Krohn, K. (2004). FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. *Archives*

- of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 130(12), 1361-1367. doi: 10.1001/archotol.130.12.1361
- Schwartz, L. H., Ozsahin, M., Zhang, G. N., Touboul, E., De Vataire, F., Andolenko, P., ... Schlienger, M. (1994). Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*, 74(7), 1933-1938. doi: 10.1002/1097-0142(19941001)74:7<1933::AID-CNCR2820740718>3.0.CO;2-X
- Scola, B., Fernández-Vega, M., Martínez, T., Fernández-Vega, S. y Ramírez, C. (2001). Management of cancer of the supraglottis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 124(2), 195-198. doi: 10.1067/mhn.2001.112202
- Shah, J. P. (1990). Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *American Journal of Surgery*, 160(4), 405-409. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80554-9
- Shaha, A. R. y Shah, J. P. (1982). Carcinoma of the subglottic larynx. *American Journal of Surgery*, 144(4), 456-458. doi: 10.1016/0002-9610(82)90422-6
- Shanmugaratnam, K. y Sobin, L. H. (1993). The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer*, 71(8), 2689-2697. doi: 10.1002/1097-0142(19930415)71:8<2689::aid-cnrcr2820710843>3.0.co;2-h
- Shin, J. Y. y Truong, M. T. (2015). Racial disparities in laryngeal cancer treatment and outcome: A population-based analysis of 24,069 patients. *The Laryngoscope*, 125(7), 1667-1674. doi: 10.1002/lary.25212
- Siegel, R. L., Miller, K. D. y Jemal, A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7-30. doi: 10.3322/caac.21387
- Simon, M., Kahn, T., Schneider, A. y Pirsig, W. (1994). Laryngeal carcinoma in a 12-year-old child. Association with human papillomavirus 18 and 33. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*, 120(3), 277-282. doi: 10.1001/archotol.1994.01880270025005
- Simpson, D., Robertson, A. G. y Lamont, D. (1993). A comparison of radiotherapy and surgery as primary treatment in the management of T3 N0 M0 glottic tumours. *The Journal of Laryngology and Otology*, 107(10), 912-915. doi: 10.1017/s0022215100124776
- Slaughter, D. P., Southwick, H. W. y Smejkal, W. (1953). Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6(5), 963-968. doi: 10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cnrcr2820060515>3.0.co;2-q
- Sociedad Española de Oncología Médica (2017). *Las cifras del cáncer en España*. Recuperado de https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf

- Spector, J. G., Sessions, D. G., Haughey, B. H., Chao, K. S., Simpson, J., El Mofty, S. y Perez, C. A. (2001). Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *The Laryngoscope*, 111(6), 1079-1087. doi: 10.1097/00005537-200106000-00028
- Spriano, G., Piantanida, R., Pellini, R. y Muscatello, L. (2003). Elective treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the larynx: Clinical experience. *Head & Neck*, 25(2), 97-102. doi: 10.1002/hed.10170
- Steiner, W. (1993). Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *American Journal of Otolaryngology*, 14(2), 116-121. doi: 10.1016/0196-0709(93)90050-h
- Steiner, W., Vogt, P., Ambrosch, P. y Kron, M. (2004). Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head & Neck*, 26(6), 477-484. doi: 10.1002/hed.20009
- Stell, P. M. (1973). The first laryngectomy for carcinoma. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 98(5), 293-293. doi: 10.1001/archotol.1973.00780020305001
- Stell, P. M. (1990a). Prognosis in laryngeal carcinoma: host factors. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 15(2), 111-119. doi: 10.1111/j.1365-2273.1990.tb00442.x
- Stell, P. M. (1990b). Prognosis in laryngeal carcinoma: tumour factors. *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 15(1), 69-81. doi: 10.1111/j.1365-2273.1990.tb00436.x
- Stell, P. M. y Tobin, K. E. (1975). The behavior of cancer affecting the subglottic space. *Canadian Journal of Otolaryngology*, 4(4), 612-617.
- Stephen, J. K., Chen, K. M., Shah, V., Havard, S., Lu, M., Schweitzer, V. P., ... Worsham, M. J. (2012). Human papillomavirus outcomes in an access-to-care laryngeal cancer cohort. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 146(5), 730-738. doi: 10.1177/0194599811434482
- Stokes, W. A., Jones, B. L., Bhatia, S., Oweida, A. J., Bowles, D. W., Raben, D., ... Karam, S. D. (2017). A comparison of overall survival for patients with T4 larynx cancer treated with surgical versus organ-preservation approaches: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer*, 123(4), 600-608. doi: 10.1002/cncr.30382
- Strojan, P., Haigentz, M., Bradford, C. R., Wolf, G. T., Hartl, D. M., Langendijk, J. A., ... Ferlito, A. (2013). Chemoradiotherapy vs. total laryngectomy for primary treatment of advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 49(4), 283-286. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.11.002
- Studer, G., Lütolf, U. M., El-Bassiouni, M., Rousson, V. y Glanzmann, C. (2007). Volumetric staging (VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT. *Acta Oncologica*, 46(3), 386-394. doi: 10.1080/02841860600815407

- Suarez, P. A., Adler-Storthz, K., Luna, M. A., El-Naggar, A. K., Abdul-Karim, F. W. y Batsakis, J. G. (2000). Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: A clinicopathologic and molecular study. *Head and Neck*, 22(4), 360-368. doi: 10.1002/1097-0347(200007)22:4<360::AID-HED8>3.0.CO;2-W
- Suwinski, R., Sowa, A., Rutkowski, T., Wydmanski, J., Tarnawski, R. y Maciejewski, B. (2003). Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 56(2), 399-412. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04469-3
- Szczesniak, M. M., Maclean, J., Zhang, T., Graham, P. H. y Cook, I. J. (2014). Persistent dysphagia after head and neck radiotherapy: A common and under-reported complication with significant effect on non-cancer-related mortality. *Clinical Oncology*, 26(11), 697-703. doi: 10.1016/j.clon.2014.08.009
- Takes, R. P., Baatenburg de Jong, R. J., van Blommestein, R., Hermans, J., van Krieken, H. H. y Cornelisse, C. J. (2002). DNA ploidy status as a prognostic marker and predictor of lymph node metastasis in laryngeal carcinoma. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 111(11), 1015-1020. doi: 10.1177/000348940211101112
- Tang, Z. X., Gong, J. L., Wang, Y. H., Li, Z. H., He, Y., Liu, Y. X. y Zhou, X. H. (2018). Efficacy comparison between primary total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 97(21), e10625. doi: 10.1097/MD.00000000000010625
- Theunissen E. A., Timmermans, A. J., Zuur, C. L., Hamming-Vrieze, O., Paul de Boer, J., Hilgers, F. J., van den Brekel, M. W. (2012). Total laryngectomy for a dysfunctional larynx after (chemo)radiotherapy. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 138(6), 548-555. doi: 10.1001/archoto.2012.862
- Thomas, L., Drinnan, M., Natesh, B., Mehanna, H., Jones, T. y Paleri, V. (2012). Open conservation partial laryngectomy for laryngeal cancer: A systematic review of English language literature. *Cancer Treatment Reviews*, 38(3), 203-211. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.05.010
- Thompson, L. D. R., Wenig, B. M., Heffner, D. K. y Gnepp, D. R. (1999). Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: A clinicopathologic series of 104 cases. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 120(5), 718-724. doi: 10.1053/hn.1999.v120.a92773
- Thompson, L. D. R., Wieneke, J. A., Miettinen, M. y Heffner, D. K. (2002). Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *The American journal of surgical pathology*, 26(2), 153-170. doi: 10.1097/00000478-200202000-00002

- Timme, D. W., Jonnalagadda, S., Patel, R., Rao, K. y Robbins, K. T. (2015). Treatment selection for T3/T4a laryngeal cancer: chemoradiation versus primary surgery. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 124(11), 845-851. doi: 10.1177/0003489415588130
- Timmermans, A. J., De Gooijer, C. J., Hamming-Vrieze, O., Hilgers, F. J. y van den Brekel, M. W. (2015). T3-T4 laryngeal cancer in The Netherlands Cancer Institute; 10-year results of the consistent application of an organ-preserving/-sacrificing protocol. *Head & Neck*, 37(10), 1495-1503. doi: 10.1002/hed.23789
- Timmermans, A. J., van Dijk, B. A., Overbeek, L. I., van Velthuysen, M. L., van Tinteren, H., Hilgers, F. J. y van den Brekel, M. W. (2016). Trends in treatment and survival for advanced laryngeal cancer: A 20-year population-based study in The Netherlands. *Head & Neck*, 38(S1), E1247-E1255. doi: 10.1002/hed.24200
- Torrente, M. C., Rodrigo, J. P., Haigentz, M., Dikkers, F. G., Rinaldo, A., Takes, R. P., ... Ferlito, A. (2011). Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head & Neck*, 33(4), 581-586. doi: 10.1002/hed.21421
- Trivedi, N. P., Kekatpure, V. D., Trivedi, N. N., Kuriakose, M. A., Shetkar, G. y Manjula, B. V. (2012). Feasibility of organ-preservation strategies in head and neck cancer in developing countries. *Indian Journal of Cancer*, 49(1), 15-20. doi: 10.4103/0019-509X.98909
- Trizna, Z. y Schantz, S. P. (1992). Hereditary and environmental factors associated with risk and progression of head and neck cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 25(5), 1089-1103.
- Trotti, A. (2000). Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 47(1), 1-12. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00558-1
- Uhlman, D., Adams, G., Resnick, J. M., Niehans, G. A., Knapp, D., Gapany, M. y Jaszcz, W. (1995). Cervical lymph node status and survival in laryngeal carcinoma: prognostic factors. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 104(9), 685-694. doi: 10.1177/000348949510400903
- Vengalil, S., Giuliani, M. E., Huang, S. H., McNiven, A., Song, Y., Xu, W., ... O'Sullivan, B. (2016). Clinical outcomes in patients with T4 laryngeal cancer treated with primary radiotherapy versus primary laryngectomy. *Head & Neck*, 38(S1), E2035-E2040. doi: 10.1002/hed.24374
- Vermund, H. (1970). Role of radiotherapy in cancer of the larynx as related to the TNM system of staging. A review. *Cancer*, 25(3), 485-504. doi: 10.1002/1097-0142(197003)25:3<485::aid-cnrcr2820250302>3.0.co;2-e

- Vielba, R., Bilbao, J., Ispizua, A., Zabalza, I., Alfaro, J., Rezola, R., ... De la Hoz, C. (2003). p53 and Cyclin D1 as prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *The Laryngoscope*, 113(1), 167-172. doi: 10.1097/00005537-200301000-00031
- Vissink, A., Jansma, J., Spijkervet, F. K., Burlage, F. R. y Coppes, R. P. (2003). Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 14(3), 199-212. doi: 10.1177/154411130301400305
- Vlachtsis, K., Nikolaou, A., Markou, K., Fountzilias, G. y Daniilidis, I. (2005). Clinical and molecular prognostic factors in operable laryngeal cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 262(11), 890-898. doi: 10.1007/s00405-005-0916-3
- Wain, S. L., Kier, R., Vollmer, R. T. y Bossen, E. H. (1986). Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: Report of 10 cases. *Human Pathology*, 17(11), 1158-1166. doi: 10.1016/S0046-8177(86)80422-1
- Waldfahrer, F., Hauptmann, B. e Iro, H. (2005). Die Halslymphknotenmetastasierung des glottischen Larynxkarzinoms. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 84(2), 96-100. doi: 10.1055/s-2004-826075
- Ward, P. H. y Hanson, D. G. (1988). Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *The Laryngoscope*, 98(11), 1195-1199. doi: 10.1288/00005537-198811000-00009
- Ward, P. H., Calcaterra, T. C. y Kagan, A. R. (1975). The enigma of post-radiation edema and recurrent or residual carcinoma of the larynx. *The Laryngoscope*, 85(3), 522-529. doi: 10.1288/00005537-197503000-00009
- Watson, W. B. (1966). An Edinburgh surgeon of the Crimean war--Patrick Heron Watson (1832-1907). *Medical History*, 10(2), 166-176. doi: 10.1017/S0025727300010954
- Weber, R. S., Berkey, B. A., Forastiere, A., Cooper, J., Maor, M., Goepfert, H., ... Ensley, J. (2003). Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 129(1), 44-49. doi: 10.1001/archotol.129.1.44
- Weinstein, G. S., Laccourreye, O., Brasnu, D., Tucker, J. y Montone, K. (1995). Reconsidering a paradigm: the spread of supraglottic carcinoma to the glottis. *The Laryngoscope*, 105(10), 1129-1133. doi: 10.1288/00005537-199510000-00021
- Wenig, B. L. y Applebaum, E. L. (1991). The submandibular triangle in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *The Laryngoscope*, 101(5), 516-518. doi: 10.1288/00005537-199105000-00013
- Wenig, B. L. y Berry, B. W. (1995). Management of patients with positive surgical margins after vertical hemilaryngectomy. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 121(2), 172-175. doi: 10.1001/archotol.1995.01890020034008

- Westerbeek, H. A., Mooi, W. J., Hilgers, F. J., Baris, G., Begg, A. C. y Balm, A. J. (1993). Ploidy status and the response of T1 glottic carcinoma to radiotherapy. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 18(2), 98-101. doi: 10.1111/j.1365-2273.1993.tb00537.x
- Wight, R., Paleri, V. y Arullendran, P. (2003). Current theories for the development of nonsmoking and nondrinking laryngeal carcinoma. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 11(2), 73-77. doi: 10.1097/00020840-200304000-00002
- Withers, H. (1985). Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer*, 55, 2086-2095.
- Withrow, K. P., Rosenthal, E. L., Gourin, C. G., Peters, G. E., Magnuson, J. S., Terris, D. J. y Carroll, W. W. (2007). Free tissue transfer to manage salvage laryngectomy defects after organ preservation failure. *The Laryngoscope*, 117(5), 781-784. doi: 10.1097/MLG.0b013e3180332e39
- Wolf, G. T. (2010). Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer study revisited. *Head & Neck*, 32(1), 7-14. doi: 10.1002/hed.21296
- Yamazaki, H., Suzuki, G., Nakamura, S., Hirano, S., Yoshida, K., Konishi, K., ... Ogawa, K. (2018). Radiotherapy for locally advanced resectable T3-T4 laryngeal cancer - Does laryngeal preservation strategy compromise survival? *Journal of Radiation Research*, 59(1), 77-90. doi: 10.1093/jrr/rrx063
- Yao, M., Dornfeld, K. J., Buatti, J. M., Skwarchuk, M., Tan, H., Nguyen, T., ... Hoffman, H. T. (2005). Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma--the University of Iowa experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(2), 410-421. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.025
- Yilmaz, T., Hoşal, A. S., Gedikoğlu, G. y Kaya, S. (1999). Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 256(3), 139-144. doi: 10.1007/s004050050127
- Yilmaz, T., Hosal, A. S., Gedikoğlu, G., Onerci, M. y Gürsel, B. (1998). Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *American Journal of Otolaryngology*, 19(2), 83-88. doi: 10.1016/s0196-0709(98)90100-4
- Yücel, O. T., Yilmaz, T., Unal, O. F. y Turan, E. (1999). Distant metastases in laryngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, 18(3), 285-288.
- Zapata Martínez, I. (2017). *Causas de muerte en cáncer de cabeza y cuello tratados con diferentes esquemas de radioterapia*. Universidad de Málaga.
- Zarazaga, A., García de Lorenzo, A. (2002). La investigación de resultados en salud. *Tratamiento Nutricional: de la investigación a la gestión*, 30(6), 119-142.

- Zbären, P., Becker, M. y Läng, H. (1996). Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. *Cancer*, 77(7), 1263-1273. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19960401)77:7<1263::aid-cnrc6>3.0.co;2-j
- Zbären, P., Becker, M. y Läng, H. (1997). Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 254(S1), S117-S122. doi: 10.1007/bf02439740
- Zimmer, L. A., Branstetter, B. F., Nayak, J. V. y Johnson, J. T. (2005). Current use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and combined positron emission tomography and computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*, 115(11), 2029-2034. doi: 10.1097/01.MLG.0000181495.94611.A6
- Zinreich, S. J. (2002). Imaging in laryngeal cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 35(5), 971-991. doi: 10.1016/s0030-6665(02)00037-3

ANEXOS

Anexo 1: Dictamen favorable del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a: Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LARINGE AVANZADO. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA EFECTIVIDAD DE PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS MEDIANTE QUIMIO Y RADIOTERAPIA VERSUS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y SU IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA.

Protocolo, Versión: V1

HIP, Versión:

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 09/10/2018



D/D^a: Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

Código Seguro De Verificación:	0e4a7621f3e5409b8c453b6852159317466edc60	Fecha	09/10/2018
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Carlos García Pérez		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaleetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iframe/code/0e4a7621f3e5409b8c453b6852159317466edc60	Página	1/2



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 04/10/2018 y recogida en acta 09/2018 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LARINGE AVANZADO. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA EFECTIVIDAD DE PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS MEDIANTE QUIMIO Y RADIOTERAPIA VERSUS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y SU IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA.

Protocolo, Versión: V1
HIP, Versión:
CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/D^a. Víctor Sánchez Margalet

Vicepresidente/a

D/D^a. Dolores Jiménez Hernández

Secretario/a

D/D^a. Carlos García Pérez

Vocales

D/D^a. ESPERANZA GALLEGO CALVENTE
D/D^a. Cristina Pichardo Guerrero
D/D^a. Javier Vitorica Fernandez
D/D^a. Juan Carlos Gomez Rosado
D/D^a. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA
D/D^a. Enrique de Álava Casado
D/D^a. EVA MARIA DELGADO CUESTA
D/D^a. ANGELA CEJUDO LOPEZ
D/D^a. M LORENA LOPEZ CERERO
D/D^a. Amancio Carnero Moya
D/D^a. Jose Salas Turrents
D/D^a. LUIS GABRIEL LUQUE ROMERO
D/D^a. ANTONIO PÉREZ PÉREZ
D/D^a. María Pilar Guadix Martín
D/D^a. José Garnacho Montero

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en Sevilla a 09/10/2018

Código Seguro De Verificación:	0e4a7621f3e5409b8c453b6852159317466edc60	Fecha	09/10/2018
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Carlos García Pérez		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeteica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/0e4a7621f3e5409b8c453b6852159317466edc60	Página	2/2



Anexo 2: Verificación de los modelos de riesgos proporcionales de Cox

1. Verificación de la regresión multivariante de Cox para la supervivencia global

1.1. Evaluación de la proporcionalidad

Se evalúa la proporcionalidad mediante la función de Log minus log, en donde se observa que existe una adecuada proporcionalidad a lo largo del tiempo.

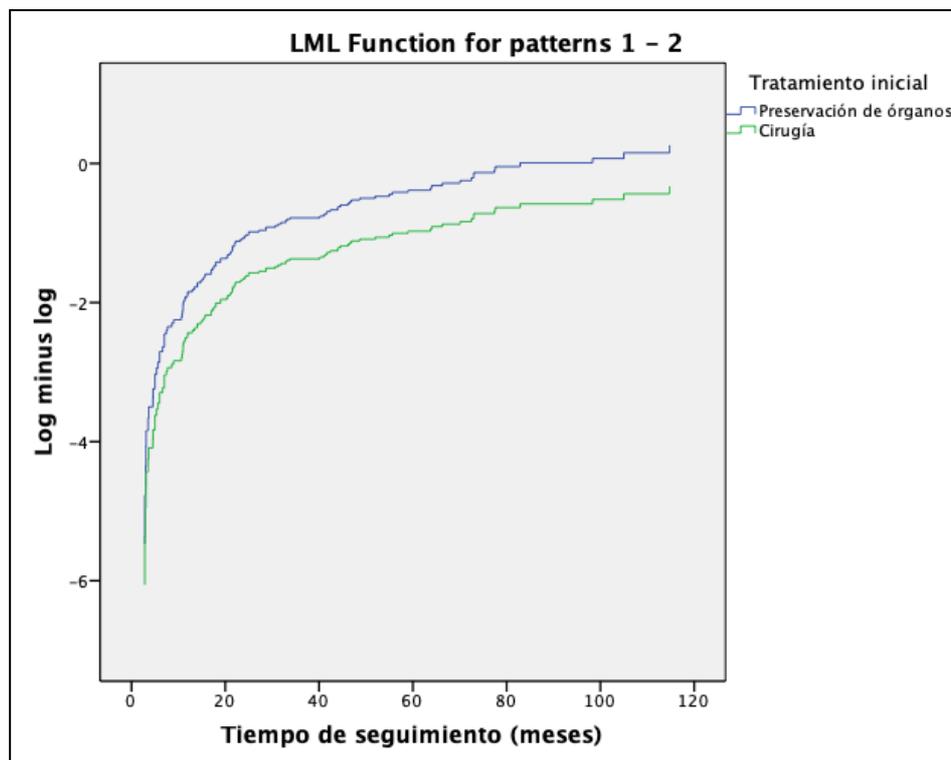


Gráfico 48. Función de Log minus log para Supervivencia Global

1.2. Análisis de los residuos

Se realiza un análisis de residuos Schoenfeld en donde se observa una distribución homogénea para los valores de preservación de órgano y cirugía, lo que muestra que el modelo tiene pocos valores atípicos, pocas anomalías y que es fiable estadísticamente.

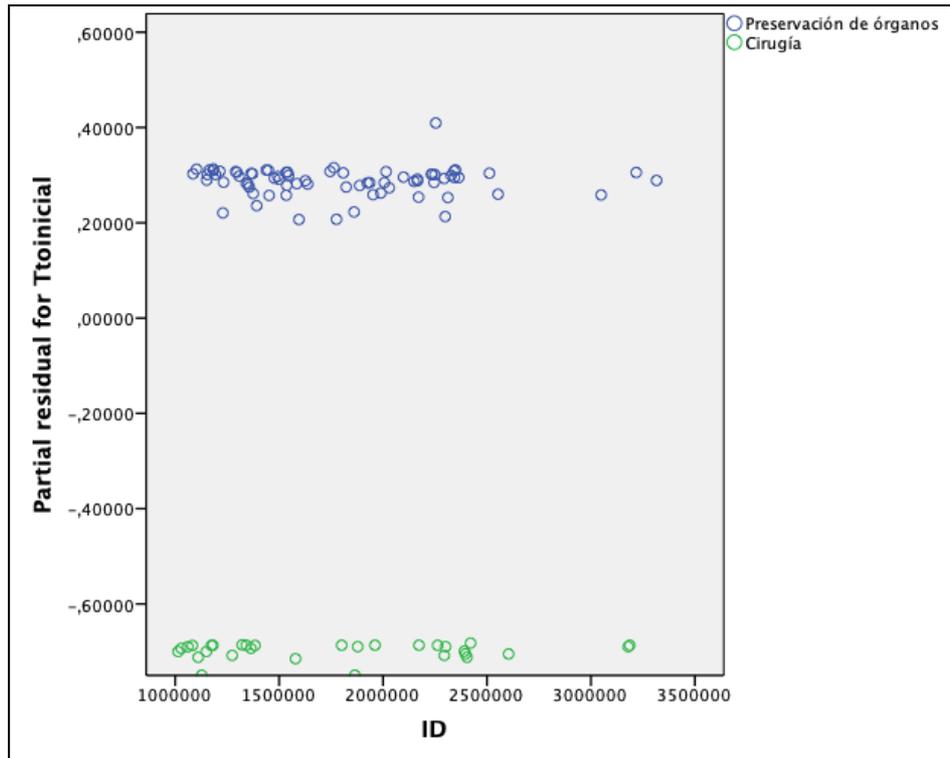


Gráfico 49. Análisis de residuos para Supervivencia Global

2. Verificación de regresión multivariante de Cox para supervivencia específica

2.1. Evaluación de la proporcionalidad

Se evalúa la proporcionalidad mediante la función de Log minus log, en donde se observa que existe una adecuada proporcionalidad a lo largo del tiempo.

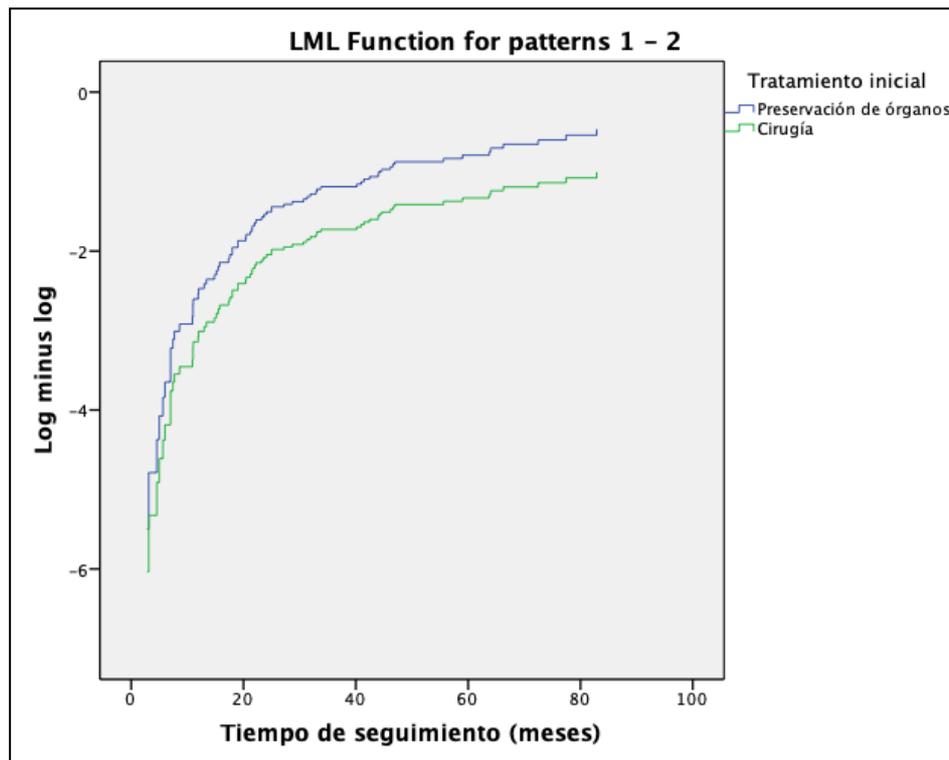


Gráfico 50. Función de Log minus log para Supervivencia Específica

2.2. Análisis de los residuos

Se realiza un análisis de residuos Schoenfeld en donde se observa una distribución homogénea para los valores de preservación de órgano y cirugía, lo que muestra que el modelo tiene pocos valores atípicos, pocas anomalías y que es fiable estadísticamente.

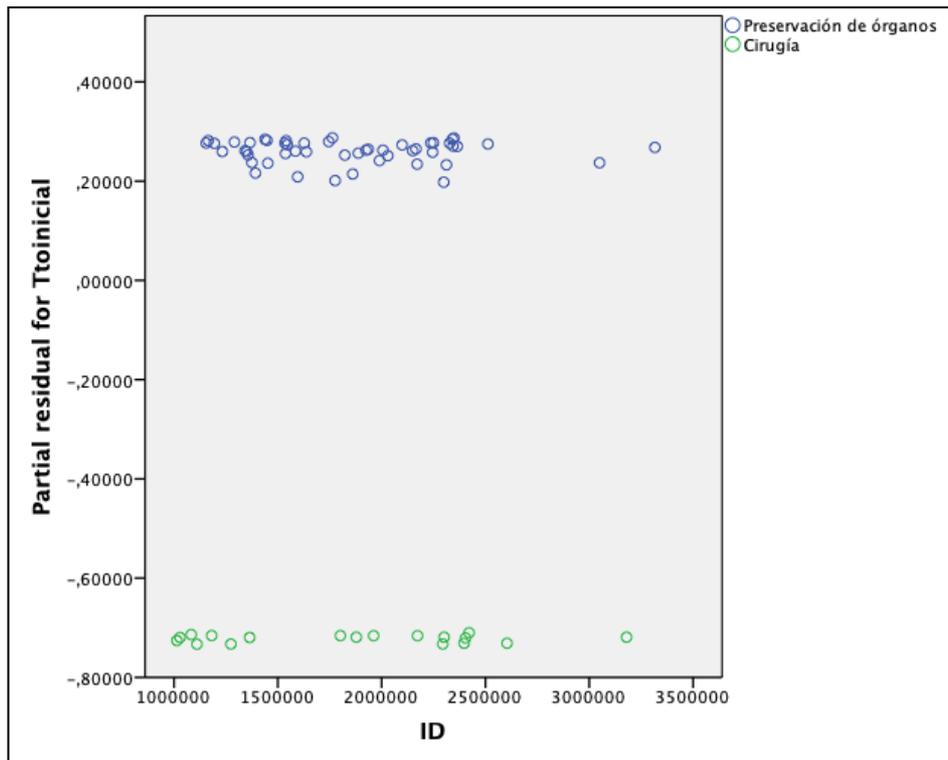


Gráfico 51. Análisis de residuos para Supervivencia Específica

3. Verificación de regresión multivariante de Cox para la supervivencia libre de enfermedad

3.1. Evaluación de la proporcionalidad

Se evalúa la proporcionalidad mediante la función de Log minus log, en donde se observa que existe una adecuada proporcionalidad a lo largo del tiempo.

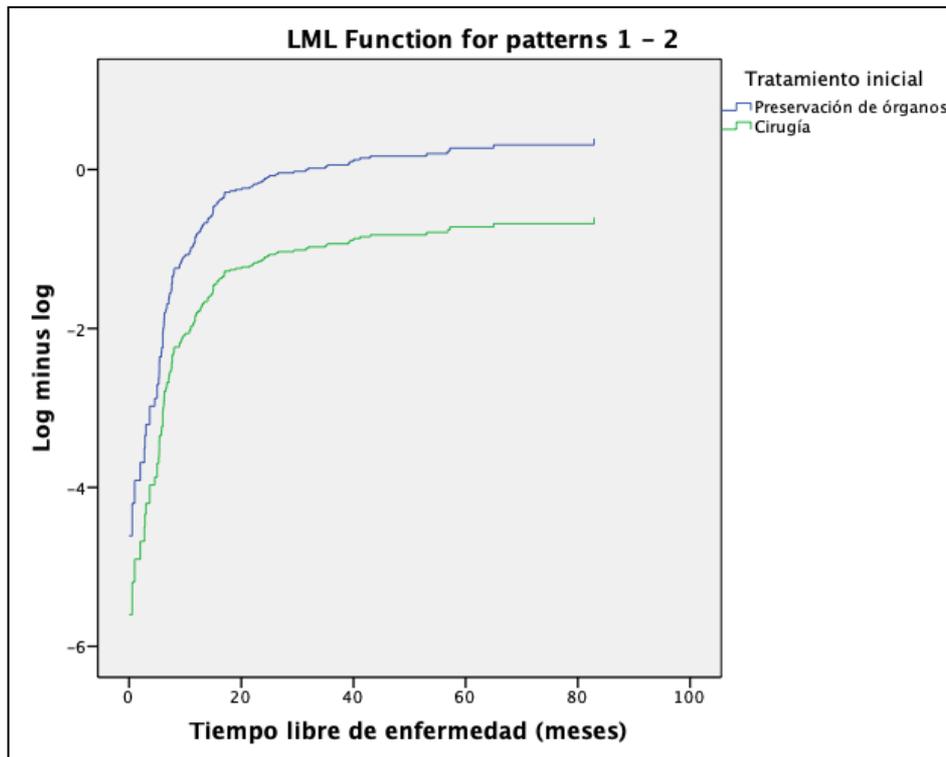


Gráfico 52. Función de Log minus log para Supervivencia Libre de Enfermedad

3.2. Análisis de los residuos

Se realiza un análisis de residuos Schoenfeld en donde se observa una distribución homogénea para los valores de preservación de órgano y cirugía, lo que muestra que el modelo tiene pocos valores atípicos, pocas anomalías y que es fiable estadísticamente.

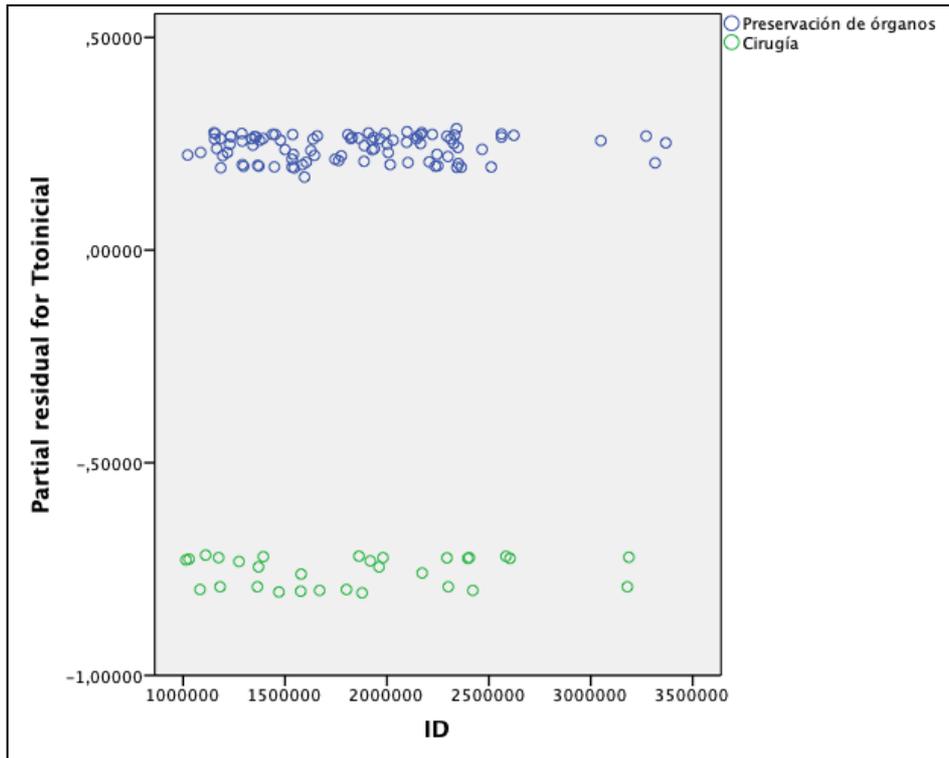


Gráfico 53. Análisis de residuos para Supervivencia Libre de Enfermedad

4. Verificación de regresión multivariante de Cox para la supervivencia tras laringectomía

4.1. Evaluación de la proporcionalidad

Se evalúa la proporcionalidad mediante la función de Log minus log, en donde se observa que existe una adecuada proporcionalidad a lo largo del tiempo.

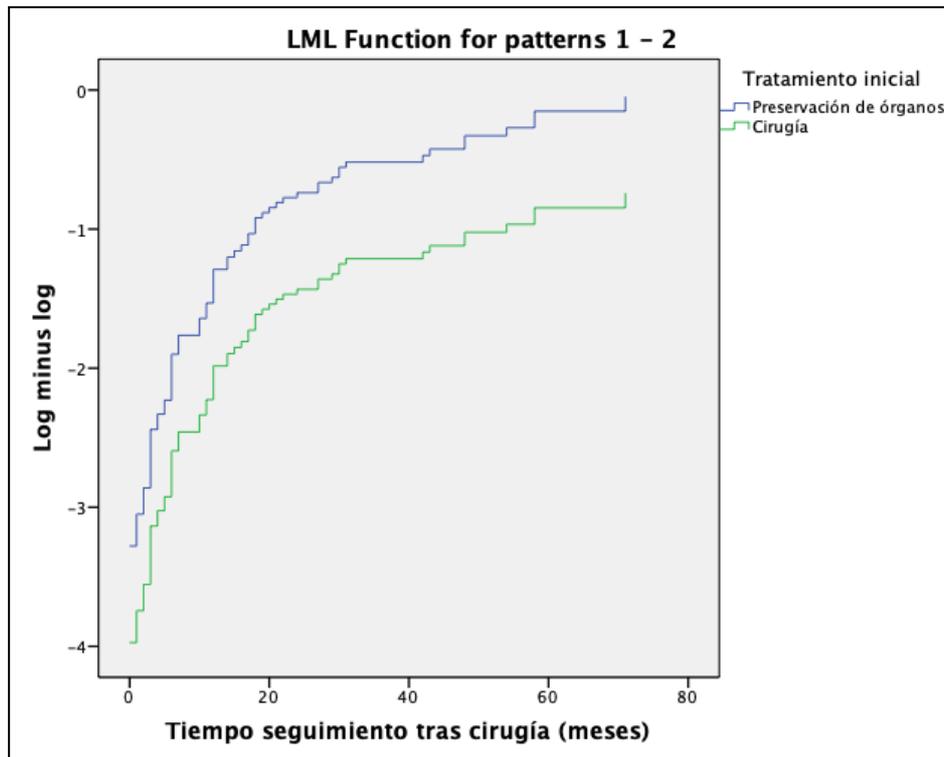


Gráfico 54. Función de Log minus log para Supervivencia Tras Laringectomía

4.2. Análisis de los residuos

Se realiza un análisis de residuos Schoenfeld en donde se observa una distribución homogénea para los valores de cirugía de rescate y cirugía primaria, lo que muestra que el modelo tiene pocos valores atípicos, pocas anomalías y que es fiable estadísticamente.

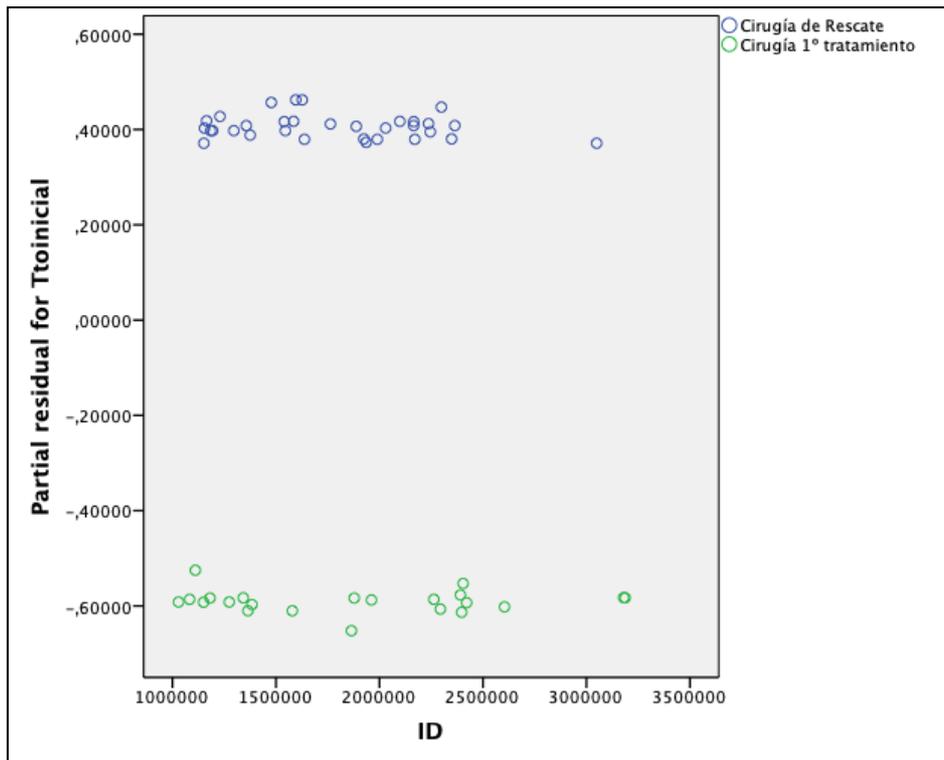


Gráfico 55. Análisis de residuos para Supervivencia Tras Laringectomía