



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE EL
CÁNCER DE LARINGE EN EL ÁREA DE INFLUENCIA DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

TESIS DOCTORAL
Elena Molina Fernández
Sevilla, 2021



Universidad de Sevilla
Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

***ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE EL
CÁNCER DE LARINGE EN EL ÁREA DE INFLUENCIA DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA***

Tutorizada por:

Prof. Dr. Ángel Vilches Arenas

Dirigida por:

Dr. Ramón Moreno Luna

Prof. Dr. Ángel Vilches Arenas

Memoria que presenta la licenciada en Medicina Doña Elena Molina Fernández para optar al grado de
Doctor por la universidad de Sevilla

Sevilla, 2021

*A mi familia, de la que me tocó formar parte y la que he creado,
porque ellos son el motivo de cada logro de mi vida.*



D. Ángel Vilches Arenas, profesor titular de Universidad del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla, como tutor y director, y D. Ramón Moreno Luna, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla como director

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación que presenta Doña Elena Molina Fernández, titulado “*ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE EL CÁNCER DE LARINGE EN EL ÁREA DE INFLUENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA*”, ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne el contenido y rigor científico necesario para ser leído y defendido como Tesis para optar a grado de Doctora por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste, y los efectos oportunos, expiden y firman la presente certificación en Sevilla a de 20 febrero de 2021.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores su participación en este trabajo. Al Doctor Ángel Vilches Arenas por su ayuda desinteresada, por su implicación desde el primer día hasta el último, haciendo todo lo posible por mejorar este proyecto. Al Doctor Ramón Moreno Luna, por su entusiasmo y por motivarme a realizar este trabajo antes de que rondara en mi cabeza.

Al servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen Macarena por hacerme crecer como profesional y como persona y en especial a mis compañeros Tomás Herrero Salado y Julio Ventura Díaz, a quienes considero mis maestros, por creer y confiar en mi.

A mi familia por enseñarme a trabajar con esfuerzo y honradez. A mi marido, por hacerme reír cada día. Finalmente, a mi hija, porque se ha convertido en mi principal motivación.

GRACIAS.



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Actualmente, las guías de práctica clínica consideran equiparables, en términos de supervivencia, el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento radioterápico en estadios iniciales y frente a las terapias organopreservadoras en estadios avanzados.

OBJETIVOS: El objetivo de esta tesis doctoral ha sido analizar la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe en base a características socio-demográficas, antecedentes personales, características clínicas y tratamiento recibido.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, analítico, de cohortes retrospectivo, sobre la población de referencia del área de influencia sanitaria del Hospital Universitario Virgen Macarena, que han recibido un diagnóstico de cáncer de laringe en el periodo de estudio comprendido entre las fechas 1/1/2006 y 31/12/2017,

RESULTADOS: Se han diagnosticado 328 pacientes con cáncer de laringe en el periodo de estudio. El 32,3% de los pacientes han desarrollado una recidiva y el 20,1% han fallecido a causa del cáncer. La realización de cirugía se ha asociado con una disminución del riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe. La preservación de la funcionalidad laríngea post-radioterapia se ha asociado con una disminución de las probabilidades de fallecimiento. La administración de radioterapia complementaria tras tratamiento quirúrgico se ha asociado con una disminución de las probabilidades de desarrollar recidiva, recurrencia o metástasis.

CONCLUSIONES: La realización de cirugía frente a otro tipo de tratamiento se ha asociado con una disminución del riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe independientemente del estadiaje tumoral.

Índice

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
I.1.	EPIDEMIOLOGÍA.....	1
I.2.	ANATOMÍA.....	3
I.3.	ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	7
I.4.	DIAGNÓSTICO.....	7
I.5.	ESTADIFICACIÓN TUMORAL.....	8
I.6.	TIPOS DE TRATAMIENTO.....	8
I.6.1.	<i>Cirugía</i>	10
I.6.2.	<i>Quimioterapia</i>	12
I.6.3.	<i>Radioterapia</i>	14
I.7.	EVOLUCIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO.....	15
I.8.	PRONÓSTICO.....	17
II.	JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	21
III.1.	OBJETIVOS.....	21
III.1.1.	<i>OBJETIVO GENERAL</i>	21
III.1.2.	<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	21
III.2.	HIPÓTESIS.....	21
IV.	MATERIAL Y MÉTODO.....	23
IV.1.	TIPO DE ESTUDIO.....	23
IV.2.	ÁMBITO DE ESTUDIO.....	23
IV.3.	PERIODO DE ESTUDIO.....	23
IV.4.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	23
IV.4.1.	<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	23
IV.4.2.	<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	23
IV.4.3.	<i>TAMAÑO MUESTRAL</i>	24

IV.5.	FUENTE DE INFORMACIÓN.....	24
IV.6.	ASPECTOS ÉTICOS.....	24
IV.7.	TIEMPOS DE SUPERVIVENCIA.....	25
IV.8.	ANÁLISIS DE DATOS.....	26
IV.8.1.	ANÁLISIS EXPLORATORIO DE DATOS.....	26
IV.8.2.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	26
IV.8.3.	ANÁLISIS INFERENCIAL BIVARIANTE.....	27
IV.8.4.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	27
V.	RESULTADOS.....	29
V.1.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.....	29
V.2.	TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PRIMARIO.....	31
V.3.	EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.....	33
V.4.	TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DE RESCATE.....	34
V.5.	DOSIS RADIOTERAPÉUTICA.....	36
V.6.	RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	37
V.7.	TIEMPOS DE DEMORA.....	37
V.8.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE.....	38
V.9.	TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE.....	40
V.10.	EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE.....	42
V.11.	TRATAMIENTO DE RESCATE EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE.....	44
V.12.	DOSIS RADIOTERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE.....	45
V.13.	TIEMPOS DE DEMORA EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE.....	46
V.14.	RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE.....	47
V.15.	SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA (SCE).....	48
V.15.1.	<i>Supervivencia causa específica de estadios iniciales (I y II) en función del tratamiento....</i>	<i>48</i>
V.15.2.	<i>Supervivencia causa específica de estadios avanzados (III y IVa) en función del tratamiento.....</i>	<i>49</i>
V.15.3.	<i>Supervivencia causa específica de estadios T3/T4a en función del tratamiento.....</i>	<i>52</i>

V.15.4. Supervivencia causa específica de estadios ganglionares iniciales y avanzados en función del tratamiento	54
V.15.5. Hipotéticos factores de riesgo de supervivencia causa específica	55
V.15.6. Modelo final de supervivencia causa específica	59
V.16. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)	60
V.16.1. Supervivencia global de estadios iniciales (I y II) en función del tratamiento	60
V.16.2. Supervivencia global de estadios avanzados (III y IVa) en función del tratamiento	61
V.16.3. Supervivencia global de estadios T3/T4 en función del tratamiento	64
V.16.4. Supervivencia global de estadios ganglionares iniciales y avanzados en función del tratamiento	66
V.16.5. Hipotéticos factores de riesgo de supervivencia global	67
V.16.6. Modelo final de supervivencia global	70
V.17. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)	71
V.17.1. Supervivencia libre de enfermedad de estadios iniciales (I y II) en función del tratamiento	71
V.17.2. Supervivencia libre de enfermedad de estadios avanzados (III y IVa) en función del tratamiento	72
V.17.3. Supervivencia libre de enfermedad de estadios T3/T4a en función del tratamiento	75
V.17.4. Supervivencia libre de enfermedad de estadios ganglionares iniciales y avanzados en función del tratamiento	77
V.17.5. Hipotéticos factores de riesgo de supervivencia libre de enfermedad	78
V.17.6. Modelo final de supervivencia libre de enfermedad	81
V.18. TASA DE CONTROL LOCAL (CL)	82
V.18.1. Tasa de control local en estadios iniciales (I y II) en función del tratamiento	82
V.18.2. Tasa de control local en estadios avanzados (III y IVa) en función del tratamiento	83
V.19. TASA DE CONTROL REGIONAL (CR)	85
V.19.1. Tasa de control regional en estadios iniciales (I y II)	85
V.19.2. Tasa de control regional en estadios avanzados (III y IVa)	86
V.20. SUPERVIVENCIA LIBRE DE LARINGECTOMÍA (SLL)	88

V.21. SUPERVIVENCIA DE FUNCIONALIDAD LARÍNGEA (SFL).....	90
VI. DISCUSIÓN.....	93
VI.1. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	93
VI.2. PRINCIPALES HALLAZGOS.....	96
VI.3. COMPARACIÓN CON LA LITERATURA.....	98
VI.3.1. ESTADIOS INICIALES.....	98
VI.3.2. ESTADIOS AVANZADOS.....	103
VI.3.3. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO.....	111
VI.4. APLICABILIDAD.....	114
VII. CONCLUSIONES.....	117
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	119
ANEXO 1. TNM LARINGE. VIII EDICIÓN	133
ANEXO 2. VARIABLES DE ESTUDIO.....	137
ANEXO 3. DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA	147
ANEXO 4. DICCIONARIO DE ABREVIATURAS	149

I. INTRODUCCIÓN.

I.1. Epidemiología.

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, únicamente precedido por las enfermedades del aparato circulatorio(1). En 2018 se le atribuyeron 9,6 millones de muertes. Siendo la primera causa de muerte en el género masculino en nuestro país(2).

Para el año 2021, la American Cancer Society (AMC) estimó que unos 12.620 nuevos casos de cáncer de laringe serían diagnosticados en EEUU (9.940 de ellos hombres) y aproximadamente 3.750 personas fallecerían como consecuencia de esta patología(3).

En el año 2020, según los datos aportados por el proyecto GLOBOCAN, el carcinoma laríngeo supuso la aparición de 184.615 nuevos casos de cáncer en el mundo y la causa de mortalidad de 99.840 personas a nivel mundial(4).

En el año 2018, se registraron en España 2.810 nuevos casos de cáncer de laringe y supuso la causa de fallecimiento de 1.250 pacientes(5).

La Red Española de Registros del Cáncer posiciona a España como el quinto país dentro de la UE con una mayor incidencia de cáncer laríngeo, a partir de la Tasa de Incidencia Ajustada por Edad a la población estándar europea en el año 2012 obtenida en hombres (TI 12,9%)(6).

Para el periodo de tiempo comprendido entre los años 2000-2007 se registró en España, una supervivencia relativa en hombres ajustada por edad del 84,20%, 66,57% y 59,46% al año, tres y cinco años, respectivamente. En el caso de las mujeres, estos valores ascendían al 79,83%, 73,22% y 69,18% respectivamente. La Supervivencia relativa global (para ambos sexos) ajustada por edad fue del 84,11%, 66,83% y 59,82% respectivamente(6).

Según los datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística, en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2007 y 2016 (ambos inclusive) se produjeron 14.337 fallecimientos por cáncer de laringe en España, de los cuales 2.667 tuvieron lugar en Andalucía (18,60%) y 597 de ellos, a su vez, se registraron en Sevilla (lo que supone un 4,16% del total de fallecimientos de España y un 22,38% de Andalucía)(7).

En el año 2016 se produjeron 1.320 defunciones a causa de cáncer de laringe en España, siendo Andalucía la región a la que se asoció una mayor mortalidad (257 defunciones, lo que supone un 19,47%)(7).

La estancia hospitalaria global en Andalucía en el año 2015 por carcinoma de laringe fue de 9.196 días, con una estancia media por paciente de 11,78 días para este mismo año(7).

La tasa de incidencia mundial de cáncer laríngeo en los últimos años presenta una tendencia descendente con un porcentaje entre el 2-3% de disminución anual, fenómeno atribuido a una disminución del consumo de tabaco(8).

Según la OMS, la causa atribuible más importante del cáncer es el tabaquismo, al que se le atribuye el 22% de las muertes por cáncer(9). El consumo de tabaco es considerado el principal factor de riesgo en el cáncer de laringe. El aumento de riesgo es constatable tanto en los fumadores activos como los pasivos, con hasta siete veces más riesgo en los fumadores activos respecto a los no fumadores(10,11).

El alcohol es el segundo factor de riesgo conocido más importante en el desarrollo del cáncer de laringe (12-14). Según la OMS, el consumo de alcohol ha aumentado en todo el mundo desde el año 2000 excepto en Europa, donde se mantiene a pesar de presentar los niveles más altos de consumo de alcohol por habitante(15).

El Informe anual del Sistema Nacional de Salud del año 2018 informó de una tasa del 36,5% de consumidores de alcohol de forma habitual en la población de 15 años o más en el año 2017 en España(16).

El consumo combinado de ambos tóxicos por un mismo sujeto aumenta considerablemente el riesgo de desarrollo de carcinoma de cabeza y cuello por su efecto sinérgico(13,17).

Otros factores menos frecuentemente relacionados con el desarrollo de cáncer de laringe son enfermedades genéticas como la Anemia de Fanconi o la disqueratosis congénita, enfermedades relacionada con déficits alimentarios como la enfermedad de Plumer-Vinson, el reflujo gastroesofágico y el VPH(18-23).

En las últimas décadas se ha producido en España un descenso importante del consumo de tabaco en hombres y un aumento en las mujeres, si bien, en éstas, el consumo se ha estabilizado en los últimos años(24). En la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012, la prevalencia del tabaquismo era de 27,9% en los hombres y de 20,2% en las mujeres(25). En la Encuesta

Nacional de Salud de 2017 estos valores fueron del 25,6% en hombres y del 18,8% en mujeres(24). Este gradual abandono del consumo de tabaco en hombres y el aumento del mismo en las mujeres tienen ya claras consecuencias en la incidencia y mortalidad de los tumores relacionados con el consumo de tabaco(8,26).

1.2. Anatomía.

La laringe es un órgano impar localizado en la región central del cuello, formado por un esqueleto cartilaginoso revestido de mucosa, constituido por los cartílagos epiglótico, tiroideos, cricoides y los cartílagos aritenoides, con los cartílagos accesorios cuneiformes y corniculados.

Se encuentra mantenida en su posición por la musculatura intrínseca y extrínseca de la laringe y se comunica hacia arriba con la faringe y hacia abajo con la tráquea.

Por su interés clínico, la laringe puede ser dividida en tres compartimentos o sublocalizaciones, para entender su semiología y patología.

Embrionariamente la laringe está formada por la condensación de mesodermo del IV y VI arcos branquiales. Del IV arco se forman la supraglotis y la glotis y el VI da lugar a la subglotis. La glotis se forma por impactación y compresión del IV arco sobre el VI.

La supraglotis se extiende desde el borde superior de la epiglotis hasta la cara inferior de los ventrículos laríngeos e incluye la epiglotis, repliegues aritenoepiglóticos, aritenoides, cuneiformes, corniculados y bandas ventriculares. La epiglotis tiene una importante función protectora de la vía aérea, colapsando la luz laríngea durante la deglución. Otra estructura relevante en este compartimento son los cartílagos aritenoides, a los que se anclan las cuerdas vocales permitiendo su movilidad.

La región glótica se extiende desde la comisura anterior hasta la posterior. En ella se disponen las cuerdas vocales que mediante su vibración dan lugar a la fonación.

La subglotis se extiende desde la cara inferior de las cuerdas vocales hasta el borde inferior del cartílago cricoides.

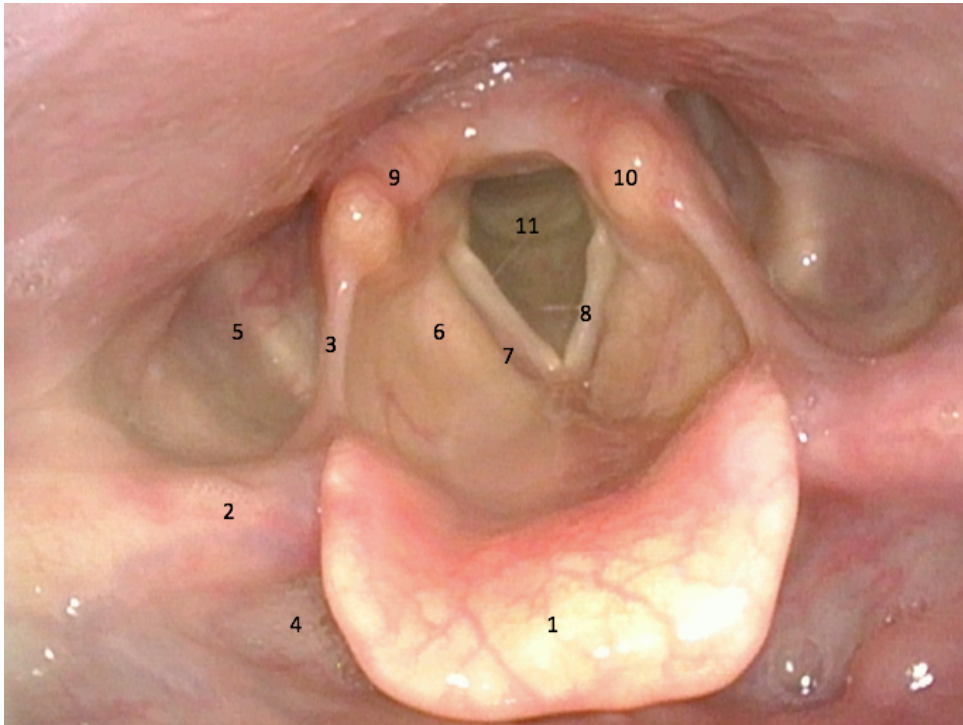


Imagen 1 (fuente propia). Anatomía laríngea. 1: Epiglotis; 2: Repliegue faringo-epiglótico; 3: Repliegue ariteno-epiglótico; 4: Vallécula; 5: Seno piriforme derecho; 6: Banda ventricular derecha; 7: Ventrículo laríngeo derecho; 8: Cuerda vocal izquierda; 9: Aritenoides derecho; 10: Cartílago corniculado izquierdo; 11: Subglotis.

En función de la región laríngea en la que se originan, los tumores pueden clasificarse como supraglóticos, glóticos (más frecuentes) o subglóticos. El diagnóstico de la enfermedad en fase avanzada dificulta dicha clasificación, puesto que en esta etapa serán varias las sublocalizaciones afectadas, siendo prácticamente imposible discernir cuál fue el origen del tumor.

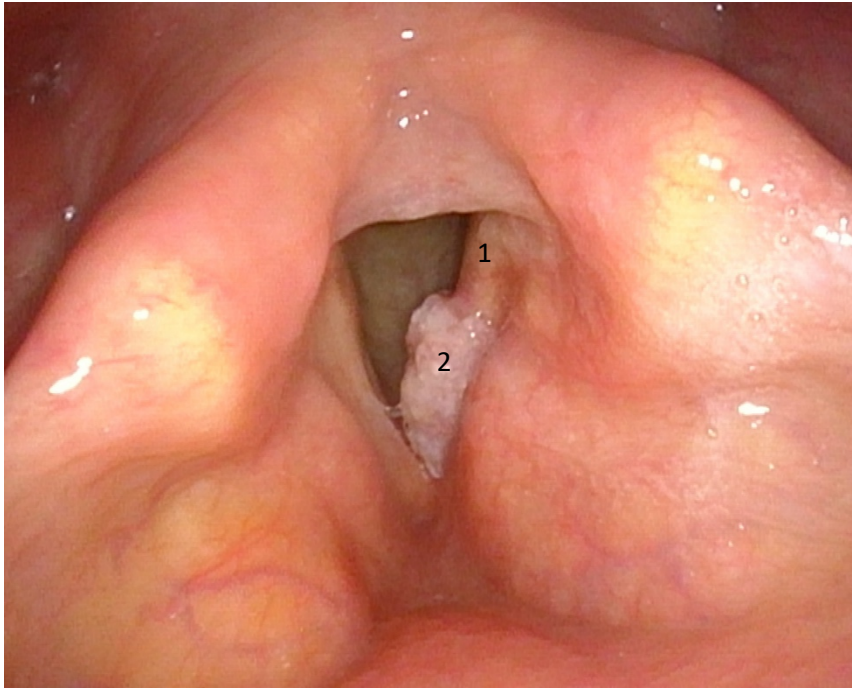


Imagen 2 (fuente propia). Tumor de localización glótica con afectación de la cuerda vocal izquierda. 1: Cuerda vocal izquierda; 2: Lesión tumoral.

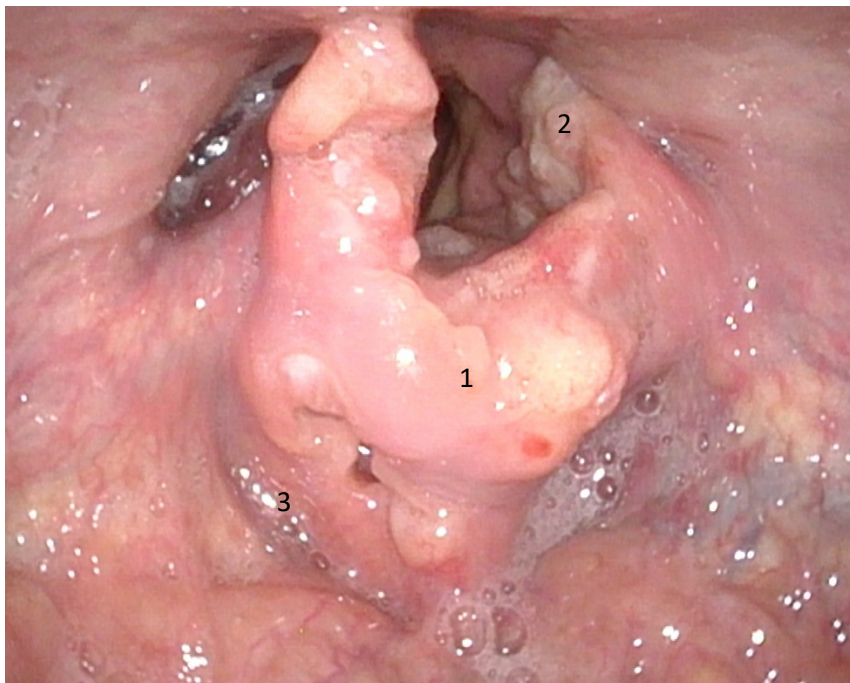


Imagen 3 (fuente propia). Tumor de localización supraglótica con afectación de la epiglotis y repliegue aritenopiglótico. 1: Epiglotis (lesión tumoral); 2: Repliegue aritenopiglótico izquierdo (lesión tumoral); 3: Vallécula.

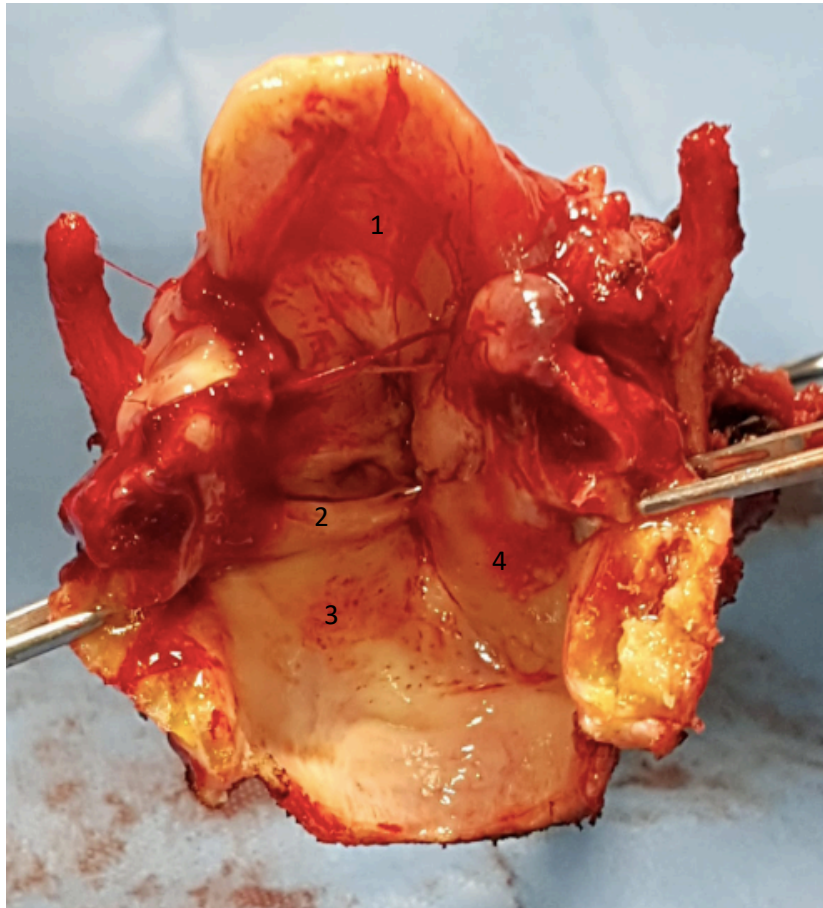


Imagen 4 (fuente propia). Tumor subglótico. Obsérvese el compromiso submucoso de la región derecha de la subglotis. 1: Epiglotis; 2: Cuerda vocal izquierda; 3: Subglotis; 4: Lesión tumoral.

La región cervical presenta una rica distribución linfática, siendo la región del cuerpo con mayor número de ganglios linfáticos. La laringe como componente del cuello presenta una rica vascularización linfática, exceptuando la glotis por el efecto de la impactación del IV arco branquial sobre el VI. Por tanto, los tumores laríngeos, salvo los glóticos, tienden a producir metástasis ganglionares regionales tempranas.

Los tumores de localización glótica habitualmente se diagnostican en estadios más tempranos de la enfermedad por su rápida manifestación sintomática con disfonía. En cambio, los tumores supraglóticos suelen presentarse en estadios avanzados, al manifestarse de forma paucisintomática y por su tendencia a la rápida diseminación ganglionar. Los menos frecuentes tumores subglóticos tienden a diagnosticarse en fases más avanzadas con disnea y disfonía.

La localización y anatomía de la laringe le permiten desarrollar sus funciones principales, fonatoria, respiratoria y deglutoria, por lo que las lesiones laríngeas y las secuelas de su

tratamiento alteran dichas funciones con el correspondiente impacto en la calidad de vida y en la supervivencia.

I.3. Anatomía patológica.

El 95% de los tumores de laringe son carcinomas de células escamosas. En el porcentaje restante, encontramos tumores de tipo sarcomatoide, verrucoso o basaloide. Son escasos los tumores del tipo carcinoma linfoepitelial, carcinoma de células gigantes, carcinomas de tipo glándula salival y tumores neuroendocrinos(27,28).

En función de su grado de diferenciación, los carcinomas de células escamosas pueden clasificarse en indiferenciados, poco diferenciados, moderadamente diferenciados o bien diferenciados(27).

I.4. Diagnóstico.

Es frecuente que el diagnóstico se realice en etapas avanzadas de la enfermedad por la inespecificidad de los síntomas iniciales(29,30).

Existen una serie de síntomas por los que los pacientes solicitan valoración y que pueden orientar hacia la existencia de una tumoración laríngea. Es el caso de la odinofagia u otalgia refleja en los tumores supraglóticos, o la disfonía en los tumores glóticos. La disnea, en cambio, puede presentarse en tumores de cualquier localización laríngea y suele orientarnos hacia etapas evolucionadas de la enfermedad. Además, pueden consultar por la presencia de hemoptisis o la aparición de una masa cervical.

La exploración diagnóstica comienza con la inspección externa, donde se puede apreciar la impresión nutricional o la presencia de adenopatías cervicales. La palpación cervical es básica ante toda sospecha de una tumoración en el área de cabeza y cuello.

Debido a la posibilidad de presentar tumores sincrónicos o metacrónicos en las vías aerodigestivas superiores, es fundamental una meticulosa inspección de la cavidad oral, fosas nasales, nasofaringe, orofaringe, y por supuesto de la hipofaringe, supraglotis y glotis mediante fibroendoscopia, prestando especial atención a la zona de la vallécula y los senos piriformes, más difíciles de explorar por su tendencia al colapso(31).

Una vez la exploración en consulta da lugar a la sospecha de existencia de una lesión tumoral, habrá que llevar a cabo una exploración radiológica y una toma de biopsia de la zona

sospechosa. Las técnicas de imagen más utilizadas en práctica clínica habitual son la Tomografía Axial Computarizada (TAC), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Ecografía con punción-aspiración con aguja fina (PAAF).

1.5. Estadificación tumoral.

El sistema de estadificación TNM (Tumor Node Metastasis) del American Joint Committee on Cancer (AJCC)(32) y de la Union Internationale Contre le Cancer (UICC)(33) es el sistema más comúnmente empleado. Permite establecer las bases de un lenguaje común entre los distintos especialistas, estableciendo unos resultados terapéuticos comparables y favoreciendo una toma de decisiones terapéuticas más uniforme.

Este sistema se basa en la estadificación de tres apartados:

- El estadio T, que valora la extensión tumoral y nos permite conocer dónde se encuentra el tumor y a qué estructuras involucra.
- El estadio N, que corresponde a la extensión ganglionar linfática cervical y nos informa sobre el tamaño y la localización de los ganglios afectados.
- El estadio M, que corresponde a la presencia (M1) o ausencia (M0) de metástasis a distancia.

El sistema TNM obedece a la valoración pronóstica del tumor en cada localización o sublocalización. Se revisa periódicamente dando lugar a ediciones sucesivas. Estas revisiones obedecen a nuevos hallazgos morfológicos o biológicos de los tumores que modifican el pronóstico previo en determinados casos, motivando la consiguiente reestadificación.

Recientemente tuvo lugar la publicación de la octava actualización del TNM, que ha dado lugar a una serie de modificaciones en el estadiaje y el tratamiento de esta patología. (ANEXO 1).

1.6. Tipos de tratamiento.

Los avances y la introducción de nuevas estrategias terapéuticas, de nuevas tecnologías para la administración de tratamientos y los descubrimientos en las características biológicas de los carcinomas de cabeza y cuello han dado lugar a nuevos planteamientos terapéuticos que se ven reflejados en las guías de práctica clínica.

La guía de práctica clínica de referencia en este trabajo es la guía NCCN (National Comprehensive Cancer Network)(34), la cual se ha visto recientemente actualizada.

Los pacientes en estadios iniciales (estadios I y II) deben ser tratados con una única modalidad de tratamiento; esta modalidad terapéutica puede ser tanto quirúrgica (cirugía abierta o escisión endolaríngea) como radioterapéutica. Ambas técnicas en estadios iniciales se consideran organopreservadoras ya que no alteran la funcionalidad del órgano y dan como resultado un control local y supervivencia muy similares, con tasas de supervivencia libre de enfermedad a cinco años del 90% y 80% para el cáncer de laringe en estadio I y estadio II, respectivamente(35-37). La evolución del tratamiento ha dado lugar a un progresivo abandono de la cirugía abierta a favor del desarrollo de la cirugía endolaríngea y el tratamiento radioterápico(37).

En estadios avanzados (III y IV) las estrategias de tratamiento se basan en el tratamiento combinado con cirugía seguido de radioterapia o quimiorradioterapia, quimiorradioterapia concomitante y quimioterapia de inducción seguida de radioterapia o cirugía en función de la respuesta tumoral a la inducción. Seleccionados estadios III a los que se les realiza cirugía preservadora de órgano y con signos de buen pronóstico pueden ser tratados sólo con cirugía.

La cirugía en estos casos avanzados puede consistir en la extirpación de la laringe, lo que implica una imposibilidad de fonar por vías naturales, la creación de un estoma traqueal permanente y la necesidad de crear una neofaringe.

En muchos casos, estos pacientes abocados a la realización de una laringectomía total pueden preservar la laringe gracias a una estrategia de preservación de órgano (término que en sentido estricto define tanto a tratamientos quirúrgicos preservadores como a los administrados con radioterapia o quimiorradioterapia, si bien el concepto "estrategia de preservación de órgano" ha sido asociado a los tratamientos que incluyen radioterapia radical, o quimiorradioterapia radical). Esta denominada estrategia de preservación de órgano no sólo implica mantener in situ la anatomía laríngea, sino también preservar su funcionalidad. Se debe tener en cuenta que estos tratamientos no están exentos de toxicidad y no son aplicables a todos los pacientes. Su uso puede dar lugar a una laringe no funcionante, que imposibilita la deglución eficaz por vías naturales y que hace obligatorio el uso de una traqueotomía permanente, lo cual contradice el concepto de preservación de órgano.

La toma de decisiones sobre el tratamiento en estos pacientes con carcinoma laríngeo avanzado puede verse dificultada por la multitud de datos contradictorios existentes sobre la efectividad de los tratamientos y el pronóstico de estos pacientes. El debate sobre si las lesiones

laríngeas más avanzadas son mejor tratadas con la terapia no quirúrgica inicial o con laringectomía total sigue abierto, si bien, es cierto que nos enfrentamos a una época en la que se aprecia un uso decreciente de la cirugía(38,39).

I.6.1. Cirugía.

Las técnicas quirúrgicas más reconocidas en el tratamiento del cáncer de laringe son la cordectomía, la laringectomía parcial horizontal supraglótica, la laringectomía parcial supracricoidea y la laringectomía total.

El abordaje quirúrgico de estas laringectomías puede ser externo o transoral y pueden usarse materiales de cirugía convencional u otros como láseres o cirugía robótica(40). Todos los tipos de laringectomía parcial (cordectomía, supraglótica o supracricoidea), pretenden mantener la respiración y la deglución por vías naturales y la capacidad de producir voz por la vibración de los remanentes laríngeos(41).

En la laringectomía total se produce la amputación de la laringe, lo que conlleva la necesidad de crear un estoma permanente que es independiente de la vía digestiva. La voz, en estos casos, se genera al vibrar la hipofaringe al paso del aire eyectado, técnica denominada voz erigmofónica.

La fistulización faringocutánea es la complicación más frecuente en el período postoperatorio temprano después de la laringectomía total. Las incidencias informadas varían ampliamente, desde el 2,6% al 65,5%, siendo más frecuentes después de la laringectomía total de rescate tras un tratamiento organopreservador(42).

Dentro del amplio arsenal de colgajos e injertos utilizados actualmente en el cierre de defectos en la cirugía del cáncer de cabeza y cuello, el colgajo miocutáneo de pectoral mayor continúa siendo de los más usados y seguros para el cierre quirúrgico de fístulas faringocutáneas tras laringectomía total(43) .

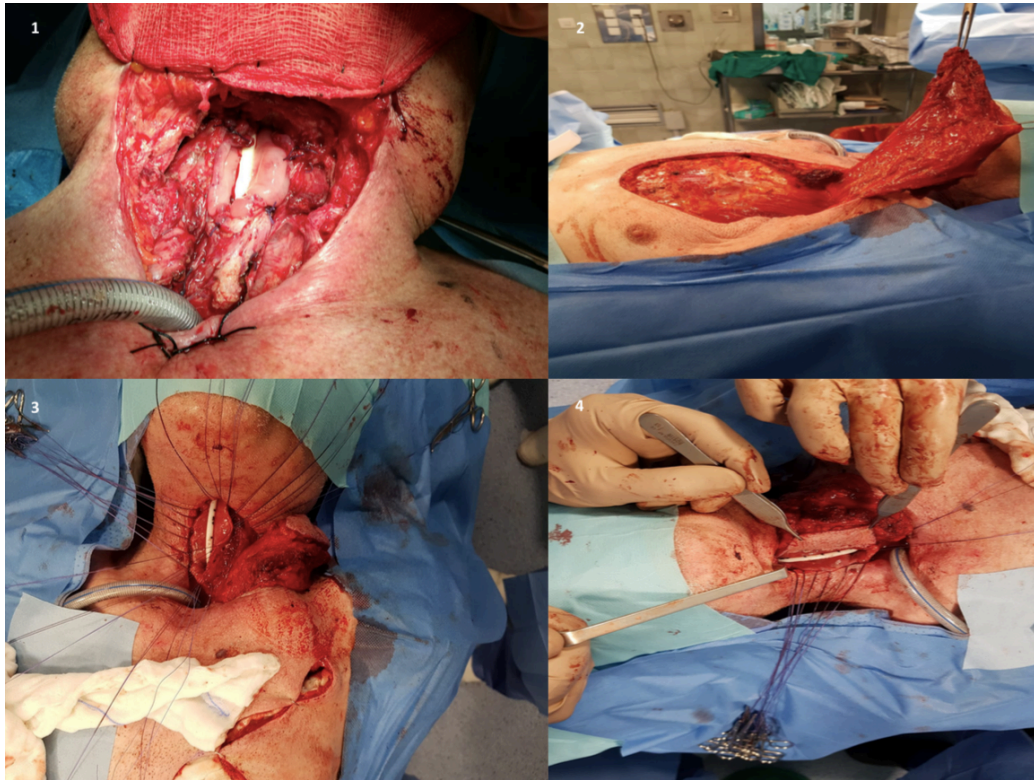


Imagen 5 (fuente propia). Cierre de defecto fistuloso mediante colgajo miocutáneo de pectoral mayor. 1: Defecto fistuloso faríngeo tras elevación de colgajo cervical; 2: Diseño de colgajo miocutáneo de pectoral mayor; 3: Tunelización de colgajo de pectoral mayor; 4: Sutura de colgajo de pectoral mayor a defecto fistuloso faríngeo.

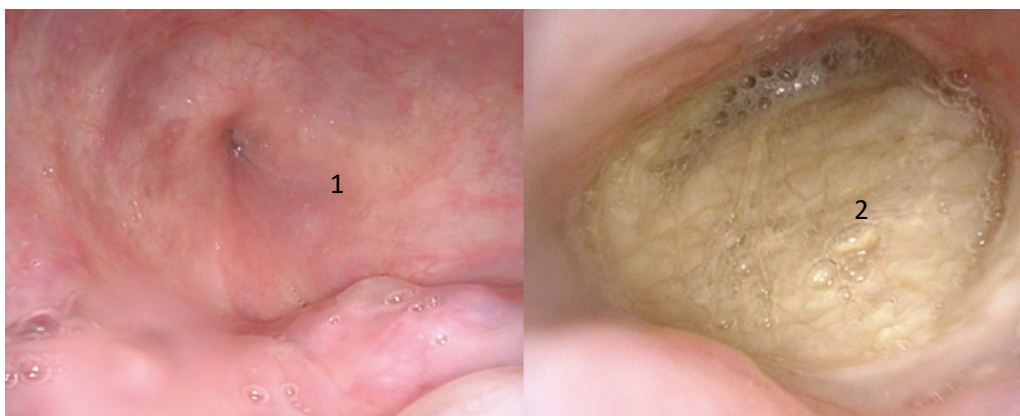


Imagen 6 (fuente propia). Neofaringe. 1: Neofaringe por cierre directo. 2: neofaringe con reconstrucción con colgajo pectoral, obsérvese cómo la paleta cutánea del colgajo miopectoral conforma la pared anterior de la neofaringe

La cirugía ganglionar cervical es de gran relevancia en el tratamiento del carcinoma de laringe, tanto para la eliminación de ganglios patológicos como de manera profiláctica para evitar la diseminación ganglionar de tumores que por su tamaño y localización pueden diseminarse regionalmente a través de los ganglios linfáticos cervicales.

La diseminación ganglionar cervical de los carcinomas de cabeza y cuello afecta a determinadas áreas ganglionares con mayor probabilidad y se disemina de unas a otras secuencialmente también con mayor probabilidad. Esto da lugar a la división por zonas de los ganglios y vasos linfáticos del cuello (niveles ganglionares). Es fundamental conocer la clasificación quirúrgica de los niveles ganglionares para llevar a cabo una disección ganglionar efectiva, protocolizada y reproducible.

Actualmente, las disecciones ganglionares cervicales que se realizan más frecuentemente en el cáncer de laringe son:

- Disección cervical radical (clásica).
- Disección cervical radical modificada (DCRM).
 - Tipo I: conserva el nervio espinal (DCRM-I).
 - Tipo II: conserva el nervio espinal y el músculo esternocleidomastoideo (ECM) (DCRM-II).
 - Tipo III: o disección cervical funcional. Conserva el nervio espinal, el ECM y la vena yugular interna (DCRM-III).

1.6.2. Quimioterapia.

El papel fundamental de la quimioterapia en el cáncer de laringe es el de radiosensibilizador. Se usan también esquemas de quimioterapia con intención citorreductora y preventiva de metástasis a distancia. Incluso existen protocolos experimentales que ensayan con quimioterapia con intención curativa(44,45).

Estas acciones han permitido que el papel de la quimioterapia haya evolucionado desde su uso sólo como tratamiento paliativo de la enfermedad incurable hasta un importante componente terapéutico en la intención curativa.

Algunos de los esquemas basados en quimioterapia ampliamente utilizados como estrategia terapéutica en el cáncer de laringe son los siguientes:

1.6.2.1. Quimioterapia de inducción.

Su uso se basa en el potencial efecto de erradicación de micrometástasis sistémicas, en la intención citorreductora y en la posibilidad de administrar quimioterapia a un lecho tumoral no tratado previamente con cirugía o radioterapia y, por tanto, con una irrigación sanguínea inalterada.

Además, la respuesta a la quimioterapia de inducción da una orientación sobre la posterior respuesta a la radioterapia.

Actualmente el estándar de quimioinducción es el esquema de inducción TPF (docetaxel-cisplatino-fluorouracilo)(46-48).

1.6.2.2. Quimiorradioterapia concurrente.

La quimiorradioterapia concurrente (QTRT) es aquella quimioterapia administrada al mismo tiempo que la radioterapia y se basa en el concepto de radiosensibilización de las células tumorales; por el cual se considera que la quimioterapia puede sincronizar las células cancerosas en la fase G2 del ciclo celular y aumentar la sensibilidad a la radiación.

Su efecto antiangiogénico y su acción sobre los mecanismos de reparación del ADN después del daño inducido por la radioterapia, podrían disminuir la repoblación de células tumorales.

Actualmente la administración de cisplatino de forma concurrente con radioterapia es considerado el estándar de tratamiento organopreservador(48-50).

1.6.2.3. Biorradioterapia.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal con alta afinidad por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que bloquea la unión de sus ligandos e induce la internalización del receptor y la disminución de la regulación. Es actualmente la terapia dirigida molecular con resultados más alentadores en combinación con radioterapia. El estudio de Bonner JA y su posterior actualización fueron los primeros en demostrar el efecto beneficioso de la radioterapia combinada con cetuximab frente a la radioterapia en el cáncer de laringe localmente avanzado(51,52).

1.6.2.4. Quimiorradioterapia adyuvante.

Los resultados favorables obtenidos con la quimiorradioterapia se han extrapolado al entorno postoperatorio, surgiendo la quimiorradioterapia postoperatoria o adyuvante en el cáncer de laringe.

Los principales estudios sobre esta modalidad terapéutica son los ensayos clínicos EORTC y RTOG, que demostraron un mayor control locorregional y una mayor supervivencia en comparación con la administración de radioterapia postoperatoria(53,54).

1.6.2.5. Quimioterapia y bioterapia como terapia paliativa.

El tratamiento de la enfermedad recurrente metastásica o irresecable a menudo se lleva a cabo con quimioterapia paliativa.

Un estudio publicado en 2008 analizó el efecto de la combinación de cisplatino y cetuximab en estos pacientes, obteniendo unos resultados positivos en cuanto a supervivencia(55).

Existen otros esquemas quimioterápicos, siendo los que incluyen taxanos unos de los más usados(56).

1.6.3. Radioterapia.

La radioterapia en el cáncer de laringe es una técnica con una amplia versatilidad, ya que puede formar parte de protocolos de intención radical, adyuvante o paliativa.

Las ventajas que ofrece la radioterapia son la preservación anatómica y por tanto funcional y estética, la obtención de márgenes de seguridad en lugares inaccesibles a la cirugía y la realización de un tratamiento ambulatorio.

Habitualmente, en el cáncer de laringe, la radioterapia es administrada mediante fracciones diarias de 1,8-2,0 Gy, a dosis totales de 50-70 Gy en 6 o 7 semanas. Sin embargo, el control local puede mejorarse mediante esquemas de fraccionamiento alterados, explotando la sensibilidad diferencial de las células tumorales y el tejido normal a la radiación para aumentar la ganancia terapéutica(57). Los esquemas de fraccionamiento alterado se pueden dividir en tres tipos: fraccionamiento acelerado, programas de fraccionamiento híbrido e hiperfraccionamiento.

El fraccionamiento acelerado se justifica por la disminución de la regeneración de las células tumorales durante el tratamiento al reducir el tiempo de tratamiento global. Por lo tanto, a una misma dosis de radiación total, el fraccionamiento acelerado aumenta la probabilidad de regresión del tumor. Para ello se reduce el tiempo total de tratamiento sin cambios simultáneos en el tamaño de la fracción o la dosis total, aumentando el número de fracciones por día.

El fraccionamiento híbrido acelerado también reduce el tiempo total de tratamiento, pero con cambios en otras variables, como el tamaño de la fracción, la dosis total y la distribución del tiempo.

El hiperfraccionamiento administra una dosis total de radiación más alta dividiéndola en dosis pequeñas que se administran más de una vez por día.

Actualmente se están llevando a cabo estudios sobre la utilidad del hipofraccionamiento en el cáncer de cabeza y cuello, en el cual se administran fracciones de dosis más grandes una vez al día, disminuyendo el tiempo total de tratamiento(58,59).

Por otro lado, las modificaciones de la distribución de campo de la radiación, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) permiten, aplicar dosis más altas sin aumentar la toxicidad, protegiendo los órganos sanos circundantes.

Actualmente, se están introduciendo otras técnicas más recientes como la arcoterapia volumétrica modulada (V-MAT), la radioterapia guiada por la imagen (IGRT) o la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT).

I.7. Evolución de las estrategias de tratamiento.

A Billroth se le atribuye la realización de la primera laringectomía total en 1873 y durante muchos años éste ha sido el tratamiento estándar para el cáncer de laringe avanzado. Posteriormente se fueron desarrollando técnicas de laringectomías parciales, destacando la introducción de la laringectomía parcial supraglótica por Justo Marcelo Alonso en 1939. Las técnicas endorales láser fueron introducidas por Strong y Jacko en 1972.

Las disecciones cervicales fueron introducidas por Kocher en 1880. George Crile realizó el primer tratamiento cervical ganglionar sistemático para el cáncer de cabeza y cuello con la disección radical en 1906 y Oswald Suárez en 1963 realizó la primera disección cervical exhaustiva no radical.

En el paradigma oncológico actual, la laringectomía total se ha convertido en muchas ocasiones en un tratamiento de rescate para casos de fracaso de estrategias de tratamiento no quirúrgicas.

En la década de 1990, se introdujeron protocolos de tratamiento de preservación de órgano que combinan quimioterapia y radioterapia como una alternativa a la laringectomía total, con el objetivo de preservar una laringe funcional sin comprometer el resultado oncológico.

El primer ensayo realizado en 1991 y que supuso un cambio en la estrategia terapéutica del carcinoma de laringe avanzado fue el ensayo realizado por The Department of Veterans

Affairs Laryngeal Cancer Study Group(60), en el que se comparó la quimioterapia de inducción (cisplatino más fluorouracilo) seguida de radioterapia, con cirugía más radioterapia adyuvante. El 36% de los pacientes del grupo de quimioterapia requirieron laringectomía total, lo que supuso una conservación de la laringe en el 64% de los pacientes. No se vio comprometida la supervivencia global al comparar ambos grupos de tratamiento. Este ensayo dio lugar a múltiples investigaciones posteriores en el campo de la organopreservación. En 2008 se publicó un estudio sobre la calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio previo, llegando a la conclusión de que los pacientes incluidos en el grupo de quimioterapia de inducción seguida de radioterapia presentaban mejor calidad de vida debido a una mayor ausencia de dolor, un mejor bienestar emocional y niveles más bajos de depresión que los pacientes del grupo quirúrgico(61).

En 1998 tuvo lugar también la publicación del estudio "*Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma*"(62) en el que se comparó la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de un grupo de pacientes sometidos a laringectomía total seguida de radioterapia y la de un grupo sometido a quimioterapia de inducción seguida de radioterapia en respondedores o de laringectomía total más radioterapia en no respondedores. Se obtuvieron mejores resultados en las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el grupo no sometido a quimioterapia.

Posteriormente se realizó un ensayo aleatorizado por parte del Radiation Therapy Oncology Group y del Head and Neck Intergroup (RTOG 91-11)(63) para investigar tres estrategias de tratamientos basados en la radiación: inducción con cisplatino más fluorouracilo seguido de radioterapia si hubo buena respuesta a la quimioterapia, radioterapia con administración simultánea de cisplatino y radioterapia sola. Los regímenes de radioterapia en todos los brazos de tratamiento fueron idénticos. El objetivo principal del ensayo fue comparar las tasas de preservación laríngea asociadas con los tres tratamientos. Aunque las curvas de supervivencia para todas las ramas de tratamiento fueron idénticas, se observaron diferencias en la tasa de preservación laríngea. La preservación de la laringe en el brazo de quimioterapia de inducción fue del 71%, similar a la del estudio VA, y sin diferencias estadísticamente significativas en el brazo de radioterapia (64%). Sin embargo, ésta fue significativamente mayor en el brazo de quimioterapia concurrente (81%). Este ensayo estableció firmemente la quimiorradioterapia concomitante como el estándar de atención.

Un metaanálisis más reciente, el MACH-NC(64), publicado por Pignon en el año 2009 confirmó el beneficio en la supervivencia de los pacientes tratados con regímenes de quimiorradioterapia concomitante basada en platino.

Una revisión posterior del ensayo RTOG 91-11, publicada por Forastiere en el año 2013(65) que analizaba los resultados a los diez años de seguimiento confirmó los resultados previos, obteniéndose una mayor preservación laríngea en el grupo de pacientes que fueron tratados con quimiorradioterapia concurrente.

En el año 2016 fue publicado el informe AETSA *“Efectividad de la quimioterapia con radioterapia frente a cirugía en el tratamiento del cáncer de laringe avanzado. Revisión sistemática”*(66). En este informe, tras una revisión de ensayos clínicos y estudios observacionales, se concluyó que el tratamiento quirúrgico seguido de radioterapia proporcionaba una mayor supervivencia global y libre de enfermedad comparado con los pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia y radioterapia radical.

Más recientemente, en el año 2017 tuvo lugar la publicación de la guía de práctica clínica de la ASCO *“Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update”*, en la cual se estableció que ninguna estrategia organopreservadora ofrecía ventajas en la supervivencia frente a la realización de cirugía (laringectomía total) asociada a tratamiento complementario(67).

I.8. Pronóstico.

A pesar de que la incidencia del cáncer de laringe presenta una tendencia descendente(68-70), no se han logrado mejoras significativas con respecto a la supervivencia general del cáncer de laringe avanzado en las últimas décadas. Los pacientes con carcinoma de laringe avanzado siguen teniendo un pronóstico desalentador.

La supervivencia a los 5 años depende de la localización y el estadio tumoral, de modo que se distribuyen del siguiente modo(71):

- Supraglotis: 59%, 59%, 53% y 34% para los estadios I, II, III y IV respectivamente.
- Glotis: 90%, 74%, 56% y 44% para los estadios I, II, III y IV respectivamente.
- Subglotis: 65%, 56%, 47% y 32% para los estadios I, II, III y IV respectivamente.

Esta supervivencia viene determinada por una serie de factores pronósticos relacionados con el tumor, con el paciente y con su entorno(33):

Factores pronósticos	Relacionados con el tumor	Relacionados con el paciente	Relacionados con el entorno
Esenciales	(a) Categorías T, N, M (b) Extensión extracapsular	(a) Comorbilidades (b) Edad > 70 años (c) Performance status	(a) Capacidad de proporcionar tratamiento estándar (recursos) (b) Calidad del tratamiento (c) Márgenes de resección
Adicionales	(a) Regiones / subsitios involucrados (b) Volumen tumoral (c) Deterioro de las cuerdas vocales (d) Traqueostomía	(a) Género (b) Función laríngea	(a) Nutrición (b) Ambiente social (c) Tiempo total de tratamiento
Nuevos y prometedores	(a) Marcadores tumorales: TP53, VEGF, ciclina, amplificación D1, EGFR, Bcl-2 (b) VPH tumoral (c) Genes de quimiorresistencia	(a) Calidad de vida basal	(a) Imágenes ópticas (b) Nuevos sensibilizadores en terapia fotodinámica

II. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En los últimos años, las guías de práctica clínica otorgan la misma eficacia al tratamiento quirúrgico frente a la radioterapia en estadios iniciales (estadios I y II)(34,67). En estadios avanzados (estadios III y IV), se han obtenido resultados comparables del tratamiento quirúrgico frente a quimiorradioterapia concomitante o a quimioterapia de inducción seguida de cirugía (o radioterapia, en función de la respuesta a la inducción)(34,67).

La elección de una u otra opción terapéutica tiene implicaciones en la calidad de vida del paciente, dado que el tratamiento quirúrgico en estadios avanzados a menudo consiste en extirpar la laringe y, con ello, la consecuente pérdida de la fonación. A pesar del potencial efecto beneficioso de las técnicas de organopreservación, no se debe olvidar que no están exentas de toxicidad. La organopreservación tiene una nada despreciable morbilidad asociada que incluye una tasa de 33% de toxicidad tardía grave, una tasa de disfunción faríngea de hasta el 25% y una tasa de mortalidad asociada al protocolo de tratamiento del 7%. La radioterapia adyuvante comprende una tasa de entre el 5 al 10% de complicaciones tardías, incluida la condrorradionecrosis de la laringe, la estenosis laríngea y la estenosis faringoesofágica(72). Sin embargo, no existen estudios concluyentes que comparen la efectividad de ambas estrategias terapéuticas en términos de supervivencia(65,73-78).

La realización de un estudio observacional analítico retrospectivo sobre la población con cáncer de laringe en nuestra área sanitaria permitiría profundizar en las características epidemiológicas de la población estudiada, así como analizar los resultados derivados de la actuación terapéutica aplicada. La observación y análisis de la situación oncológica actual del carcinoma de laringe en el área de influencia del Hospital Universitario Virgen Macarena, permitirá comparar nuestros resultados con los obtenidos en el Informe AETSA, llevando a cabo un análisis crítico sobre los aspectos más relevantes del tratamiento del cáncer de laringe.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

III.1. OBJETIVOS.

III.1.1. OBJETIVO GENERAL.

- Analizar la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe en base a características socio-demográficas, antecedentes personales, características clínicas y tratamiento recibido, en la población de referencia del área sanitaria Virgen Macarena, en el periodo comprendido desde el año 2006 hasta el año 2017.

III.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar hipotéticas variables predictoras del cáncer de laringe.
- Caracterizar los pacientes que presentan cáncer de laringe en base a características socio-demográficas, antecedentes personales, hábitos tóxicos y tipo de tratamiento recibido.
- Conocer la forma clínica de presentación del cáncer de laringe.
- Analizar los efectos adversos asociados al tratamiento.
- Conocer la tasa de recidiva tumoral en función del tratamiento realizado.

III.2. HIPÓTESIS.

HIPÓTESIS NULA.

Los pacientes afectos de cáncer de laringe tratados con cirugía presentan la misma supervivencia que los pacientes tratados con radioterapia o radio-quimioterapia.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA.

Los pacientes afectos de cáncer de laringe tratados con cirugía presentan distinta supervivencia que los pacientes tratados con radioterapia o radio-quimioterapia.

IV. MATERIAL Y MÉTODO.

IV.1. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo.

IV.2. ÁMBITO DE ESTUDIO.

Población de referencia del área de influencia sanitaria del Hospital Universitario Virgen Macarena, constituida por 481.296 habitantes de Andalucía Occidental, Sevilla y Huelva. Se trata de un centro catalogado como de tercer nivel, perteneciente al Sistema Sanitario Público de Andalucía.

IV.3. PERIODO DE ESTUDIO.

Estudio comprendido entre los días 1/1/2006 y 31/12/2017.

IV.4. POBLACIÓN Y MUESTRA.

La población de estudio está constituida por aquellos pacientes que cumplen los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

IV.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnósticos primarios de cáncer de laringe.
- Haber recibido tratamiento quirúrgico y/o tratamiento preservador de órgano.

IV.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con otra patología tumoral asociada en el momento del diagnóstico.
- Pacientes con metástasis sistémicas en el momento del diagnóstico.
- Pacientes en los que no constan los datos sometidos a estudio en los registros utilizados como fuente de información.

IV.4.3. TAMAÑO MUESTRAL.

El número de pacientes que cumplían los criterios de inclusión y de exclusión en el periodo de estudio fue de 328 pacientes. Se ha considerado que esta cifra permite el análisis individualizado de la totalidad de los casos, por lo que se han incluido a todos ellos.

IV.5. FUENTE DE INFORMACIÓN.

- Historia clínica digital DIRAYA del Servicio Andaluz de Salud.
- Conjunto mínimo básico de datos de hospitalización y urgencias.
- Registro de datos de muestras anatomopatológicas del Servicio de Anatomía Patológica.

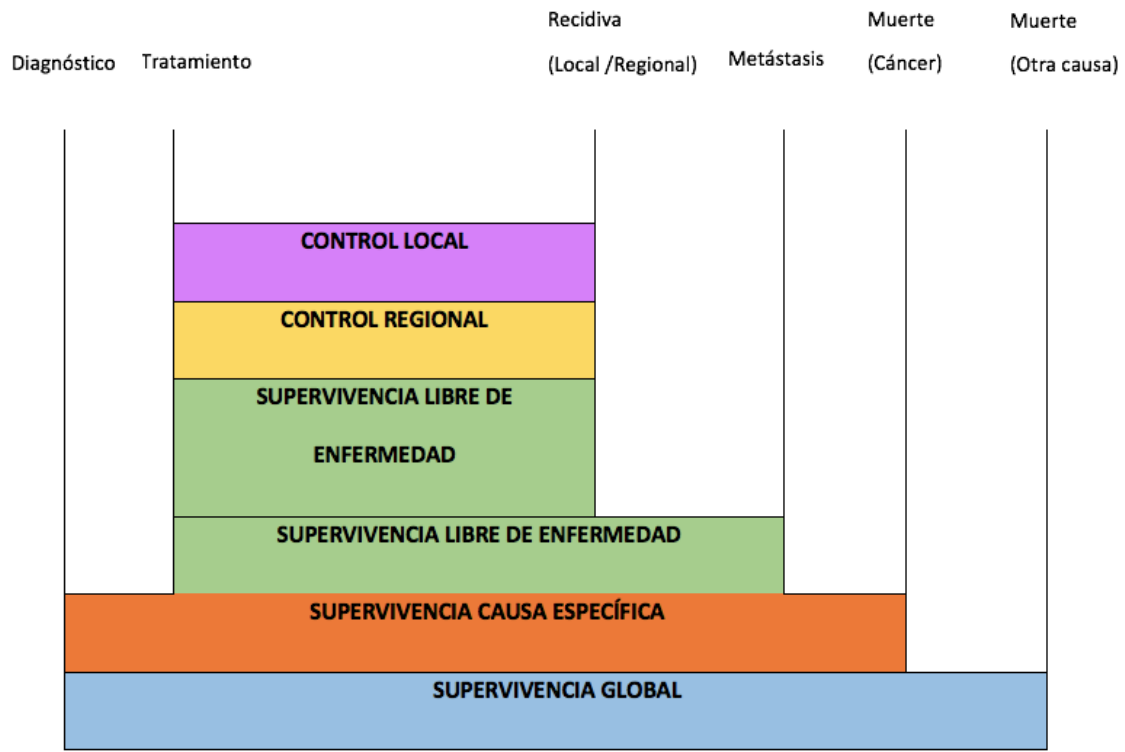
IV.6. ASPECTOS ÉTICOS.

El presente trabajo se ha llevado a cabo según los principios éticos que rigen las investigaciones médicas en seres humanos (Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (AMM) actualizada en 2013 en Ciudad de Fortaleza, Brasil(79)). También se ha ejecutado según la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Durante la fase de recogida de datos se ha mantenido un proceso de anonimato de los pacientes incluidos en el estudio, cumpliendo con la normativa estatal de Protección de Datos de carácter personal, Real Decreto 1720/2007, y también siguiendo el reglamento de la normativa europea Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo. También se ha ajustado a la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de datos personales y garantía de derechos digitales.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de los hospitales universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío, con resultado favorable (ANEXO 3) aprobado con fecha 08/06/2018 y código: 0674-N-18.

IV.7. TIEMPOS DE SUPERVIVENCIA.



- Supervivencia global (SG): Intervalo de tiempo que transcurre desde el diagnóstico anatomopatológico hasta la fecha de fallecimiento del paciente independientemente de la causa de éste.
- Supervivencia causa específica (SCE): Intervalo de tiempo que transcurre desde el diagnóstico anatomopatológico hasta la fecha de fallecimiento del paciente a causa del cáncer de laringe.
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE): Intervalo de tiempo que transcurre desde la fecha de finalización del tratamiento hasta la fecha de recidiva, recurrencia, metástasis.
- Control regional (CR): Intervalo de tiempo que transcurre desde la fecha de finalización del tratamiento hasta el diagnóstico de recidiva regional.
- Control local (CL): Intervalo de tiempo que transcurre desde la fecha de finalización del tratamiento hasta el diagnóstico de recidiva local.

IV.8. ANÁLISIS DE DATOS.

Con la definición operativa de las variables incluidas en el estudio se creó una base de datos en el paquete estadístico IBM SPSS v25 con el que se ha efectuado el análisis de datos.

IV.8.1. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE DATOS.

Se ha realizado una exploración de los datos para identificar valores atípicos o aberrantes, generando estadísticos de resumen y representaciones gráficas para todos los casos y de forma separada, para subgrupos de casos (tipos de estadios).

IV.8.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

Para la descripción de las variables de tipo cuantitativo (edad, dosis local de radioterapia radical, dosis ganglionar de radioterapia radical, dosis local de radioterapia complementaria, dosis ganglionar de radioterapia complementaria, dosis local de radioterapia de rescate, dosis ganglionar de radioterapia de rescate, tiempo hasta el tratamiento inicial, tiempo hasta la cirugía, tiempo hasta la organopreservación con radioterapia, tiempo hasta la organopreservación con quimiorradioterapia, supervivencia causa específica, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, control local, control regional, supervivencia libre de laringectomía, supervivencia de funcionalidad laríngea) se han aplicado medidas de centralización y dispersión. Aquellas que han presentado una distribución simétrica han sido resumidas con medias y desviaciones típicas (DE) y en caso de distribuciones muy asimétricas, con mediana y recorrido intercuartílico (P_{25} ; P_{75}).

Las variables cualitativas (sexo, tabaco, alcohol, ADVP, T, N, M, estadiaje, localización, anatomía patológica, tratamiento inicial, intervención quirúrgica inicial, fístula, colgajo, quimioterapia radical, radioterapia radical, quimioterapia complementaria, radioterapia complementaria, tipo de radioterapia, recidiva, recidiva regional, técnica de rescate, intervención quirúrgica de rescate, colgajo de rescate, fístula de rescate, quimioterapia de rescate, radioterapia de rescate, tipo de radioterapia de rescate, funcionalidad laríngea, tipo de no funcionalidad, éxitus) se han resumido con tablas de distribuciones de frecuencias y porcentajes.

Se han obtenido intervalos de confianza al 95%.

Se han realizado representaciones gráficas en función del carácter cualitativo o cuantitativo de las variables estudiadas.

IV.8.3. ANÁLISIS INFERENCIAL BIVARIANTE.

- Relación entre variables categóricas: Se han realizado tablas de contingencia y se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, Chi-cuadrado con corrección de continuidad o el test de la probabilidad exacta de Fisher.

- Para la comparación de las medias entre dos grupos, se ha realizado el Test de la T de Student para datos independientes cuando cumplían los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. Cuando no han cumplido el requisito de igualdad de varianza (Test de Levene), se ha realizado la T de Student con corrección de Welch. En caso de no cumplimiento del requisito de normalidad (prueba de Shapiro Wilk), se ha realizado la U de Mann Whitney. Se determinaron los intervalos de confianza al 95% para la diferencia de medias.

IV.8.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

- Curva de Kaplan-Meier: Se ha utilizado para llevar a cabo el análisis de supervivencia univariado, en el que la variable dependiente (tiempo desde el diagnóstico hasta que se produce el fallecimiento del paciente por cáncer de laringe, tiempo desde el diagnóstico hasta que se produce el fallecimiento del paciente independientemente de la causa, tiempo desde la finalización del tratamiento hasta el diagnóstico de recidiva, recurrencia o metástasis, tiempo desde la finalización del tratamiento hasta el diagnóstico de recidiva local, tiempo desde la finalización del tratamiento hasta el diagnóstico de recidiva regional, tiempo desde el tratamiento preservador de órgano hasta la realización de laringectomía, tiempo desde el tratamiento radioterápico o quimiorradioterápico hasta la pérdida de funcionalidad laríngea) se calcula a partir de las variables independientes (tipo tratamiento). Se han obtenido la mediana de supervivencia y rangos intercuartílicos.

- El Test Log-Rank, Breslow o Tarone-Central Ware se ha utilizado para contrastar la hipótesis de igualdad de las distribuciones de tiempo de supervivencia entre los diferentes grupos estudiados.

- Regresión de Cox (riesgo proporcional): Ha sido utilizado para crear modelos de tiempos de supervivencia hasta la aparición de un evento, incluyendo hipotéticas variables predictoras (covariables) tanto categóricas como numéricas.

- Tras la validación de los requisitos de proporción, se han estudiado riesgos proporcionales mediante modelos de regresión de Cox. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis univariante para identificar las variables relacionadas con el tiempo hasta que se produce el evento, estableciendo un nivel de significación de 0,15. Posteriormente, se efectuó un análisis multivariante para establecer un modelo final que permitiera valorar la relación entre el tiempo que transcurre hasta que se produce el fallecimiento del paciente por cáncer del laringe, tiempo hasta que se produce el fallecimiento del paciente independientemente de la causa de éste, tiempo hasta que se produce una recidiva, recurrencia o metástasis y cada una de las variables incluidas en el modelo controladas por el resto de variables incluidas. Se ha presenta Hazard ratio para las variables resultantes y sus intervalos de confianza una vez han sido validados los requisitos de aplicación.

En todos los contrastes de hipótesis se ha considerado un nivel de significación menor o igual al 0,05.

V. RESULTADOS.

V.1. Características basales de la muestra.

Se han estudiado un total de 328 pacientes de edades comprendidas entre 24 y 91 años, siendo el promedio de edad de 62,6 (11,1) años.

La tabla nº1 muestra las características epidemiológicas de la población estudiada. La población está constituida por un 90,9% de pacientes varones [IC95% (87,6; 94,1)], fumadores en el 91,8% de los casos [IC95% (88,6; 94,9)] y consumidores crónicos de alcohol en el 54,0% de los casos [IC95% (48,4; 59,5)], en al menos cantidades moderadas. Tan sólo el 5,5% [IC95% (2,9; 8,1)] de los pacientes ha admitido ser consumidor de drogas por vía parenteral.

Respecto a la forma de presentación de la patología tumoral, el 29,0% [IC95% (23,9; 34,0)] de la población corresponde a estadios avanzados T3 y el 19,5% [IC95% (15,1; 23,9)] a estadios T4. El 75,9% [IC95% (71,1; 80,7)] de los pacientes no presentan afectación ganglionar al diagnóstico. El 44,8% de los pacientes han sido clasificados como estadios iniciales TNM I y II y el 51,6% como estadios avanzados III y IVa. En un 55,5% [IC95% (50,0; 61,0)] de los casos el origen tumoral fue en la región glótica. El 93,6% de los tumores diagnosticados han sido de tipo escamoso. El de tipo verrucoso ha correspondido tan sólo el 1,2% [IC95% (0,3; 3,1)] de los diagnósticos tumorales.

Tabla nº1. Características epidemiológicas		
	N (%)	IC 95%
Sexo:		
- Hombre	298 (90,9)	87,6; 94,1
- Mujer	30 (9,1)	5,9; 12,4
Tabaco:		
- No	27 (8,2)	5,1; 11,4
- Sí	301 (91,8)	88,6; 94,9
Alcohol:		
- No	177 (54,0)	48,4; 59,5
- Sí	151 (46,0)	40,5; 51,9
ADVP:		
- No	310 (94,5)	91,9; 97,1
- Sí	18 (5,5)	2,9; 8,1

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral

Tabla nº2. Características tumorales		
	N (%)	IC 95%
T:		
- T1	94 (28,7)	23,6; 33,7
- T2	75 (22,9)	18,2; 27,6
- T3	95 (29,0)	23,9; 34,0
- T4	64 (19,5)	15,1; 23,9
N:		
- N0	249 (75,9)	71,1; 80,7
- N1	17 (5,2)	2,6; 7,7
- N2	56 (17,1)	12,8; 21,3
- N3	6 (1,8)	0,2; 3,4
Estadaje:		
- I	88 (26,8)	21,8; 31,8
- II	59 (18,0)	13,7; 22,3
- III	73 (22,3)	17,6; 26,9
- IVa	96 (29,3)	24,2; 34,3
- IVb	12 (3,6)	1,5; 5,8
Localización:		
- Supraglotis	109 (33,2)	28,0; 38,5
- Glotis	182 (55,5)	50,0; 61,0
- Subglotis	9 (2,7)	0,8; 4,7
- Seno piriforme	24 (7,3)	4,3; 10,3
- Transglótico	4 (1,2)	0,3; 3,1
AP:		
- G1	93 (28,4)	23,3; 33,4
- G2	169 (51,5)	46,0; 57,1
- G3	45 (13,7)	9,8; 17,6
- Basaloide	11 (3,4)	1,2; 5,4
- Sarcomatoide	6 (1,8)	0,2; 3,4
- Verrucoso	4 (1,2)	0,3; 3,1

T: Estadio tumoral local; N: Estadio tumoral ganglionar; AP: Anatomía patológica; G1: Bien diferenciado; G2: Moderadamente diferenciado; G3: Poco diferenciado.

V.2. Tratamiento oncológico primario.

En la tabla nº3 se resumen los datos del tratamiento oncológico para el tumor primario.

La estrategia de tratamiento más frecuentemente realizada ha sido la quirúrgica, llevada a cabo en el 61,0% de los casos [IC95% (55,5; 66,4)]. Se ha realizado laringectomía total asociada a vaciamiento ganglionar cervical en el 48,5% de los casos [IC95% (41,3; 55,7)]. En segundo lugar, la técnica quirúrgica llevada a cabo con mayor frecuencia ha sido la cirugía láser transoral en un 31,5% [IC95% (24,8; 38,2)] de los casos.

El 25% [IC95% (20,2; 29,8)] de los pacientes tratados quirúrgicamente ha requerido tratamiento complementario con radioterapia y el 7,9% [IC95% (4,8; 11,0)] ha recibido quimioterapia complementaria.

De los pacientes que han recibido tratamiento radioterápico, el 63,8% [IC95% (57,1; 70,5)] han recibido un fraccionamiento hipofraccionado y normofraccionado en el 36,2% [IC95% (29,4; 42,9)] restante.

Tabla nº3. Tratamiento inicial		
	N (%)	IC 95%
Tratamiento inicial:		
- Cirugía	200 (61,0)	55,5; 66,4
- Radioterapia	77 (23,5)	18,7; 28,2
- Quimiorradioterapia	51 (15,5)	11,5; 19,6
Cirugía:		
- No	128 (39,0)	33,6; 44,4
- Sí	200 (61,0)	55,5; 66,4
Intervención quirúrgica inicial:		
- LT + VGC	97 (48,5)	41,3; 55,7
- LT	7 (3,5)	0,7; 6,3
- Láser	63 (31,5)	24,8; 38,2
- VGC	0 (0,0)	0,0; 1,8
- Láser + VGC	6 (3,0)	0,4; 5,6
- L.Parcial	13 (6,5)	2,8; 10,2
- L.Parcial + VGC	14 (7,0)	3,2; 10,8
Quimioterapia complementaria:		
- No	302 (92,1)	89,0; 95,1
- Sí	26 (7,9)	4,8; 11,0
Radioterapia complementaria:		
- No	246 (75,0)	70,2; 79,8
- Sí	82 (25,0)	20,2; 29,8
Tipo Radioterapia:		
- Normofraccionada	76 (36,2)	29,4; 42,9
- Hipofraccionada	134 (63,8)	57,1; 70,5

LT: Laringectomía total; VGC: Vaciamiento ganglionar cervical;
L.Parcial: Laringectomía parcial.

V.3. Efectos secundarios del tratamiento oncológico.

La tasa de fistulización encontrada ha sido del 43,4% [IC95% (33,3; 53,3)] tras laringectomías totales en tumores primarios, siendo de 46,7% [IC95% (31,0; 62,3)] tras laringectomías totales de rescate como puede observarse en la tabla nº4.

De los pacientes sometidos a laringectomía total para el tratamiento del tumor primario, el 8,7% [IC95% (2,8; 14,5)] ha precisado la realización de una reconstrucción con colgajo, siendo este porcentaje del 22,2% [IC95% (9,0; 35,5)] en el caso de laringectomías de rescate.

Tabla nº4: Fistulización/Reconstrucción con colgajo.		
	N (%)	IC 95%
Fístula inicial:		
- No	59 (56,7)	46,7; 66,7
- Sí	45 (43,4)	33,3; 53,3
Fístula rescate:		
- No	24 (53,3)	37,6; 69,0
- Sí	21 (46,7)	31,0; 62,3
Colgajo inicial:		
- No	95 (91,3)	85,5; 97,2
- Sí	9 (8,7)	2,8; 14,5
Colgajo rescate:		
- No	35 (77,8)	64,5; 91,0
- Sí	10 (22,2)	9,0; 35,5

Tal como puede observarse en la tabla nº5 el 32,7% [IC95% (25,5; 40,4)] de los pacientes que recibieron radioterapia no ha preservado su funcionalidad laríngea. Dentro de este grupo, el 75,0% [IC95% (62,3; 87,7)] se ha asociado a la existencia de una persistencia tumoral.

Tabla nº5. Respuesta a la radioterapia		
	n (%)	IC 95 %
Función laríngea:		
- No	52 (32,7)	25,5; 40,4
- Sí	105 (67,3)	59,6; 75,0
Tipo de No funcionalidad:		
- Radionecrosis	7 (13,5)	3,2; 23,7
- Laringe congelada	6 (11,5)	1,9; 21,2
- Persistencia tumoral	39 (75,0)	62,3; 87,7

V.4. Tratamiento oncológico de rescate.

En la tabla nº6 se recogen los datos del tratamiento oncológico de rescate.

La estrategia de rescate más frecuentemente realizada ha sido la cirugía, que ha tenido lugar en el 55,5% [IC95% (45,7; 65,4)] de los pacientes. La segunda estrategia más frecuentemente realizada ha sido la radioterapia en el 10,2% [IC95% (4,0; 16,3)] de los casos. Por último, el 7,4% [IC95% (2,0; 12,8)] de los pacientes ha recibido quimiorradioterapia.

La técnica quirúrgica más frecuentemente realizada ha sido la laringectomía total con vaciamiento ganglionar cervical en el 22,2% [IC95% (13,9; 30,2)] de los pacientes.

El tratamiento quimioterápico más frecuentemente administrado ha sido cisplatino en el 34,6% [IC95% (14,4;54,8)] de los casos, seguido de cetuximab el 19,2% [IC95% (6,5;39,3)].

El esquema de tratamiento radioterapéutico administrado ha sido radioterapia normofraccionada en el 48,8% [IC95% (32,2; 65,3)] e hipofraccionada en el 51,2% restante [IC95% (34,7; 67,7)].

Tabla nº6. Tratamiento de rescate		
	N (%)	IC 95%
Técnica de rescate:		
- No	18 (16,7)	9,2; 24,1
- Cirugía	60 (55,5)	45,7; 65,4
- Radioterapia	11 (10,2)	4,0; 16,3
- Quimioterapia	11 (10,2)	4,0; 16,3
- Quimiorradioterapia	8 (7,4)	2,0; 12,8
Cirugía rescate:		
- No	48 (44,4)	34,6; 54,3
- LT + VGC	24 (22,2)	13,9; 30,2
- LT	21 (19,4)	11,5; 27,4
- Láser	8 (7,4)	2,0; 12,8
- VGC	5 (4,6)	1,5; 10,5
- Láser + VGC	1 (0,3)	0,0; 5,0
- L. Parcial	1 (0,3)	0,0; 5,0
- L. Parcial + VGC	0 (0,0)	0,0; 3,3
Tipo Quimioterapia rescate:		
- Cisplatino	9 (34,6)	14,4; 54,8
- Carboplatino	0 (0,0)	0,0; 13,2
- Cetuximab	5 (19,2)	6,5; 39,3
- TPF	0 (0,0)	0,9; 13,2
- Extreme	0 (0,0)	0,9; 13,2
- Erbitax	2 (7,6)	0,9; 25,1
- No consta	2 (7,6)	0,9; 25,2
- Otros	8(30,8)	11,1; 50,4
Tipo Radioterapia rescate:		
- Normofraccionada	20 (48,8)	32,2; 65,3
- Hipofraccionada	21 (51,2)	34,7; 67,7

LT: Laringectomía total; VGC: Vaciamiento ganglionar cervical;

L. Parcial: Laringectomía parcial; TPF: Docetaxel + Cisplatino + Fluorouracilo.

V.5. Dosis radioterapéutica.

En la tabla nº7 se muestra la dosis total (Gy) administrada con radioterapia. En el caso de la radioterapia de intención radical para el tratamiento del tumor primario, la media de Gy administrados ha sido de 66,1 (4,9) a nivel local y una media de 57,2 (8,0) Gy a nivel regional.

En el caso de la radioterapia complementaria, se ha administrado una media de 60,8 (6,0) Gy a nivel local y una media de 56,1 (7,3) Gy a nivel regional.

Finalmente, en el caso de la radioterapia de rescate, la media de la dosis administrada ha sido de 59,2 (9,9) Gy a nivel local y una media de 52,3 (8,3) Gy a nivel regional.

Tabla nº7. Dosis radioterápica (Gy)						
	n	min.	Max.	\bar{X} (DE)	IC 95%	Me (P_{25} ; P_{75})
Dosis local RT radical:	128	28,8	74,8	66,1 (4,9)	65,2;66,9	67,5 (64,0;68,0)
Dosis ganglios RT radical:	73	28,8	70,0	57,2 (8,0)	55,4;59,1	54,0 (54,0;66,7)
Dosis local RT complementaria:	81	30,0	70,0	60,8 (6,0)	59,5;62,1	60,0 (60,0;65,1)
Dosis ganglios RT complementaria:	55	30,0	70,0	56,1 (7,3)	54,1;58,1	57,0 (50,0;60,0)
Dosis local RT rescate:	38	30,0	70,2	59,2 (9,9)	55,9;62,5	60,0 (59,0;67,5)
Dosis ganglios RT rescate:	29	30,0	67,5	52,3 (8,3)	49,2;55,5	50,4 (50,0;60,0)

RT: Radioterapia

V.6. Respuesta al tratamiento.

El 32,3% [IC95% (27,1; 37,5)] de los pacientes ha presentado una recidiva tumoral en algún momento del seguimiento y el 20,1% [IC95% (15,6; 24,6)] ha fallecido a causa del cáncer (tabla nº8).

Tabla nº8. Respuesta al tratamiento		
	N (%)	IC 95%
Recidiva:		
- No	222 (67,7%)	62,5; 72,9
- Sí	106 (32,3%)	27,1; 37,5
Éxito (asociado con cáncer):		
- No	262 (79,9%)	75,4; 84,4
- Sí.	66 (20,1%)	15,6; 24,6

V.7. Tiempos de demora.

Como puede observarse en la tabla nº9, los pacientes sometidos a cirugía presentan una media de 24,8 (48,6) días de demora desde el diagnóstico hasta la realización del tratamiento, siendo esta media de 69,2 (25,3) días en los pacientes tratados con radioterapia radical y de 68,0 (98,4) días en los pacientes tratados con quimiorradioterapia radical.

Tabla nº9. Tiempo de demora del tratamiento (días)						
	n	min.	Max.	\bar{X} (DE)	IC 95%	Me (P_{25} ; P_{75})
Tiempo hasta el tratamiento:	328	0	511	39,7 (45,5)	34,8;44,7	29 (14,0; 56,0)
Tiempo hasta la cirugía:	201	0	511	24,8 (48,6)	18,1;31,6	17,0 (14,0; 56,0)
Tiempo hasta la OP con RT:	128	27	166	69,2 (25,3)	64,7;73,6	62,0 (5,5; 27,0)
Tiempo hasta la OP con QTRT:	120	0	1131	68,0 (98,4)	50,7;85,4	59.5 (52,0; 82,0)

OP: Organopreservación; RT: Radioterapia; QTRT: Quimiorradioterapia.

V.8. Características basales de la muestra en función del estadiaje.

La tabla nº10 muestra las características epidemiológicas de la muestra estudiada en función del estadio tumoral; no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, tabaquismo o adicción de drogas por vía parenteral. En cambio, sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol ($p=0,005$), siendo consumidores crónicos de alcohol el 37,4% [IC95% (29,2; 45,6)] de los pacientes con estadios tumorales iniciales y el 53,8% [IC95% (46,0; 61,6)] de los pacientes con estadios tumorales avanzados

La tabla nº11 hace referencia a las características tumorales, 147 pacientes han sido clasificados como estadios iniciales y 169 como estadios avanzados. La localización más frecuente afecta al diagnóstico en estadios iniciales ha sido la glotis en un 82,3% [IC95% (75,5; 87,8)] de los casos y la supraglotis en el 47,9% [IC95% (40,1; 55,7)] de los estadios avanzados. El 60,5% [IC95% (52,3; 68,8)] de los pacientes con estadios iniciales corresponden a estadios T1 y el 99,3% [IC95% (96,3; 100,0)] a estadios N0. En el caso de estadios avanzados, el 54,4% [IC95% (46,6; 62,2)] corresponden a estadios T3 y el 33,7% [IC95% (26,3; 41,1)] a estadios T4; el 58,6% [IC95% (50,8; 66,3)] presentan estadio ganglionar N0.

Tabla nº10. Características epidemiológicas en función del estadiaje.

	ESTADIOS INICIALES (n = 147)		ESTADIOS AVANZADOS (n = 169)		p
	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	
Sexo:					
- Hombre	135 (91,8)	87,7; 96,6	151 (89,3)	84,4; 94,2	0,575
- Mujer	12 (8,2)	3,4; 12,9	18 (10,7)	5,7; 15,6	
Tabaco:					
- No	19 (12,9)	7,2; 18,7	8 (4,7)	1,2; 8,2	0,017
- Sí	128 (87,1)	81,3; 92,8	161 (95,3)	91,8; 98,8	
Alcohol:					
- No	92 (62,6)	54,4; 70,7	78 (46,2)	38,3; 54,0	0,005
- Sí	55 (37,4)	29,2; 45,6	91 (53,8)	46,0; 61,6	
ADVP:					
- No	141 (95,9)	92,4; 99,4	158 (93,5)	89,5; 97,5	0,481
- Sí	6 (4,1)	0,5; 7,6	11 (6,5)	2,5; 10,5	

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral.

Tabla nº11. Características tumorales en función del estadiaje.

	ESTADIOS INICIALES (n = 147)		ESTADIOS AVANZADOS (n = 169)		p
	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	
T:					
- T1	89 (60,5)	52,3; 68,8	5 (3,0)	1,0; 6,8	0,00005
- T2	58 (39,5)	31,2; 47,7	15 (8,9)	4,3; 13,4	
- T3	0 (0,0)	0,0; 2,5	92 (54,4)	46,6; 62,2	
- T4	0 (0,0)	0,0; 2,5	57 (33,7)	26,3; 41,1	
N:					
- N0	146 (99,3)	96,3;100,0	99 (58,6)	50,8; 66,3	0,00005
- N1	1 (0,7)	0,0; 3,7	16 (9,5)	4,7; 14,2	
- N2	0 (0,0)	0,0; 2,5	54 (32,0)	24,6; 39,3	
- N3	0 (0,0)	0,0; 2,5	0 (0,0)	0,0; 2,1	
Localización					
- Supraglotis	22 (15,0)	9,9; 21,4	81 (47,9)	40,1; 55,7	0,00005
- Región glótica	121 (82,3)	75,5; 87,8	59 (34,9)	27,7; 42,6	
- Otros	4 (2,7)	0,9; 6,3	29(17,2)	11,8; 23,7	
o Subglotis	3 (2,0)	0,4; 5,8	6 (3,6)	0,4; 6,6	
o Seno piriforme	1 (0,7)	0,0; 3,7	19 (11,2)	6,2; 16,3	
o Transglótico	0 (0,0)	0,0; 2,5	4 (2,4)	0,6; 5,9	
AP:					
- G1	48 (32,7)	25,5; 40,5	43 (25,4)	19,1; 32,7	0,077
- G2	75 (51,0)	43,0; 59,0	88 (52,1)	44,3; 59,8	
- G3	13 (8,8)	5,0; 14,2	29 (17,2)	11,8; 23,7	
- Otros	11(7,5)	4,0; 12,6	9 (5,3)	1,6; 9,0	
o Basaloide	2 (1,4)	0,2; 4,8	9 (5,3)	1,6; 9,0	
o Sarcomatoide	5 (3,4)	1,1; 7,7	0 (0,0)	0,0; 2,1	
o Verrucoso	4 (2,7)	0,7; 6,8	0 (0,0)	0,0; 2,1	

T: Estadio tumoral local; N: Estadio tumoral ganglionar; AP: Anatomía patológica; G1: Bien diferenciado; G2: Moderadamente diferenciado; G3: Poco diferenciado.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes al diagnóstico del cáncer de laringe en ambos grupos, siendo el promedio de edad de los pacientes en estadios iniciales de 63,4 (11,8) años y de 62,8 (10,5) años en estadios avanzados.

V.9. Tratamiento oncológico en función del estadiaje.

La tabla nº12 muestra los datos del tratamiento oncológico para el tumor primario de la población estudiada en función del estadio tumoral.

Los pacientes con estadios iniciales han sido tratados con cirugía en el 57,1% [IC95% (48,8; 65,5)] de los casos y con radioterapia el 42,9% [IC95% (33,8; 50,5)]. La intervención quirúrgica más frecuentemente realizada ha sido la cirugía láser transoral en el 38,8% de los casos [IC95% (30,5; 47,0)]. El 14,3% [IC95% (8,3; 20,3)] de los pacientes han precisado tratamiento complementario con radioterapia.

Los pacientes con estadios avanzados han sido tratados con cirugía en el 65,7% [IC95%: (58,2; 73,1)] de los casos, con radioterapia exclusiva en el 6,3% [IC95% (3,8; 12,7)] y con quimiorradioterapia en el 26,0% [IC95% (19,1; 32,9)]. La intervención quirúrgica más frecuentemente realizada ha sido la laringectomía total con doble vaciamiento ganglionar cervical en el 51,5% [IC95% (43,6; 59,3)] de los pacientes. Se ha administrado tratamiento complementario con radioterapia en el 33,7% [IC95% (26,3; 41,1)] de los casos y quimioterapia complementaria en el 13,0% [IC95% (7,6; 18,4)].

Se ha administrado con mayor frecuencia hipofraccionamiento en el 76,2% [IC95% (66,5; 85,9)] de estadios iniciales y 55,7% [IC95% (30,3; 45,4)] de los estadios avanzados.

Tabla nº12. Tratamiento inicial en función del estadiaje.

	ESTADIOS INICIALES (n = 147)		ESTADIOS AVANZADOS (n = 169)		p
	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	
Tratamiento inicial:					
- Cirugía	84 (57,1)	48,8; 65,5	111 (65,7)	58,2; 73,1	0,00005
- Radioterapia	63 (42,9)	33,8; 50,5	14 (6,3)	3,8; 12,7	
- Quimiorradioterapia	0 (0,0)	0,0; 3,7	44 (26,0)	19,1; 32,9	
Cirugía:					
- No	63 (42,9)	34,5; 51,2	58 (34,3)	26,9; 41,8	0,132
- Sí	84 (57,1)	48,8; 65,5	111 (65,7)	58,2; 73,1	
Cirugía inicial:					
- No	63 (42,9)	34,7; 51,2	58 (34,3)	27,2; 42,0	0,00005
- Laringectomía total	7 (4,8)	1,9; 9,6	93 (55,0)	47,2; 62,7	
o LT	0 (0,0)	0,0; 2,5	6 (3,5)	0,5; 6,6	
o LT + VGC	7 (4,8)	1,0; 8,5	87 (51,5)	43,6; 59,3	
- Otros	77(52,4)	43,9; 60,7	18 (10,6)	6,4; 16,3	
o Láser	57 (38,8)	30,5; 47,0	6 (3,5)	0,5; 6,6	
o VGC	0 (0,0)	1,0; 8,5	0 (0,0)	0,0; 2,1	
o Láser + VGC	4 (2,7)	0,7; 6,8	2 (1,2)	0,1; 4,2	
o L. parcial	11 (7,5)	2,9; 12,1	2 (1,2)	0,1; 4,2	
o L. parcial + VGC	5 (3,4)	1,1; 7,7	8 (4,7)	1,2; 8,2	
QT complementaria:					
- No	145 (98,6)	95,2; 100,0	147 (87,0)	81,6; 92,3	0,00005
- Sí	2 (1,4)	0,2; 4,8	22 (13,0)	7,6; 18,4	
RT complementaria:					
- No	126 (85,7)	79,7; 91,7	112 (66,3)	58,8; 73,7	0,00005
- Sí	21 (14,3)	8,3; 20,3	57 (33,7)	26,3; 41,1	
Tipo RT:					
- Normo	20 (23,8)	14,1; 33,5	51 (44,3)	22,9; 37,4	0,005
- Hipofraccionada	64 (76,2)	66,5; 85,9	64 (55,7)	30,3; 45,4	

LT: Laringectomía total; VGC: Vaciamiento ganglionar cervical; L.Parcial: Laringectomía parcial; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia.

V.10. Efectos secundarios del tratamiento en función del estadiaje.

Los datos recogidos en la tabla nº13 hacen referencia a las tasas de fistulización de los pacientes tras laringectomías totales y la necesidad de reconstrucción con colgajo en función del estadio tumoral.

El 14,3% [IC95% (0,4; 57,9)] de los pacientes con estadios iniciales que han sido sometidos a laringectomías totales para el tratamiento del tumor primario han presentado fistulización, no siendo necesaria la realización de colgajo reconstructivo. En el caso de los estadios avanzados, el 46,2% [IC95% (35,6; 56,9)] ha presentado fistulización y el 8,6% [IC95% (2,4; 14,8)] ha precisado colgajo reconstructivo.

De los pacientes sometidos a laringectomías de rescate en estadios iniciales, el 50% [IC95% (29,7; 70,3)] ha desarrollado fistulización y el 17,9% [IC95% (6,1; 36,9)] ha precisado reconstrucción con colgajo. En el caso de los estadios avanzados, el 41,2% [IC95% (18,4; 67,1)] ha presentado fistulización y el 29,4% [IC95% (10,3; 55,9)] ha requerido reconstrucción con colgajo.

Tabla nº13. Fistulización/Reconstrucción con colgajo en función el estadiaje.

	ESTADIOS INICIALES (n =147)		ESTADIOS AVANZADOS (n =169)		p
	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	
Fístula inicial					
- No	6 (85,7%)	42,1; 99,6	50 (53,8%)	43,1; 64,4	0,131
- Sí	1 (14,3%)	0,4; 57,9	43 (46,2%)	35,6; 56,9	
Fístula rescate					
- No	14 (50,0%)	29,7; 70,3	10 (58,8%)	32,9; 81,5	0,759
- Sí	14 (50,0%)	29,7; 70,3	7 (41,2%)	18,4; 67,1	
Colgajo inicial					
- No	7 (100%)	59,0;100,0	85 (91,4%)	85,2; 97,6	0,931
- Sí	0 (0,0%)	0,0; 41,0	8 (8,6%)	2,4; 14,8	
Colgajo rescate:					
- No	23 (82,1%)	63,1; 93,9	12 (70,6%)	44,0; 89,7	0,467
- Sí	5 (17,9%)	6,1; 36,9	5 (29,4%)	10,3; 55,9	

Los pacientes con estadios iniciales han preservado la funcionalidad laríngea en el 70,2% [IC95% (63,9; 82,9)] de los casos, en cambio, este porcentaje ha correspondido al 58,6% [IC95% (45,1; 72,1)] en los pacientes con estadios avanzados (tabla nº14).

El 80,0% [IC95% (59,3; 93,2)] de los casos de los pacientes con estadios iniciales que no han preservado su funcionalidad laríngea se ha relacionado con la existencia de una persistencia tumoral; en el caso de los estadios avanzados, este porcentaje ha correspondido al 75,0% [IC95% (52,4; 91,6)] (tabla nº14).

Tabla nº14. Respuesta a la radioterapia en función del estadiaje.

	ESTADIOS INICIALES (n =147)		ESTADIOS AVANZADOS (n =169)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95 %	
Función laríngea					
- No	25 (29,8)	17,1; 36,1	24 (41,4)	27,8; 54,9	0,086
- Sí	59 (70,2)	63,9; 82,9	34 (58,6)	45,1; 72,1	
Tipo de no funcionalidad					
- Radionecrosis	3 (12,0)	2,5; 31,2	3 (12,5)	4,5; 36,1	0,799
- Laringe congelada	2 (8,0)	1,0; 26,0	3 (12,5)	2,5; 31,2	
- Persistencia tumoral	20 (80,0)	59,3; 93,2	18 (75,0)	52,4; 91,6	

V.11. Tratamiento de rescate en función del estadiaje.

Como se observa en la tabla nº15, la estrategia terapéutica de rescate más frecuentemente realizada en ambos grupos ha sido la cirugía.

En el caso de los pacientes con estadios iniciales que han recidivado, se ha realizado tratamiento de rescate con quimiorradioterapia en el 3,9% [IC95% (0,5; 13,0)] de los casos. En los pacientes con estadios avanzados, se ha realizado tratamiento de rescate con radioterapia exclusiva en el 2% [IC95% (0,0; 10,2)] de los casos y se ha administrado quimioterapia de forma exclusiva en el 19,6% [IC95% (7,5; 30,9)] de los casos.

En el caso de los estadios iniciales, el fraccionamiento más frecuentemente administrado ha sido la radioterapia hipofraccionada, la cual ha sido de elección en el 64,0% [IC95% (43,2; 84,8)] de los casos, en cambio, en los casos de estadios avanzados se ha administrado radioterapia normofraccionada en el 68,8% [IC95% (41,3; 89,0)] de los casos.

Tabla nº15. Tratamiento rescate en función del estadiaje.

	ESTADIOS INICIALES (n=51)		ESTADIOS AVANZADOS (n=51)		p
	N (%)	IC 95%	N (%)	IC 95%	
Tratamiento rescate					0,00005
- No tratamiento	1 (2,0)	0,0; 10,1	15 (29,4)	15,6; 42,1	
- Cirugía	38 (74,5)	62,9; 88,0	19 (37,3)	24,3; 52,6	
- Radioterapia	10 (19,6)	7,4; 30,3	1 (2,0)	0,0; 10,2	
- Quimioterapia	0 (0,0)	0,0; 6,7	10 (19,6)	7,5; 30,9	
- Quimiorradioterapia	2 (3,9)	0,5; 13,0	6 (11,8)	1,9; 21,2	
Tipo Radioterapia rescate					0,084
- Normo	9 (36,0)	15,2; 56,8	11 (68,8)	41,3; 89,0	
- Hipofraccionada	16 (64,0)	43,2; 84,8	5 (31,2)	11,0; 58,7	

V.12. Dosis radioterapéutica en función del estadiaje.

La tabla nº16 muestra la dosis radioterapéutica administrada en estadios iniciales y avanzados.

Los pacientes con estadios iniciales que han sido sometidos a radioterapia de intención radical como tratamiento inicial, han recibido una dosis local media de 65,6 (3,1) Gy y una dosis media de 52,3 (2,7) Gy sobre las cadenas ganglionares cervicales. En el caso de los pacientes con estadios avanzados que han sido sometidos a radioterapia a dosis radicales como tratamiento inicial (como única terapia o formando parte de un protocolo de quimiorradioterapia), han recibido una dosis local media de 66,8 (6,1) Gy y una dosis regional media de 58,2 (8,4) Gy sobre las cadenas ganglionares cervicales.

En el caso de los pacientes con estadios iniciales que han recibido radioterapia de intención radical como tratamiento de rescate, se ha administrado una dosis local media de 61,9 (7,3) Gy y una dosis regional media de 52,6 (6,1) Gy sobre las cadenas ganglionares cervicales. En el caso de los pacientes con estadios avanzados que han recibido radioterapia como tratamiento de rescate (ya sea como único tratamiento o formando parte de un protocolo de quimiorradioterapia), se ha administrado una dosis local media de 55,0 (12,1) Gy y una dosis regional media de 51,9 (11,0) Gy sobre las cadenas ganglionares cervicales.

Tabla nº16. Dosis radioterápica (Gy) en función del estadiaje.

	ESTADIOS I-II (n=147)						ESTADIOS III-IV (n=169)						p
	n	min.	max	\bar{X} (DE)	IC 95 %	Me ($P_{25}; P_{75}$)	n	min.	max	\bar{X} (DE)	IC 95 %	Me ($P_{25}; P_{75}$)	
Dosis local RT radical	63	52,9	70,0	65,6(3,1)	64,8; 66,3	66,0(63,0-67,5)	58	28,8	74,8	66,8(6,1)	65,2; 68,4	67,5(67,5-68,2)	0,00005
Dosis ganglios RT radical	12	46,0	54,0	52,3(2,7)	50,6; 54,0	54,0(50,0-54,0)	55	28,8	70,0	58,2(8,4)	56,0; 60,5	54,0(54,0-67,5)	0,011
Dosis local RT complementaria	20	50,0	69,0	62,9(4,6)	60,7; 65,0	63,0(60,0-67,1)	57	30,0	70,0	60,2(6,4)	58,5; 61,9	60,0(60,0-64,0)	0,051
Dosis ganglios RT complementaria	9	50,0	67,5	53,5(6,2)	48,7; 58,3	50,0(50,0-57,0)	42	30,0	70,0	56,3(7,7)	53,9; 58,7	58,5(50,0-60,0)	0,144
Dosis local RT rescate	23	42,7	69,0	61,9(7,3)	58,8; 65,1	63,0(60,0-67,5)	15	30,0	70,2	55,0(12,1)	48,3; 61,7	60,0(50,4-60,0)	0,026
Dosis ganglios RT rescate	17	36,1	60,0	52,6(6,1)	49,5; 55,7	54,0(50,0-58,0)	12	30,0	67,5	51,9(11,0)	44,9; 58,9	50,2(45,0-60,0)	0,811

RT: Radioterapia

V.13. Tiempos de demora en función del estadiaje.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de demora desde el diagnóstico del paciente hasta el inicio del tratamiento (tabla nº17).

La media de días de demora en estadios iniciales para la realización de un tratamiento quirúrgico ha sido de 22,1 (41,8) días desde que se realizó el diagnóstico. En aquellos que han recibido radioterapia de intención radical, el promedio de días de demora hasta el inicio del tratamiento ha sido de 63,8 (17,0) días.

Los pacientes con estadios avanzados que han sido sometidos a cirugía han presentado una media de demora de 26,9 (54,3) días. Aquellos que han sido sometidos a un protocolo de organopreservación con radioterapia radical han presentado una media de demora de 74,4 (29,1) días, frente a los 55,5 (30,6) días de los tratados con quimiorradioterapia.

El promedio de días de demora para el inicio de la radioterapia complementaria ha sido de 77,9 (26,4) días en el caso de los pacientes con estadios iniciales y de 101,0 (111,4) días en el caso de los pacientes con estadios avanzados, sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla nº17. Tiempo de demora del tratamiento (días) en función del estadiaje

	ESTADIOS I-II (n=147)						ESTADIOS III-IV (n=169)						p
	n	min.	max	\bar{X} (DE)	IC 95%	Me ($P_{25}; P_{75}$)	n	min.	max	\bar{X} (DE)	IC 95%	Me ($P_{25}; P_{75}$)	
Tiempo hasta el tratamiento inicial	147	0	354	39,3 (39,1)	32,9; 45,7	35,0 (12,0;58,0)	169	0	511	39,9 (51,7)	32,1; 47,8	24,0 (14,0;53,0)	0,438
Tiempo hasta la cirugía	85	0	354	22,1 (41,8)	13,0; 31,1	14,0 (0,0;27,5)	111	0	511	26,9 (54,3)	16,7; 37,1	18,0 (8,0;27,0)	0,195
Tiempo hasta la OP con RT	63	29	110	63,8 (17,0)	59,6; 68,1	61,0 (52,0;69,0)	58	27	160	74,4 (29,1)	66,7; 82,0	73,1 (52,0;96,0)	0,081
Tiempo hasta la OP con QTRT	0	0	0	0	0	0	55	10	160	55,5 (30,6)	47,3; 63,8	54,0 (34,0;71,0)	0,025
Tiempo desde la cirugía hasta la RT complementaria	21	26	138	77,9 (26,4)	65,9; 90,0	77,0 (60,5;94,5)	57	42	300	101,0 (111,4)	71,5;130,6	82,0 (66,5;107,5)	0,338

OP: Organopreservación; RT: Radioterapia; QTRT: Quimiorradioterapia

V.14. Respuesta al tratamiento en función del estadiaje.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidiva tumoral entre ambos grupos. Sin embargo, en los estadios iniciales la tasa de mortalidad asociada al cáncer ha sido del 10,9% [IC95% (5,5; 16,2)] y del 27,2% [IC95% (20,2; 34,3)] en los estadios avanzados (tabla nº18).

Tabla nº18. Respuesta al tratamiento en función del estadiaje.

	ESTADIOS INICIALES (n= 147)		ESTADIOS AVANZADOS (n= 169)		p
	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	
Recidiva					
- No	96 (65,3)	57,3; 73,3	118 (69,8)	62,6; 77,0	0,462
- Sí	51 (34,7)	26,6; 42,7	51 (30,2)	23,0; 37,4	
Éxito (asociado con cáncer)					
- No	131 (89,1)	83,7; 94,5	123 (72,8)	65,8; 79,8	0,00005
- Sí.	16 (10,9)	5,5; 16,2	46 (27,2)	20,2; 34,3	

V.15. Supervivencia causa específica (SCE).

V.15.1. Supervivencia causa específica de estadios iniciales (I y II) en función del tratamiento.

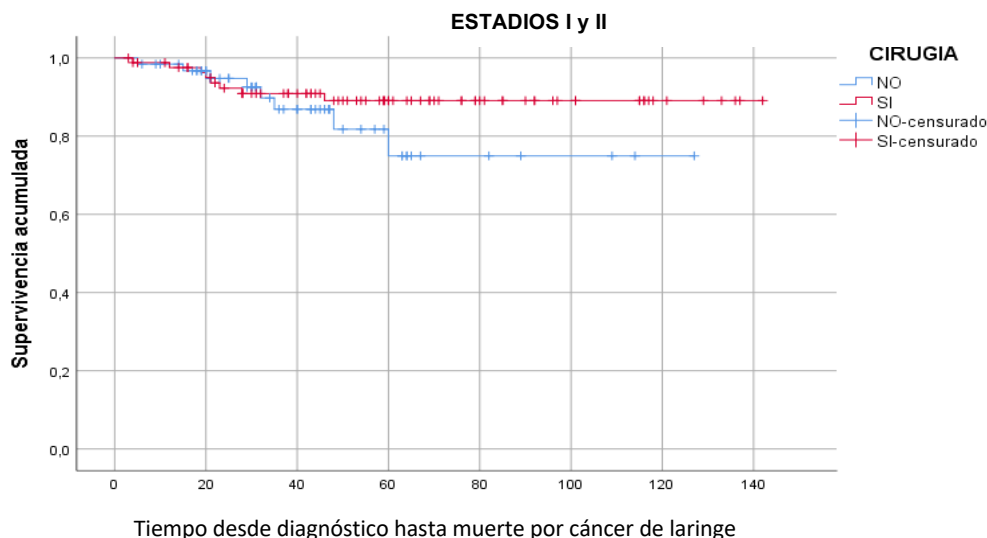
Se ha efectuado un análisis de supervivencia univariado mediante curvas de Kaplan-Meier donde la variable dependiente, tiempo desde el diagnóstico hasta que se produce el fallecimiento del paciente por cáncer de laringe, se predice a partir de la variable independiente tipo de tratamiento.

En la figura 1, se presenta la distribución de la función de supervivencia en estadios iniciales en función del tratamiento administrado.

La tasa de SCE para los pacientes con estadios iniciales que han recibido cirugía ha sido del 90,5%, frente al 87,3% de los que han recibido radioterapia. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,419$).

La supervivencia al año de seguimiento ha sido del 96,7 % en los pacientes tratados con radioterapia frente al 97,5% de los pacientes tratados con cirugía. A los dos años, la supervivencia registrada ha sido del 94,8% en los tratados con radioterapia frente al 92,3% de los tratados con cirugía. A los cinco años, la supervivencia registrada ha sido del 75,0% en los pacientes radiados frente al 89,1% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente. A los diez años, la supervivencia obtenida se ha mantenido en ambos grupos de tratamiento.

Fig.1: Supervivencia causa específica en estadios iniciales en función del tratamiento



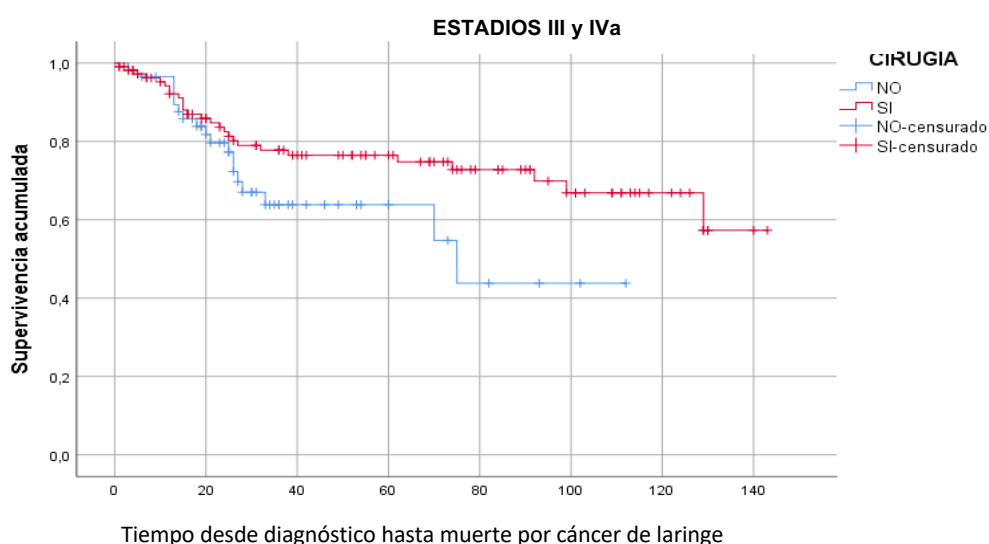
V.15.2. Supervivencia causa específica de estadios avanzados (III y IVa) en función del tratamiento.

En la figura 2, se presenta la distribución de la función de supervivencia en estadios avanzados en función del tratamiento administrado (cirugía o tratamiento organopreservador).

La tasa de SCE para los pacientes que han recibido cirugía ha sido del 75,7%, frente al 67,2% de los que han recibido tratamiento organopreservador (quimiorradioterapia o radioterapia). No se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,084$).

La supervivencia al año de seguimiento ha sido del 89,4% en los pacientes tratados con tratamiento organopreservador frente al 94,2% de los pacientes tratados con cirugía. A los dos años, la supervivencia registrada ha sido del 77,3% en los tratados con tratamiento organopreservador frente al 82,5% de los tratados con cirugía. A los cinco años, la supervivencia registrada ha sido del 54,7% y 74,8%, respectivamente. A los diez años, este porcentaje se ha reducido hasta el 57,3% en el caso de los pacientes sometidos a cirugía.

Fig.2: Supervivencia causa específica en estadios avanzados en función del tratamiento



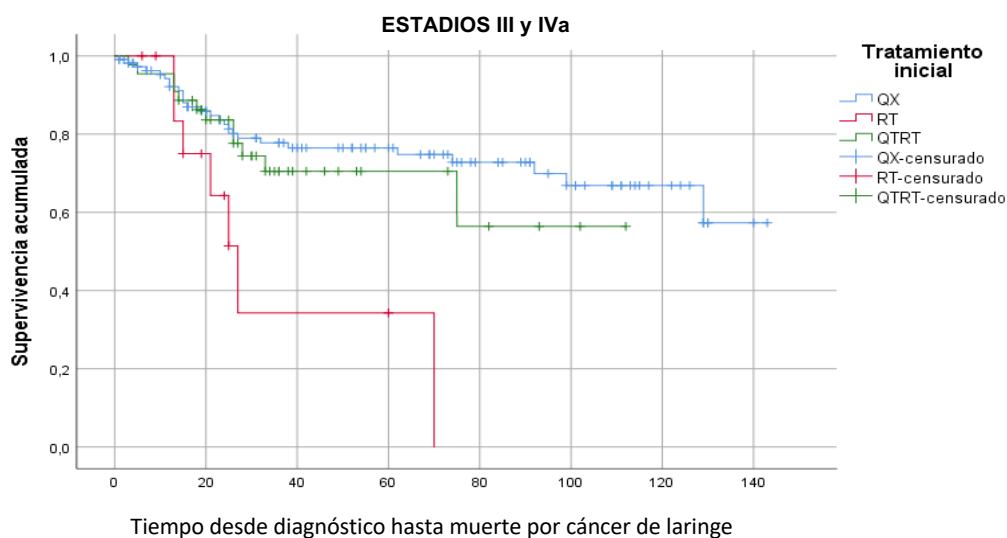
En la figura 3, se presenta la distribución de la función de supervivencia en función de la administración de las tres alternativas terapéuticas llevadas a cabo en estadios avanzados (cirugía, radioterapia o quimiorradioterapia).

Los valores de SCE de los pacientes tratados con cirugía corresponden a los descritos en el apartado anterior. La tasa de SCE ha sido del 72,7% en el caso de quimiorradioterapia y del 50,0% en el caso de radioterapia de intención radical.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de SCE de los pacientes que han recibido radioterapia y aquellos que han sido sometidos a cirugía o quimiorradioterapia ($p=0,003$ y $p=0,012$, respectivamente), en cambio, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de quimiorradioterapia o la realización de cirugía ($p=0,481$).

La supervivencia al año de seguimiento ha sido del 90,9% en los tratados con quimiorradioterapia y del 83,3% en los pacientes que han recibido radioterapia de intención radical. A los dos años, la supervivencia registrada ha sido del 77,7% en el caso de los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 51,4% en el caso de los pacientes tratados con radioterapia. A los cinco años, la supervivencia registrada ha sido del 70,5% en los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 36,0% en los radiados. A los diez años, este porcentaje se ha reducido hasta el 0,0% en los tratados con radioterapia de intención radical.

Fig.3: Supervivencia causa específica en estadios avanzados en función del tratamiento



Se ha llevado a cabo un análisis por subgrupos de pacientes con estadios III y estadio IV de forma independiente.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia de los pacientes con estadios III sometidos a cirugía frente a los sometidos a quimiorradioterapia ($p=0,330$). Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia o radioterapia de intención radical ($p=0,070$). En cambio, sí se han observado diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía y la de los pacientes sometidos a radioterapia de intención radical ($p=0,016$).

Se ha obtenido una tasa de SCE del 92,3% al año de seguimiento y del 80,3% a los dos años de seguimiento en los pacientes sometidos a cirugía. En el caso de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia, estos valores corresponden al 90,0% y 82,5%, respectivamente. Por último, en los pacientes sometidos a radioterapia de intención radical, los valores obtenidos corresponden al 90,0% y 38,6% respectivamente.

Del mismo modo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de SCE de los pacientes con estadios IV sometidos a cirugía y los pacientes sometidos a quimiorradioterapia ($p=0,780$). La tasa de SCE obtenida en los pacientes tratados mediante cirugía ha sido del 90,4% al año y 77,9% a los dos años de seguimiento. En el caso de los pacientes tratados con quimiorradioterapia, se han obtenido unos valores del 83,3% y 68,6% respectivamente.

V.15.3. Supervivencia causa específica de estadios T3/T4a en función del tratamiento.

Se ha obtenido una SCE del 76,6% para la cirugía, 46,2% para la radioterapia y del 74,4% para la quimiorradioterapia en los pacientes con estadios locales T3 y T4a.

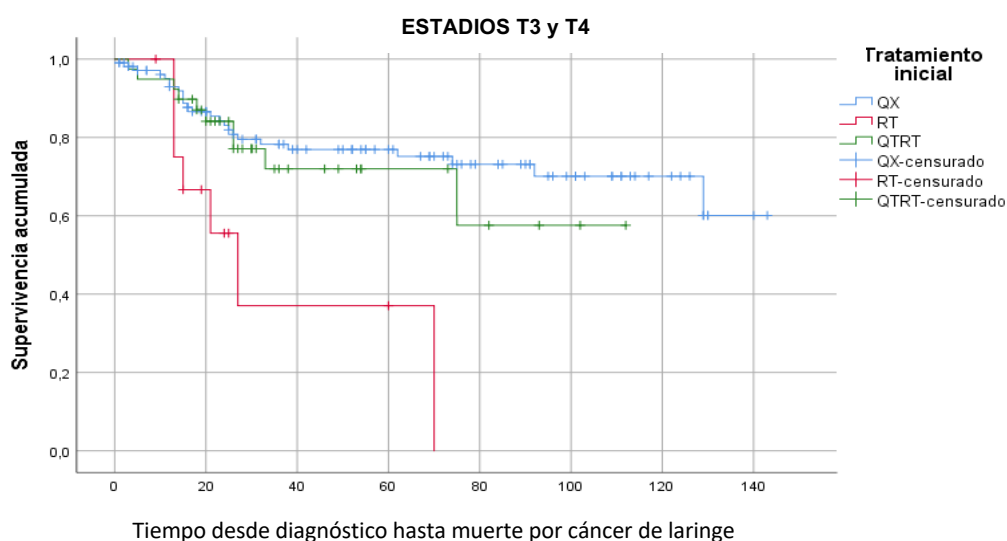
Se han detectado diferencias estadísticamente significativas al comparar la tasa de SCE de los pacientes sometidos a radioterapia frente a cirugía ($p=0,001$) y frente a quimiorradioterapia ($p=0,009$). En cambio, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la realización de cirugía y la administración de quimiorradioterapia ($p=0,540$).

La supervivencia al año de seguimiento ha sido del 92,9% en los pacientes tratados con cirugía, del 92,3% en los tratados con quimiorradioterapia y del 75,0% en los pacientes que han recibido radioterapia de intención radical.

A los dos años, la supervivencia registrada ha sido del 83,1% en los pacientes tratados con cirugía, del 80,0% en el caso de los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 40,0% en el caso de los pacientes tratados con radioterapia.

A los cinco años, la supervivencia registrada ha sido del 75,2% en los pacientes intervenidos quirúrgicamente, del 60,0% en los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 0,0% en los radiados.

Fig.4: Supervivencia causa específica en estadios T avanzados en función del tratamiento



No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la SCE de los pacientes sometidos a cirugía y aquella de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia ($p=0,349$) al analizar de forma independiente el subgrupo de pacientes con estadios T3. Sí se han observado diferencias estadísticamente significativas en la SCE de los pacientes sometidos a radioterapia frente a los sometidos a cirugía ($p=0,001$) y frente a los que han recibido quimiorradioterapia ($p=0,035$).

Se han obtenido unos valores de SCE en los pacientes sometidos a cirugía del 94,3% al año de seguimiento y del 93,0% a los dos años de seguimiento. Los valores obtenidos para los pacientes sometidos a quimiorradioterapia han sido del 85,7% y del 81,4%, respectivamente. Finalmente, para los pacientes sometidos a radioterapia de intención radical, se han obtenido unos valores del 71,6% y 39,8% respectivamente.

En el caso de los pacientes con estadio local T4a, tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la SCE de los pacientes sometidos a cirugía y la de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia ($p=0,956$). Los valores obtenidos de SCE para los pacientes sometidos a cirugía han sido del 87,2% al año de seguimiento y del 75,6% a los dos años de seguimiento. En el caso de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia, los valores han sido del 90,9% y del 63,6%, respectivamente.

V.15.4. Supervivencia causa específica de estadios ganglionares iniciales y avanzados en función del tratamiento.

En los pacientes con estadios ganglionares iniciales (N0-N1), no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas (Cirugía vs Quimiorradioterapia: $p=0,277$; Radioterapia vs Cirugía: $p=0,282$; Radioterapia vs Quimiorradioterapia: $p=0,663$).

Se han obtenido unos valores de SCE para los pacientes sometidos a cirugía del 94,2% al año de seguimiento y 85,8% a los dos años de seguimiento. En el caso de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia estos resultados han correspondido al 91,7% y 85,1%, respectivamente. Finalmente, estos resultados han correspondido al 94,4% y 87,3%, respectivamente en los pacientes sometidos a radioterapia de intención radical.

En el caso de los pacientes con estadios ganglionares avanzados (N2-N3), no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la SCE de los pacientes sometidos a cirugía y los sometidos a quimiorradioterapia ($p=0,804$), siendo la supervivencia del 89,6% al año de seguimiento y del 76,3% a los dos años, en caso de los pacientes tratados con cirugía, frente al 76,9% y el 63,9%, respectivamente, en los pacientes tratados con quimiorradioterapia.

V.15.5. Hipotéticos factores de riesgo de supervivencia causa específica.

A continuación, se presenta un análisis univariante de hipotéticas variables predictoras que podrían actuar como factores de riesgo para el fallecimiento por cáncer de laringe.

Tal como puede extraerse de la tabla nº19, la probabilidad de fallecer por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento ha sido 2,03 [IC95% (1,24;3,33); p=0,005] veces mayor en pacientes consumidores de alcohol.

Tabla nº19. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad por cáncer de laringe. Variables epidemiológicas			
VARIABLES	\widehat{HR}	IC 95 %	p
Edad mayor a 70 años			
- <=70	1		
- >70	1,81	1,07; 3,05	0,027
Sexo			
- Hombre	1		
- Mujer	0,75	0,30; 1,86	0,533
Tabaco			
- No	1		
- Sí	1,79	0,56; 5,71	0,323
Alcohol			
- No	1		
- Sí	2,03	1,24; 3,33	0,005
ADVP			
- No	1		
- Sí	0,90	0,28; 2,88	0,863

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral.

El riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento se ha visto incrementado a medida que ha aumentado el estadiaje tumoral, tanto T como N, obteniéndose una HR=1,98 [IC95% (1,20;3,27); p=0,008] para T3 y T4 respecto a T1 y T2 y una HR=2,26 [IC95% (1,34;3,83); p=0,002] para N2 y N3 respecto a N0 y N1 (tabla nº20).

Tabla nº20. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad por cáncer de laringe. Características tumorales del tumor primario.			
VARIABLES	HR	IC 95 %	p
T agrupado			
- 1 y 2	1		
- 3 y 4	1,98	1,20; 3,27	0,008
N agrupado			
- N0 y N1	1		
- N2 y N3	2,26	1,34; 3,83	0,002
Estadiaje			
- I	1		
- II	1,20	0,45; 3,22	0,717
- III	2,89	1,30; 6,39	0,009
- IVa	3,16	1,48; 6,71	0,003
- IVb	5,36	1,6; 17,4	0,005
Localización			
- Supraglotis	1		
- Región glótica	0,75	0,44; 1,29	0,304
- Subglotis	1,19	0,36; 3,98	0,774
- Seno piriforme	1,33	0,54; 3,26	0,529
- Transglótico	3,42	0,80; 14,52	0,096
AP			
- G1	1		
- G2	0,95	0,55; 1,63	0,850
- G3	0,97	0,45; 2,11	0,941
- Basaloide	0,40	0,05; 2,98	0,372
- Sarcomatoide	0,94	0,13; 7,03	0,955
- Verrucoso	0,00	0,00; 0,00	0,969

T: Estadio tumoral local; N: Estadio tumoral ganglionar; AP: Anatomía patológica; G1: Bien diferenciado; G2: Moderadamente diferenciado; G3: Poco diferenciado.

El análisis univariante del tratamiento del tumor primario como factor de riesgo para el fallecimiento por cáncer de laringe desarrollado en la tabla nº21, muestra que los pacientes tratados con cirugía presentan una probabilidad de fallecer en cualquier instante del seguimiento un 38% menor que aquellos que reciben otro tipo de tratamiento; HR=0,62 [IC95% (0,38;1,02); p=0,061].

Tabla nº21. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad por cáncer de laringe. Tratamiento del tumor primario.			
VARIABLES	HR	IC 95 %	p
Tratamiento inicial			
- Cirugía	1		
- Radioterapia	1,44	0,79; 2,61	0,236
- Quimiorradioterapia	1,85	0,99; 3,46	0,053
Cirugía			
- No	1		
- Sí	0,62	0,38; 1,02	0,061
Quimioterapia radical			
- No	1		
- Sí	1,67	0,92; 3,02	0,091
Radioterapia radical			
- No	1		
- Sí	1,61	0,98; 2,64	0,061
Quimioterapia complementaria			
- No	1		
- Sí	0,61	0,19; 1,93	0,399
Radioterapia complementaria			
- No	1		
- Sí	0,84	0,47; 1,49	0,543
Tipo Radioterapia			
- Normofraccionamiento	1		
- Hipofraccionamiento	0,69	0,38; 1,25	0,223
Tiempo de demora tratamiento inicial	1,00	0,99; 1,00	0,698

Presentar una recidiva durante el seguimiento se ha asociado con un incremento de riesgo de fallecer por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento (tabla nº22), mostrando una HR=8,94 [IC95% (4,87;16,41); p=0,00005]. Este riesgo ha sido aún mayor en el caso de las recidivas regionales, con una HR=11,73 [IC95% (7,15;19,23); p=0,00005].

Tabla nº22. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad por cáncer de laringe. Recidiva y tratamiento de rescate.			
VARIABLES	HR	IC 95 %	p
Recidiva			
- No	1		
- Sí	8,94	4,87; 16,41	0,00005
Recidiva regional			
- No	1		
- Sí	11,73	7,15; 19,23	0,00005
Tratamiento rescate			
- No tratamiento	1		
- Cirugía	0,08	0,04; 0,17	0,00005
- Radioterapia	0,04	0,01; 0,20	0,00005
- Quimioterapia	0,76	0,34; 1,70	0,511
- Quimiorradioterapia	0,18	0,06; 0,50	0,001
Laringectomía rescate			
- 0: No			
- 1: Sí	1,74	1; 3,02	0,051
Quimioterapia rescate			
- No	1		
- Sí	5,51	3,22; 9,43	0,00005
Radioterapia rescate			
- No	1		
- Sí	1,58	0,87; 2,85	0,131

Los pacientes que tras recibir radioterapia preservan la funcionalidad laríngea han presentado una probabilidad de fallecer por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento un 89% menor que aquellos que presentan una laringe no funcionante (HR=0,11 [IC95% (0,05;0,28); p=0,00005]) (tabla nº23).

Los pacientes que han desarrollado fístula faringocutánea tras laringectomías primarias han presentado 1,87 veces más riesgo de fallecer por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento (HR=1,87 [IC95% (1,02;3,44); p=0,042]), ascendiendo dicho riesgo a 2,75 en el caso de las fístulas post-laringectomías de rescate (HR=2,75 [IC95% (1,47;5,14); p=0,002]). Además, la necesidad de cierre del defecto fistuloso con colgajo reconstructivo se ha asociado con un incremento de 4,51 veces el riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento (HR=4,51 [IC95% (2,41;8,45); p=0,00005]) (tabla nº23).

Tabla nº23. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad por cáncer de laringe. Complicaciones del tratamiento			
VARIABLES	\widehat{HR}	IC 95 %	p
Funcionalidad post-radioterapia			
- No	1		
- Sí	0,11	0,05; 0,28	0,00005
Tipo de No funcionalidad			
- Radionecrosis	1		
- Laringe congelada	7,41	0,76; 72,63	0,085
- Persistencia tumoral	3,64	0,49; 27,06	0,208
Fístula faríngea			
- No	1		
- Sí	1,87	1,02; 3,44	0,042
Fístula faríngea recidiva			
- No	1		
- Sí	2,75	1,47; 5,14	0,002
Necesidad colgajo			
- No	1		
- Sí	4,51	2,41; 8,45	0,00005

V.15.6. Modelo final de supervivencia causa específica.

En la tabla nº24 se presenta un modelo de riesgo del tratamiento ajustado por el estadiaje. Controlando el estadiaje, la realización de cirugía frente a otro tipo de tratamiento organopreservador se ha asociado con una disminución del 42,0% del riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento (HR=0,58 [IC95% (0,35; 0,98); p=0,042]).

Tabla nº24. Modelo de supervivencia específica de enfermedad del cáncer de laringe en función del tratamiento ajustado por estadiaje.			
VARIABLES	\widehat{HR}	IC 95%	p
Estadiaje			
- I y II	1		
- III y IV	2,95	1,66; 5,22	0,0005
Tratamiento			
- Terapia organopreservadora	1		
- Cirugía	0,58	0,35; 0,98	0,042

V.16. Supervivencia global (SG).

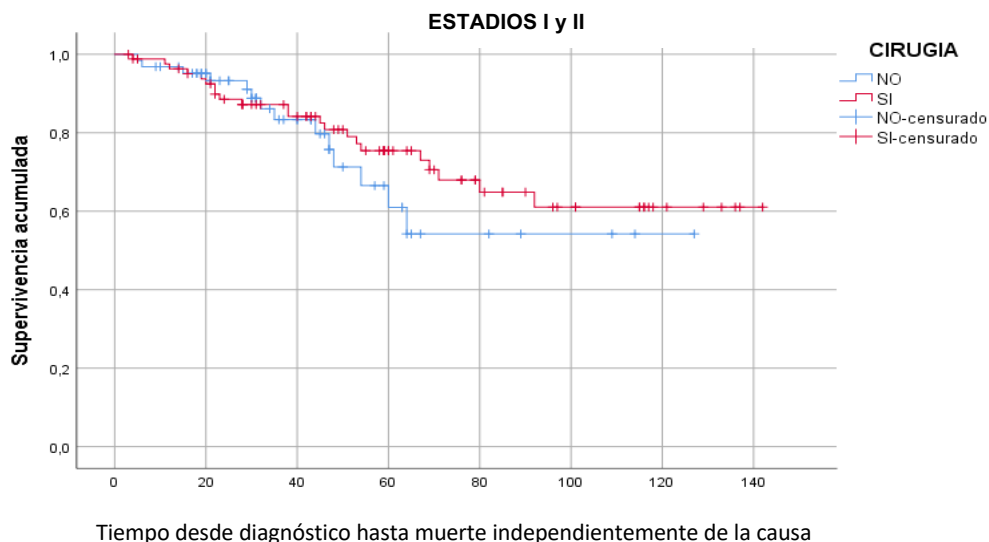
V.16.1. Supervivencia global de estadios iniciales (I y II) en función del tratamiento.

En la figura 5, se presenta la distribución de la función de supervivencia global en estadios iniciales. La variable dependiente, tiempo desde el diagnóstico hasta que se produce el fallecimiento del paciente independientemente de la causa, se predice a partir de la variable independiente tipo de tratamiento.

La tasa de SG para los pacientes con estadios iniciales que reciben radioterapia ha sido del 77,8% frente al 73,5% de los que han sido sometidos a cirugía. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de radioterapia o la realización de cirugía en estadios iniciales ($p=0,419$).

La supervivencia registrada al año de seguimiento ha sido del 96,8 % en los pacientes tratados con radioterapia frente al 96,3% de los pacientes tratados con cirugía. A los dos años, la supervivencia registrada ha sido del 93,3% en los tratados con radioterapia frente al 88,5% de los tratados con cirugía. A los cinco años, la supervivencia registrada ha sido del 61,0% en los pacientes radiados frente al 74,4% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente. A los diez años, la supervivencia obtenida ha sido del 54,2% en los pacientes radiados frente al 61,0% de los pacientes que han sido sometidos a cirugía.

Fig.5: Supervivencia global en estadios iniciales en función del tratamiento



V.16.2. Supervivencia global de estadios avanzados (III y IVa) en función del tratamiento.

En la figura 6, se presenta la distribución de la función de supervivencia en estadios avanzados en función del tratamiento administrado (cirugía o tratamiento organopreservador).

La tasa de SG de los pacientes con estadios avanzados que han sido tratados mediante cirugía ha sido del 58,6%, frente al 56,9% de los que han recibido tratamiento organopreservador. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la comparación ($p=0,156$).

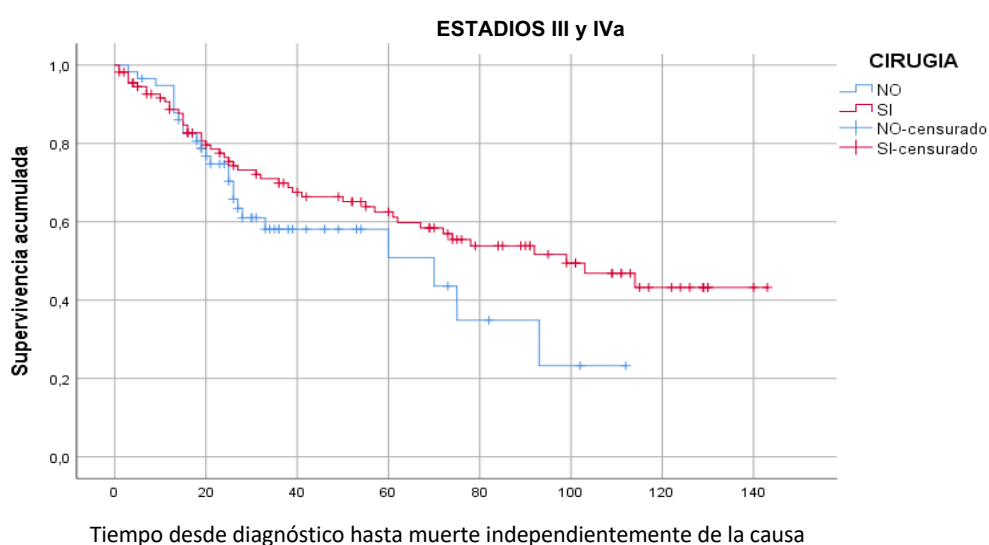
La supervivencia al año de seguimiento ha sido del 94,8% en los pacientes tratados con tratamiento organopreservador (quimiorradioterapia o radioterapia) frente al 90,6% de los pacientes tratados con cirugía.

A los dos años, la supervivencia registrada ha sido del 74,7% en los tratados con tratamiento organopreservador frente al 76,4% de los tratados con cirugía.

A los cinco años, la supervivencia registrada ha sido del 58,1% en los pacientes tratados con tratamiento organopreservador frente al 62,5% de los intervenidos quirúrgicamente.

Finalmente, a los diez años, este porcentaje se ha reducido hasta el 43,2% en el caso de los pacientes sometidos a cirugía.

Fig.6: Supervivencia global en estadios avanzados en función del tratamiento



Este mismo análisis ha sido realizado definiendo el tipo de tratamiento organopreservador llevado a cabo, como se muestra en la figura 7.

La tasa de SG ha sido del 58,6% en el caso de la cirugía, 70,5% en el caso de quimiorradioterapia y del 14,0% en el caso de radioterapia de intención radical. Se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la comparación radioterapia vs cirugía y radioterapia vs quimiorradioterapia ($p=0,00005$ en ambas comparaciones), no siendo así en el caso de la comparación quimiorradioterapia vs cirugía ($p=0,774$).

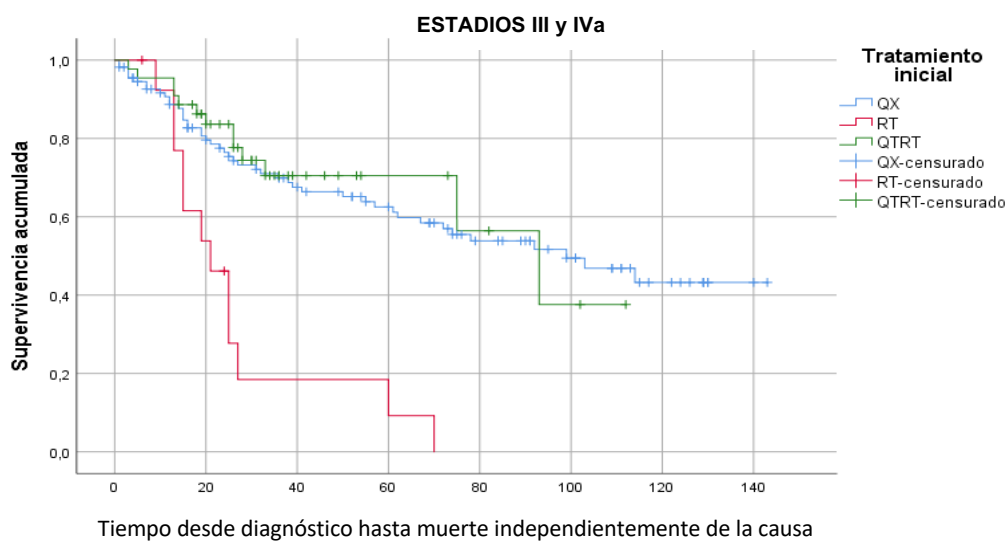
La supervivencia al año de seguimiento ha sido del 90,6% en los pacientes tratados con cirugía, del 90,9% en los tratados con quimiorradioterapia y del 92,3% en los pacientes que han recibido radioterapia de intención radical.

A los dos años, la supervivencia registrada ha sido del 76,4% en los pacientes tratados con cirugía, del 83,6% en el caso de los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 46,2% en el caso de los pacientes tratados con radioterapia.

A los cinco años, la supervivencia registrada ha sido del 62,5% en los pacientes intervenidos quirúrgicamente, del 70,5% en los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 9,0% en los radiados.

A los diez años, este porcentaje se ha reducido hasta el 43,2% en los pacientes tratados con cirugía y hasta el 0,0% en los tratados con radioterapia de intención radical.

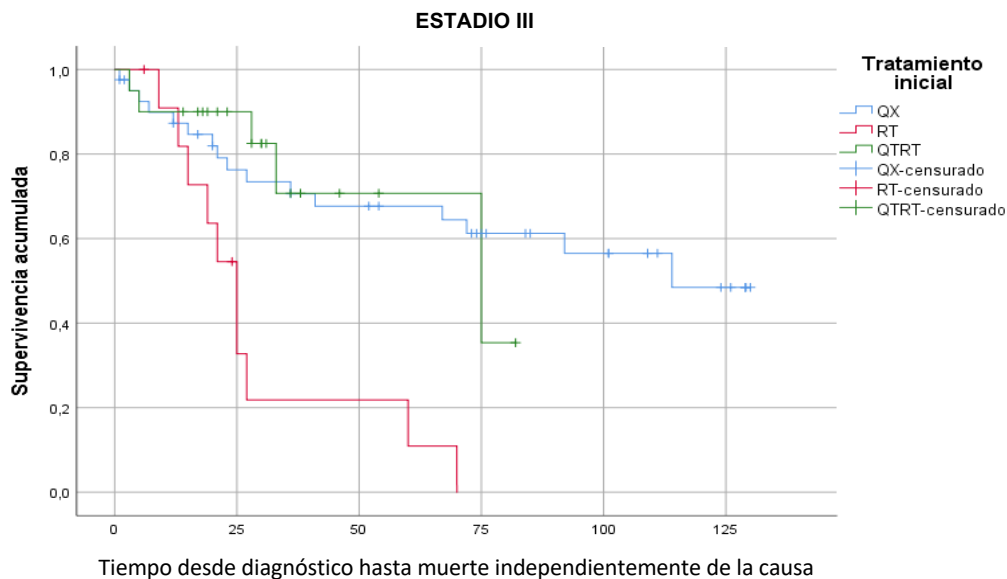
Fig.7: Supervivencia global en estadios avanzados en función del tratamiento



Se ha llevado a cabo un análisis independiente para el subgrupo de pacientes con estadios III. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas al comparar la SG de los pacientes sometidos a cirugía y aquellos sometidos a quimiorradioterapia ($p=0,950$). Sí han sido observadas diferencias estadísticamente significativas al comparar la SG de los pacientes sometidos a radioterapia frente a la cirugía ($p=0,00005$) y frente a la quimiorradioterapia ($p=0,001$).

De este modo se han obtenido unos resultados de SG del 90,9%, 54,5% y 10,9% al año, dos y cinco años de seguimiento en el caso de los pacientes tratado con radioterapia de intención radical. En el caso de la cirugía los resultados obtenidos han sido del 87,3%, 76,3% y 67,6%, respectivamente. En el caso de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia, estos resultados han sido del 90,0%, 90,0% y 70,7%, respectivamente.

Fig.8: Supervivencia global en estadios III en función del tratamiento



Tampoco han sido detectadas diferencias estadísticamente significativas en la comparación Cirugía vs Quimiorradioterapia ($p=0,712$) de los pacientes con estadios IV de forma independiente, obteniéndose unos valores del 89,4% y 78,1%, respectivamente, para el año y dos años de seguimiento en los pacientes sometidos a cirugía y del 91,7% y 78,9%, respectivamente, en los pacientes sometidos a quimiorradioterapia.

V.16.3. Supervivencia global de estadios T3/T4 en función del tratamiento.

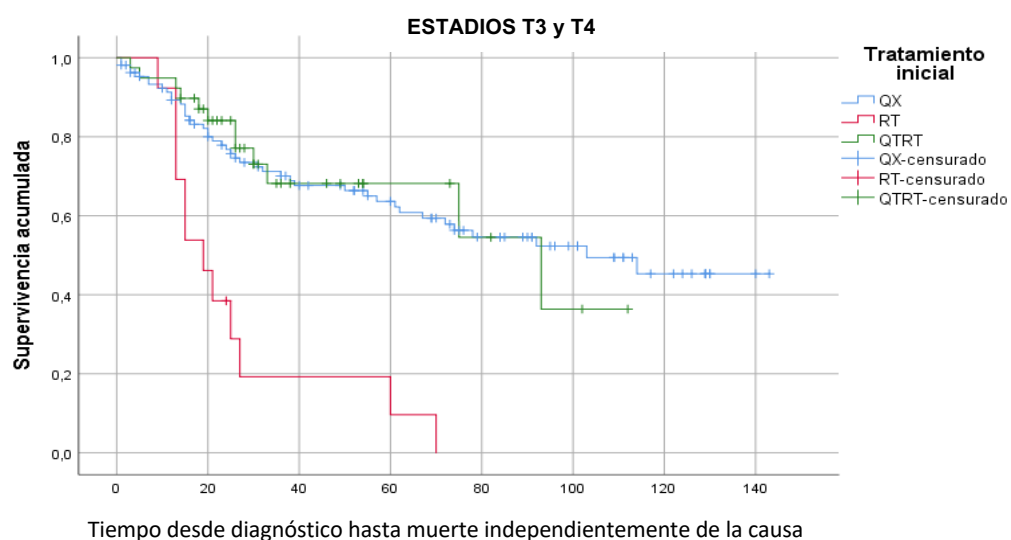
No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de supervivencia global al comparar el tratamiento quirúrgico y quimiorradioterápico en pacientes con estadios T avanzados. En cambio, sí se han detectado diferencias estadísticamente significativas al comparar la SG de los pacientes sometidos a radioterapia y la de los pacientes sometidos a cirugía o quimiorradioterapia ($p=0,00005$ en ambas comparaciones).

Se han obtenido valores de supervivencia del 89,3% al año de seguimiento, 76,8% a los dos años, 63,6% a los cinco años y 45,3% a los diez años de seguimiento en el caso de los pacientes intervenidos quirúrgicamente.

En el caso de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia, los valores obtenidos han sido del 92,3%, 84,1% y 68,2% para el año, dos años y cinco años, respectivamente.

En los pacientes sometidos a radioterapia, la supervivencia al año de seguimiento ha sido del 92,3%, siendo del 38,5% a los dos años y del 0,0% a los cinco años de seguimiento.

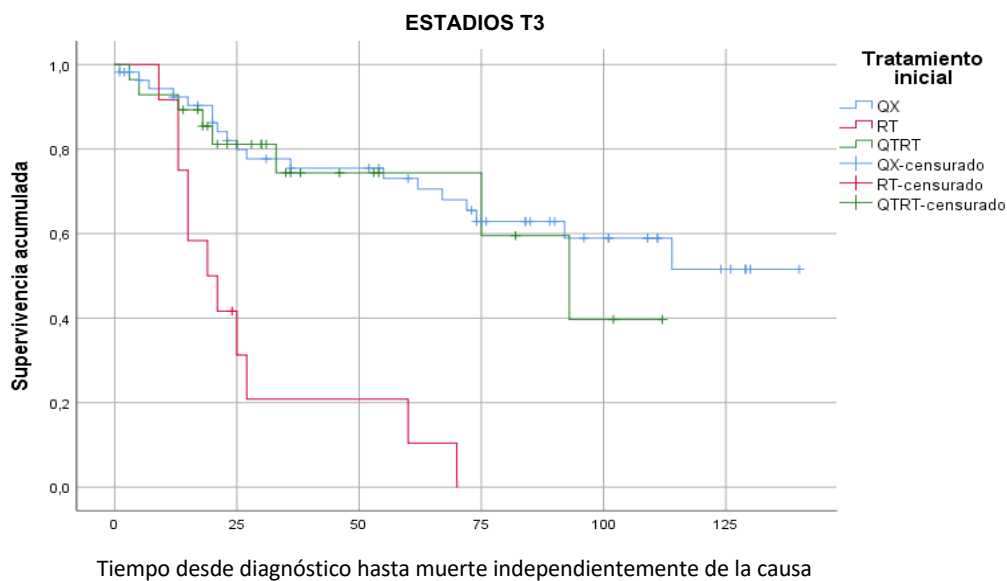
Fig.9: Supervivencia global en estadios T avanzados en función del tratamiento



En el análisis de SG de los pacientes con estadios T3 de forma independiente, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la SG de los pacientes sometidos a cirugía o quimiorradioterapia ($p=0,670$). Sí se han detectado en el caso de radioterapia frente a cirugía ($p=0,00005$) y frente a la administración de quimiorradioterapia ($p=0,00005$).

La tasa de supervivencia global al año de seguimiento ha sido del 92,3% en los pacientes intervenidos quirúrgicamente, 92,9% en los pacientes sometidos a quimiorradioterapia y 91,7% en los pacientes sometidos a radioterapia. A los dos años de seguimiento la supervivencia de los pacientes sometidos a radioterapia ha sido del 41,7% frente al 82,0% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente y frente al 81,1% de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia. A los cinco años de seguimiento se han obtenido valores de supervivencia del 73,0% en el caso de la cirugía, 74,4% en el caso de la quimiorradioterapia y 10,4% en el caso de la radioterapia.

Fig.10: Supervivencia global en estadios T3 en función del tratamiento



Tampoco se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia global de los pacientes sometidos a cirugía o quimiorradioterapia ($p=0,870$) de los pacientes con estadios T4, obteniéndose unos valores del 86,1% y 71,4% en los tratados con cirugía y del 90,9% y 68,2% en los tratados con quimiorradioterapia, al año y dos años de seguimiento, respectivamente.

V.16.4. Supervivencia global de estadios ganglionares iniciales y avanzados en función del tratamiento.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones entre las tres alternativas de tratamiento en los pacientes con estadios ganglionares iniciales (Cirugía vs Radioterapia: $p=0,190$; Cirugía vs Quimiorradioterapia: $p=0,870$; Radioterapia vs Quimiorradioterapia: $p=0,500$). Se han obtenido unos valores de SG al año de seguimiento del 92,5% en los tratados con cirugía, 93,3% con radioterapia y 91,7% con quimiorradioterapia. A los dos años de seguimiento estos valores correspondieron al 81,4%, 85,9% y 85,1%, respectivamente.

En el caso de los estadios ganglionares avanzados (N2-N3), no se han observado diferencias estadísticamente significativas al comparar la SG de los pacientes tratados con cirugía y la de los pacientes tratados con quimiorradioterapia ($p=0,060$). En este caso, se han obtenido unos valores de SG al año de seguimiento del 87,0% en los tratados con cirugía y 92,3% con quimiorradioterapia. A los dos años de seguimiento estos valores han correspondido al 71,3% y 72,9%, respectivamente.

V.16.5. Hipotéticos factores de riesgo de supervivencia global.

Se han estudiado mediante modelos univariantes, las hipotéticas variables que podrían actuar como factores de riesgo para la mortalidad global.

Como se observa en la tabla nº25, los pacientes mayores de 70 años han presentado un incremento del riesgo de fallecimiento independientemente de la causa de muerte en cualquier instante del seguimiento, con una HR=2,37 [IC95% (1,57; 3,40); p=0,00005].

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la SG de los pacientes respecto al sexo, consumo de tabaco, consumo de alcohol o consumo de drogas por vía parenteral.

Tabla nº25. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad global. Variables epidemiológicas.			
VARIABLES	HR	IC 95%	P
Edad			
- <=70	1		
- >70	2,37	1,57; 3,40	0,00005
Sexo			
- Hombre	1		
- Mujer	0,68	0,33; 1,40	0,303
Tabaco			
- No	1		
- Sí	1,54	0,68; 3,51	0,302
Alcohol			
- No	1		
- Sí	1,37	0,95; 1,97	0,093
ADVP			
- No	1		
- Sí	0,52	0,17; 1,65	0,270

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral.

El estadiaje tumoral se ha establecido como factor de riesgo, de modo que los pacientes con estadios T3 y T4 han presentado 1,53 veces más probabilidades de fallecer en cualquier instante del seguimiento que los pacientes con estadios T1 y T2 (HR=1,53 [IC95% (1,05; 2,21); p=0,026]). El riesgo en el caso de los estadios N2 y N3 ha sido 1,66 veces superior respecto a los

pacientes con estadios N0 y N1 (HR=1,66 [IC95% (1,08; 2,53); p=0,020]). Finalmente, el riesgo de fallecimiento ha sido 2,01 veces superior para estadios III y IV respecto a I y II en cualquier instante del seguimiento (HR=2,01 [IC95% (1,35; 2,98); p=0,001]).

Tabla nº26. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad global. Características tumorales del tumor primario.			
VARIABLES	HR	IC 95%	P
T agrupado			
- 1 y 2	1		
- 3 y 4	1,53	1,05; 2,21	0,026
N agrupado			
- N0 y N1	1		
- N2 y N3	1,66	1,08; 2,53	0,020
Estadajes iniciales-avanzados			
- I y II	0		
- III y IV	2,01	1,35; 2,98	0,001

T: Estadio tumoral local; N: Estadio tumoral ganglionar.

Tal como muestra la tabla nº27, no se han observado diferencias estadísticamente significativas respecto al tratamiento oncológico inicial administrado.

Tabla nº27. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad global. Tratamiento del tumor primario.			
VARIABLES	HR	IC 95%	P
Tratamiento inicial			
- Cirugía	1		
- Radioterapia	1,36	0,86; 2,13	0,187
- Quimiorradioterapia	1,34	0,79; 2,97	0,280
Cirugía			
- No	1		
- Sí	0,74	0,50; 1,9	0,127
Quimiorradioterapia			
- No	1		
- Sí	1,79	0,70; 1,98	0,535

El desarrollo de recidiva ha aumentado significativamente el riesgo de fallecimiento en cualquier instante del seguimiento, con una HR=2,41[IC95% (1,67; 3,49); p=0,00005], siendo muy superior en el caso de recidiva regional, con una HR=4,38[IC95% (2,89; 6,63); p=0,00005]. Además, la administración de quimioterapia de rescate se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de fallecimiento en cualquier instante del seguimiento, con una HR=2,79[IC95% (1,71; 4,59); p=0,00005] (tabla nº28)

Tabla nº28. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad global. Recidiva y tratamiento de rescate			
VARIABLES	\widehat{HR}	IC 95%	P
Recidiva			
- No	1		
- Sí	2,41	1,67; 3,49	0,00005
Recidiva local			
- No	1		
- Sí	1,99	1,37; 2,88	0,00005
Recidiva regional			
- No	1		
- Sí	4,38	2,89; 6,63	0,00005
Quimioterapia rescate			
- No	1		
- Sí	2,79	1,71; 4,59	0,00005
Radioterapia rescate			
- No	1		
- Sí	1,03	0,62; 1,70	0,914

El mantenimiento de la funcionalidad laríngea tras la administración de radioterapia se ha establecido como factor protector, con una HR=0,37 [IC95% (0,20; 0,66); p=0,001].

Tabla nº29. Análisis univariante de factores de riesgo para la mortalidad global. Funcionalidad			
VARIABLES	\widehat{HR}	IC 95%	P
Funcionalidad post-radioterapia			
- No	1		
- Sí	0,37	0,20; 0,66	0,001

V.16.6. Modelo final de supervivencia global.

En la tabla n°30 se presenta un modelo de riesgo multivariante para la SG de los pacientes, en el que se valora la relación entre el tiempo hasta que se produce el fallecimiento del paciente independientemente de la causa de muerte y cada una de las variables incluidas, controlando por el resto de variables.

Los pacientes con edad superior a 70 años han presentado 4,23 veces más probabilidades de fallecer en cualquier instante del seguimiento (HR=4,23 [IC95% (2,14;8,34); p=0,00005]). Del mismo modo, el desarrollo de recidiva regional y la administración de quimioterapia de rescate se ha asociado con un aumento significativo de las probabilidades de fallecer en cualquier instante del seguimiento independientemente de la causa de muerte, obteniéndose una HR=3,48 [IC95% (1,62;7,50); p=0,001] para el desarrollo de recidiva regional y una HR=3,09 [IC95% (1,20;7,98); p=0,020] para la administración de quimioterapia de rescate.

En cambio, la preservación de la funcionalidad laríngea post-radioterapia se ha relacionado con una disminución de las probabilidades de fallecimiento en cualquier instante del seguimiento, independientemente de la causa de muerte, del 55%, presentando una HR=0,45 [IC95% (0,23;0,87); p=0,017].

Tabla n°30. Modelo de supervivencia global.			
VARIABLES	HR	IC 95%	p
Estadaje			
- I y II	1		
- III y IV	3,07	1,57;5,99	0,001
Edad			
- ≤70	1		
- >70	4,23	2,14;8,34	0,00005
Recidiva regional			
- No	1		
- Sí	3,48	1,62;7,50	0,001
Funcionalidad post-radioterapia			
- No	1		
- Sí	0,45	0,23;0,87	0,017
Quimioterapia rescate			
- No	1		
- Sí	3,09	1,20;7,98	0,020

V.17. Supervivencia libre de enfermedad (SLE).

V.17.1. Supervivencia libre de enfermedad de estadios iniciales (I y II) en función del tratamiento.

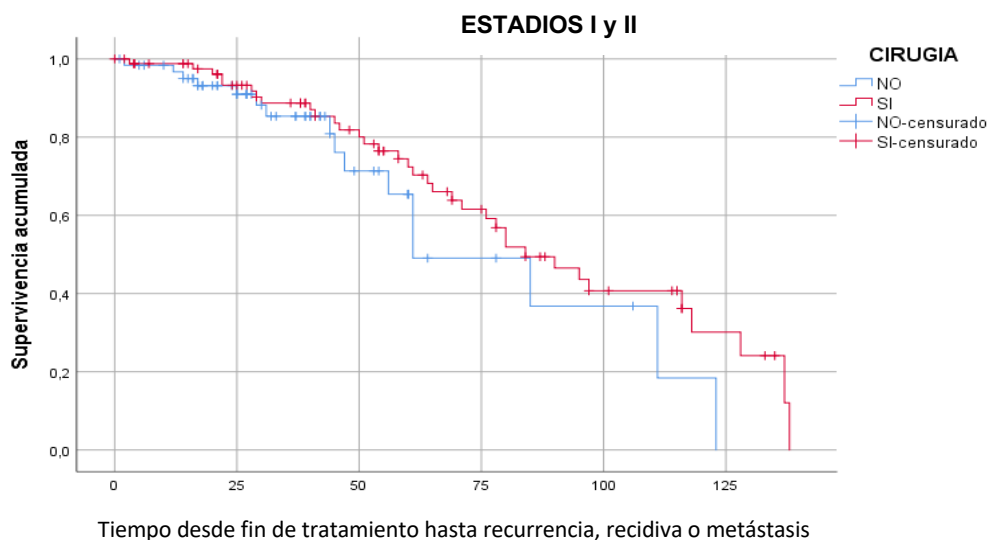
En la figura 11 se muestra la distribución de SLE en pacientes con estadios iniciales en función del tratamiento recibido. La variable dependiente, tiempo hasta que se produce una recidiva, recurrencia o metástasis, se predice por la variable independiente, tipo de tratamiento.

La tasa obtenida de SLE de los pacientes tratados con radioterapia ha sido del 74,6%, en el caso de los pacientes tratados con cirugía la cifra obtenida ha sido del 58,3%. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la SLE en función del tratamiento recibido ($p=0,208$).

El 50% de los pacientes que han recibido cirugía como tratamiento de elección han recidivado a los 84 (58; 128) meses o antes. En el caso de la radioterapia, el 50% de los pacientes han presentado una recidiva a los 61 (47; 111) meses o antes.

Los pacientes tratados con cirugía han presentado una tasa de SLE del 98,0% al año de seguimiento, del 93,3% a los dos años, del 72,4% a los cinco años y finalmente del 30,1% a los diez años de seguimiento. En el caso de los pacientes que han recibido radioterapia los resultados obtenidos han sido del 96,7%, 90,9%, 49,0% y 10,2%, respectivamente.

Fig.11: Supervivencia libre de enfermedad en estadios iniciales en función del tratamiento



V.17.2. Supervivencia libre de enfermedad de estadios avanzados (III y IVa) en función del tratamiento.

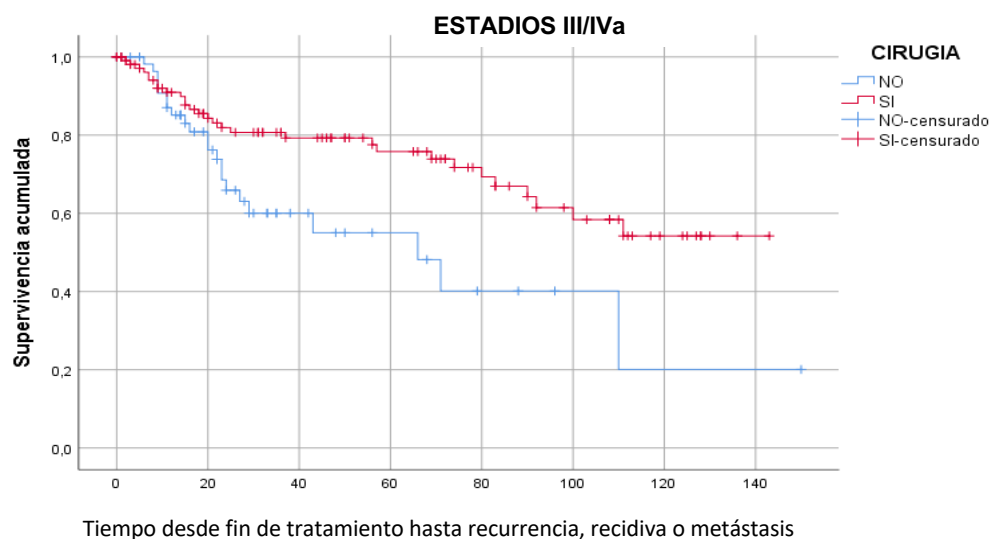
En la figura 12 se muestra la distribución de SLE en pacientes con estadios avanzados (III y IVa) en función del tratamiento recibido.

En el caso de los pacientes con estadios tumorales avanzados, la cirugía se ha asociado significativamente a una mayor supervivencia libre de enfermedad ($p=0,009$).

La tasa obtenida de SLE del grupo no quirúrgico ha sido del 62,1%, en el caso de los pacientes tratados con cirugía la cifra obtenida ha sido del 73,9%.

Los pacientes tratados con cirugía han presentado una tasa de SLE del 90,9% al año de seguimiento, del 81,9% a los dos años, del 77,8% a los cinco años y finalmente del 54,2% a los diez años de seguimiento. En el caso de los pacientes con estadios avanzados que no han recibido cirugía, los resultados obtenidos han sido del 85,1%, 65,9%, 48,2% y 20,0% para el año, dos, cinco y diez años de seguimiento respectivamente.

Fig.12: Supervivencia libre de enfermedad en estadios avanzados en función del tratamiento



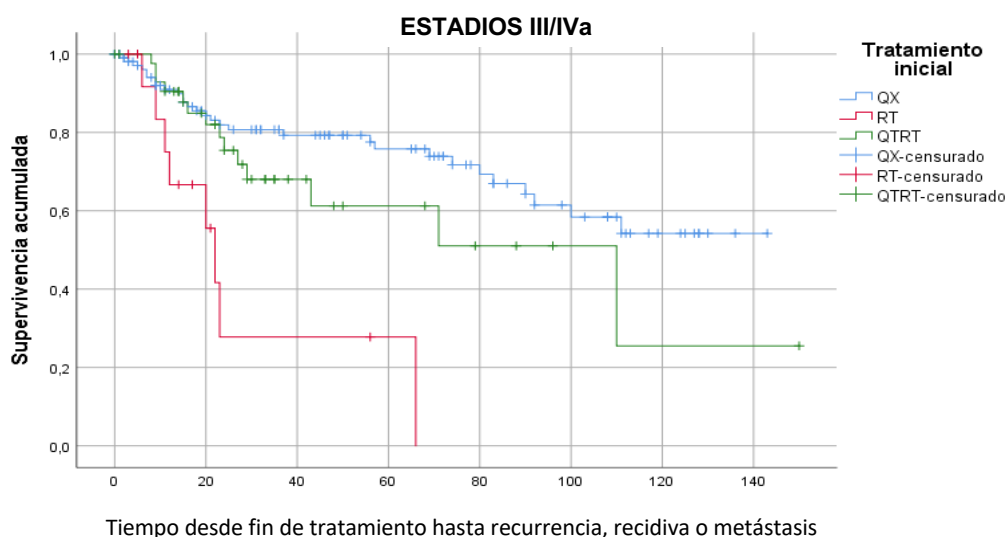
Este mismo análisis ha sido realizado para valorar las tres alternativas de tratamiento, cirugía, radioterapia o quimiorradioterapia. Los pacientes sometidos a cirugía han presentado una tasa de SLE del 73,9%, 68,2% en el caso de quimiorradioterapia y 42,9% en el caso de radioterapia. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la administración de radioterapia frente a otras alternativas de tratamiento (radioterapia vs cirugía: $p=0,00005$; radioterapia vs quimiorradioterapia: $p=0,004$). En cambio, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de quimiorradioterapia o la realización de cirugía ($p=0,145$).

La supervivencia al año de seguimiento ha sido del 90,9% en los pacientes tratados con cirugía, del 90,5% en los tratados con quimiorradioterapia y del 66,7% en los pacientes que han recibido radioterapia de intención radical.

A los dos años, la supervivencia registrada ha sido del 81,9% en los pacientes tratados con cirugía, del 75,4% en el caso de los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 41,7% en el caso de los pacientes tratados con radioterapia.

A los cinco años, la supervivencia registrada ha sido del 75,8% en los pacientes intervenidos quirúrgicamente, del 61,2% en los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 0,0% en el caso de radioterapia de intención radical. Finalmente, a los diez años de seguimiento este porcentaje se ha reducido hasta el 54,2% en el grupo quirúrgico y 25,5% en los tratados con quimiorradioterapia.

Fig.13: Supervivencia libre de enfermedad en estadios avanzados en función del tratamiento

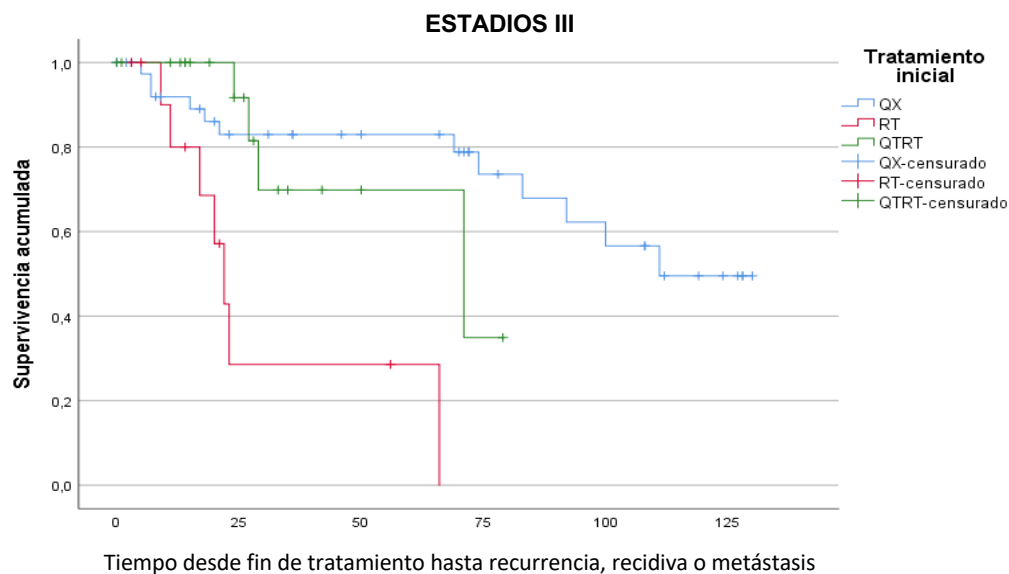


Se ha llevado a cabo un análisis independiente de la SLE de los pacientes con estadios III en función del tratamiento administrado (cirugía, quimiorradioterapia, radioterapia de intención radical). No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de SLE de los pacientes sometidos a cirugía y aquellos que han recibido quimiorradioterapia ($p=0,463$). En cambio, sí se han observado diferencias significativas entre los pacientes sometidos a cirugía y aquellos que han recibido radioterapia ($p=0,00005$) y entre estos últimos y los que han recibido quimiorradioterapia ($p=0,002$).

El 50% de los pacientes sometidos a cirugía han presentado una recidiva a los 111 (57; 127) meses o antes, esto ha sucedido a los 71 (24; 110) meses o antes en el caso de los pacientes a los que se le ha administrado quimiorradioterapia y a los 22 (11; 30) meses o antes en los pacientes sometidos a radioterapia de intención radical.

En los pacientes sometidos a cirugía se ha obtenido una tasa de SLE del 91,9% al año de seguimiento y del 83,0% a los dos años de seguimiento, tasa que se ha mantenido hasta los cinco años de seguimiento. En el caso de los pacientes que han recibido quimiorradioterapia, la tasa obtenida ha correspondido al 91,7%, 91,7% y 69,8%, respectivamente. Finalmente, en los pacientes sometidos a radioterapia de intención radical, la tasa de SLE obtenida ha correspondido al 80,0% al año de seguimiento y 28,6% a los dos años de seguimiento, manteniéndose dicho porcentaje hasta los cinco años de seguimiento.

Fig.14: Supervivencia libre de enfermedad en estadios III en función del tratamiento



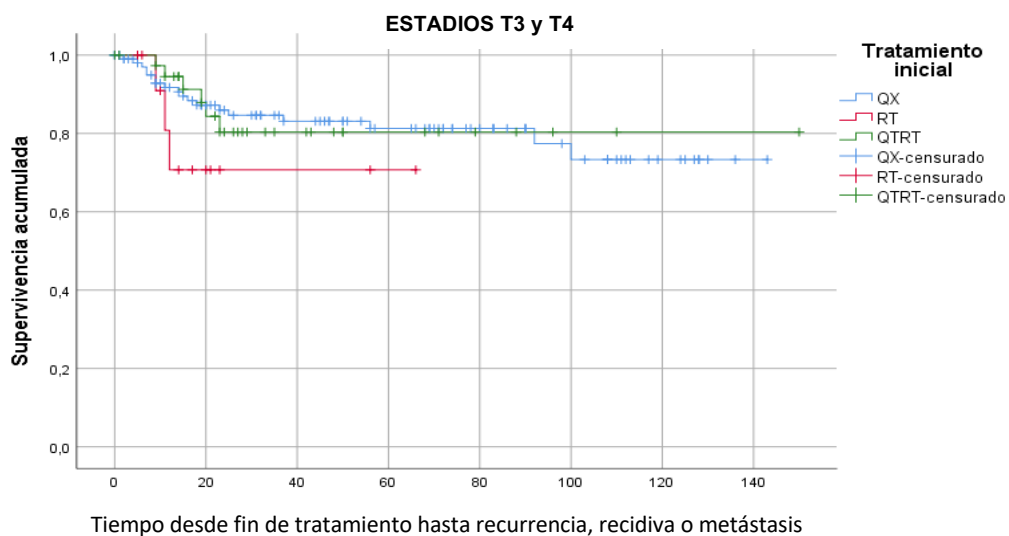
Así mismo, se ha analizado de forma independiente el subgrupo de pacientes con estadios IV. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sometidos a cirugía y aquellos sometidos a quimiorradioterapia ($p=0,140$). Se ha obtenido una tasa de SLE del 90,4% y 81,3%, respectivamente al año y dos años de seguimiento en el caso de la cirugía y del 83,3% y 64,8% en los tratados con quimiorradioterapia.

V.17.3. Supervivencia libre de enfermedad de estadios T3/T4a en función del tratamiento.

En el caso de los pacientes con un estadio tumoral local avanzado (estadios T3 o T4a), se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el caso de radioterapia frente a cirugía ($p=0,00005$) y frente a quimiorradioterapia ($p=0,008$), no siendo así en la comparación de los pacientes tratados con quimiorradioterapia respecto a cirugía ($p=0,192$). La tasa de SLE en los pacientes sometidos a cirugía ha sido del 73,8%, 69,2% en el caso de quimiorradioterapia y 46,2% en el caso de radioterapia.

En el caso de la cirugía, se ha obtenido una SLE del 90,7%, 81,3%, 76,2% y 53,6% al año, dos, cinco y diez años de seguimiento, respectivamente. En los pacientes tratados con quimiorradioterapia, la tasa de SLE ha sido del 91,9%, 78,1%, 62,4% y 26%, respectivamente. Finalmente, en el caso de la radioterapia, estos valores han correspondido al 64,8% al año y 34,6% a los dos años, manteniéndose dicho porcentaje hasta los cinco años de seguimiento.

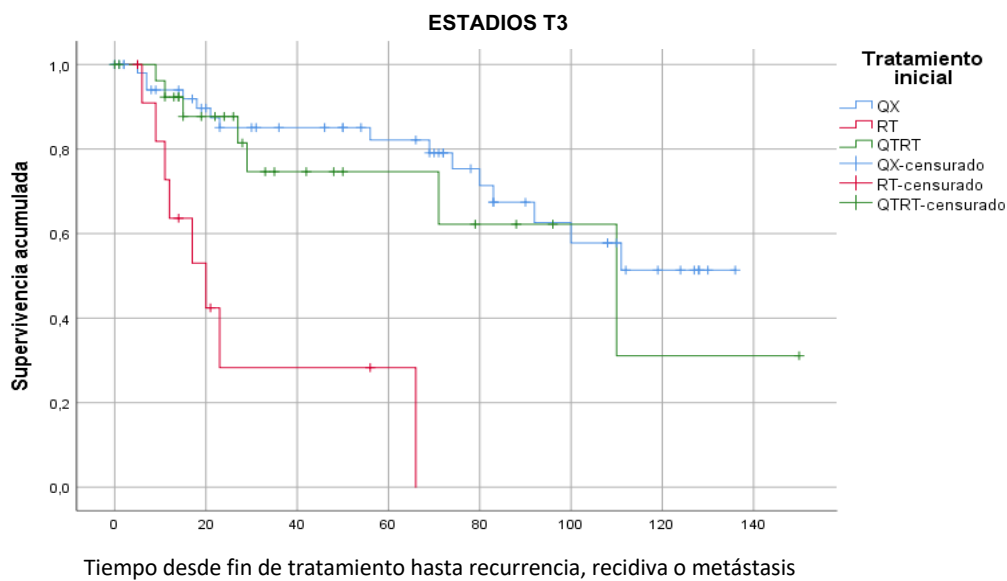
Fig.15: Supervivencia libre de enfermedad en estadios T3/T4a en función del tratamiento



El análisis independiente de pacientes con estadios T3, muestra una ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los sometidos a cirugía y los pacientes que han recibido quimiorradioterapia ($p=0,447$). En cambio, sí se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de SLE de los pacientes sometidos a radioterapia frente a la de los pacientes sometidos a cirugía ($p=0,00005$) y frente a la de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia ($p=0,001$).

En los pacientes sometidos a cirugía, la tasa de SLE al año de seguimiento ha sido del 94,0%, del 85,1% a los dos años y del 82,1% a los cinco años de seguimiento. En el caso de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia, los valores obtenidos han sido del 92,3%, 87,7% y 74,6%, respectivamente. En los pacientes que han recibido radioterapia de intención radical la tasa de SLE obtenida al año de seguimiento ha sido del 63,6%, a los dos años de seguimiento este valor ha sido del 28,3%, manteniéndose hasta los cinco años de seguimiento.

Fig.16: Supervivencia libre de enfermedad en estadios T3 en función del tratamiento



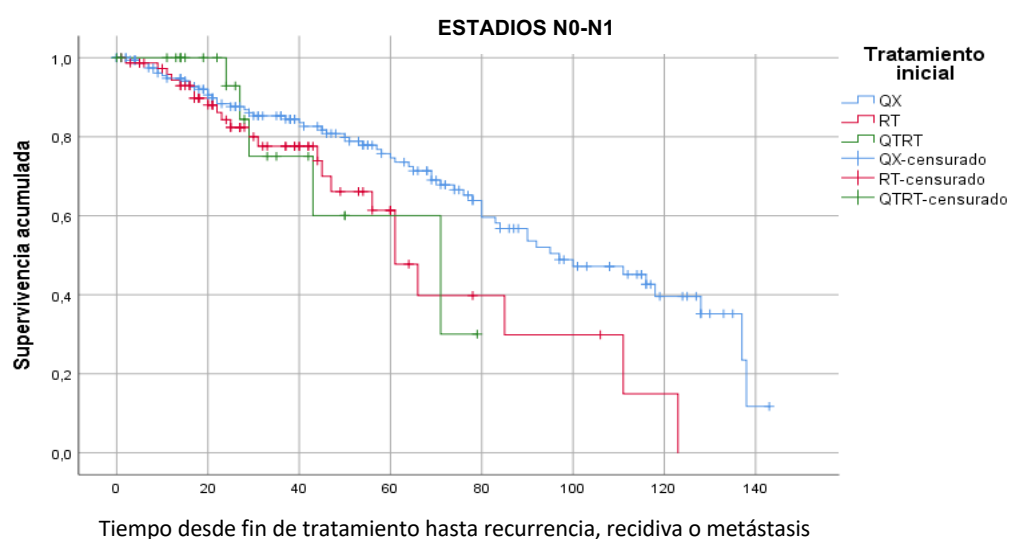
En los pacientes con estadios T4, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la comparación de cirugía y quimiorradioterapia ($p=0,173$). La tasa de SLE obtenida en los pacientes tratados con cirugía ha sido del 87,2% al año y 80,0% a los dos años de seguimiento, correspondiendo estos valores al 90,9% y 56,6%, respectivamente en los tratados con quimiorradioterapia.

V.17.4. Supervivencia libre de enfermedad de estadios ganglionares iniciales y avanzados en función del tratamiento.

Se ha realizado un análisis independiente de la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con estadios ganglionares N0-N1.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones (Cirugía vs Quimiorradioterapia: $p=0,339$; Radioterapia vs Cirugía: $p=0,018$; Radioterapia vs Quimiorradioterapia: $p=0,879$). En el caso de los pacientes sometidos a cirugía, se han obtenido unos valores de SLE al año, dos años y cinco años, del 94,8%, 88,4% y 75,7%, respectivamente. En los pacientes que reciben quimiorradioterapia, estos valores han correspondido al 100,0%, 92,9% y 60,0%, respectivamente. Finalmente, en los pacientes sometidos a radioterapia de intención radical, estos valores han correspondido al 94,4%, 84,3% y 61,4%, respectivamente.

Fig.17: Supervivencia libre de enfermedad de estadios ganglionares iniciales en función del tratamiento



No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de SLE de los pacientes con estadios ganglionares avanzados sometidos a cirugía y aquellos sometidos a quimiorradioterapia ($p=0,234$). Al año y dos años de seguimiento, se han obtenido unos valores del 89,6% y 76,3%, respectivamente, en los pacientes tratados con terapia quirúrgica. En el caso de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia, estos valores han correspondido al 80,3% y 59,6%, respectivamente.

V.17.5. Hipotéticos factores de riesgo de supervivencia libre de enfermedad.

A continuación, se muestran distintos análisis univariantes para identificar hipotéticas variables predictoras de la supervivencia libre de enfermedad.

La tabla nº31 presenta un análisis univariante de factores de riesgo (variables epidemiológicas) para desarrollar una recidiva, recurrencia o metástasis. Como puede observarse, el consumo de alcohol se ha asociado con un incremento del riesgo de presentar recidiva en cualquier instante del seguimiento con una HR=1,61 [IC95% (1,10; 2,37); p=0,015].

Tabla nº31. Análisis univariante de factores de riesgo para el desarrollo de recidiva, recurrencia o metástasis. Variables epidemiológicas			
VARIABLES	HR	IC 95 %	p
Edad	1,53	0,97; 2,42	0,067
Sexo			
- Hombre	1		
- Mujer	1,02	0,54; 1,91	0,955
Tabaco			
- No	1		
- Sí	1,11	0,51; 2,39	0,790
Alcohol			
- No	1		
- Sí	1,61	1,10; 2,37	0,015
ADVP			
- No	1		
- Sí	1,34	0,59; 3,07	0,484

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral.

La supervivencia libre de enfermedad de los pacientes incluidos en el estudio no se ha visto influenciada por las características tumorales del tumor primario (tabla nº32).

Tabla nº32. Análisis univariante de factores de riesgo para el desarrollo de recidiva, recurrencia o metástasis. Características tumorales del tumor primario.			
VARIABLES	HR	IC 95 %	p
T agrupado	1		
- 1 y 2	0,86	0,58; 1,23	0,430
- 3 y 4			
N agrupado	1		
- N0 y N1	1,71	0,72; 1,91	0,526
- N2 y N3			
Estadios iniciales-avanzados	1		
- I y II	0,95	0,65; 1,40	0,813
- III y IV			
Localización	1		
- Supraglotis	0,75	0,79; 1,79	0,401
- Región glótica			
AP	1		
- G1	1,02	0,66; 1,56	0,937
- G2	0,85	0,48; 1,51	0,580
- G3			

T: Estadio tumoral local; N: Estadio tumoral ganglionar; AP: Anatomía patológica; G1: Bien diferenciado; G2: Moderadamente diferenciado; G3: Poco diferenciado.

Los pacientes tratados con cirugía han presentado una probabilidad de desarrollar una recidiva en cualquier instante del seguimiento un 39% menor que aquellos pacientes que han recibido otro tipo de tratamiento, como puede observarse en la tabla nº33, obteniendo un valor de HR=0,61 [IC95% (0,40; 0,91); p=0,015].

Del mismo modo, la probabilidad de desarrollar recidiva tumoral en cualquier instante del seguimiento ha sido un 54% menor en los pacientes que, tras ser intervenidos quirúrgicamente, han recibido radioterapia complementaria (HR=0,46 [IC95% (0,26; 0,80); p=0,006]) (tabla nº33).

Tabla nº33. Análisis univariante de factores de riesgo para el desarrollo de recidiva, recurrencia o metástasis. Tratamiento del tumor primario.

VARIABLES	\widehat{HR}	IC 95 %	p
Cirugía	1		
- No	0,61	0,40; 0,91	0,015
- Sí			
RT radical	1		
- No	1,42	0,88; 2,28	0,152
- Sí			
QT radical	1		
- No	1,40	0,83; 2,37	0,206
- Sí			
RT complementaria	1		
- No	0,46	0,26; 0,80	0,006
- Sí			
QT complementaria	1		
- No	0,376	0,12; 1,19	0,096
- Sí			
Tipo Radioterapia	1		
- Normofraccionamiento	0,92	0,57; 1,48	0,724
- Hipofraccionamiento			
Tiempo de demora tratamiento inicial	1,00	0,99; 1,00	0,315

QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia.

V.17.6. Modelo final de supervivencia libre de enfermedad.

La tabla nº34 muestra un análisis multivariante de los factores de riesgo para la SLE del cáncer de laringe.

Puede observarse como independientemente del resto de factores mostrados en la tabla, la probabilidad de desarrollar recidiva en cualquier instante del seguimiento ha sido un 81% superior en los pacientes con edad superior a 70 años (HR=1,81 [IC95% (1,13; 2,90); p=0,013]).

Los pacientes consumidores de alcohol en cantidades al menos moderadas, han presentado una probabilidad de desarrollar recidiva en cualquier instante del seguimiento un 77% mayor que aquellos no consumidores (HR=1,77 [IC95% (1,20; 2,63); p=0,004]).

En cambio, la administración de radioterapia complementaria tras tratamiento quirúrgico se ha asociado con una disminución de las probabilidades de recidiva en cualquier instante del seguimiento del 56% (HR= 0,44 [IC95% (0,25; 0,78); p=0,005]), independientemente del resto de factores mostrados en la tabla.

Tabla nº34. Modelo de supervivencia libre de enfermedad			
VARIABLES	HR	IC 95%	p
Edad			
- ≤70	1		
- >70	1,81	1,13; 2,90	0,013
Consumo alcohol			
- No	1		
- Sí	1,77	1,20; 2,63	0,004
Radioterapia complementaria			
- No	1		
- Sí	0,44	0,25; 0,78	0,005

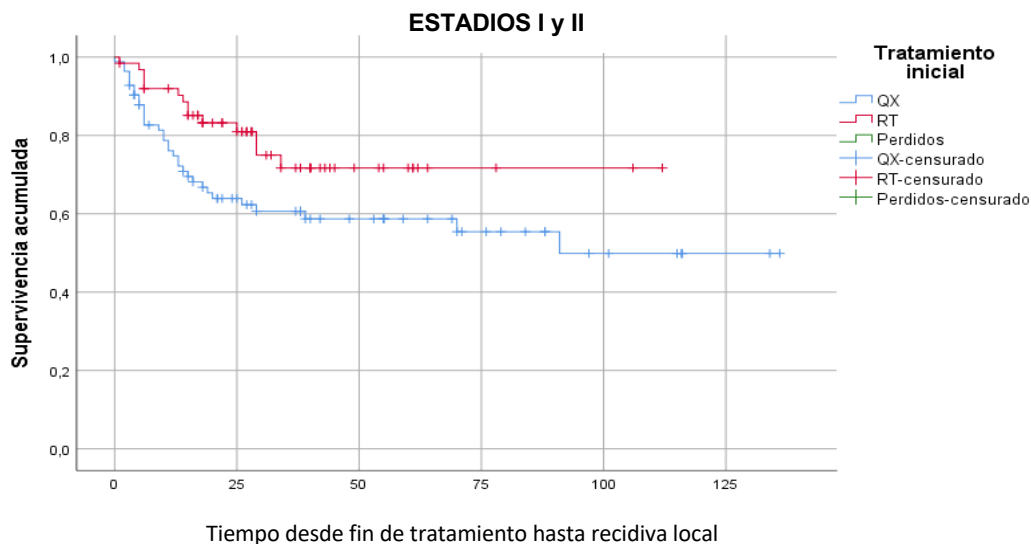
V.18. Tasa de control local (CL)

V.18.1. Tasa de control local en estadios iniciales (I y II) en función del tratamiento.

Se ha obtenido una tasa de control local del 77,8% en los pacientes tratados con radioterapia frente al 60,2% de los pacientes tratados mediante cirugía, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,037$).

Al año de seguimiento, la tasa de CL obtenida ha sido del 74,8% en los pacientes tratados con cirugía y del 90,3% en los pacientes radiados. A los dos años de seguimiento, se han obtenido valores del 63,9% en los intervenidos quirúrgicamente frente al 83,2% de los tratados con radioterapia. A los cinco años, estos valores han sido del 58,7% en los tratados con cirugía y del 71,7% en los que recibieron radioterapia. A los diez años de seguimiento el control local de los pacientes tratados con cirugía ha sido del 49,9%.

Fig.18. Tasa de control local en función del tratamiento en estadios iniciales



V.18.2. Tasa de control local en estadios avanzados (III y IVa) en función del tratamiento.

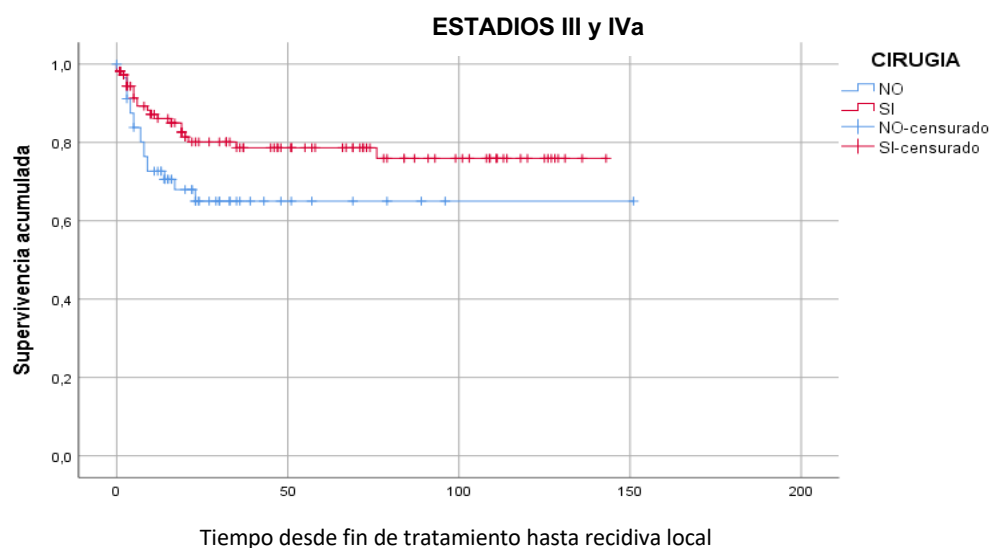
Se han obtenido unos valores de control local del 69,0% en los pacientes tratados con terapia organopreservadora frente al 81,1% de los pacientes tratados mediante cirugía, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,048$).

Al año de seguimiento, la tasa de CL obtenida ha sido del 86,1% en los pacientes tratados con cirugía y del 72,7% en los pacientes tratados con terapia organopreservadora.

A los dos años de seguimiento, se han obtenido valores del 80,1% en los intervenidos quirúrgicamente frente al 65,0% de los tratados con terapia organopreservadora, manteniéndose este último porcentaje a lo largo de todo el seguimiento.

A los cinco años, se ha obtenido una tasa de CL del 78,6% en los tratados con cirugía, descendiendo hasta el 75,9% a los diez años de seguimiento.

Fig.19: Tasa de control local en estadios avanzados en función del tratamiento



Se ha realizado este mismo análisis para las distintas opciones de tratamiento organopresevador.

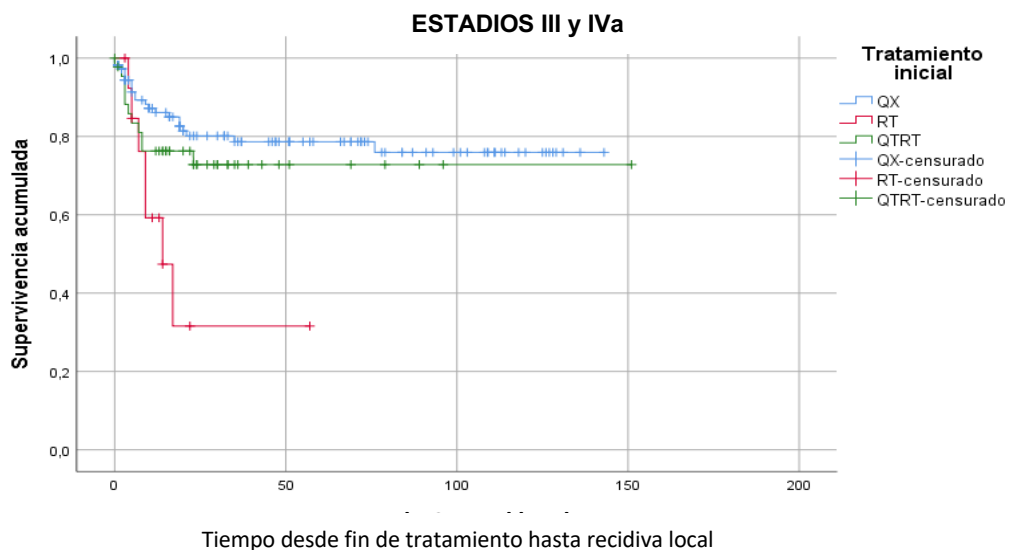
De este modo, el valor obtenido de CL en el caso de la cirugía ha sido del 81,1%, 50,0% en el caso de radioterapia de intención radical y 75,0% en el caso de quimiorradioterapia. Se ha obtenido diferenciación estadística al comparar la tasa de CL de la radioterapia frente a la cirugía($p=0,001$), no siendo así al compararla con quimiorradioterapia ($p=0,039$). Tampoco se han detectado diferencias estadísticamente significativas al comparar la cirugía frente a la quimiorradioterapia ($p=0,331$)

Los valores de CL obtenidos al año de seguimiento han sido de 86,1% en el caso de la cirugía, 59,2% en el caso de la radioterapia y 76,3% en el caso de quimiorradioterapia.

A los dos años, los valores obtenidos han sido del 80,1%, 31,6% y 72,8% para la cirugía, radioterapia y quimiorradioterapia respectivamente.

A los cinco años, los valores obtenidos han sido del 80,1% en el caso de la cirugía y 72,8% en el caso de quimiorradioterapia, descendiendo hasta el 75,9% en el caso de la cirugía y manteniéndose el 72,8% en el caso de quimiorradioterapia a los diez años de seguimiento.

Fig.20: Tasa de control local en estadios avanzados en función del tratamiento



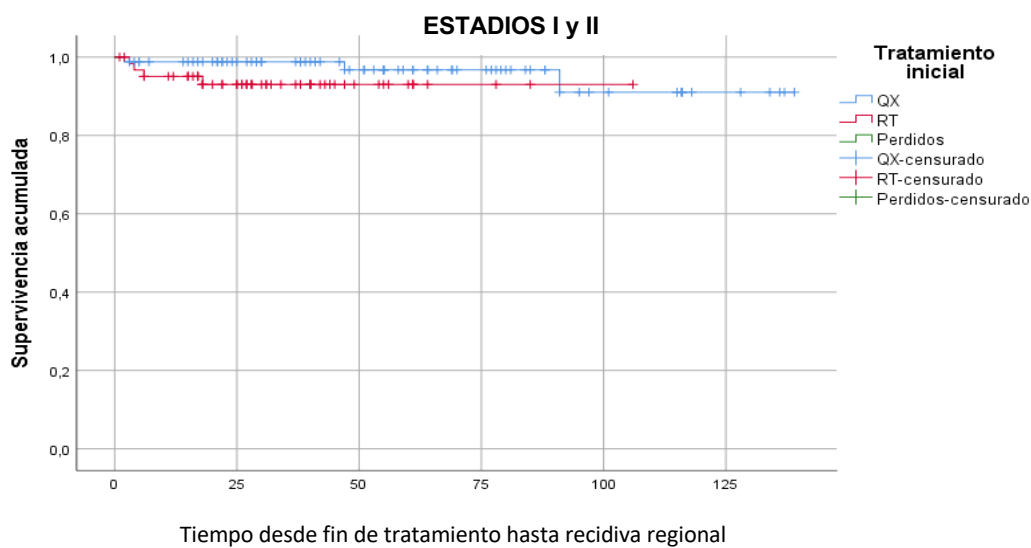
V.19. Tasa de control regional (CR)

V.19.1. Tasa de control regional en estadios iniciales (I y II).

Se ha obtenido una tasa de CR del 93,7% en los pacientes tratados con radioterapia frente al 96,4% de los pacientes tratados mediante cirugía, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,173$).

Al año de seguimiento, la tasa de CR obtenida ha sido del 98,8% en los pacientes tratados con cirugía y del 95,1% en los pacientes radiados. A los dos años de seguimiento, se han obtenido valores del 98,8% en los intervenidos quirúrgicamente frente al 93,0% de los radiados. A los cinco años, estos valores han sido del 96,7% en los tratados con cirugía y del 93,0% en los radiados. A los diez años de seguimiento el control local de los pacientes tratados con cirugía ha sido del 91,0%.

Fig.21: Tasa de control regional en estadios iniciales en función del tratamiento



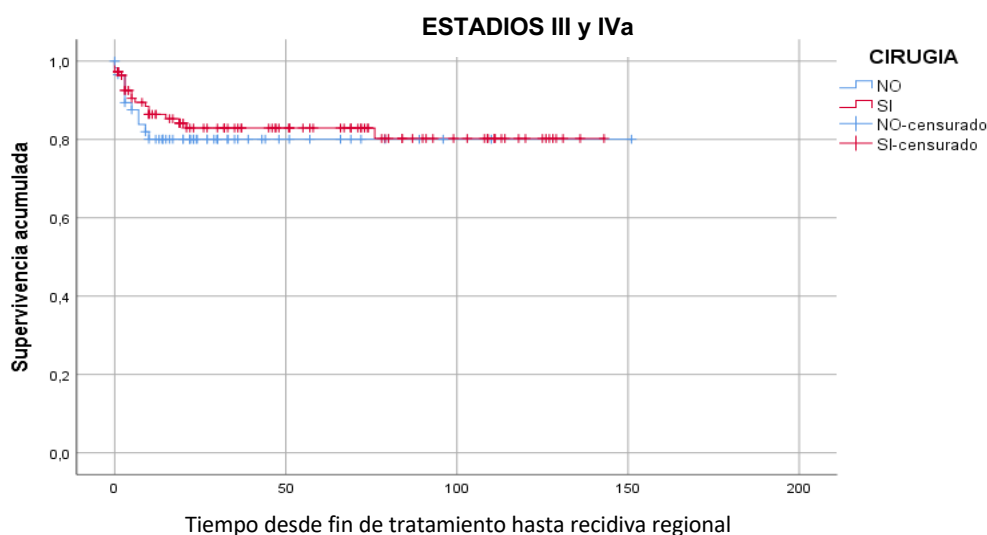
V.19.2. Tasa de control regional en estadios avanzados (III y IVa).

Se han obtenido unos valores de CR del 81,0% en los pacientes tratados con tratamiento organopreservador frente al 83,8% de los pacientes tratados mediante cirugía, siendo estas diferencias no estadísticamente significativas ($p=0,604$).

La tasa de CR para los pacientes tratados con tratamiento organopreservador ha sido del 80,1% tanto al año, como a los dos, cinco y diez años de seguimiento.

En el caso de los pacientes intervenidos quirúrgicamente, la tasa obtenida ha sido del 86,4% al año de seguimiento, 82,9% a los dos y cinco años de seguimiento y del 80,2% a los diez años de seguimiento.

Fig.22: Tasa de control regional en estadios avanzados en función del tratamiento



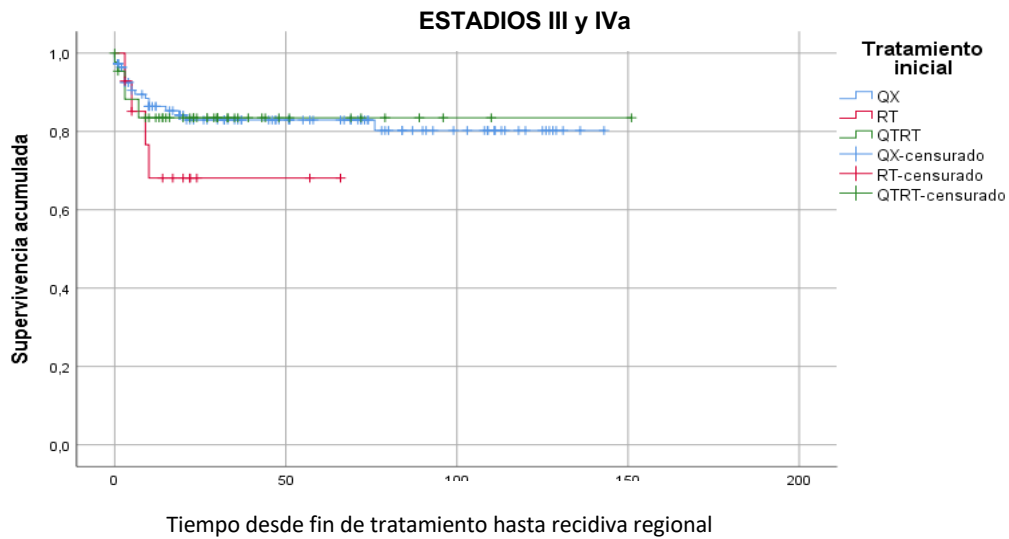
Se ha realizado un estudio de la tasa de CR en función del tipo de tratamiento organopreservador administrado.

La tasa global de CR para los pacientes radiados ha sido del 71,4% frente al 84,1% de los pacientes tratados con quimiorradioterapia.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones del tratamiento administrado (cirugía vs radioterapia: $p=0,205$; cirugía vs quimiorradioterapia: $p=0,985$; radioterapia vs quimiorradioterapia: $p=0,326$).

La tasa de CR de los pacientes tratados con radioterapia ha sido del 68,1% a los dos y cinco años de seguimiento. En el caso de los pacientes tratados con quimiorradioterapia la tasa de CR obtenida al año de seguimiento ha sido del 83,5%, manteniéndose dicho resultado a lo largo de todo el seguimiento.

Fig.23: Tasa de control regional en estadios avanzados en función del tratamiento



V.20. Supervivencia libre de laringectomía (SLL).

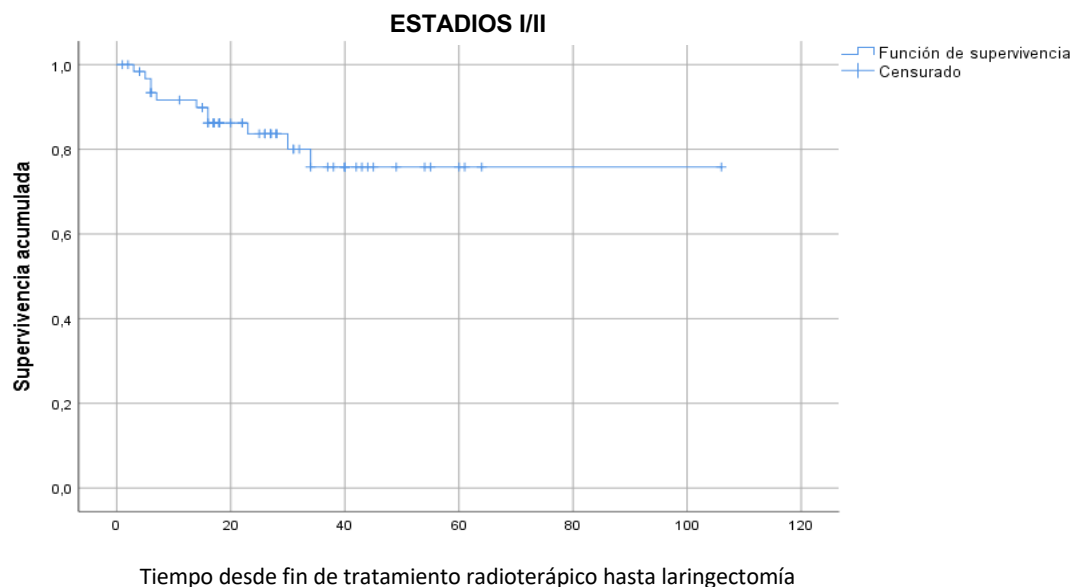
Se ha realizado un análisis de la SLL, que se describe como el porcentaje de pacientes que mantienen su laringe in situ después del tratamiento radioterápico, es decir, aquellos pacientes que no reciben una laringectomía de rescate.

En la figura 24 se muestra la distribución de la SLL en pacientes con estadios iniciales.

En los estadios iniciales I y II el 17,5% de los pacientes tratados con radioterapia radical han sido sometidos a una laringectomía de rescate durante el seguimiento, por lo tanto, la tasa de SLL obtenida ha sido del 82,5%.

La tasa de SLL al año de seguimiento ha sido del 89,9%, del 83,7% a los dos años de seguimiento y del 75,8% a los 5 años y 10 años de seguimiento.

Fig.24: Supervivencia libre de laringectomía en estadios iniciales tratados con radioterapia



En la figura 25 se muestra la distribución de la curva de SLL en pacientes con estadios avanzados III y IVa, en función de si han recibido radioterapia de intención radical o quimiorradioterapia de intención radical.

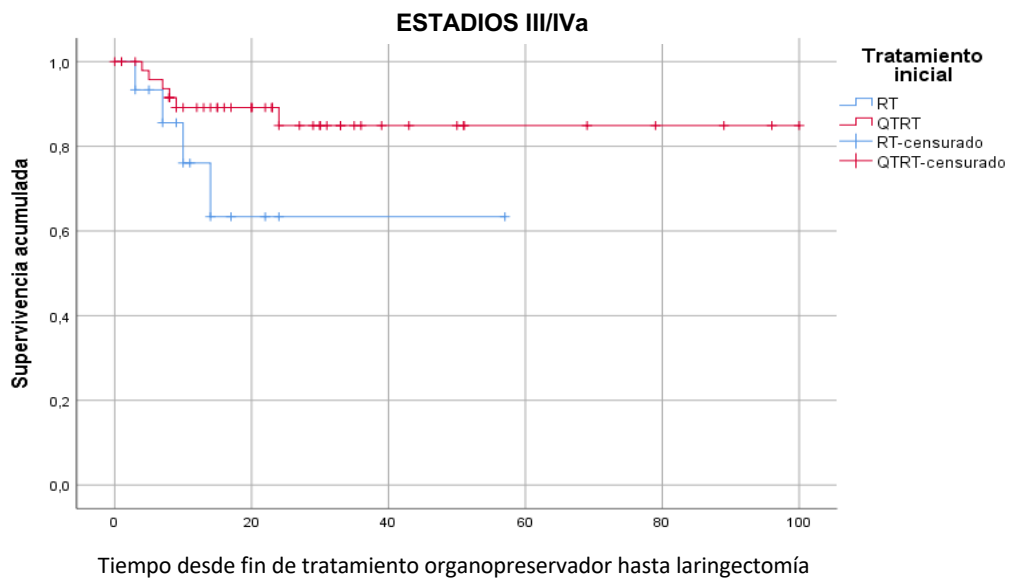
De los pacientes que han recibido radioterapia de intención radical, el 26,7% han sido sometidos a laringectomía de rescate y el 12,0% de los pacientes que han recibido

quimiorradioterapia de intención radical han sido sometidos a laringectomía de rescate durante el seguimiento. Por tanto, las tasas de SLL han sido del 74,3% para la radioterapia de intención radical y del 88,0% para la quimiorradioterapia.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de supervivencias ($p=0,094$).

A los dos años de seguimiento, la SLL en los pacientes sometidos a radioterapia ha sido del 70,0%, en el caso de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia ésta ha sido del 86,0%. Esta diferencia se ha mantenido durante todo el seguimiento.

Fig.25: Supervivencia libre de laringectomía en estadios avanzados en función del tratamiento



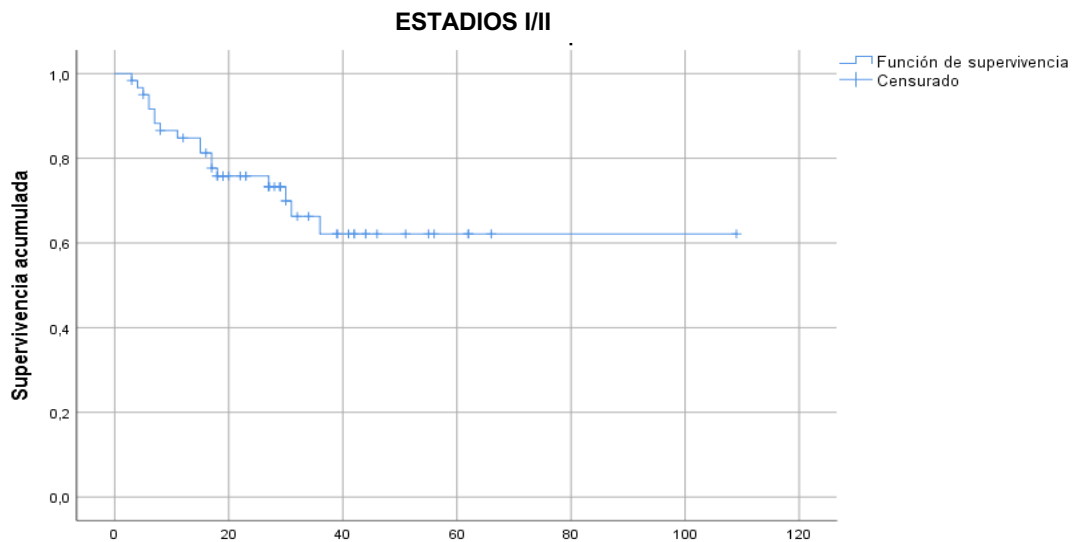
V.21. Supervivencia de funcionalidad laríngea (SFL).

Se ha realizado un análisis del porcentaje de pacientes que mantienen su laringe funcionante tras recibir radioterapia a dosis radicales, ya sea como tratamiento único o asociada a quimioterapia. Se ha denominado a este evento como Supervivencia de funcionalidad laríngea (SFL).

En el caso de los pacientes con estadios tumorales I/II que han recibido radioterapia de intención radical, el 29,5% ha perdido la funcionalidad laríngea durante el seguimiento. La tasa de SLF obtenida ha sido del 71,5%. En la figura 26 vemos como la mayoría de los eventos han sucedido en los tres años siguientes a la administración de radioterapia. La tasa de SFL al año de seguimiento ha sido del 84,8%, del 73,3% a los dos años y del 62,1% a los tres años.

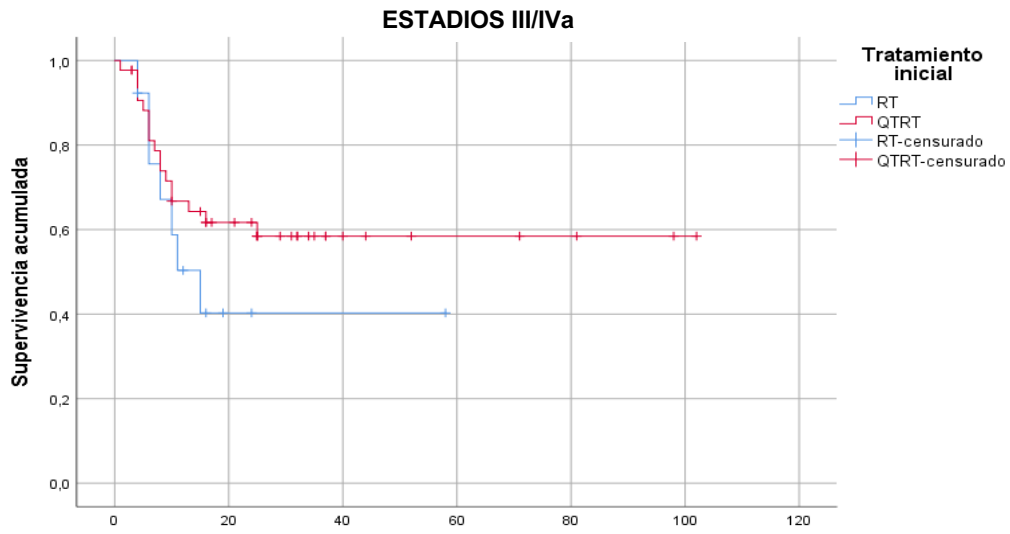
En la figura 27 se muestra la distribución de la SFL en función de si se ha administrado radioterapia o quimiorradioterapia en pacientes con estadios avanzados. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,291$). Se ha obtenido una tasa de SFL del 46,2% para la radioterapia de intención radical y del 61,4% para la quimiorradioterapia de intención radical.

Fig.26: Supervivencia de funcionalidad laríngea en estadios iniciales



Tiempo desde fin de tratamiento radioterápico hasta pérdida de funcionalidad laríngea

Fig.27: Supervivencia de funcionalidad laríngea en estadios avanzados en función del tratamiento



Tiempo desde fin de tratamiento organopreservador hasta pérdida de funcionalidad laríngea

VI. DISCUSIÓN.

VI.1. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.

Una de las limitaciones del presente estudio radica en su carácter retrospectivo y los posibles sesgos de selección no controlables por el investigador a los que podría estar sometido. Las variables incluidas fueron definidas en el momento del diseño del estudio y los datos fueron recogidos por varios profesionales. Derivado de los resultados de este estudio, se ha propuesto una metodología de recogida de datos, no solo con intención clínica, sino también con un objetivo investigador prospectivo, para desarrollar un entorno clínico e investigador óptimo.

Aunque actualmente existe una recogida estandarizada de los hábitos nocivos como alcohol y tabaco en la historia de salud digital de los pacientes, durante una parte del periodo de estudio no existía dicho recurso. Derivado de estos hallazgos se ha protocolizado, no solo el reflejo de los hábitos tóxicos, sino la recogida de los distintos factores de riesgo ambientales, de manera sistemática, en la anamnesis de los pacientes estudiados, con el objetivo de analizar la repercusión de estas variables sobre el riesgo de desarrollo del cáncer de laringe y la asociación con su evolución clínica.

No se ha podido demostrar el efecto de riesgo competitivo con otras comorbilidades que presentan factores de riesgo comunes al cáncer de laringe. El periodo de seguimiento (diez años) ha sido insuficiente para evidenciar la magnitud del efecto, dado que los fallecimientos por patologías cardíacas y pulmonares suelen tener lugar unos 15 o 20 años tras ser diagnosticadas.

Una clasificación anómala de los motivos de defunción de los pacientes fallecidos por cáncer de laringe podría haber incurrido en un deficitario análisis de esta variable, pudiendo haber tenido lugar una subnotificación de la mortalidad por secundarismos del tratamiento.

A raíz de este trabajo se ha apreciado cómo el estudio de los pacientes oncológicos se basaba en variables clínicas biomédicas con un objetivo primordialmente terapéutico. La implementación en nuestra práctica diaria de escalas de calidad de vida, incorporan al estudio del paciente una visión mucho más global y completa sobre los beneficios y los perjuicios derivados de las actuaciones médicas, permitiendo recomendar aquel tratamiento que ocasione un mayor bienestar, entendido de forma holística, sin perjuicio de su supervivencia.

La clínica paucisintomática de esta patología unido a las características sociodemográficas ambiguas de los pacientes han dificultado un posible diagnóstico de la enfermedad en estadios iniciales. La implementación de una correcta correlación sociodemográfica, análisis económico según áreas y estudios de utilización de recursos médicos de la población diana, nos orientará hacia una caracterización de la población de una manera más precisa, ayudándonos a detectar este proceso oncológico de una manera más eficaz y precoz.

La evaluación del efecto de la quimioterapia se ha visto dificultada por la alta tasa de interrupciones del tratamiento debido a posibles secundarismos del tratamiento, asociando incluso modificaciones de los protocolos propuestos o abandonos del tratamiento. Un estudio exhaustivo de los diferentes protocolos quimioterápicos al que se han sometido los pacientes, incluyendo la variable tiempo desde que se suspende el tratamiento hasta su reanudación (interrupciones de tratamiento), así como la dosis acumulada que reciben los pacientes, nos ofrecería la oportunidad de identificar posibles factores asociados con una pobre respuesta terapéutica.

Dado que uno de los factores relacionados con la etiología del cáncer de laringe es el VPH, se hace necesario incorporar una determinación sistemática de su presencia en las muestras histológicas de cáncer de laringe.

Finalmente, se han producido pérdidas de pacientes durante el seguimiento. En aquellos pacientes que han abandonado el seguimiento o se han trasladado a otra comunidad autónoma no se han podido obtener datos de la evolución de su historia oncológica.

Las principales fortalezas de nuestro estudio radican en el elevado número de pacientes incluidos en el mismo y la representatividad de la muestra. Durante el periodo de estudio, la UGC de Otorrinolaringología del HUV.Macarena ha atendido a prácticamente el cien por cien de la población de referencia del área, dado que dicha patología, por su complejidad de tratamiento y la necesidad de un equipo multidisciplinar, es tratada fundamentalmente en hospitales de tercer nivel. Debido a esto último y dado que los datos se han obtenido de un hospital público de tercer nivel que atiende a una población mayoritaria de la provincia de Sevilla, podemos concluir que la muestra es representativa de los cánceres de laringe de la población de referencia de la provincia de Sevilla.

La existencia de un comité oncológico multidisciplinar en el que se exponen todos los casos de nuevos diagnósticos de cáncer de laringe, así como cualquier modificación en la historia oncológica de los pacientes diagnosticados, permite proponer una actitud consensuada sobre el tratamiento de elección personalizado a partir de los protocolos propuestos por las distintas

guías de práctica clínica. Estas guías están sometidas a continuas revisiones y modificaciones, modificándose de manera paralela la actitud terapéutica sobre los pacientes. La oportunidad de consensuar y actualizar los protocolos, aunque ha generado cierta variabilidad terapéutica a lo largo de los años, ha permitido la actualización y optimización permanente de las terapias aplicadas, con el consecuente beneficio para los pacientes incluidos en este estudio.

La protocolización del seguimiento de los pacientes ha permitido un control estrecho de los mismos, extendiendo éste hasta un mínimo de 10 años. Este seguimiento nos permite identificar las posibles incidencias tardías que puedan incurrir a lo largo de este periodo.

VI.2. PRINCIPALES HALLAZGOS.

El 20,1% de los pacientes sometidos a estudio han fallecido a causa del cáncer durante los diez años del periodo de seguimiento.

Controlando el estadiaje, la realización de cirugía frente a otro tipo de tratamiento organopreservador se ha asociado con una disminución del 42,0% del riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe.

Controlando el estadiaje, presentar una edad superior a 70 años y desarrollar una recidiva regional, aumentan las probabilidades de fallecer en cualquier instante del seguimiento independientemente de la causa de muerte. En cambio, la preservación de la funcionalidad laríngea post-radioterapia se ha asociado con una disminución de las probabilidades de fallecimiento en cualquier instante del seguimiento.

La probabilidad de desarrollar recidiva, recurrencia o metástasis se incrementa en los pacientes con edad superior a 70 años y en consumidores de alcohol en cualquier instante del seguimiento. En cambio, la administración de radioterapia complementaria tras tratamiento quirúrgico se ha asociado con una disminución de las probabilidades de recidiva del 56,0% en cualquier instante del seguimiento.

Los pacientes que han desarrollado fístula faringocutánea tras laringectomía y aquellos en los que ha sido necesario la realización de un colgajo reconstructivo para el cierre del defecto fistuloso, han presentado un incremento del riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento.

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la supervivencia global y el control regional de los pacientes con estadios iniciales en función del tratamiento realizado (radioterapia de intención radical o cirugía). En el caso de la supervivencia causa específica y supervivencia libre de enfermedad se han evidenciado diferencias clínicamente relevantes a partir de los cinco años de seguimiento. Sin embargo, el análisis de control local de los pacientes con estadios iniciales ha mostrado ser superior en el caso de los pacientes sometidos a radioterapia de intención radical.

Los pacientes con carcinoma de laringe en estadios avanzados III y IVa tratados con radioterapia han presentado resultados inferiores de supervivencia causa específica,

supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, control local y control regional, frente a los tratados con cirugía y a los tratados con quimiorradioterapia. Además, se han observado diferencias clínicamente relevantes en favor de la cirugía frente a la organopreservación con quimiorradioterapia tanto para la supervivencia causa específica como para la supervivencia libre de enfermedad, ambas a partir del quinto año de seguimiento.

El análisis de supervivencia libre de laringectomía de los pacientes con estadios tumorales avanzados ha mostrado una tasa de preservación laríngea superior en los pacientes tratados con un protocolo de organopreservación con quimiorradioterapia frente a los tratados con radioterapia de intención radical como única opción de tratamiento.

Del mismo modo, el análisis de la supervivencia de funcionalidad laríngea ha mostrado una mayor preservación de la funcionalidad laríngea clínicamente relevante en pacientes tratados con quimiorradioterapia frente a los tratados con radioterapia de intención radical.

A pesar de que la tasa de fistulización tras laringectomía primarias y tras laringectomías de rescate es muy similar, la necesidad de colgajos reconstructivos se hace muy superior tras laringectomías de rescate.

El 29,8% de los pacientes con carcinoma de laringe en estadios iniciales I-II que han recibido radioterapia no han preservado su funcionalidad laríngea tras la administración de ésta. De ellos, el 80,0% han presentado persistencia tumoral.

Un 41,4% de los pacientes con carcinoma de laringe en estadios avanzados que han recibido radioterapia no han preservado su funcionalidad laríngea tras la administración de ésta. De ellos, el 75,0% han presentado persistencia tumoral.

VI.3. COMPARACIÓN CON LA LITERATURA.

VI.3.1. ESTADIOS INICIALES.

La cirugía y la radioterapia radical son las principales estrategias terapéuticas en pacientes con cáncer de laringe en estadios iniciales(34,67), constituyendo el aspecto comparativo mas relevante frente a los resultados en supervivencia en multitud de trabajos científicos. El estudio de Chera et al (80), publicado en 2010 informó sobre los resultados del tratamiento radioterapéutico de intención radical en tumores de localización glótica en estadios iniciales, revisando los resultados de este tratamiento en un grupo de pacientes con carcinoma de laringe glótico en estadios T1N0 y T2N0. El 56% de los pacientes presentaban estadios T1 y un 44% estadios T2. La tasa de SCE obtenida a los cinco años de seguimiento fue del 97% para el estadio T1A; 99% para el T1B; 94% para el T2A; y 90% para el T2B. Respecto a la tasa de CL, este estudio mostró una tasa $\geq 92\%$ para todas las etapas T a los cinco años tras radioterapia y una tasa de CR definitiva a los cinco años del 98%. Posteriormente, Mucha-Matecka et al(81) expuso los resultados de supervivencia a largo plazo y de CL obtenidos mediante un análisis retrospectivo de pacientes con carcinoma de laringe en estadios T1 (glótico). La tasa de SG a los cinco y diez años fue del 85% y 68%, respectivamente. La tasa de SCE fue del 88% y 86%, respectivamente. Finalmente, la tasa de CL fue del 89% y 87%, respectivamente.

En nuestro caso, el grupo de pacientes con estadios iniciales estaba conformado por un 60,5% de pacientes T1 y un 39,5% de pacientes T2, todos N0 salvo un paciente N1 (0,7%). Se obtuvo una tasa de SG del 61,0% y del 54,2% a los cinco y diez años de seguimiento, inferiores por tanto a los resultados obtenidos por Mucha-Matecka et al(81). Respecto a la tasa de SCE, se obtuvieron unos resultados del 75,0% a los cinco y diez años de seguimiento, inferiores nuevamente a los de Mucha-Matecka et al(81) e inferiores también a los obtenidos por Chera et al(80). Finalmente se obtuvo una tasa de CL del 71,7% y una tasa de CR del 93,0% a los cinco años de seguimiento, lo que demuestra un menor control local en los pacientes radiados en comparación con los resultados obtenidos en ambos estudios(80,81). El hecho de haber obtenido unos resultados inferiores de SG, SCE y CL tanto a los cinco como diez años podría ser debido a la no diferenciación de los pacientes en función de su presentación como estadios T1 o T2. A pesar de no haber realizado una diferenciación por localización laríngea de la lesión, asumimos que estos resultados podrían ser extrapolables a las lesiones glóticas, dado que el

análisis univariante de los factores de riesgo no mostró diferenciación estadística en función del origen de la lesión tumoral.

Ermış et al(58) analizó los resultados obtenidos del uso de radioterapia hipofraccionada en pacientes con carcinoma escamoso T1/2 N0 de glotis, donde se obtuvieron unas tasas de SG y SCE del 78,8% y 95,7%, respectivamente a los cinco años de seguimiento. La tasa de CL a los cinco años fue del 85,6% y la de CR fue del 95,4%. Este estudio concluyó que la radioterapia hipofraccionada en estadios iniciales de carcinoma de laringe de localización glótica proporcionaba altas tasas de control local. En nuestro caso, el análisis univariante de factores de riesgo para la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe mostró una ausencia de diferenciación estadística entre los pacientes sometidos a radioterapia hipofraccionada o normofraccionada. Nuestras tasas de SG y SCE obtenidas a los cinco años de seguimiento fueron del 61,0% y del 75,0%, respectivamente, claramente inferiores a las proporcionadas por este estudio, lo cual pudo ser debido a que nuestros resultados se basaron en pacientes tratados mediante un protocolo de radioterapia con intención radical, independientemente del tipo de fraccionamiento realizado. En cambio, a pesar de haber obtenido unos resultados de CL algo inferiores (71,7%), la tasa de CR arrojó resultados similares (93,0%). Por lo tanto, podemos concluir que el tratamiento radioterápico proporcionó unos excelentes resultados de CR a los cinco años de seguimiento; habría que realizar un análisis más detallado en función del fraccionamiento llevado a cabo para comprobar el efecto del hipofraccionamiento sobre los resultados de supervivencia.

La revisión sistemática de la Cochrane(37) publicada en 2014, comparó los resultados de pacientes con cáncer de laringe de localización glótica tratados con radioterapia radical frente a los resultados en cirugía abierta(82). En este estudio se obtuvo un mayor resultado de SG en los pacientes tratados con cirugía frente a los tratados con radioterapia, tanto en T1 como T2. El análisis de SLE evidenció diferencias a favor del tratamiento quirúrgico en los pacientes con estadios T2, no siendo así en estadios T1. En nuestro caso, no hemos observado diferencias clínicamente relevantes en la SG los pacientes sometidos a cirugía y aquellos que recibieron radioterapia. Si bien es cierto que la tasa de SG registrada a los cinco años de seguimiento ha sido del 61,0% en los pacientes radiados frente al 74,4% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente, aunque estas diferencias se hacían mucho menos evidentes a los diez años de seguimiento. Respecto a la SLE a los cinco años de seguimiento, la tasa registrada fue del 49,0% en los pacientes sometidos a radioterapia frente al 72,4% de los pacientes tratados mediante cirugía, diferencias que se mantienen hasta los diez años de seguimiento. Además, la cirugía se postuló como factor protector con un 39% menos probabilidades de presentar una recidiva en

cualquier instante del seguimiento (HR=0,61 [IC95% (0,40; 0,91); p=0,016]) cuando se llevó a cabo el análisis univariante de factores de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad.

De Santis et al(83) publicó un estudio realizado sobre un grupo de pacientes con cáncer de laringe sometidos a radioterapia o cirugía. Este artículo no demostró diferencias clínicamente relevantes en la SCE y SLE en ambos grupos de tratamiento. En nuestro estudio, cuya población presentó características clínicas y epidemiológicas semejantes, se evidencian diferencias clínicamente relevantes en favor del tratamiento quirúrgico tanto en el caso de la SCE como en el caso de la SLE a partir de los cinco años de seguimiento. Cabe destacar que el análisis multivariante de los factores de riesgo para la SCE en nuestro estudio estableció que, controlando el estadiaje, la realización de cirugía frente a otro tipo de tratamiento disminuía un 42% el riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe (HR=0,58 [IC95% (0,35; 0,98); p=0,042]), por lo que sí podemos declinarnos a favor del procedimiento quirúrgico en este caso.

En un metaanálisis publicado en el año 2018(84), se compararon los resultados de la cirugía frente a la radioterapia en estadios iniciales (T1 y T2) en pacientes con cáncer de laringe supraglótico. Los resultados fueron favorables a la cirugía frente a la radioterapia, con una menor mortalidad específica y general en el grupo de cirugía (OR= 0,43 [IC95% (0,31; 0,60)], OR= 0,40 [IC95% (0,29; 0,55)]). La tasa de CL a cinco años fue así mismo menor en los pacientes tratados mediante cirugía. En nuestro caso, la mortalidad específica por enfermedad a los cinco años fue inferior en los pacientes tratados quirúrgicamente (10,9% frente a 25,0%). Del mismo modo se obtuvieron unos resultados de menor mortalidad global a los cinco años de seguimiento en el grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente (25,6% frente a 39,0%).

Un metaanálisis del año 2017(85), mostró que la cirugía láser mejoraba significativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe T1 glótico frente a la radioterapia (OR =1,35 [IC95% (1,02; 1,79)]) pero sin apreciar diferencias en el CL entre ambas estrategias de tratamiento, al igual que en otro metaanálisis(86), comparando la radioterapia y la cirugía transoral en el carcinoma glótico de estadio T2. Los resultados obtenidos en nuestro estudio no mostraron diferencias clínicamente relevantes en la distribución de SG de los pacientes sometidos a cirugía frente los que recibieron radioterapia. En contra de los resultados extrapolados por Mo et al(85) y al igual que el estudio de Patel et al(84), se obtuvieron tasas de CL superiores en los pacientes sometidos a radioterapia. Si bien es cierto que no se llevó a cabo un análisis por subgrupos de pacientes en función de su localización laríngea, nuestros hallazgos no reflejaron que la supervivencia de los pacientes o el control local se viese influenciado por la localización del tumor primario.

En un estudio retrospectivo donde se compararon los resultados del tratamiento (Radioterapia Vs Cirugía) y los factores pronósticos, en pacientes con cáncer de laringe de localización glótica (estadios I-II)(87). El análisis multivariado identificó el estadiaje y la modalidad de tratamiento como variables pronósticas independientes para la SLE con índices de riesgo (HR) de 0,38 para T1 frente a T2 y 0,53 para Radioterapia vs. Cirugía. En nuestro caso, se establecieron como variables pronósticas independientes para la SLE, la edad superior a 70 años y el consumo de alcohol, de modo que la probabilidad de desarrollar recidiva fue un 81% mayor en los pacientes con edad superior a 70 años (HR=1,81 [IC95% (1,13; 2,90); p=0,013]) y un 77% mayor en los pacientes consumidores de alcohol en cantidades al menos moderadas respecto a los no consumidores (HR=1,77 [IC95% (1,20; 2,63); p=0,004]).

Este mismo año se publicó otro estudio retrospectivo de pacientes con carcinoma escamoso de laringe en estadios iniciales tratados con cirugía láser transoral(88), en el cual se obtuvo una tasa de SG del 97,0% y 92,5%, respectivamente a los tres y cinco años. Respecto a la tasa de SCE, se obtuvieron unos resultados del 97,4% y 95,3%, respectivamente a los tres y cinco años. La tasa de SCE fue mayor en pacientes no consumidores de alcohol respecto a pacientes consumidores del mismo. La tasa de SCE se vio influenciada negativamente por la edad (HR 1,43; p=0,005), el consumo de alcohol (HR 11,62; p=0,022) y el grado histológico, G2 (moderadamente diferenciado) (HR 3,453; p=0,006) y G3 (pobrementemente diferenciado) (HR 4,069; p=0,004). En nuestro estudio, donde los pacientes presentaban características epidemiológicas semejantes, se evaluaron los resultados obtenidos de SG y SCE a los dos y cinco años de seguimiento, obteniendo unas cifras menores tanto en el caso de la SG (88,5% y 74,4% respectivamente) como de la SCE (92,3% y 89,1%, respectivamente). La SCE también se vio afectada negativamente por el consumo de alcohol (HR= 2,03 [IC95% (1,24;3,33); p=0,027]). En cambio, no se vio influenciada por la edad ni por el grado histológico. Nuestra población de estudio estaba constituida por un 46,0% de pacientes consumidores de alcohol, este hecho consideramos que puede asociarse con los resultados inferiores observados en la tasa de SCE, dado que los pacientes consumidores de alcohol en el estudio de Djukic et al representaban un 22,1% de la muestra y dicho consumo se ha establecido como un factor de riesgo para el fallecimiento por cáncer de laringe.

El estudio de Ding et al(89), informó sobre la superioridad de la supervivencia de la cirugía frente a la radioterapia en estadios iniciales de carcinoma glótico. En el caso de la SG se observó una supervivencia superior en el caso de los pacientes tratados con cirugía, OR 1,388 [IC95% (1,063;1,811)]. No se apreciaron diferencias en la tasa de SCE, OR 1,597 [IC95% (0,887;2,876)]. En nuestro caso, no se obtuvieron diferencias clínicamente relevantes en la tasa

de SG. El análisis multivariante de factores de riesgo para la SCE estableció que la realización de cirugía frente a otro tipo de tratamiento organopreservador disminuía un 42% el riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe (HR=0,58 [IC95% (0,35; 0,98); p=0,042]).

Por lo tanto, pese a no haber encontrado diferencias clínicamente relevantes en la tasa de SG de los pacientes sometidos a cirugía o los que recibieron radioterapia, sí se observaron diferencias en el caso de SCE y SLE a partir de los cinco años de seguimiento. Además, habría que tener en consideración los efectos secundarios derivados de la administración de radioterapia, entre los que se encuentra la pérdida de funcionalidad laríngea, ya sea por radionecrosis, laringe congelada o persistencia de la enfermedad, que en nuestro estudio supuso un 29,5%, como veremos más adelante en esta discusión.

VI.3.2 ESTADIOS AVANZADOS.

Las características generales de nuestra población fueron similares a las de los estudios analizados, por lo que lo que, al ser estudios de poblaciones con distribuciones generales similares, las hipótesis derivadas de su análisis podrían encontrarse en un marco comparativo plausible.

En 1991 tuvo lugar la publicación del conocido estudio de los Veteranos(60) en el que se compararon los resultados de supervivencia en pacientes con carcinoma de laringe en estadios avanzados (III y IV) aleatorizados en dos brazos de tratamiento, quimioterapia de inducción seguida de radioterapia o cirugía (laringectomía total) con radioterapia postquirúrgica, sin encontrar diferencias en la SG ni en la SLE. En ambos grupos, la SG a los dos años de seguimiento fue del 68%. La tasa de recurrencia local fue mayor en el grupo quimioterápico, sin diferencias en la tasa de recurrencia regional, estableciendo el tratamiento quimiorradioterápico como alternativa a la cirugía en los pacientes que deseaban una organopreservación de la laringe sin compromiso de su supervivencia. Unos años más tarde se publicó un estudio que comparaba los resultados de supervivencia de pacientes con estadios avanzados III y IV sometidos a quimioterapia de inducción y radioterapia frente a controles históricos sometidos a laringectomía total por cáncer avanzado de laringe e hipofaringe(90), sin apreciar tampoco diferencias clínicamente relevantes en la supervivencia global en los pacientes. En los pacientes con carcinoma de localización laríngea se obtuvo una SG a los dos años del 72% para los pacientes sometidos a quimioterapia de inducción y del 81% para los pacientes del grupo quirúrgico. Aun así, la tasa de CL fue superior en el grupo quirúrgico concluyendo que, aunque el control local estaba comprometido en los pacientes sometidos a quimioterapia de inducción, no había compromiso en la supervivencia general. Nuestro grupo de pacientes con estadios avanzados presentaban una localización supraglótica mayoritaria, al igual que en el estudio de los Veteranos. Se analizaron los pacientes tratados con quimiorradioterapia, independientemente de que el protocolo quimioterápico llevado a cabo fuese neoadyuvante o concomitante. Pese a esto, tampoco se encontraron diferencias clínicamente relevantes en la SG de los pacientes tratados con quimiorradioterapia o los sometidos a cirugía con resultados similares al trabajo de Clayman et al(90) y superiores a los del estudio de los Veteranos(60). En cambio sí se observaron dichas diferencias en la tasa de SLE a partir de los cinco años de seguimiento(60). Como punto discordante con los artículos anteriormente mencionados, en nuestro caso no encontramos diferencias clínicamente relevantes en la tasa de CL de los

pacientes sometidos a cirugía frente a los sometidos a quimiorradioterapia, al igual que en el caso del CR. Por ello, podemos concluir que la quimiorradioterapia presenta unos resultados comparables a la cirugía en estadios avanzados en cuanto a supervivencia global y control locorregional se refiere, convirtiéndola en una alternativa segura para aquellos pacientes que desean conservar su anatomía. Si bien, no hay que olvidar los potenciales efectos secundarios de esta técnica, entre los que se encuentra la pérdida de funcionalidad laríngea, que son tremendamente invalidantes y que en nuestro caso supuso un 39,6% de los pacientes tratados con quimiorradioterapia, por lo tanto, en este porcentaje de pacientes no se logró cumplir el propósito principal de esta técnica, mantener in situ una laringe funcional.

El estudio de Forastiere et al(63) publicado en 2003 analizó una población de pacientes con estadios III o IV, aleatorizados en tres brazos de tratamiento (quimioterapia de inducción + radioterapia, quimiorradioterapia concurrente y radioterapia radical). La SG no presentó diferencias entre grupos a los dos y cinco años ([76%, 74% y 75%] y [55%, 54% y 56%]). La SLE fue inferior en los pacientes que recibieron radioterapia radical frente a quimioterapia de inducción y frente a quimiorradioterapia concurrente. La preservación laríngea fue superior en los pacientes que recibieron quimiorradioterapia concomitante (84%), frente a los que recibieron quimioterapia de inducción (72%) o radioterapia de intención radical (67%). Por lo tanto, pese a que no hubo un compromiso sobre la SG con ninguna de las opciones de tratamiento, la radioterapia con intención radical se asoció con una menor SLE y una menor preservación laríngea. En nuestro caso, las estimaciones de SG y SLE sí mostraron diferencias entre los pacientes sometidos a quimiorradioterapia y aquellos que recibieron radioterapia con intención radical. A los dos años, se obtuvieron valores de SG del 76,4% en los pacientes sometidos a quimiorradioterapia y del 46,2% en los sometidos a radioterapia de intención radical. A los cinco años, la supervivencia registrada fue del 62,5% en los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 9,0% en los radiados. La tasa de SLE obtenida a los dos años fue del 75,4% en el caso de quimiorradioterapia y 41,7% en el caso de radioterapia de intención radical. A los cinco años, la supervivencia registrada fue del 61,2% en los pacientes tratados con quimiorradioterapia y del 0,0%, en los radiados. En nuestro caso, los pacientes con estadios avanzados que desean una preservación de órgano son tratados mediante un protocolo de quimiorradioterapia como primera elección, dejando la opción de tratar con radioterapia de intención radical como única modalidad de tratamiento para aquellos pacientes que, por sus comorbilidades, no son candidatos a recibir quimioterapia. Esas mismas comorbilidades podrían influenciar, al menos en parte, estas diferencias observadas en la supervivencia global puesto que pueden verse relacionadas con la causa de defunción del paciente; en cambio, no debería

verse influenciada la SLE por ese motivo, en este caso es bien conocido el poder radiosensibilizador y el efecto preventivo de metástasis a distancia de la quimioterapia, que podría explicar las diferencias observadas entre ambos grupos.

Chen et al(91) publicó un estudio con el objetivo de determinar los factores predictivos de supervivencia en pacientes con cáncer de laringe avanzado (estadio III y IV). El 53,6% recibió cirugía (laringectomía total), el 30,6% recibió radioterapia de intención radical, y el 15,8% restante recibió quimiorradioterapia. La cirugía presentó una mayor tasa de SG en comparación con el resto de opciones terapéuticas. En el estadio III, la cirugía y la quimiorradioterapia mejoraron la supervivencia en comparación con la radioterapia, sin diferencia entre ellos. En los pacientes con estadio IV la opción quirúrgica mejoró la supervivencia respecto al resto de opciones. En los pacientes con estadio T3, la radioterapia se asoció con una menor supervivencia que el resto de alternativas terapéuticas; a su vez, la quimiorradioterapia se asoció con una supervivencia significativamente menor que la de los pacientes sometidos a cirugía. En nuestro estudio no se apreciaron diferencias entre la SG de los pacientes sometidos a cirugía o a quimiorradioterapia en estadios III o IV, pero sí se apreció superioridad de ambas técnicas frente a la radioterapia de intención radical tanto en estadios III, como en estadios IV. En los pacientes con estadio T3, no se encontraron diferencias entre los que fueron sometidos a cirugía y los sometidos a quimiorradioterapia, en cambio sí se encontraron diferencias clínicamente relevantes en la SG de los pacientes sometidos a radioterapia frente a la cirugía y frente a quimiorradioterapia.

En otro estudio realizado sobre pacientes con carcinoma avanzado de laringe mayoritariamente (69%, estadios III-IV)(78), se observó una tasa de SCE a los cinco años menor en pacientes con estadios III sometidos a radioterapia de intención radical, frente a los sometidos a quimiorradioterapia. En estadios IV se observó una mayor SCE en pacientes sometidos a cirugía. En pacientes T4a, el tratamiento quirúrgico se asoció con una mayor supervivencia. La enfermedad en estadio IV, estadio tumoral T4, estadio nodal N3 y tratamiento no quirúrgico se asociaron con una disminución significativa de la supervivencia específica de enfermedad. En nuestro caso, la tasa de SCE a los cinco años fue del 74,8% en los pacientes sometidos a cirugía frente al 54,7% de los que recibieron tratamiento organopreservador; al analizar de forma independiente las estrategias organopreservadoras en estadios avanzados, se observó cómo los pacientes tratados con radioterapia presentaban menor SCE a los cinco años de seguimiento que aquellos que recibían quimiorradioterapia o tratamiento quirúrgico, no encontrando diferencias clínicamente relevantes entre estos últimos. Al realizar la comparación por estadios (T3 y T4) se observó una tasa del 75,2% en los sometidos a cirugía y del 60,0% en

los que recibieron quimiorradioterapia. Por lo tanto, la estrategia quirúrgica ofreció mejores resultados que la organopreservación en los casos de tratamiento con radioterapia de intención radical tanto en estadios III y IV como en estadios T3 y T4 y en los tratados con quimiorradioterapia en estadios T3 y T4. En nuestro caso, el análisis de factores de riesgo para la SCE demostró que la enfermedad en estadio IV, estadio tumoral T4, estadio ganglionar N3 y el tratamiento no quirúrgico también se comportaban como hipotéticas variables predictoras de la supervivencia específica de enfermedad, ocasionando una disminución de la misma.

La implicación pronóstica del estadio tumoral local (T3,T4) en el cáncer de laringe es bien conocida(92,93) y su relación con la superioridad de la técnica terapéutica en carcinomas de laringe avanzado ha sido motivo de análisis frecuente. Muestra de ello es el estudio de Timmermans et al(94) que analizó la SG de la cirugía asociada a radioterapia adyuvante frente a técnicas conservadoras no quirúrgicas con resultados muy similares (52% en el caso de los pacientes sometidos a cirugía y radioterapia adyuvante, 43% tras quimiorradioterapia y 50% tras radioterapia radical). En esta línea, Timme et al(95), tampoco apreció diferencias analizando la asociación de cirugía y radioterapia frente a tratamiento organopreservador con quimiorradioterapia. Un nuevo estudio de Timmermans(96) basado en un periodo de seguimiento de 20 años, sí mostró diferencias en el caso de los pacientes con estadio T4, obteniendo mejores resultados en los pacientes sometidos a cirugía frente al resto de alternativas. Pero lo cierto es que ya desde finales de los 90, donde se realizaron trabajos randomizados sobre la quimioterapia de inducción(97), se concluía que ésta no debía ser considerada como un estándar de tratamiento de organopreservación laríngea en pacientes con estadios T3, puesto que se obtuvieron unos resultados de SG y SLE superiores en grupo quirúrgico. La SG a los dos años fue del 84% en el grupo quirúrgico y del 69% en el grupo de quimioterapia. Nuestro estudio no demostró la superioridad de la cirugía frente a la quimiorradioterapia en los pacientes con estadios T3, aunque sí se obtuvo una SG a los dos años de seguimiento mayor a la reseñada en el estudio de Richard et al(97) en los pacientes tratados con quimiorradioterapia (81,1%) y muy similar en los pacientes sometidos a cirugía (82,0%). Esta diferencia pudo ser debida a que en nuestro estudio fueron incluidas todas las estrategias de organopreservación con quimiorradioterapia, ya fuese concomitante o neoadyuvante. Además, se obtuvo una diferencia superior a un 10% en la SLE de los pacientes sometidos a cirugía frente a los sometidos a quimiorradioterapia.

En el metaanálisis publicado en el año 2018 por Tang et al(98), se observó una mayor SG en pacientes tratados con cirugía frente a tratamiento organopreservador con radioterapia radical o quimiorradioterapia en los pacientes con estadios T4 (HR 0,64 [IC95% (0,51; 0,81);

p=0,0001]) pero no en los pacientes con estadios T3 (HR 0,96 [IC95% (0,45; 2,03); p=0,91]). Respecto a la SCE, se observó que los pacientes con estadios T3 y T4 sometidos a cirugía presentaban mejores resultados que los sometidos a tratamiento organopreservador (HR 0,47 [IC95% (0,25; 0,88); p=0,02]). Curiosamente no se encontraron diferencias en la SLE de los pacientes en función del tratamiento administrado (HR 0,63 [IC95% (0,39; 1,04); p=0,07]), pero se observó que los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico presentaban mejor control loco-regional que aquellos que recibieron tratamiento organopreservador (HR 0,56; [IC95% (0,39; 0,80); p=0,001]). En esta línea, en 2014, ya se había trabajado proponiendo el tratamiento quirúrgico como elemento clave en el tratamiento del carcinoma de laringe avanzado(75), o como Grover S et al(99), demostrando que los pacientes con estadios T4a sometidos a terapia organopreservadora con quimiorradioterapia, presentaban una SG inferior a la de los pacientes sometidos a cirugía (HR 1,31 [IC95% (1,10; 1,57); p=0,003]), incluso en pacientes con invasión del cartílago tiroideo(100). Stokes et al(73) mostró una inferioridad de la SG de los pacientes con estadios T4 tratados con quimiorradioterapia concomitante frente a la de los pacientes tratados con cirugía más radioterapia adyuvante (HR 1,48 [IC95% (1,32; 1,65); p<0,01]). Recientemente, Al-Mamgani et al(101) concluyó que no existían diferencias en la SG o SLE de los pacientes con estadios T4 sometidos a cirugía o quimiorradioterapia a los cinco años de seguimiento, en cambio, se observó una mayor tasa de CL de los pacientes sometidos a cirugía. En el año 2016 se publicó un metaanálisis(102) que incluyó una población de 8179 pacientes, donde se observó que la tasa de SG de los pacientes tratados con cirugía fue superior a la de los pacientes tratados con tratamiento organopreservador. Al analizarlo por subgrupos, en los estadios T4 se mantuvo dicha superioridad en contraste con los T3, donde la mejora no se mantenía a largo plazo. Respecto a la SCE no se apreciaron diferencias a los dos años, pero si a los cinco años a favor del grupo de pacientes T4 tratado con cirugía; esta superioridad también se reproducía en el CL a los dos años, pero no a los cinco años de seguimiento. En nuestro caso, el análisis de SG de los pacientes con estadios T3/T4a mostró una ausencia de diferencias clínicamente relevantes entre cirugía y quimiorradioterapia, hecho que compartimos con Timmermans et al(94) y Timme et al(95). Este hecho también se mantuvo en el análisis individualizado de pacientes con estadios T3 y T4a de forma independiente. Aunque estos resultados para la subpoblación de pacientes con estadios T3 estuvieron presentes en muchos trabajos(96,98,103), diferían de otros (102,104). En el caso de los estadios T4a se puso de manifiesto en nuestro estudio una inferioridad del tratamiento radioterápico de intención radical frente al resto de técnicas, cirugía o quimiorradioterapia, lo que coincidía con los resultados de Al-mamgani et al(101), pero difería de los obtenidos por Timmermans et al(96), Tang et al(98), Karatzanis et al(75), Grover et al(99) y Stokes et al(73), además de los obtenidos por Choi et al(100) y Fu et al(102), aunque estos dos

últimos estudios llevaron a cabo una comparación de la cirugía frente al tratamiento organopreservador, dentro del cual englobaban otras técnicas como radioterapia de intención radical. Observamos una clara inferioridad de la SG de los pacientes tratados con radioterapia de intención radical. Como hemos comentado previamente en esta discusión, se consideró que esto podría verse justificado por el hecho de que los pacientes que recibían radioterapia de intención radical como única opción de tratamiento fueron aquellos que por su situación basal y comorbilidades no eran candidatos a someterse a un tratamiento quirúrgico o quimioterápico. En el futuro, debería analizarse si estas comorbilidades podrían estar relacionadas con la causa de fallecimiento de los pacientes y por tanto influir en la supervivencia global.

Por otra parte, el análisis de SCE de los pacientes con estadios T3/T4a mostró una superioridad de la estrategia quirúrgica frente a la quimiorradioterapia a los cinco años del seguimiento, hasta ese momento no se observaron diferencias clínicamente relevantes. Sí se observó una clara inferioridad de la radioterapia de intención radical frente al resto de opciones terapéuticas. En el metaanálisis llevado a cabo por Fu et al(102), se observaron los mismos hallazgos en SCE en estadios T4, teniendo en cuenta que en el grupo de organopreservación se incluyeron tanto pacientes tratados con radioterapia de intención radical como con quimiorradioterapia. También en nuestro caso la radioterapia se mostró como una alternativa inferior a la cirugía. Por otro lado, el análisis multivariante de factores de riesgo para la SCE evidenció que la realización de cirugía frente a otro tipo de tratamiento organopreservador disminuía un 42% (HR=0,58 [IC95% (0,35; 0,98); p=0,042]) el riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe, lo que reforzaría la idea de la cirugía como factor protector. En nuestro caso la SCE presentó unos resultados superiores en los pacientes tratados con cirugía frente a los tratados con quimiorradioterapia, pero de una manera más clara frente a los tratados con radioterapia de intención radical. Además, el estudio multivariante puso en evidencia el potencial beneficio del tratamiento complementario de la radioterapia tras tratamiento quirúrgico y cómo se podía comportar como factor protector frente al desarrollo de persistencia-recidiva de cáncer de laringe (HR= 0,44 [IC95% (0,25; 0,78); p=0,005]). Por lo tanto, en pacientes con estadios avanzados consideraríamos la realización de un tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia complementaria, en caso de ser necesaria, como la primera opción terapéutica.

La publicación del informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía(66) tuvo como objetivo comparar la efectividad del tratamiento quirúrgico y organopreservador en el cáncer de laringe avanzado, en términos de supervivencia, funcionalidad, calidad de vida y seguridad. Para el análisis de supervivencia, se llevó a cabo una revisión sistemática en la que se incluyeron varios trabajos (de naturaleza muy heterogénea)

que estudiaban la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe avanzado. Los pacientes incluidos fueron clasificados en algunos artículos según su estadio tumoral (III o IV) y en otros según el estadio local del tumor primario (T3, T4 o T4a). Respecto al tratamiento organopreservador, en algunos estudios se llevó a cabo quimioterapia de inducción, mientras que en otros realizó quimiorradioterapia concomitante. En cuanto al tratamiento quirúrgico, en la mayoría de los estudios se realizó laringectomía total con o sin vaciamiento, aunque en algunos estudios se realizó laringectomía parcial cuando la localización tumoral fue supraglótica. Este informe concluyó que los resultados de SG, la SLE y el control loco-regional fueron superiores en los pacientes tratados quirúrgicamente hasta los cinco años de seguimiento, además, la tasa global de recurrencia fue mayor en el grupo tratado con quimioterapia y radioterapia. En nuestro estudio la tasa de SG obtenida en los pacientes sometidos a cirugía no mostró diferencias clínicamente relevantes respecto a la de los pacientes tratados con quimiorradioterapia tanto para estadios III y IV como para estadios T3 y T4. Los pacientes tratados con cirugía presentaron una tasa de SLE superior a la de los pacientes tratados con quimiorradioterapia a partir del quinto año de seguimiento, haciéndose aún más relevante en el décimo año de seguimiento. Este hecho se mantuvo al realizar el análisis en el subgrupo de pacientes con estadios locales avanzados, T3 y T4a. Respecto al CL, no se detectaron diferencias clínicamente relevantes al comparar la cirugía frente a la quimiorradioterapia, del mismo modo que no fueron detectadas al comparar la tasa de CR de los pacientes sometidos a cirugía y a quimiorradioterapia. En nuestro estudio hemos encontrado algunas limitaciones similares al trabajo realizado por la AETSA, puesto que no se realizó una distinción de la técnica quirúrgica (laringectomía total con vaciamiento ganglionar, laringectomía total sin vaciamiento ganglionar, laringectomía parcial), aunque en la gran mayoría de los casos intervenidos quirúrgicamente, se realizó una laringectomía total con doble vaciamiento ganglionar cervical. Además, en nuestro caso se llevó a cabo una diferenciación por subgrupos del tratamiento organopreservador, distinguiéndose entre el tratamiento quimiorradioterápico y el tratamiento con radioterapia de intención radical exclusiva, evidenciándose una clara inferioridad de esta última frente a la quimiorradioterapia y al tratamiento quirúrgico.

El estudio de Lin et al(105) tampoco pudo concluir que existiesen diferencias en la SG y SCE a los cinco años de seguimiento de los pacientes sometidos a cirugía o quimiorradioterapia como tratamiento del cáncer de laringe avanzado. En este caso se obtuvo una tasa de SG del 37,6% en el caso de los pacientes sometidos a cirugía y del 37,1% en los pacientes que recibieron quimiorradioterapia ($p=0,78$) y una tasa de SCE del 69,8% en los pacientes tratados con cirugía y del 60,9% en los tratados con quimiorradioterapia ($p=0,29$).

El estudio de Forastiere et al. de 2018(67) dio lugar a una actualización de la guía de práctica clínica ASCO donde se confirmó que el uso de terapias organopreservadoras en determinados pacientes con carcinoma de laringe T3 y T4, seguido de cirugía de rescate cuando fuese necesario, podía ser una buena opción para mantener intacta la anatomía laríngea sin compromiso de la supervivencia. En cambio, en pacientes con carcinomas laríngeos T3-T4 de gran tamaño y/o con funcionalidad laríngea comprometida, la laringectomía total obtendría mayor supervivencia y calidad de vida que las terapias organopreservadoras. Además, indicó la superioridad de la quimiorradioterapia frente a otras terapias organopreservadoras como la radioterapia de intención radical o la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia. En nuestro caso, no se tuvo en consideración el volumen tumoral a la hora de realizar el análisis. Tampoco se llevó a cabo un análisis de supervivencia (tanto de SG, como de SCE o SLE) para los pacientes con estadios T3/T4 sometidos a cirugía frente a terapia organopreservadora de forma conjunta. En cambio, sí realizamos el análisis en función del tipo de tratamiento organopreservador realizado. En éste se observó una inferioridad de la radioterapia frente a la cirugía y a la quimiorradioterapia, tanto en SG, como en SCE y SLE y una superioridad de la cirugía frente a la organopreservación con quimiorradioterapia a partir de los cinco años de seguimiento tanto para la SCE como para la SLE. Además, estos resultados iban en la misma línea que el análisis multivariante donde se mostraba que realización de cirugía frente a otro tipo de tratamiento organopreservador disminuía el riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe (HR=0,58) y que la administración de radioterapia complementaria, tras tratamiento quirúrgico, disminuía las probabilidades de recidiva de los pacientes.

Por lo tanto, en pacientes con cáncer de laringe en estadios avanzados, el estudio realizado nos sugeriría la realización de cirugía asociada a radioterapia complementaria como tratamiento de elección, proponiendo la quimiorradioterapia como alternativa en aquellos pacientes que desearan mantener su anatomía, haciéndoles conocedores de la posible necesidad de laringectomía de rescate de hasta un 12% durante su seguimiento. También se propondría cirugía radical a aquellos pacientes que habiendo sido seleccionados para tratamiento organopreservador, el tratamiento quimioterápico tuviera que ser suspendido, manteniendo la opción del tratamiento con radioterapia radical como una alternativa exclusiva para pacientes que no toleran quimioterapia y no son candidatos a cirugía.

VI.3.3. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO.

La fístula faringocutánea constituye una de las complicaciones tempranas más frecuentes tras la realización de laringectomías, dando lugar a un aumento del tiempo de hospitalización y al retraso en el inicio de la terapia adyuvante(106). En nuestro estudio un 43,4% de los pacientes sometidos a laringectomía total primaria desarrolló fístulas faringocutáneas durante el postoperatorio, precisando una reconstrucción quirúrgica con colgajo en un 8,7% de los casos. En el caso de las laringectomías de rescate, el porcentaje de fístulas faringocutáneas fue del 46,7%, necesitando reconstrucción mediante colgajo en un 22,2% de los casos. Este porcentaje fue concordante con las tasas de fistulización descritas por distintos trabajos que oscilaban entre el 3%(107) y el 65%(108). A pesar de obtener un resultado similar en la tasa de fistulización en ambos grupos, la evolución de la fístula fue más tórpida en el caso de las laringectomías de rescate, con una mayor necesidad de reconstrucción quirúrgica debido a la mala calidad de los tejidos radiados. Nuestro grupo presentó una tasa de desarrollo de fístulas muy similar tras laringectomía inicial o tras laringectomía de rescate, esta similitud en la tasa de fistulización no fue concordante con los resultados obtenidos en la literatura, donde podía observarse un mayor porcentaje de la misma en el caso de las laringectomías de rescate(109,110). En el estudio de Tsou et al(109) se obtuvo una tasa de fistulización del 32,5% tras laringectomía total, con una diferencias entre la tasa de fístula faringocutánea de los pacientes sometidos inicialmente a quimiorradioterapia y aquellos sometidos a cirugía inicial. El 58,3% de los pacientes sometidos a laringectomía de rescate tras quimiorradioterapia desarrolló fístula faringocutánea, frente al 21,4% de los pacientes sometidos a laringectomía primaria. En un artículo publicado por Timmermans et al(110) se obtuvo una incidencia global de fístulas faringocutáneas del 26,3%; la incidencia tras la laringectomía primaria fue de 17,1%, mientras que tras la laringectomía de rescate fue del 25,5%. En nuestro estudio, presentar una fístula faringocutánea se estableció como factor de riesgo para el fallecimiento por cáncer de laringe, de modo que, los pacientes que presentaron fístula faringocutánea tras laringectomías primarias presentaban 1,87 veces más probabilidades de fallecer por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento, siendo 2,75 veces superior en el caso de las fístulas post-laringectomías de rescate. La necesidad de cierre del defecto fistuloso con colgajo reconstructivo aumentó 4,51 veces el riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe en cualquier instante del seguimiento. Además, como hemos comentado anteriormente en esta discusión, el análisis multivariante de factores de riesgo demostró que la administración de radioterapia complementaria tras tratamiento quirúrgico disminuía las probabilidades de recidiva de los

pacientes en cualquier instante del seguimiento. Por lo tanto, cualquier actuación que redujera el riesgo de desarrollar una fístula que finalmente pudiera requerir una intervención reconstructiva y que evitase el retraso en la administración del tratamiento complementario, iría en beneficio de una mayor supervivencia. En este sentido habría que valorar si la realización de un colgajo profiláctico de pectoral mayor en las laringectomías de rescate tendría influencia sobre la tasa de fistulización y por tanto sobre la supervivencia de los pacientes(111).

Las tasas de éxito de organopreservación descritas en la literatura varían entre un 60% y el 80% a los cinco años, su fracaso es comúnmente debido al desarrollo de cáncer de laringe persistente o recidivante, tumores segundos primarios y ocasionalmente por disfunción laríngea o radionecrosis(111).

La SLL (supervivencia libre de laringectomía) de los pacientes con estadios avanzados en nuestro estudio sometidos a radioterapia fue del 74,3% y del 88,0% en el caso de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia. Por lo que el protocolo de organopreservación no consiguió su objetivo en un 25,7% de los pacientes tratados con radioterapia y en un 22,0% de los pacientes tratados con quimiorradioterapia. Estos datos se asemejan a los reportados por Forastiere et al(63) y Timmermans et al(94) y superiores a los obtenidos en el estudio de Tangsiwong et al(112). El estudio de Forastiere et al(63) analizó la SLL de los pacientes con carcinoma de laringe en estadios avanzados sometidos a tres opciones de tratamiento basadas en la radioterapia, un grupo recibió quimioterapia de inducción seguida de radioterapia, otro grupo recibió quimiorradioterapia concomitante y el tercer grupo recibió sólo radioterapia. A los dos años, la tasa de preservación laríngea de los pacientes tratados con quimiorradioterapia concomitante fue superior en los pacientes tratados con quimiorradioterapia concomitante. Timmermans et al(94) obtuvo una tasa de SLL a los cinco años de seguimiento del 72% después de la administración de radioterapia de intención radical y del 83% después de la quimiorradioterapia concomitante. Por lo tanto, pese a que nuestros resultados son similares a los divulgados en la literatura, consideramos demasiado elevada una tasa de fracaso terapéutico superior al 20%.

Además, el 29,5% de los pacientes con estadios tumorales I/II que recibieron radioterapia presentaron una pérdida de la funcionalidad laríngea durante el seguimiento. La gran mayoría de esta pérdida de funcionalidad tuvo lugar en los tres años siguientes a la administración de radioterapia. Respecto a la preservación de la funcionalidad laríngea de los pacientes con estadios avanzados III/IVa sometidos a radioterapia o quimiorradioterapia, se apreciaron diferencias clínicamente relevantes, con una tasa del 46,2% en el caso de la

radioterapia y del 61,4% en el de la quimiorradioterapia, al igual que de Timme et al(95), que obtuvo unos mejores resultados de preservación de funcionalidad laríngea (79%) en los pacientes tratados con quimiorradioterapia.

Esta pérdida de funcionalidad se asoció en ocasiones a condrorradionecrosis laríngea, una grave complicación del tratamiento radioterapéutico que puede ocurrir tras años de finalización del tratamiento. Tiene una gran implicación en el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida del paciente, ya que en múltiples ocasiones condiciona la necesidad de realizar una laringectomía total y puede estar asociado a la existencia de una persistencia tumoral (113-115). En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que presentó radionecrosis laríngea alcanzó el 13,5%, superior a los resultados de la literatura científica, comprendidas entre el 2,4% y el 5%(113,114). Estas diferencias pudieron deberse a la inclusión en el análisis de todos los pacientes sometidos a radioterapia, ya fuese radioterapia de intención radical, quimiorradioterapia de intención radical, radioterapia complementaria y quimiorradioterapia complementaria.

El análisis multivariante de factores de riesgo obtuvo que la preservación de la funcionalidad laríngea post-radioterapia disminuía un 55% las probabilidades de fallecimiento independientemente de la causa de muerte.

Por lo tanto, consideramos que el tratamiento organopreservador presenta una tasa elevada de complicaciones que pueden dar lugar a necesidad de tratamiento quirúrgico de rescate y por tanto a un aumento de las complicaciones derivadas del mismo, como la aparición de fístulas faringocutáneas de difícil manejo que conlleven a un retraso en la administración de tratamiento complementario y por tanto a un peor pronóstico de los pacientes.

VI.4. APLICABILIDAD.

La realización de este estudio ha permitido conocer el paradigma oncológico actual del cáncer de laringe en el área de influencia del Hospital Universitario Virgen Macarena, otorgando a los profesionales de la salud que acompañan al paciente durante su enfermedad, herramientas para poder llevar a cabo una toma de decisiones terapéuticas basada en nuestra experiencia y en la evidencia científica. Esto permite orientar al paciente en su proceso oncológico proponiendo aquellas estrategias terapéuticas que han evidenciado unos mejores resultados de forma individualizada.

La evaluación de datos retrospectiva realizada nos ha ofrecido la oportunidad de establecer las bases de nuevas líneas futuras de investigación en áreas del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con cáncer de laringe. Creemos necesario llevar a cabo estudios observacionales prospectivos, en búsqueda de resultados extrapolables y de mayor evidencia clínica respecto a la supervivencia de los pacientes en función del tratamiento recibido.

La realización de este trabajo ha implicado el desarrollo de una base de datos oncológica que nos permite actualmente llevar a cabo una recogida de datos protocolizada con carácter prospectivo, dado lugar al desarrollo de nuevas propuestas de investigación. A partir de los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, se han iniciado nuevas líneas de estudio como son: la implicación del VPH en el desarrollo y pronóstico del cáncer de laringe, la asociación de la morfología macroscópica tumoral o el volumen tumoral en estudios de imagen con la evolución tumoral, el análisis de marcadores inmunohistoquímicos-genéticos, la asociación de la adaptación metabólica de las células tumorales y la respuesta al tratamiento oncológico, el estado nutricional del paciente y su relación con los efectos adversos derivados del tratamiento, etc.

La relevancia de factores de riesgo asociados al consumo de tóxicos, requieren ser más profundamente estudiados. Por ello, actualmente se lleva a cabo una notificación de los hábitos nocivos en la historia clínica del paciente. Su análisis y correlación de manera sistemática con los resultados de supervivencia tras el tratamiento, nos ayudará a determinar su papel en el pronóstico de los pacientes con cáncer de laringe.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en este estudio permitirá valorar el efecto del riesgo competitivo que ejercen las distintas patologías asociadas a los principales factores de riesgo relacionados con el cáncer de laringe.

La realización de este trabajo nos ha permitido apreciar la importancia de la evaluación holística del paciente, atendiendo a las distintas esferas que condicionan su estado de salud. Para ello se ha incorporado el estudio de la calidad de vida de los pacientes oncológicos mediante la encuesta FACT-G (Functional Assessment of Cancer Treatment) y la escala de valoración funcional de Karnofsky. Este estudio nos permitirá un mejor análisis de los resultados terapéuticos, además de ofrecernos la oportunidad de llevar a cabo un estudio de validez interna y externa de dichas escalas en la patología oncológica laríngea.

Los resultados obtenidos con relación a la funcionalidad laríngea han presentado gran relevancia a la hora de plantear nuevos estudios futuros. El análisis de la presencia de fístulas faringocutáneas, la pérdida de la funcionalidad laríngea y su asociación con la mortalidad, en función de las distintas opciones terapéuticas aplicadas, ha evidenciado la necesidad de definir, de una manera mas profunda, los criterios quirúrgicos y de organopreservación. La realización de nuevos estudios prospectivos podría orientarnos hacia nuevos algoritmos y protocolos de tratamiento en búsqueda de optimizar los resultados supervivencia asociados con la morbilidad de los pacientes.

Los resultados y conclusiones derivadas de este trabajo han generado nuevas preguntas que se han traducido en la sistematización de una metodología de estudio mucho más exhaustiva y completa, lo que nos esta permitiendo llevar a cabo la implementación de una dinámica crítica e investigadora progresiva en nuestro entorno, dando lugar a nuevos proyectos de investigación con carácter colaborativos, multicéntricos en búsqueda de resultados extrapolables, que mejoren tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes con cáncer de laringe.

VII. CONCLUSIONES.

- 1) La realización de cirugía se ha asociado con una disminución del riesgo de fallecimiento por cáncer de laringe.
- 2) El tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia complementaria ha presentado una disminución de las probabilidades de desarrollar recidiva, recurrencia o metástasis tumoral.
- 3) La cirugía ha presentado mejores resultados de supervivencia causa específica y supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con estadio inicial, a partir de los cinco años de seguimiento.
- 4) La cirugía asociada a radioterapia complementaria se ha asociado a una mejor supervivencia causa específica y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma de laringe avanzado, a partir de los cinco años de seguimiento.
- 5) La aparición de fístulas faringocutáneas tras cirugía de rescate se ha asociado a un peor pronóstico de los pacientes.
- 6) El mantenimiento de la funcionalidad laríngea tras radioterapia ha disminuido las probabilidades de fallecimiento independientemente de la causa de la muerte.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer [Internet]. [citado 30 de enero de 2021]. Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. El cáncer en cifras - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 28 de enero de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
3. Estadísticas importantes sobre los cánceres de laringe y de hipofaringe [Internet]. [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-laringe-e-hipofaringe/acerca/estadisticas-clave.html>
4. Cancer today [Internet]. [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en:
<http://gco.iarc.fr/today/home>
5. European Cancer Information System [Internet]. [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
6. REDECAN - Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021 [Internet]. [citado 28 de enero de 2021]. Disponible en: <https://redecn.org/redecn.org/es/estimaciones-incidencia2021.html?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-c%C3%A1ncer-en-Espa%C3%B1a-2021>
7. INEbase/ Sociedad / Salud [Internet]. INE. [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573175
8. REDECAN - Registros de Cáncer [Internet]. [citado 31 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://redecn.org/es/page.cfm?id=4&title=registros-de-cancer>
9. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for

the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. octubre de 2016;388(10053):1659-724.

10. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 1 de enero de 2008;122(1):155-64.

11. Zuo J-J, Tao Z-Z, Chen C, Hu Z-W, Xu Y-X, Zheng A-Y, et al. Characteristics of cigarette smoking without alcohol consumption and laryngeal cancer: overall and time-risk relation. A meta-analysis of observational studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. marzo de 2017;274(3):1617-31.

12. Marziliano A, Teckie S, Diefenbach MA. Alcohol-related head and neck cancer: Summary of the literature. *Head & Neck*. 2020;42(4):732-8.

13. Dhull AK, Atri R, Dhankhar R, Chauhan AK, Kaushal V. Major Risk Factors in Head and Neck Cancer: A Retrospective Analysis of 12-Year Experiences. *World J Oncol*. junio de 2018;9(3):80-4.

14. Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L, et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation--a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. noviembre de 2010;46(11):802-10.

15. WHO | Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en:

http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en/

16. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Informe anual del Sistema Nacional de Salud [Internet]. [citado 31 de enero de 2021].

Disponible en:

<https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>

17. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Eur J*

Epidemiol. enero de 2014;29(1):35-48.

18. Cancer Facts & Figures 2017 [Internet]. [citado 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>
19. Bhanu Prasad V, Mallick S, Upadhyay AD, Rath GK. Systematic review and individual patient data analysis of pediatric head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of 217 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* enero de 2017;92:75-81.
20. Zhang D, Zhou J, Chen B, Zhou L, Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* octubre de 2014;134(10):982-9.
21. Anis MM, Razavi M-M, Xiao X, Soliman AMS. Association of gastroesophageal reflux disease and laryngeal cancer. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* diciembre de 2018;4(4):278-81.
22. Wang H, Wei J, Wang B, Meng L, Xin Y, Dong L, et al. Role of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of cohort study. *Cancer Med.* enero de 2020;9(1):204-14.
23. Yang D, Shi Y, Tang Y, Yin H, Guo Y, Wen S, et al. Effect of HPV Infection on the Occurrence and Development of Laryngeal Cancer: A Review. *J Cancer.* 2019;10(19):4455-62.
24. INEbase / Sociedad /Salud /Encuesta nacional de salud / Resultados [Internet]. INE. [citado 30 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&men=resultados&idp=1254735573175#!tabs-1254736195650
25. Instituto Nacional de Estadística. (National Statistics Institute) [Internet]. [citado 30 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?type=pcaxis&path=/t15/p419/a2011/p06/&file=pcaxis>

26. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España, 2000-2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016.
27. Elburgo R. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España 2019. de la. 2019;288.
28. Ferlito A, Devaney KO, Hunt JL, Hellquist H. Some Considerations on the WHO Histological Classification of Laryngeal Neoplasms. *Adv Ther.* 2019;36(7):1511-7.
29. Raitiola H, Pukander J. Symptoms of laryngeal carcinoma and their prognostic significance. *Acta Oncol.* 2000;39(2):213-6.
30. Brouha XDR, Tromp DM, de Leeuw JRJ, Hordijk G-J, Winnubst JAM. Laryngeal cancer patients: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck.* abril de 2005;27(4):289-95.
31. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope.* junio de 2001;111(6):1079-87.
32. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, pp 149-61.
33. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours - 8th edition.* Union for International Cancer Control. 2017;241.
34. Foote RL, Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, et al. *NCCN Guidelines Version 2.2017 Panel Members Head and Neck Cancers NCCN Evidence Blocks TM.* 2017;
35. Dirix P, Lambrecht M, Nuyts S. Radiotherapy for laryngeal squamous cell carcinoma: current standards. *Expert Review of Anticancer Therapy.* septiembre de 2010;10(9):1461-9.
36. Chen JJ, Stessin A, Christos P, Wernicke AG, Nori D, Parashar B. Differences in survival outcome between stage I and stage II glottic cancer: A SEER-based analysis.

Laryngoscope. septiembre de 2015;125(9):2093-8.

37. Warner L, Chudasama J, Kelly CG, Loughran S, McKenzie K, Wight R, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 de diciembre de 2014;(12):CD002027.
38. Chen AY, Schrag N, Hao Y, Flanders WD, Kepner J, Stewart A, et al. Changes in treatment of advanced laryngeal cancer 1985-2001. *Otolaryngol Head Neck Surg*. diciembre de 2006;135(6):831-7.
39. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. septiembre de 2009;266(9):1333-52.
40. Kayhan FT, Koc AK, Erdim I. Oncological outcomes of early glottic carcinoma treated with transoral robotic surgery. *Auris Nasus Larynx*. abril de 2019;46(2):285-93.
41. Arens C, Schwemmler C, Voigt-Zimmermann S. [Laryngeal Surgery - Malignant Lesions]. *Laryngorhinootologie*. octubre de 2019;98(10):725-41.
42. Paydarfar JA, Birkmeyer NJ. Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. enero de 2006;132(1):67-72.
43. Gil Z, Gupta A, Kummer B, Cordeiro PG, Kraus DH, Shah JP, et al. The role of pectoralis major muscle flap in salvage total laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. octubre de 2009;135(10):1019-23.
44. Haddad RI, Posner M, Hitt R, Cohen EEW, Schulten J, Lefebvre J-L, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: role, controversy, and future directions. *Ann Oncol*. 1 de mayo de 2018;29(5):1130-40.
45. Haigentz Jr M, Silver CE, Hartl DM, Takes RP, Rodrigo JP, Robbins KT, et al.

Chemotherapy regimens and treatment protocols for laryngeal cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. junio de 2010;11(8):1305-16.

46. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. febrero de 2011;12(2):153-9.

47. Karabajakian A, Gau M, Reverdy T, Neidhardt E-M, Fayette J. Induction Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Question of Belief. *Cancers (Basel)* [Internet]. 22 de diciembre de 2018 [citado 13 de diciembre de 2019];11(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357133/>

48. Bonomi MR, Blakaj A, Blakaj D. Organ preservation for advanced larynx cancer: A review of chemotherapy and radiation combination strategies. *Oral Oncol*. 2018;86:301-6.

49. Matsuyama H, Yamazaki K, Okabe R, Ueki Y, Shodo R, Omata J, et al. Multicenter phase I/II study of chemoradiotherapy with high-dose CDDP for head and neck squamous cell carcinoma in Japan. *Auris Nasus Larynx*. octubre de 2018;45(5):1086-92.

50. Riaz N, Sherman E, Koutcher L, Shapiro L, Katabi N, Zhang Z, et al. Concurrent Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Am J Clin Oncol*. febrero de 2016;39(1):27-31.

51. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. enero de 2010;11(1):21-8.

52. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 9 de febrero de 2006;354(6):567-78.

53. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 6 de mayo de 2004;350(19):1937-44.
54. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 6 de mayo de 2004;350(19):1945-52.
55. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 11 de septiembre de 2008;359(11):1116-27.
56. Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, Nichols CR, Gandara DR, Ozer H, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest*. mayo de 2007;25(3):182-8.
57. Nguyen LN, Ang KK. Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. *Lancet Oncol*. noviembre de 2002;3(11):693-701.
58. Ermiş E, Teo M, Dyker KE, Fosker C, Sen M, Prestwich RJ. Definitive hypofractionated radiotherapy for early glottic carcinoma: experience of 55Gy in 20 fractions. *Radiat Oncol*. 23 de septiembre de 2015;10:203.
59. Salas-Salas BG, Domínguez-Nuez DJ, Cabrera R, Ferrera-Alayón L, Lloret M, Lara PC. Hypofractionation vs. conventional radiotherapy fractionation in the conservative treatment of T1 glottic cancer: a prospective cohort study. *Clin Transl Oncol*. enero de 2020;22(1):151-7.
60. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 13 de

1991;324(24):1685-90.

61. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. septiembre de 1998;124(9):964-71.

62. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol. mayo de 1998;34(3):224-8.

63. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. New England Journal of Medicine. 27 de noviembre de 2003;349(22):2091-8.

64. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. julio de 2009;92(1):4-14.

65. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. 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. J Clin Oncol. 1 de marzo de 2013;31(7):845-52.

66. García León FJ, García Estepa R, Romero Tabares A, Gómez-Millán Borrachina J. 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, 2016.

67. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 10 de 2018;36(11):1143-69.

68. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2016 [Internet]. SEER. [citado 13 de diciembre de 2019]. Disponible en:
https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=12&pageSEL=sect_12_table.05
69. REDECAN - Estimaciones de la Incidencia y la Supervivencia del Cáncer en España y su Situación en Europa [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2019]. Disponible en:
<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>
70. REDECAN - Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019 [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2019]. Disponible en:
<http://redecn.org/es/page.cfm?id=210&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana,-2019>
71. American Cancer Society-Tasas de supervivencia para los cánceres de laringe y de hipofaringe según la etapa [Internet]. [citado 31 de marzo de 2018]. Disponible en:
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-laringe-e-hipofaringe/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
72. Graboyes EM, Zhan KY, Garrett-Mayer E, Lentsch EJ, Sharma AK, Day TA. Effect of postoperative radiotherapy on survival for surgically managed pT3N0 and pT4aN0 laryngeal cancer: Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 15 de junio de 2017;123(12):2248-57.
73. Stokes WA, Jones BL, Bhatia S, Oweida AJ, Bowles DW, Raben D, et al. 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*. 15 de febrero de 2017;123(4):600-8.
74. Grover S, Swisher-mcclure S, Mitra N, Li J, Cohen RB, Ahn PH, et al. Total Laryngectomy Versus Larynx Preservation for T4a Larynx Cancer : Patterns of Care and

Survival Outcomes. *Radiation Oncology Biology*. 2015;92(3):594-601.

75. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Kapsreiter M, Zenk J, Velegrakis GA, et al. Management of locally advanced laryngeal cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 28 de enero de 2014;43:4.

76. Corry J, Bressel M, Fua T, Herschtal A, Solomon B, Porceddu SV, et al. Prospective Study of Cetuximab , Carboplatin , and Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer Unfit for Cisplatin. *Radiation Oncology Biology*. 2017;98(4):948-54.

77. Inohara H, Takenaka Y. Phase 2 Study of Docetaxel , Cisplatin , and Concurrent Radiation for Technically Resectable Stage III-IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Radiation Oncology Biology*. 2015;91(5):934-41.

78. Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA, Porubsky ES. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*. julio de 2009;119(7):1312-7.

79. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ*. 2001;79(4):373-4.

80. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de octubre de 2010;78(2):461-6.

81. Mucha-Małecka A, Chrostowska A, Urbanek K, Małecki K. Prognostic factors in patients with T1 glottic cancer treated with radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. septiembre de 2019;195(9):792-804.

82. Ogol'tsova ES, Paches AI, Matiakin EG, Dvoírin VV, Fedotenko SP, Alferov VS, et al. [Comparative evaluation of the effectiveness of radiotherapy, surgery and combined treatment

of stage I-II laryngeal cancer (T1-2NoMo) based on the data of a cooperative randomized study]. *Vestn Otorinolaringol.* junio de 1990;(3):3-7.

83. De Santis RJ, Poon I, Lee J, Karam I, Enepekides DJ, Higgins KM. Comparison of survival between radiation therapy and trans-oral laser microsurgery for early glottic cancer patients; a retrospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2 de agosto de 2016;45(1):42.

84. Patel KB, Nichols AC, Fung K, Yoo J, MacNeil SD. Treatment of early stage Supraglottic squamous cell carcinoma: meta-analysis comparing primary surgery versus primary radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 5 de marzo de 2018;47(1):19.

85. Mo H-L, Li J, Yang X, Zhang F, Xiong J-W, Yang Z-L, et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* febrero de 2017;32(2):461-7.

86. Warner L, Lee K, Homer JJ. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol.* junio de 2017;42(3):629-36.

87. Shelan M, Anschuetz L, Schubert AD, Bojaxhiu B, Dal Pra A, Behrensmeier F, et al. T1-2 glottic cancer treated with radiotherapy and/or surgery. *Strahlenther Onkol.* diciembre de 2017;193(12):995-1004.

88. Djukic V, Milovanović J, Jotić AD, Vukasinovic M, Folic MM, Ivanov SY, et al. Laser transoral microsurgery in treatment of early laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* junio de 2019;276(6):1747-55.

89. Ding Y, Wang B. Efficacy of laser surgery versus radiotherapy for treatment of glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* julio de 2019;34(5):847-54.

90. Clayman GL, Weber RS, Guillaumondegui O, Byers RM, Wolf PF, Frankenthaler RA, et al. Laryngeal Preservation for Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. *Arch*

Otolaryngol Head Neck Surg. 1 de febrero de 1995;121(2):219-23.

91. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. diciembre de 2007;133(12):1270-6.

92. Santos TS, Estêvão R, Antunes L, Certal V, Silva JC, Monteiro E. Clinical and histopathological prognostic factors in locoregional advanced laryngeal cancer. 2018;(2016):948-53.

93. Taguchi T, Nishimura G, Takahashi M, Komatsu M, Sano D. Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the larynx treated with concurrent chemoradiotherapy. 2013;837-43.

94. Timmermans AJ, de Gooijer CJ, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJM, van den Brekel MWM. T3-T4 laryngeal cancer in The Netherlands Cancer Institute; 10-year results of the consistent application of an organ-preserving/-sacrificing protocol. Head Neck. octubre de 2015;37(10):1495-503.

95. Timme DW, Jonnalagadda S, Patel R, Rao K, Robbins KT. Treatment Selection for T3/T4a Laryngeal Cancer: Chemoradiation Versus Primary Surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol. noviembre de 2015;124(11):845-51.

96. Timmermans AJ, van Dijk BAC, Overbeek LIH, van Velthuysen M-LF, van Tinteren H, Hilgers FJM, et al. Trends in treatment and survival for advanced laryngeal cancer: A 20-year population-based study in The Netherlands. Head Neck. 2016;38 Suppl 1:E1247-1255.

97. Richard JM, Sancho-garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. 1998;34:224-8.

98. Tang Z-X, Gong J-L, Wang Y-H, Li Z-H, He Y, Liu Y-X, et al. Efficacy comparison between primary total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). mayo de 2018;97(21):e10625.

99. Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N, Li J, Cohen RB, Ahn PH, et al. Total Laryngectomy Versus Larynx Preservation for T4a Larynx Cancer: Patterns of Care and Survival Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de julio de 2015;92(3):594-601.
100. Choi YS, Park SG, Song E-K, Cho S-H, Park M-R, Park KU, et al. Comparison of the therapeutic effects of total laryngectomy and a larynx-preservation approach in patients with T4a laryngeal cancer and thyroid cartilage invasion: A multicenter retrospective review. *Head Neck*. 2016;38(8):1271-7.
101. Al-Mamgani A, Navran A, Walraven I, Schreuder WH, Tesselaar MET, Klop WMC. Organ-preservation (chemo)radiotherapy for T4 laryngeal and hypopharyngeal cancer: is the effort worth? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. febrero de 2019;276(2):575-83.
102. Fu X, Zhou Q, Zhang X. Efficacy Comparison Between Total Laryngectomy and Nonsurgical Organ-Preservation Modalities in Treatment of Advanced Stage Laryngeal Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. abril de 2016;95(14):e3142.
103. Nair SV, Mair M, Sawarkar N, Chakrabarti S, Qayyumi B, Nair D, et al. Organ preservation vs primary surgery in the management of T3 laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. septiembre de 2018;275(9):2311-6.
104. Al-Gilani M, Skillington SA, Kallogjeri D, Haughey B, Piccirillo JF. Surgical vs Nonsurgical Treatment Modalities for T3 Glottic Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 01 de 2016;142(10):940-6.
105. Lin CC, Fedewa SA, Prickett KK, Higgins KA, Chen AY. Comparative effectiveness of surgical and nonsurgical therapy for advanced laryngeal cancer. *Cancer*. 15 de 2016;122(18):2845-56.
106. Cavalot AL, Gervasio CF, Nazionale G, Albera R, Bussi M, Staffieri A, et al. Pharyngocutaneous fistula as a complication of total laryngectomy: review of the literature and analysis of case records. *Otolaryngol Head Neck Surg*. noviembre de 2000;123(5):587-92.

107. Thawley SE. Complications of combined radiation therapy and surgery for carcinoma of the larynx and inferior hypopharynx. *Laryngoscope*. mayo de 1981;91(5):677-700.
108. Bresson K, Rasmussen H, Rasmussen PA. Pharyngo-cutaneous fistulae in totally laryngectomized patients. *J Laryngol Otol*. septiembre de 1974;88(9):835-42.
109. Tsou Y-A, Hua C-H, Lin M-H, Tseng H-C, Tsai M-H, Shaha A. Comparison of pharyngocutaneous fistula between patients followed by primary laryngopharyngectomy and salvage laryngopharyngectomy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head Neck*. noviembre de 2010;32(11):1494-500.
110. Timmermans AJ, Lansaat L, Theunissen EAR, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJM, van den Brekel MWM. Predictive factors for pharyngocutaneous fistulization after total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. marzo de 2014;123(3):153-61.
111. Gonzalez-Orús Álvarez-Morujó R, Martínez Pascual P, Tucciarone M, Fernández Fernández M, Souviron Encabo R, Martínez Guirado T. Salvage total laryngectomy: is a flap necessary? *Braz J Otorhinolaryngol*. abril de 2020;86(2):228-36.
112. Tangriwong K, Jitreetat T. Clinical Predictors of Laryngeal Preservation Rate in Stage III-IV Laryngeal Cancer and Hypopharyngeal Cancer Patients Treated with Organ Preservation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 01 de 2019;20(7):2051-7.
113. Gessert TG, Britt CJ, Maas AMW, Wieland AM, Harari PM, Hartig GK. Chondroradionecrosis of the larynx: 24-year University of Wisconsin experience. *Head Neck*. 2017;39(6):1189-94.
114. Zbären P, Caversaccio M, Thoeny HC, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Radionecrosis or tumor recurrence after radiation of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. diciembre de 2006;135(6):838-43.
115. Allen CT, Lee C-J, Merati AL. Clinical assessment and treatment of the dysfunctional larynx after radiation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. diciembre de 2013;149(6):830-9.

ANEXO 1. TNM LARINGE. VIII EDICIÓN

T-Tumor primario.

- Supraglotis
 - T1: Tumor limitado a un subsitio de la supraglotis con movilidad cordal normal.
 - T2: Tumor que invade mucosa o más de un subsitio adyacente de supraglotis o glotis o extraglótico (ej: mucosa de la base de lengua, vallécula, pared interna seno piriforme) sin fijación de las cuerdas vocales.
 - T3: Tumor limitado a laringe, con parálisis cordal y/o invasión de región retrocricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico y/o corteza interna del cartílago tiroides.
 - T4a: Invasión del cartílago tiroides y/o estructuras extralaríngeas, por ejemplo, tráquea, tejidos profundos del cuello incluyendo musculatura profunda, extrínseca de la lengua (geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso) músculos infrahioideos, glándula tiroides o esófago.
 - T4b: Tumor que invade espacio prevertebral, estructuras mediastínicas o envuelve la arteria carótida.
- Glotis
 - T1: Tumor limitado a la cuerda vocal(es), que podría afectar a la comisura anterior o posterior con movilidad cordal normal.
 - T1a: Limitado a una cuerda vocal.
 - T1b: Afecta a ambas cuerdas vocales
 - T2: Tumor que se extiende a la supraglotis o a la subglotis o con afectación (no fijación) de la movilidad cordal.
 - T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal o invade el espacio paraglótico y/o corteza interna del cartílago tiroides.
 - T4a: Tumor que invade la corteza externa de cartílago tiroides o tejidos extralaríngeos por ejemplo, tráquea, tejidos profundos del cuello incluyendo musculatura profunda, extrínseca de la lengua (geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso) músculos infrahioideos, glándula tiroides o esófago.

- T4b: Tumor que invade espacio prevertebral, estructuras mediastínicas o envuelve la arteria carótida.
- Subglotis:
 - T1: Tumor limitado a la subglotis
 - T2: Tumor que invade la cuerda vocal con movilidad normal o afecta.
 - T3: Tumor limitado a laringe, con parálisis cordal.
 - T4a: Tumor que invade el cricoides o el cartílago tiroideos y/o invade tejidos extralaríngeos por ejemplo, tráquea, tejidos profundos del cuello incluyendo musculatura profunda, extrínseca de la lengua (geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso) músculos infrahioideos, glándula tiroideos o esófago.
 - T4b: Tumor que invade espacio prevertebral, estructuras mediastínicas o envuelve la arteria carótida.

N-Ganglios linfáticos regionales.

- N1: Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral menor o igual a 3 cm en su diámetro mayor sin extensión extranodal.
- N2:
 - N2a: Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral mayor de 3 cm y menor o igual a 6 cm en su diámetro mayor sin extensión extranodal.
 - N2b: Metástasis ganglionares homolaterales múltiples, ninguna mayor a 6 cm sin extensión extranodal.
 - N2c: Metástasis ganglionares bilaterales o contralaterales, ninguna mayor a 6 cm sin extensión extranodal.
- N3a: Metástasis mayor de 6 cm sin extensión extranodal.
- N3b: Metástasis en uno o varios ganglios con extensión extranodal.

pN-Ganglios linfáticos regionales patológicos.

- pNX: No han podido analizarse ganglios linfáticos.
- pN0: No metástasis ganglionares.
- pN1: Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral menor o igual a 3 cm en su diámetro mayor sin extensión extranodal.

- pN2:
 - pN2a: Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral menor o igual a 3 cm en su diámetro mayor con extensión extranodal o más de 3 cm y menor o igual a 6 cm en su diámetro mayor sin extensión extranodal.
 - N2b: Metástasis ganglionares homolaterales múltiples, ninguna mayor a 6 cm sin extensión extranodal.
 - N2c: Metástasis ganglionares bilaterales o contralaterales, ninguna mayor a 6 cm sin extensión extranodal.
- N3a: Metástasis mayor de 6 cm sin extensión extranodal.
- N3b: Metástasis en un ganglio mayor de 3 cm con extensión extranodal metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, bilaterales o contralateral con extensión extranodal.

ESTADIFICACIÓN TNM

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Estadio IVa	T4a	N0,N1	M0
	T1,T2,T3,T4a	N2	M0
Estadio IVb	T4b	N3	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

ANEXO 2. VARIABLES DE ESTUDIO

Características epidemiológicas		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
Edad	Tiempo cronológico de vida en el momento del diagnóstico	Variable cuantitativa continua (años)
Sexo	Género biológico	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= Varón; 1= Mujer
Tabaco	Consumo de tabaco	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí
Alcohol	Consumo de alcohol moderado-excesivo	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí
ADVP	Consumo de drogas por vía parenteral	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí

ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral.

Características tumorales		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
T	Estadio T de la clasificación TNM de la AJCC (Tumor primario)	Variable cualitativa ordinal 1= T1; 2= T2; 3= T3; 4= T4
N	Estadio N de la clasificación TNM de la AJCC (Afectación ganglionar)	Variable cualitativa ordinal 0= N0; 1= N1; 2= N2; 3= N3
Estadaje	Estadaje tumoral según la 7ª edición del TNM de la AJCC	Variable cualitativa ordinal 1= Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III 4= Estadio IVa 5= Estadio IVb
Localización	Localización tumoral al diagnóstico	Variable cualitativa nominal 1= Supraglotis; 2= Glotis; 3= Subglotis; 4= Seno piriforme/Hipofaringe
AP	Anatomía patológica tumoral	Variable cualitativa nominal 1= G1 (Bien diferenciado) 2= G2 (Moderadamente diferenciado) 3= G3 (Poco diferenciado) 4= G4 (Indiferenciado) 5= Basaloide 6= Fusocelular (sarcomatoide) 7= Verrucoso

T: Tumor primario; N: Afectación ganglionar; AP: Anatomía patológica tumoral.

Tratamiento inicial. I		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
Tratamiento inicial	Tratamiento oncológico inicial de intención radical	Variable cualitativa nominal 1= IQ (Intervención quirúrgica) 2= RT (Radioterapia) 3= QTRT (Quimiorradioterapia)
IQ inicial	Intervención quirúrgica inicial	Variable cualitativa nominal 1= LT+VGC (Laringectomía total con vaciamiento cervical) 2= LT (Laringectomía total) 3= Láser (Cirugía láser transoral) 4: VGC (Vaciamiento cervical) 5: Láser + VGC (Cirugía láser transoral con vaciamiento cervical) 6: LP (Laringectomía parcial) 7: LP + VGC (Laringectomía parcial con vaciamiento ganglionar)
QT radical	Tratamiento con quimioterapia de intención radical en tumor primario.	Variable cualitativa nominal dicotómica 0: No; 1= Sí
RT radical	Radioterapia de intención radical en tumor primario	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí
Dosis local de RT radical	Dosis radioterápica radical laríngea (Gy)	Variable cuantitativa continua (Gy)
Dosis ganglionar de RT radical	Dosis radioterápica radical ganglionar (Gy)	Variable cuantitativa continua (Gy)
QT complementaria	Administración de quimioterapia complementaria	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí

IQ: Intervención quirúrgica; LT: Laringectomía total; VGC: Vaciamiento ganglionar cervical; LP: Laringectomía parcial; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; Gy: Grays.

Tratamiento inicial. II		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
RT complementaria	Administración de radioterapia complementaria	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí
Dosis local de RT complementaria	Dosis radioterápica complementaria laríngea (Gy)	Variable cuantitativa continua (Gy)
Dosis ganglionar de RT complementaria	Dosis radioterápica complementaria ganglionar (Gy)	Variable cuantitativa continua (Gy)
Tipo de RT	Tipo de esquema de tratamiento radioterápico administrado	Variable cualitativa nominal dicotómica 1= Normofraccionada 2= Hipofraccionada

RT: Radioterapia; Gy: Grays.

Efectos secundarios tratamiento		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
Fístula	Desarrollo de fístula faringo-cutánea tras laringectomía total	C Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí
Colgajo	Necesidad de colgajo reconstructivo	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí

Respuesta a la radioterapia		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
Funcionalidad laríngea	Funcionalidad laríngea post-radioterapia	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí
Tipo de No funcionalidad	Tipo de no funcionalidad laríngea post-radioterapia	Variable cualitativa nominal 1= Radionecrosis 2= Laringe congelada 3= Persistencia tumoral

Respuesta al tratamiento		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
Recidiva local	Recidiva-persistencia tumoral local tras tratamiento oncológico.	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí
Recidiva regional	Recidiva-persistencia regional tras tratamiento oncológico.	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí
Éxito	Fallecimiento del paciente a causa del cáncer	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= Censura; 1= Sí

Tratamiento de rescate. I		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
Técnica de rescate	Tratamiento de rescate realizado	Variable cualitativa nominal 0= No 1= IQ (Cirugía) 2= RT (Radioterapia) 3= QT (Quimioterapia) 4= QTRT (Quimiorradioterapia)
IQ rescate	Intervención quirúrgica de rescate	Variable cualitativa nominal 0= No 1= LT+VGC (Laringectomía total+Vaciamiento cervical) 2= LT (Laringectomía total) 3= Láser (Cirugía láser transoral) 4= VGC (Vaciamiento cervical) 5= Láser +VGC (Cirugía láser transoral + Vaciamiento cervical) 6= LP (Laringectomía parcial) 7= LP+VGC (Laringectomía parcial + Vaciamiento cervical)
QT de rescate	Administración de quimioterapia de rescate	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí

IQ: Intervención quirúrgica; LT: Laringectomía total; VGC: Vaciamiento ganglionar cervical; LP: Laringectomía parcial; QT: Quimioterapia.

Tratamiento de rescate.II		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
RT de rescate	Administración de radioterapia de rescate	Variable cualitativa nominal dicotómica 0= No; 1= Sí
Tipo RT de rescate	Tipo de radioterapia de rescate administrada	Variable cualitativa nominal dicotómica 1= Normofraccionada 2= Hipofraccionada
Dosis local de rescate	Dosis de radioterapia local administrada en tratamiento de rescate (Gy)	Variable cuantitativa continua (Gy)
Dosis ganglionar de rescate	Dosis de radioterapia ganglionar administrada en tratamiento de rescate (Gy)	Variable cuantitativa continua (Gy)

RT: Radioterapia; Gy: Grays.

Demora en la administración de tratamiento		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
Tiempo hasta el tratamiento inicial	Tiempo desde el diagnóstico anatomopatológico (AP) hasta que se inicia el tratamiento	Variable cuantitativa continua (días)
Tiempo hasta la cirugía	Tiempo desde el diagnóstico AP hasta el tratamiento quirúrgico	Variable cuantitativa continua (días)
Tiempo hasta la OP con QTRT	Tiempo desde el diagnóstico AP hasta la organopreservación con quimiorradioterapia	Variable cuantitativa continua (días)
Tiempo hasta la OP con RT	Tiempo desde el diagnóstico AP hasta la organopreservación con radioterapia	Variable cuantitativa continua (días)
Tiempo desde cirugía a QT complementaria	Tiempo desde la intervención quirúrgica hasta el inicio de quimioterapia complementaria	Variable cuantitativa continua (días)
Tiempo desde cirugía a RT complementaria	Tiempo desde la intervención quirúrgica hasta el inicio de radioterapia complementaria	Variable cuantitativa continua (días)

AP: Anatomía patológica; OP: Organopreservación; QTRT: Quimiorradioterapia; RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia.

Supervivencias		
Variable	Definición conceptual	Definición operativa
Supervivencia global (SG)	Tiempo desde el diagnóstico AP hasta el fallecimiento o fin de seguimiento	Variable cuantitativa continua (meses)
Supervivencia causa específica (SCE)	Tiempo desde el diagnóstico AP hasta el fallecimiento por cáncer de laringe o fin de seguimiento.	Variable cuantitativa continua (meses)
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)	Tiempo desde el fin de tratamiento hasta el diagnóstico de recidiva o recurrencia, metástasis, fallecimiento o fin de seguimiento.	Variable cuantitativa continua (meses)
Control local (CL)	Tiempo desde el fin de tratamiento hasta el diagnóstico de recidiva local	Variable cuantitativa continua (meses)
Control regional (CR)	Tiempo desde el fin de tratamiento hasta el diagnóstico de recidiva regional	Variable cuantitativa continua (meses)
Supervivencia libre de laringectomía (SLL)	Tiempo desde el tratamiento preservador de órgano hasta la realización de laringectomía de rescate	Variable cuantitativa continua (meses)
Supervivencia de funcionalidad laríngea (SFL)	Tiempo desde el tratamiento radioterápico o quimiorradioterápico hasta la pérdida de funcionalidad laríngea	Variable cuantitativa continua (meses)

SG: Supervivencia global; SCE: Supervivencia causa específica; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; CL: Control local; CR: Control regional; SLL: Supervivencia libre de laringectomía; SFL: Supervivencia de funcionalidad laríngea.

ANEXO 3. DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA

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 Rocio

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: ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE EL CANCER DE LARINGE EN EL ÁREA DE INFLUENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. ,(ESTUDIO OBSERVACIONAL DEL CANCER DE LARINGE)

Protocolo, Versión: 1
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 08/06/2018

D/D^a. Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio



Código Seguro De Verificación:	1d25dfc301023843c2b512b7ec67f89dbcd67fb7	Fecha	08/06/2018	
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/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iiface/code/1d25dfc301023843c2b512b7ec67f89dbcd67fb7	Página	1/2	

ANEXO 4. DICCIONARIO DE ABREVIATURAS

- AMC: American Cancer Society.
- EEUU: Estados Unidos de América.
- UE: Unión Europea.
- TI: Tasa de incidencia.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- VPH: Virus del Papiloma Humano.
- TAC (Tomografía axial computarizada).
- RMN (Resonancia magnética nuclear).
- PAAF (Punción-aspiración con aguja fina).
- TNM: Tumor Node Metastasis.
- AJCC: American Joint Committee on Cancer.
- UICC: Union Internationale Contre le Cancer.
- M1: Presencia de metástasis a distancia.
- M0: Ausencia de metástasis a distancia.
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network.
- DCRM: Disección cervical radical modificada.
- DCRM-I: Disección cervical radical modificada tipo I.
- DCRM-II: Disección cervical radical modificada tipo II.
- DCRM-III: Disección cervical radical modificada tipo III.
- ECM: Músculo esternocleidomastoideo.
- TPF: docetaxel-cisplatino-fluorouracilo.
- QTRT: Quimiorradioterapia.
- ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.
- Gy: Gray.
- IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.
- V-MAT: Arcoterapia volumétrica modulada.
- IGRT: Radioterapia guiada por la imagen.
- SBRT: Radioterapia estereotáxica corporal.
- AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
- DIRAYA: Sistema de Información Integrado del Sistema Sanitario Público de Andalucía.
- ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral.

- T: Estadio T (Tumor primario).
- N: Estadio N (Afectación ganglionar).
- AP: Anatomía patológica tumoral.
- G1: Carcinoma escamoso bien diferenciado.
- G2: Carcinoma escamoso moderadamente diferenciado.
- G3: Carcinoma escamoso poco diferenciado.
- G4: Carcinoma escamoso indiferenciado.
- IQ: Intervención quirúrgica.
- LT: Laringectomía total.
- VGC: Vaciamiento ganglionar cervical.
- LP: Laringectomía parcial.
- QT: Quimioterapia.
- RT: Radioterapia.
- OP: Organopreservación.
- SG: Supervivencia global.
- SCE: Supervivencia causa específica.
- SLE: Supervivencia libre de enfermedad.
- CL: Control local.
- CR: Control regional.
- SLL: Supervivencia libre de laringectomía.
- SFL: Supervivencia de funcionalidad laríngea.
- AMM: Asamblea Médica Mundial.
- IC: Intervalo de confianza.
- N: Número total de pacientes.
- QTr: Quimioterapia de rescate.
- RTr: Radioterapia de rescate.
- TPF: docetaxel (Taxotere), cisplatino (Platinol) y fluorouracilo.
- HR: Hazard Ratio.