

Yolanda Lois Ortega

Tratamiento del carcinoma
escamoso de glotis en estadios
iniciales: Microcirugía con láser de
CO₂ versus radioterapia

Director/es

Vallés Varela, Héctor

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE GLOTIS EN ESTADIOS INICIALES: MICROCIRUGÍA CON LÁSER DE CO₂ VERSUS RADIOTERAPIA

Autor

Yolanda Lois Ortega

Director/es

Vallés Varela, Héctor

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022

Tesis Doctoral

Título de la tesis: Tratamiento del carcinoma escamoso de glotis en estadios iniciales: Microcirugía con láser de CO₂ versus radioterapia.

Autora
Yolanda Lois Ortega

Directores
Héctor Vallés Varela
Ana Muniesa del Campo

Facultad de Medicina
2022

Universidad de Zaragoza
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia



**Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza**

Tratamiento del carcinoma escamoso de glotis
en estadios iniciales: Microcirugía con láser de
CO₂ versus radioterapia.

Memoria presentada por **Yolanda Lois Ortega**
Para optar al grado de Doctor
2022



Universidad
Zaragoza

Dr. HÉCTOR VALLÉS VARELA, Profesor Titular del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia y Dra. ANA MUNIESA DEL CAMPO, Profesora Ayudante Doctor del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, como Directores,

C E R T I F I C A N:

Que D^a. YOLANDA LOIS ORTEGA ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “Tratamiento del carcinoma escamoso de glotis en estadios iniciales: Microcirugía con láser de CO₂ versus radioterapia” que se ajusta con el Proyecto de Tesis presentado y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, por lo que autorizamos su presentación para que pueda ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste, firmamos el presente certificado

En Zaragoza, a 5 de Septiembre de 2022

Dr. Héctor Vallés Varela

Dra. Ana Muniesa del Campo

Agradecimientos

Ante todo, me gustaría expresar mi agradecimiento a la Dra. Ana Muniesa del Campo, Profesora Titular de Epidemiología y Bioestadística del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, por aceptar y asumir la dirección de esta tesis doctoral en un momento en el que yo me encontraba desorientada, por su profesionalidad y su dedicación durante la realización de este estudio.

Al Dr. Héctor Vallés Varela, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Profesor Titular de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y también Director de esta tesis doctoral, por compartir conmigo su amplitud de conocimientos en la materia, por dedicar gran parte de su tiempo a este trabajo y por su ayuda constante.

Al Dr. Carlos Aibar Remón, Tutor de esta tesis doctoral, quien ha posibilitado y favorecido que se pueda desarrollar y culminar, ofreciéndome su apoyo en los contratiempos que han surgido.

Al Dr. Félix de Miguel García y a José Miguel Sebastián Cortés, Especialistas en Otorrinolaringología y Profesores Asociados de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, por animarme e impulsarme a comenzar esta tesis doctoral. Gracias a su entusiasmo y consejos me encaminé en este proyecto.

Al Dr. Ramón Bellota Ferrer y a Luis Sopeña Sanz, por asesorarme amablemente ante mis dudas en el campo de la Oncología Radioterápica.

A mis compañeros, tanto médicos adjuntos como residentes, del Servicio de Otorrinolaringología del hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, con quienes tuve la suerte de compartir mis años de formación como residente; en especial, quiero dar las gracias a la Dra. Pamela Benítez Alonso y al Dr. Fernando García Curdi, quienes me han orientado y apoyado personalmente.

Y, por último, al Servicio de Otorrinolaringología del Instituto Valenciano Oncológico: Juan Bosco Vendrell Marqués, Eduardo Ferrandis Perepérez, Simón Brotons Durbán y Ángel Pla Mocholi, a quienes aprecio y admiro. Les doy las gracias por haberme acogido en su equipo y trasmítirme su pasión por esta profesión.

“No hay que temer a nada en la vida,
solo tratar de comprender”.

Marie Curie.

Índice

Índice.	I
Índice de figuras.	IV
Índice de tablas.	VI
Abreviaturas.	X
Resumen.	XII
1. Justificación.	1
2. Introducción.	3
2.1. Algunos aspectos de interés sobre la laringe.	3
2.1.1. Anatomía de la laringe.	3
2.1.2. Subdivisiones clínicas de la laringe.	4
2.1.3. Estructura de la cuerda vocal.	5
2.1.4. Espacio preepiglótico y espacio paraglótico.	6
2.1.5. Inervación, vascularización y drenaje linfático de la laringe.	7
2.2. Aspectos de las neoplasias malignas de la cuerda vocal.	8
2.2.1. Epidemiología.	8
2.2.2. Etiología y patogenia.	9
2.2.3. Manifestaciones clínicas.	12
2.2.4. Diagnóstico.	12
2.2.5. Anatomía patológica.	16
2.2.6. Evolución.	18
2.2.7. Clasificación TNM y estadificación.	19
2.2.8. Pronóstico.	22
2.2.9. Tratamiento.	25
2.2.9.1. Tratamiento del carcinoma escamoso de cuerda vocal en estadios iniciales.	26
2.2.10. Seguimiento.	31
2.2.11. Tratamiento de rescate.	31
2.2.12. Protocolo de tratamiento del SCC de cuerda vocal en estadios 0, I y II en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.	32
3. Objetivos.	33
3.1. Objetivo principal.	33
3.2. Objetivos específicos.	33
4. Metodología.	35
4.1. Diseño del estudio y selección de la muestra.	35
4.1.1. Criterios de inclusión.	35

4.1.2. Criterios de exclusión.	35
4.2. Material.	36
4.2.1. Microscopio y láser de CO ₂ .	36
4.2.2. Planificación y técnica radioterapéutica.	38
4.3. Obtención de datos.	39
4.4. Análisis estadístico.	45
5. Resultados.	47
5.1. Descripción de la muestra en la primera consulta diagnóstica en el Servicio de Otorrinolaringología.	47
5.1.1. Sexo.	47
5.1.2. Edad.	47
5.1.3. Hábitos tóxicos.	48
5.1.3.1. Consumo de tabaco.	48
5.1.3.2. Consumo de alcohol.	48
5.1.3.3. Consumo conjunto de tabaco y alcohol.	52
5.1.4. Localización del tumor.	53
5.1.5. Tamaño y extensión del tumor (T).	56
5.2. Tratamiento primario del tumor.	58
5.2.1. Tratamiento primario del tumor en relación con el sexo y la edad.	58
5.2.2. Tratamiento primario del tumor en relación con los hábitos tóxicos.	60
5.2.3. Tratamiento primario del tumor en relación con la localización del tumor.	62
5.2.4. Tratamiento primario del tumor en relación con el tamaño y extensión del tumor (T).	63
5.3. Evolución de la enfermedad.	64
5.3.1. Evolución de la enfermedad en relación con el sexo y la edad.	65
5.3.2. Evolución de la enfermedad en relación con los hábitos tóxicos.	67
5.3.3. Evolución de la enfermedad en relación con la localización del tumor.	75
5.3.4. Evolución de la enfermedad en relación con el tamaño y la extensión del tumor (T).	77
5.3.5. Evolución de la enfermedad en relación con el tipo de tratamiento primario.	79
5.4. Tratamiento de rescate.	83
5.4.1. Tratamiento de rescate en relación con el sexo y la edad.	83
5.4.2. Tratamiento de rescate en relación con los hábitos tóxicos.	83
5.4.3. Tratamiento de rescate en relación con la localización del tumor.	84
5.4.4. Tratamiento de rescate en relación con el tamaño y la extensión del tumor (T).	85
5.4.5. Tratamiento de rescate en relación con el tipo de tratamiento primario.	86
5.4.6. Laringectomía total como tratamiento de rescate.	86
6. Discusión.	91
6.1. Descripción de la muestra en la primera consulta diagnóstica en el Servicio de Otorrinolaringología.	91
6.1.1. Sexo.	91
6.1.2. Edad.	92
6.1.3. Hábitos tóxicos.	92

6.1.3.1. Consumo de tabaco.	92
6.1.3.2. Consumo de alcohol.	94
6.1.3.3. Consumo conjunto de tabaco y alcohol.	95
6.1.4. Localización del tumor.	95
6.1.5. Tamaño y extensión del tumor (T).	97
6.2. Tratamiento primario del tumor.	98
6.2.1. Tratamiento primario del tumor en relación con el sexo y la edad.	100
6.2.2. Tratamiento primario del tumor en relación con los hábitos tóxicos.	100
6.2.3. Tratamiento primario del tumor en relación con la localización del tumor.	101
6.2.4. Tratamiento primario del tumor en relación con el tamaño y la extensión del tumor (T).	102
6.3. Evolución de la enfermedad.	103
6.3.1. Evolución de la enfermedad en relación con el sexo y la edad.	103
6.3.2. Evolución de la enfermedad en relación con los hábitos tóxicos.	104
6.3.3. Evolución de la enfermedad en relación con la localización del tumor.	105
6.3.4. Evolución de la enfermedad en relación con el tamaño y la extensión del tumor (T).	106
6.3.5. Evolución de la enfermedad en relación con el tipo de tratamiento primario.	107
6.4. Tratamiento de rescate.	109
6.4.1. Tratamiento de rescate en relación con otras variables.	109
6.4.2. Laringectomía total como tratamiento de rescate.	110
7. Conclusiones.	113
8. Bibliografía.	115
9. Anexos.	125

Anexo 1. Certificado CEICA

Anexo 2. Lois-Ortega Y, García-Curdi F, Sebastián-Cortés JM, *et al.* Radiotherapy versus laser microsurgery in the treatment of early glottic cancer. *Acta Otolaryngol.* 2020; 140:954–958.

Anexo 3. Lois-Ortega Y, García-Curdi F, Vallés-Varela *et al.* Survival study in early stages of glottis cancer, stratified by treatment. *Acta Otolaryngol.* 2022; 0:1-7. Doi: 10.1080/00016489.2022.2110613

Índice de figuras

Figura 1. Anatomía de la laringe en un corte coronal.	4
Figura 2. Anatomía de la laringe en un corte sagital.	5
Figura 3. Estructura laminar de la cuerda vocal.	6
Figura 4 a). Espacio graso preepiglótico.	6
Figura 4 b). Espacio paraglótico.	6
Figura 5. Áreas ganglionares cervicales.	8
Figura 6 a). Imagen fotográfica de un SCC de cuerda vocal derecha visualizado mediante luz blanca en endoscopia tradicional.	14
Figura 6 b). Imagen fotográfica de un SCC de cuerda vocal derecha visualizado mediante NBI en endoscopia.	14
Figura 7. Esquema de la técnica de TLM.	26
Figura 8. Imagen fotográfica del equipo de láser de CO ₂ empleado actualmente en el HCULB de Zaragoza.	37
Figura 9. Imagen fotográfica de una intervención de TLM.	38
Figura 10. Diagrama de flujo de clasificación de los pacientes del estudio según el tipo de tratamiento primario.	40
Figura 11. SLE estratificada por rangos de edad en el diagnóstico de la enfermedad.	66
Figura 12. SG estratificada por rangos de edad en el diagnóstico de la enfermedad.	67
Figura 13. SE estratificada por rangos de edad en el diagnóstico de la enfermedad.	67
Figura 14. SLE estratificada por consumo de tabaco (dicotómica).	69
Figura 15. SLE estratificada por consumo de tabaco (cigarrillos/día).	69
Figura 16. SLE estratificada por consumo de alcohol.	70
Figura 17. SLE estratificada por el consumo de tóxicos.	70
Figura 18. SG estratificada por el consumo de tabaco (dicotómica).	71
Figura 19. SG estratificada por el consumo de tabaco (cigarrillos/día).	71
Figura 20. SG estratificada por el consumo de alcohol.	72
Figura 21. SG estratificada por el consumo de tóxicos.	73
Figura 22. SE estratificada por el consumo de tabaco (dicotómica).	73

Figura 23. SE estratificada por el consumo de tabaco (número de cigarrillos).	74
Figura 24. SE estratificada por el consumo de alcohol.	74
Figura 25. SE estratificada por el consumo de tóxicos.	75
Figura 26. SLE estratificada por la localización del tumor.	76
Figura 27. SG estratificada por la localización del tumor.	76
Figura 28. SE estratificada por la localización del tumor.	77
Figura 29. SLE estratificada por la T del tumor.	78
Figura 30. SG estratificada por la T del tumor.	79
Figura 31. SE estratificada por la T del tumor.	79
Figura 32. SLE estratificada por el tratamiento primario.	81
Figura 33. SG estratificada por el tratamiento primario.	82
Figura 34. SE estratificada por el tratamiento primario.	82

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de las lesiones tumorales de acuerdo sus características histológicas.	16
Tabla 2. Clasificación para T (tumor primario) en glotis.	20
Tabla 3. Clasificación para cN (ganglios regionales en el estudio clínico y radiológico).	20
Tabla 4. Clasificación para pN (ganglios regionales en el estudio anatomo-patológico de la pieza quirúrgica).	21
Tabla 5. Clasificación para M (metástasis a distancia).	21
Tabla 6. Estadios pronósticos del cáncer de laringe.	22
Tabla 7. Distribución de la muestra según sexo.	47
Tabla 8. Edad (años) en el diagnóstico, estratificada según sexo.	48
Tabla 9. Edad (años) en el diagnóstico categorizada, estratificada según sexo.	48
Tabla 10. Consumo de tabaco (dicotómica) según sexo y rangos de edad en el diagnóstico.	49
Tabla 11. Consumo de tabaco (nº de cigarrillos diarios) según sexo y rangos de edad en el diagnóstico.	49
Tabla 12. Consumo de tabaco por rangos de edad en el diagnóstico, en función del sexo.	50
Tabla 13. Consumo de alcohol estratificado según sexo y rangos de edad en el diagnóstico.	50
Tabla 14. Consumo de alcohol por rangos de edad en el diagnóstico en función del sexo.	51
Tabla 15. Asociación entre las variables consumo de alcohol y consumo de tabaco (dicotómica).	52
Tabla 16. Asociación entre las variables consumo de alcohol y consumo de tabaco (cigarrillos/día).	52
Tabla 17. Consumo de tóxicos estratificado según la variable sexo.	52
Tabla 18. Consumo de tóxicos estratificado según rangos de edad en el diagnóstico.	53
Tabla 19. Consumo de tóxicos por rangos de edad en el diagnóstico, en función del sexo.	53
Tabla 20. Localización tumoral estratificada por la variable sexo.	54

Tabla 21. Localización tumoral estratificada según rangos de edad en el diagnóstico.	54
Tabla 22. Relación entre la localización tumoral y las variables consumo de tabaco (dicotómica) y consumo de alcohol.	55
Tabla 23. Relación entre la localización tumoral y el consumo conjunto de tabaco y alcohol.	55
Tabla 24. T del tumor estratificado por la variable sexo.	56
Tabla 25. T del tumor estratificado por rangos de edad en el diagnóstico.	57
Tabla 26. T del tumor estratificado por las variables consumo de tabaco (dicotómica) y consumo de alcohol.	57
Tabla 27. T del tumor estratificado por las variables consumo conjunto de tabaco y alcohol.	58
Tabla 28. Relación entre el sexo y la edad en el diagnóstico y el tratamiento primario.	59
Tabla 29. Tipo de cordectomía estratificado por la variable sexo.	59
Tabla 30. Tipo de cordectomía estratificado por la variable rangos de edad en el diagnóstico.	60
Tabla 31. Relación entre el consumo de tabaco (dicotómica) y alcohol y el tipo de tratamiento primario.	60
Tabla 32. Relación entre el consumo de tabaco (dicotómica) y el tipo de cordectomía realizada.	61
Tabla 33. Relación entre el consumo de alcohol y el tipo de cordectomía realizada.	61
Tabla 34. Relación entre el consumo conjunto de tóxicos y el tipo de tratamiento primario.	62
Tabla 35. Relación entre el consumo de tabaco y alcohol y el tipo de cordectomía realizada.	62
Tabla 36. Relación entre la infiltración de la comisura anterior y el tratamiento primario.	62
Tabla 37. Relación entre la localización del tumor y el tipo de cordectomía realizada.	63
Tabla 38. Relación entre la T del tumor y el tratamiento primario.	63
Tabla 39. Relación entre la T del tumor y el tipo de cordectomía realizada.	64
Tabla 40. Recidiva tumoral estratificado por la variable sexo.	65
Tabla 41. Recidiva tumoral estratificado por rangos de edad en el diagnóstico.	65
Tabla 42. Relación entre consumo de tabaco (dicotómica), consumo de alcohol y la recidiva tumoral.	68
Tabla 43. Relación entre el consumo conjunto de alcohol y tabaco y la recidiva tumoral.	68
Tabla 44. Relación entre la infiltración de la comisura anterior y la recidiva tumoral.	75

Tabla 45. Relación entre la T del tumor y la recidiva tumoral.	78
Tabla 46. Relación entre el tratamiento primario y la recidiva tumoral.	80
Tabla 47. Tiempo (años) transcurrido entre el fin del tratamiento primario y el diagnóstico de la recidiva tumoral.	80
Tabla 48. Relación entre el tipo de cordectomía realizado y la recidiva tumoral.	80
Tabla 49. Edad (años) de fallecimiento en función del tratamiento primario.	81
Tabla 50. Tipo de tratamiento de rescate estratificado según sexo y edad.	83
Tabla 51. Tipo de tratamiento de rescate estratificado según el consumo de tabaco (dicotómica) y el consumo de alcohol.	84
Tabla 52. Tipo de tratamiento de rescate estratificado según el consumo de tóxicos.	84
Tabla 53. Relación entre el tipo de tratamiento de rescate y la localización tumoral.	85
Tabla 54. Relación entre el tipo de tratamiento de rescate y la T del tumor.	85
Tabla 55. Asociación entre el tratamiento primario y el tratamiento de rescate.	86
Tabla 56. Laringectomía total estratificada por las variables sexo y edad.	86
Tabla 57. Relación entre el consumo de tabaco (dicotómica), consumo de alcohol y la laringectomía total como tratamiento de rescate.	87
Tabla 58. Relación entre el consumo conjunto de tabaco y alcohol y la laringectomía total como tratamiento de rescate.	87
Tabla 59. Relación entre la localización tumoral y la laringectomía total como tratamiento de rescate.	88
Tabla 60. Relación entre la infiltración de la comisura anterior y la laringectomía total como tratamiento de rescate.	88
Tabla 61. Relación entre la T del tumor y la laringectomía total como tratamiento de rescate.	88
Tabla 62. Relación entre el tipo de tratamiento primario y la laringectomía total como tratamiento de rescate.	89

Abreviaturas

- ADN: ácido desoxirribonucléico.
- a-FGF: acidic fibroblast growth factor, en castellano: factor de crecimiento ácido de fibroblastos.
- AJCC: American Joint Committee on Cancer.
- ARNm: ácido ribonucleico mensajero.
- b-FGF: basic fibroblast growth factor, en castellano: factor de crecimiento básico de fibroblastos.
- Cm: centímetros.
- CO₂: dióxido de carbono.
- EEN: extensión extranodal.
- EGFR: epidermal growth factor receptor, en castellano: receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- GTV: gross tumor volume, en castellano denominado volumen blanco macroscópico.
- Gy: Gray.
- HCULB: Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.
- IL-8: interleukin 8, en castellano: interleuquina 8.
- IPCL: intrapapillary capillary loops, en castellano: bucles capilares papilares intraepiteliales.
- KTP: titanil fosfato de potasio.
- LT: laringectomía total.
- Mm: milímetros.
- NBI: narrow band imaging, en castellano: imagen de banda estrecha.
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network.
- NNT: Número de pacientes necesario a tratar.
- Nm: nanometros.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PCR: polymerase chain reaction, en castellano: reacción en cadena de la polimerasa.
- PD-ECGF: platelet derived endothelial cell growth factor, en castellano: factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas.
- PET: positron emission tomography, en castellano: tomografía por emisión de positrones.
- PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa.
- Rb: proteína del retinoblastoma.
- RMN: resonancia magnética nuclear.
- RT: radioterapia.

- RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.
- SCC: squamous cell carcinoma, en castellano: carcinoma de células escamosas.
- SE: supervivencia específica.
- SG: supervivencia global.
- SLE: supervivencia libre de enfermedad.
- TC: tomografía computarizada.
- TGF-a: transforming growth factor alpha, en castellano: factor de crecimiento alfa.
- TLM: transoral laser microsurgery, en castellano denominado microcirugía transoral con láser de CO₂.
- TORS: transoral robotic surgery, en castellano: cirugía robótica transoral.
- TOUSS: transoral endoscopic ultrasonic surgery, en castellano: cirugía transoral con ultrasonidos.
- UICC: Union for International Cancer Control.
- VEGF: vascular endothelial growth factor, en castellano: factor de crecimiento endotelial vascular.
- VHS: virus herpes simplex.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- VPH: virus del papiloma humano.

Resumen

El cáncer de laringe es el tumor maligno más frecuente en el área de cabeza y cuello. El carcinoma escamoso es el tipo histológico más común, su localización más frecuente es la cuerda vocal y afecta habitualmente a varones entre 50 y 70 años. Desde hace años, es conocido que el consumo de tabaco es un importante factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de tumor.

El cáncer de cuerda vocal suele producir disfonía en las etapas iniciales de su desarrollo, lo que permite un diagnóstico y un tratamiento precoz en la mayoría de los casos, permitiendo un buen pronóstico, con elevada posibilidad de curación. El tratamiento en estadios tempranos se realiza con radioterapia o con cirugía, ambas con intención radical. En cuanto a la técnica quirúrgica, en el momento actual, el procedimiento más realizado es la microcirugía transoral con láser de CO₂. Según la literatura, ambas opciones de tratamiento ofrecen resultados oncológicos similares, aunque existen diferencias en algunos aspectos.

Este trabajo es un estudio observacional longitudinal, en el que se analiza la respuesta al tratamiento del carcinoma escamoso de laringe localizado en glotis, diagnosticado en estadios tempranos; para ello, se han estudiado las diferencias entre los resultados que se obtienen con el tratamiento con radioterapia y el tratamiento con microcirugía transoral con láser de CO₂, ambos con intención radical.

Para la realización de este estudio, se incluyeron pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso localizado en glotis en estadios I, II y III (Tis-T1-T2, N0, M0), que recibieron tratamiento para su enfermedad en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, ya sea mediante radioterapia o microcirugía transoral con láser de CO₂, en el periodo comprendido entre los años 2004 y 2018. Se valoró una muestra de 164 pacientes, de los cuales, 153 eran hombres y 11 mujeres, con una edad media de 63,9 años. El 68,3 % de los pacientes era fumador en el momento del diagnóstico o en los 10 años previos al mismo.

En el momento del diagnóstico, en el 74,4 % de los pacientes el tumor estaba limitado a una sola cuerda vocal, en el 9,1 % de los casos el tumor se localizaba en ambas cuerdas vocales sin afectar a la comisura anterior, mientras que en un 16,5 % de los casos el tumor afectaba a la comisura anterior, independientemente de la localización en una o ambas cuerdas vocales. Asimismo, la mayoría de los pacientes (el 62,2 %) se encontraba en estadio I de la enfermedad (T1N0M0), seguido del 21,3 % que se encontraba en estadio II (T2N0M0), y el 16,5 % que se encontraba en estadio 0 (TisN0M0).

El 63,4 % de los pacientes recibieron tratamiento con microcirugía transoral con láser de CO₂ y el 36,6 % restante con radioterapia. En los pacientes tratados con cirugía, el tipo de cordecomía más realizado fue la cordecomía tipo III o cordecomía transmuscular.

Se hizo un seguimiento mínimo de 5,8 meses y máximo de 15,7 años, con una media de 6,3 años de seguimiento. De los 164 pacientes del estudio, 47 sufrieron recidiva tumoral, lo que equivale al 28,7 % de la muestra. Se observó que el 25,0 % de los pacientes tratados con microcirugía con láser de CO₂ sufrió recidiva tumoral tras el tratamiento, frente al 35,0 % de pacientes tratados con radioterapia, aunque esta diferencia entre ambos tratamientos no alcanzó una significación estadística.

Según estos resultados, ambos tratamientos consiguen un buen control local de la enfermedad (75,0 % en el caso de la microcirugía con láser de CO₂ y 65,0 % en el caso de la radioterapia).

En el momento de finalizar el estudio, 126 pacientes permanecían vivos (el 76,8 % de la muestra) y 38 pacientes habían muerto (el 23,2 % de la muestra). De los pacientes fallecidos, el 23,7 % de ellos murieron por causas relacionadas con el desarrollo del cáncer de laringe, mientras que en el 76,3 % restante la muerte debió a otras causas. Asimismo, el 63,2 % de los pacientes fallecidos había sido tratados con microcirugía con láser de CO₂ como tratamiento primario y el 36,8 % restante con radioterapia.

Los pacientes que recibieron tratamiento con microcirugía con láser de CO₂ tuvieron una supervivencia libre de enfermedad mayor que aquellos tratados con radioterapia: a los 2 y 5 años de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad fue de 86,7 % y de 70,7 % en los pacientes tratados con microcirugía transoral con láser CO₂, mientras que en aquellos tratados con radioterapia fue de 72,2 % y de 52,4 %, respectivamente ($p=0,025$ a 2 años y $p=0,032$ a 5 años).

Por otro lado, los pacientes tratados con microcirugía con láser de CO₂ alcanzaron una supervivencia global, a corto plazo, mayor que los tratados con radioterapia; 99,0 % frente a 89,1 % a los 2 años de seguimiento, respectivamente ($p=0,004$).

Los pacientes tratados con microcirugía con láser de CO₂ también presentaron una mayor supervivencia específica, en comparación con los tratados con radioterapia: a los 10 años de seguimiento, la supervivencia específica en los pacientes tratados con radioterapia fue de 50,0 %, frente a los pacientes tratados con microcirugía con láser de CO₂, que presentaron una supervivencia específica de 91,7 % ($p=0,001$).

En cuanto a la preservación de la laringe, se observó que el 25 % de los pacientes que habían sido tratados con radioterapia como tratamiento primario precisaron una laringectomía total como tratamiento de rescate tras la recidiva de su enfermedad; por otro lado, ninguno de los pacientes tratados con microcirugía con láser de CO₂ precisó laringectomía total como tratamiento de rescate.

Según estos resultados, el tratamiento con radioterapia obtuvo una preservación laringea del 75 %, a diferencia del tratamiento con microcirugía con láser de CO₂ que obtuvo un 100 % ($p <0,001$).

1 Justificación.

El carcinoma epidermoide o escamoso (SCC, por sus siglas en inglés: squamous cell carcinoma) localizado en la cuerda vocal, generalmente se puede diagnosticar en fases tempranas, debido a la aparición de disfonía como síntoma precoz, en la mayoría de los casos (Mo *et al.* 2017) ya que la exploración de la laringe es accesible en una consulta otorrinolaringológica rutinaria. Además, la especial anatomía de la laringe permite que las neoformaciones en la glotis puedan evolucionar de forma localizada, sin infiltrar otras áreas oncológicas de la laringe, durante un tiempo prolongado; asimismo, dada la escasez de vasos linfáticos en el área glótica, la diseminación ganglionar regional en las etapas iniciales es poco frecuente, con una incidencia de metástasis en ganglios linfáticos cercana al cero para tumoraciones T1, y menor del 2,0 % para T2 (Chung *et al.* 2018). Estas características permiten que, en la actualidad, con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, pueda lograrse la curación completa de la enfermedad en un gran porcentaje de casos (Abdurehim *et al.* 2012). Es por esto que el objetivo del tratamiento consiste en conseguir la curación completa, con los mejores resultados funcionales posibles y la menor incidencia de complicaciones.

Las diferentes modalidades de tratamiento para el carcinoma escamoso de cuerda vocal en estadios iniciales son: la cirugía por vía externa, la radioterapia (RT) y la microcirugía transoral; la microcirugía transoral puede realizarse mediante diversas técnicas, tales como la resección con instrumental de corte frío, microelectrodos, láser KTP (titaniol fosfato de potasio), o láser de CO₂ (dióxido de carbono). Aunque la cirugía por vía externa se ha empleado durante décadas, su uso ha disminuido considerablemente en los últimos años, debido al desarrollo de la RT y los avances en la técnica de microcirugía transoral, siendo estas dos últimas terapias las más empleadas en la actualidad.

Tanto la RT como la microcirugía transoral ofrecen tasas de curación elevadas y equiparables (Chung *et al.* 2018, Abdurehim *et al.* 2012, Huang *et al.* 2017); sin embargo, este último aspecto ha sido objeto de controversia y, desde que se implementó el uso del laser de CO₂ en el tratamiento del cáncer de laringe, se han publicado numerosos estudios que analizan las diferencias entre los resultados de estos tratamientos en lo relativo al control local, la preservación de la integridad anatómica de la laringe, la supervivencia del paciente, el resultado funcional, las opciones de rescate en el caso de que fracase el tratamiento inicial y los aspectos económicos de la asistencia sanitaria.

No existe un consenso a nivel internacional acerca de cuál es el mejor tratamiento, por lo que la elección de uno u otro es compleja, y depende principalmente de las características de la tumoración, del estado físico del paciente, de sus preferencias, así como de la experiencia del médico y la dotación técnica del centro hospitalario.

Desde que en los años 70 se introdujo la técnica de extirpación quirúrgica mediante la utilización del láser de CO₂ para tratar los carcinomas de laringe, no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que comparen los resultados oncológicos y funcionales entre la RT y la microcirugía transoral con láser de CO₂ (TLM, por sus siglas en inglés: transoral laser microsurgery) en el tratamiento del SCC de cuerda vocal en estadios iniciales, que aporten evidencia científica suficiente. Por otro lado, diferentes instituciones han publicado estudios retrospectivos sobre distintas series de pacientes, con la finalidad de comparar la eficacia de ambos tratamientos; tales estudios obtienen resultados dispares entre ellos y, en numerosas ocasiones, no alcanzan significación estadística debido a sesgos de selección terapéutica, o a pérdidas en el seguimiento de los pacientes.

En la última década, se han publicado algunos metaanálisis que recogen y analizan los resultados de un gran número de publicaciones, con el objetivo de arrojar luz al debate: varios de ellos coinciden en que con la TLM la preservación laríngea es significativamente mayor que con la RT (Mo *et al.* 2017, Abdurehim *et al.* 2012, Huang *et al.* 2017, Guimarães *et al.* 2018). Sin embargo, no hay consenso para otras medidas de resultados, tales como el control local, la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia específica (SE), o la afectación de las funciones laríngeas, debido a la calidad relativamente baja que ofrece el análisis de los estudios retrospectivos no aleatorizados, no controlados, y diferentes en cuanto a su metodología en la recopilación de datos y en el análisis de los mismos.

Dado que todavía no hay evidencia científica suficiente para afirmar que exista superioridad de uno de los dos tratamientos antedichos sobre los resultados oncológicos o funcionales, es necesario seguir aportando información, mediante estudios que argumenten y avalen una u otra técnica; por ello creemos justificada la realización de un estudio sobre el tratamiento del SCC de glotis en estadios iniciales en nuestro entorno, comparando los resultados oncológicos, como son: el control local, la preservación laríngea, la SG, SLE y SE de los pacientes tratados con TLM y los tratados con RT. Con esta investigación pretendemos analizar y comparar la evolución de los pacientes en nuestro centro según el tipo de tratamiento realizado, para así facilitar la toma de decisiones sobre la terapia más adecuada para esta patología.

2 Introducción.

En este apartado se detallan los aspectos más importantes del cáncer de laringe y del tratamiento del SCC de la cuerda vocal, que es el tumor maligno más frecuente de dicha localización, cuando se encuentra en estadios iniciales.

2.1. Algunos aspectos de interés sobre la laringe.

La laringe es una estructura móvil que forma parte de la vía aérea y tiene funciones de respiración, de protección de la vía respiratoria y de fonación, fundamentalmente.

La laringe realiza un control sobre la respiración, ya que puede modificar la resistencia al flujo de aire en función de los requerimientos del organismo y de las circunstancias ambientales. El espacio glótico se dilata durante la inspiración y se estrecha en la espiración, permitiendo controlar el flujo aéreo.

La protección de la vía respiratoria es la principal función de la laringe; durante la deglución, la laringe se estrecha para impedir que los alimentos ingeridos pasen a la vía respiratoria. Además, permite coordinar la respiración y la deglución, de modo que, durante la fase faríngea de la deglución cesa la respiración. Por otro lado, mediante diferentes reflejos, como el tusígeno, o el cierre glótico brusco, se impide la entrada de elementos deglutidos y cuerpos extraños al aparato respiratorio (Basterra y Zapater 2009).

Además, en el ser humano la laringe ha evolucionado hasta convertirse en un órgano altamente complejo y especializado, no solo en la protección de las vías respiratorias y el control de la respiración, sino también en la emisión de los sonidos integrantes del habla.

En este apartado exponemos algunos aspectos de la laringe que consideramos importantes para comprender la patología sobre la que trata nuestro estudio, así como su tratamiento.

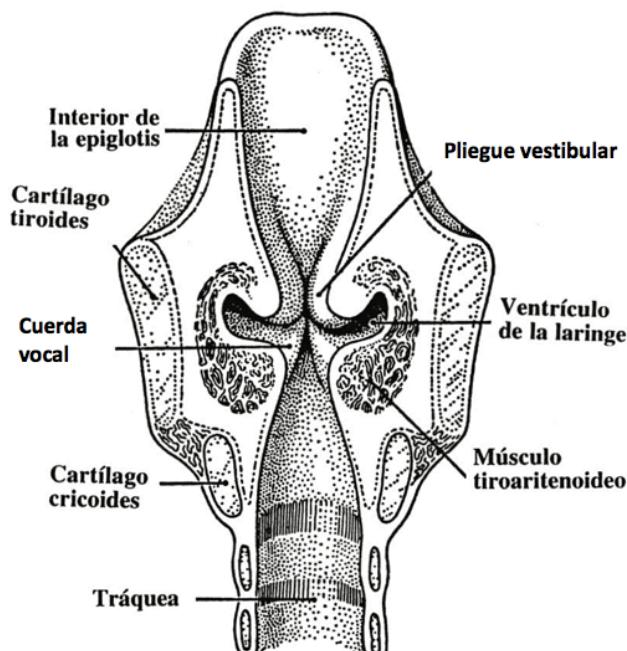
2.1.1. Anatomía de la laringe.

La laringe es un órgano impar, situado en la parte medial y anterior del cuello, anterior a la faringe, inferior al hueso hioideo y superior a la tráquea; mide aproximadamente 5 cm de longitud, y se relaciona con los cuerpos vertebrales C3-C6. Se sitúa en una localización más elevada en los niños que en los adultos, de la misma forma que sucede en las mujeres respecto de los hombres (Rouvière y Delmas 2005). Gracias a un complejo sistema musculoesquelético, la laringe es un órgano móvil: se eleva durante la fase faríngea de la deglución y durante la emisión de sonidos agudos, mientras que desciende durante la emisión de sonidos graves. La estructura de la laringe está

constituida por un esqueleto cartilaginoso al cual se unen estructuras musculares, ligamentos y membranas.

En su interior se encuentra cubierta completamente por una mucosa que reviste una serie de pliegues (Figura 1); esta mucosa está constituida por epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado con células caliciformes, excepto en las cuerdas vocales y la mitad superior de la epiglotis, que están cubiertas por epitelio plano estratificado no queratinizado. En la mucosa laríngea además existen abundantes glándulas mucosas, excepto en el borde libre de las cuerdas vocales.

Figura 1. Anatomía de la laringe en un corte coronal. Se pueden observar los diferentes pliegues que conforman el interior de la laringe.



Adaptado de Raphael *et al.* 2011.

2.1.2. Subdivisiones clínicas de la laringe.

La laringe puede ser dividida en tres niveles, en relación con su embriología, anatomía y fisiopatología: la supraglotis, la glotis y la subglotis (Figura 2).

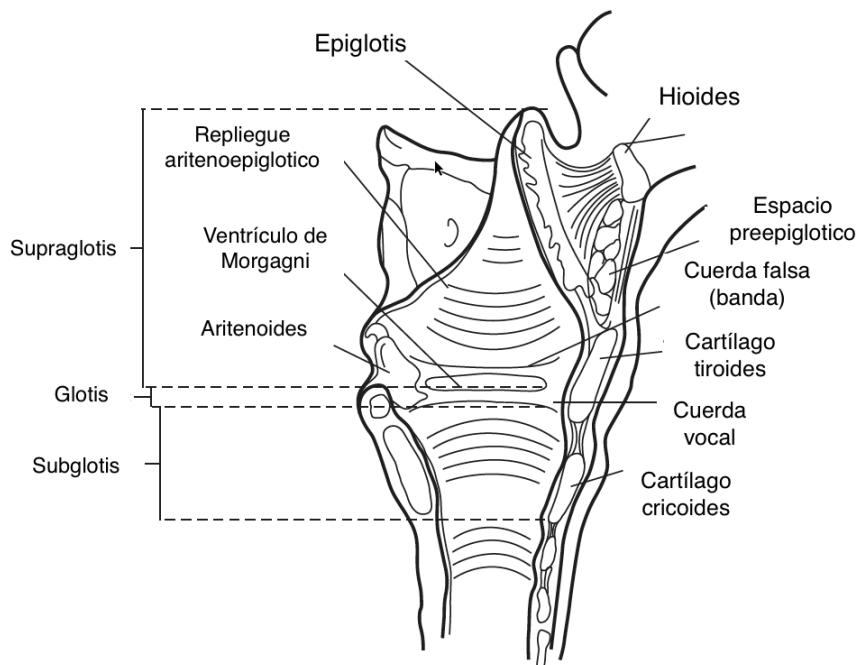
Estas subdivisiones clínicas son de especial importancia para la localización y estadificación de las neoplasias de la laringe; además, la carcinogénesis y el desarrollo tumoral tienen características particulares en cada subdivisión, lo cual influye en el pronóstico y en la indicación terapéutica.

La **supraglotis** se extiende desde la punta de la epiglotis a la unión entre el epitelio respiratorio y escamoso en el suelo del ventrículo, e incluye los cartílagos aritenoides, los repliegues aritenoepiglóticos (sus caras laríngeas), las bandas ventriculares y la propia epiglotis.

La **glotis** se extiende desde el ventrículo laríngeo hasta 5mm debajo del borde libre de las cuerdas vocales y comprende, por tanto, la comisura anterior, las cuerdas vocales, y la comisura posterior.

La **subglotis** se extiende desde la unión del epitelio escamoso y respiratorio, 5mm por debajo del borde libre de la cuerda vocal, hasta el borde inferior del cartílago cricoides.

Figura 2. Anatomía de la laringe en un corte sagital. Se muestran las subdivisiones clínicas de la laringe: supraglotis, glotis y subglotis.



Adaptado de Johnson y Rosen 2014.

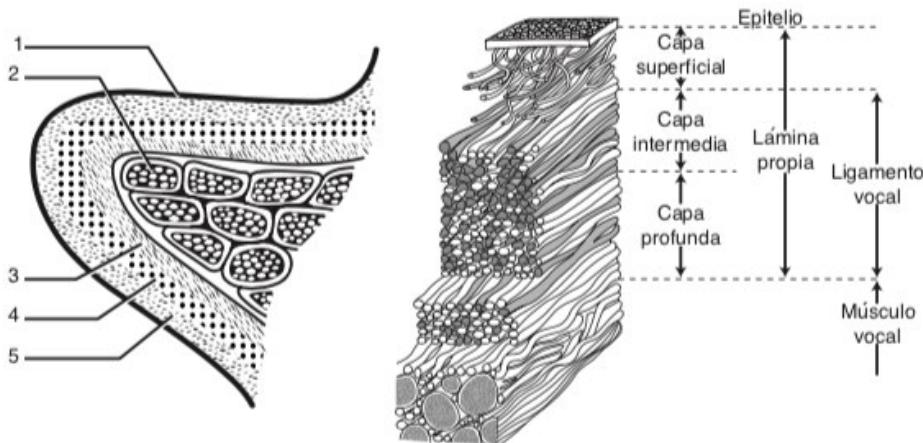
2.1.3. Estructura de la cuerda vocal.

Las cuerdas vocales están constituidas por el músculo tiroaritenoideo y el tejido conectivo y la mucosa que lo recubren.

Desde una visión microscópica, las cuerdas vocales presentan una estructura laminar constituida por los siguientes estratos, desde su plano superficial hasta su plano más profundo (Figura 3): mucosa de recubrimiento, formada por epitelio escamoso; inmediatamente debajo de ella está la lámina propia, formada por una capa superficial, una intermedia y una profunda; estas dos últimas capas constituyen el llamado ligamento vocal que recubre al músculo tiroaritenoideo, el cual ocupa el estrato más profundo de la cuerda.

Esta particular conformación permite que las capas de la mucosa superficial, más flexibles, vibren sobre las capas inferiores estructurales más rígidas.

Figura 3. Estructura laminar de la cuerda vocal. 1: epitelio; 2: músculo tiroaritenoideo; 3: capa profunda de la lámina propia; 4: capa intermedia de la lámina propia; 5: capa superficial de la lámina propia.

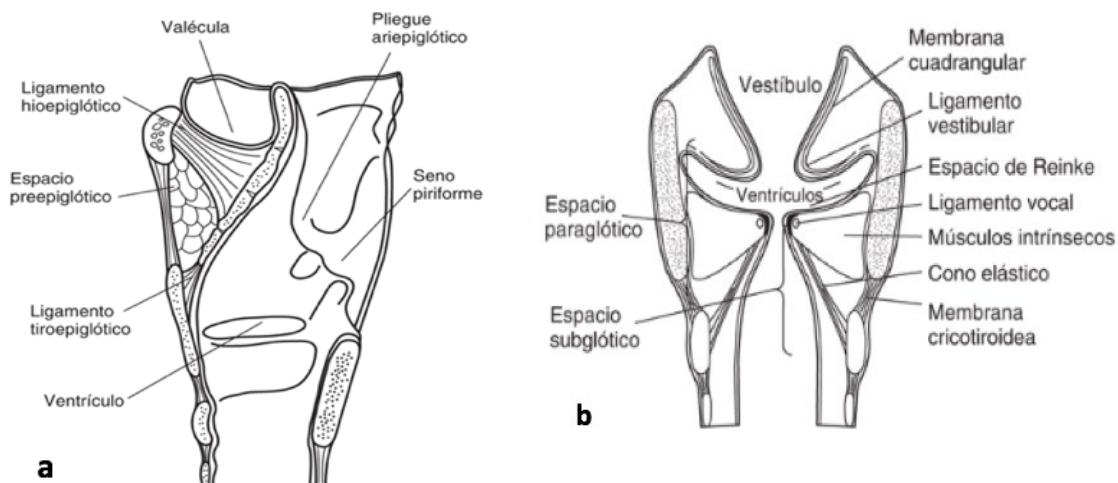


Adaptado de Woisard-Bassols 2000.

2.1.4. Espacio preepiglótico y espacio paraglótico.

Existen dos espacios en la laringe que en oncología cobran especial relevancia: el espacio preepiglótico y el espacio paraglótico (Figura 4).

Figura 4. a) espacio graso preepiglótico. b) espacio paraglótico.



Adaptado de Concus *et al.* 2008.

El **espacio preepiglótico o hiotiroepiglótico** está situado delante y a los lados de la epiglotis; está limitado superiormente por el ligamento hioepiglótico, anteriormente por la membrana tirohioidea y el cartílago tiroides, y posteriormente por la epiglotis y el ligamento tiroepiglótico.

El **espacio paraglótico** está limitado lateralmente por la cara interna del cartílago tiroides, medialmente por la lámina cuadrangular y el cono elástico, posteriormente por la mucosa del seno piriforme, y anteriormente se continúa con el espacio preepiglótico.

A fines prácticos, en conjunto se trata de un único espacio continuo que se extiende entre el marco externo del cartílago tiroideo y el hueso hioideo, y el marco interno de la epiglotis y los músculos intrínsecos de la laringe. Contienen tejido adiposo, vasos sanguíneos, nervios, y escasos vasos linfáticos. La importancia de estos espacios radica en que ofrecen poca resistencia a la diseminación tumoral, por lo tanto, una neoplasia que accede a ellos puede expandirse a lo largo de toda la estructura laríngea, incluso sin aflorar a la endolaringe.

2.1.5. Inervación, vascularización y drenaje linfático de la laringe.

La laringe está inervada por fibras nerviosas motoras y sensitivas que provienen de los nervios laríngeos superior e inferior, derechos e izquierdos, todos los cuales son ramas del nervio vago. Ambos pares de nervios conducen impulsos aferentes y eferentes y están conectados entre sí por medio de fibras anastomóticas de asociación. El nervio laríngeo superior se divide en una rama interna y otra externa. La interna confiere la sensibilidad a la región supraglótica, mientras que la rama externa es motora e inerva al músculo cricotiroideo, cuya contracción provoca alargamiento y tensión de las cuerdas vocales. El nervio laríngeo inferior o recurrente se encarga de la inervación motora de los músculos laríngeos intrínsecos, con excepción del cricotiroideo; también contiene algunas fibras sensitivas.

En cuanto al drenaje linfático, los vasos linfáticos de la laringe tienen su origen en una red mucosa, muy densa en la supraglottis y en la subglottis pero muy poco desarrollada en las cuerdas vocales. Los vasos linfáticos de la mucosa de la supraglottis se dirigen superior y lateralmente, atraviesan la membrana tirohioides y drenan en los ganglios linfáticos cervicales laterales profundos superiores relacionados con la vena yugular interna. Los vasos linfáticos procedentes de la subglottis se distribuyen en tres grupos: uno anterior y dos lateroposteriores.

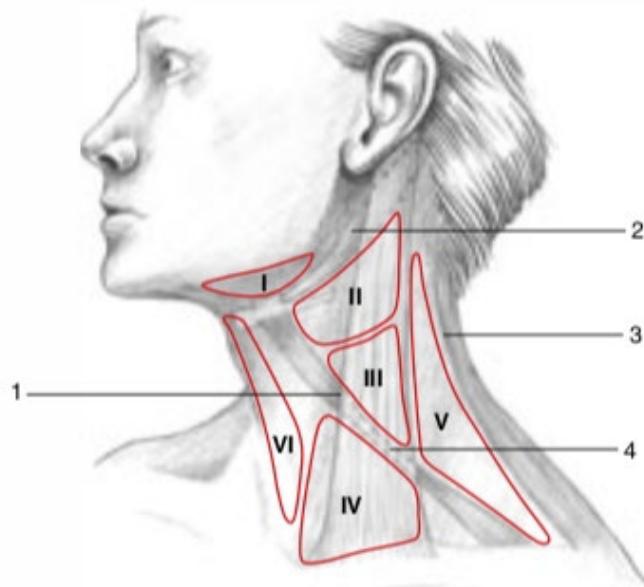
Los vasos linfáticos del grupo anterior atraviesan el ligamento cricotiroideo medio y drenan en los nódulos linfáticos cervicales anteriores superficiales, directamente o a través de los nódulos linfáticos prelaríngeos o pretraqueales. Los vasos lateroposteriores atraviesan el ligamento cricotraqueal para drenar en los nódulos linfáticos relacionados con el nervio laríngeo recurrente.

Los ganglios cervicales están organizados en áreas o grupos que corresponden a territorios de drenaje precisos (Figura 5), siguiendo la siguiente clasificación aceptada internacionalmente, la cual fue propuesta por la American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery en 1991 (Reyt y Righini 1999):

- Área I: Submentomandibular. Este grupo corresponde al drenaje linfático de labios, cavidad oral y pirámide nasal.
- Área II: Subdigástrico y espinal alto. Corresponde al drenaje linfático de cavidad oral, oído, parótida, laringe, faringe y tiroides.
- Área III: Supraomohioideo. Corresponde al drenaje linfático de cavidad oral, laringe, faringe y tiroides.
- Área IV: Yugular inferior. Corresponde al drenaje linfático de laringe, orofaringe e hipofaringe, tiroides, órganos torácicos y abdominopelvianos.

- Área V: Espinal y supraclavicular. Corresponde al drenaje linfático de oído, parótida, rinofaringe y orofaringe.
- Área VI: Previsceral. Corresponde al drenaje linfático de laringe y tiroides.

Figura 5. Áreas ganglionares cervicales. 1. borde anterior del músculo esternocleidomastoideo; 2. vientre posterior del músculo digástrico; 3. borde anterior del músculo trapecio; 4. tendón del músculo omohioideo.



Adaptado de Reyt y Righini 1999.

Las áreas II, III y IV son las principales áreas de drenaje linfático de la laringe, por lo que en estas zonas es donde más frecuentemente aparecen adenopatías cuando hay diseminación ganglionar en el cáncer de laringe. El cáncer localizado en supraglotis o subglotis puede metastatizar en ganglios homolaterales y contralaterales al tumor primario, debido a que su extensa red linfática contiene vasos que cruzan la línea media; por otro lado, la glotis habitualmente tiene un drenaje linfático unilateral.

2.2. Aspectos de las neoplasias malignas de la cuerda vocal.

En este apartado se comentan los aspectos más importantes de las neoplasias malignas localizadas en la laringe en general, y específicamente de las neoplasias localizadas en las cuerdas vocales, puesto que éstas últimas son el objeto de nuestro estudio.

2.2.1. Epidemiología.

El cáncer de laringe es el más frecuente de los tumores malignos de cabeza y cuello. España es uno de los países con mayor incidencia, donde supone entre el 2,2 % y el 4,8 % (según las diferentes comunidades autónomas) de todos los cánceres nuevos diagnosticados, y entre el 1,5 % y el 2,5 % de las muertes producidas por tumores malignos (Sha y Patel 2004).

Es la segunda neoplasia más frecuente del tracto respiratorio, sólo superada por el cáncer de pulmón. Es más frecuente en varones que en mujeres, con una relación 10/1, y se presenta con más frecuencia en la sexta y séptima década de la vida (Sha y Patel 2004, Suárez Nieto *et al.* 2009, Pérez Ortín *et al.* 2009). En los últimos años la distribución por edad ha variado, apareciendo cada vez con más frecuencia en pacientes más jóvenes. Por otro lado, la incorporación de la mujer al consumo de tabaco y de alcohol en las últimas décadas, hace presuponer que la frecuencia de estas lesiones en mujeres irá en aumento, disminuyendo la proporción entre hombres y mujeres (Pérez Ortín *et al.* 2009, Gallus *et al.* 2003) como ha ocurrido con la incidencia del cáncer de pulmón.

En cuanto a las regiones laringeas afectadas, su distribución no es uniforme en los diferentes países. En España predomina la localización supraglótica, mientras que en Italia o Inglaterra la predominancia es glótica. Estas variaciones en la incidencia pueden ser originadas por los diferentes hábitos y el distinto estilo de vida, así como por otros factores ambientales. A nivel global, los tumores subglóticos son los menos frecuentes, y la relación entre cáncer glótico y supraglótico es de aproximadamente 3:1. (Sha y Patel 2004., Suárez Nieto *et al.* 2009).

Las tumoraciones localizadas en la glotis habitualmente producen manifestaciones clínicas de forma precoz por lo que, en la mayor parte de las ocasiones, el cáncer de laringe localizado en la glotis se diagnostica en estadios iniciales de la enfermedad; por el contrario, el cáncer localizado en la supraglotis y la subglotis, se diagnostican generalmente en estadios más avanzados (Sha y Patel 2004).

2.2.2. Etiología y patogenia.

La etiología del cáncer de cuerda vocal es equiparable a la del cáncer de laringe en general, por lo que en este apartado comentaremos los factores relacionados con el desarrollo de este último.

Es conocido que el desarrollo de cáncer de laringe está fuertemente relacionado con el consumo de tabaco, como la mayoría de las neoplasias de cabeza y cuello (Vincent y Marchetta 1963, Dhull *et al.* 2018). Algunos de los agentes químicos presentes en el humo del tabaco están incluidos en el Grupo I de carcinógenos humanos: entre ellos el benceno, el formaldehído y las nitrosaminas específicas del tabaco, los cuales inducen transformaciones oncogénicas en las células de la vía aerodigestiva superior (Szyftter *et al.* 1999, Kumar *et al.* 2014). El riesgo de cáncer relacionado con el tabaco disminuye entre los exfumadores después de 5 años y se acerca al riesgo de los no fumadores después de 10 años de abstención tabáquica.

Inicialmente, el alcohol no era considerado como cancerígeno por sí mismo, pero sí se conocía que potencia el efecto proneoplásico del tabaco, ya que actúa como solvente de otras sustancias cancerígenas en las mucosas, al modificar la composición molecular de las células, favoreciendo la penetración de carcinógenos (Boffetta y Hashibe 2006, Anantharaman *et al.* 2011); de hecho, el uso conjunto de tabaco y alcohol aumenta el riesgo de cáncer de laringe en aproximadamente un 50 % sobre el riesgo estimado del consumo exclusivo de tabaco. Asimismo, la desnutrición asociada al alcoholismo crónico incrementa el riesgo de algunos tipos de cáncer (Islami *et al.* 2010). Además de esto, en

la actualidad se ha podido comprobar que los metabolitos del etanol también tienen propiedades mutagénicas y carcinogénicas *per se*, especialmente el acetaldehído: De Menezes *et al.* publicaron en 2013 una revisión sistemática de 25 metaanálisis sobre la relación del alcohol y el desarrollo de diferentes tipos de cáncer que confirma que, después de controlar el tabaco como variable de confusión, el consumo de alcohol de moderado a excesivo es un factor de riesgo independiente para el cáncer de laringe, esófago, estómago, páncreas y mama; asimismo, esta revisión indica que también existe una asociación entre consumo de alcohol y desarrollo del cáncer de cavidad oral y faringe.

Otro de los factores implicados cuya etiopatogenia está siendo estudiada en la última década es el VPH (virus del papiloma humano). En la actualidad, la infección por VPH se considera un factor de riesgo de cáncer de cabeza y cuello, especialmente en la cavidad bucal, en la orofaringe y en la laringe (Nowinska *et al.* 2017). En concreto, se observa una alta prevalencia de este virus en el carcinoma verrucoso, el cual es una variante poco frecuente del SCC (Lee *et al.* 2011).

Los subtipos dominantes de VPH más relacionados con el cáncer de cabeza y cuello son el 16 y el 18 (Fusconi *et al.* 2017). Es importante conocer que la presencia de ADN del VPH en un tumor no necesariamente indica que el virus está impulsando o contribuyendo al desarrollo o la progresión del tumor: es necesario confirmar la presencia ADN del VPH transcripcionalmente activo para evidenciar que está interfiriendo en el ciclo celular de las células epiteliales, produciendo anomalías en su maduración y diferenciación; esto puede realizarse mediante la detección de ARNm de los oncogenes virales E6 y E7, mediante PCR cuantitativa o mediante hibridación *in situ*, o con la determinación de la proteína supresora de tumores p16 mediante inmunohistoquímica (Sánchez Barrueco *et al.* 2017).

El cáncer de cabeza y cuello asociado con el VPH tiene algunas características singulares: presenta un desarrollo más lento y menos agresivo, y responde mejor al tratamiento con QT y RT, en comparación con el cáncer no asociado a VPH, por lo que la etiopatogenia vírica se relaciona con una menor mortalidad (Sánchez Barrueco *et al.* 2017, Scheel *et al.* 2016, Shaughnessy *et al.* 2014). En los últimos años, la incidencia y la prevalencia del cáncer de cabeza y cuello relacionado con el VPH han aumentado, lo que parece estar relacionado con cambios en el comportamiento sexual que favorecen la transmisión de VPH (Villagómez-Ortíz *et al.* 2016).

Otros posibles factores etiopatogénicos sin clara evidencia hasta el momento son: el asbesto (Licitra *et al.* 2003), algunos productos químicos industriales, la irradiación previa en cabeza y cuello, el reflujo gastroesofágico y el faringolaríngeo (Coca-Pelaz *et al.* 2013, Zhang D *et al.* 2014).

Un factor etiológico endógeno es el genético. Se ha demostrado que hasta el 20,0 % de los pacientes con cáncer de laringe tienen antecedentes familiares con patología oncológica (Basterra y Zapater 2009). La célula normal está sometida a agresiones continuas por factores ambientales y cuenta con mecanismos inherentes para su protección frente a la transformación maligna; la malignización puede producirse como consecuencia de anomalías o trastornos en los sistemas de protección o en la propia estructura del ADN. Por tanto, los factores relacionados con el desarrollo de una

neoformación maligna pueden ser heredados por mutaciones en la línea germinal, o adquiridos a través de la exposición a factores carcinógenos ambientales o, también, ser secundarios a la pérdida de los mecanismos de protección genética (Sha y Patel 2004). Los genes que contribuyen a la aparición de un cáncer se pueden clasificar en tres tipos principales: oncogenes, genes supresores de tumores y genes de vigilancia.

- Los oncogenes tienen como función la estimulación del ciclo celular y, por ello, otorgan a la célula mayor actividad, crecimiento o capacidad de supervivencia.
- Los genes supresores de tumores impiden que una célula anormal siga desarrollándose, por lo que, un defecto en estos genes permite que las células anormales se multipliquen, generándose así una neoformación.
- Los genes de vigilancia están relacionados con la detección y la reparación de las alteraciones del ADN, que pueden acontecer en células con defectos de estos genes.

La hiperexpresión de oncogenes provoca un aumento del crecimiento celular y una disminución de la mortalidad celular, mientras que la inactivación de los genes supresores de tumores o de los genes de vigilancia logra el mismo efecto al inactivar la regulación del crecimiento celular normal y de la muerte celular programada (Sha y Patel 2004).

Se ha demostrado que un número significativo de los casos de cáncer de cabeza y cuello tienen en común alteraciones de genes tales como p16, p53, PTEN, Rb, o protooncogenes como ciclina D1, p63 y EGFR. En particular, en el cáncer de laringe, Rb, ciclina D1 y EGFR pueden desempeñar un papel en la carcinogénesis (Sha y Patel 2004). Se cree que se debe producir una acumulación de fenómenos genéticos en cascada para que se produzca y se desarrolle una neoplasia maligna. Además, existen otras alteraciones genéticas que provocan una mayor susceptibilidad a los efectos cancerígenos de sustancias químicas, así, por ejemplo, ciertos genotipos de glutatión-S-transferasa predisponen a los efectos cancerígenos del tabaco, y algunos genotipos de alcohol deshidrogenasa, a los del etanol.

El conocimiento actual de las bases moleculares y genéticas de esta enfermedad se considera de gran utilidad actual y futura en la práctica clínica, fundamentalmente en la determinación de la asociación entre algunas alteraciones con el pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, así como en el uso de fármacos dirigidos a frenar el crecimiento y la angiogénesis tumoral, y en la implantación de terapias génicas en un futuro.

Uno de los predictores más importantes del riesgo de cáncer en la vía aerodigestiva es el antecedente de cáncer de cabeza y cuello. Se ha demostrado que los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello tienen un mayor riesgo de padecer múltiples tumores de la vía aerodigestiva superior, el cual no parece disminuir con el tiempo (Lefebvre y Chevalier 2005). El riesgo de un segundo tumor primario parece relacionarse con la exposición prolongada a carcinógenos, radiación, así como alteraciones genéticas o del sistema inmune; además, el consumo continuado de tabaco y al alcohol puede transformar grandes áreas de la mucosa del tracto aerodigestivo, al actuar sobre una misma estructura tisular, provocando una susceptibilidad de carcinogénesis. (Suárez Nieto *et al.* 2009, Li *et al.* 2016).

2.2.3. Manifestaciones clínicas.

Los síntomas de presentación de una tumoración laríngea varían en función de la localización de la lesión (Pérez Ortín *et al.* 2009, Martínez Morán *et al.* 2002) el tamaño de la misma, la invasión de tejidos profundos, el tiempo de evolución, la variedad anatomopatológica, etc.; en general, los tumores localizados en la supraglottis se suelen manifestar inicialmente con síntomas digestivos, como la disfagia; los localizados en la glotis, con alteraciones en la fonación; por otro lado, los que se encuentran en la subglotis pueden presentar síntomas respiratorios como la disnea.

Los tumores glóticos son los que se diagnostican con más frecuencia en estadios iniciales, ya que, una tumoración que afecte a la cuerda vocal interfiere en la adecuada movilidad y vibración de la misma, por lo que suelen producir disfonía de manera precoz, lo cual facilita su diagnóstico temprano. Cualquier paciente, especialmente aquellos fumadores o exfumadores, con disfonía de más de 15 días de evolución, debe ser valorado por un Otorrinolaringólogo. La disfonía suele aparecer cuando el tumor infiltra mínimamente el epitelio sin llegar a invadir la lámina propia.

En ocasiones, los primeros síntomas pueden ser ignorados o atribuidos a otros diagnósticos; si la tumoración progresiona, además de la disfonía, pueden aparecer otros síntomas derivados de la infiltración de estructuras contiguas a la glotis, como sensación de cuerpo extraño, parestesias, odinofagia o dolor localizado en el cartílago tiroideo; además pueden aparecer adenopatías laterocervicales si hay diseminación linfática, o síntomas derivados de la obstrucción de las vías respiratorias altas, como disnea y estridor, que son característicos de las lesiones avanzadas.

Otros síntomas que también puede presentar el paciente cuando existe invasión profunda son esputos hemoptoicos, otalgia refleja, por afectación del nervio vago o el glosofaríngeo, y halitosis por necrosis tumoral.

2.2.4. Diagnóstico.

Para planificar el tratamiento adecuado de una neoplasia en la cuerda vocal, al igual que en cualquier otra zona de la laringe, es fundamental conocer la localización y extensión del tumor.

En la actualidad, podemos resumir el diagnóstico del cáncer de laringe en las siguientes etapas:

1. Anamnesis. Es fundamental la realización de una historia clínica completa, en la que se recojan todos los datos de interés como la edad, la profesión, posibles hábitos tóxicos, antecedentes patológicos personales y familiares, así como la sintomatología que presente el paciente.
2. Exploración física de la lesión laríngea mediante laringoscopia refleja y fibroendoscopia, así como exploración física del cuello mediante palpación en busca de una posible diseminación regional.
3. Exploración mediante técnicas de diagnóstico por imagen del área cérvico-torácica para determinar el tamaño y la extensión del tumor primario, evaluando las áreas ganglionares cervicales en busca de diseminación regional, y de metástasis a

distancia en el territorio pulmonar, pues es el territorio donde más habitualmente provoca metástasis el cáncer de laringe.

4. Laringoscopia directa y biopsia de la lesión para su estudio histológico.

La exploración de la laringe orienta sobre la localización del tumor y su extensión, así como la movilidad de las cuerdas vocales, aritenoides y resto de estructuras laríngeas. Existen diferentes métodos para visualizar la laringe, de los cuales, el tradicional es la laringoscopia refleja, la cual se realiza mediante la iluminación desde un espejo frontal, o mediante una luz frontal eléctrica hasta un espejo de García colocado en la orofaringe y situado en el ángulo correcto para poder observar la laringe. Esta técnica proporciona una amplia visión de la hipofaringe, supraglotis y glotis, sin embargo, requiere de una considerable colaboración por parte del paciente y resulta poco útil en pacientes con un gran reflejo nauseoso.

Además de la exploración con espejo laríngeo, ante la sospecha de una neoplasia en la laringe, se recomienda realizar una laringoscopia endoscópica mediante un fibrolaringoscopio flexible o un telelaringoscopio. Ambos pueden conectarse a una fuente de luz y un sistema de amplificación de imagen, permiten una visualización detallada de la laringe, y ofrecen la posibilidad de grabación de las imágenes exploratorias.

El estudio con fibrolaringoscopio flexible es el *gold standard* para el diagnóstico de la mayor parte de la patología laríngea (Pérez Ortín *et al.* 2009, Suárez Nieto *et al.* 2009); se trata de un endoscopio de fibra óptica flexible que se introduce a través de la fosa nasal, y se dirige hacia la rinofaringe para acceder finalmente a la laringe. Resulta cómodo para el paciente y la flexibilidad del instrumento permite acceder a los diferentes pliegues y concavidades laríngeas.

Por otra parte, el telelaringoscopio es un endoscopio rígido que se introduce a través de la boca y proporciona una visión de la laringe desde cierta distancia, con una mayor calidad de la imagen y un mayor tamaño de la misma.

Para evaluar la movilidad de las cuerdas vocales y otros aspectos de la laringe durante la fonación resulta de gran utilidad la videoestroboscopia, en la que se utiliza un equipo de iluminación estroboscópica incorporado a un telelaringoscopio o, incluso, a un fibrolaringoscopio; esta técnica permite una excelente visualización de la onda mucosa y puede ayudar a diagnosticar lesiones glóticas en estadio temprano, al detectar cambios sutiles en el movimiento de la cuerda vocal (Basterra y Zapater 2009).

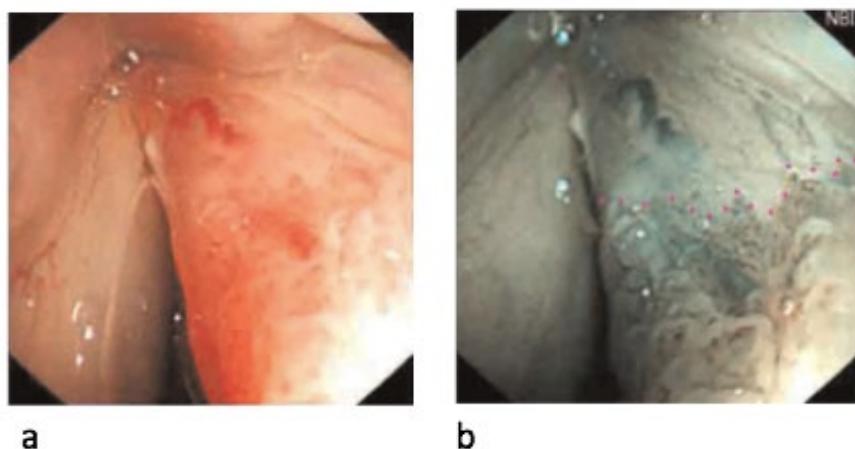
El diagnóstico concluyente de una neoplasia de cuerda vocal precisa la obtención de una biopsia, generalmente mediante laringoscopia directa, visualizando la laringe con un laringoscopio de suspensión al que se adapta un microscopio; esto requiere anestesia general. Los ventrículos y la subglotis deben ser examinados cuidadosamente porque estas áreas no se observan completamente mediante otras exploraciones.

Además, desde hace tiempo se ha implementando el uso de endoscopios flexibles dotados de canal de trabajo, por donde se puede introducir instrumental para realizar diferentes procedimientos de forma ambulatoria, lo que permite obtener biopsias de lesiones accesibles mediante endoscopia en casos seleccionados (Basterra y Zapater 2009), siendo un procedimiento bien tolerado por parte del paciente, lo que evita la

necesidad de anestesia general, reduciendo costes y agilizando el diagnóstico. Sin embargo, mediante este método resulta difícil obtener biopsias de lesiones profundas, y no permite, por lo general, realizar exéresis de lesiones con fines terapéuticos, sino exclusivamente diagnósticos.

En la última década se ha difundido ampliamente una novedosa técnica en la exploración del tracto aerodigestivo superior que permite identificar anomalías superficiales en la mucosa. Esta técnica de imagen, denominada NBI (Narrow Band Imaging), puede utilizarse adaptada a endoscopia flexible o a laringoscopios rígidos, y utiliza un sistema de iluminación con dos longitudes de onda fuertemente absorbidas por la hemoglobina, lo que permite la visualización de las estructuras vasculares de la mucosa. La luz azul de banda estrecha (415 nm) muestra redes capilares superficiales, mientras que la luz verde de banda estrecha (540 nm) muestra vasos subepiteliales: cuando estas dos longitudes de onda se combinan, proporcionan una imagen de alto contraste del patrón de vascularización de la mucosa (Yeung *et al.* 2018). La estructura y organización de los vasos sanguíneos son dinámicas y pueden sufrir cambios considerables durante la transición de un estado precanceroso a uno maligno, por lo que la detección de cambios en la arquitectura microvascular de la mucosa resulta útil para el diagnóstico precoz de lesiones neoplásicas superficiales (Piazza *et al.* 2012). En la laringe, la primera descripción de los patrones vasculares de NBI fue publicada por Ni *et al.* en 2011, quienes diseñaron una clasificación de patrones vasculares del I al V en función de las características morfológicas de los llamados IPCL, los cuales son capilares terminales ubicados en el epitelio (Figura 6). Estos cinco patrones se correlacionan con la gravedad de la lesión mediante confirmación histopatológica, con una sensibilidad entre 97,7 % y 100,0 % y una especificidad entre 78,6 % y 98,9 % (Bertino *et al.* 2015). Esta técnica ya se está empleando en numerosos centros para la evaluación de lesiones precancerosas o lesiones de naturaleza incierta, así como en el seguimiento de pacientes que ya se han sometido a tratamiento, tanto para controlar la evolución de la lesión primaria, como para la detección de lesiones sincrónicas que puedan pasar desapercibidas en la endoscopia tradicional.

Figura 6. a) Imagen fotográfica de un SCC de cuerda vocal derecha, visualizado mediante luz blanca en endoscopia tradicional. b) Imagen fotográfica de un SCC de cuerda vocal derecha, visualizado mediante NBI en endoscopia. Se puede observar un punteado característico del tipo Va de la clasificación de Ni *et al.*



Adaptado de Ni *et al.* 2011.

En cuanto a las técnicas de imagen, la TC (tomografía computarizada) es considerada como método de elección en el estudio de la patología de la laringe (Sha y Patel 2004, Suárez Nieto *et al.* 2009), por lo que generalmente es el primer, y a menudo el único, estudio radiológico realizado para valorar un tumor laríngeo. Aunque no muestra lesiones mucosas mínimas, tiene una gran sensibilidad en la valoración de lesiones laríngeas, especialmente en relación con la extensión del tumor y con la invasión cartilaginosa y de las partes blandas adyacentes. Siempre debe realizarse antes de la biopsia para que las anormalidades que puedan ser causadas por ésta no distorsionen la imagen del tumor. La adición de contraste al estudio por TC ayuda a delinejar los vasos sanguíneos y la glándula tiroides (Hermans 2008). Entrando en detalle, el estudio mediante TC es excelente para determinar la extensión subglótica y la extensión anterior a la comisura anterior y se usa prácticamente en todas las lesiones T1 y T2 por estas razones (Harrison *et al.* 2013). También es útil en el diagnóstico de lesiones moderadamente avanzadas y muy avanzadas, para determinar la extensión exterior a la laringe en los tejidos blandos del cuello, así como la invasión del cartílago tiroides o cricoides. La afectación temprana del cartílago es difícil de detectar con exploraciones axiales, pero puede demostrarse mediante técnicas de exploración coronal o sagital. Los espacios grados preepiglótico y paraglótico aparecen como áreas de baja densidad en la tomografía computarizada, y los cambios resultantes de la invasión tumoral se observan fácilmente. Si el espacio paraglótico está intacto, el tumor probablemente no haya invadido el cartílago (Harrison *et al.* 2013).

Además, el estudio mediante TC proporciona el beneficio añadido de la evaluación radiológica de los ganglios linfáticos cervicales, ya que permite apreciar adenopatías radiográficamente positivas, que de otro modo serían indetectables, lo cual ocurre con frecuencia en el caso de las adenopatías retrofaríngeas, que pueden estar presentes en el momento del diagnóstico en pacientes con cáncer de laringe con extensión ganglionar regional avanzada. También permite la detección de posibles metástasis a distancia o de segundos tumores no sospechados (Harrison *et al.* 2013).

La RMN (resonancia magnética nuclear) permite definir con detalle la extensión local de una lesión laríngea o la afectación temprana de estructuras cartilaginosas. Esto es especialmente importante cuando la TC ofrece dudas, o cuando queremos valorar la extensión subglótica a partir de una lesión primaria de las cuerdas vocales. Es una prueba no invasiva. La lesión aparece con una señal baja o intermedia en T1 y brillante en T2, mientras que en las secuencias T1 con contraste aparece un realce variable (Pérez Ortín *et al.* 2009)

En la actualidad, se está implementando el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico del cáncer de laringe. Esta técnica permite valorar, e incluso cuantificar, el flujo tisular y el metabolismo celular, los cuales aumentan en las lesiones tumorales. Se ha demostrado su utilidad en el estudio de extensión, detección de metástasis a distancia en enfermedad avanzada, determinación de recurrencia o recidiva tumoral, reestadificación, localización del tumor primario en pacientes con metástasis de origen desconocido, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento en diversos tipos de tumores, incluidos los de cabeza y cuello. Esta prueba no suele realizarse de forma rutinaria, sino que generalmente se recurre a ella para evaluar un hallazgo cuestionable en la TC o la RMN, si la confirmación de dicho hallazgo

puede cambiar el plan de tratamiento. Las cifras de sensibilidad y especificidad de la PET en el diagnóstico son del 95,0 % y del 90,0 % respectivamente, siendo superiores al 80,0 % y al 85,0 % de la TC, y al 80,0 % y al 80,0 % de la RMN (Pérez Ortín *et al.* 2009).

2.2.5. Anatomía patológica.

Como ya se ha adelantado en apartados anteriores, para completar el diagnóstico de una neoformación es preciso el estudio histológico de una biopsia de la lesión. El 95,0 % de los tumores de la laringe son SCC, los cuales se originan del epitelio plano poliestratificado no queratinizado que cubre diferentes áreas de la laringe, o que se ha formado por metaplasia de epitelio respiratorio. El 5,0 % restante corresponde a tumores originados en glándulas salivares menores, en el tejido conectivo laríngeo, o en el sustrato neuroepitelial (Harrison *et al.* 2013).

En la evolución natural del SCC, las células neoplásicas sufren una desdiferenciación: progresivamente presentan cambios morfológicos y van perdiendo las características histológicas de la célula de origen, a la vez que adquieren propiedades que favorecen su multiplicación y la invasión del tejido sano. Macroscópicamente, el tumor se puede presentar de forma exofítica, ulcerada y/o infiltrante, pero microscópicamente el SCC se constituye por la proliferación de células atípicas que exhiben una diferenciación escamosa, con formación de queratina, puentes intercelulares e infiltración del estroma. Esta infiltración se produce por la ruptura de la membrana basal y su crecimiento en los tejidos subyacentes.

Las lesiones neoplásicas del epitelio escamoso se pueden clasificar en diferentes grupos de acuerdo a las características histológicas que presenten las células neoplásicas, y las diferencias con las células escamosas normales, lo cual se corresponde con la etapa del desarrollo tumoral en la que se encuentren (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las lesiones tumorales de acuerdo sus características histológicas, según Licitra *et al.* 2003.

I	Hiperplasia de células escamosas con o sin queratosis, sin atipia.
II	Hiperplasia de células escamosas con o sin queratosis, con atipia o displasia.
III	Carcinoma <i>in situ</i> .
IV	Carcinoma con estroma microinvasivo o invasión superficial.
V	Carcinoma invasivo.

La importancia de esta clasificación radica en su valor pronóstico (Hellquist *et al.* 1982). Los grupos I y II corresponderían a lo que habitualmente se denomina lesiones precancerosas, identificadas a menudo en la exploración clínica como “leucoplasias”. Estas lesiones se asocian a cierto riesgo de desarrollo de carcinoma invasivo y requieren un seguimiento estrecho. El carcinoma *in situ* es una neoformación que no ha traspasado la capa basal del epitelio y, por ello, no se ha extendido; este concepto tiene un interés especial ya que se considera que los carcinomas *in situ* son susceptibles de ser tratados con una simple extirpación tumoral. Los pacientes de los grupos I, II y III desarrollan carcinomas invasivos en el 10,0 %, 24,0 % y 58,0 % de los casos, respectivamente (Licitra *et al.* 2003).

Por otro lado, la OMS (Organización Mundial de la Salud) propone una clasificación basada en el grado de diferenciación celular (G), el pleomorfismo celular y la actividad mitótica para diferenciar tres grupos de SCC en la laringe (Licitra *et al.* 2003). Cuanto menos diferenciado es un tumor, mayor es su grado histológico. Los mencionados grupos se definen de la siguiente manera:

- **Bien diferenciado o Grado I (G1):** Similar al epitelio plano estratificado normal, estas lesiones presentan células poligonales con estratificación ordenada, puentes intercelulares claramente visibles y da lugar a la formación de perlas epiteliales por el proceso de queratinización que se produce tanto en la superficie del tumor como en el interior de los nidos neoplásicos. El núcleo celular es hipercromático e irregular en tamaño y forma con una relación núcleo/citoplasma aumentada. Son raras las mitosis atípicas.
- **Moderadamente diferenciado o Grado II (G2):** Presenta células de forma poligonal, estratificación y formación de puentes intercelulares, pero menor queratinización que el grupo anterior; las perlas epiteliales son escasas y a menudo ausentes. Con frecuencia hay pleomorfismo nuclear y actividad mitótica atípica.
- **Pobremente diferenciado o Grado III (G3):** La queratinización es mínima. Presenta células epiteliales con pleomorfismo nuclear e hipercromasia, con escasa formación de puentes intercelulares. Existen muchas células inmaduras con numerosas mitosis típicas y atípicas. A menudo se necesitan técnicas complementarias especiales (por ejemplo, de tipo inmunohistoquímico) para determinar su histogénesis.

Esta clasificación se ha implementado a nivel mundial, puesto que se ha demostrado una correlación entre el grado histológico del tumor primario y el estadio clínico de los SCC de cabeza y cuello, y se considera un factor independiente, significativo en la predicción del pronóstico (Wiernik *et al.* 1991, McGavran *et al.* 1961). La mayoría de los SCC de las cuerdas vocales se diagnostican en grado “bien diferenciado” o “moderadamente diferenciado” (Harrison *et al.* 2013).

Existen muchas variedades histológicas del SCC, algunas de las cuales presentan diferencias en su comportamiento biológico. De acuerdo a la bibliografía, estas variedades minoritarias representan entre un 2,0 % al 7,0 % de los tumores de laringe. Los más comunes son: el carcinoma verrucoso, el carcinoma sarcomatoide, el carcinoma papilar de células escamosas, el carcinoma basaloide, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma linfoepitelial y el carcinoma indiferenciado.

El carcinoma verrucoso se presenta como un tumor de amplia base de implantación y crecimiento papilomatoso, que tiende a extenderse de forma local, sin tendencia a producir metástasis. Es una variante del SCC de bajo grado, que generalmente se asienta en la mucosa de la cavidad oral, aunque también se puede encontrar en la laringe. El diagnóstico histológico requiere de una biopsia adecuada que abarque todo el espesor de la lesión, y permita observar las típicas proyecciones interpapilares. Esta tumoración está relacionada con la infección por VPH, fundamentalmente de los subtipos 16 y 18. Para detectar la presencia de ADN activo de VPH son necesarias técnicas de inmunohistoquímica o hibridación *in situ*. (Hagen *et al.* 1993).

El carcinoma de células fusiformes o sarcomatoide es una variante del SCC con predilección por el tracto respiratorio superior. En la laringe suele presentar una forma polipoide, e histológicamente se caracteriza por la presencia de células fusiformes o pleomorfas que se asemejan a las de un verdadero sarcoma, aunque en realidad son células epiteliales; se caracteriza por un elevado riesgo de metástasis, con un peor pronóstico que el SCC (Licitra *et al.* 2003).

El carcinoma basaloide es una entidad poco frecuente, que generalmente suele aparecer en pacientes varones con hábito tabáquico y enólico graves. Se asienta con mayor frecuencia en la supraglotis, la hipofaringe y la base de la lengua. Es más agresivo y de peor pronóstico que el SCC. Se presenta, casi siempre, en estadios avanzados, ya que tiene una afectación local muy agresiva y una elevada tendencia a metastatizar, tanto a nivel ganglionar, como a distancia. Histológicamente se caracteriza por la apariencia basaloide de las células epiteliales, con pequeños espacios quísticos, necrosis, marcada hialinización, y lóbulos dispersos rodeado por estroma fibrovascular (Hermans 2003).

2.2.6. Evolución.

Las neoplasias de cuerda vocal se caracterizan por su lento crecimiento y su baja incidencia de extensión a ganglios regionales, así como por una escasa capacidad de metastatizar a distancia. Además, tal como se ha explicado previamente, producen manifestaciones clínicas de forma temprana, por lo que se diagnostican precozmente, y un 65,0 % de los casos están limitados a las cuerdas vocales en el momento del diagnóstico, usualmente con afectación de una única cuerda (Harrison *et al.* 2013).

La gran mayoría de SCC de cuerda vocal se origina en el borde libre o en la cara superior de la cuerda, sobre todo en el tercio anterior de la misma (Harrison *et al.* 2013). El tumor crece en superficie y en profundidad, diseminándose más fácilmente a través de estructuras permeables, como es el espacio submucoso y el tejido adiposo; por otro lado, el crecimiento del tumor encuentra diferentes barreras anatómicas que dificultan la progresión del mismo.

La extensión en superficie puede producirse en sentido anterior hacia la comisura anterior y, tras ello, hacia la cuerda vocal contralateral; en sentido posterior hacia el aritenoides; en sentido superior afectando al ventrículo; por último, en sentido caudal, alcanzando a la cara inferior de la cuerda vocal, con la posible invasión secundaria de la subglotis (Harrison *et al.* 2013).

En la extensión hacia planos profundos, si el tumor infiltra la lámina propia, encuentra como barrera anatómica el ligamento vocal y su prolongación inferior: el cono elástico. Tras superar este límite puede infiltrar el músculo tiroaritenoideo, lo cual afecta a la movilidad de la cuerda vocal, produciendo paresia o parálisis de la misma (Basterra y Zapater 2009).

La infiltración prosigue ocupando el espacio paraglótico y, desde éste, la diseminación tendrá lugar a través de las vías que le ofrecen menos resistencia: hacia la subglotis o hacia regiones extralaríngeas a través de la membrana cricohioidea.

El pericondrio y el cartílago también actúan como una barrera eficaz frente a la progresión local del tumor, siendo más susceptibles a la infiltración las zonas de inserción de los ligamentos intrínsecos de la laringe en el cartílago, por ejemplo, la inserción del tendón de la cuerda vocal en el cartílago tiroides a nivel de la comisura anterior, lugar donde no hay pericondrio interno, lo que favorece una rápida diseminación con posibilidad de invadir el cartílago tiroides, incluso en formas aparentemente poco extendidas. La articulación cricoaritenoidea y las áreas de inserción de la membrana cricotiroidea y cricotraqueal son también zonas que ofrecen menor resistencia a la diseminación tumoral (Basterra y Zapater 2009).

En cuanto a la extensión linfática, la afectación de ganglios regionales del cuello se relaciona con la localización y la extensión del tumor en la laringe; además, cuanto mayor es el tamaño del tumor, más posibilidades hay de una diseminación ganglionar regional. La red linfática de la glotis es de menor densidad que la de la supraglotis y la subglotis, por lo que es muy poco frecuente la presencia de metástasis ganglionares, sobre todo en los estadios iniciales, con una incidencia de ganglios linfáticos clínicamente positivos (N+) de casi 0,0 % para T1 y menor del 2,0 % para T2 (Chung *et al.* 2018), y aumenta de 20,0 % a 30,0 % para las lesiones T3 y T4.

El drenaje linfático de la laringe se dirige hacia las áreas cervicales II y III, por lo que las posibles metástasis ganglionares aparecen con más frecuencia en estas regiones. La invasión de la comisura anterior y de la subglotis anterior están asociadas con la afectación de los ganglios linfáticos pretraqueales de la línea media (nódulos de Delphian) (Harrison *et al.* 2013).

La incidencia de metástasis a distancia por vía hematógena en el SCC de laringe en el momento de diagnóstico es tan sólo del 0,5 % y, en lo que se refiere a las cuerdas vocales, la incidencia es incluso menor. Del mismo modo, la diseminación perineural es poco común.

Cuando existen metástasis, suelen detectarse de forma preferente en pulmón y hueso. Parece existir una relación entre afectación ganglionar y metástasis a distancia, en el sentido de que la presencia de afectación ganglionar, rotura capsular y la afectación de más de tres ganglios se ha correlacionado con un mayor riesgo de metástasis a distancia (Suárez Nieto *et al.* 2009).

2.2.7. Clasificación TNM y estadificación.

La extensión tumoral se clasifica de acuerdo al tumor primario (T), a la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y a la existencia o no de metástasis a distancia (M). Esto permite agrupar la enfermedad en estadios relacionados con el pronóstico. El sistema de estadificación TNM fue creado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el Union for International Cancer Control (UICC), y se encargan de actualizarlo.

En nuestro estudio atendemos a la última clasificación de 2016 para el estudio de extensión de las lesiones localizadas en glotis, la cual se recoge en las Tablas 2, 3, 4 y 5 .

En la Tabla 2 se representa la clasificación para el tumor primario originado en la glotis exclusivamente; las tumoraciones situadas en otras localizaciones de la laringe tienen clasificaciones diferentes, excepto en lo referente a Tx y Tis, cuyo significado se mantiene independientemente de la localización que el tumor ocupe en la laringe.

Tabla 2. Clasificación para T (tumor primario) en glotis, según el sistema de estadificación TNM de 2016 del AJCC y el UICC.

Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1a	Tumor limitado a una cuerda vocal, con movilidad normal de la misma, con posible afectación de la comisura anterior o posterior.
T1b	Tumor limitado a ambas cuerdas vocales, con movilidad normal de las mismas, con posible afectación de la comisura anterior o posterior.
T2	Tumor que se extiende a la supraglotis o subglotis y/o con afectación en la movilidad de una o ambas cuerdas vocales.
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión del espacio paraglótico y/o cara interna del cartílago tiroides.
T4a	Tumor que traspasa el cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (tráquea, musculatura de la lengua, musculatura prelaríngea, glándula tiroides o esófago).
T4b	Tumor que invade el espacio prevertebral o estructuras mediastínicas, o que rodea la arteria carótida.

La clasificación de la afectación de ganglios regionales (Tablas 3 y 4) es la misma independientemente de la localización del tumor en la laringe. En esta clasificación es importante conocer la existencia de extensión extranodal de las células tumorales, la cual se determina por el examen radiológico y, posteriormente, por el estudio anatomopatológico. En el caso de que al paciente se le realice un vaciamiento ganglionar cervical, el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica permite reclasificar el parámetro N con mayor fiabilidad.

Tabla 3. Clasificación para cN (ganglios regionales en el estudio clínico y radiológico), según el sistema de estadificación TNM de 2016 del AJCC y el UICC.

Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
N0	No se palpan adenopatías.
N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral ≤ 3 cm de diámetro mayor y EEN* (-).
N2	Metástasis en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor y EEN* (-), o en múltiples ganglios ipsilaterales ninguno > 6 cm y EEN* (-), o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm y EEN* (-).
N2a	Metástasis en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor y EEN* (-).
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna > 6 cm y EEN* (-).
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna > 6 cm y EEN* (-).
N3	Metástasis ganglionar > 6 cm de diámetro mayor y EEN* (-); o metástasis en un ganglio ipsilateral EEN* (+), o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN* (+).
N3a	Metástasis ganglionar > 6 cm de diámetro mayor y EEN* (-)
N3b	Metástasis en un ganglio ipsilateral EEN* (+), o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN* (+).

* EEN: Extensión extranodal; (-): negativa; (+): positiva.

Tabla 4. Clasificación para pN (ganglios regionales en el estudio anatomo-patológico de la pieza quirúrgica), según el sistema de estadificación TNM de 2016 del AJCC y el UICC.

N0	No se objetivan adenopatías en la pieza quirúrgica.
N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral ≤ 3 cm de diámetro mayor y EEN* (-).
N2	Metástasis en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6cm de diámetro mayor y EEN* (+), o entre 3 y 6cm y EEN (-); o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna > 6 cm y EEN* (-); o metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna > 6 cm y EEN* (-).
N2a	Metástasis en un ganglio ipsilateral o contralateral ≤ 3 cm de diámetro mayor y EEN* (+); o en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6cm y EEN* (-).
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna > 6 cm y EEN* (-).
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna > 6 cm y EEN* (-).
N3	Metástasis ganglionar > 6 cm de diámetro mayor y EEN* (-); o metástasis en un ganglio ipsilateral > 3 cm EEN* (+), o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN* (+).
N3a	Metástasis ganglionar > 6 cm de diámetro mayor y EEN* (-)
N3b	Metástasis en un ganglio ipsilateral > 3 cm EEN* (+), o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN* (+).

* EEN: Extensión extranodal; (-): negativa; (+): positiva.

La clasificación de metástasis a distancia (Tabla 5), es la misma independientemente de la localización del tumor en la laringe.

Tabla 5. Clasificación para M (metástasis a distancia), según el sistema de estadificación TNM de 2016 del AJCC y el UICC.

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

En función de la clasificación TNM, podemos agrupar el cáncer de laringe en estadios con valor pronóstico, lo que permite a su vez agrupar y simplificar los tratamientos (Tabla 6).

Cuanto mayor es el estadio, peor es el pronóstico: El estadio 0 puede ser asignado a los casos de carcinoma *in situ*; el estadio I contempla tumores confinados al lugar primario, con buen pronóstico; los estadios II y III son tumores con afectación local y ganglionar regional progresivamente mayor; el estadio IV engloba a los tumores avanzados.

Tabla 6. Estadios pronósticos del cáncer de laringe, según el sistema de estadificación TNM de 2016 del AJCC y el UICC.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVb	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.2.8. Pronóstico.

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello requiere una valoración de la posible evolución del mismo, para orientar la elección del tipo de tratamiento. Al considerar los factores pronósticos, es necesario estudiar varios aspectos: además de la SG y la SLE, se debe considerar la relación entre la recurrencia tumoral local, la recurrencia regional y la enfermedad metastásica a distancia y diversos factores específicos.

Los factores específicamente relacionados con la recurrencia tumoral local pueden requerir una resección quirúrgica más amplia, o un aumento de la dosis de RT. Los factores específicamente relacionados con la recurrencia regional pueden determinar la necesidad de realizar un vaciamiento ganglionar profiláctico del cuello, la administración de RT en un paciente sin afectación ganglionar cervical, o la elección de una técnica concreta de disección cervical selectiva, en pacientes con ganglios linfáticos cervicales clínicamente positivos. Finalmente, la presencia de factores predictivos de metástasis a distancia puede conducir a la elección de estudios radiológicos con gran sensibilidad para detectar las metástasis antes del tratamiento, e influir en la decisión de asociar terapia sistémica al tratamiento (Harrison *et al.* 2013).

Los factores pronósticos más importantes en el cáncer de cabeza y cuello son, entre otros muchos, el tamaño tumoral, la afectación de ganglios regionales y la existencia de metástasis a distancia, los cuales son recogidos en la clasificación TNM de la AJCC y permiten agrupar la enfermedad en los estadios pronósticos 0, I, II, III y IV ya mencionados en apartados anteriores. Los grados de diferenciación histológica de la lesión también tienen una fuerte relación con el pronóstico de la enfermedad, puesto que los tumores menos diferenciados histológicamente tienen un comportamiento más agresivo. De todos los factores pronósticos, la afectación ganglionar parece ser el más importante, de hecho, la presencia de ganglios linfáticos afectados reduce a la mitad las tasas de supervivencia (Suárez Nieto *et al.* 2009, Harrison *et al.* 2013). Cabe destacar que los tumores glóticos tienen un pronóstico más favorable que los supraglóticos o subglóticos, debido principalmente a la escasa red de vasos linfáticos en la glotis, lo que se traduce en una menor probabilidad de diseminación linfática.

Existen otros factores clínicos y patológicos que no se incorporan de manera rutinaria en el sistema de estadificación, pero que influyen en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia:

Factores pronósticos relacionados con el tumor primario:

En la actualidad, la identificación en la pieza quirúrgica de invasión perineural y vascular por parte de células tumorales ha cobrado mucha importancia, y se considera que ambos parámetros modifican el pronóstico de la enfermedad. Numerosos estudios clínicos han identificado la invasión de espacios perineurales como un importante predictor de mal pronóstico, que se asocia a mal control local, a mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y a una peor supervivencia (Soo *et al.* 1986). La invasión perineural está mediada por la presencia de una molécula de adhesión de células nerviosas (N-CAM) en la superficie de las células tumorales, esto favorece su propagación a lo largo de los espacios perineurales y territorios distantes del tumor primario (McLaughlin *et al.* 1999). Además de diseminarse con facilidad, se cree que estos tumores son biológicamente más agresivos (Fagan *et al.* 1998). En cuanto a la invasión vascular, definida como la presencia de células neoplásicas a nivel endotelial, se produce en más del 50,0 % de los SCC de cabeza y cuello (Resnick *et al.* 1995), lo cual se correlaciona con una mayor agresividad biológica y una mayor probabilidad de metástasis cervicales. Además, se ha observado que puede aumentar el riesgo de recurrencia local y regional en SCC laringeos tratados quirúrgicamente (Yilmaz *et al.* 1998).

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, en el estudio anatopatológico de la lesión se han identificado algunos parámetros que se correlacionan con el pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los más importantes son: el grado histológico de diferenciación, el polimorfismo nuclear, el número de mitosis, el patrón de invasión y la infiltración linfoplasmocítica. Los tumores pobremente diferenciados tienen peor pronóstico en cuanto a control local y a SLE, en comparación con los bien diferenciados, con diferencias altamente significativas (Wiernik *et al.* 1991, McGavran *et al.* 1961).

En cuanto al patrón de invasión tumoral, se ha demostrado que éste se relaciona con el pronóstico de la enfermedad independientemente de otros parámetros histológicos. Los tumores que infiltran en pequeños grupos o cordones de células, o aquellos que infiltran con marcada disociación celular, se comportan de manera más agresiva (Pera *et al.* 1986). Además del patrón de invasión, la infiltración linfoplasmocítica del lecho tumoral se ha considerado como otro posible factor pronóstico independiente. Así, un infiltrado linfocítico a nivel tumoral disminuye el riesgo de metástasis ganglionares cervicales concomitantes, mientras que un infiltrado plasmocítico aumenta el riesgo (Badoval *et al.* 2006).

Por otro lado, las variantes histológicas del SCC también presentan diferentes comportamientos que influyen en el pronóstico. El carcinoma basaloide y el carcinoma de células fusiformes presentan un crecimiento agresivo con gran tendencia a producir metástasis a distancia, mientras que el carcinoma verrucoso suele crecer de forma superficial y exofítica, y tiene buen pronóstico, especialmente si se asocia a infección por el VPH, ya que tiene muy buena respuesta al tratamiento farmacológico.

Otro factor de riesgo de recurrencia local y de disminución de la SLE es la presencia de células tumorales en los márgenes quirúrgicos de resección. Según la reconocida guía de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en su versión 1.2021 de 2020, para el del cáncer de laringe se definen los márgenes de la siguiente forma:

- Márgenes negativos: el tumor se encuentra a una distancia de 5 mm o más del límite de la resección quirúrgica.
- Márgenes cercanos: el tumor se encuentra a una distancia de 2 a 5 mm del límite de la resección quirúrgica.
- Márgenes positivos: se encuentran células tumorales dentro del límite de la resección quirúrgica o a una distancia de 0 a 2 mm de la misma.

En los casos en los que hay márgenes positivos, en ocasiones se realiza tratamiento con RT postoperatoria, la cual es un recurso eficaz en el tratamiento del cáncer de laringe. Sin embargo, incluso con esta terapia de modalidad combinada, existe una mayor incidencia de recurrencia local en aquellos pacientes con márgenes positivos (*Looser et al.* 1978).

Factores pronósticos relacionados con los ganglios linfáticos cervicales:

El número, el tamaño y la ubicación de los ganglios linfáticos cervicales positivos definen la “N” del sistema TNM y brindan información importante sobre el pronóstico y la selección del tratamiento (*Olsen et al.* 1994). El número de ganglios linfáticos cervicales histológicamente positivos proporciona uno de los marcadores de pronóstico más simples, y quizás más importantes, en el SCC de cabeza y cuello, ya que predice claramente el riesgo de enfermedad metastásica a distancia y se relaciona con una peor supervivencia (*Mamelle et al.* 1994). En relación con el tamaño de la metástasis ganglionar, varios estudios demuestran que el diámetro del ganglio linfático cervical positivo más grande se relaciona proporcionalmente con el riesgo de metástasis a distancia (*Carter et al.* 1987). En cuanto a la localización de los ganglios, se considera que la presencia de metástasis ganglionares alejadas de las áreas principales de drenaje de la laringe (áreas II y III), fundamentalmente en áreas cervicales inferiores, se relaciona con mayor riesgo de recurrencia regional y de metástasis a distancia (*Ellis et al.* 1989).

La extensión extracapsular en los ganglios cervicales positivos sucede en aproximadamente el 60,0 % de los pacientes y se considera un dato de suma importancia para la predicción de los resultados, ya que se asocia con un mayor riesgo de recurrencia en el cuello y con una aparición más frecuente de metástasis a distancia. Muchos autores consideran que la extensión extracapsular es el factor pronóstico más importante de los relacionados con los ganglios regionales (*Johnson et al.* 1981, *Hirabayashi* 1991).

Factores pronósticos relacionados con el paciente:

La edad del paciente y las comorbilidades concomitantes pueden influir en la respuesta inmune dirigida contra el tumor y en la capacidad del paciente para tolerar los diferentes tipos de tratamiento, por lo que los pacientes de edad avanzada y pluripatológicos pueden tener una peor SG que los pacientes jóvenes y sanos (*Lacy et al.* 2000). Aunque no está incluido en la estadificación TNM, la comorbilidad y el estado

nutricional del paciente influyen directamente en la selección de modalidades de tratamiento y en la respuesta al mismo (Piccirillo *et al.* 2004). El sexo y la raza no se consideran factores pronósticos en el cáncer de laringe (Deleyannis 1996).

El abuso de tabaco y alcohol, además de factores de riesgo, son factores de mal pronóstico, debido a las mutaciones que producen en el gen supresor tumoral p53, además de asociarse con malnutrición y afectar a la oxigenación tisular, lo cual se relaciona con radioresistencia hipóxica (Brennan *et al.* 1995).

Factores pronósticos moleculares:

Además de los factores clínicos y patológicos, el interés reciente se ha centrado en la identificación de factores moleculares que pueden influir en el resultado clínico. Estos marcadores moleculares no solo proporcionan información de pronóstico útil, sino que también pueden servir como objetivos para nuevas farmacoterapias que antagonizan la proliferación celular interfiriendo con procesos celulares específicos. Los factores moleculares que influyen en el comportamiento del tumor incluyen protooncogenes, genes supresores de tumores, factores de crecimiento, factores relacionados con el sistema inmune, pérdida de heterocigosidad en diversos *loci* genéticos, contenido total de ADN celular y parámetros relacionados con la cinética del crecimiento tumoral *in vivo* (Harrison *et al.* 2013).

Un objetivo de estudio importante es la proteína p53, considerada como "guardián del genoma" ya que protege la célula ante mutaciones de propagación a las generaciones posteriores. La pérdida de la función de la p53 puede contribuir a una mayor agresividad del tumor al promover la neovascularización tumoral, acelerar el crecimiento en condiciones hipóxicas y occasionar resistencia a la RT y la QT debido a una deficiencia en la apoptosis inducida por daño en el ADN, (Van Dyke 2007). La inactivación de la p53 es un evento común en el SCC de cabeza y cuello y puede ser el resultado de mutaciones espontáneas o inducidas por el tabaco. Dada esta asociación entre la mutación en la p53 y los resultados adversos, múltiples grupos de investigadores han estudiado el beneficio potencial de la terapia génica sobre el gen de la proteína p53, cuyos resultados aún no son concluyentes (Lefebvre y Chevalier 2005, Peng 2005).

Otros factores moleculares objeto de estudio en la actualidad, por su relación con el pronóstico de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento son: marcadores relacionados con la angiogénesis como el VEGF, el b-FGF, el a-FGF, IL-8 y PD-ECGF (Veikkola *et al.* 2000); el protooncogén cyclina D1 (Freier *et al.* 2003); el EGFR y el TGF-a (Rubin Grandis *et al.* 1996). Todos ellos se encuentran sobreexpresados con frecuencia en el SCC de cabeza y cuello y sus alteraciones influyen en la progresión tumoral y en el pronóstico de la enfermedad.

2.2.9 Tratamiento.

El tratamiento del cáncer de laringe debe ser individualizado, analizándose los distintos aspectos del tumor y los factores propios de cada paciente para tomar una decisión terapéutica. Las opciones convencionales de tratamiento son: la cirugía, la RT, la QT, o una combinación de estas modalidades; cualquier opción de tratamiento y sus avances

van dirigidos a preservar, siempre que sea posible, la laringe y sus funciones, lo que se traduce en una mejor calidad de vida para el paciente (Suárez Nieto *et al.* 2009).

2.2.9.1. Tratamiento del carcinoma escamoso de cuerda vocal en estadios iniciales.

El SCC de laringe localizado en cuerda vocal clasificado como T1N0M0 (estadio I) y T2N0M0 (estadio II) según la clasificación TNM, es aquel tumor que no produce fijación completa de la cuerda vocal, ni se extiende al cartílago tiroides ni al espacio paraglótico, además de no presentar metástasis regionales ni a distancia en el momento del diagnóstico. El tratamiento de este tipo de tumores tiene una intención totalmente curativa, y puede realizarse indistintamente con cirugía o con RT (Sha y Patel 2004, Suárez Nieto *et al.* 2009, Iglesias Docampo *et al.* 2017). Para esta etapa de la enfermedad, la diseminación a los ganglios linfáticos es muy rara y no es necesario considerar el tratamiento del cuello en la terapia inicial. A continuación, se describen las principales modalidades de tratamiento.

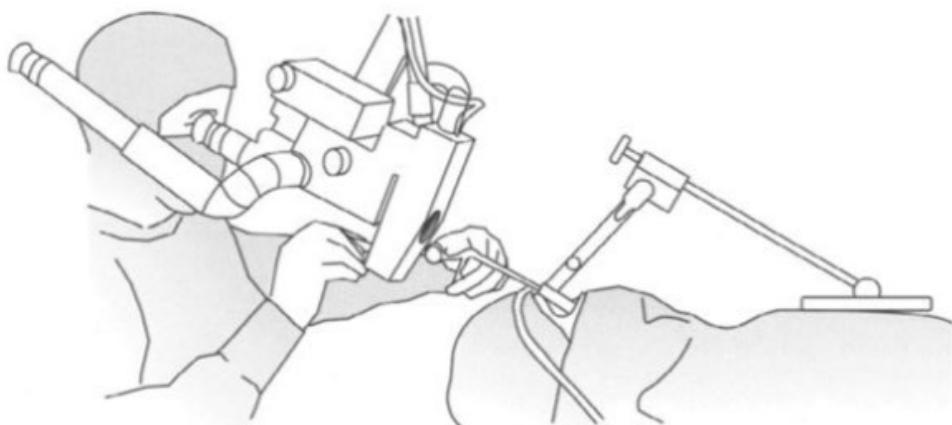
Cirugía parcial mediante abordaje externo:

Existen numerosos tipos de técnicas dirigidas a extirpar el tumor primario y a conservar la funcionalidad de la laringe, que se aplican según la localización y la extensión del tumor. Con la implementación del láser de CO₂ han caído en desuso, sin embargo, en algunos centros se siguen realizando técnicas quirúrgicas parciales. Por ejemplo, la laringectomía supracricoidea es una técnica parcial idónea para tumores de comisura anterior y de la parte anterior de la laringe, que permite obtener una buena tasa de control local con un aceptable resultado funcional.

Microcirugía transoral con láser de CO₂:

Procedimiento que consiste en extirpar la lesión tumoral de forma transoral utilizando una fuente de láser de CO₂ para seccionar los tejidos; se realiza bajo anestesia general y visión microscópica, a través de un laringoscopio (Figura 7).

Figura 7. Esquema de la técnica de TLM.



Adaptado de Ambrosch Steiner 2000.

Se utiliza un microscopio quirúrgico con una distancia focal de 400 mm. El rayo láser se controla con un micromanipulador instalado en el microscopio. El laringoscopio se introduce transoralmente y se soporta sobre el tórax del paciente, mediante una plataforma asegurada a la mesa de operaciones.

Una vez extirpado el tumor, se realiza un estudio anatomo-patológico para valorar los márgenes quirúrgicos. En caso de positividad en los márgenes, se recomienda la reintervención ampliando el área de resección, siempre que sea posible. Esta técnica ofrece menor morbilidad y un postoperatorio menos traumático para el paciente frente a la cirugía por vía externa.

El láser de CO₂ es un láser de gas molecular, cuyo medio activo está formado principalmente por moléculas de gas carbónico dentro de una mezcla de nitrógeno y helio, que se estimula mediante electricidad; a través de este gas estimulado, se envía una onda fotónica que, al alcanzar las partículas excitadas, genera más fotones, obteniendo una gran amplificación de la onda fotónica original (Hüttenbrink 2011). La emisión del láser se adapta a la luz del microscopio quirúrgico, haciendo coincidir el rayo con el punto de enfoque del microscopio en el campo quirúrgico. Como el láser de CO₂ es invisible al ojo humano, se añade un haz de luz de color visible al punto de impacto del rayo. El láser de CO₂ es utilizado como un instrumento de corte muy preciso, debido a su alta absorción por el agua y a su baja capacidad de penetración. Si desenfocamos el rayo provocamos una dispersión de la energía sobre una mayor superficie del tejido y una menor profundidad de absorción, lo que sirve, entre otros aspectos, para realizar hemostasia de pequeños vasos (Bernal-Sprekelsen y Vilaseca 2016).

La resección parcial o completa de una cuerda vocal se denomina cordectomía; en el año 2000 la *European Laryngological Society* (ELS), publicó una clasificación de las cordectomías basada en la profundidad y extensión de la resección quirúrgica (Remacle *et al.* 2000). Esta clasificación, actualizada en 2007, es aceptada internacionalmente, y facilita el aprendizaje y la reproducción de la técnica, así como el agrupamiento de resultados, y su comparación con los de otros equipos y con otras técnicas quirúrgicas.

La clasificación de los tipos de cordectomía es la siguiente:

- **Tipo I o cordectomía subepitelial:** consiste en la exéresis del epitelio de la cuerda vocal, pasando a través de la capa superficial de la lámina propia, respetando las capas más profundas y, por tanto, el ligamento vocal. Esta intervención está indicada en lesiones limitadas al epitelio, sin signos de microinvasión.
- **Tipo II o cordectomía subligamental:** se trata de la resección del epitelio, la lámina propia y el ligamento vocal, preservando el músculo vocal. Está indicada en los casos en los que se demuestre anatomo-patológicamente la existencia de carcinoma microinvasor o carcinoma *in situ* con posible microinvasión.
- **Tipo III o cordectomía transmuscular:** la resección incluye el epitelio, el ligamento vocal y parte del músculo vocal. Esta está indicada en casos de cáncer superficial de extensión limitada que afectan al músculo tiroaritenoideo sin infiltrarlo en profundidad, y sin afectación en la movilidad de la cuerda.
- **Tipo IV o cordectomía total o completa:** consiste en la extirpación de toda la cuerda vocal, incluyendo ligamento vocal y el músculo tiroaritenoideo en su totalidad hasta el pericondrio. Se extiende desde la apófisis vocal del aritenoides hasta la comisura

anterior. Está indicada para los casos de T1a y T2 en los que el cáncer infiltra el músculo tiroaritenoideo.

- **Tipo V o cordectomía ampliada:** en este tipo de cordectomía existen varios subtipos:

- Tipo Va: cordectomía ampliada incluyendo la cuerda vocal contralateral. La resección incluye una cuerda vocal, la comisura anterior y, dependiendo de la extensión del tumor, una parte o toda la cuerda vocal contralateral.

- Tipo Vb: cordectomía ampliada incluyendo aritenoides. La resección incluye una cuerda vocal y el cartílago aritenoides ipsilateral parcial o totalmente. Está indicada para aquellos casos en los que el margen posterior de la neoformación alcanza el aritenoides y/o la apófisis vocal.

- Tipo Vc: cordectomía ampliada incluyendo banda ventricular. La resección incluye una cuerda vocal y parte o toda la banda ventricular ipsilateral, en función de la extensión de la tumoración. Está indicado para los tumores glóticos que progresan cranealmente, pasando por el ventrículo laríngeo y se extienden hasta las bandas ventriculares.

- Tipo Vd: cordectomía ampliada hacia la subglotis. La resección incluye una cuerda vocal y parte de la subglotis ipsilateral. Si es necesario, la resección puede ser un centímetro debajo de la glotis, con exposición del cartílago cricoides.

- **Tipo VI:** consiste en la resección de la comisura anterior y el tercio anterior de los dos pliegues vocales. Está indicada en las lesiones originadas en la comisura anterior, sin infiltración del cartílago tiroides.

La diferencia entre las cordectomías tipo Va y tipo VI es el origen del tumor que debe resecarse: en la cordectomía tipo Va, el origen es el pliegue vocal, mientras que en la cordectomía tipo VI, el origen es la comisura anterior.

La cirugía transoral ofrece muchas ventajas en comparación con las técnicas de cirugía por vía externa, de las cuales, una de las más importantes es que evita la disección a través de tejidos sanos del cuello para acceder al tumor. Las propiedades de corte específicas del láser de CO₂ permiten realizar cortes a través de tejidos en resecciones más amplias o profundas que utilizando microinstrumentación de corte frío, con un mínimo sangrado de los tejidos y una gran precisión, lo que permite diferenciar así entre el tejido patológico y el tejido completamente libre de tumor. Además, el uso del microscopio permite definir la extensión de la tumoración de forma más precisa, y facilita la detección de cambios carcinomatosos en el tejido circundante (Iglesias Docampo *et al.* 2017).

Todas estas ventajas permiten conseguir la máxima conservación de aquellas partes de la cuerda que no estén afectadas, con el fin de preservar las funciones laríngeas, incluyendo la calidad de la voz (Peeters *et al.* 2004). La técnica se puede aplicar repetidamente en cualquier etapa, para el tratamiento de una recurrencia local o de segundas tumoraciones primarias. Tiene una baja tasa de morbilidad y de complicaciones peri y postoperatoria, ya que se produce un mínimo edema de la mucosa circundante, y la incidencia de pericondritis o condonecrosis es muy baja; la traqueotomía solo se indica raramente, incluso después de resecciones importantes.

La TLM puede emplearse para el tratamiento de otras lesiones de las cuerdas vocales, así como para patología de la cavidad oral, orofaringe, base de la lengua, hipofaringe y supraglotis.

Como limitaciones de esta modalidad de tratamiento, la TLM presenta la necesidad de anestesia general, la dificultad en el acceso quirúrgico en algunas ocasiones, especialmente si hay afectación de la comisura anterior y, frecuentemente, las alteraciones en la voz tras la cirugía; en este sentido, la calidad fonatoria post-tratamiento dependerá básicamente de la extensión de la exéresis, siendo además necesaria una curva de aprendizaje previa de la técnica, por parte del cirujano, para alcanzar resultados óptimos (González-García *et al.* 2006). Asimismo, en la resección con láser de CO₂ se produce una retracción de los tejidos en los límites del corte; además, en algunas ocasiones, es necesario dividir la lesión para facilitar su extirpación, lo que puede dificultar la valoración del análisis histopatológico.

En 2007 se introdujo la técnica TORS (transoral robotic surgery) para el cáncer de orofaringe, y este procedimiento ha tenido un aumento sustancial en el tratamiento del cáncer de laringe, gracias a los avances en el instrumental y la técnica endoscópica. Es una cirugía mínimamente invasiva en la cual se utilizan unos brazos robóticos articulados para la exéresis tumoral a través de la apertura oral. Suele emplearse en tumores laríngeos en estadios avanzados, aunque sus indicaciones cada vez son más amplias; la limitación de esta técnica es su alto coste, por la necesidad de un robot quirúrgico sofisticado.

En los últimos años se está utilizando una nueva alternativa al TORS para el manejo de lesiones laringofaríngeas: es la técnica TOUSS (transoral endoscopic ultrasonic surgery), la cual utiliza endoscopios de alta resolución e instrumental con energía ultrasónica para cortar y coagular. Esta técnica está demostrando una pronta recuperación y una reducción del tiempo de hospitalización (Fernández-Fernández *et al.* 2015)

Radioterapia:

El tratamiento con RT consiste en la administración de radiación ionizante sobre la tumoración, lo cual induce la formación de radicales libres en el núcleo celular, produciendo daño en el ADN y desencadenando una serie de acontecimientos que finalmente llevan a la muerte celular en la región irradiada. El objetivo de la RT es conseguir erradicar las células tumorales con el mínimo daño posible a la población celular peritumoral.

Para planificar la RT es indispensable definir la extensión del tumor o el GTV (gross tumor volume) de la forma más precisa posible, mediante la exploración otorrinolaringológica y la información obtenida en la TC de planificación, con lo que el tratamiento se adapta a las necesidades de cada caso concreto. Habitualmente se realiza en un campo de irradiación de unos 5x5 cm, mediante dos campos laterales opuestos, o dos campos oblicuos anteriores y, en ocasiones, se añade un tercer campo. Las dosis de RT para los tumores T1 de glotis son de 64-66 Gy, y de 68-70 Gy para los T2, con un fraccionamiento convencional de 2 Gy por sesión, realizando un total de 30 sesiones aproximadamente, planificando 5 sesiones por semana durante 6 semanas; no obstante, recientemente se está difundiendo el empleo de programas de hipofraccionamiento, administrando dosis mayores por sesión (2,5-2,75 Gy) reduciendo el número de sesiones (alrededor de 20), con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento y disminuir la duración del mismo (Ermiş *et al.* 2015).

Como inconvenientes, hay que señalar que la RT es un tratamiento prolongado y no está exento de complicaciones, las cuales se pueden clasificar en tempranas y tardías, y se valoran por grados según el RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Las complicaciones tempranas incluyen: mucositis, odinofagia, disfagia, dermatitis, ageusia y edema. Estos efectos pueden durar hasta 6 semanas después de completar el tratamiento con RT. Además, la presencia de edema residual puede retrasar el diagnóstico del tumor persistente o recurrente. Las complicaciones tardías aparecen en los meses y años posteriores a la RT e incluyen: xerostomía crónica, hipotiroidismo, radionecrosis y estenosis esofágica. La condronecrosis aparece aproximadamente en un 5,0 % de los pacientes, y el cartílago que se afecta con mayor frecuencia es el aritenoides. Asimismo, la RT conlleva el riesgo de sufrir un carcinoma radioinducido, especialmente en pacientes más jóvenes. Según los estudios de Rovirosa *et al.* (2000) con la técnica de RT empleada para el tratamiento de SCC de glotis en estadios iniciales, que no supera los 70 Gy como dosis total de irradiación, las complicaciones son mínimas.

Elección del tratamiento:

Según diferentes estudios retrospectivos, tanto la TLM como la RT ofrecen resultados oncológicos similares en el control local de la enfermedad, en la preservación laríngea y en las tasas de supervivencia (Mendenhall *et al.* 2004), aunque recientes revisiones sistemáticas concluyen que la TLM presenta mejores resultados oncológicos (Mo *et al.* 2017). Protocolos de actuación, reconocidos y aceptados internacionalmente, como el de la NCCN en su versión 1.2021, presentan como opción de tratamiento ambas modalidades terapéuticas, indistintamente. Sin embargo, no hay ninguna evidencia sólida disponible proveniente de ensayos controlados aleatorizados; por ello, la elección de una u otra modalidad de tratamiento dependerá de su clasificación TNM, el tipo anatomopatológico, el estado general del paciente, los factores personales (sociales, profesionales, etc.), los medios disponibles y la experiencia clínica del equipo asistencial, variando entre países y, también, entre comunidades autónomas (Harrison *et al.* 2013). El tratamiento de modalidad única es suficiente y se debe evitar combinar la cirugía con la RT ya que los resultados funcionales (y quizás la supervivencia en el contexto de un tumor resecado de forma incompleta) pueden verse comprometidos por la terapia de modalidad combinada (Veikkola *et al.* 2000).

En cuanto a la preservación de la función laríngea, los autores que apoyan la RT como tratamiento de este tipo de tumores, defienden que esta modalidad permite una mejor conservación de la voz y del resto de funciones laríngeas, en comparación con la TLM (Jotic *et al.* 2011). Sin embargo, el metaanálisis de Greulich *et al.*, publicado en 2015, concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados funcionales de la voz entre ambos tipos de tratamiento.

Finalmente, en el caso de fracaso terapéutico por recidiva local o regional tras RT, un posterior tratamiento radioterápico está contraindicado, lo que limita las opciones de rescate quirúrgico, que se ve dificultado por la fibrosis que la RT produce en los tejidos. Sin embargo, la resección mediante TLM puede volverse a realizar en caso de recidiva, lo que, además, permite mayores opciones de rescate.

Mención aparte merece el carcinoma *in situ* o Tis, que puede ser tratado igualmente mediante microexcisión con instrumentación de corte frío, o con láser de CO₂ (cordectomía tipo I ó II); mediante vaporización con láser de CO₂, o mediante RT. En pacientes sin diagnóstico histológico previo, pero alta sospecha tumoral, se realiza una escisión diagnóstico-terapéutica. Esto implica la eliminación completa de todas las lesiones macroscópicas de las cuerdas vocales en forma de una biopsia excisional, para evitar un segundo procedimiento quirúrgico (Jhonson y Rosen 2013). Muchos autores apoyan la microexcisión con instrumentación de corte frío, puesto que permite obtener una muestra que conserva todas las características histológicas que pueden revelar áreas de microinvasión, que con los otros métodos podrían no objetivarse. Otros autores, como Licitra *et al.* (2003) proponen la RT como tratamiento en estos tumores para evitar someter al paciente a biopsias repetidas, aunque habitualmente el tratamiento con RT suele indicarse en pacientes que rechazan la cirugía, o que no pueden ser sometidos a una intervención (por comorbilidades que la contraindiquen, o acceso dificultoso a la laringe por vía transoral) y la terapia con RT debe ser similar a la que se administraría en un T1 pequeño, dada la frecuencia con la que los Tis presentan focos de microinfiltración.

2.2.10. Seguimiento.

En la guía de la NCCN, en su versión 1.2021 de 2020, para el del cáncer de laringe se recomienda un seguimiento estrecho del paciente tras el tratamiento, que incluya un examen clínico completo de cabeza y cuello, así como un examen laríngeo mediante fibrolaringoscopia, cada 1-3 meses durante el primer año de seguimiento tras finalizar el tratamiento; cada 2-6 meses durante el segundo año; cada 4-8 meses durante el tercer, cuarto y quinto año; y una revisión anual a partir del quinto año de curación. Asimismo, se aconseja repetir el estudio radiológico inicial (TC cervicotorácico) a los 6 meses tras el tratamiento, especialmente en pacientes con antecedente de hábito tabáquico. Se puede indicar estudio radiológico de forma rutinaria cuando existan zonas difíciles de visualizar o valorar en el examen clínico. Algunos pacientes pueden requerir tratamiento rehabilitador del habla o de la deglución.

Los pacientes a los que se ha administrado RT precisan un estudio de hormonas tiroideas cada 6 meses en el primer año de seguimiento, y anual a partir del segundo año, puesto que la función del tiroides puede verse comprometida.

2.2.11. Tratamiento de rescate.

En oncología se entiende por tratamiento de rescate aquel que se indica a los pacientes con cáncer en los que el tratamiento primario ha fracasado, ya que no ha conseguido curar la enfermedad, y cuya finalidad es lograr la curación con una segunda línea de terapia. Existen múltiples opciones de tratamiento de rescate, y la elección debe de ser individualizada en relación con diversos factores, tales como el estadio tumoral según la reestadificación tras detectar la recurrencia, el tratamiento primario recibido y las comorbilidades del paciente (Harrison *et al.* 2013).

En líneas generales, en el SCC glótico en estadios tempranos que recidiva tras una cordectomía, se puede optar por tratamiento de rescate con RT, una nueva

microcirugía en el caso de que el tumor siga limitado a la glotis, o con otras terapias como la cirugía por vía externa, o la QT y RT concomitantes, si el tumor ha evolucionado a un estadio avanzado.

Por otro lado, en el SCC glótico en estadios tempranos que recidiva tras tratamiento con RT, es preferible evitar administrar RT de nuevo, y se opta por tratamiento quirúrgico, o quimioterápico en el caso de tumores en estadios avanzados. Esto se debe a que, con la RT convencional, la re-irradiación conlleva la aparición de efectos adversos secundarios a la toxicidad sumatoria, con importante morbilidad, así como la posibilidad de alcanzar la dosis límite en órganos críticos (Patel *et al.* 2012). En la actualidad, los avances en las técnicas y planificación de la RT permiten realizar re-irradiación de forma más segura y eficaz; las técnicas modernas de re-irradiación que utilizan RT de intensidad modulada o IMRT y RT corporal estereotáctica o SBRT permiten mejorar el control local, disminuir los efectos secundarios y mejorar la efectividad de la radiación (Vargo *et al.* 2017).

2.2.12. Protocolo de tratamiento del SCC de cuerda vocal en estadios 0, I y II en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

Tras presentar cada caso concreto en un comité multidisciplinario de tumores de cabeza y cuello (constituido por otorrinolaringólogos, anatopatólogos, oncólogos, radiólogos y radioterapeutas) se sigue el siguiente protocolo de tratamiento:

Tratamiento del tumor: en pacientes con SCC de cuerda vocal en estadio 0, I ó II, la primera opción a considerar es la TLM. En caso de que el paciente presente alguna contraindicación para someterle a una anestesia general, o una anatomía que dificulte la realización de la intervención quirúrgica (como, por ej., rigidez cervical o un acceso difícil a la laringe), se opta por tratamiento con RT.

Tratamiento de las cadenas ganglionares cervicales: como ya se ha comentado previamente, en los pacientes clínicamente y radiológicamente clasificados como SCC glótico T1 y T2 N0 M0, con movilidad normal de la cuerda vocal, no se considera el tratamiento ganglionar cervical.

Tratamiento de la recurrencia:

Las recurrencias locales tras la TLM en áreas muy limitadas, son susceptibles de ser tratadas de nuevo con esa misma técnica siempre que sea posible, ampliando la cirugía inicial. Sin embargo, cuando se considera que una segunda cirugía puede comprometer las funciones laríngeas, se administra RT.

Las recurrencias más extensas tras la TLM se pueden tratar con cirugía abierta, con RT y QT concomitante, o con RT sola en algunas ocasiones.

Si el tumor recidiva tras tratamiento primario con RT, el tratamiento de rescate suele ser quirúrgico, ya sea con TLM o con cirugía abierta, en función de la reestadificación. En caso de recidivas extensas puede ser necesario el tratamiento quimioterápico.

3 Objetivos.

3.1. Objetivo principal.

El objetivo principal de este estudio es analizar y documentar el éxito de las principales modalidades de tratamiento del SCC de cuerda vocal en estadios 0, I y II, estudiando la evolución de los pacientes tratados con TLM, frente a aquellos tratados con RT.

La población estudiada pertenece al área de influencia del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

3.2. Objetivos específicos.

Como objetivos específicos del trabajo se plantean los siguientes:

1. Describir y comparar las características socio-demográficas (edad y sexo), hábitos tóxicos (consumo de tabaco y alcohol) y diferentes variables clínicas (localización y estadio de la tumoración), en ambos grupos de tratamiento.
2. Estudiar la respuesta de los pacientes al tratamiento recibido, analizando el control tumoral local y la preservación de la laringe, así como las diferencias encontradas entre ambos tratamientos.
3. Evaluar, mediante un análisis de supervivencia, la evolución del proceso neoplásico de los pacientes, en relación con el tratamiento recibido.

4 Metodología.

4.1. Diseño del estudio y selección de la muestra.

Este trabajo es un estudio observacional longitudinal, en el que se utilizan datos históricos para analizar la respuesta al tratamiento del SCC localizado en cuerda vocal en estadios iniciales, comparando los resultados del tratamiento con TLM y con RT, ambos con intención radical.

Una vez identificada la población en estudio se realizó la selección de pacientes, para lo cual se determinaron los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

4.1.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de SCC de laringe localizado específicamente en la glotis.
- En estadio inicial de la enfermedad en el momento del diagnóstico (estadios 0, I o II) según la edición de 2016 del sistema de estadificación TNM del AJCC y la UICC; por tanto, son pacientes con tumoraciones definidas como Tis, T1, o T2 localizadas en la glotis, sin afectación metastásica regional (N0), ni a distancia (M0).
- El tratamiento de la lesión se realizó con TLM o con RT, en el HCULB de Zaragoza.
- Los casos debían de estar registrados en el acta del comité de tumores de cabeza y cuello del HCULB de Zaragoza.

Los pacientes que formaron parte del estudio fueron registrados en el acta del comité de tumores, en el periodo comprendido entre los años 2007 y 2018, ambos incluidos, pudiendo haber sido diagnosticados y tratados antes de dicho periodo, pero presentados de nuevo en el comité por recidiva tumoral, por ello, en el estudio se incluyen pacientes que recibieron tratamiento desde el año 2003 hasta 2018.

4.1.2. Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de SCC en una localización diferente a la glotis.
- Diagnóstico histológico diferente al SCC (se excluyen por tanto adenocarcinomas, carcinomas adenoides quísticos, linfomas, etc.).
- Aparición de tumores malignos sincrónicos, conocidos en el momento del diagnóstico del SCC de glotis, o durante proceso de tratamiento primario del mismo.

- Pacientes que recibieron tratamiento antes de la incorporación de la tecnología láser de CO₂ al HCULB de Zaragoza, por lo cual no tuvieron posibilidad de ser tratados con TLM.
- Pacientes que recibieron tratamiento mediante cirugía realizada por vía externa, puesto que solo se incluyeron los pacientes tratados mediante TLM o RT.
- Pacientes que siguieron un tratamiento primario realizado en otro centro sanitario distinto al HCULB de Zaragoza.
- Casos sobre los que no había suficientes datos de la evolución de su proceso, ya sea porque el seguimiento tras el tratamiento primario había sido realizado en otro centro sanitario, o porque no acudieron a las revisiones del Servicio de Otorrinolaringología de nuestro hospital.

Así pues, este estudio se realiza con datos de pacientes diagnosticados de SCC de glotis en estadio inicial, que recibieron tratamiento para su enfermedad en el HCULB de Zaragoza, ya sea mediante TLM o RT, ambas con intención radical, en el periodo comprendido entre los años 2003 y 2018.

Es necesario comentar que, en el proceso de recopilación de datos para el estudio, encontramos pacientes a los que se realizó TLM como tratamiento primario, en los que el estudio anatopatológico de la pieza informó que los márgenes de resección estaban invadidos por células tumorales; a la mayoría de estos pacientes se le realizó de nuevo TLM para ampliar los márgenes y extirpar la tumoración de forma completa. Estos pacientes fueron incluidos en el grupo de tratamiento primario con TLM.

Por otro lado, en un pequeño grupo de pacientes se consideró que no era posible conseguir una resección completa de la tumoración mediante una nueva intervención con microcirugía transoral (por acceso difícil a la laringe, por ejemplo) y en estos casos se decidió administrar sesiones de RT con intención radical como tratamiento curativo. Para la realización del estudio decidimos incluir este pequeño grupo de pacientes en el grupo de tratamiento con RT, ya que consideramos que, en ellos, el tratamiento con TLM no se llevó a cabo de forma completa, y que la RT se administró con intención radical.

4.2. Material.

4.2.1. Microscopio y láser de CO₂.

El tratamiento con TLM se realizó con un sistema de láser de CO₂ Sharplan modelo 1060 (Figura 8) que emite una potencia sobre el tejido ajustable entre 1 y 20 watios en la forma continua, y entre 0,5 y 7 watios en la forma superpulso. Habitualmente, para el corte quirúrgico se selecciona una potencia de 2,5 a 5,5 watios.

Figura 8. Imagen fotográfica del equipo de láser de CO₂ empleado actualmente en el HCULB de Zaragoza.



El láser se acopló a un microscopio quirúrgico para poder visualizar la laringe; el microscopio empleado en el HCULB, durante la mayor parte del tiempo del estudio, fue un microscopio Zeiss modelo OPMI 1FC con un brazo de bisagra regulable, visión binocular, cambiador de aumentos de 5 factores (0.4, 0.6, 1, 1.6 y 2.5) y generador de luz halógena fría regulable, aunque anteriormente se emplearon otros modelos de tecnología semejante, lo cual entendemos que no influye en los resultados de nuestro estudio.

En la microcirugía de laringe se empleó un objetivo de 400 mm de distancia focal, lo que además permite conseguir la máxima energía de corte con láser de CO₂.

Al microscopio se le adaptó un sistema de micromanipulación (el modelo empleado en nuestro centro es el sistema Acuspot 712.L17), además de una cámara y una torre con monitor y sistema de captación de imágenes (Figura 9).

El procedimiento se realizó en todos los casos bajo anestesia general; para la intubación del paciente se utilizaron tubos de anestesia anillados, específicos para la cirugía con láser, ya que cuentan con un sistema de doble balón que se hincha con suero salino tintado con azul de metileno para poder detectar rápidamente una posible lesión del balón con el láser. El tubo de ventilación se protegió con lentinillas humedecidas en suero salino, para evitar la refracción del láser. El instrumental quirúrgico empleado para

microcirugía de laringe fundamentalmente consistió en diferentes laringoscopios de microcirugía para el acceso a la glotis, pinzas de tracción, pinzas hemostáticas, tijeras, aspiradores, y aspirador-coagulador.

Figura 9. Imagen fotográfica de una intervención de TLM.



4.2.2. Planificación y técnica radioterapéutica.

Los pacientes de este estudio que recibieron RT fueron tratados mediante un acelerador lineal de electrones. Para tratar con intención radical el SCC de laringe localizado en glotis en estadios iniciales (Tis, T1 y T2, N0, M0) la dosis de radiación utilizada fue de 63-65 Gy, con un fraccionamiento convencional de 200-225 cGy/sesión; las dosis de radiación y el volumen variaron muy poco en función del tamaño tumoral en estos casos, ya que la zona a irradiar era pequeña.

Las dosis de RT se administraron en 3 campos, y se llevaron a cabo 30 sesiones aproximadamente. En estos pacientes no se consideró indicado irradiar las cadenas ganglionares cervicales, ni las glándulas salivares.

Asimismo, al grupo de pacientes comentado en párrafos anteriores, a los que se indicó tratamiento radioterápico tras ser tratados con TLM ante la invasión tumoral de los márgenes de la pieza resecada, se aplicó la misma modalidad de tratamiento con RT que en aquellos que se realizó como tratamiento primario único. Los efectos secundarios en esta modalidad de tratamiento con RT, habitualmente empleada en el SCC de glotis en estadios iniciales, son de carácter leve, puesto que requieren un pequeño volumen de irradiación; no obstante, es habitual la aparición de mucositis y de disestesias laríngeas.

4.3. Obtención de datos.

La fuente utilizada para la obtención de datos ha sido el acta del comité de tumores de cabeza y cuello del HCULB de Zaragoza, en la cual se presentan y describen los casos de pacientes diagnosticados con tumoraciones en el área de cabeza y cuello, y se decide el tratamiento oportuno. En el mencionado documento se recoge el nombre y los apellidos del paciente, su número de historia clínica, la localización del tumor y su extensión, para lo cual se emplea el sistema de estadificación TNM de la AJCC, así como el tratamiento que se indica tras la valoración del caso por parte del señalado comité de tumores. Además, se recogen datos relativos a la evolución de la enfermedad del paciente, como son la aparición de recidiva tumoral, o la indicación de tratamiento de rescate, en caso de que sea necesario.

Una vez seleccionados los pacientes según los criterios de inclusión en el estudio, se solicitaron las historias clínicas hospitalarias (en soporte papel) al servicio de archivos del hospital, y se revisaron, recogiendo los datos demográficos y clínico-patológicos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2018.

Para el acceso a la información de los pacientes y la recogida de datos se contó con la aprobación previa del protocolo de investigación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (Anexo 1).

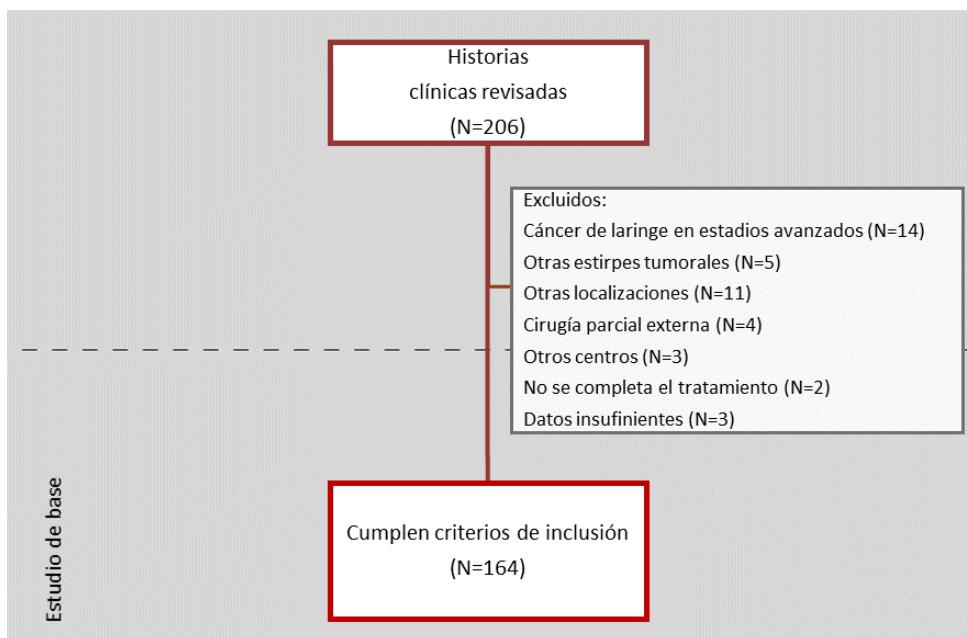
Se revisaron un total de 206 historias clínicas, de las cuales 42 pacientes fueron excluidos por diferentes motivos:

- 10 pacientes se excluyeron por padecer SCC de glotis en estadio III en el momento del diagnóstico, lo cual no se reflejó correctamente en el acta del Comité de Tumores.
- 4 pacientes se excluyeron por tener SCC de glotis en estadio IV en el momento del diagnóstico.
- 5 pacientes se excluyeron por presentar una tumoración de estirpe histológica diferente al SCC (1 paciente con diagnóstico de carcinoma basaloide, 1 paciente con tumor de estirpe mesenquimal, 2 pacientes con carcinoma de células fusiformes, y 1 paciente con diagnóstico de tuberculosis laríngea).
- 11 casos se excluyeron por corresponder a pacientes cuya tumoración estaba originada en una localización laríngea diferente a la glotis (en la supraglotis en todos los casos).
- 4 pacientes se excluyeron porque se les practicó una cirugía parcial externa como tratamiento primario, puesto que en el estudio solamente se han incluido los pacientes tratados con TLM o RT.
- 3 pacientes fueron excluidos por realizarse su seguimiento en un centro sanitario diferente al HCULB de Zaragoza.
- 2 pacientes fueron excluidos del estudio por no completar el tratamiento primario: uno de ellos por fallecimiento al inicio del tratamiento, y otro por revocar su consentimiento.

- 3 pacientes se excluyeron porque en su caso no se encontraron los datos suficientes necesarios para el estudio.

Por tanto, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se conformó una muestra con 164 pacientes (Figura 10).

Figura 10. Diagrama de flujo de clasificación de los pacientes del estudio según el tipo de tratamiento primario.



Para definir las variables del estudio se identificaron y recopilaron datos demográficos y conductuales de los pacientes, características de la tumoración, así como información relacionada con la respuesta al tratamiento primario recibido y la evolución de la enfermedad de los pacientes. Finalmente se determinaron las siguientes variables:

Datos demográficos:

- Sexo del paciente: hombre o mujer.
- Fecha de nacimiento.

Antecedentes clínicos:

- Consumo de tabaco: basado en los datos recogidos en la anamnesis, se valoró el consumo del tabaco por parte del paciente en el momento del diagnóstico y en los 10 años previos, y se clasificó en las siguientes categorías:
 - No fumador (o exfumador con más de 10 años sin hábito tabáquico): paciente que no fumaba en el momento del diagnóstico, ni en los 10 años previos al mismo.
 - Fumador de 19 cigarrillos al día o menos: aquel que consumía una

cantidad de tabaco menor o igual a 19 cigarrillos al día, en el momento del diagnóstico de la enfermedad, o en los 10 años previos al mismo.

- Fumador de 20 cigarrillos al día o más: aquel que consumía una cantidad igual o mayor a 20 cigarrillos al día, en el momento del diagnóstico de la enfermedad, o en los 10 años previos al mismo.

Además, esta variable se consideró, para su mejor análisis, en forma dicotómica en las siguientes categorías:

- No fumador: paciente que no fumaba en el momento del diagnóstico del SCC de laringe ni en los 10 años previos al mismo.
- Fumador: aquel que fumaba en el momento del diagnóstico o fue fumador en algún momento en los 10 años previos al diagnóstico.
- Consumo de alcohol: se considera esta variable en el momento del diagnóstico de la enfermedad, basado en los datos recogidos en la anamnesis y determinado según la clasificación de Marconi, que distingue entre los siguientes grupos:
 - Abstinente total: persona que refiere que nunca bebe alcohol.
 - Bebedor excepcional u ocasional: persona que refiere beber cantidades moderadas de alcohol (menos de 20 ml de etanol o sus equivalentes) en situaciones muy especiales, no más de 5 veces al año.
 - Bebedor moderado: persona que refiere beber cantidades de alcohol menores de 100 ml al día, con periodicidad no mayor de 3 veces a la semana (300 ml de etanol semanal o sus equivalentes) o experimente menos de 12 estados de embriaguez en un año.
 - Bebedor excesivo: persona que refiere beber cantidades de alcohol iguales o mayores de 100 ml al día, con periodicidad mayor de 3 veces a la semana (300 ml de etanol semanal o sus equivalentes) o experimente 12 o más estados de embriaguez en un año.
 - Bebedor patológico o alcohólico: persona bebedora de alcohol (independientemente de la cantidad y frecuencia) que presente regularmente síntomas y signos de dependencia del alcohol, ya sean físicos o psíquicos.
- Fecha de la primera visita: se recogió la fecha en la que el paciente acudió a la consulta de Otorrinolaringología y se objetivó la presencia de una tumoración laríngea, iniciándose el proceso de diagnóstico de la enfermedad.

Datos relativos a la lesión tumoral:

- Clasificación TNM: La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico se clasificó siguiendo los criterios de la clasificación TNM (*Tumor-*

Nodes-Metastases) de la 7^a edición del AJCC (2016). Todos los tumores diagnosticados antes de la fecha de esta clasificación han sido reclasificados de acuerdo a estos criterios.

- TisNOMO: también denominado carcinoma *in situ*. Es aquel tumor limitado a la glotis que no ha roto la capa basal del epitelio superficial de la cuerda vocal, sin evidencia de metástasis ganglionares regionales, ni de metástasis a distancia.
- T1NOM0: Tumor limitado a una o ambas cuerdas vocales, con movilidad normal de las mismas, con o sin invasión de la comisura anterior o posterior. Sin evidencia de metástasis ganglionares regionales, ni de metástasis a distancia.
 - Las tumoraciones limitadas a una cuerda vocal, con movilidad normal de la misma, con posible afectación de la comisura anterior o posterior, son denominadas T1a.
 - Las tumoraciones limitadas a ambas cuerdas vocales, con movilidad normal de las mismas, con posible afectación de la comisura anterior o posterior, son denominadas T1b.
- T2NOM0: Tumor que se extiende a la supraglotis o subglotis sin afectar a la movilidad de las cuerdas vocales; sin evidencia de metástasis ganglionares regionales, ni de metástasis a distancia.
- Estadio tumoral: en función de la clasificación TNM:
 - Estadio 0, que equivale a un tumor clasificado como TisNOMO;
 - Estadio I, que equivale a un tumor clasificado como T1NOM0;
 - Estadio II, que equivale a un tumor clasificado como T2NOM0.
- Localización tumoral: se recogió información de la localización tumoral según la exploración otorrinolaringológica en el momento del diagnóstico, así como del estudio radiológico y el estudio anatomo-patológico de la biopsia de la lesión o lesiones. Con estos datos se clasificó en los siguientes grupos:
 - SCC localizado en una sola cuerda vocal (sin infiltración de la comisura anterior).
 - SCC localizado en ambas cuerdas vocales (sin infiltración de la comisura anterior).
 - SCC con afectación de la comisura anterior, independientemente de que afecte además al tejido de una o ambas cuerdas vocales.

Datos relativos al tratamiento:

- Tratamiento primario: primer tratamiento realizado tras el diagnóstico, con intención de curar la enfermedad como único tratamiento. Las opciones

terapéuticas fueron las siguientes:

- Cordectomía mediante microcirugía con láser de CO₂ (TLM): exéresis de la tumoración con láser de CO₂ bajo microcirugía transoral, con márgenes de seguridad oncológica; bajo esta categoría se incluyen todos los tipos de cordectomía que se describen más adelante.
- Radioterapia con intención radical (RT): administración de sesiones de radioterapia como tratamiento único con intención curativa.
- Fecha de la cordectomía: fecha en la que se realizó la cordectomía con láser de CO₂ como tratamiento primario.
- Fecha de la radioterapia: fecha en la que se iniciaron las sesiones de radioterapia como tratamiento primario.
- Tipo de cordectomía con láser de CO₂: en función de la extensión de la exéresis, las cordectomías se clasifican en los siguientes tipos:
 - Cordectomía tipo I o cordectomía subepitelial: exéresis del epitelio de la cuerda vocal.
 - Cordectomía tipo II o cordectomía subligamental: exéresis del epitelio y del ligamento vocal.
 - Cordectomía tipo III o cordectomía transmuscular: exéresis del epitelio, del ligamento vocal y parte del músculo vocal.
 - Cordectomía tipo IV o cordectomía total o completa: extirpación de la totalidad de la cuerda vocal hasta el plano pericondral.
 - Cordectomía tipo V: cordectomía ampliada a la cuerda vocal contralateral, al cartílago aritenoides, a la banda ventricular o a la subglotis, en función de la extensión del tumor.
- Paciente inoperable: consideramos esta situación cuando existen causas ajenas a la enfermedad en estudio que contraindican una intervención quirúrgica electiva como, por ejemplo, un elevado riesgo anestésico.

Datos relativos a la evolución de la enfermedad:

- Recidiva de la enfermedad: esta variable indica que, durante el seguimiento, se detectó que la tumoración había recidivado tras su remisión. Esta categoría se confirió cuando habían transcurrido al menos 3 meses tras la finalización el tratamiento primario.

En esta variable se diferenciaron dos grupos:

- Un grupo en el que no se detectó recidiva tumoral tras el tratamiento primario.
- Otro grupo en el que sí se detectó recidiva tumoral durante el

seguimiento tras el tratamiento primario.

- Fecha de recidiva: fecha en la que se diagnosticó una recidiva tumoral al menos 3 meses después de completar el tratamiento primario.
- Tratamiento de rescate: es el tratamiento que se realizó tras detectar una recidiva tumoral después de que el tratamiento primario hubiera fracasado. Las posibilidades terapéuticas consideradas fueron múltiples:
 - Ninguno: pacientes a los que no se les realizó tratamiento de rescate porque no sufrieron recidiva tumoral, o por diferentes motivos, tales como denegación del tratamiento por parte del paciente, comorbilidades que lo contraindicaron, etc).
 - RT: en nuestro estudio fue indicada en los pacientes a los que se realizó TLM como tratamiento primario.
 - Quimioterapia y radioterapia en combinación.
 - Quimioterapia como tratamiento único.
 - TLM: como tratamiento único, o combinado con quimioterapia y radioterapia.
 - Laringectomía total como tratamiento único, o combinada con quimioterapia y radioterapia.
- Segundo tumor: presentación de un segundo tumor primario en cabeza y cuello durante el seguimiento, ya finalizado el tratamiento primario.
- Fecha del segundo tumor: fecha en la que se diagnosticó un segundo tumor primario en el área otorrinolaringológica.
- Fecha de la última revisión: se registró la fecha de la última revisión del paciente en nuestras consultas de Otorrinolaringología.
- Estado en la última revisión: se valoró el estado clínico del paciente en la última revisión en la consulta de Otorrinolaringología. Esta variable se clasificó en los siguientes grupos:
 - Libre de enfermedad: sin evidencia de tumor en la exploración ni en las pruebas complementarias, por remisión de la tumoración tras el tratamiento.
 - Progresión o no regresión: persistencia de la enfermedad, a pesar del tratamiento primario o de rescate.
 - En tratamiento: pacientes que no han finalizado el tratamiento primario.
- Exitus: se registró si el paciente falleció durante el seguimiento.
- Fecha del exitus: fecha en la que se produjo el fallecimiento del paciente.
- Causa del exitus: esta variable se clasificó en dos grupos:

- Relacionada con el cáncer de laringe, debido a recidiva tumoral.
- No relacionada con el cáncer de laringe del paciente.

4.4. Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se describieron con su distribución de frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se resumieron en su media, mediana ($P50$ =segundo cuartil), desviación estándar, los percentiles 25 ($P25$ =primer cuartil) y 75 ($P75$ =tercer cuartil), y rango (mínimo y máximo).

En lo que respecta al análisis inferencial, se evaluó la asociación de dos variables cualitativas con la prueba Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) y, en el caso de que más de un 20,0 % de los valores esperados fueran menores de 5, se utilizó como prueba alternativa la prueba exacta de Fisher (F), para tablas de 2x2, o la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) para el resto de casos.

En el caso del análisis de comparación de medias con 2 categorías se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes, ya que la distribución de la variable en estudio era normal en todos los casos.

Para el análisis de la normalidad utilizamos la prueba Kolmogorov-Smirnov cuando el tamaño de muestra de cada grupo era mayor que 30, y Shapiro Wilks en el caso de tamaños de muestra menores ($n<30$).

Adicionalmente se realizó un análisis de supervivencia a 2, 5 años y a 10 años según el método de Kaplan-Meier. Para evaluar diferencias entre curvas de supervivencia se calculó la significación de los estadísticos de log-rank y Breslow.

Para este análisis de la supervivencia se tuvieron en cuenta tres categorías:

- SLE: la supervivencia libre de enfermedad, definida como el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento primario hasta la última fecha de revisión, o fecha en la que el paciente presenta una recidiva de su enfermedad.
- SG: la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento primario hasta la fecha en la que el paciente muere por cualquier causa.
- SE: la supervivencia específica de la enfermedad, definida utilizando el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento primario hasta que el paciente muere a consecuencia de la evolución del cáncer de laringe o sus complicaciones.

Estas categorías se compararon respecto a las siguientes variables: sexo, edad, consumo de tabaco, consumo de alcohol, consumo combinado de ambos tóxicos, estadio tumoral en el momento del diagnóstico, localización tumoral y tipo de tratamiento primario recibido (TLM o RT).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM SPSS versión 19.0 para Windows y los valores de $p<0,050$ fueron considerados como estadísticamente

significativos.

5 Resultados.

5.1. Descripción de la muestra en la primera consulta diagnóstica en el Servicio de Otorrinolaringología.

Se recopiló información de un total de 164 pacientes con SCC de laringe, localizado en glotis, en estadios 0, I ó II, diagnosticados en el periodo comprendido entre abril de 2003 y mayo de 2018, en el servicio de Otorrinolaringología del HCULB de Zaragoza, a los cuales se les realizó TLM o se les sometió a RT como tratamiento primario. Posteriormente, se realizó un seguimiento mínimo de 5,8 meses y máximo de 15,7 años, con una media de 6,3 años de seguimiento.

5.1.1. Sexo.

La mayoría de los pacientes del estudio fueron hombres (93,3 %) y solo una pequeña parte de la muestra fueron mujeres (6,7 %), como se puede observar en la Tabla 7, obteniendo una relación hombre/mujer de 13,9/1.

Tabla 7. Distribución de la muestra según sexo.

Sexo	n	%
Hombre	153	93,3 %
Mujer	11	6,7 %
Total	164	100,0 %

5.1.2. Edad.

La media de edad de los pacientes en el momento de la primera consulta diagnóstica fue de 63,9 años. En la Tabla 8 se muestra la desviación estándar de este dato, así como su valor mínimo y máximo, para comprender la distribución de esta variable en la muestra.

A pesar de que la media de la edad de las mujeres fue ligeramente menor a la de los hombres, no se encontraron diferencias significativas en la media de la edad en el momento del diagnóstico entre ambos sexos ($p= 0,150$) mediante la prueba t de Student para muestras independientes.

Para profundizar en el análisis de esta variable se ha categorizado en diferentes rangos de edad, observando que la mayoría de los pacientes (el 61,4 %) tenían edades comprendidas entre los 50 y 70 años (Tabla 8).

Tabla 8. Edad (años) en el diagnóstico, estratificada según sexo.

Sexo	n	Media ± DS	Mediana	(min; máx)
Mujer	153	64,3 ± 10,8	62,9	(36,7; 88,6)
Hombre	11	59,3 ± 12,8	57,4	(42,8; 84,5)
Total	164	63,9 ± 11,0	62,7	(36,7; 88,6)

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos al hacer el análisis de la variable categórica ($p= 0,139$), aunque el grupo de las mujeres fue relativamente más joven que el grupo de los hombres, puesto que hubo mayor porcentaje de pacientes mujeres menores de 50 años, en comparación con los hombres (27,3 %, frente a 7,2 %), y tan solo un 18,2 % de las mujeres tuvieron más de 70 años, a diferencia del 31,4 % de los hombres (Tabla 9).

Tabla 9. Edad (años) en el diagnóstico categorizada, estratificada según sexo.

Edad	Sexo		
	Hombre	Mujer	Total
< 50 años	7,2 %	27,3 %	8,5 %
50-70 años	61,4 %	54,5 %	61,0 %
> 70 años	31,4 %	18,2 %	30,5 %
n	153	11	164

RV: Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,139$.

Al no encontrarse diferencias significativas en la edad en el diagnóstico según el sexo del paciente, el análisis de la variable edad se realizó sin necesidad de estratificar por el sexo y así no se ha reducido el tamaño de la muestra de los grupos a comparar, obteniendo conclusiones más robustas.

5.1.3. Hábitos tóxicos.

5.1.3.1. Consumo de tabaco.

Un gran número de pacientes del estudio eran consumidores de tabaco, en concreto, el 68,3 % de los pacientes eran fumadores en el momento del diagnóstico, o lo habían sido durante los 10 años previos al mismo. En la Tabla 10 se puede observar que hay más hombres fumadores que mujeres (el 69,3 % de los hombres era o había sido fumador, frente al 54,5 % de las mujeres); además, los hombres realizaron un mayor consumo de tabaco que las mujeres. Por otro lado, se objetivó una relación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y el consumo de tabaco, habiendo más pacientes fumadores en el grupo de menores de 50 años de edad, en comparación con los otros grupos de edad (Tabla 10).

Tabla 10. Consumo de tabaco (dicotómica) según sexo y rangos de edad en el diagnóstico.

Sexo	n	Consumo de tabaco		p
		No fumadores	Fumadores	
Hombre	153	30,7 %	69,3 %	
Mujer	11	45,5 %	54,5 %	0,328 ^F
Edad				
<50 años	14	7,1 %	92,9 %	
50-70 años	100	19,0 %	81,0 %	<0,001 ^{X2}
>70 años	50	64,0 %	36,0 %	
Total	164	31,7 %	68,3 %	

F: Significación de la prueba de Test exacto de Fisher. X²: Significación de la prueba de Chi Cuadrado de Pearson.

Tal como se detalla en la Tabla 11, el 42,1 % de los pacientes del estudio realizaba un consumo de tabaco menor a 20 cigarrillos al día, frente al 26,2 % que consumía 20 cigarrillos al día o más; además, el 27,5 % de los hombres consumía más de 20 cigarrillos al día, frente al 9,1 % de las mujeres; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en la cantidad de tabaco consumido. Por otra parte, se observó un consumo de mayor número de cigarrillos entre los pacientes menores de 50 años en comparación con el resto de grupos de edad (Tabla 11).

Tabla 11. Consumo de tabaco (nº de cigarrillos diarios) según sexo y rangos de edad en el diagnóstico.

Sexo	n	Consumo de tabaco			p
		0	1-19	≥20	
Hombre	153	30,7 %	41,8 %	27,5 %	
Mujer	11	45,5 %	45,5 %	9,1 %	0,302 ^{RV}
Edad					
<50 años	14	7,1 %	57,1 %	35,7 %	
50-70 años	100	19,0 %	47,0 %	34,0 %	<0,001 ^{RV}
>70 años	50	64,0 %	28,0 %	8,0 %	
Total	164	31,7 %	42,1 %	26,2 %	

RV: Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes.

Al estudiar el consumo de tabaco en los diferentes grupos de edad en hombres y mujeres por separado, se observó que las mujeres fumadoras eran ligeramente más jóvenes que los hombres fumadores, tal como se representa en la Tabla 12; el 100,0 % de las mujeres menores de 50 años era fumadora, o lo había sido en los 10 años previos

al diagnóstico, en comparación con el 90,9 % de los hombres; por otro lado, ninguna paciente mayor de 70 años era fumadora, en contraste con el 37,5 % de los hombres. Esto demuestra que las diferencias encontradas al analizar la muestra en su conjunto se mantuvieron al estratificarla por sexo, confirmando que el consumo de tabaco en los pacientes es inversamente proporcional a su edad.

Tabla 12. Consumo de tabaco por rangos de edad en el diagnóstico, en función del sexo.

Sexo	Consumo de tabaco	n	Edad (años)			p
			<50 años	50-70 años	>70 años	
Hombre	No fumadores	47	9,1 %	17,0 %	62,5 %	<0,001 ^{X2}
	Fumadores	106	90,9 %	83,0 %	37,5 %	
Mujer	No fumadores	5	0,0 %	50,0 %	100,0 %	0,033 ^{RV}
	Fumadores	6	100,0 %	50,0 %	0,0 %	
Total		164	8,5 %	61,0 %	30,5 %	

RV: Significación de la prueba de Razón de Veroimitaciones; X2: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

5.1.3.2. Consumo de alcohol.

El consumo de alcohol en el momento del diagnóstico se determinó de acuerdo a la clasificación de Marconi y se agrupó en 3 categorías: abstinente o bebedor ocasional, bebedor moderado o excesivo y bebedor patológico.

Tabla 13. Consumo de alcohol estratificado según sexo y rangos de edad en el diagnóstico.

Sexo	n	Consumo de alcohol		p
		Abstinente o bebedor ocasional	Bebedor moderado o excesivo	
Hombre	153	68,0 %	32,0 %	0,175 ^F
Mujer	11	90,9 %	9,1 %	
Edad				
<50 años	14	85,7 %	14,3 %	0,004 ^{X2}
50-70 años	100	60,0 %	40,0 %	
>70 años	50	84,0 %	16,0 %	
Total		69,5 %	30,5 %	

F: Significación de la prueba Test exacto de Fisher. X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

En la Tabla 13 se puede observar que la mayoría de los pacientes (el 69,5 %) se consideraba abstinente o realizaba un consumo de alcohol ocasional; un 30,5 % era bebedor moderado o excesivo, y ninguno de los pacientes del estudio realizaba un consumo patológico (aquel consumo que causa síntomas o signos de dependencia del

alcohol, ya sean físicos o psíquicos), por lo que esta última categoría no aparece reflejada en las tablas.

El consumo de alcohol moderado o excesivo es practicado mayoritariamente por hombres (un 32,0 % de los hombres era bebedor moderado o excesivo, frente al 9,1 % de mujeres), sin alcanzar significación estadística en esta diferencia entre ambos sexos.

Al estratificar el consumo de alcohol por rangos de edad, se encontró que los pacientes de entre 50 y 70 años de edad consumían una mayor cantidad de alcohol, en comparación con el resto de grupos de edad.

Se estudió el consumo de alcohol en los diferentes grupos de edad en hombres y mujeres por separado y se observó que, en el grupo de los hombres, aquellos con edades comprendidas entre 50 y 70 años consumían una mayor cantidad de alcohol en comparación con los otros grupos de edad ($p=0,007^{X^2}$). En concreto, los pacientes hombres entre 50 y 70 años eran bebedores moderados o excesivos hasta en un 41,5 % de los casos, en comparación con los menores de 50 años (18,2 %) y los mayores de 70 años (16,7 %). En cuanto a las mujeres, la única paciente que realizaba un consumo de alcohol moderado o excesivo se encontraba en el grupo de edad de entre 50 y 70 años (Tabla 14).

Esto demuestra que las diferencias encontradas en el consumo de alcohol al analizar la muestra en su conjunto, no se mantienen al estratificarlo por sexo, pero sí se confirma que el consumo de alcohol en los pacientes hombres de edades entre 50 y 70 años fue mayor que en los otros grupos de edad.

Tabla 14. Consumo de alcohol por rangos de edad en el diagnóstico en función del sexo.

Sexo	Consumo de alcohol	n	Edad (años)			p
			<50 años	50-70 años	>70 años	
Hombre	Abstinente o bebedor ocasional	104	81,8 %	58,5 %	83,3 %	$0,007^{X^2}$
	Bebedor moderado o excesivo	49	18,2 %	41,5 %	16,7 %	
Mujer	Abstinente o bebedor ocasional	10	100,0 %	88,3 %	100,0 %	$0,523^{RV}$
	Bebedor moderado o excesivo	1	0,0 %	16,7 %	0,0 %	
Total		164	8,5 %	61,0 %	30,5 %	

X2: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson; RV: Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes.

5.1.3.3. Consumo conjunto de tabaco y alcohol.

Se estudió una posible relación entre el consumo de tabaco y el consumo de alcohol y se observó que, de los pacientes no fumadores, el 86,5 % también se consideraba abstinente o bebedor ocasional; por otro lado se detectó que 43 pacientes del estudio (el 26,2 % del total de la muestra) eran fumadores y también realizaban un consumo de alcohol moderado o excesivo, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables (Tabla 15).

Tabla 15. Asociación entre las variables consumo de alcohol y consumo de tabaco (dicotómica).

Consumo de alcohol	n	Consumo de tabaco		p
		No fumadores	Fumadores	
Abstинente o bebedor ocasional	114	86,5 %	61,6 %	0,001 ^{X2}
Bebedor moderado o excesivo	50	13,5 %	38,4 %	
Total	164	31,7 %	68,3 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Para estudiar con más detalle esta asociación, también se analizó la relación entre el consumo de alcohol y la cantidad de tabaco consumido, y se observó que el 46,5 % de los pacientes que fumaban 20 cigarrillos al día o más, también eran bebedores moderados o excesivos, esto implica que el 12,2 % del total de la muestra llevaba a cabo un gran consumo de ambos tóxicos, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables (Tabla 16).

Tabla 16. Asociación entre las variables consumo de alcohol y consumo de tabaco (cigarrillos/día).

Consumo de alcohol	n	Consumo de tabaco			p
		0	1-19	≥20	
Abstinentes o bebedor ocasional	114	86,5 %	66,7 %	53,5 %	0,002 ^{X2}
Bebedor moderado o excesivo	50	13,5 %	33,3 %	46,5 %	
Total	164	31,7 %	42,1 %	26,2 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Además, los pacientes hombres efectuaban un consumo conjunto de ambos tóxicos en un porcentaje mayor que las mujeres (27,5 % frente a 9,1 %), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa, tal como se puede ver en la tabla 17.

Tabla 17. Consumo de tóxicos estratificado según la variable sexo.

Consumo de tóxicos	n	Sexo		p
		Hombre	Mujer	
Ninguno	45	26,1 %	45,5 %	0,232 ^{RV}
Tabaco o alcohol	76	46,4 %	45,5 %	
Tabaco y alcohol	43	27,5 %	9,1 %	
Total	164	93,3 %	6,7 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Se estudió el consumo conjunto de tabaco y alcohol en los diferentes grupos de edad (Tabla 18) y se observó que el consumo conjunto de ambos tóxicos era más frecuente en el grupo de pacientes de 50 a 70 años, puesto que el 38,0 % de ellos consumían alcohol y tabaco de forma conjunta, en comparación con los pacientes menores de 50 años (14,3 %) y los mayores de 70 años (6,0 %).

Tabla 18. Consumo de tóxicos estratificado según rangos de edad en el diagnóstico.

Consumo de tóxicos	n	Edad (años)			p
		< 50	50-70	>70	
Ninguno	45	7,1 %	17,0 %	54,0 %	
Tabaco o alcohol	76	78,6 %	45,0 %	40,0 %	<0,001 ^{RV}
Tabaco y alcohol	43	14,3 %	38,0 %	6,0 %	
Total	164	8,5 %	61,0 %	30,5 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Al analizar el consumo conjunto de tóxicos en los diferentes grupos de edad, en hombres y mujeres por separado, se observó que en el grupo de los hombres se mantenían las diferencias encontradas entre los grupos de edad, puesto que los hombres con edades entre 50 y 70 años llevaba a cabo un mayor consumo de ambos tóxicos, en comparación con los otros grupos de edad (Tabla 19).

Sin embargo, en el grupo de mujeres no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el consumo conjunto de tabaco y alcohol y la edad.

Tabla 19. Consumo de tóxicos por rangos de edad en el diagnóstico, en función del sexo.

Sexo	Consumo de tóxicos	n	Edad (años)			p
			<50 años	50-70 años	>70 años	
Hombre	Ninguno	40	9,1 %	14,9 %	52,1 %	<0,001 ^{RV}
	Tabaco o alcohol	71	72,7 %	45,7 %	41,7 %	
	Tabaco y alcohol	42	18,2 %	39,4 %	6,3 %	
Mujer	Ninguno	5	0,0 %	50,0 %	26,1 %	0,077 ^{RV}
	Tabaco o alcohol	5	100,0 %	33,3 %	46,4 %	
	Tabaco y alcohol	1	0,0 %	16,7 %	27,5 %	
Total		164	8,5 %	61,0 %	30,5 %	

RV: Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes.

5.1.4. Localización del tumor.

Se clasificó la variable localización del tumor, independientemente del estadio tumoral, en función de la zona de la glotis donde se localizó la tumoración, según la exploración clínica otorrinolaringológica y el estudio anatopatológico de la biopsia de la lesión o lesiones, conformando 3 grupos:

1. SCC localizado en una cuerda vocal (sin infiltración de la comisura anterior).
2. SCC localizado en ambas cuerdas vocales (sin infiltración de la comisura anterior).
3. SCC que se sitúa en la comisura anterior o la invade, independientemente de su localización en una o ambas cuerdas vocales.

En el 74,4 % de los pacientes el tumor estaba limitado a una sola cuerda vocal, en el 9,1 % el tumor se localizaba en ambas cuerdas vocales sin afectar a la comisura anterior, y en un 16,5 % de los casos el tumor afectaba a la comisura anterior, independientemente de la localización en una o ambas cuerdas vocales.

Al estratificar la localización tumoral por la variable sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 20).

Tabla 20. Localización tumoral estratificada por la variable sexo.

Localización tumoral	n	Sexo		p
		Hombre	Mujer	
Una cuerda vocal	122	73,9 %	81,8 %	0,761 ^{RV}
Ambas cuerdas vocales	15	9,2 %	9,1 %	
Comisura anterior infiltrada	27	17,0 %	9,1 %	
Total	164	93,3 %	6,7 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

En todos los grupos de edad la localización más frecuente fue en una sola cuerda vocal. Por otro lado, el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 50 y 70 años, presentó afectación de la comisura anterior en mayor porcentaje, en comparación con los otros grupos de edad. Este resultado no alcanzó significación estadística (Tabla 21).

Tabla 21. Localización tumoral estratificada según rangos de edad en el diagnóstico.

Localización tumoral	n	Edad (años)			p
		< 50	50-70	>70	
Una cuerda vocal	122	78,6 %	73,0 %	76,0 %	0,097 ^{RV}
Ambas cuerdas vocales	15	21,4 %	7,0 %	10,0 %	
Comisura anterior infiltrada	27	0,0 %	20,0 %	14,0 %	
Total	164	8,5 %	61,0 %	30,5 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Tampoco se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los hábitos tóxicos y la localización tumoral (Tabla 22).

Tabla 22. Relación entre la localización tumoral y las variables consumo de tabaco (dicotómica) y consumo de alcohol.

Consumo de tabaco	n	Localización tumoral			p
		Una cuerda vocal	Ambas cuerdas vocales	Comisura anterior infiltrada	
No fumadores	52	33,6 %	20,0 %	29,6 %	0,547 ^{X2}
Fumadores	112	66,4 %	80,0 %	70,4 %	
Consumo de alcohol					
Abstinente o bebedor ocasional	114	69,7 %	73,3 %	66,7 %	0,901 ^{X2}
Bebedor moderado o excesivo	50	30,3 %	26,7 %	33,3 %	
Total	164	74,4 %	9,1 %	16,5 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Al analizar la localización tumoral en función del consumo conjunto de tabaco y alcohol, se objetivó que los pacientes que consumían ambos tóxicos presentaron afectación de la comisura anterior en un mayor porcentaje de casos, en comparación con los que solo consumían tabaco o alcohol, y con los que no consumían ni tabaco ni alcohol. Además, como se puede observar en la Tabla 23, aquellos pacientes que no consumían ningún tóxico presentaron mayoritariamente tumoraciones limitadas a una sola cuerda vocal, mientras que las tumoraciones localizadas en ambas cuerdas vocales, o las que afectaban a la comisura anterior representaron un menor porcentaje, en comparación con los pacientes que sí consumían algún tóxico. Sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos.

Tabla 23. Relación entre la localización tumoral y el consumo conjunto de tabaco y alcohol.

Localización tumoral	n	Consumo de tóxicos			p
		Ninguno	Tabaco o alcohol	Tabaco y alcohol	
Una cuerda vocal	122	80,0 %	71,1 %	74,4 %	0,521 ^{RV}
Ambas cuerdas vocales	15	4,4 %	13,2 %	7,0 %	
Comisura anterior infiltrada	27	15,6 %	15,8 %	18,6 %	
Total	164	27,4 %	46,3 %	26,2 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Para facilitar la comprensión de los resultados obtenidos en algunos análisis, se reclasificó la localización en dos grupos: comisura anterior no infiltrada y comisura

anterior infiltrada, dada la repercusión que tiene esta localización anatómica y su infiltración por células cancerosas en la evolución y el pronóstico de la enfermedad.

5.1.5 Tamaño y extensión del tumor (T).

Se estudió la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico según la T tumoral, siguiendo la clasificación TNM (Tumor-Nodes-Metastases) de la 7^a edición del AJCC.

Dado que en este trabajo se estudian pacientes con cáncer glótico en estadios iniciales, ninguno de los pacientes presentaba metástasis a nivel loco-regional, ni a distancia, en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes se encontraba en estadio I (T1N0M0), representando el 62,2 % de la muestra, seguido del 21,3 % que se encontraba en estadio II (T2N0M0), y el 16,5 % que se encontraba en estadio 0 (TisN0M0).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de hombres y el de mujeres en cuanto a la T tumoral (Tabla 24), pero se observó que las mujeres presentaban tumores de menor tamaño en comparación con los hombres, puesto que la mayoría presentaba tumoraciones clasificadas como Tis y T1 en el momento del diagnóstico, y solo el 9,1 % presentaba una tumoración T2, frente al 22,2 % de los hombres con diagnóstico de T2. T1 se subdividió a su vez en T1a y T1b, de los cuales la mayoría presentaban T1a, y todos los pacientes que presentaban T1b eran hombres.

Tabla 24. T del tumor estratificado por la variable sexo.

T	n	Sexo		p
		Hombre	Mujer	
Tis	27	15,0 %	36,4 %	
T1a	92	56,2 %	54,5 %	
T1b	10	6,5 %	0,0 %	0,204 ^{RV}
T2	35	22,2 %	9,1 %	
Total	164	93,3 %	6,7 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Como se puede observar en la Tabla 25, los pacientes menores de 50 años fueron los que presentaron tumoraciones Tis en mayor porcentaje, en comparación con los otros grupos de edad, mientras que los pacientes mayores de 70 años presentaron mayoritariamente T1a.

Por otro lado, las tumoraciones T2 tuvieron una representación similar en los tres grupos de edad. Sin embargo, estos resultados no alcanzaron significación estadística.

Tabla 25. T del tumor estratificado por rangos de edad en el diagnóstico.

T	n	Edad (años)			p
		< 50	50-70	>70	
Tis	27	42,9 %	17,0 %	8,0 %	0,095 ^{RV}
T1a	92	35,7 %	54,0 %	66,0 %	
T1b	10	0,0 %	7,0 %	6,0 %	
T2	35	21,4 %	22,0 %	20,0 %	
Total	164	8,5 %	61,0 %	30,5 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Para conocer la influencia de los hábitos tóxicos en el desarrollo tumoral, se estudió la relación entre el consumo de tabaco y la T tumoral, y entre el consumo de alcohol y la T tumoral (Tabla 26).

Como se puede observar, el 80,0 % de los pacientes que presentaban tumoraciones T2 y el 80,0 % de los pacientes con tumoraciones T1b eran consumidores de tabaco, siendo un porcentaje algo mayor en comparación con el 70,4 % de los pacientes con tumoraciones Tis, y el 62,0 % con tumoraciones T1a, lo que refleja el efecto del tabaco en el desarrollo del cáncer de laringe; sin embargo, esta relación no alcanzó significación estadística (Tabla 26).

Tabla 26. T del tumor estratificado por las variables consumo de tabaco (dicotómica) y consumo de alcohol.

Consumo de tabaco	n	T				p
		Tis	T1a	T1b	T2	
No fumador	52	29,6 %	38,0 %	20,0 %	20,0 %	0,203 ^{X2}
Fumador	112	70,4 %	62,0 %	80,0 %	80,0 %	
Consumo de alcohol						
Abstинente o bebedor ocasional	114	74,1 %	67,4 %	70,0 %	71,4 %	0,914 ^{X2}
Bebedor moderado o excesivo	50	25,9 %	32,6 %	30,0 %	28,6 %	
Total	164	16,5 %	56,1 %	6,1 %	21,3 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la T tumoral y un mayor consumo de alcohol; tan solo el 25,9 % de los pacientes con tumoraciones Tis, el 32,4 % con T1 y el 28,6 % con T2 eran bebedores moderados o excesivos, y ninguno de los pacientes era bebedor patológico (Tabla 26).

Por otro lado, el consumo conjunto de tabaco y alcohol tampoco influyó en la T tumoral en el momento del diagnóstico de manera estadísticamente significativa (Tabla 27).

Tabla 27. T del tumor estratificado por las variables consumo conjunto de tabaco y alcohol.

Consumo de tóxicos	n	T				p
		Tis	T1a	T1b	T2	
Ninguno	45	22,2 %	34,8 %	20,0 %	14,3 %	
Tabaco o alcohol	76	59,3 %	35,9 %	50,0 %	62,9 %	0,082 ^{RV}
Tabaco y alcohol	43	18,5 %	29,3 %	30,0 %	22,9 %	
Total	164	16,5 %	56,1 %	6,1 %	21,3 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

5.2. Tratamiento primario del tumor.

Del total de la muestra, 104 pacientes (63,4 %) recibieron tratamiento con TLM y 60 pacientes (36,6 %) con RT.

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, las pequeñas variaciones en la dosis y el volumen de radiación en los pacientes tratados con RT no son recogidas en este estudio, ya que las diferencias entre los mencionados datos fueron mínimas y no se consideraron relevantes.

Dentro del tratamiento con TLM, se recogieron los diferentes tipos de cordectomía que se realizaron en el estudio:

- Tipo 1 o cordectomía subepitelial.
- Tipo 2 o cordectomía subligamental.
- Tipo 3 o cordectomía transmuscular.
- Tipo 4 o cordectomía total o completa.
- Tipo 5 o cordectomía ampliada.

5.2.1. Tratamiento primario del tumor en relación con el sexo y la edad.

Al estratificar la muestra por la variable sexo, se puede observar que sólo el 9,1 % de las mujeres recibieron RT, frente a un 38,6 % de los hombres (Tabla 28), aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. En cuanto a la edad de los pacientes, se observó que, en los 3 grupos de edad, los pacientes fueron tratados mayoritariamente por TLM, especialmente en el grupo de menores de 50 años, en el que el 85,7 % de los casos fueron tratados con TLM.

Tabla 28. Relación entre el sexo y la edad en el diagnóstico y el tratamiento primario.

Sexo	n	Tratamiento primario		p
		TLM	RT	
Hombre	153	61,4 %	38,6 %	
Mujer	11	90,9 %	9,1 %	0,057 ^F
Edad				
<50 años	14	85,7 %	14,3 %	
50-70 años	100	59,0 %	41,0 %	0,136 ^{X2}
>70 años	50	66,0 %	34,0 %	
Total	164	64,4 %	36,6 %	

F: Significación de la prueba Test exacto de Fisher. X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

El tipo de cordectomía más realizado fue la cordectomía tipo III o cordectomía transmúscular, que supuso el 43,3 % de los pacientes tratados con TLM, seguida de la cordectomía tipo IV, que se realizó al 36,5 % de los pacientes tratados con TLM (Tabla 29). A ninguna de las mujeres se le realizó cordectomía tipo I ni tipo V, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en cuanto al tipo de cordectomía.

Tabla 29. Tipo de cordectomía estratificado por la variable sexo.

Tipo de cordectomía	n	Sexo		Total
		Hombre	Mujer	
I	6	6,4 %	0,0 %	5,8 %
II	14	11,7 %	30,0 %	13,5 %
III	45	43,6 %	40,0 %	43,3 %
IV	38	37,2 %	30,0 %	36,5 %
V	1	1,1 %	0,0 %	1,0 %
p	104	0,508 ^{RV}		

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Asimismo, el tipo de cordectomía más realizado fue el tipo III, independientemente de la edad de los pacientes. Como se puede observar en la Tabla 30, a los pacientes de edades comprendidas entre 50 y 70 años, así como al grupo de pacientes mayores de 70 años, se les realizaron cordectomías más amplias (tipos III, IV y V) en un porcentaje mayor, en comparación con los pacientes menores de 50 años. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad en cuanto al tipo de cordectomía realizada.

Tabla 30. Tipo de cordectomía estratificado por la variable rangos de edad en el diagnóstico.

Tipo de cordectomía	n	Edad			Total
		<50	50-70	>70	
I	6	16,7 %	5,1 %	3,0 %	5,8 %
II	14	25,0 %	6,8 %	21,2 %	13,5 %
III	45	33,3 %	47,5 %	39,4 %	43,3 %
IV	38	25,0 %	39,0 %	36,4 %	36,5 %
V	1	0,0 %	1,7 %	0,0 %	1,0 %
p	104	0,329 ^{RV}			

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

5.2.2. Tratamiento primario del tumor en relación con los hábitos tóxicos.

No se observó una relación entre el consumo de tabaco y la realización de un tipo de tratamiento primario u otro, puesto que, como se puede observar en la Tabla 31, los pacientes fueron tratados mayoritariamente por TLM, independientemente del consumo de tabaco.

En cuanto al consumo de alcohol, en el grupo de pacientes considerados bebedores moderados o excesivos hay diferencia entre el tipo de tratamiento primario realizado, puesto que hasta el 70,0 % de estos pacientes fueron tratados con TLM, frente al 30,0 % que fueron tratados con RT (Tabla 31). Sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Tabla 31. Relación entre el consumo de tabaco (dicotómica) y alcohol y el tipo de tratamiento primario.

Consumo de tabaco	n	Tratamiento primario		p
		TLM	RT	
No fumadores	52	67,3 %	32,7 %	0,481 ^{X2}
Fumadores	112	61,6 %	38,4 %	
Consumo de alcohol				
Abstинente o bebedor ocasional	114	60,5 %	39,5 %	0,163 ^F
Bebedor moderado o excesivo	50	70,0 %	30,0 %	
Total	164	64,4 %	36,6 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson. F: Significación de la prueba Test exacto de Fisher.

Por otro lado, a pesar de que no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes fumadores y no fumadores, y el tipo de cordectomía realizada, se observó que a los pacientes consumidores de tabaco se les realizaron cordectomías más extensas en comparación con los pacientes que no fumaban (Tabla 32).

En concreto, las cordectomías tipo III, IV y V se realizaron a un 44,9 %, 39,1 % y 1,4 % de los pacientes fumadores, en comparación con el 40,0 %, 31,4 % y 1,4 % de los pacientes no fumadores, respectivamente; en cambio, la cordectomía tipo II se realizó a un 22,9 % de los pacientes no fumadores, frente al 8,7 % de los fumadores.

Tabla 32. Relación entre el consumo de tabaco (dicotómica) y el tipo de cordectomía realizada.

Tipo de cordectomía	n	Consumo de tabaco		Total
		No fumadores	Fumadores	
I	6	5,7 %	5,8 %	5,8 %
II	14	22,9 %	8,7 %	13,5 %
III	45	40,0 %	44,9 %	43,3 %
IV	38	31,4 %	39,1 %	36,5 %
V	1	0,0 %	1,4 %	1,0 %
p	104	0,335 ^{RV}		

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes

El consumo de alcohol tampoco influyó significativamente en el tipo de cordectomía realizada, tal como se puede observar en la Tabla 33.

Tabla 33. Relación entre el consumo de alcohol y el tipo de cordectomía realizada.

Tipo de cordectomía	n	Consumo de alcohol	
		Abstинente o bebedor ocasional	Bebedor moderado o excesivo
I	6	5,8 %	5,7 %
II	14	15,9 %	8,6 %
III	45	43,5 %	42,9 %
IV	38	34,8 %	40,0 %
V	1	0,0 %	2,9 %
p	104	0,499 ^{RV}	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes

Tampoco se encontró una asociación entre el consumo conjunto de tabaco y alcohol por parte de los pacientes y el tipo de tratamiento primario realizado; como se puede observar en la Tabla 34, independientemente del consumo de tóxicos realizado, la mayor parte de los pacientes fue tratado con TLM, sin existir diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Asimismo, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre el consumo conjunto de ambos tóxicos y el tipo de cordectomía realizada, aunque la cordectomía tipo V se realizó exclusivamente a pacientes que consumían ambos tóxicos (Tabla 35).

Tabla 34. Relación entre el consumo conjunto de tóxicos y el tipo de tratamiento primario.

Consumo de tóxicos	n	Tratamiento primario		p
		TLM	RT	
Ninguno	45	66,7 %	33,3 %	
Tabaco o alcohol	76	57,9 %	42,1 %	0,377 ^{X2}
Tabaco y alcohol	43	69,8 %	30,2 %	
Total	164	64,4 %	36,6 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Tabla 35. Relación entre el consumo de tabaco y alcohol y el tipo de cordelectomía realizada.

Tipo de cordelectomía	n	Consumo de tóxicos		
		Ninguno	Tabaco o alcohol	Tabaco y alcohol
I	6	3,3 %	9,1 %	3,3 %
II	14	23,3 %	11,4 %	6,7 %
III	45	40,0 %	45,5 %	43,3 %
IV	38	33,3 %	34,1 %	43,3 %
V	1	0,0 %	0,0 %	3,3 %
p	104		0,456^{RV}	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

5.2.3. Tratamiento primario del tumor en relación con la localización del tumor.

Tal como se puede observar en la Tabla 36, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento primario y la infiltración de la comisura anterior ($p<0,001^{X^2}$), ya que la mayoría de los casos en los que el tumor afectaba a la comisura anterior se trataron mediante RT.

Tabla 36. Relación entre la infiltración de la comisura anterior y el tratamiento primario.

Comisura anterior	n	Tratamiento primario		p
		TLM	RT	
Infiltrada	27	25,9 %	74,1 %	
No infiltrada	137	70,8 %	29,2 %	<0,001 ^{X2}
Total	164	64,4 %	36,6 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Por otro lado, se encontró una relación entre la localización tumoral y el tipo de cordelectomía realizada (Tabla 37); a todos los pacientes con tumoraciones localizadas en la comisura anterior que fueron tratados con TLM se les realizó una cordelectomía tipo IV.

Para el resto de localizaciones, la cordectomía que se realizó con más frecuencia fue la tipo III, seguida de la tipo IV.

Tabla 37. Relación entre la localización del tumor y el tipo de cordectomía realizada.

Tipo de cordectomía	n	Localización		
		Una cuerda vocal	Ambas cuerdas vocales	Comisura anterior infiltrada
I	6	6,6 %	0,0 %	0,0 %
II	14	14,3 %	16,7 %	0,0 %
III	45	46,2 %	50,0 %	0,0 %
IV	38	31,9 %	33,3 %	100,0 %
V	1	1,1 %	0,0 %	0,0 %
p	104		0,043 ^{RV}	

RV: Significación de la prueba Razón de verosimilitudes.

5.2.4. Tratamiento primario del tumor en relación con el tamaño y extensión del tumor (T).

Se encontró una asociación entre el tipo de tratamiento primario y la T tumoral (Tabla 38), en la que la mayoría de los pacientes que con tumoraciones Tis y T1a se trató mediante TLM (el 92,6 % y el 73,9 % respectivamente), mientras que el 80,0 % de los pacientes con T1b y el 74,3 % de los pacientes con T2 se trataron con RT ($p<0,001^{X^2}$).

Tabla 38. Relación entre la T del tumor y el tratamiento primario.

T	n	Tratamiento primario		p
		TLM	RT	
Tis	27	92,6 %	7,4 %	
T1a	92	73,9 %	26,1 %	
T1b	10	20 %	80 %	<0,001 ^{X^2}
T2	35	25,7 %	74,3 %	
Total	164	64,4 %	36,6 %	

X^2 : Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

A los pacientes con tumoraciones T2 y T1b en el momento del diagnóstico que recibieron TLM como tratamiento primario se les realizaron cordectomías tipo III, IV y V en mayor porcentaje, en comparación con los pacientes con tumoraciones Tis y T1a, tal como se puede observar en la Tabla 39.

Por otro lado, los tipos de cordectomía I y II fueron realizados a pacientes con tumoraciones Tis y T1a. Sin embargo, este resultado no alcanzó significación estadística.

Tabla 39. Relación entre la T del tumor y el tipo de cordectomía realizada.

Tipo de cordectomía	n	T			
		Tis	T1a	T1b	T2
I	6	12,0 %	4,4 %	0,0 %	0,0 %
II	14	20,0 %	13,2 %	0,0 %	0,0 %
III	45	44,0 %	44,1 %	50,0 %	33,3 %
IV	38	24,0 %	38,2 %	50,0 %	55,6 %
V	1	0,0 %	0,0 %	0,0 %	11,1 %
p	104	0,319 ^{RV}			

RV: Significación de la prueba Razón de verosimilitudes.

5.3. Evolución de la enfermedad.

Tras el tratamiento, a los pacientes se les realizó un seguimiento mediante exploración física y radiológica de forma periódica, y se registró la recidiva de la tumoración una vez completado el tratamiento primario, lo que se denominó “recidiva tumoral”. De los 164 pacientes del estudio, sufrieron recidiva tumoral 47 pacientes, lo que equivale al 28,7 % de la muestra. De los 47 pacientes, tan solo una mujer sufrió recidiva tumoral.

En el momento de finalizar el estudio, 126 pacientes permanecían vivos (el 76,8 % de la muestra) y 38 pacientes habían muerto (el 23,2 % de la muestra). De los pacientes fallecidos, 9 de ellos murieron por causas relacionadas con el desarrollo del cáncer de laringe (23,7 % de los fallecidos), mientras que en 29 pacientes (76,3 % de los fallecidos) la muerte se debió a otras causas.

Se estudió la supervivencia de los pacientes desde que completaron el tratamiento primario, hasta la última revisión por parte del Servicio de Otorrinolaringología. Para ello, se realizó un análisis de supervivencia por el método Kaplan-Meier, analizando las variables de forma independiente con respecto al resto de variables para evitar sesgos. En este análisis se calcularon los siguientes parámetros:

- SLE: la supervivencia libre de enfermedad, definida como el tiempo transcurrido entre el final del tratamiento primario recibido por los pacientes (TLM o RT) y la detección de recidiva tumoral.
- SG: la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido desde el final del tratamiento primario, hasta la muerte del paciente por cualquier causa durante el seguimiento.
- SE: la supervivencia específica, determinada por el tiempo transcurrido desde el final del tratamiento primario, hasta la muerte del paciente por una causa relacionada con la evolución de su carcinoma de laringe.

Tanto la SLE, como la SG se analizaron en cortes de 2, 5 y 10 años en el seguimiento, mientras que el análisis de la SE se realizó a los 10 años de seguimiento. Dado que solo una paciente mujer del estudio sufrió una recidiva tumoral, en el estudio de supervivencia no se estratificaron todas las variables en función del sexo de los pacientes.

5.3.1. Evolución de la enfermedad en relación con el sexo y la edad.

Como se ha comentado en párrafos anteriores, de los 47 pacientes que sufrieron una recidiva tumoral, el 97,7 % eran hombres. Solo hubo una paciente mujer que presentó una recidiva de su enfermedad (Tabla 40), aunque no se encontró significación estadística en esta relación.

Tabla 40. Recidiva tumoral estratificado por la variable sexo.

Recidiva	n	Sexo		p
		Hombre	Mujer	
No	117	91,5 %	8,5 %	0,181 ^F
Si	47	97,9 %	2,1 %	
Total	164	93,3 %	6,7 %	

F: Significación de la prueba Test exacto de Fisher.

Los pacientes que sufrieron recidiva de su enfermedad lo hicieron con una edad media de 68 años, una edad mínima de 48,2 años y una edad máxima de 90 años, en el momento que se detectó la recidiva de la tumoración; la única paciente mujer que sufrió recidiva tumoral lo hizo a la edad de 65,1 años.

Al analizar la evolución de la enfermedad por rangos de edad no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre estas variables; sin embargo, se observó que el porcentaje de recidiva tumoral fue directamente proporcional a la edad de los pacientes, siendo el grupo de pacientes mayores de 70 años en el que se observó un mayor porcentaje de recidiva (Tabla 41).

Tabla 41. Recidiva tumoral estratificado por rangos de edad en el diagnóstico.

Edad	n	Recidiva		p
		No	Sí	
<50 años	14	78,6 %	21,4 %	0,552 ^{X2}
50-70 años	100	73 %	27 %	
>70 años	50	66 %	34 %	
Total	164	71,3 %	28,7 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

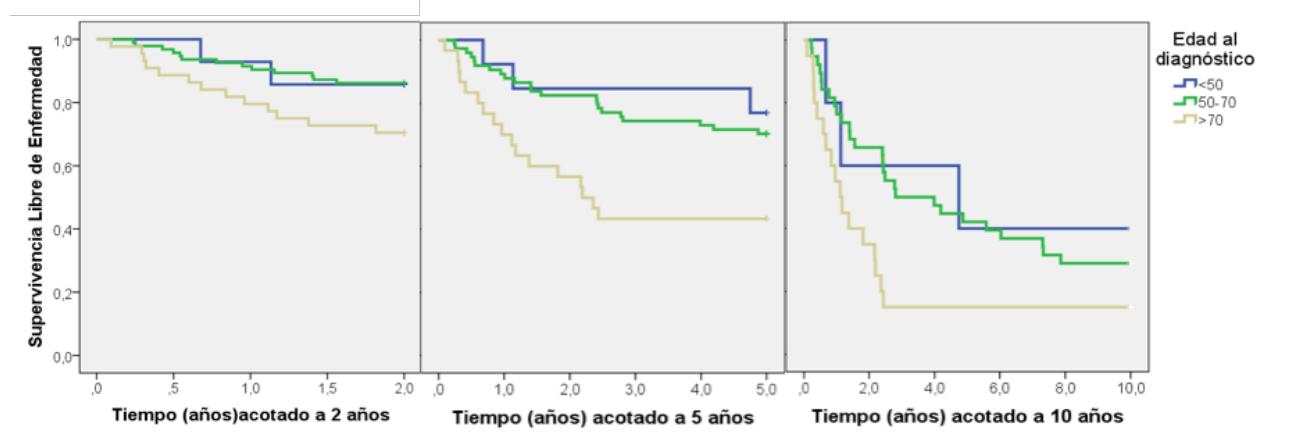
Se analizó la SLE en función de los rangos de edad y se encontró que fue parecida en todos los grupos de edad a los 2 años de seguimiento (<50 años: 85,7 %, 50-70 años:

86,2 % y >70 años: 70,5 %); sin embargo, a los 5 años de seguimiento, los pacientes mayores de 70 años en el momento del diagnóstico presentaron una probabilidad de SLE menor (43,3 %) respecto a los otros grupos de edad (50-70 años: 70,3 % y <50 años: 76,9 %).

Esta diferencia fue más notable a partir de los 10 años de seguimiento, donde la SLE de los pacientes mayores de 70 años en el momento del diagnóstico descendió a un 15,0 %, frente al 28,9 % del grupo de 50-70 años en el diagnóstico, y al 40,0 % de los pacientes menores de 50 años en el diagnóstico.

En la Figura 11 se representan las curvas de SLE en función de la edad de los pacientes en el diagnóstico a los 2, 5 y 10 años de seguimiento, y se puede observar que la SLE de los pacientes mayores de 70 años descendió en mayor medida a partir de los 5 años de seguimiento, en comparación con los otros grupos de edad, de forma estadísticamente significativa.

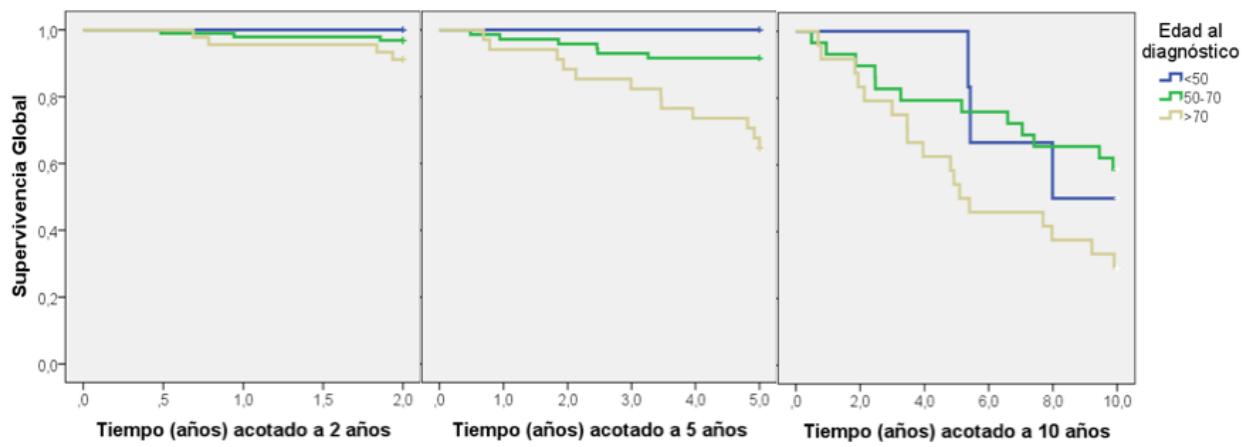
Figura 11. SLE estratificada por rangos de edad en el diagnóstico de la enfermedad.



Significación de la prueba log-Rank a los 2 años p=0,066; a los 5 años p=0,005; a los 10 años p=0,044.

Por otro lado, se analizó la SG estratificada por grupos de edad y se realizaron las curvas a 2, 5 y 10 años de seguimiento (Figura 12). Se observó que, a los 2 años de seguimiento, la SG es semejante en los tres grupos de edad (<50 años: 100,0 %, 50-70 años: 96,8 % y >70 años: 91,1 %); sin embargo, a medida que avanzó el tiempo de seguimiento, los pacientes con edad >70 años en el momento del diagnóstico tuvieron una menor probabilidad de SG, que los pacientes con edades menores; en concreto, a los 5 años de seguimiento, la SG fue de 64,7 % en el grupo de pacientes >70 años, en comparación con los pacientes de edad entre 50-70 años, y de los pacientes <50 años, que tuvieron una SG de 91,5 % y 100,0 % respectivamente ($p < 0,001$). A los 10 años de seguimiento, la SG fue de 29,2 % en los pacientes >70 años, 58,6 % en los pacientes con edades entre 50-70 años, y de 50,0 % en los pacientes <50 años, aunque este resultado no alcanzó significación estadística.

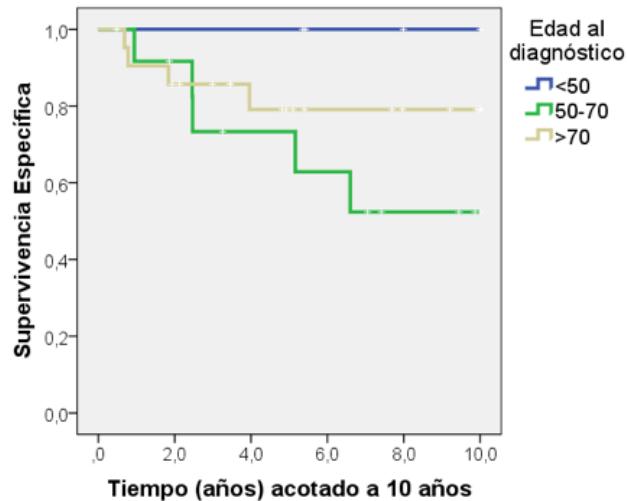
Figura 12. SG estratificada por rangos de edad en el diagnóstico de la enfermedad.



Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,221$; a los 5 años $p=0,000$; a los 10 años $p=0,074$.

En cuanto a la SE, al estratificar los resultados por grupos de edad, se puede observar que los pacientes de edad <50 años presentaron una mayor SE, en comparación con los otros grupos de edad, tal como se representa en la Figura 13. A los 10 años de seguimiento, la SE fue del 100,0 % en pacientes <50 años, 61,5 % en pacientes con edades comprendidas entre 50-70 años, y 81,0 % en el grupo de pacientes con edad >70 años. Sin embargo, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Figura 13. SE estratificada por rangos de edad en el diagnóstico de la enfermedad.



Significación de la prueba log-Rank a los 10 años $p=0,257$.

5.3.2. Evolución de la enfermedad en relación con los hábitos tóxicos.

Para conocer el efecto de los hábitos tóxicos en la evolución de la enfermedad, se estudió la relación de la recidiva tumoral con el tabaco y con el alcohol; así como el efecto del consumo de ambos tóxicos, de forma conjunta, en la recidiva tumoral.

Tal como se representa en la Tabla 42, no se detectó un mayor porcentaje de recidiva en aquellos pacientes fumadores, o en los que consumieron alcohol de forma moderada o excesiva, sin encontrar una asociación estadísticamente significativa entre estas variables.

Tabla 42. Relación entre consumo de tabaco (dicotómica), consumo de alcohol y la recidiva tumoral.

Consumo de tabaco	n	Recidiva tumoral		p
		No	Sí	
No fumadores	52	69,2 %	30,8 %	0,684 ^{X2}
Fumadores	112	72,3 %	27,7 %	
Consumo de alcohol				
Abstinente o bebedor ocasional	114	71,1 %	28,9 %	0,902 ^{X2}
Bebedor moderado o excesivo	50	72,0 %	28,0 %	
Total	164	71,3 %	28,7 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Asimismo se analizó la relación entre el consumo simultáneo de tabaco y alcohol, y la recidiva de la enfermedad, y no se encontró una asociación entre ambas variables, lo que indica que, en nuestro estudio, el consumo conjunto de alcohol y tabaco no aumentó la probabilidad de recidiva tumoral en los pacientes (Tabla 43).

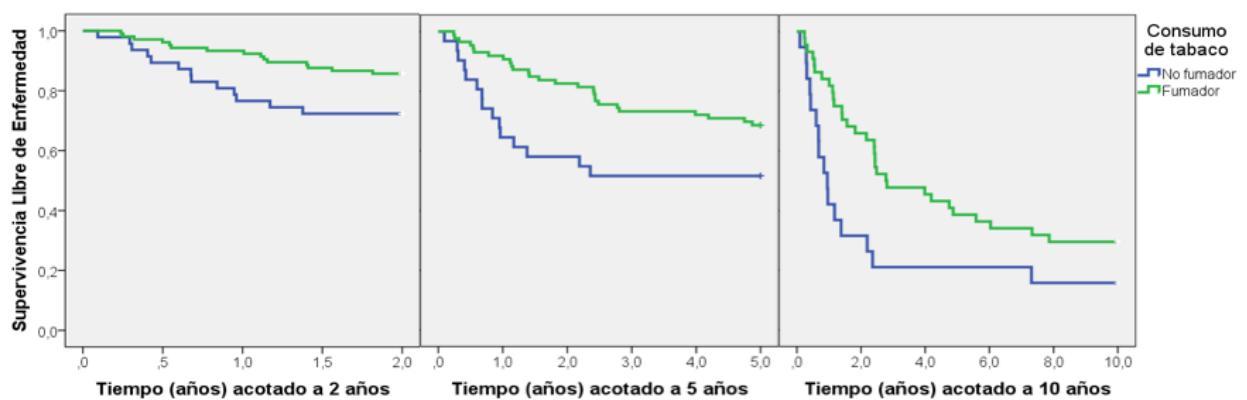
Tabla 43. Relación entre el consumo conjunto de alcohol y tabaco y la recidiva tumoral.

Consumo de tóxicos	n	Recidiva		p
		No	Sí	
Ninguno	45	71,1 %	28,9 %	
Tabaco o alcohol	76	69,7 %	30,3 %	0,862 ^{X2}
Tabaco y alcohol	43	74,4 %	25,6 %	
Total	164	71,3 %	28,7 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Se analizó la SLE de los pacientes en función del consumo de tabaco y se observó que los pacientes que no fumaban presentaron una SLE menor, tanto a 2, como a 5 y a 10 años de seguimiento, en comparación con los pacientes fumadores (Figura 14); en concreto, los pacientes no fumadores presentaron una SLE del 72,3 %, 51,6 % y 15,8 %, a los 2, 5 y 10 años de seguimiento, en comparación con los pacientes fumadores, que presentaron una SLE de 85,7 %, 68,6 % y 25,9 %, respectivamente; sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

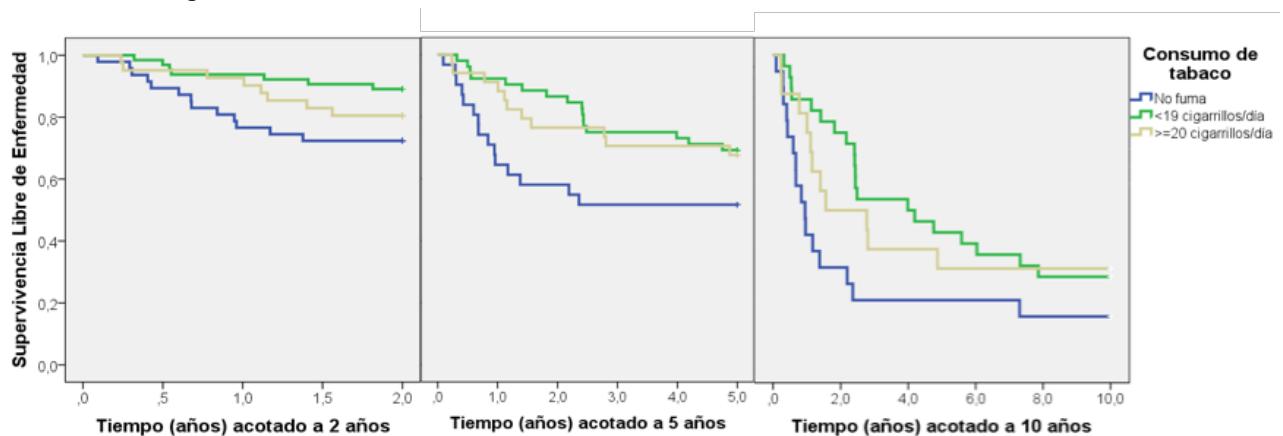
Figura 14. SLE estratificada por consumo de tabaco (dicotómica).



Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,37$; a los 5 años $p=0,29$; a los 10 años $p=0,18$.

Asimismo, se calculó la SLE de los pacientes en función de la cantidad de tabaco que consumían y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLE a 2, 5 y 10 años de seguimiento, en relación con el número de cigarrillos consumidos (Figura 15). La SLE de los pacientes que fumaban entre 1 y 19 cigarrillos al día fue de 89,1 %, 69,2 % y 28,6 %, a los 2, 5 y 10 años de seguimiento, mientras que los pacientes que fumaban 20 o más cigarrillos al día presentaron una SLE de 80,5 %, 67,6 % y 31,3 %, respectivamente.

Figura 15. SLE estratificada por consumo de tabaco (cigarrillos/día).



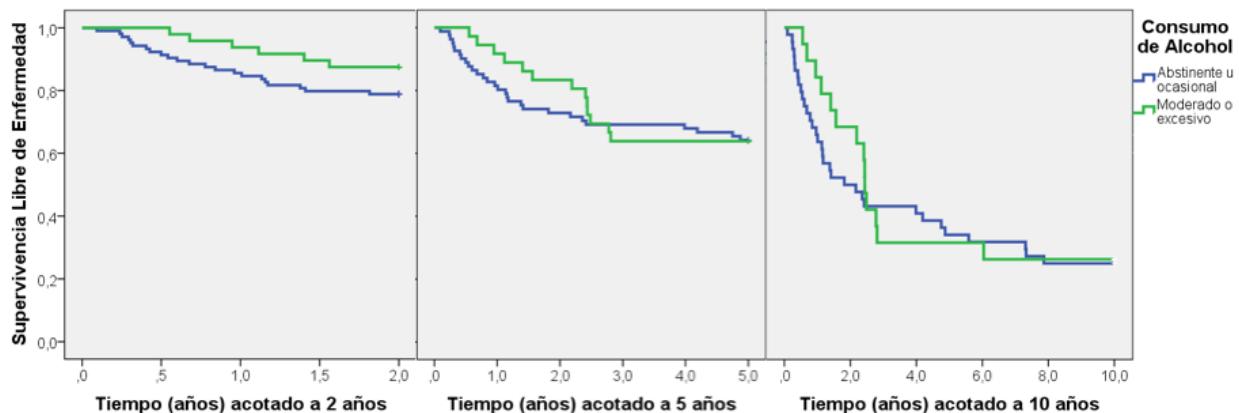
Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,066$; a los 5 años $p=0,090$; a los 10 años $p=0,058$.

En cuanto al consumo de alcohol, se observó una SLE similar en el grupo de pacientes abstinentes o bebedores ocasionales que en el de bebedores moderados o excesivos, tanto a 2 años de seguimiento, como a 5 y 10 años (Figura 16).

La SLE de los pacientes bebedores moderados o excesivos fue algo mayor a los 2 años de seguimiento, en comparación con los pacientes abstinentes o bebedores ocasionales (87,5 % frente a 78,8 %); sin embargo, a medida que progresó el tiempo de seguimiento las diferencias fueron menores puesto que, a los 5 y 10 años de seguimiento, la SLE fue de 63,9 % y 26,3 % en los pacientes bebedores moderados o excesivos, y de 64,2 % y

25,0 % en los abstinentes o bebedores ocasionales, respectivamente, sin encontrar diferencias significativas.

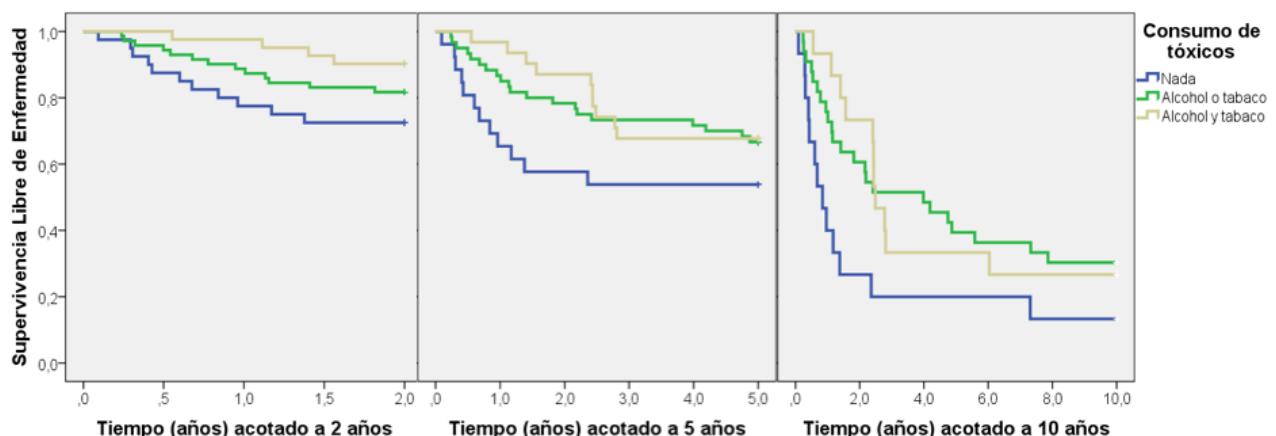
Figura 16. SLE estratificada por consumo de alcohol.



Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,183$; a los 5 años $p=0,822$; a los 10 años $p=0,612$.

Por otro lado se estudió y comparó la SLE en pacientes que no consumían ningún tóxico, con aquellos que consumían solo tabaco o alcohol, y con los que realizaban un consumo conjunto de tabaco y alcohol: La SLE fue similar entre los grupos de consumo de un solo tóxico y los pacientes con consumo conjunto; sin embargo, el grupo de pacientes que no consumían ningún tóxico presentó una SLE notablemente menor que los otros grupos en el seguimiento a 2, 5 y 10 años (Figura 17). Específicamente, los pacientes no consumidores presentaron una SLE de 72,5 %, 53,8 % y 13,3 % a los 2, 5 y 10 años de seguimiento, en comparación con los pacientes que consumían solo tabaco o alcohol (81,7 %, 66,7 % y 30,3 % respectivamente) y los pacientes que consumían ambos tóxicos (90,2 %, 67,7 % y 26,7 %, respectivamente). Estas diferencias son estadísticamente significativas a los 10 años de seguimiento ($p=0,047$).

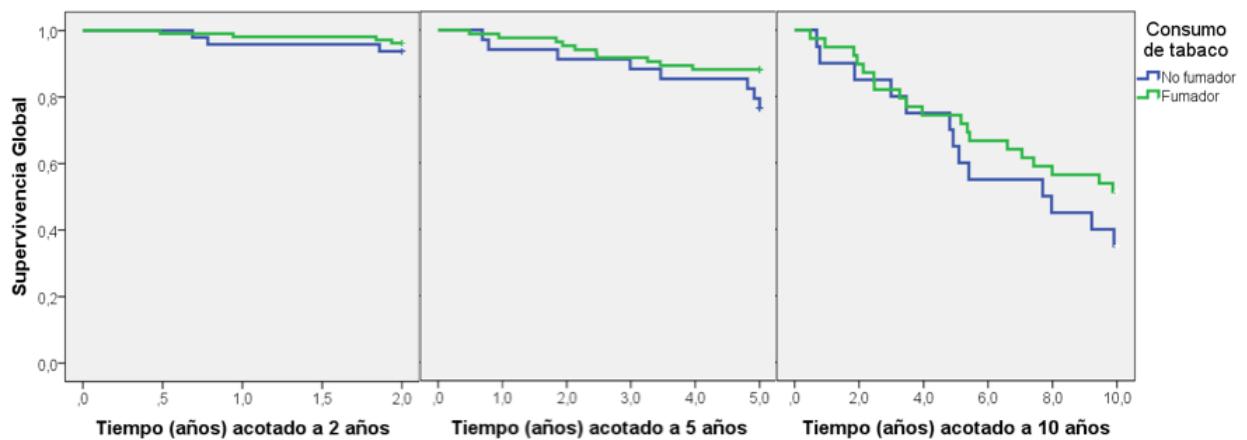
Figura 17. SLE estratificada por el consumo de tóxicos.



Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,096$; a los 5 años $p=0,223$; a los 10 años $p=0,047$.

Por otro lado, se analizó la SG de los pacientes en función del consumo de tabaco, de alcohol, y del consumo conjunto de ambos tóxicos a los 2, 5 y 10 años de seguimiento. Tal como se puede observar en la Figura 18, los pacientes no fumadores presentaron una SG algo menor que los fumadores. Más concretamente, los pacientes fumadores presentaron una SG de 96,2 %, de 88,1 % y de 51,3 % a los 2, 5 y 10 años de seguimiento, mientras que en los pacientes no fumadores la SG fue de 93,8 %, de 76,5 % y de 35,0 %, respectivamente, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

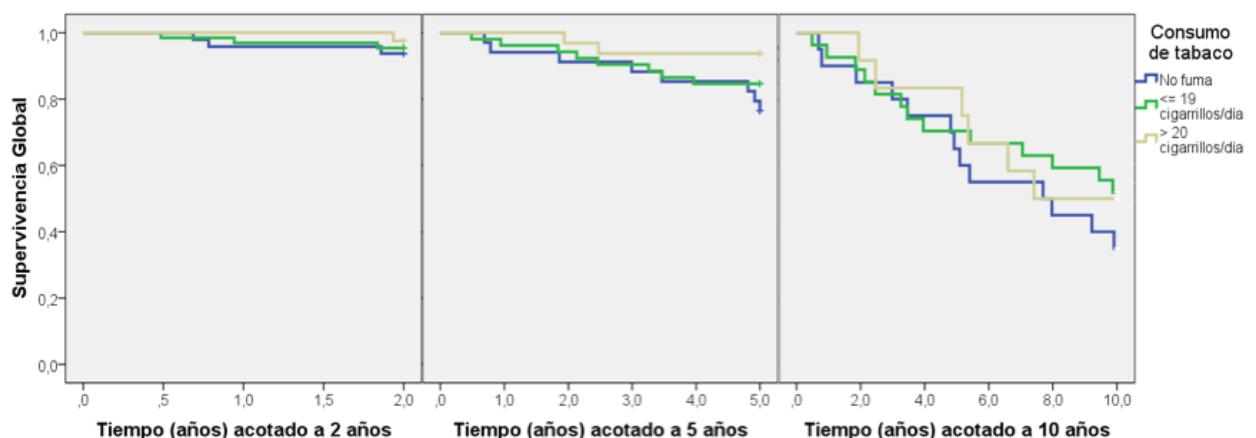
Figura 18. SG estratificada por el consumo de tabaco (dicotómica).



Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,491$; a los 5 años $p=0,124$; a los 10 años $p=0,275$.

En la Figura 19 se representa la SG en función de la cantidad de tabaco consumido. Los pacientes que consumían una mayor cantidad de tabaco (≥ 20 cigarrillos al día) presentaron una SG mayor que los pacientes que realizaban un menor consumo (1-19 cigarrillos al día) y que los pacientes no fumadores, a los 2 años de seguimiento (97,6 %, 95,4 % y 93,8 %, respectivamente) y a los 5 años de seguimiento (93,8 %, 84,6 % y 76,5 %, respectivamente).

Figura 19. SG estratificada por el consumo de tabaco (cigarrillos/día).

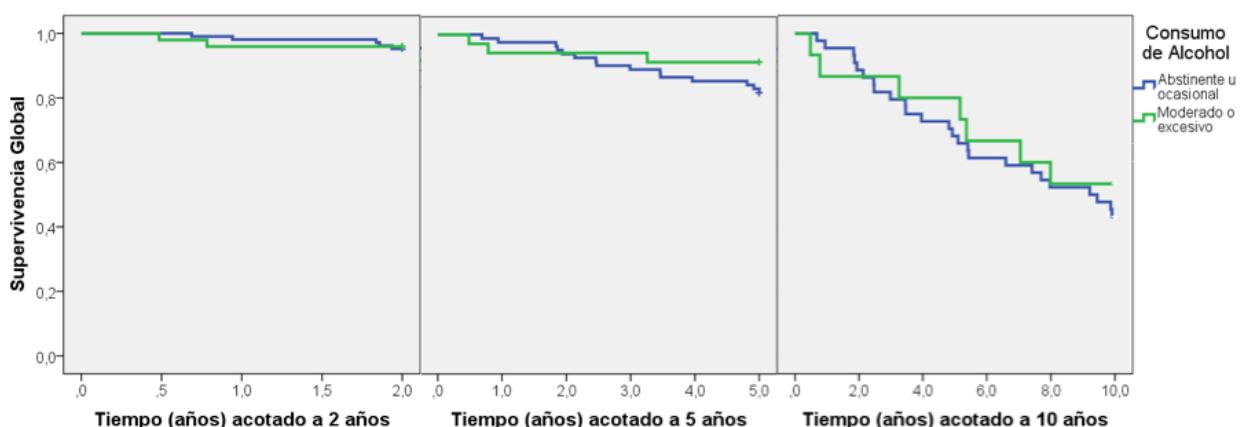


Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,685$; a los 5 años $p=0,167$; a los 10 años $p=0,550$.

Sin embargo, a los 10 años de seguimiento, los pacientes fumadores de ≥ 20 cigarrillos al día alcanzaron una SG semejante a los fumadores de 1-19 cigarrillos al día (50,0 % y 51,9 %, respectivamente) y mayor que los pacientes no fumadores (35,0 %). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En cuanto al consumo de alcohol, en la Figura 20 se puede observar que las curvas de SG son similares entre el grupo de pacientes considerados abstinentes o bebedores ocasionales y el grupo de pacientes bebedores moderados o excesivos, con una ligera tendencia a mayor SG en este último a mayor tiempo de seguimiento. En concreto, la SG en los pacientes abstinentes o bebedores ocasionales fue de 95,2 %, de 81,9 % y de 43,2 % a los 2, 5 y 10 años de seguimiento, mientras que en los pacientes bebedores moderados o excesivos la SG fue de 95,9 %, de 91,4 % y de 53,3 %, respectivamente, aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Figura 20. SG estratificada por el consumo de alcohol.

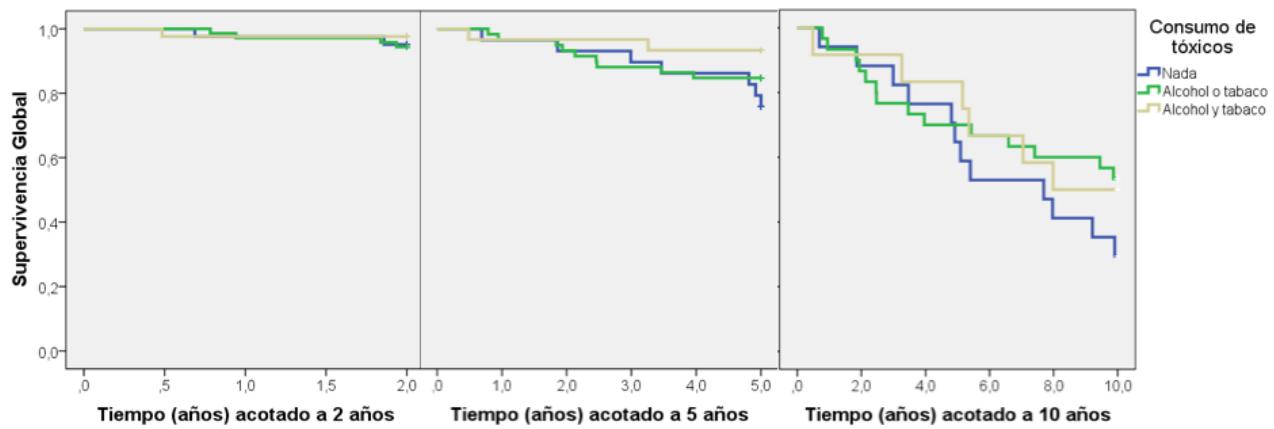


Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,867$; a los 5 años $p=0,215$; a los 10 años $p=0,570$.

Aquellos pacientes que no eran consumidores de alcohol ni de tabaco presentaron una menor SG en comparación con los que eran consumidores de tabaco o alcohol, y que aquellos que consumían ambos tóxicos (Figura 21).

En concreto, a los 2 años de seguimiento, los pacientes no consumidores de tabaco o alcohol presentaron una SG de 95,1 %, frente a los que consumían alcohol o tabaco (SG de 94,4 %) y los que consumían ambos tóxicos (SG de 97,6 %). A los 5 años, la SG fue de 75,9 %, de 84,7 % y de 93,3 %, respectivamente, mientras que, a los 10 años de seguimiento, la SG fue de 29,4 %, de 53,3 % y de 50,0 %, respectivamente. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Figura 21. SG estratificada por el consumo de tóxicos.

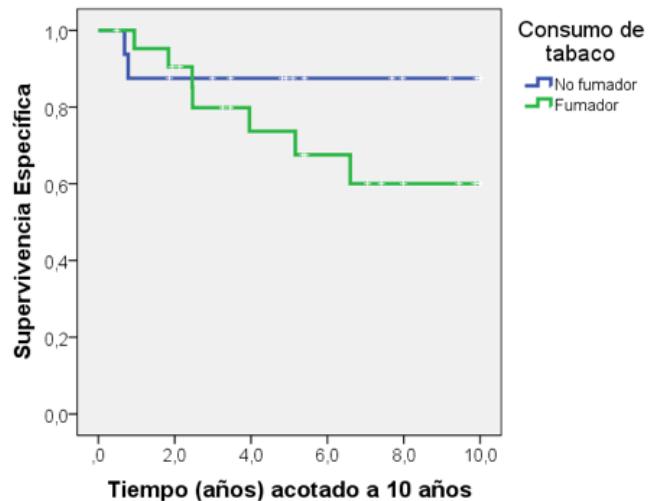


Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,732$; a los 5 años $p=0,208$; a los 10 años $p=0,380$.

Por otro lado, se analizó la SE de los pacientes a los 10 años de seguimiento, en función del consumo de tabaco, del consumo de alcohol y del consumo conjunto de ambos tóxicos.

Los pacientes no fumadores presentaron una SE mayor que los fumadores, tal como se puede observar en la Figura 22, puesto que, a los 10 años de seguimiento, los pacientes no fumadores presentaron una SE de 87,5 %, en comparación con los fumadores, cuya SE fue de 68,2 %; sin embargo, este resultado no alcanzó significación estadística.

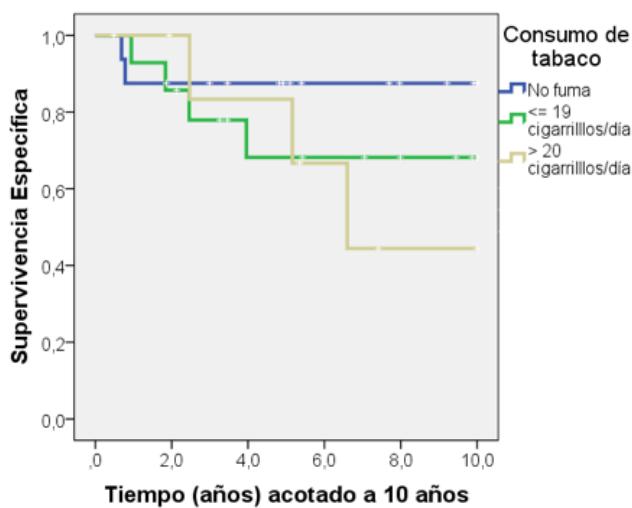
Figura 22. SE estratificada por el consumo de tabaco (dicotómica).



Significación de la prueba log-Rank a los 10 años $p=0,215$.

En la Figura 23 se representa la SE en función del número de cigarrillos consumidos al día. Los pacientes no fumadores presentaron una SE de 87,5 % a los 10 años de seguimiento, en comparación con los pacientes que fumaban entre 1-19 cigarrillos al día y aquellos que fumaban ≥ 20 cigarrillos al día, que presentaron una SE de 73,3 % y de 57,1 % a los 10 años de seguimiento, respectivamente. Sin embargo, estas diferencias no resultaron son estadísticamente significativas.

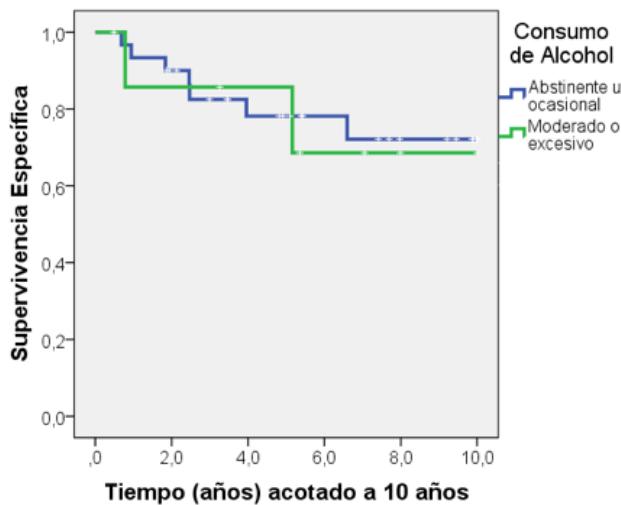
Figura 23. SE estratificada por el consumo de tabaco (número de cigarrillos).



Significación de la prueba log-Rank a los 10 años $p=0,417$.

En cuanto al consumo de alcohol, los pacientes considerados abstinentes o bebedores ocasionales presentaron una SE de 76,7 % a los 10 años de seguimiento, semejante a los pacientes bebedores moderados o excesivos, con una SE de 75,0 %, tal como se muestra en la Figura 24, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en la SE en función del consumo de alcohol.

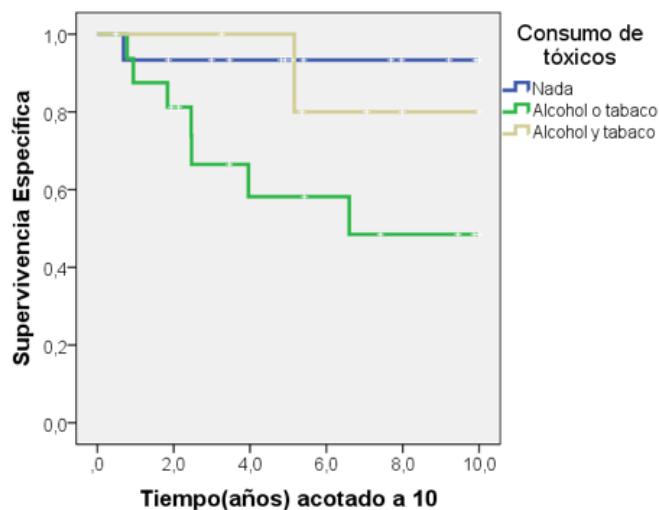
Figura 24. SE estratificada por el consumo de alcohol.



Significación de la prueba log-Rank a los 10 años $p=0,857$.

Por otro lado, aunque no se alcanzó significación estadística, se objetivó que los pacientes que no consumían tabaco ni alcohol presentaron una mayor SE que aquellos que sí consumían tabaco o alcohol, y que los que consumían ambos tóxicos (93,3 %, 56,3 % y 85,7 % respectivamente, a los 10 años de seguimiento) ($p= 0,052$) (Figura 25).

Figura 25. SE estratificada por el consumo de tóxicos.



Significación de la prueba log-Rank a los 10 años $p=0,052$.

5.3.3. Evolución de la enfermedad en relación con la localización del tumor.

Al estudiar la evolución de la enfermedad en función de la localización tumoral, se observó que los pacientes con tumoraciones que afectaban a la comisura anterior sufrieron una recidiva tumoral en un 37,0 % de los casos, en comparación con el 27,0 % de los pacientes cuyas tumoraciones que no infiltraban la comisura anterior (Tabla 44). Sin embargo este resultado no alcanzó significación estadística.

Tabla 44. Relación entre la infiltración de la comisura anterior y la recidiva tumoral.

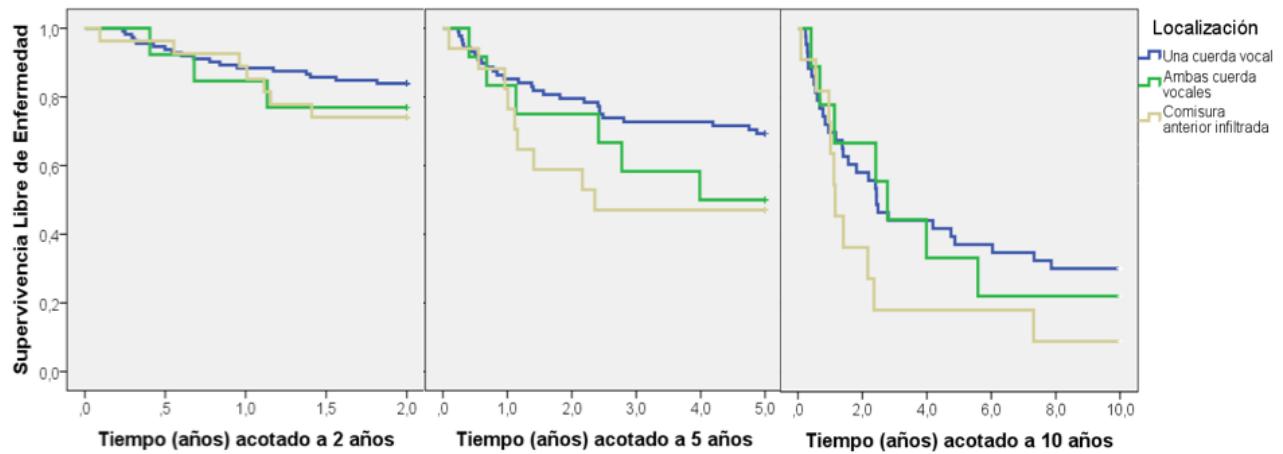
Comisura anterior	n	Recidiva		p
		No	Sí	
No infiltrada	137	73,0 %	27,0 %	
Infiltrada	27	63,0 %	37,0 %	0,292 ^{X2}
Total	164	71,3 %	28,7 %	

χ^2 : Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

En el análisis de supervivencia se obtuvo un resultado semejante, puesto que aquellos pacientes con tumoraciones que infiltraban la comisura anterior presentaron una SLE menor que aquellos con tumoraciones que no afectaban a la comisura anterior (Figura 26); en concreto, los pacientes con tumoraciones que infiltraban la comisura anterior presentaron una SLE a los 2, 5 y 10 años de seguimiento de 74,1 %, de 47,1 % y de 9,1 %, respectivamente, en comparación con los pacientes con tumoración limitada únicamente a una cuerda vocal (83,9 %, 69,3 % y 30,2 %, a los 2, 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente). Por otro lado, los pacientes con tumoraciones que afectaban a ambas cuerdas vocales (sin infiltración de la comisura anterior) presentaron una SLE a 2, 5 y 10 años de seguimiento de 76,9 %, de 50,0 % y de 22,2 %. Sin embargo,

estas diferencias en la SLE entre los pacientes en función de la localización tumoral no fueron estadísticamente significativas.

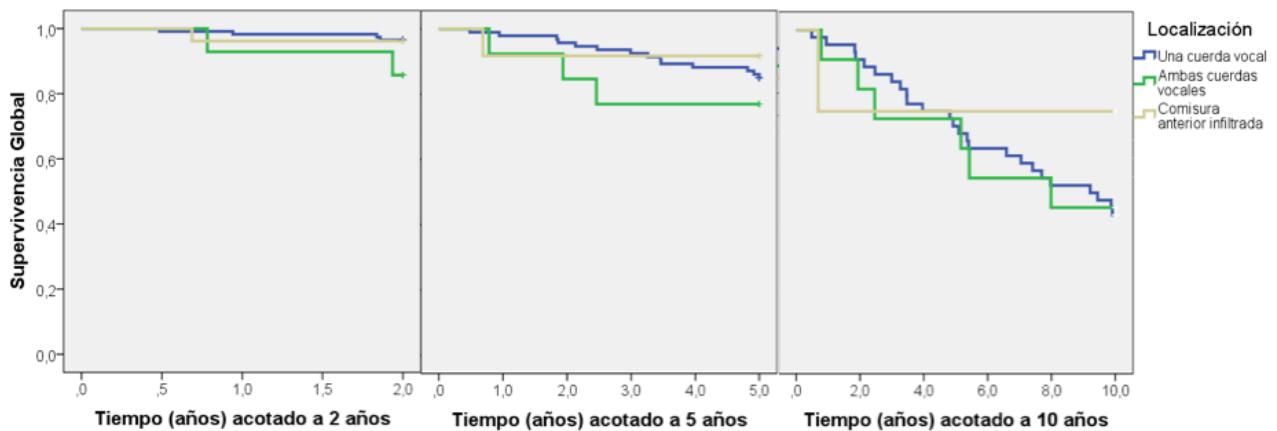
Figura 26. SLE estratificada por la localización del tumor.



Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,473$; a los 5 años $p=0,103$; a los 10 años $p=0,224$.

La Figura 27 representa las curvas de la SG de los pacientes en función de la localización tumoral; se puede observar que, a partir de los 3 años de seguimiento, los pacientes con tumoraciones que afectaban a la comisura anterior presentaron una SG mayor que los pacientes con tumoraciones limitadas a una cuerda vocal, y que aquellos con tumoraciones que afectaban a ambas cuerdas, pero con integridad de la comisura anterior.

Figura 27. SG estratificada por la localización del tumor.



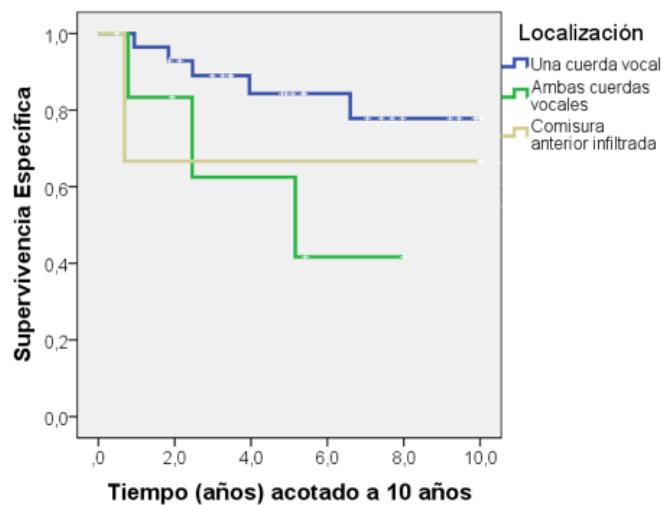
Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,187$; a los 5 años $p=0,559$; a los 10 años $p=0,657$.

En concreto, a los 5 y 10 años de seguimiento, la SG fue de 91,7 % y de 75 % en los pacientes con tumoraciones que afectaban a la comisura anterior; en aquellos pacientes con tumoraciones limitadas a una sola cuerda vocal fue de 84,9 % y de 43,2 %; mientras que la SG fue de 76,9 % y de 45,5 % en los pacientes con tumoraciones

localizadas en ambas cuerdas vocales sin afectar a la comisura anterior, respectivamente. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

En cuanto a la SE en función de la localización, no se encontró una asociación estadísticamente significativa pero, tal como se representa en la Figura 28, los pacientes cuya tumoración estaba localizada en ambas cuerdas vocales (sin afectar a la comisura anterior) alcanzaron una menor SE, en comparación con los pacientes con tumoraciones limitadas a una cuerda vocal, y con aquellos cuya tumoración afectaba a la comisura anterior (50,0 %, frente a 82,8 % y 66,7 % a los 10 años de seguimiento, respectivamente).

Figura 28. SE estratificada por la localización del tumor.



Significación de la prueba log-Rank a los 10 años p=0,172.

5.3.4. Evolución de la enfermedad en relación con el tamaño y extensión del tumor (T).

Se encontró que los pacientes con tumoraciones de mayor tamaño o extensión presentaron con mayor frecuencia una recidiva tumoral de manera estadísticamente significativa ($p=0,002^{X^2}$).

Tal como se refleja en la Tabla 45, presentaron recidiva tumoral el 45,7 % de los pacientes con T2 en momento del diagnóstico y el 60,0 % de los pacientes con T1b, a diferencia de los pacientes con tumoraciones T1a y Tis, los cuales presentaron menor porcentaje de recidiva tumoral (27,5 % y 11,1 % respectivamente).

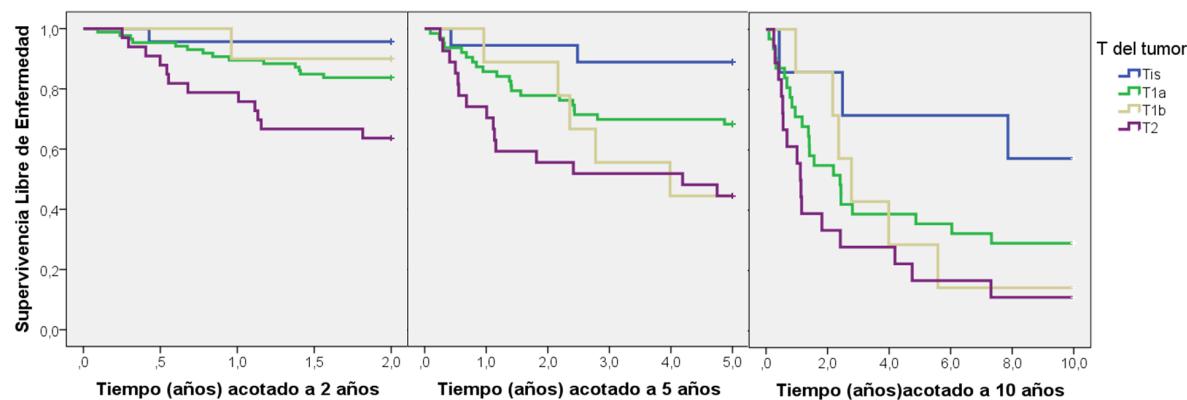
Tabla 45. Relación entre la T del tumor y la recidiva tumoral.

T	n	Recidiva		p
		No	Sí	
Tis	27	88,9 %	11,1 %	
T1a	92	76,1 %	23,9 %	
T1b	10	40,0 %	60,0 %	0,002 ^{X2}
T2	35	54,3 %	45,7 %	
Total	164	71,3 %	28,7 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Al estudiar la SLE según la T tumoral se encontró que los pacientes que presentaban tumoraciones T2 y T1b tenían una SLE menor en comparación con el resto (Figura 29), encontrándose diferencias estadísticamente significativas a los 2 y 5 años de seguimiento, mientras las tumoraciones Tis y T1a mantuvieron una mejor SLE a lo largo del tiempo de seguimiento. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas a los 10 años de seguimiento.

Figura 29. SLE estratificada por la T del tumor.

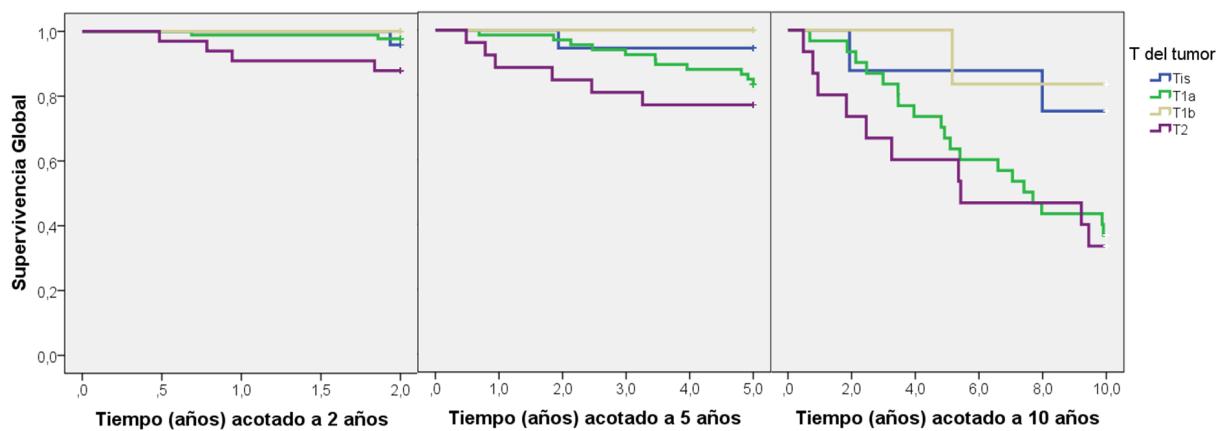


Significación de la prueba log-Rank a los 2 años p=0,010; a los 5 años p=0,010; a los 10 años p=0,071.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG en función de la T del tumor a lo largo del tiempo de seguimiento, pero se observó que los pacientes con T2 presentaron una menor SG, en comparación con el resto, y que los pacientes con T1a presentaron una menor SG que aquellos con T1b (Figura 30).

Más detalladamente, a los 2 años de seguimiento, la SG fue de 95,8 %, de 97,7 %, de 100,0 % y de 87,9 % en los pacientes con tumoraciones Tis, T1a, T1b y T2, respectivamente; a los 5 años la SG fue de 94,4 %, de 83,3 %, de 100,0 % y de 76,9 %; mientras que a los 10 años la SG fue de 75,0 %, de 36,7 %, de 83,3 % y de 33,3 %, respectivamente.

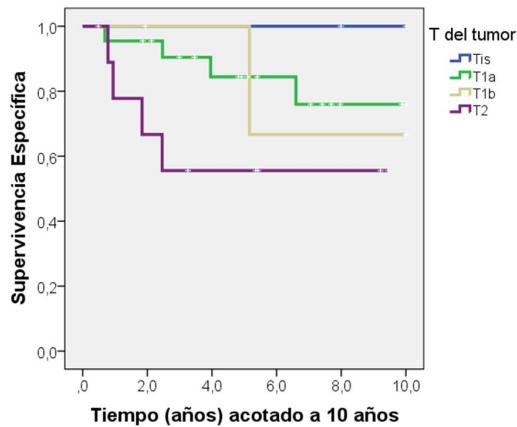
Figura 30. SG estratificada por la T del tumor.



Significación de la prueba log-Rank a los 2 años p=0,107; a los 5 años p=0,240; a los 10 años p=0,072.

Al analizar la SE de los pacientes en función de la T del tumor, se objetivó que, a partir de los 2 años de seguimiento, los pacientes con enfermedades con menor T tumoral presentaron una mayor SE. Así, a los 10 años de seguimiento, la SE fue de 100,0 % en los pacientes con Tis, de 81,8 % en los pacientes con T1a, de 66,7 % en los pacientes con T1b, y de 60,0 % en los pacientes con T2 (Figura 31). Sin embargo, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Figura 31. SE estratificada por la T del tumor.



Significación de la prueba log-Rank a los 10 años p=0,268.

5.3.5. Evolución de la enfermedad en relación con el tipo de tratamiento primario.

Se analizó la relación entre la evolución de la enfermedad y el tratamiento primario recibido, y se observó que el 25,0 % de los pacientes tratados con TLM sufrió recidiva tumoral tras el tratamiento, frente al 35,0 % de pacientes tratados con RT, aunque esta diferencia entre ambos tratamientos no alcanzó significación estadística (Tabla 46).

Como se puede comprobar, ambos tratamientos consiguieron un buen control local de la enfermedad (75,0 % en el caso de la TLM y 65,0 % en el caso de la RT).

Tabla 46. Relación entre el tratamiento primario y la recidiva tumoral.

Tratamiento primario	n	Recidiva tumoral		p
		No	Sí	
TLM	137	75,0 %	25,0 %	
RT	27	65,0 %	35,0 %	
Total	164	71,3 %	28,7 %	

X²: Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

Los pacientes que presentaron recidiva tumoral la sufrieron en un tiempo medio de 2,1 años tras el tratamiento primario. Aquellos pacientes que recibieron RT como tratamiento primario sufrieron una recidiva de su enfermedad antes que aquellos tratados con TLM: en concreto, sufrieron la recidiva una media de 10,8 meses antes, sin encontrar diferencias significativas mediante la prueba t de Student ($p=0,098$) (Tabla 47).

Tabla 47. Tiempo (años) transcurrido entre el fin del tratamiento primario y el diagnóstico de la recidiva tumoral.

Tiempo de recidiva	n	Media ± DS	P25	Mediana	P75	(min; máx)
TLM	26	2,5 ± 2,3	0,8	1,9	3,3	(0,2; 7,9)
RT	21	1,6 ± 1,5	0,5	1,0	2,3	(0,1; 5,6)
Total	47	2,1 ± 2,0	0,6	1,4	2,5	(0,1; 7,9)

Tabla 48. Relación entre el tipo de cordectomía realizado y la recidiva tumoral.

Tipo de cordectomía	n	Recidiva tumoral		p
		No	Sí	
I	6	50,0 %	50,0 %	
II	14	71,4 %	28,6 %	
III	45	80,0 %	20,0 %	0,548 ^{RV}
IV	38	73,7 %	26,3 %	
V	1	100,0 %	0,0 %	
Total	164	71,3 %	28,7 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Asimismo, se analizó la relación entre el tipo de cordectomía realizada y la recidiva tumoral, para lo cual no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 48), lo que indica que el tipo de cordectomía realizada no influyó en la evolución de la enfermedad, aunque se puede observar que la cordectomía tipo III fue la que obtuvo un menor porcentaje de recidiva tumoral, en comparación con el resto de cordectomías.

De los 164 pacientes del estudio, 38 pacientes murieron durante el transcurso de la enfermedad, con una media de edad de 75,8 años; de los pacientes fallecidos, 24 fueron tratados con TLM como tratamiento primario y 14 con RT.

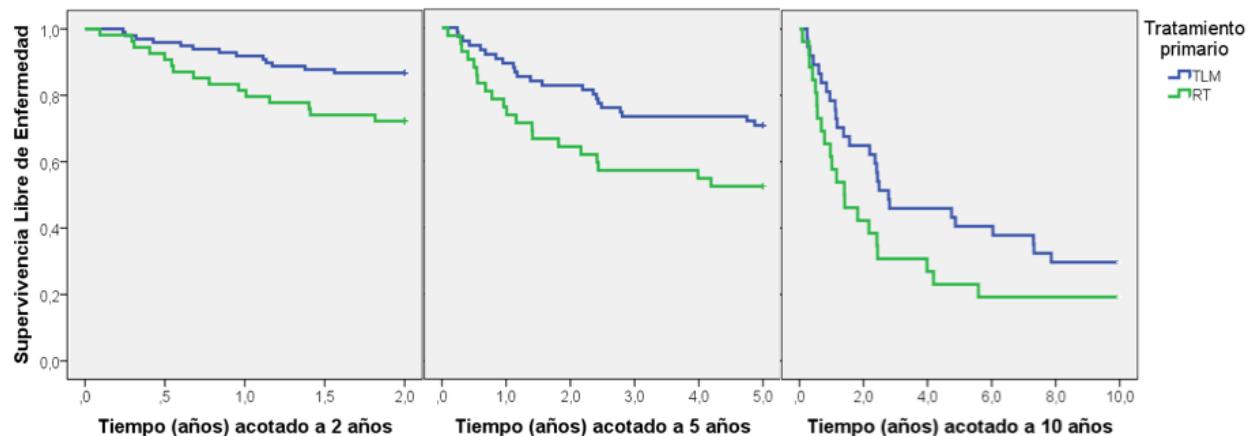
Aquellos pacientes tratados con RT fallecieron una media de 1,1 año antes que aquellos tratados con TLM, sin encontrar diferencias significativas mediante la prueba t de Student ($p=0,810$) (Tabla 49).

Tabla 49. Edad (años) de fallecimiento en función del tratamiento primario.

Edad (años) exitus	n	Media ± DS	P25	Mediana	P75	(min; máx)
TLM	24	76,2 ± 13,9	67,7	80,1	86,7	(47,0; 96,0)
RT	14	75,1 ± 12,6	65,3	71,6	87,0	(57,4; 94,3)
Total	38	75,8 ± 13,3	67,3	79,2	86,7	(47,0; 96,0)

Se analizó la SLE según el tipo de tratamiento recibido y se observó que los pacientes que recibieron tratamiento con TLM tuvieron una SLE mayor que aquellos tratados con RT (Figura 32). Más detalladamente, a los 2 y 5 años de seguimiento, la SLE fue de 86,7 % y de 70,7 % en los pacientes tratados con TLM; mientras que la SLE fue de 72,2 % y de 52,4 % en aquellos tratados con RT, respectivamente ($p=0,025$ a 2 años y $p=0,032$ a 5 años). Sin embargo, a los 10 años de seguimiento no se alcanzó significación estadística.

Figura 32. SLE estratificada por el tratamiento primario.



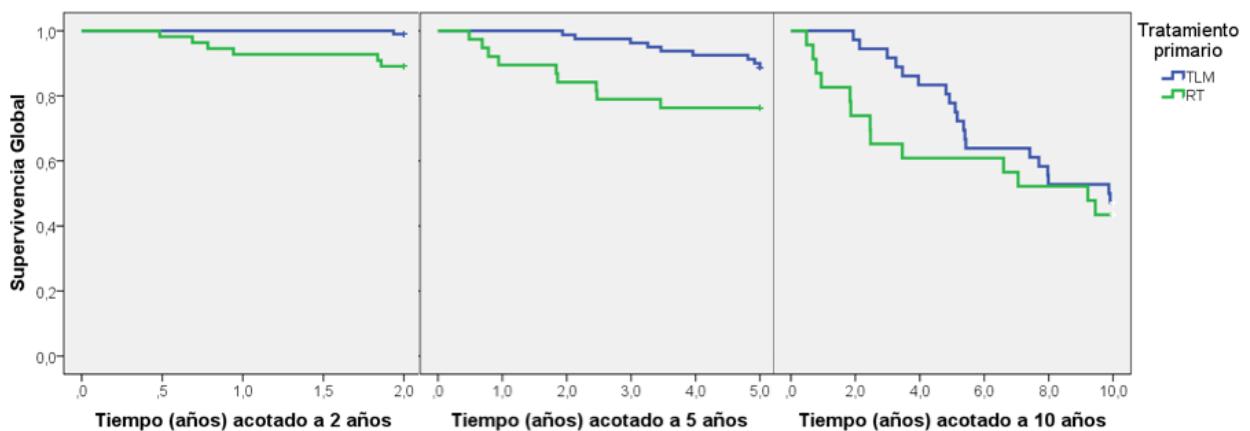
Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,025$; a los 5 años $p=0,032$; a los 10 años $p=0,122$.

Del mismo modo, se analizó la SG de los pacientes en función del tratamiento que recibieron y se encontró que, a los 2 años de seguimiento, los pacientes tratados con TLM presentaron una SG algo mayor que los tratados con RT (99,0 % frente a 89,1 %, respectivamente. $p=0,004$).

Como se puede observar en la Figura 33, a los 5 y a los 10 años de seguimiento, la SG para los pacientes tratados con TLM fue de 88,8 % y de 47,2 %, frente a la SG de los

pacientes tratados con RT, que fue 76,3 % y de 43,5 % respectivamente, aunque las diferencias a 5 y 10 años no alcanzaron significación estadística.

Figura 33. SG estratificada por el tratamiento primario.

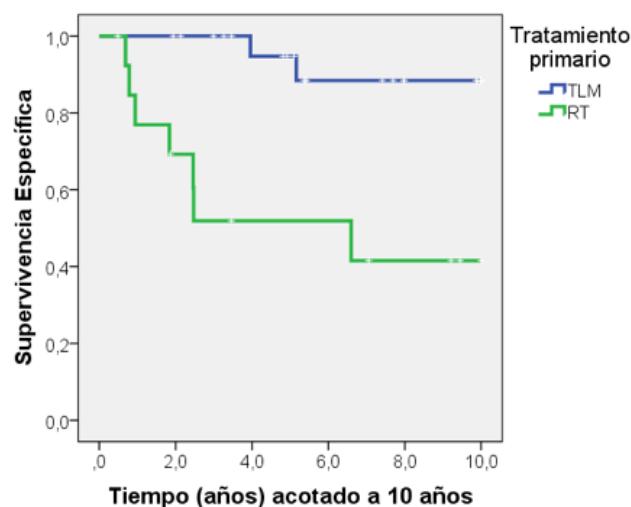


Significación de la prueba log-Rank a los 2 años $p=0,004$; a los 5 años $p=0,051$; a los 10 años $p=0,469$.

Al analizar la SE de los pacientes en función del tratamiento recibido, se puede comprobar una mayor SE en aquellos pacientes tratados con TLM, en comparación con los tratados con RT (Figura 34). La SE en pacientes tratados con RT empieza a disminuir a partir del primer año de seguimiento, mientras que la SE de los pacientes tratados con TLM se mantiene estable hasta el cuarto año de seguimiento.

A los 10 años de seguimiento, la SE en los pacientes tratados con RT es de 50,0 %, frente a los pacientes tratados con TLM que presentan una SE de 91,7 % ($p=0,001$).

Figura 34. SE estratificada por el tratamiento primario.



Significación de la prueba log-Rank a los 10 años $p=0,001$

5.4. Tratamiento de rescate.

De los 47 pacientes que sufrieron recidiva tumoral tras el tratamiento primario, 45 pacientes recibieron tratamiento de rescate, de los cuales 14 pacientes fueron tratados con RT, 6 pacientes con QT y RT concomitantes, a 10 pacientes se les practicó TLM, y 15 pacientes precisaron laringectomía total (LT).

5.4.1. Tratamiento de rescate en relación con el sexo y la edad.

En la Tabla 50 se representan los tratamientos de rescate que recibieron los pacientes en función del sexo y la edad. La única paciente mujer que sufrió una recidiva tumoral recibió tratamiento de rescate con QT y RT concomitantes; en cuanto a los hombres que precisaron tratamiento de rescate, la mayor parte de ellos fueron tratados con RT de rescate o mediante LT.

Tabla 50. Tipo de tratamiento de rescate estratificado según sexo y edad.

Sexo	n	Tratamiento de rescate					p
		Ninguno	RT	QT+RT	TLM	LT	
Hombre	153	71,2 %	9,8 %	3,3 %	5,9 %	9,8 %	0,158 ^{RV}
Mujer	11	90,9 %	0,0 %	9,1 %	0,0 %	0,0 %	
Edad							
<50 años	14	78,6 %	14,3 %	0,0 %	7,1 %	0,0 %	0,704 ^{RV}
50-70 años	100	73,0 %	7,0 %	4,0 %	6,0 %	10,0 %	
>70 años	50	70,0 %	12,0 %	4,0 %	4,0 %	10,0 %	
Total	164	72,6 %	9,1 %	3,7 %	5,5 %	9,1 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Al estratificar el tipo de tratamiento de rescate por rangos de edad, se puede observar que los pacientes menores de 50 años que precisaron tratamiento de rescate fueron tratados en su mayoría mediante RT de rescate, y ninguno de ellos precisó LT; por otro lado, el grupo de pacientes entre 50 y 70 años precisaron LT en un 10,0 % de los casos, al igual que los pacientes mayores de 70 años. Estas diferencias en el tipo de tratamiento de rescate recibido entre ambos sexos y entre los grupos de edad no resultaron estadísticamente significativas.

5.4.2. Tratamiento de rescate en relación con los hábitos tóxicos.

No se encontraron diferencias entre los pacientes fumadores y los no fumadores respecto al tipo de tratamiento de rescate que recibieron (Tabla 51). Por otro lado, al analizar el tipo de tratamiento de rescate en función del consumo de alcohol, se observó que los pacientes abstinentes o bebedores ocasionales fueron tratados en su

mayoría con LT, en comparación con los pacientes bebedores moderados o excesivos, que fueron tratados con RT de rescate en mayor proporción (Tabla 51), aunque esta diferencia no fue significativa.

Tabla 51. Tipo de tratamiento de rescate estratificado según el consumo de tabaco (dicotómica) y el consumo de alcohol.

Consumo de tabaco	n	Tratamiento de rescate					p
		Ninguno	RT	QT+RT	TLM	LT	
No fumadores	52	71,2 %	9,6 %	3,8 %	7,7 %	7,7 %	0,929 ^{RV}
Fumadores	112	73,2 %	8,9 %	3,6 %	4,5 %	9,8 %	
Consumo de alcohol							
Abstinente o bebedor ocasional	114	72,8 %	7,0 %	3,5 %	5,3 %	11,4 %	0,379 ^{RV}
Bebedor moderado o excesivo	50	72,0 %	14,0 %	4,0 %	6,0 %	4,0 %	
Total	164	72,6 %	9,1 %	3,7 %	5,5 %	9,1 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Tabla 52. Tipo de tratamiento de rescate estratificado según el consumo de tóxicos.

Consumo de tóxicos	n	Tratamiento de rescate					p
		Ninguno	RT	QT+RT	TLM	LT	
Ninguno	45	73,3 %	8,9 %	2,2 %	6,7 %	8,9 %	0,811 ^{RV}
Tabaco o alcohol	76	71,1 %	6,6 %	5,3 %	5,3 %	11,8 %	
Tabaco y alcohol	43	74,4 %	14,0 %	2,3 %	4,7 %	4,7 %	
Total	164	72,6 %	9,1 %	3,7 %	5,5 %	9,1 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

En la Tabla 52 se puede observar que los pacientes que consumían conjuntamente tabaco y alcohol que precisaron tratamiento de rescate fueron en su mayoría tratados con RT de rescate, en comparación con los pacientes que solo consumían o tabaco o alcohol, que fueron tratados con LT en mayor porcentaje; sin embargo, no se objetivó que el consumo conjunto de tabaco y alcohol por parte de los pacientes tuviese una asociación estadísticamente significativa con el tipo de tratamiento de rescate recibido.

5.4.3. Tratamiento de rescate en relación con la localización del tumor.

Aunque no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la localización de la tumoración en momento del diagnóstico y el tipo de tratamiento de rescate recibido por recidiva tumoral (Tabla 53), se observó que la mayor parte de los pacientes cuya tumoración estaba limitada a una sola cuerda vocal fueron tratados con

RT de rescate. Por otro lado, los pacientes con tumoraciones que afectaban a ambas cuerdas vocales (sin afectación de la comisura anterior), recibieron LT como tratamiento de rescate en un mayor porcentaje de casos. Además, los pacientes con tumoraciones que infiltraban la comisura anterior, fueron tratados en su mayoría con LT de rescate, en comparación con el resto de tipos de tratamientos de rescate.

Tabla 53. Relación entre el tipo de tratamiento de rescate y la localización tumoral.

Localización tumoral	n	Tratamiento de rescate					p
		Ninguno	RT	QT+RT	TLM	LT	
Una cuerda vocal	122	76,2 %	9,0 %	4,1 %	5,7 %	4,9 %	
Ambas cuerdas vocales	15	53,3 %	13,3 %	6,7 %	6,7 %	20,0 %	0,151 ^{RV}
Comisura anterior infiltrada	27	66,7 %	7,4 %	0,0 %	3,7 %	22,2 %	
Total	164	72,6 %	9,1 %	3,7 %	5,5 %	9,1 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

5.4.4. Tratamiento de rescate en relación con el tamaño y la extensión del tumor (T).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la T del tumor en el diagnóstico y los distintos tipos de tratamiento de rescate (Tabla 54): Los pacientes con tumoraciones Tis en momento del diagnóstico que precisaron tratamiento de rescate por recidiva tumoral, fueron tratados en su mayoría con RT de rescate, y ninguno de ellos precisó tratamiento con QT y RT concomitantes, ni tampoco con LT; los pacientes con tumoraciones T1a que sufrieron recidiva tumoral también fueron tratados mayoritariamente con RT de rescate, pero con poca diferencia entre los distintos tipos de tratamiento de rescate.

Por otro lado, los pacientes con tumoraciones T1b y T2 precisaron LT de rescate en más de un 20,0 % de los casos.

Tabla 54. Relación entre el tipo de tratamiento de rescate y la T del tumor.

T	n	Tratamiento de rescate					p
		Ninguno	RT	QT+RT	TLM	LT	
Tis	27	88,9 %	7,4 %	0,0 %	3,7 %	0,0 %	
T1a	92	77,2 %	8,7 %	4,3 %	5,4 %	4,3 %	
T1b	17	41,2 %	17,6 %	5,9 %	5,9 %	29,4 %	0,018 ^{RV}
T2	28	60,7 %	7,1 %	3,6 %	7,1 %	21,4 %	
Total	164	72,6 %	9,1 %	3,7 %	5,5 %	9,1 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

5.4.5. Tratamiento de rescate en relación con el tipo de tratamiento primario.

Como se puede observar en la Tabla 55, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento primario y el tratamiento de rescate, ya que todos los pacientes de la muestra que precisaron LT como tratamiento de rescate tras la recidiva de su enfermedad, habían recibido RT como tratamiento primario; de los pacientes tratados con RT, al 25,0 % se le realizó una LT, dicho de otro modo, el tratamiento con RT obtuvo una preservación laríngea del 75,0 %, a diferencia del tratamiento con TLM, que obtuvo un 100,0 %.

Tabla 55. Asociación entre el tratamiento primario y el tratamiento de rescate.

Tratamiento primario	n	Tratamiento de rescate					p
		Ninguno	RT	QT+RT	TLM	LT	
TLM	104	75,0 %	14,4 %	4,8 %	5,8 %	0,0 %	<0,001 ^{RV}
RT	60	68,3 %	0,0 %	1,7 %	5,0 %	25,0 %	
Total	164	72,6 %	9,1 %	3,7 %	5,5 %	9,1 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

5.4.6. Laringectomía total como tratamiento de rescate.

Se estudió con más detalle la necesidad de LT como tratamiento de rescate en los pacientes que sufrieron una recidiva tumoral, y su asociación con otras variables. A pesar de que todos los pacientes que precisaron LT como tratamiento de rescate eran hombres, no se encontró una relación entre la LT de rescate y el sexo de los pacientes (Tabla 56). Del mismo modo, no se encontró una relación entre la edad y la LT como tratamiento de rescate, aunque se observó que ninguno de los pacientes menores de 50 años fue tratado con LT.

Tabla 56. Laringectomía total estratificada por las variables sexo y edad.

Sexo	n	LT		p
		No	Sí	
Hombre	153	90,2 %	9,8 %	0,601 ^F
Mujer	11	100,0 %	0,0 %	
Edad				
<50 años	14	100,0 %	0,0 %	0,245 ^{RV}
50-70 años	100	90,0 %	10,0 %	
>70 años	50	90,0 %	10,0 %	
Total	164	90,9 %	9,1 %	

F: Significación de la prueba Test exacto de Fisher. RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa entre el consumo de hábitos tóxicos por parte de los pacientes y la LT como tratamiento de rescate (Tabla 57), aunque se observó que el 9,8 % de los pacientes fumadores sufrió una LT, en comparación con el 7,7 % de los pacientes no fumadores.

En lo referente al consumo de alcohol, aquellos pacientes considerados como bebedores moderados o excesivos sufrieron una LT en un 14,0 % de los casos, en comparación con el 11,4 % de pacientes abstinentes o bebedores ocasionales. Esta diferencia tampoco alcanzó significación estadística.

Tabla 57. Relación entre el consumo de tabaco (dicotómica), consumo de alcohol y la laringectomía total como tratamiento de rescate.

Consumo de tabaco	n	LT		p
		No	Sí	
No fumadores	52	92,3 %	7,7 %	0,777 ^F
Fumadores	112	90,2 %	9,8 %	
Consumo de alcohol				
Abstинente o bebedor ocasional	114	88,6 %	11,4 %	0,154 ^F
Bebedor moderado o excesivo	50	96,0 %	14,0 %	
Total	164	90,9 %	9,1 %	

F: Significación de la prueba Test exacto de Fisher.

El consumo de tabaco y alcohol de forma conjunta por parte de los pacientes tampoco influyó en la necesidad de LT como tratamiento de rescate (Tabla 58).

Tabla 58. Relación entre el consumo conjunto de tabaco y alcohol y la laringectomía total como tratamiento de rescate.

Consumo de tóxicos	n	LT		p
		No	Sí	
Ninguno	45	91,1 %	8,9 %	
Tabaco o alcohol	76	88,2 %	11,8 %	0,392 ^{RV}
Tabaco y alcohol	43	95,3 %	4,7 %	
Total	164	90,9 %	9,1 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la localización tumoral y la necesidad de LT como tratamiento de rescate, ya que los pacientes con tumoraciones limitadas a una sola cuerda vocal precisaron LT en un menor porcentaje de casos, en comparación con los pacientes con tumoraciones localizadas en ambas cuerdas vocales (sin afectar a la comisura anterior) (Tabla 59).

Tabla 59. Relación entre la localización tumoral y la laringectomía total como tratamiento de rescate.

Localización tumoral	n	LT		p
		No	Sí	
Una cuerda vocal	122	95,1 %	4,9 %	
Ambas cuerdas vocales	15	80,0 %	20,0 %	0,012 ^{RV}
Comisura anterior infiltrada	27	77,8 %	22,2 %	
Total	164	90,9 %	9,1 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Además se observó que el 22,2 % de los pacientes con tumoraciones que afectaban a la comisura anterior precisó LT durante la evolución de su enfermedad, en comparación con el 6,6 % de pacientes con tumoraciones que no infiltraban la comisura anterior, p= 0,020^F (Tabla 60).

Tabla 60. Relación entre la infiltración de la comisura anterior y la laringectomía total como tratamiento de rescate.

Comisura anterior	n	LT		p
		No	Sí	
No infiltrada	137	93,4 %	6,6 %	
Infiltrada	27	77,8 %	22,2 %	0,020 ^F
Total	164	90,9 %	9,1 %	

F: Significación de la prueba Test exacto de Fisher.

Por otro lado, se observó una relación estadísticamente significativa entre la T tumoral y la LT (Tabla 61), ya que el 22,9 % de los pacientes con tumoraciones T2 y el 30 % de los pacientes con T1b precisó una LT en algún momento, durante la evolución de la enfermedad, a diferencia de los pacientes con T1a, que solo precisó LT en un 4,3 % de los casos, y de los pacientes con Tis, de los cuales ninguno precisó LT.

Tabla 61. Relación entre la T del tumor y la laringectomía total como tratamiento de rescate.

T	n	LT		p
		No	Sí	
Tis	27	100,0 %	0,0 %	
T1a	92	95,7 %	4,3 %	
T1b	10	70,0 %	30,0 %	0,001 ^{RV}
T2	35	77,1 %	22,9 %	
Total	164	90,9 %	9,1 %	

RV: Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes.

Tal como se ha comentado en párrafos anteriores, ningún paciente que recibió TLM como tratamiento primario precisó LT como tratamiento de rescate (Tabla 62), a diferencia de los pacientes que recibieron RT como tratamiento primario, que precisaron LT de rescate en el 25,0 % de los casos ($p <0,001^{x^2}$).

Tabla 62. Relación entre el tipo de tratamiento primario y la laringectomía total como tratamiento de rescate.

Tratamiento primario	n	LT		p
		No	Sí	
TLM	104	100,0 %	0,0 %	<0,001 ^{x^2}
RT	60	75,0 %	25,0 %	
Total	164	90,9 %	9,1 %	

X^2 : Significación de la prueba Chi cuadrado de Pearson.

6 Discusión.

Existen numerosos estudios que analizan las diferencias en los resultados oncológicos entre los tipos de tratamiento para el SCC de glotis en estadios iniciales. La mayoría de ellos son estudios de supervivencia de carácter retrospectivo. Entre otros, algunos ejemplos de estudios son: la publicación de Chung *et al.* (2018), estudio de supervivencia sobre 165 pacientes con SCC de glotis T1 y T2 tratados con TLM o RT; el estudio de Alkan *et al.* (2017), en el que analizan los resultados oncológicos de 54 pacientes con SCC de glotis T1 con afectación de la comisura anterior, tratados con TLM o RT; el estudio de Shelan *et al.* (2017), análisis retrospectivo de 244 pacientes con SCC de glotis T1-2 tratados, bien con RT, con cirugía (ya sea TLM o cirugía parcial abierta) o con cirugía seguida de RT adyuvante; la publicación de De Santis *et al.* (2016), donde se incluyen resultados de 75 pacientes con SCC de glotis T1-2 tratados con TLM o RT; el estudio de Remmelts *et al.* (2013) sobre los resultados oncológicos y de calidad de voz de los pacientes con SCC de glotis en estadios iniciales, tratados con TLM o RT; o la publicación de Taylor *et al.* (2013), estudio multicéntrico sobre el tratamiento con RT o TLM del SCC de glotis T1b.

6.1. Descripción de la muestra en la primera consulta diagnóstica en el Servicio de Otorrinolaringología.

6.1.1. Sexo.

Este estudio está integrado por un total de 164 pacientes, de los cuales el 93,3 % fueron hombres, frente a las mujeres que solamente representaron el 6,7 % (Tabla 7), con una relación hombre/mujer de 13,9/1. Este gran desequilibrio entre hombres y mujeres, respecto a la incidencia del SCC de glotis, concuerda con la literatura (Sha y Patel 2004, Suárez Nieto *et al.* 2009, Pérez Ortín *et al.* 2009).

El porcentaje de pacientes varones es algo mayor en este estudio que en los estudios comparativos más recientes: por ejemplo, en la publicación de Chung *et al.* (2018) la relación hombre/mujer es de 11,7/1; en el estudio de Alkan *et al.* (2017) es 5,75/1; en el análisis de Shelan *et al.* (2017) es de 11,8/1; mientras que en la publicación de De Santis *et al.* (2016) es de 7,5/1.

6.1.2. Edad.

La edad media de los pacientes de nuestro estudio en el momento del diagnóstico fue de 63,9 años, con un máximo de 88,6 años y un mínimo de 36,7 años (Tabla 8).

Estos datos se asemejan a los publicados en el estudio de Chung *et al.* (2018), cuyos pacientes tienen una media de edad de 63 años, aunque es algo menor que los estudios de Remmelts *et al.* (2013), Taylor *et al.* (2013) y Shelan *et al.* (2017) que obtienen una media de edad de 65 años. Por otro lado, en las publicaciones de De Santis *et al.* (2016) y Alkan *et al.* (2017) los pacientes tienen una media de edad de 68 años.

Según la literatura, la edad de presentación del cáncer de laringe podría estar cambiando en las últimas décadas, debido a la modificación de los patrones de conducta en cuanto a los factores de riesgo, y aparecer en pacientes cada vez más jóvenes, probablemente debido a que se inicien en el hábito tabáquico a edades más tempranas (Gallus *et al.* 2003).

Para analizar la distribución del cáncer de glotis en estadios iniciales por edad y sexo en los pacientes de este estudio, se categorizó la variable “edad” por rangos (Tabla 9), encontrando que la mayoría de los pacientes (el 61,0 %) tenía edades comprendidas entre los 50 y los 70 años.

Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, se puede observar que el grupo de las mujeres tenía una edad menor que el grupo de los hombres, habiendo un mayor porcentaje de pacientes mujeres menores de 50 años, en comparación con los hombres (27,3 %, frente a 7,2 %) mientras que tan solo un 18,2 % de las mujeres tenía más de 70 años, a diferencia del 31,4 % de los hombres.

6.1.3. Hábitos tóxicos.

6.1.3.1. Consumo de tabaco.

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de laringe, según la literatura (Vincent y Marchetta 1963, Dhull *et al.* 2018) debido a su efecto proneoplásico; además, este riesgo presenta una relación directamente proporcional con la cantidad de tabaco consumido (Boffetta y Hashibe 2006).

En nuestro estudio se clasificó el consumo de tabaco de forma cualitativa (“fumadores” y “no fumadores”) y cuantitativa (en función del número de cigarrillos consumidos por día) y se consideró fumadores a los pacientes que consumían tabaco en el momento del diagnóstico, o en los 10 años previos al mismo; se determinó este punto de corte temporal puesto que, en los pacientes exfumadores, el riesgo de desarrollo de cáncer no

se reduce hasta transcurridos 10 años o más desde el cese del hábito tabáquico (Blot *et al.* 1988, Du *et al.* 2019).

Se puede observar que, hasta un 68,3 % de los pacientes de este estudio eran fumadores o lo habían sido en los 10 años previos al diagnóstico (Tabla 10), lo cual refleja el importante papel del tabaco en el desarrollo del cáncer de laringe en los pacientes de este estudio.

Por otro lado, no se encontró una relación directa entre la incidencia de cáncer de laringe y el número de cigarrillos consumidos. En publicaciones con metodología comparable a nuestro estudio también se observa que la mayoría de los pacientes eran fumadores, como ocurre en las publicaciones de Chung *et al.* (2018), en la que el 64,8 % de los pacientes eran fumadores, en el artículo de Alkan *et al.* (2017), con un 74,0 % de fumadores, o en el estudio de De Santis *et al.* (2016), en el que el 96,9 % de los pacientes fumaba.

A pesar de que en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto al consumo de tabaco, se puede observar que hay más pacientes fumadores hombres que mujeres (Tabla 10); esto puede explicar que, en nuestro estudio, haya muchos más pacientes hombres que mujeres, ya que, como se ha comentado en apartados anteriores, no presentan los mismos niveles de exposición al tabaco y al alcohol, considerados principales factores de riesgo para el cáncer de laringe.

En España, las tendencias en cuanto al consumo de tabaco han ido cambiando a lo largo del tiempo, ya que se ha observado una reducción del consumo de tabaco por parte de los hombres y, como consecuencia, ha disminuido la incidencia de cáncer de laringe en los hombres (Izarzugaza *et al.* 2010, De Souza *et al.* 2011). Sin embargo, la incorporación de la mujer al consumo de tabaco y alcohol, en las últimas décadas, hace presuponer que la frecuencia del cáncer de laringe en mujeres irá en aumento, asemejándose a las cifras de los hombres (Gallus *et al.* 2003).

Al estudiar el consumo de tabaco por rangos de edad, se observó que los grupos de menor edad eran fumadores en un mayor porcentaje de casos (Tabla 10); en concreto, el 92,8 % de los pacientes menores de 50 años era fumador, en comparación con el 81,0 % de los pacientes de entre 50 y 70 años, y el 36,0 % de los pacientes mayores de 70 años ($p<0,001^{RV}$). Además, las mujeres fumadoras del estudio eran ligeramente más jóvenes que los hombres fumadores, ya que, dentro de las pacientes menores de 50 años, el 100,0 % eran fumadoras, en comparación con el 90,9 % de los hombres y, por el lado contrario, ninguna paciente mayor de 70 años era fumadora, frente al 37,5 % de los hombres (Tabla 12).

A pesar de que la prevalencia de tabaquismo ha disminuido en las últimas décadas, el SCC de laringe sigue siendo prevalente y su incidencia no disminuye en la misma proporción que las tasas de tabaquismo: esto sugiere que puede haber un cambio en la etiología del

SCC de laringe respecto a los factores de riesgo tradicionales (Shoffel-Havakuk *et al.* 2020). Algunas de las posibles causas de SCC de laringe en pacientes no fumadores son infecciones víricas, como las causadas por el VPH, el VHS o el VIH, la exposición a radiación, el reflujo gastroesofágico, el abuso de carne en la dieta, y algunas alteraciones genéticas, como la pérdida de la región cromosómica 3p, que alberga genes supresores de tumores, y la pérdida de la región cromosómica 9p21 (Bradley, 2016). En la actualidad, se ha observado que el SCC de laringe en no fumadores se localiza con mayor frecuencia en la glotis y afecta predominantemente a mujeres y a pacientes de edades menores o más avanzadas, en comparación con los pacientes fumadores, es decir, en edades extremas (Koch *et al.* 1999, Shoffel-Havakuk *et al.* 2020). En nuestro estudio, el 69,3 % de los hombres era o había sido fumador, frente al 54,5 % de las mujeres; esto indica que es posible que los mecanismos de desarrollo del cáncer de laringe no sean similares en los pacientes hombres que en las pacientes mujeres de nuestro estudio.

Mientras que la implicación del VPH en la etiología del SCC de orofaringe es conocida y considerada en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, su participación en el desarrollo del SCC de laringe es menos frecuente, por lo que no se valora de igual manera; sin embargo, las publicaciones recientes muestran que el carcinoma glótico relacionado con el VPH puede tener una incidencia creciente en los no fumadores, especialmente en los pacientes más jóvenes (Bayan *et al.* 2019). En nuestro estudio se desconoce el número de casos de SCC asociado a VPH, puesto que no se realizó de forma sistemática la determinación inmunohistoquímica de la proteína p16 en el estudio anatomopatológico de la lesión (ya fuera en la biopsia o en la exéresis quirúrgica).

6.1.3.2. Consumo de alcohol.

En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes de nuestro estudio (el 69,5 %) se consideraba abstinente o realizaba un consumo ocasional de alcohol, el 30,5 % era bebedor moderado o excesivo y ninguno de los pacientes del estudio realizaba un consumo patológico (Tabla 13). Estos datos concuerdan con la literatura, puesto que en España el porcentaje de pacientes con SCC localizado en glotis que son bebedores es inferior al 50,0 % (Suárez Nieto *et al.* 2009).

Los informes de varios países en distintos continentes reflejan que los hombres consumen más alcohol que las mujeres y con más frecuencia (Erol *et al.* 2015). Esto concuerda con los hallazgos de nuestro estudio, ya que los pacientes hombres realizaban un mayor consumo de alcohol que las mujeres (un 32,0 % de los hombres era bebedor moderado o excesivo, frente al 9,1 % de mujeres). Sin embargo, este resultado no alcanzó significación estadística (Tabla 13).

Por otro lado, se observó que los pacientes de edades comprendidas entre los 50 y 70 años realizaban un mayor consumo de alcohol, en comparación con los otros rangos de edad (Tabla 14). Esta diferencia es notable en los pacientes hombres: así, en la franja de

edad entre 50 y 70 años, los hombres realizaban un consumo moderado o excesivo en un 41,5 % de los casos, en comparación con el 18,2 % de pacientes hombres menores de 50 años y el 16,7 % de los hombres mayores de 70 años ($p=0,007^{X^2}$).

Tal como se ha comentado en el apartado de introducción, el consumo de alcohol, además de multiplicar el efecto cancerígeno del tabaco, también tiene un efecto independiente sobre el riesgo de SCC de cabeza y cuello, puesto que sus metabolitos actúan como carcinógenos *per se* (Inoue *et al.* 2007, Bagnardi *et al.* 2011, De Menezes *et al.* 2013, Du *et al.* 2019). Sin embargo, en nuestro estudio no se pudo demostrar una relación directa entre el consumo de alcohol y el desarrollo de cáncer de laringe al margen del consumo de tabaco, puesto que sólo 7 pacientes practicaban un consumo moderado o excesivo de alcohol, sin ser al mismo tiempo fumadores, lo cual imposibilitó realizar un análisis estadístico de este parámetro.

6.1.3.3. Consumo conjunto de tabaco y alcohol.

Es conocido que el riesgo de cáncer de laringe aumenta considerablemente en aquellos pacientes que realizan un consumo sincrónico de tabaco y alcohol, por la capacidad del alcohol de potenciar el efecto proneoplásico del tabaco, como se ha comentado previamente (Inoue *et al.* 2007, Bagnardi *et al.* 2011, De Menezes *et al.* 2013, Du *et al.* 2019). Este aspecto se puede confirmar en nuestro estudio, ya que se constató que un 26,2 % de los pacientes era fumador y además bebedor moderado o excesivo (Tabla 15): en concreto, un 12,2 % de los pacientes practicaba un gran consumo de ambos tóxicos, existiendo una asociación estadísticamente significativa ($p=0,002^{X^2}$). Asimismo, este consumo conjunto era mayor en los pacientes hombres, que en las mujeres (27,5 %, frente a 9,1 %) (Tabla 17) y más frecuente en los pacientes entre 50 y 70 años, que en el resto de grupos de edad (Tabla 18; $p<0,001^{RV}$).

6.1.4. Localización del tumor.

La localización tumoral se clasificó en función de la exploración otorrinolaringológica en 3 grupos: “tumoración localizada en una sola cuerda vocal”, “tumoración que afectaba a ambas cuerdas vocales” (sin infiltración de la comisura anterior) y “tumoración que afectaba a la comisura anterior” (independientemente de que afectara, además, a una o ambas cuerdas vocales). Se realizó esta clasificación independientemente del estadio tumoral, para valorar su posible relación, tanto con el resto de variables, como con la evolución y respuesta al tratamiento.

La localización más frecuente en nuestro estudio fue la de “una sola cuerda vocal”, la cual fue la forma de presentación en el 74,4 % de los pacientes; asimismo, al estratificar la localización tumoral por grupos de edad, la localización más frecuente fue la de “una sola cuerda vocal” en todos los grupos de edad (Tabla 21). Este resultado concuerda con la literatura sobre el SCC de laringe, cuya forma de presentación más frecuente en

la glotis es la afectación de una única cuerda vocal (Harrison *et al.* 2013), ya que la disfonía que provoca favorece una detección precoz y, por tanto, su tratamiento antes de que la tumoración progrese.

La idea de que una tumoración pueda afectar a ambas cuerdas vocales sin que haya afectado a la comisura anterior en su progresión puede ser difícil de comprender, sin embargo, algunas tumoraciones originadas en una cuerda vocal pueden progresar hacia parte posterior de la laringe y de esta manera llegar a infiltrar la cuerda vocal contralateral. Además, los factores externos que predisponen al desarrollo del SCC de laringe, en especial la exposición al tabaco, pueden provocar un desarrollo tumoral sincrónico en ambas cuerdas vocales, aunque no se vea afectada la comisura anterior. En nuestro estudio, un 9,1 % de los pacientes presentó una “tumoración en ambas cuerdas vocales”, y de ellos, el 80,0 % eran fumadores, en comparación con el 66,4 % de los pacientes con tumoración limitada a “una sola cuerda vocal”, aunque esta asociación no alcanzó significación estadística (Tabla 22).

En el trabajo de Chung *et al.* (2018) también se diferencia entre los pacientes con afectación de una sola cuerda vocal, que constituyen el 66,6 % de la muestra, frente al 33,3 % cuya tumoración afecta a ambas cuerdas vocales, aunque no estudia la asociación de este hallazgo con otras variables.

Tal como se ha explicado en el apartado de introducción, la comisura anterior es una región de la laringe que ofrece menor resistencia a la infiltración tumoral, ya que esta zona carece de pericondrio interno; esto favorece que las tumoraciones localizadas en la comisura anterior puedan diseminarse rápidamente, incluso en estadios tempranos (Basterra y Zapater 2009). Es por esto que, en nuestro estudio, se tiene en especial consideración a los pacientes que presentan tumoraciones que invaden la comisura anterior, estudiándose la relación de esta localización con la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

El 16,5 % de los pacientes de la muestra de este estudio presentó una tumoración que afectaba a la comisura anterior en el momento del diagnóstico, de los cuales, el 96,3 % eran hombres; sin embargo, la diferencia entre sexos en esta categoría no alcanzó significación estadística. Autores como Chung *et al.* (2018) y Shelan *et al.* (2017) también tienen en cuenta la infiltración de la comisura anterior en sus estudios, con un 31,5 % y un 52,8 % de pacientes con infiltración de la comisura anterior, respectivamente.

En cuanto a la relación con el consumo de tóxicos, en nuestro estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la infiltración de la comisura anterior y el consumo de tabaco, alcohol, o ambos tóxicos de forma conjunta, aunque se pudo observar que hasta el 70,4 % de los pacientes con infiltración de comisura anterior eran fumadores. Este dato se asemeja al estudio de Alkan *et al.* (2017), cuya muestra está

conformada exclusivamente por pacientes con SCC de glotis T1 con infiltración de la comisura anterior, con un porcentaje de fumadores del 74,1 %.

6.1.5. Tamaño y extensión del tumor (T).

La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico se valoró siguiendo la clasificación TNM de la 7^a edición del AJCC. La mayoría de los pacientes del estudio presentaba una tumoración en estadio I (T1N0M0) en el diagnóstico, representando el 62,2 % de la muestra, seguido del 21,3 % que se encontraba en estadio II (T2N0M0), y del 16,5 % que se encontraba en estadio 0 (TisN0M0). Dentro del estadio I, la mayoría de los casos correspondían tumores T1a, y tan solo 10 pacientes tenían tumoraciones T1b (Tabla 24).

El hecho de que la mayoría de pacientes del estudio presentara una tumoración en estadio I refleja que el SCC localizado en glotis habitualmente es diagnosticado en sus fases iniciales de desarrollo, a diferencia de los SCC localizados en otras zonas de la laringe (Harrison *et al.* 2013). En nuestro estudio esta deducción no se puede aplicar al carcinoma *in situ* (TisN0M0), ya que solo se incluyeron aquellos pacientes con carcinoma *in situ* que fueron tratados mediante RT o TLM, cuando habitualmente se tratan con técnicas convencionales de resección (en nuestro Centro: microcirugía con instrumental frío) lo que significa que solo representen un 16,5 % de la muestra.

Tal como se explica en el apartado de introducción, el carcinoma *in situ* (TisN0M0) es considerado como una lesión premaligna, no infiltrante, ya que las células cancerígenas que lo componen se encuentran a nivel superficial y no traspasan la capa basal del epitelio de la cuerda vocal. Sin embargo, el carcinoma *in situ* tiene un gran potencial de malignidad (Zhang HK *et al.* 2012): en concreto, tiene hasta un 58,0 % de probabilidades de evolucionar a un carcinoma invasivo, por lo cual está indicado su tratamiento. En opinión de los autores de nuestro estudio, es importante tener en consideración a los pacientes con carcinoma *in situ* que forman parte de la muestra, para conocer su evolución y su posible relación con las variables estudiadas.

En la bibliografía revisada, la mayor parte de publicaciones muestran una distribución semejante a la de nuestro estudio, como es el caso de Remmelts *et al.* (2013) con un 62,6 % de pacientes con tumoraciones en estadio 1 (T1N0M0), un 28,1 % en estadio 2 (T2N0M0) y un 9,1 % en estadio 0 (TisN0M0). En el estudio de Chung *et al.* (2018) se considera a los pacientes con tumoraciones T1 y Tis en el mismo grupo (conformando el 86,6 % de la muestra), mientras que los pacientes con T2 constituyen el 13,3 %. Otros autores como De Santis *et al.* (2016) y Shelan *et al.* (2017) solo incluyen pacientes con tumoraciones T1 y T2 y, en ambos, el grupo de pacientes con T1 constituye más de un 60,0 % de la muestra.

En nuestro estudio no se encontró asociación entre la T tumoral y el sexo de los pacientes, sin embargo, se pudo observar que un mayor porcentaje de mujeres presentaba tumoraciones Tis y T1 en el diagnóstico, en comparación con los hombres (Tabla 24); esto indica que las pacientes mujeres de este estudio fueron diagnosticadas de forma más precoz, en comparación con los pacientes hombres.

En lo referente a la edad de los pacientes, aquellos menores de 50 años fueron los que presentaron un mayor porcentaje de tumoraciones Tis. Por otro lado, los pacientes entre 50 y 70 años, y los mayores de 70 presentaron, en su mayoría, tumoraciones T1a. En cuanto al T2, tiene una representación semejante en todos los grupos de edad (Tabla 25). Estos resultados, a pesar de no alcanzar significación estadística, indican que la enfermedad se detectó de forma más precoz en las personas más jóvenes del estudio. En general, el cáncer de cabeza y cuello se diagnostica en estadios más avanzados, con mayor frecuencia, en pacientes varones, mayores de 70 años, solteros, con un bajo nivel económico o pertenecientes a minorías sociales, quizás porque en estos pacientes se demora la consulta médica (Zolkind *et al.* 2021).

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, el consumo de tabaco es considerado un importante factor de riesgo de cáncer de laringe, especialmente el que se desarrolla en las cuerdas vocales (Vincent y Marchetta 1963, Dhull *et al.* 2018). Para estudiar el efecto del tabaco en el desarrollo de la enfermedad en los pacientes de nuestro estudio, se analizó la relación entre el consumo de tabaco y la T tumoral y, a pesar de no alcanzar significación estadística, se constató que hasta el 80,0 % de los pacientes con tumoraciones T2 y el 80,0 % de los pacientes con tumoraciones T1b eran fumadores, porcentaje mayor en comparación con los pacientes con una menor T tumoral (Tabla 26).

Por otro lado, en este estudio no se observó una asociación entre la T tumoral y el consumo de alcohol por parte de los pacientes, ni con el consumo conjunto de tabaco y alcohol. (Tabla 27).

6.2. Tratamiento primario del tumor.

Como se ha comentado en apartados anteriores, el SCC de laringe localizado en glotis en estadios iniciales actualmente puede tratarse indistintamente mediante TLM o RT, ya que se considera que ambos tratamientos tienen resultados oncológicos similares (Sha y Patel 2004, Suárez Nieto *et al.* 2009, Iglesias Docampo *et al.* 2017).

En el periodo analizado, la mayoría de los pacientes de este estudio (el 63,4 %) fue tratado con TLM, frente al el 36,6 % que fue tratado con RT; este dato difiere de la bibliografía revisada, puesto que, tanto en Europa, como América y Asia está más extendido el uso de la RT en el tratamiento del SCC de glotis en estadios tempranos, en comparación con el TLM. Algunos ejemplos son: la publicación de Chung *et al.* (Corea,

2018) con un 67,4 % de pacientes tratados con RT; el estudio de De Santis *et al.* (2016, Canadá) con un 69,0 % de pacientes en el grupo de tratamiento con RT; el estudio de Remmelts *et al.* (2013, Holanda) con un 64,0 %; o de Taylor *et al.* (2013, Canadá) con un 66,6 % de pacientes tratados con RT. En contraposición, en el estudio de Mahler *et al.* (2010), publicado en Noruega, el 53,6 % de pacientes fue tratado con TLM, frente al 46,4 % tratado con RT.

Otros autores incluyen un tercer grupo de tratamiento que consiste en una terapia combinada de RT y TLM. Este es el caso de la publicación de Brady *et al.* de 2016, estudio de supervivencia realizado con una gran base de datos de pacientes norteamericanos con SCC de glotis T1-2, en el que hasta un 32,6 % de pacientes reciben este tipo de tratamiento, o Shelan *et al.* (2017) con un 6,0 % de pacientes que reciben esta terapia combinada como tratamiento. En este sentido, en nuestro estudio se identificó un grupo de pacientes en los que se realizó tratamiento con TLM y, tras objetivar que los márgenes de resección de la pieza quirúrgica estaban invadidos por células tumorales, se optó por realizar tratamiento con RT con intención radical, ya que se concluyó que una nueva intervención con TLM no era posible o no aseguraría la resección completa de la lesión. Para el estudio se decidió incluir a estos pacientes en el grupo de tratamiento con RT; nos planteamos la posibilidad realizar un tercer grupo de tratamiento que incluyera la TLM y la RT combinadas, pero reparamos en que, en estos casos, el tratamiento con TLM no había sido completo y, por el contrario, el tratamiento con RT fue definitivo, por ello consideramos que un tercer grupo de tratamiento podría constituir un factor de confusión en los resultados, sin aportar información útil.

En este estudio no se realizaron análisis sobre la dosis y el volumen de radiación recibidos por los pacientes tratados con RT, ya que no se encontró información de estos parámetros de una forma constante en todos los pacientes en estudio; de todos modos, en las tumoraciones localizadas en glotis en estadios iniciales tratados con RT, las dosis y el volumen de radiación generalmente son estables y varían mínimamente entre unos pacientes y otros, por lo cual no creemos que estos datos influyan en los resultados del estudio. En las publicaciones de De Santis *et al.* (2016), Brady *et al.* (2016) o Alkan *et al.* (2017) no se hace distinción entre los pacientes en función de la pauta de RT recibida; otros autores, como Chung *et al.* (2018) tienen en cuenta las dosis y el fraccionamiento de la RT en la parte descriptiva del estudio, sin embargo, no obtienen conclusiones con respecto a resultados oncológicos, en relación con este aspecto.

A los pacientes de nuestro estudio tratados mediante TLM se les realizaron diferentes tipos de cordectomía; la cordectomía más realizada fue la cordectomía transmascular o tipo 3, que fue llevada a cabo en el 43,3 % de los pacientes tratados con TLM, seguida de la cordectomía total o tipo 4, que se realizó al 36,5 % de los casos tratados con TLM (Tabla 29). Este dato difiere de los resultados de la publicación de Chung *et al.* (2018), donde se recoge que el tipo de cordectomía más realizado es la cordectomía tipo II.

Como cabía esperar, en nuestro estudio no se encontró relación entre el tipo de cordectomía y el sexo o la edad de los pacientes, ni con el consumo de tóxicos por parte de los mismos.

6.2.1. Tratamiento primario del tumor en relación con el sexo y la edad.

En nuestro estudio, tan sólo un 9,1 % de las mujeres recibieron RT, frente a un 38,6 % de los hombres, mientras que la TLM se realizó al 90,9 % de las pacientes mujeres y al 61,4 % de los hombres (Tabla 28); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos respecto al tipo de tratamiento primario realizado. Esto concuerda con la bibliografía revisada, puesto que, en las publicaciones de similares características a nuestro estudio, no se encuentran diferencias significativas entre sexos respecto al tipo de tratamiento recibido; en la publicación de Chung *et al.* (2018) los pacientes hombres también recibieron RT en un mayor porcentaje de casos que las mujeres (68,4 %, frente a 61,5 %, respectivamente), mientras que las mujeres fueron tratadas con TLM en un porcentaje algo mayor que los hombres (38,5 %, frente a 31,6 %, respectivamente), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, en el estudio de De Santis *et al.* (2016) los pacientes hombres recibieron RT en un 30,3 % de los casos y TLM en un 69,7 %, mientras que las mujeres fueron tratadas con RT en el 33,3 % de los casos y con TLM en el 66,7 %.

Al estratificar nuestros resultados por grupos de edad, se observa que, en los tres grupos de edad, la mayoría de pacientes fueron tratados con TLM, sobre todo los pacientes menores de 50 años, que fueron tratados con TLM en el 85,7 % de los casos (Tabla 28). El hecho de que el tratamiento con RT fuera efectuado con más frecuencia en pacientes de mayor edad puede deberse a las comorbilidades que hayan podido contraindicar una intervención quirúrgica en estos pacientes. Sin embargo, no se alcanzó una significación estadística en este resultado.

6.2.2. Tratamiento primario del tumor en relación con los hábitos tóxicos.

El consumo de tóxicos por parte de los pacientes con SCC de glotis en estadios iniciales no es un factor que determine la indicación de un tipo de tratamiento primario u otro (Sha y Patel 2004, Suárez Nieto *et al.* 2009, NCCN Guidelines 2021).

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias entre los pacientes fumadores y los no fumadores respecto al tratamiento primario recibido: ambos grupos de pacientes fueron tratados en su mayoría con TLM (Tabla 31), lo cual indica que el consumo de tabaco no influyó en la indicación de un tratamiento u otro.

En lo que respecta al consumo de alcohol, aquellos pacientes de nuestro estudio considerados bebedores moderados o excesivos fueron tratados en un 70,0 % con TLM,

frente al 30,0 % tratado con RT (Tabla 31). A pesar de ser una diferencia notable, no encontramos un motivo por el cual, en estos pacientes, se indicó mayoritariamente el tratamiento primario con TLM; además, este resultado no alcanzó una significación estadística.

Tampoco se encontró una relación entre el consumo conjunto de tabaco y alcohol por parte de los pacientes y el tratamiento primario que recibieron; independientemente del consumo de tóxicos, los pacientes fueron tratados por TLM en mayor proporción (Tabla 34).

6.2.3. Tratamiento primario del tumor en relación con la localización del tumor.

Se analizó la relación entre la infiltración tumoral de la comisura anterior y el tipo de tratamiento primario realizado a pacientes de este estudio (Tabla 36) y se encontró una asociación estadísticamente significativa en la que la mayoría de los pacientes con tumoraciones que afectaban a la comisura anterior (el 74,1 %) fueron tratados con RT ($p<0,001^{X^2}$). La comisura anterior es una región de la laringe que en ocasiones no se visualiza bien en la laringoscopia directa y puede resultar complicado acceder a ella mediante técnicas quirúrgicas con láser, con seguridad suficiente, por lo que ofrece cierta dificultad en la exéresis de la lesión con TLM (Warner *et al.* 2014); este puede ser el motivo por el cual en estos pacientes del estudio se indicó RT como tratamiento primario con mayor frecuencia. Esto coincide con los resultados obtenidos por Chung *et al.* (2018), donde el 72,0 % de los pacientes con tumores que afectaban a la comisura anterior fueron tratados con RT; de la misma forma, en el estudio específico de Alkan *et al.* (2017) sobre pacientes con SCC de glotis T1 con afectación de la comisura anterior, el 70,4 % de los pacientes fueron tratados con RT. Según el metaanálisis de Tulli *et al.* (2019), tanto el tratamiento con RT, como con TLM, pueden ser tener una baja eficacia terapéutica en el SCC localizado en comisura anterior, puesto que es frecuente la infraestadificación en esta localización debido a la presencia de microinfiltración por células tumorales en el cartílago tiroides, que pueden permanecer tras el tratamiento con TLM o con RT, con la dosis habitual para el SCC de glotis en estadios tempranos.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la localización de la lesión tumoral y el tipo de cordectomía realizada, puesto que, en todos los casos de tumoración localizada a nivel de la comisura anterior, se realizó una cordectomía tipo IV (Tabla 37), lo cual indica que el hecho de que se objetivara infiltración tumoral en la comisura anterior influyó en la realización de una resección quirúrgica más amplia. Esto coincide con los resultados del estudio de Alkan *et al.* (2017), en el que la cordectomía realizada con más frecuencia en los T1 con afectación de la comisura anterior es la de tipo V, así como con los resultados del estudio de Mendelsohn *et al.* (2015), donde a los

pacientes con T1 o T2 con afectación de comisura anterior se les realizan cordectomías tipo V o VI.

Según Bernal-Sprekelsen y Vilaseca (2016), en el tratamiento con TLM del SCC de glotis en estadios iniciales con afectación de la comisura anterior debe hacerse una resección agresiva de forma sistemática, incluyendo la comisura anterior, la parte anterior de las bandas ventriculares, el peciolo epiglótico y la grasa preepiglótica inferior, así como la realización de biopsias intraoperatorias de los márgenes de resección, y la ablación con láser de las áreas de cartílago que no puedan ser biopsiadas para, así, disminuir el riesgo de recidiva tumoral.

6.2.4. Tratamiento primario del tumor en relación con el tamaño y la extensión del tumor (T).

Se encontró una asociación entre la T tumoral y el tipo de tratamiento primario que recibieron los pacientes de nuestro estudio, en la que los pacientes con tumoraciones con una T tumoral mayor se trataron preferentemente con RT, mientras que los pacientes con menor T fueron tratados en su mayoría con TLM. En concreto, el 80,0 % de los pacientes con tumores T1b y el 74,3 % de los pacientes con T2 se trataron con RT ($p<0,001^{X^2}$), mientras que el 92,6 % de los pacientes con Tis y el 73,9 % de los pacientes con T1a se trató mediante TLM (tabla 38).

Los tumores T1b y T2 son más extensos y de mayor tamaño que Tis y T1a, por lo que la resección mediante TLM resulta más difícil y supone un riesgo de extirpación incompleta de la lesión; por ello, en estos casos se optó por el tratamiento radioterápico con mayor frecuencia. Esto también podría explicar por qué solo el 9,0 % de las mujeres recibieron RT, ya que la mayoría presentaba Tis y T1a, por lo cual se decidió realizar tratamiento con TLM.

En cuanto al Tis o carcinoma *in situ*, hay que señalar que, tanto su conocimiento, como las indicaciones de tratamiento, han evolucionado en las últimas décadas. En la actualidad, el tratamiento considerado de elección para el carcinoma *in situ* es la escisión quirúrgica, mientras que la RT normalmente se reserva para los pacientes que no son tributarios de una cirugía o que la rechazan (Panwar *et al.* 2013), tal como se explica en el apartado de introducción. En nuestro centro, es más frecuente que estos pacientes sean tratados mediante microcirugía laríngea con instrumental frío que con TLM; por eso, los pacientes con carcinoma *in situ* tratados con TLM sólo suponen un 16,5 % de la muestra de este estudio. En muchos de estos casos, en las historias clínicas no aparece reflejado el motivo por el que se indicó TLM o RT, en lugar de microcirugía laríngea con instrumental frío, pero puede deducirse que, en ocasiones, pudo estar justificado porque el estudio anatopatológico de la biopsia diagnóstica inicialmente generó dudas sobre el carácter infiltrante de la lesión, por lo que se decidió un tratamiento más agresivo que la microcirugía con instrumental frío.

Los pacientes con tumoraciones T2 y T1b fueron tratados con cordecomías más amplias (tipos III, IV y V), en comparación con los pacientes con tumoraciones menores (Tis y T1a), mientras que los tipos de cordecomía I y II fueron realizados exclusivamente a pacientes con tumoraciones Tis y T1a (Tabla 39). Este resultado era esperable puesto que, a mayor T tumoral, el tumor es de mayor tamaño e infiltra estructuras más profundamente, lo que requirió resecciones más amplias.

6.3. Evolución de la enfermedad.

Para analizar la evolución de la enfermedad en los pacientes de este estudio tras terminar el tratamiento primario, se realizó un seguimiento de los distintos casos y se registró la recidiva tumoral: se observó que 47 pacientes (el 28,7 % del total de la muestra) sufrieron una recidiva tumoral tras el tratamiento, lo cual representa una baja tasa de recidiva oncológica, además de reflejar el buen pronóstico del SCC de glotis en estadios tempranos y su respuesta favorable al tratamiento.

Por otro lado, las muertes registradas al final del estudio fueron 38 (el 23,2 % de la muestra), de las cuales, la causa del exitus estaba directamente relacionada con el cáncer de laringe en tan solo el 23,7 % de los fallecidos.

En el análisis de supervivencia se calculó la SLE y la SG de los pacientes a los 2, 5 y 10 años de seguimiento desde el final del tratamiento primario, y la SE de los pacientes, en este caso a los 10 años de seguimiento tras la finalización del tratamiento primario, puesto que las muertes relacionadas con el cáncer de laringe se observan en un escaso porcentaje en los primeros años de seguimiento.

En la recopilación de datos para la realización de este estudio se trató de recoger el estadio tumoral que presentaron los pacientes en el momento de la recidiva, es decir, la reestadificación tras detectar la recidiva, realizada mediante exploración y técnicas de imagen. Este dato habría sido de gran utilidad para valorar la agresividad de la recidiva en función de distintas variables, entre ellas, el tratamiento primario recibido por parte de los pacientes, así como para analizar la supervivencia en función del estadio en la recidiva. Sin embargo, generalmente la reestadificación fue un dato inconstante en el acta del comité de tumores, y no se consiguió información de una gran parte de los pacientes del estudio en este aspecto, por lo cual finalmente no se incluyó en la base de datos de este trabajo.

6.3.1. Evolución de la enfermedad en relación con el sexo y la edad.

Como se ha comentado en el apartado de introducción, el sexo no se considera un factor pronóstico en el cáncer de laringe (Deleyiannis 1996, Harrison *et al.* 2013). La gran mayoría de los pacientes de este estudio que sufrieron recidiva tumoral eran

hombres; de hecho, únicamente una paciente mujer sufrió una recidiva tumoral (Tabla 40) aunque este resultado no fue estadísticamente significativo.

La edad del paciente y las comorbilidades concomitantes pueden influir en la respuesta inmune dirigida contra el tumor y en la capacidad del paciente para tolerar los diferentes tipos de tratamiento, por lo que los pacientes de edad avanzada con múltiples patologías habitualmente presentan una peor SG que los pacientes jóvenes y sanos (Lacy *et al.* 2000). Esto concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, puesto que el porcentaje de recidiva de la enfermedad fue mayor en los grupos de edad más avanzada, de forma directamente proporcional (Tabla 41); en concreto, a partir de 5 años de seguimiento, los pacientes mayores de 70 años presentaron una menor SLE y una menor SG que los otros grupos de edad, encontrándose diferencias estadísticamente significativas (Figura 11 y Figura 12).

6.3.2. Evolución de la enfermedad en relación con los hábitos tóxicos.

El tabaquismo, además de ser un factor de riesgo en el desarrollo de SCC de laringe, también es un factor pronóstico que influye en la evolución de la enfermedad, ya que los pacientes fumadores tienen un mayor riesgo de fracaso del tratamiento, recidiva de la enfermedad y desarrollo de otros tumores, determinando un impacto importante en la supervivencia a largo plazo (Van Imhoff *et al.* 2016, Beynon *et al.* 2028, Du *et al.* 2019). En nuestro estudio, por un lado, no se encontró una relación entre la recidiva o la progresión tumoral y el consumo de tabaco, ya que el porcentaje de recidiva tras el tratamiento primario era semejante en pacientes no fumadores que en fumadores (Tabla 42); sin embargo, en el análisis de supervivencia se observó que los pacientes fumadores presentaron una menor SE a los 10 años de seguimiento, en comparación con los no fumadores (Figura 22); además, los pacientes que peor SE presentaron fueron los que consumían mayor cantidad de tabaco (Figura 23). A pesar de no alcanzar una significación estadística, este resultado sugiere que, en los pacientes fumadores que fallecieron durante el seguimiento (especialmente los muy fumadores) la causa de la muerte se debió al cáncer de laringe, en mayor proporción que en los no fumadores.

Por el contrario, los pacientes fumadores presentaron mayor SLE y SG, en comparación con los pacientes no fumadores (Figuras 14 y 18); estos resultados no alcanzaron significación estadística, pero entendemos que es probable que los pacientes no fumadores presentaran tumores de comportamiento más agresivo y respondieran peor al tratamiento, por lo que presentaron una peor SLE y SG. Como se ha comentado en apartados anteriores, la epidemiología del SCC de laringe está cambiando en las últimas décadas y se ha observado una proporción creciente de pacientes con SCC de laringe sin los factores de riesgo tradicionales; las causas del SCC de laringe en pacientes no fumadores todavía están por definir, pero los avances en investigación sugieren que la

patogénesis y el curso de la enfermedad en pacientes no fumadores son distintos a los de los fumadores (Shoffel-Havakuk *et al.* 2020).

El consumo de alcohol por parte de los pacientes con SCC de glotis es un factor de mal pronóstico, puesto que puede producir mutaciones en el gen supresor tumoral p53, además de asociarse a malnutrición, lo que puede afectar a la respuesta inmunitaria y a la oxigenación tisular, lo cual se relaciona con radioresistencia hipóxica (Brennan *et al.* 1995). En nuestro estudio, al igual que en la publicación de Beynon *et al.* (2018), el consumo de alcohol no influyó en la evolución de la enfermedad, puesto que no se encontró una relación con el porcentaje de recidiva tumoral (Tabla 42), ni con la supervivencia (Figuras 16, 20 y 24).

Como se ha comentado anteriormente, es conocido que la asociación de tabaco y alcohol aumenta el riesgo de padecer cáncer de laringe, en comparación con el consumo exclusivo de tabaco o de alcohol (Inoue *et al.* 2007, Bagnardi *et al.* 2011, De Menezes *et al.* 2013, Du *et al.* 2019). Además, en nuestro estudio también se analizó si el consumo conjunto de ambos tóxicos podía ser un factor de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad de los pacientes; en este aspecto, en el análisis inferencial no se encontró una relación entre el consumo conjunto de tabaco y alcohol, y la recidiva de la tumoración tras el tratamiento primario (Tabla 43). Por otro lado, en el análisis de supervivencia se observó que aquellos pacientes que eran consumidores de tabaco y alcohol de forma conjunta presentaron una mayor SLE y SG a los 2, 5 y 10 años de seguimiento, que los pacientes que no consumían ningún tóxico (Figuras 17 y 21); sin embargo, la SE fue mayor en los pacientes no consumidores (Figura 25). Por ello, no podemos concluir si el consumo simultáneo de tabaco y alcohol influyó, de manera negativa o positiva, en la evolución de la enfermedad de los pacientes.

6.3.3. Evolución de la enfermedad en relación con la localización del tumor.

Tal como se ha comentado en párrafos anteriores, las tumoraciones que infiltran la comisura anterior tienen una mayor facilidad para la diseminación a estructuras extra-laringeas, dado que esta región ofrece menos resistencia por la falta de pericondrio (Harrison *et al.* 2013). Para conocer si el hecho de que la comisura anterior estuviera invadida por la tumoración pudo influir en la evolución de la enfermedad de los pacientes de nuestro estudio, se analizó una posible relación entre la infiltración de la comisura anterior y la recidiva tumoral tras el tratamiento, y se observó que los pacientes con tumoraciones que infiltraban la comisura anterior presentaron recidiva de su enfermedad en un 37,0 % de los casos, a diferencia de los pacientes con tumoraciones que no afectaban a esa localización, que sufrieron recidiva en un 27,0 % de los casos (Tabla 44), aunque no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p=0,292^{X^2}$). Asimismo, los pacientes de nuestro estudio con tumoraciones que infiltraban la comisura anterior presentaron una menor SLE a los 2, 5 y 10 años de

seguimiento (Figura 26), en comparación con los pacientes con tumoraciones en otras localizaciones, aunque tampoco se alcanzó una significación estadística en esta relación.

En la publicación de Shelan *et al.* (2017) se obtuvo un resultado semejante a nuestro estudio en este aspecto; por otro lado, Hakeem *et al.* (2013) publicaron un estudio sobre el uso de láser CO₂ en tumoraciones que infiltran la comisura anterior, en el que los casos con tumoraciones que afectaban a esta región de la laringe obtuvieron mayores tasas de recidiva local, en comparación con el resto de pacientes, con diferencias estadísticamente significativas. En el estudio de Wolber *et al.* (2017) se analizó la diferencia entre la TLM y la cirugía abierta en el tratamiento del cáncer de glotis, y se obtuvieron mayores tasas de recidiva cuando la comisura anterior se encontraba invadida por la tumoración y los pacientes habían sido tratados con TLM. Un reciente metaanálisis publicado por Tulli *et al.* (2019) analiza específicamente el valor pronóstico de la infiltración de la comisura anterior en el cáncer de glotis T1, y concluye que la invasión de la comisura anterior afecta negativamente al control local a 5 años; por ello propone que la infiltración de la comisura anterior se incluya en el sistema de estadificación del carcinoma de laringe, ya que influye de forma negativa en el pronóstico de la enfermedad.

Por otro lado, la afectación tumoral simultánea de las dos cuerdas vocales supone un peor pronóstico, en comparación con la localización en una sola cuerda vocal, puesto que implica una mayor extensión de la tumoración y, en la mayoría de los casos, un mayor estadio tumoral (Harrison *et al.* 2013). En nuestro estudio, los pacientes con tumoraciones limitadas a una sola cuerda vocal presentaron una mayor SLE y SG a los 2, 5 y 10 años de seguimiento, en comparación con los pacientes cuya tumoración afectaba a ambas cuerdas vocales (Figura 26 y Figura 27), así como una mayor SE a los 10 años de seguimiento (Figura 28), a pesar de no alcanzar significación estadística.

6.3.4. Evolución de la enfermedad en relación con el tamaño y la extensión del tumor (T).

Los pacientes de nuestro estudio con una mayor T tumoral presentaron un mayor porcentaje de recidiva tumoral ($p=0,002^{x2}$); en concreto, los pacientes con tumoraciones T2 y T1b sufrieron una recidiva tras el tratamiento primario en el 45,7 % y en el 60,0 % de los casos, respectivamente, frente al 23,9 % de pacientes con T1a, y al 11,1 % con Tis (Tabla 45). Este hecho, además, puede explicar por qué las mujeres sufrieron menos recidiva tumoral, ya que la mayoría de ellas (el 90,9 %) presentaban tumoraciones Tis y T1a. Este hallazgo es comprensible puesto que el estadio tumoral es considerado como un factor pronóstico *per se* (Harrison *et al.* 2013).

Del mismo modo, los pacientes con tumoraciones T2 y T1b presentaron una menor SLE a los 2 y 5 de seguimiento, que aquellos pacientes con Tis y T1a (Figura 29) ($p=0,010$)

así como una menor SE a los 10 años de seguimiento (Figura 31), aunque no se alcanzó significación estadística en este resultado.

Estos resultados se asemejan a los obtenidos en la publicación de Chung *et al.* (2018), donde los pacientes con tumoraciones T2 tienen un peor control local, así como en el estudio de Shelan *et al.* (2017), en el que los pacientes con tumoraciones T2 obtienen una peor SLE a los 5 años de seguimiento, en comparación con los pacientes con tumoraciones T1.

Por otro lado, la T tumoral no influyó en la SG de los pacientes de nuestro estudio: de hecho, a los 10 años de seguimiento, los pacientes con tumoraciones Tis y T1b tuvieron una SG mayor que los pacientes con tumoraciones con T1a y T2 (Figura 30).

6.3.5. Evolución de la enfermedad en relación con el tipo de tratamiento primario.

En nuestro estudio, el 25,0 % de los pacientes que recibieron TLM como tratamiento primario sufrieron una recidiva tumoral tras el tratamiento, frente al 35,0 % de pacientes tratados con RT (Tabla 46), por lo que ambos tratamientos consiguieron un buen control local de la enfermedad (75,0 % en el caso de la TLM y 65,0 % en el caso de la RT); sin embargo, esta diferencia no alcanzó una significación estadística.

Otros autores tampoco encuentran diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto al control local: Remmelts *et al.* (2013) obtuvieron tasas de control local de 75,0 % para TLM y de 86,0 % para RT tras 5 años de seguimiento, Taylor *et al.* (2013) obtuvieron 95,0 % para TLM y 85,9 % para RT tras 2 años. Chung *et al.* (2018) obtuvieron mejores tasas de control local con RT que con TLM: en concreto, el tratamiento con RT obtuvo un control local de 91,9 % tras 3 años y de 89,9 % tras 5 años, mientras que el TLM obtuvo 82,8 % tras 3 años y 73,2 % tras 5 años; aunque la diferencia entre el control local con ambos tratamientos no fue muy grande, resultó estadísticamente significativa.

Los pacientes de nuestro estudio que sufrieron una recidiva tumoral, la padecieron con un tiempo medio de 2,1 años tras el tratamiento primario. Los pacientes tratados con RT sufrieron una recidiva tumoral antes que los tratados con TLM; en concreto, en los pacientes que recibieron RT, el tiempo medio desde el final del tratamiento hasta la recidiva fue de 1,6 años, mientras que, en los pacientes tratados con TLM, fue de 2,5 años (Tabla 47). En comparación con estos resultados, en la publicación de Alkan *et al.* (2017), el tiempo medio de recidiva en los pacientes tratados con RT fue de 1,16 años, mientras que en los pacientes tratados con TLM fue de 0,54 ($p=0,002$). Por otro lado, en el estudio de Shelan *et al.* (2017), el tiempo medio de recidiva, en general, fue de 2,1 años, sin encontrar diferencias entre los tratamientos en este aspecto.

A los pacientes de nuestro estudio que recibieron tratamiento con TLM se les realizaron diferentes tipos de cordectomía, en función de la localización y extensión tumoral; a pesar de ello, no se encontró una asociación entre el tipo de cordectomía realizado y un mayor o menor porcentaje de recidiva tumoral (Tabla 48). Ding *et al.* (2018) estudiaron el pronóstico de pacientes con SCC Tis y T1 de glotis en función del tipo de cordectomía realizada, y concluyeron que las resecciones que incluyen el músculo vocal reducen la posibilidad de recidiva, por lo que, en estos tumores deberían realizarse cordectomías tipo III o más amplias. Esto concuerda con los resultados de nuestro estudio, puesto que el tipo de cordectomía más realizado fue la tipo III, que fue llevada a cabo en el 43,3 % de los pacientes tratados con TLM, seguida de la cordectomía tipo IV, que se realizó en el 36,5 % de los casos tratados con TLM (Tabla 29).

En nuestro estudio murieron 38 pacientes, del total de los 164 de la muestra, durante el periodo de seguimiento, independientemente de la evolución del cáncer de laringe, con una edad media de 75,8 años (Tabla 49). Los pacientes tratados con RT fallecieron una media de 1,1 años antes que aquellos tratados con TLM, lo cual no supone una gran diferencia entre ambos tratamientos, además de que esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

En nuestro estudio la SLE fue mayor en pacientes tratados con TLM, en comparación con aquellos tratados con RT, encontrándose diferencias significativas entre ambos tratamientos a los 2 y 5 años de seguimiento (Figura 32). Por otro lado, se puede observar que los pacientes de nuestro estudio tratados con TLM presentaron una mayor SG que aquellos tratados con RT (Figura 33); esta diferencia entre ambos tratamientos respecto a la SG es mas notable a corto plazo, siendo estadísticamente significativa a los 2 años de seguimiento. Asimismo, la SE fue notablemente mayor en los pacientes tratados con TLM, que en los tratados con RT (Figura 34), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos a los 10 años de seguimiento.

En la bibliografía se pueden encontrar estudios con resultados heterogéneos respecto a este tema. De Santis *et al.* (2016) no encuentran diferencias entre los pacientes tratados con TLM y RT en cuanto a la SLE y la SE a los 5 años de seguimiento. Por otro lado, en el estudio de Chung *et al.* (2018) se obtuvo una mejor SLE a los 3 y 5 años de seguimiento en los pacientes tratados con RT ($p=0,046$); este resultado es semejante al publicado en el estudio de Alkan *et al.* (2017), donde los pacientes tratados con RT obtuvieron mejor SLE a 5 años que los tratados con TLM y no encontraron diferencias en la SG ($p=0,037$). Sin embargo, existe un reciente metaanálisis sobre el SCC de glotis en estadios iniciales tratado con TLM o RT, publicado por Guimarães *et al.* (2018); en él se analizan 23 estudios publicados entre los años 1990 y 2016 y, entre otros resultados, concluyen que los pacientes con SCC de glotis Tis y T1a tratados con TLM, obtienen

mejor SG y SE que los pacientes tratados con RT ($p=0,05$) con un NNT=20 para la SG y un NNT=50 en la SE.

Una importante limitación de nuestro estudio es la falta de un análisis de resultados sobre la preservación de las funciones de la laringe, así como de la calidad de vida de los pacientes durante su seguimiento, con el fin de comparar estos aspectos según el tratamiento primario recibido. En la consulta de Otorrinolaringología no se realizó, de forma sistemática, un estudio objetivo de la capacidad deglutoria y del estado de la voz de los pacientes antes y después del tratamiento, por lo que, en las historias clínicas, existe una falta información de parámetros acústicos, tales como la frecuencia fundamental, el *jitter* o el *shimmer*, así como de la valoración subjetiva de la voz por parte de los pacientes. Del mismo modo, en pacientes con SCC de laringe en estadios iniciales no se evaluó la calidad de vida durante el transcurso de la enfermedad, por lo que no hemos podido realizar un análisis sobre este aspecto.

6.4. Tratamiento de rescate.

6.4.1 Tratamiento de rescate en relación con otras variables.

En nuestro estudio se realizó un tratamiento de rescate a 45 pacientes, de los 47 que sufrieron una recidiva tumoral. De esos 45 pacientes, 14 fueron tratados con RT de rescate, 6 recibieron QT y RT concomitantes, 10 pacientes fueron tratados con TLM , y 15 precisaron LT como tratamiento de rescate.

No se encontró asociación significativa entre el tratamiento de rescate realizado y el sexo y la edad de los pacientes, ni con el consumo de tóxicos.

Como era de esperar, los pacientes con una mayor T tumoral precisaron tratamientos de rescate más agresivos, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la T del tumor en el diagnóstico y los distintos tipos de tratamiento de rescate (Tabla 54).

Por otro lado, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento primario y el tratamiento de rescate ($p<0,001^{RV}$) (Tabla 55): los pacientes tratados con TLM que sufrieron una recidiva tumoral recibieron, en su mayoría, RT de rescate; por el contrario, la mayoría de los pacientes que recibieron RT como tratamiento primario y sufrieron una recidiva tumoral, precisaron LT como tratamiento de rescate. Estas diferencias se deben, por un lado, a la mayor agresividad de la recidiva tumoral en los pacientes tratados con RT, en comparación con aquellos tratados con TLM, lo que obligó a un tratamiento de rescate también agresivo y, por otro lado, a que ninguno de los pacientes tratados con RT con intención radical recibiera RT como tratamiento de rescate, puesto que la re-irradiación en una misma localización se intentó evitar, en la medida de lo posible, dada la morbilidad que supone la toxicidad

sumatoria de esta técnica (Patel *et al.* 2012), como se ha comentado en apartados anteriores.

La elección de los tratamientos de rescate realizados en este estudio concuerda con las indicaciones de la guía NCCN para el tratamiento de la enfermedad recurrente o persistente en el SCC de glotis.

6.4.2. Laringectomía total como tratamiento de rescate.

La LT es una técnica quirúrgica que consiste en la exéresis completa de la laringe, así como de la musculatura prelaríngea en algunos casos. Este tipo de tratamiento puede ser primario o de rescate, y tiene diferentes indicaciones. En tumores de laringe localmente avanzados, la LT es el tratamiento quirúrgico por excelencia, mientras que en estadios tempranos habitualmente se reserva como tratamiento de rescate, en los casos de fracaso del tratamiento primario (Forastiere *et al.* 2018). El desarrollo de técnicas quirúrgicas que permiten la preservación de la laringe, así como el desarrollo de la QT y la RT, con probada eficacia oncológica y funcional, ha justificado una reducción de las indicaciones de la LT (Ceachir *et al.* 2014).

Esta intervención conlleva una importante morbilidad y supone la pérdida de un órgano implicado en importantes funciones biológicas: la exéresis de la laringe implica la disrupción de la vía respiratoria superior, ya que el paciente respirará a través de un estoma traqueal de forma permanente, así como la pérdida de la voz, alteraciones en la olfacción y la deglución, trastornos en los mecanismos de la tos y de la prensa abdominal, etcétera (Ceachir *et al.* 2014). Asimismo, puede evolucionar con complicaciones postoperatorias, como fistulas faringocutáneas o estenosis faringoesofágicas (Leong *et al.* 2012). Todo ello hace que la LT, a pesar de ser un tratamiento potencialmente curativo, con buenos resultados oncológicos, afecte considerablemente a la calidad de vida del paciente.

En nuestro estudio, 15 pacientes precisaron una LT, lo que supone el 9,1 % de la muestra. Todos los pacientes que precisaron LT fueron hombres, y todos ellos mayores de 50 años; sin embargo, no se encontró una asociación entre la LT como tratamiento de rescate y el sexo o la edad de los pacientes (Tabla 56). En la bibliografía revisada, el porcentaje de pacientes que sufrieron LT de rescate es menor que el obtenido en nuestro estudio; por ejemplo, en el estudio de Remmelts *et al.* (2013) precisó una LT de rescate el 7,3 % de la muestra; en el de Taylor *et al.* (2013) fue un 6,3 %; mientras que en las publicaciones de Chung *et al.* (2018) y de Mahler *et al.* (2010) el porcentaje todavía es menor (1,8 % y 4,8 %, respectivamente).

En nuestro estudio no se encontró una asociación significativa entre el consumo de tóxicos y la LT como tratamiento de rescate, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios (De Santis *et al.* 2016, Chung *et al.* 2018, Mahler *et al.*

2010); aunque se observó que los pacientes fumadores precisaron una LT en un mayor porcentaje que los no fumadores (9,8 %, frente a 7,7 %) (Tabla 57), lo cual puede indicar que el consumo de tabaco podría haber influido negativamente en la preservación laríngea.

Los pacientes de nuestro estudio con tumoraciones que afectaban a la comisura anterior sufrieron una LT, a lo largo de su enfermedad, en un 22,2 % de los casos, en comparación con el 6,6 % de los pacientes con tumoraciones que no afectaban a la comisura anterior (Tabla 60) ($p=0,020^F$). Esto indica que la infiltración de la comisura anterior influye de forma negativa en la preservación laríngea. Este resultado es mucho mayor que el encontrado en el estudio de Alkan *et al.* (2017), en el que tan solo un 1,9 % de los pacientes con tumoraciones que afectaban a la comisura anterior precisó una LT como tratamiento de rescate. Los estudios retrospectivos de Hakeem *et al.* (2013) y Jacobi *et al.* (2019) analizaron la evolución de pacientes con tumoraciones que infiltraban la comisura anterior, tratados con TLM: ambos estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con infiltración de la comisura anterior y aquellos sin infiltración de la misma, en cuanto a la preservación laríngea tras tratamiento con TLM.

En cuanto a la T tumoral, los pacientes de nuestro estudio con tumoraciones con mayor T tumoral precisaron una LT en mayor porcentaje, en comparación con los pacientes con T menores (Tabla 61). En concreto, el 22,9 % de los pacientes con T2 y el 30,0 % de los pacientes con T1b precisó una LT, frente al 4,3 % de los pacientes con T1a, y a los pacientes con Tis, de los cuales, ninguno precisó LT ($p=0,001^{RV}$). Este resultado era esperable puesto que, como se ha comentado en apartados anteriores, a mayor T tumoral, peor pronóstico y, por ello, mayor probabilidad de precisar tratamientos de rescate, con una mayor agresividad en los mismos (Harrison *et al.* 2013).

En nuestro estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento primario y la LT como tratamiento de rescate, en la que se observa que todos los pacientes de la muestra que precisaron una LT de rescate tras la recidiva de su enfermedad, habían sido tratados con RT como tratamiento primario. Al analizar la preservación laríngea se observa que, en nuestro estudio, ambos tratamientos obtienen buenas tasas de preservación laríngea, especialmente el tratamiento con TLM, que obtiene un 100,0 %, frente al tratamiento con RT que obtiene un 75,0 %, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ($p<0,001^{RV}$). Esto concuerda con el metaanálisis de Guimarães *et al.* (2018), en el que los pacientes con Tis y T1a de glotis tratados con TLM presentaron una incidencia de LT de 1,8 %, mientras que, en los tratados con RT este porcentaje ascendió a un 11,8 % ($p<0,001$). En el estudio de Mahler *et al.* (2010) los pacientes tratados con TLM presentaron mejor tasa de preservación laríngea, en comparación con los pacientes tratados con RT (99,0 %, frente a 90,0 %, $p<0,05$); en el estudio de Remmelts *et al.* (2013) el tratamiento con

TLM alcanzó una tasa de preservación laríngea de 93,0 %, frente a la RT que obtuvo un 83,0 % ($p<0,05$). Por otro lado, autores como De Santis *et al.* (2016) o Chung *et al.* (2018) no encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a la preservación laríngea.

7

Conclusiones.

En base a los resultados de este estudio hemos llegado a las siguientes conclusiones:

PRIMERA. A pesar de que el hábito tabáquico se está igualando entre ambos sexos, el SCC de laringe localizado en glotis aparece característicamente en hombres, con edades comprendidas entre 50 y 70 años y habitualmente fumadores, es decir, se mantiene el mismo patrón epidemiológico, a ese respecto, desde hace décadas.

SEGUNDA. Las mujeres con esta patología generalmente son más jóvenes, en comparación con los hombres, y son fumadoras en un menor porcentaje de casos, lo cual indica la existencia de otros factores determinantes en el desarrollo del SCC en glotis en el sexo femenino.

TERCERA. La localización tumoral condiciona la elección del tratamiento primario: en pacientes con tumoraciones localizadas en la comisura anterior se suele optar por tratamiento con RT, dado que esta localización ofrece cierta dificultad para el tratamiento con TLM.

CUARTA. El tamaño y la extensión tumoral influyen en la elección del tratamiento primario. Una gran extensión del tumor, o la infiltración de tejidos profundos en la laringe, pueden suponer una dificultad para la exéresis mediante TLM, por lo que, en general, se opta por tratamiento con RT en un mayor porcentaje de pacientes con una mayor T tumoral, en comparación con tumoraciones de menor tamaño o extensión.

QUINTA. La edad del paciente afecta de forma negativa a la evolución del SCC de laringe: los pacientes mayores de 70 años presentan menor SLE y SG a partir de los 5 años de seguimiento y, por tanto, peor pronóstico, en comparación con los pacientes menores de 70 años.

SEXTA. El consumo de tabaco, a pesar de ser un factor de riesgo en el desarrollo del SCC de cuerda vocal, no influyó de forma significativa en la evolución de la enfermedad, ni en la respuesta al tratamiento.

SÉPTIMA. Los pacientes nunca fumadores que padecen SCC de laringe localizado en glotis parecen desarrollar tumores de comportamiento más agresivo y con peor respuesta al tratamiento, en comparación con aquellos fumadores, ya que presentaron una peor SLE y SG; esto sugiere que la patogénesis y el desarrollo de la

enfermedad es diferente en los pacientes fumadores que en los no fumadores.

OCTAVA. Los pacientes con tumores que infiltran la comisura anterior tienen peor SLE, así como mayor probabilidad de recidiva tras el tratamiento primario, en comparación con los pacientes con tumoraciones que no afectan a la comisura anterior. Del mismo modo, los pacientes con tumoraciones que infiltran la comisura anterior tienen más probabilidades de sufrir una laringectomía total como tratamiento de rescate a lo largo de la enfermedad.

NOVENA. Los autores de este estudio recomendamos la TLM como tratamiento primario del SCC de glotis en estadios iniciales, puesto que obtiene mejores tasas de control local y de preservación laríngea, así como una mayor SLE, SG y SE, en comparación con la RT como tratamiento primario.

8

Bibliografía.

Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, Yukurhan A, Imam I, Yuqin F. Transoral laser surgery versus radiotherapy: systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. *Head Neck.* 2012 Jan;34(1):23-33. doi: 10.1002/hed.21686. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21374753.

Alkan U, Nachalon Y, Shkedy Y, Yaniv D, Shvero J, Popovtzer A. T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement: Radiotherapy versus transoral laser microsurgery. *Head Neck.* 2017 Jun;39(6):1101-1105. doi: 10.1002/hed.24723. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28371063.

Ambrosch P, Steiner W. Endoscopic Laser Surgery of the Upper Aerodigestive Tract: With Special Emphasis on Cancer Surgery. Nueva York: Thieme; 2000.

Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, Samoli E, Ahrens W, Pohlabeln H et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 2011 Aug;47(8):725-31. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.05.004. PMID: 21684805.

Badoual C, Hans S, Rodriguez J, Peyrard S, Klein C, Agueznay Nel H et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4+ T-cell subpopulations in head and neck cancers. *Clin Cancer Res.* 2006 Jan 15;12(2):465-72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1886. PMID: 16428488.

Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Scotti L, Jenab M, Bellocchio R et al. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011 Dec;22(12):2631-2639. doi: 10.1093/annonc/mdr027. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21427064.

Basterra Alegría J, Zapater Latorre E. Cáncer de laringe. En: Basterra Alegría J. Tratado de Otorrinolaringología y patología cervicofacial. Barcelona: Elsevier; 2009. 635-644.

Bayan S, Faquin WC, Zeitels SM. Glottic Carcinoma in Young Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019 Mar;128(3_suppl):25S-32S. doi: 10.1177/0003489418818852. PMID: 30843429.

Bernal-Sprekelsen M, Vilaseca I, Transoral laser microsurgery of benign and malignant lesions. New York: Thieme editorial; 2016. ISBN 9783131723918

Bertino G, Cacciola S, Fernandes WB Jr, Fernandes CM, Occhini A, Tinelli C et al. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx: validation of a new endoscopic clinical classification. *Head Neck.* 2015 Feb;37(2):215-22. doi: 10.1002/hed.23582. Epub 2014 Apr 19. PMID: 24375619.

Beynon RA, Lang S, Schimansky S, Penfold CM, Waylen A, Thomas SJ, et al. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: Results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2018 Sep 1;143(5):1114-1127. doi: 10.1002/ijc.31416. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29607493; PMCID: PMC6099366.

Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988 Jun 1;48(11):3282-7. PMID: 3365707.

Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* 2006 Feb;7(2):149-56. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70577-0. PMID: 16455479.

Bradley PJ. Laryngeal cancer in nondrinker nonsmoker young patients: a distinct pathological entity? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Apr;24(2):140-7. doi: 10.1097/MOO.0000000000000230. PMID: 26679783.

Brady JS, Marchiano E, Kam D, Baredes S, Eloy JA, Park RCW. Survival Impact of Initial Therapy in Patients with T1-T2 Glottic Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* agosto de 2016;155(2):257-64.

Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 1995 Mar 16;332(11):712-7. doi: 10.1056/NEJM199503163321104. PMID: 7854378.

Carter RL, Bliss JM, Soo KC, O'Brien CJ. Radical neck dissections for squamous carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987 Jun;13(6):825-32. doi: 10.1016/0360-3016(87)90094-0. PMID: 3583851.

Ceachir O, Hainarosie R, Zainea V. Total laryngectomy - past, present, future. *Maedica (Bucur).* 2014 Jun;9(2):210-6. PMID: 25705281; PMCID: PMC4296768.

Chung SY, Kim KH, Keum KC, Koh YW, Kim SH, Choi EC et al. Radiotherapy Versus Cordectomy in the Management of Early Glottic Cancer. *Cancer Res Treat.* 2018 Jan;50(1):156-163. doi: 10.4143/crt.2016.503. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28301924; PMCID: PMC5784634.

Classification TNM. American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.

Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck.* 2013 Dec;35(12):1814-8. doi: 10.1002/hed.23208. Epub 2013 Jun 22. PMID: 23794281.

Concus AP, Tran TN, Sanfilippo NJ, DeLacure MD. Lesiones malignas laríngeas. En: Anil K. Lalwani. Diagnóstico y tratamiento en Otorrinolaringología, Cirugía de cabeza y cuello. 2^a Ed. México D.E.: McGraw-Hill; 2008.437-455. ISBN 13: 978-970-10-7244-8.

De Menezes RF, Bergmann A, Thuler LC. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(9):4965-72. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.9.4965. PMID: 24175760.

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 of Otolaryngol - Head & Neck Surg.* diciembre de 2016;45(1):42.

De Souza DL, Pérez MM, Curado MP. Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer Epidemiol.* 2011 Aug;35(4):328-33. doi: 10.1016/j.canep.2011.02.003. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21474407.

Deleyiannis FW, Thomas DB, Vaughan TL, Davis S. Alcoholism: independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Apr 17;88(8):542-9. doi: 10.1093/jnci/88.8.542. PMID: 8606383.

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.* 2018 Jun;9(3):80-84. doi: 10.14740/wjon1104w. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29988794.

Ding S, Huang J, Huang Z, Xu H, Guo W, Zhang Y. Variation in prognosis of early laryngeal carcinoma after different types of cordectomy with transoral laser microsurgery. *Acta Otolaryngol*. 2018 Aug;138(8):741-745. doi: 10.1080/00016489.2018.1439592. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29504443.

Du E, Mazul AL, Farquhar D, Brennan P, Anantharaman D, Abedi-Ardekani B et al. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *Laryngoscope*. 2019 Nov;129(11):2506-2513. doi: 10.1002/lary.27807. Epub 2019 Jan 13. PMID: 30637762; PMCID: PMC6907689.

Ellis ER, Mendenhall WM, Rao PV, Parsons JT, Spangler AE, Million RR. Does node location affect the incidence of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Aug;17(2):293-7. doi: 10.1016/0360-3016(89)90442-2. PMID: 2753756.

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*. 2015 Sep 23;10:203. doi: 10.1186/s13014-015-0505-6. PMID: 26395876; PMCID: PMC4580345.

Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Nov 1;156:1-13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.08.023. Epub 2015 Sep 5. PMID: 26371405.

Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Jun;124(6):637-40. doi: 10.1001/archotol.124.6.637. PMID: 9639472.

Fernández-Fernández MM, Montes-Jovellar L, Parente Arias PL, Ortega del Alamo P. TransOral endoscopic UltraSonic Surgery (TOUSS): a preliminary report of a novel robotless alternative to TORS. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(12):3785-3791.

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*. 2018 Apr 10;36(11):1143-1169. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7385. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29172863.

Freier K, Joos S, Flechtenmacher C, Devens F, Benner A, Bosch FX et al. Tissue microarray analysis reveals site-specific prevalence of oncogene amplifications in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2003 Mar 15;63(6):1179-82. PMID: 12649172.

Fusconi M, Campo F, Gallo A, Zambetti G, Martellucci S, Seccia A et al. Laryngeal Cancer, HPV DNA vs E6/E7 mRNA Test: A Systematic Review. *J Voice*. 2017 Mar;31(2):248.e1-248.e5. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.08.002. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27613249.

Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional, and hormonal factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jun;12(6):514-7. PMID: 12814996.

González-García JA, Rodríguez Paramás A, Souvirón Encabo R, Ortiz García P, Scola Yurrita B. Tratamiento del cáncer glótico precoz con cirugía transoral láser CO₂. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006 Oct;57(8):364-8. doi: 10.1016/s0001-6519(06)78729-5. PMID: 17117694.

Greulich MT, Parker NP, Lee P, Merati AL, Misono S. Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 May;152(5):811-9. doi: 10.1177/0194599815577103. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25837666; PMCID: PMC5560897.

Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, Aires FT, Cernea CR. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018 Aug 9;8(1):11900. doi: 10.1038/s41598-018-30218-x. PMID: 30093659; PMCID: PMC6085327.

Hagen P, Lyons GD, Haindel C. Verrucous carcinoma of the larynx: role of human papillomavirus, radiation, and surgery. *Laryngoscope.* 1993 Mar;103(3):253-7. doi: 10.1288/00005537-199303000-00003. PMID: 8382761.

Hakeem AH, Tubachi J, Pradhan SA. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO₂ laser microsurgery: Significance of AC in Glottic CA TOLMS. *The Laryngoscope.* agosto de 2013;123(8):1912-7.

Harrison LB, Sessions RB, Kies MS. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2013. ISBN 9781469830902.

Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords--a follow-up study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1982 Feb;7(1):11-27. doi: 10.1111/j.1365-2273.1982.tb01557.x. PMID: 7037233.

Hermans R. Imaging of the Larynx. New York: Springer; 2003. ISBN: 978-3-540-00249-9.

Hermans, R. Squamous Cell Cancer of the Neck (Contemporary Issues in Cancer Imaging). Cambridge: Cambridge University Press; 2008. ISBN 9780521886918

Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T et al. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope.* 1991 May;101(5):502-6. doi: 10.1288/00005537-199105000-00010. PMID: 2030629.

Huang G, Luo M, Zhang J, Liu H. Laser surgery versus radiotherapy for T1a glottic carcinoma: a meta-analysis of oncologic outcomes. *Acta Otolaryngol.* 2017 Nov;137(11):1204-1209. doi: 10.1080/00016489.2017.1353706. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28737100.

Hüttenbrink KB. Lasers in Otorhinolaryngology. New York: Thieme; 2011. ISBN: 1588903303

Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018 Jan;20(1):75-83. doi: 10.1007/s12094-017-1776-1. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29159792; PMCID: PMC5785598.

Inoue M, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I et al; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol drinking and total cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Sep;37(9):692-700. doi: 10.1093/jjco/hym085. Epub 2007 Aug 18. PMID: 17704534.

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.* 2010 Nov;46(11):802-10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.07.015. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20833578.

Izarzugaza MI, Ardanaz E, Chirlaque MD, Font C, Ameijide A, Linares C; Lung Cancer Working Group. Tobacco-related tumours of the lung, bladder and larynx: changes in Spain. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii52-60. doi: 10.1093/annonc/mdq084. PMID: 20427361.

- Jacobi C, Freundorfer R, Reiter M. Transoral laser microsurgery in early glottic cancer involving the anterior commissure. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Mar;276(3):837-845. doi: 10.1007/s00405-018-5261-4. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30604057.
- Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL Jr, Borochovitz D, Sigler BA. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol*. 1981 Dec;107(12):725-9. doi: 10.1001/archtol.1981.00790480001001. PMID: 7316852.
- Johnson JT, Rosen CA. *Bailey's Head and Neck Surgery, Otolaryngology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2013. ISBN 9781609136024.
- Jotic A, Stankovic P, Jesic S, Milovanovic J, Stojanovic M, Djukic V. Voice quality after treatment of early glottic carcinoma. *J Voice*. 2012 May;26(3):381-9. doi: 10.1016/j.jvoice.2011.04.004. Epub 2011 Aug 12. PMID: 21840171.
- Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope*. 1999 Oct;109(10):1544-51. doi: 10.1097/00005537-199910000-00002. PMID: 10522920.
- Kumar A, Sharma A, Ahlawat B, Sharma S. Site specific effect of tobacco addiction in upper aerodigestive tract tumors: a retrospective clinicopathological study. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014:460194. doi: 10.1155/2014/460194. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25431788; PMCID: PMC4241278.
- Lacy PD, Piccirillo JF, Merritt MG, Zequeira MR. Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Feb;122(2):253-8. doi: 10.1016/S0194-5998(00)70249-X. PMID: 10652400.
- Lee SY, Cho NH, Choi EC, Kim WS, Kim SH. Is human papillomavirus a causative factor of glottic cancer? *J Voice*. 2011 Nov;25(6):770-4. doi: 10.1016/j.jvoice.2010.09.007. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21227643.
- Lefebvre J-L, Chevalier D. *Cancers du larynx. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie*. 2005;2(4):432-57
- Leong SC, Kartha SS, Kathan C, Sharp J, Mortimore S. Outcomes following total laryngectomy for squamous cell carcinoma: one centre experience. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012 Dec;129(6):302-7. doi: 10.1016/j.anorl.2011.10.012. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22921300.
- Li F, Wang J, Chen M. Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and the risk of laryngeal cancer: A meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2016 Mar;78:92-100. doi: 10.1016/j.biopha.2015.12.019. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26898429.
- Licitra L, Bernier J, Grandi C, Locati L, Merlano M, Gatta G et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Jul;47(1):65-80. doi: 10.1016/s1040-8428(03)00017-9. PMID: 12853099.
- Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg*. 1978 Nov-Dec;1(2):107-11. doi: 10.1002/hed.2890010203. PMID: 755803.
- Mahler V, Boysen M, Brøndbo K. Radiotherapy or CO₂ laser surgery as treatment of T1a glottic carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. mayo de 2010;267(5):743-50.
- Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg*. 1994 Nov;168(5):494-8. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80109-6. PMID: 7977983.

Martínez Morán A, Fernández Fernández M, Martínez Vidal J, Parente Arias P. Tumores de laringe: generalidades y tumores supraglóticos. En: Baragaño Río L. Manual del residente de O.R.L. y patología cervicofacial, Tomo II. Madrid: IM&C, S.A.;2002. 1389-1404.

Mcgavran MH, Bauer WC, Ogura JH. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. A study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. *Cancer*. 1961 Jan-Feb; 14:55-66. doi: 10.1002/1097-0142(196101/02)14:1<55::aid-cncr2820140109>3.0.co;2-2. PMID: 13773928.

McLaughlin RB Jr, Montone KT, Wall SJ, Chalian AA, Weinstein GS, Roberts SA et al. Nerve cell adhesion molecule expression in squamous cell carcinoma of the head and neck: a predictor of propensity toward perineural spread. *Laryngoscope*. 1999 May;109(5):821-6. doi: 10.1097/00005537-199905000-00026. PMID: 10334238.

Mendelsohn AH, Kiagiadaki D, Lawson G, Remacle M. CO₂ laser cordectomy for glottic squamous cell carcinoma involving the anterior commissure: voice and oncologic outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Feb;272(2):413-8. doi: 10.1007/s00405-014-3368-9. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25351502.

Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1786-92. doi: 10.1002/cncr.20181. PMID: 15112257.

Mo HL, Li J, Yang X, Zhang F, Xiong JW, Yang ZL et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2017 Feb;32(2):461-467. doi: 10.1007/s10103-016-2103-8. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27966051.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), version 1. 2021. Disponible en URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Ni XG, He S, Xu ZG, Gao L, Lu N, Yuan Z et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol*. 2011 Mar;125(3):288-96. doi: 10.1017/S0022215110002033. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21054921.

Nowińska K, Ciesielska U, Podhorska-Okołów M, Dzięgiel P. The role of human papillomavirus in oncogenic transformation and its contribution to the etiology of precancerous lesions and cancer of the larynx: A review. *Adv Clin Exp Med*. 2017 May-Jun;26(3):539-547. doi: 10.17219/acem/67461. PMID: 28791831.

Olsen KD, Caruso M, Foote RL, Stanley RJ, Lewis JE, Buskirk SJ et al. Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994 Dec;120(12):1370-4. doi: 10.1001/archotol.1994.01880360066012. PMID: 7980903.

Panwar A, Lindau R 3rd, Wieland A. Management of premalignant lesions of the larynx. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Sep;13(9):1045-51. doi: 10.1586/14737140.2013.829643. PMID: 24053203.

Patel PR, Salama JK. Reirradiation for recurrent head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012 Sep;12(9):1177-89. doi: 10.1586/era.12.97. PMID: 23098118.

Peeters AJ, van Gogh CD, Goor KM, Verdonck-de Leeuw IM, Langendijk JA, Mahieu HF. Health status and voice outcome after treatment for T1a glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004 Nov;261(10):534-40. doi: 10.1007/s00405-003-0697-5. Epub 2004 Jan 9. PMID: 14714128.

Peng Z. Current status of gendicine in China: recombinant human Ad-p53 agent for treatment of cancers. *Hum Gene Ther.* 2005 Sep;16(9):1016-27. doi: 10.1089/hum.2005.16.1016. PMID: 16149900.

Pera E, Moreno A, Galindo L. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. A multifactorial study of 416 cases. *Cancer.* 1986 Aug 15;58(4):928-34. doi: 10.1002/1097-0142(19860815)58:4<928::aid-cnrcr2820580421>3.0.co;2-j. PMID: 3719558.

Pérez Ortín, Polo López, Fragola Arnau. Tumores malignos de la laringe [en línea]. En: Libro virtual de ORL. Madrid: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervico-Facial, 2009. www.seorl.net

Piazza C, Del Bon F, Peretti G, Nicolai P. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Dec;20(6):472-6. doi: 10.1097/MOO.0b013e32835908ac. PMID: 23000733.

Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA.* 2004 May 26;291(20):2441-7. doi: 10.1001/jama.291.20.2441. PMID: 15161894.

Raphael LJ, Borden GJ, Harris KS. Speech science primer: physiology, acoustics, and perception of speech. 6th ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 333 p.

Remacle M, Hantzakos A, Eckel H, Evrard AS, Bradley PJ, Chevalier D, et al. Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Jul;266(7):993-8. doi: 10.1007/s00405-008-0901-8. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19130072.

Remmelts AJ, Hoebers FJP, Klop WMC, Balm AJM, Hamming-Vrieze O, van den Brekel MWM. Evaluation of lasersurgery and radiotherapy as treatment modalities in early stage laryngeal carcinoma: tumour outcome and quality of voice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* julio de 2013;270(7):2079-87.

Resnick JM, Uhlman D, Niehans GA, Gapany M, Adams G, Knapp D et al. Cervical lymph node status and survival in laryngeal carcinoma: prognostic factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995 Sep;104(9 Pt 1):685-94. doi: 10.1177/000348949510400903. PMID: 7661516.

Reyt É, Righini C. Adénopathies cervicales. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie; 1999.

Rouvière H, Delmas A; Anatomía Humana Descriptiva, Topográfica y Funcional. Tomo 1: cabeza y cuello. 11^a Ed. Barcelona: Masson; 2005.

Rovirosa A, Biete A. Considering quality of voice in early vocal cord carcinoma. *Radiother Oncol.* 2000 Aug;56(2):271-2. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00201-2. PMID: 11203104.

Rovirosa A, Martínez-Celdrán E, Ortega A, Ascaso C, Abellana R, Velasco M et al. Acoustic analysis after radiotherapy in T1 vocal cord carcinoma: a new approach to the analysis of voice quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Apr 1;47(1):73-9. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00524-6. PMID: 10758307.

Rubin Grandis J, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 1996 Sep 15;78(6):1284-92. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1284::AID-CNCR17>3.0.CO;2-X. PMID: 8826952.

Sánchez Barrueco A, González Galán F, Lora Pablos D, Villacampa Aubá JM, Ballestín Carcavilla C, Cenjor Español C et al. HPV in Larynx Squamous Cell Carcinoma: New Serotypes and Survival Study within 10-Year Follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Apr;156(4):677-682. doi: 10.1177/0194599817695545. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28322111.

Scheel A, Bellile E, McHugh JB, Walline HM, Prince ME, Urba S et al. Classification of TP53 mutations and HPV predict survival in advanced larynx cancer. *Laryngoscope.* 2016 Sep;126(9):E292-9. doi: 10.1002/lary.25915. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27345657; PMCID: PMC5002993.

Shah J, Patel S. Laringe y tráquea. En: Shah J, director y coordinador general. *Cirugía y Oncología de Cabeza y Cuello.* 3^a ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2004. p. 267-353.

Shaughnessy JN, Farghaly H, Wilson L, Redman R, Potts K, Bumpous J et al. HPV: a factor in organ preservation for locally advanced larynx and hypopharynx cancer? *Am J Otolaryngol.* 2014 Jan-Feb;35(1):19-24. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.08.006. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24119488.

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.

Shoffel-Havakuk H, O'Dell K, Johns MM 3rd, Reder L, Popova M, Halperin D et al. The rising rate of nonsmokers among laryngeal carcinoma patients: Are we facing a new disease? *Laryngoscope.* 2020 Mar;130(3):E108-E115. doi: 10.1002/lary.28067. Epub 2019 May 15. PMID: 31090946.

Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope.* 1986 Oct;96(10):1145-8. doi: 10.1288/00005537-198610000-00015. PMID: 3762289.

Suárez Nieto C, Gil-Garcedo LM, Marco J. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, tomo IV: Cirugía oncológica de cabeza y cuello y de la base del cráneo.* 2^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2009.

Szyfter K, Szmeja Z, Szyfter W, Hemminki K, Banaszewski J, Jaskuła-Sztul R et al. Molecular and cellular alterations in tobacco smoke-associated larynx cancer. *Mutat Res.* 1999 Sep 30;445(2):259-74. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00131-x. PMID: 10575435.

Taylor SM, Kerr P, Fung K, Aneeshkumar MK, Wilke D, Jiang Y, et al. Treatment of T1b glottic SCC: laser vs. radiation- a Canadian multicenter study. *J of Otolaryngol - Head & Neck Surg.* diciembre de 2013;42(1):22.

Tulli M, Re M, Bondi S, Ferrante L, Dajko M, Giordano L, et al. The prognostic value of anterior commissure involvement in T1 glottic cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope.* 13 de noviembre de 2019;lary.28395.

Van Dyke T. p53 and tumor suppression. *N Engl J Med.* 2007 Jan 4;356(1):79-81. doi: 10.1056/NEJMcb066301. PMID: 17202460.

Van Imhoff LC, Kranenburg GG, Macco S, Nijman NL, van Overbeeke EJ, Wegner I et al. Prognostic value of continued smoking on survival and recurrence rates in patients with head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E2214-20. doi: 10.1002/hed.24082. Epub 2015 Jul 30. PMID: 25900211.

Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D et al. A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Mar 1;100(3):595-605. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.017. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28899556; PMCID: PMC7418052.

- Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res.* 2000 Jan 15;60(2):203-12. PMID: 10667560.
- Villagómez-Ortíz VJ, Paz-Delgadillo DE, Marino-Martínez I, Ceseñas-Falcón LÁ, Sandoval-de la Fuente A, Reyes-Escobedo A. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cir Cir.* 2016 Sep-Oct;84(5):363-8. doi: 10.1016/j.circir.2016.01.006. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27032466.
- Vincent RG, Marchetta F. The relationship of the use of tobacco and alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx or larynx. *Am J Surg.* 1963 Sep; 106:501-5. doi: 10.1016/0002-9610(63)90137-5. PMID: 14062955.
- 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.* 2014 Dec 12;2014(12):CD002027. doi: 10.1002/14651858.CD002027.pub2. PMID: 25503538; PMCID: PMC6599864.
- Wiernik G, Millard PR, Haybittle JL. The predictive value of histological classification into degrees of differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx compared with the survival of patients. *Histopathology.* 1991 Nov;19(5):411-7. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00230.x. PMID: 1757080.
- Woisard-Bassols V. Bilan clinique de la voix. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie; 2000.
- Wolber P, Schwarz D, Stange T, Ortmann M, Balk M, Anagiotos A, et al. Surgical Treatment for Early Stage Glottic Carcinoma with Involvement of the Anterior Commissure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* febrero de 2018;158(2):295-302.
- Yeung DC, Vlantis AC, Wong EW, Tong MC, Chan JY. A meta-analysis of narrow-band imaging for the diagnosis of primary nasopharyngeal carcinoma. *F1000Res.* 2018 Jun 18; 7:759. doi: 10.12688/f1000research.15183.1. PMID: 30026934; PMCID: PMC6039959.
- Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Onerci M, Gürsel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol.* 1998 Mar-Apr;19(2):83-8. doi: 10.1016/s0196-0709(98)90100-4. PMID: 9550437.
- Zhang D, Zhou J, Chen B, Zhou L, Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2014 Oct;134(10):982-9. doi: 10.3109/00016489.2014.927592. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25131391.
- Zhang HK, Liu HG. Is severe dysplasia the same lesion as carcinoma in situ? 10-Year follow-up of laryngeal precancerous lesions. *Acta Otolaryngol.* 2012 Mar;132(3):325-8. doi: 10.3109/00016489.2011.642812. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22229875.
- Zolkind P, Lee JJ, Jackson RS, Pipkorn P, Massa ST. Untreated head and neck cancer: Natural history and associated factors. *Head Neck.* 2021 Jan;43(1):89-97. doi: 10.1002/hed.26460. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32914515.

9 Anexos.

Anexo 1. Certificado CEICA

Anexo 2. Lois-Ortega Y, García-Curdi F, Sebastián-Cortés JM, et al. Radiotherapy versus laser microsurgery in the treatment of early glottic cancer. *Acta Otolaryngol*. 2020; 140:954–958.

Anexo 3. Lois-Ortega Y, García-Curdi F, Vallés-Varela et al. Survival study in early stages of glottis cancer, stratified by treatment. *Acta Otolaryngol*. 2022; 0:1-7.

Doi: 10.1080/00016489.2022.2110613.

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 24/07/2019, Acta Nº 14/2019 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Radioterapia frente a microcirugía láser CO2 en el tratamiento del cáncer de glotis en estadios iniciales. Estudio de supervivencia.

Alumna: Yolanda Lois Ortega

Directores: Héctor Vallés Varela y Javier Santabárbara Serrano

Versión protocolo: V1 (20 de mayo de 2019), presentado en julio 2019

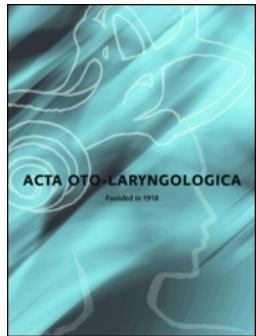
2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para la utilización de los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



Radiotherapy versus laser microsurgery in the treatment of early glottic cancer

Yolanda Lois-Ortega , Fernando García-Curdi , José Miguel Sebastián-Cortés , Félix De Miguel-García , Héctor Vallés-Varela & Ana Muniesa-del Campo

To cite this article: Yolanda Lois-Ortega , Fernando García-Curdi , José Miguel Sebastián-Cortés , Félix De Miguel-García , Héctor Vallés-Varela & Ana Muniesa-del Campo (2020): Radiotherapy versus laser microsurgery in the treatment of early glottic cancer, *Acta Oto-Laryngologica*, DOI: [10.1080/00016489.2020.1788723](https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1788723)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1788723>



Published online: 17 Jul 2020.



Submit your article to this journal



Article views: 10



View related articles



View Crossmark data

RESEARCH ARTICLE



Radiotherapy versus laser microsurgery in the treatment of early glottic cancer

Yolanda Lois-Ortega^a , Fernando García-Curdi^a , José Miguel Sebastián-Cortés^b , Félix De Miguel-García^c , Héctor Vallés-Varela^b  and Ana Muniesa-del Campo^d 

^aDepartment of Otorhinolaryngology, Santa Bárbara Hospital, Soria, Spain; ^bDepartment of Otorhinolaryngology, Lozano Blesa University Clinical Hospital, Zaragoza, Spain; ^cDepartment of Otorhinolaryngology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; ^dFaculty of Veterinary Sciences, Department of Animal Pathology, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

ABSTRACT

Background: Glottic squamous cell carcinoma (SCC) in stages I or II can be treated by transoral CO₂ laser microsurgery (TLM) or exclusive radiotherapy (RT).

Objectives: To compare the oncological results of patients treated with TLM, to those treated with RT, in a tertiary hospital.

Material and methods: Data from patients diagnosed with glottic SCC in stages I and II between 2004 and 2018 were analyzed. Response to treatment was studied in terms of recurrence, local control and laryngeal preservation.

Results: Of 164 patients, 63.41% received treatment with TLM and 36.58% with RT. 26.21% presented a recurrence or progression of the tumor. Both treatments obtained good local control rates (84.15% in the case of TLM and 89.6% in the case of RT) and no significant association was found between tumor recurrence and type of treatment, nor with the involvement of the anterior commissure. However, treatment with RT obtained worse laryngeal preservation rate compared to TLM (81.6% and 100% respectively) ($p < .001$).

Conclusions and significance: Both treatments obtained good oncological results. There were no significant differences regarding local control. However, TLM obtained a better laryngeal preservation rate. The involvement of the anterior commissure was not a poor prognosis factor for tumor recurrence.

ARTICLE HISTORY

Received 13 May 2020

Accepted 20 June 2020

KEYWORDS

Squamous cell carcinoma; glottis; transoral laser microsurgery; recurrence; local control; laryngeal preservation

Introduction

SCC of the larynx is the most common malignant tumor of the head and neck. It is estimated that in 2018 there were approximately 39,900 new cases of laryngeal cancer in Europe, to which 19,600 deaths were attributed [1,2]. Approximately 50% of laryngeal cancer is located in the glottis, where it causes early dysphonia; in the diagnosis, most patients with SCC of the glottis are in the initial stages of the disease (I or II), without metastases in regional lymph nodes (N0) or distant (M0); in fact, the incidence of clinically positive lymph nodes is almost 0% for T1 tumors and less than 2% for T2. When diagnosed early and treated early, the prognosis is excellent, and complete healing can often be achieved [3].

Currently, the main treatment options for early glottis SCC (stages I or II) are exclusive RT or surgery, both as a single treatment; TLM is the most widely used surgical technique and it has replaced the open techniques that were previously performed. It is currently accepted that both treatment modalities (RT and TLM) offer similar oncological results and it is indicated in different treatment guides like NCCN guidelines [4], since there is no evidence that one treatment is more effective than the other [3,5]. In

any case, no randomized clinical trials have been published to date, and there are retrospective studies with results both in favor of one treatment and the other; therefore, the choice of treatment remains a controversial issue and usually the decision depends on the team's experience and preferences of the patient. In our institution, each specific case is presented in the Head and Neck Tumor Committee, made up of specialists in otorhinolaryngology, medical oncology, radiation oncology, pathology and radiology. Usually the first treatment option for patients with SCC of glottis in stages I or II in our hospital is TLM. If the patient has comorbidities that poses a high surgical risk and contraindicate undergoing general anesthesia, or an anatomy that hinders the performance of the surgical intervention (neck stiffness or difficult access to the larynx), treatment with RT is chosen.

The objective of this study is to know and compare the oncological results in the early stage of glottic cancer, after RT or TLM as a treatment, in patients diagnosed and treated in a tertiary hospital.

Material and methods

For this study, patients diagnosed with SCC of glottis in initial stages I and II (T1 or T2, N0 M0) were identified, who

received treatment for the disease at the Lozano Blesa University Clinical Hospital in Zaragoza either by TLM or RT, in the period between 2004 and 2018. The TNM system of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) was applied for staging.

Patients with laryngeal cancer in advanced stages, location other than glottis, or whose histological diagnosis was different from SCC were excluded. Patients with a history of head and neck cancer or other synchronous malignancies, patients treated with partial external surgery, and those who received treatment at other centers were also excluded.

The data was collected from hospital medical records; a total of 206 medical records of patients with SCC of the larynx located in the glottis were reviewed, of which 42 subjects were rejected because they did not meet the inclusion criteria in the study. So, a sample of 164 patients was finally obtained. The variables collected included sociodemographic, toxic and clinicopathological data, data related to treatment and the evolution of the disease. The degree of alcohol consumption was determined by the Marconi classification, which distinguishes between abstinent, occasional drinker, moderate drinker, heavy drinker and pathological drinker.

The choice of the indicated treatment was carried out on the Head and Neck Tumor Committee based on the characteristics and preferences of the patient. The patients who received RT treatment were treated by means of a linear electron accelerator, externally, in three fields, with a radiation dose between 63 and 65 Gy, and a fractionation of 200–225 cGy/session, completing the treatment with 28–32 sessions. The patients who received surgical treatment underwent surgery using TLM, performing different types of CO₂ laser cortectomy depending on the size and tumor extension.

Once treatment is started, the patient is closely monitored in a multidisciplinary way, through clinical examination and radiological study depending on the evolution of the disease. After finishing the treatment, periodic reviews are scheduled during the first year of follow-up. Later, the reviews are distanced and an annual examination is performed with cervical computed tomography and chest radiography. Given the suspicion of possible tumor recurrence, specific radiological tests are requested and biopsies of the lesion are performed if deemed necessary.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS version 19.0 for Windows. Regarding the descriptive analysis, the qualitative variables were described with their distribution of absolute and relative frequencies, while the quantitative variables were summarized in their mean, median, standard deviation, the 25th percentiles (P25 = first quartile) and 75 (P75 = third quartile), and range (minimum and maximum). In the inferential analysis, the association of two qualitative variables with the Pearson Chi-square test (χ^2) was evaluated, and in the event that more than 20% of the expected values were less than 5, the exact test of Fisher (F) was used as an alternative test for $2\chi^2$ tables, or the Likelihood Ratio test (LR) for the rest of cases. In the case of the mean comparison analysis, the Student's t test was

used for independent samples. Values of $p < .050$ were considered statistically significant.

Results

After reviewing 206 medical records, 164 patients were selected for the study; 14 patients were discarded because they had an advanced stage of cancer at diagnosis (10 patients were in stage III, and 4 patients were in stage IV), 11 patients with SCC of the larynx located in a place other than the glottis (all of them with SCC located in supraglottis) were also discarded, 5 patients with a histological diagnosis other than SCC, 4 patients for being treated by partial external surgery, 2 patients in whom indicated treatment was not completed due to significant comorbidities, 3 patients in whom insufficient data were found for the study and finally 3 patients were excluded due to a follow-up at another center. With all this, a sample was finally obtained of 164 patients with SCC of the larynx located in glottis in stages I or II, of which 153 (93.3%) were men and 11 (6.7%) women. The mean age at diagnosis of the disease was 64.24 years for men and 59.31 for women, without finding significant differences in the mean age at diagnosis when stratifying by the sex variable ($p = .151$) using the Student's t test for independent samples.

When analyzing the toxic habits of the patients in the sample, it was found that 68.3% were smokers (69.3% of men and 54.6% of women). Regarding alcohol consumption, none of the study patients had pathological consumption, but 30.5% were moderate or heavy drinkers (Table 1).

Regarding tumor extension, most of the patients (78.7%) were in stage I of the disease, compared to 21.3% who were in stage II; in 74.39% of patients the tumor was limited to a single vocal cord, in 9.14% the tumor was located on both vocal cords, and in 16.4% of cases the tumor affected the anterior commissure, regardless of the location in one or both vocal cords (Table 1).

Of the total sample, 104 patients (63.41%) received treatment with TLM and 60 (36.58%) with RT (Table 1).

When studying these variables stratified according to the sex variable, no statistically significant differences were found in any of them, in toxic habits (alcohol $p = .302$ LR and tobacco $p = .175$ F), in the tumor stage (I and II) ($p = .460$ F), in the location of the tumor ($p = .761$ LR), although we can say that there is a certain trend in the primary treatment received ($p = .057$ F), since only 9.09% of women received RT compared to 38.58% of men (Table 1).

However, when studying the relationship between toxic habits, a statistically significant association was found between alcohol and tobacco consumption ($p = .002 \chi^2$) (Table 2).

Regarding the evolution of the disease after treatment, 43 patients (26.21%) presented a recurrence or progression of the tumor, of which 26 (60.5%) had been treated with TLM, and 17 (39.5%) with RT. This indicates that both treatments achieved good local control of the disease (84.15% in the case of TLM and 89.6% in the case of RT). Of the 43 patients suffering from tumor recurrence or progression, 41

Table 1. Frequencies of toxic habits, tumor stage, tumor location and type of primary treatment stratified by sex.

	Men (n = 153)	Women (n = 11)	Total (n = 164)	Sig.
Tobacco consumption				0.302 ^{LR}
None	47 (30.72%)	5 (45.45%)	52 (31.71%)	
<16 cigarettes/day	64 (41.83%)	5 (45.45%)	69 (42.07%)	
≥16 cigarettes/day	42 (27.45%)	1 (9.09%)	43 (26.22%)	
Alcohol consumption				0.175 ^F
Abstinent or occasional drinker	104 (67.97%)	10 (90.91%)	114 (69.51%)	
Moderate or heavy drinker	49 (32.03%)	1 (9.09%)	50 (30.49%)	
Tumor stage				0.460 ^F
I	119 (77.8%)	10 (90.9%)	129 (78.7%)	
II	34 (22.2%)	1 (9.1%)	35 (21.3%)	
Tumor location				0.761 ^{LR}
One vocal cord	113 (73.9%)	9 (81.8%)	122 (74.39%)	
Two vocal cords	14 (9.1%)	1 (9.1%)	15 (9.14%)	
Anterior commissure involvement	26 (17.0%)	1 (9.1%)	27 (16.46%)	
Primary treatment				0.057 ^F
TLM	94 (61.44%)	10 (90.91%)	104 (64.41%)	
RT	59 (38.56%)	1 (9.09%)	60 (36.58%)	

Statistical significance: LR: likelihood ratio, F: Fisher's exact test.

Table 2. Association between alcohol consumption and tobacco consumption variables ($p = .002 \times 2$).

		Tobacco consumption			Total
		None	<16 Cigarettes/day	≥16 Cigarettes/day	
Alcohol consumption	Abstinent or occasional drinker	86.5% (45)	66.7% (46)	53.5% (23)	69.5% (114)
	Moderate or heavy drinker	13.5% (7)	33.3% (23)	46.5% (20)	30.5% (50)
	Total	52	69	43	164

Table 3. Association between tumor stage, tumor location, rescue treatment and type of primary treatment variables.

Primary treatment	TLM (n = 104)	RT (n = 60)	Total (n = 164)	Sig.
Tumor stage				
I	95 (73.64%)	34 (26.35%)	129	<0.001 ^{×2}
II	9 (25.71)	26 (74.28%)	35	
Tumor location				
Unaffected anterior commissure	97 (70.8%)	40 (29.19%)	137	<0.001 ^{×2}
Affected anterior commissure	7 (25.92%)	20 (74.07%)	27	
Rescue treatment				
None	78 (63.4%)	45 (36.6%)	123	<0.001 ^{LR}
RT	14 (100%)	0 (0%)	14	
CHT + RT	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6	
Cordectomy	7 (70%)	3 (30%)	10	
Total laryngectomy	0 (0%)	11 (100%)	11	

Statistical significance: LR: likelihood ratio, χ^2 : Chi-square test.

received rescue treatment: 14 patients were treated with RT, 6 patients with concomitant Chemotherapy (CHT) and RT, 10 patients underwent TLM and 11 patients required total laryngectomy.

No statistically significant associations were found between the stage of the disease and toxic habits ($p = .105 \chi^2$ in the case of tobacco and $p = .781 \chi^2$ for alcohol), but an association was observed between the stage and the treatment performed (Table 3), in which the majority of the patients who were in stage I of the disease were treated with TLM (73.64%), and 74.28% of the patients who were in stage II were treated with RT ($p < .001 \chi^2$).

There was also no relationship between tumor location (one vocal cord, two vocal cords, involvement of the anterior commissure) and toxic habits ($p = .349$ LR in the case of tobacco and $p = .901 \chi^2$ for alcohol); however, a statistically significant association was found between involvement of the anterior commissure and the type of primary treatment ($p < .001 \chi^2$), since most of the cases in which the tumor affected the anterior commissure were treated using RT (Table 3).

In addition, the possible relationship of tumor recurrence or progression with the sex of the patients was studied, without finding any statistically significant association ($p = .291$ F). Neither was a significant association found between the recurrence or progression of the disease and toxic habits ($p = .868 \chi^2$ in the case of tobacco, and $p = .731 \chi^2$ for alcohol). Likewise, statistical significance was not reached in the association between disease recurrence or progression and stage ($p = .098 \chi^2$), tumor location ($p = .420 \chi^2$), involvement of the anterior commissure ($p = .605 \chi^2$), nor with the type of treatment performed ($p = .640 \chi^2$).

Finally, a statistically significant association was found between primary treatment and rescue treatment ($p < .001$ LR), since all the patients in the sample who required total laryngectomy as rescue treatment after recurrence of their disease had received RT as primary treatment (Table 3); therefore, in this study, treatment with RT obtained a laryngeal preservation of 81.6%, unlike treatment with TLM, which obtained 100%. Although no statistically significant associations were found between the stage and

the type of rescue treatment ($p=.104\text{LR}$), it was observed that 17% of stage II patients required a total laryngectomy, unlike stage I patients, who only required a total laryngectomy in 3.9% of cases ($p=.013\text{F}$), finding statistically significant differences here therefore, between the need to perform a total laryngectomy according to the stage of the tumor.

Discussion

The sociodemographic characteristics and toxic habits of the patients in this study are in agreement with the published literature on SCC of the larynx. The mean age at diagnosis was 63.9 years and there is a male predominance, with a male: female ratio of 13.9: 1; these results are similar to those obtained in analogous comparative studies [6–10]. Likewise, we observed the relationship between the onset of laryngeal cancer and tobacco use, since 68.3% of the patients included in the study were smokers at the time of diagnosis, or had been in the previous 10 years, as occurs in the studies by Alkan et al. [7] and Chung et al. [8], in which a large percentage of the patients in the respective studies were smokers. A positive association was found between tobacco and alcohol consumption, in which it was found that those patients who consumed more than one pack of tobacco per day also had a higher consumption of alcohol ($p=.002\chi^2$).

Regarding the clinical characteristics, most of the patients (78.7%) were in stage I of the disease, which indicates that the diagnosis was made early, as is usual in the SCC of glottis. Furthermore, in 74.39% of patients the tumor was limited to a single vocal cord, which coincides with the usual presentation of this type of tumor.

The group of patients treated with TLM is greater than that of those treated with RT (63.4% vs. 36.58%). In this regard, the patients were not randomly assigned to the treatment groups, but the treatment that the clinical team considered most appropriate in each case was indicated, which may influence the results. This imbalance between the number of patients in the treatment groups occurs in other similar studies, with the difference that in most of these the group of patients treated with RT is greater [6–10].

The larger the tumor, the more difficult it is to resect it surgically, this influences the indication for treatment and assumes that in larger tumors, radical RT is more frequently chosen; For this reason, 74.28% of the study patients who were in stage II were treated with RT. Something similar occurs with the location of the tumor, since tumors located in the anterior commissure offer an added difficulty to resection, as it is sometimes an area of difficult access in laryngoscopy and therefore it is difficult to influence it with the laser and perform a resection with safety margins. For this reason, the study shows that in 74.07% of patients whose tumor is located in the anterior commissure, treatment with RT is indicated. Alkan et al. [7] demonstrated in a comparative study that RT achieves better local control in tumors that affect the anterior commissure, compared to TLM. It has recently been accepted that tumors that affect the anterior commissure have a greater probability of tumor

progression or recurrence due to the characteristics of this area, which facilitate the spread of cancer cells as the cartilage barrier is weaker in this location. This concept agrees with studies such as the meta-analysis of Tulli et al. [11] where it is observed that the involvement of the anterior commissure negatively influences local tumor control, and other comparative studies such as those of Hakeem et al. [12] and Wolber et al. [13], which also obtain higher recurrence rates when the anterior commissure is affected. However, in this study, no relationship was found between the involvement of the anterior commissure and the recurrence or progression of the disease ($p=.605\chi^2$).

26% of the patients in the study presented tumor recurrence or progression, of which 60.5% had been treated with TLM and 39.5% with RT, however, no statistically significant association was found between the treatment performed and tumor recurrence or progression ($p=.640\chi^2$). Both treatments offer good local control of the disease (84.15% in the case of TLM and 89.6% in the case of RT). On the other hand, a relationship with statistical significance was demonstrated between primary treatment with RT and total laryngectomy as rescue treatment in patients who suffered recurrence or progression of their disease. Specifically, RT treatment in this study obtained 81.6% laryngeal preservation, unlike treatment with TLM, which obtained 100% ($p<.001\text{LR}$). Compared with our results, there are previous studies that obtain better oncological results with RT compared to TLM, such as the publications by Chung et al. [8] and Shelan et al. [9].

However, numerous systematic reviews [5,14–16] and meta-analysis [17–19] agree that there are no differences between both treatments with respect to local control, but treatment with TLM achieves better laryngeal preservation rates. Guimarães et al. [19] performed a meta-analysis in 2018 in which they analyzed 23 studies and compared the oncological and functional results of TLM with respect to RT as treatment options for Tis/T1a glottic cancer; the study includes data related to voice quality after treatment using objective and subjective variables, resulting in a higher specific survival and lower risk of total laryngectomy in patients treated with TLM compared to those treated with RT; Furthermore, detection of local recurrence was earlier after treatment with TLM than with RT. However, perceptual vocal quality (maximum phonation time) was higher after RT treatment.

In this study we have found some limitations, among them the lack of randomness in the assignment of treatment to patients, since treatment is indicated based on the experience of the clinical team, the characteristics of the patient and the characteristics of the tumor. Specifically, T2 tumors and those with involvement of the anterior commissure were mostly treated with RT, due to the added difficulty for surgical resection, which may influence the results. Ethically, it is difficult to carry out a randomized study, so this limitation is common in similar studies [6–8]. Another weakness of this study is the lack of information about the quality of life and vocal quality of patients after treatment with RT or TLM, as well as the economic cost of each treatment. Both

aspects are important considering that most of the previous publications agree that none of the therapeutic options obtain better oncological results, and can guide the choice of treatment. On the other hand, this study presents a larger sample size compared to other studies with comparable characteristics [6,7], and the response to treatment is also analyzed according to the involvement of the anterior commissure, which is not routinely specified in comparative studies [6–8,10,20].

Conclusion

According to our results, tumor extension to the anterior commissure does not influence the evolution of the disease and does not imply an increased risk of recurrence or progression of the tumor. Both the single treatment with RT and with TLM obtained good local control rates in the SCC of glottis in stages I and II, and there are no differences between the two primary treatments in terms of disease recurrence or progression. However, we consider treatment with TLM to be the choice, since patients may benefit from a higher laryngeal preservation rate than with RT, which also means more rescue options in case of recurrence.

Disclosure statement

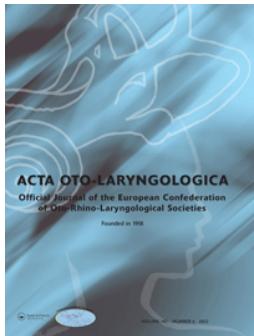
No potential conflict of interest was reported by the author(s).

ORCID

Yolanda Lois-Ortega  <http://orcid.org/0000-0002-1804-0866>
 Fernando García-Curdi  <http://orcid.org/0000-0002-1257-7910>
 José Miguel Sebastián-Cortés  <http://orcid.org/0000-0002-5146-7976>
 Félix De Miguel-García  <http://orcid.org/0000-0002-4322-0180>
 Héctor Vallés-Varela  <http://orcid.org/0000-0002-3172-1148>
 Ana Muniesa-del Campo  <http://orcid.org/0000-0003-3074-5778>

References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6):394–424.
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer. 2018;103:356–387.
- [3] Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). Clin Transl Oncol. 2018;20(1):75–83.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (Version 2.2018). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- [5] Warner L, Chudasama J, Kelly CG, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. Cochrane ENT Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014 [cited 2020 Jun 6]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002027.pub2>
- [6] De Santis RJ, Poon I, Lee J, et al. 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. 2016;45(1):42.
- [7] Alkan U, Nachalon Y, Shkedy Y, et al. T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement: radiotherapy versus transoral laser microsurgery: Radiotherapy vs transoral laser microsurgery for SCC of the glottis. Head Neck. 2017;39(6):1101–1105.
- [8] Chung SY, Kim KH, Keum KC, et al. Radiotherapy versus corpectomy in the management of early glottic cancer. Cancer Res Treat. 2018;50(1):156–163.
- [9] Shelan M, Anschuetz L, Schubert AD, et al. T1–2 glottic cancer treated with radiotherapy and/or surgery. Strahlenther Onkol. 2017;193(12):995–1004.
- [10] Remmelts AJ, Hoebers FJP, Klop WMC, et al. Evaluation of lasersurgery and radiotherapy as treatment modalities in early stage laryngeal carcinoma: tumour outcome and quality of voice. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(7):2079–2087.
- [11] Tulli M, Re M, Bondi S, et al. The prognostic value of anterior commissure involvement in T1 glottic cancer: a systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2019; lary.28395 (published online ahead of print).
- [12] Hakeem AH, Tubachi J, Pradhan SA. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO₂ laser microsurgery: significance of AC in Glottic CA TOLMS. Laryngoscope. 2013;123(8):1912–1917.
- [13] Wolber P, Schwarz D, Stange T, et al. Surgical treatment for early stage glottic carcinoma with involvement of the anterior commissure. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;158(2):295–302.
- [14] Hendriksma M, Heijnen BJ, Sjögren EV. Oncologic and functional outcomes of patients treated with transoral CO₂ laser microsurgery or radiotherapy for T2 glottic carcinoma: a systematic review of the literature. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;26(2):84–93.
- [15] 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. 2017;42(3):629–636.
- [16] Sjögren E. Transoral laser microsurgery in early glottic lesions. Curr Otorhinolaryngol Rep. 2017;5(1):56–68.
- [17] Mo H-L, Li J, Yang X, et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci. 2017;32(2):461–467.
- [18] Huang G, Luo M, Zhang J, et al. Laser surgery versus radiotherapy for T1a glottic carcinoma: a meta-analysis of oncologic outcomes. Acta Otolaryngol. 2017;137(11):1204–1209.
- [19] Guimaraes AV, Dedivitis RA, Matos LL, et al. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018;8(1):11900.
- [20] Mahler V, Boysen M, Brøndbo K. Radiotherapy or CO₂ laser surgery as treatment of T(1a) glottic carcinoma? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010;267(5):743–750.



Survival study in early stages of glottis cancer, stratified by treatment

Yolanda Lois-Ortega, Fernando García-Curdi, Héctor Vallés-Varela & Ana Muniesa-del Campo

To cite this article: Yolanda Lois-Ortega, Fernando García-Curdi, Héctor Vallés-Varela & Ana Muniesa-del Campo (2022): Survival study in early stages of glottis cancer, stratified by treatment, *Acta Oto-Laryngologica*, DOI: [10.1080/00016489.2022.2110613](https://doi.org/10.1080/00016489.2022.2110613)



Published online: 22 Aug 2022.



Submit your article to this journal 



View related articles 



View Crossmark data 

Survival study in early stages of glottis cancer, stratified by treatment

Yolanda Lois-Ortega^a , Fernando García-Curdi^a , Héctor Vallés-Varela^b  and Ana Muniesa-del Campo^c 

^aDepartment of Otorhinolaryngology, Obispo Polanco Hospital, Teruel, Spain; ^bDepartment of Otorhinolaryngology, Lozano Blesa University Clinical Hospital, Zaragoza, Spain; ^cFaculty of Veterinary Sciences, Department of Animal Pathology, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

ABSTRACT

Introduction: Squamous cell carcinoma (SCC) of the vocal cord in stages I or II can be treated with radiotherapy (RT) or transoral CO₂ laser microsurgery (TLM), with good oncological results.

Objectives: To study the survival of patients with SCC of the vocal cord in early stages, treated with RT or TLM, in a tertiary hospital.

Material and methods: Disease-free survival (DFS), specific survival (SS), and overall survival (OS) were studied in patients diagnosed with stage I and II SCC of the vocal cord, for a span of 10 years of follow-up, based on sociodemographic characteristics of the patient and the primary treatment (TLM or RT).

Results: Both treatments achieved good survival rates. However, long-term SS was greater in patients treated with TLM compared to those treated with RT (91.7% vs. 50%, respectively, $p = .001$). In addition, patients treated with TLM presented a higher OS in the short term than those treated with RT (99.0% vs. 89.1%, respectively, $p = .004$).

Conclusions and significance: Primary treatment with TLM obtained better results than RT in the survival of patients with SCC of the vocal cord in the early stages.

ARTICLE HISTORY

Received 23 April 2022

Revised 19 July 2022

Accepted 25 July 2022

KEYWORDS

Squamous cell carcinoma;
vocal cord; transoral laser
microsurgery; survival

Introduction

Treatment for early-stage vocal cord SCC is generally a single modality, with possible treatment options including open surgery, transoral microsurgery, and RT. Open surgery has been used for decades in the past but its use has decreased considerably due to the development of RT and advances in TLM. Both RT and TLM offer high and comparable cure rates [1,2]. However, there is no international consensus about which is the best treatment, so the choice of one or the other is complex and depends mainly on the characteristics of the tumor, the physical state of the patient and their preferences, as well as the experience of the doctor and the technical equipment of the hospital center. The benefits of TLM include precise control of tumor resection and the ability to repeat therapy, if necessary, unlike RT.

Given that no prospective randomized trials with sufficient sample size have been carried out to date, there is still insufficient scientific evidence to affirm that there one of the two treatments (TLM or RT) is superior in oncological or functional results, therefore, it is necessary to continue providing information through studies that argue and endorse one or the other technique. The main objective of this study is to determine the survival of patients with SCC of the glottis in early stages, treated either with RT or with TLM and to evaluate the differences between both treatments.

Material and methods

This study is based on the data from patients diagnosed with SCC located in the glottis in early stages 0, I, and II according to the 2016 American Joint Committee on Cancer TNM staging system (Tis, T1, or T2, without regional or distant metastases), who received treatment for their disease at Lozano Blesa University Clinical Hospital in Zaragoza, either through TLM or RT, both with radical intent, in the period between 2004 and 2018.

To carry out the study, sociodemographic and clinicopathological data of the patients were collected, as well as information related to the treatment and the evolution of the disease. This information was obtained from hospital medical records and patients with a previous history of head and neck cancer were excluded, as well as those patients in whom other synchronous tumors appeared in the head and neck area during the follow-up of the pathology studied.

The indicated treatment was chosen by assessing each particular case in a multidisciplinary Committee, which included specialists in Oncology, Otorhinolaryngology, Radiotherapy, Radiodiagnosis, and Pathology. TLM was generally the primary treatment of choice, and RT was indicated in cases in which surgery was not possible (due to comorbidity, or poor exposure of the larynx, among other reasons) or the patient refused it.

Those patients who were treated by TLM underwent different types of CO₂ laser cordectomy, depending on the size

and extent of the tumor, as considered by the surgical team. On the other hand, those who received RT were treated with a linear electron accelerator, with a radiation dose between 63 and 65 Gy and a conventional fractionation of 200–225 cGy per session, completing the treatment in approximately 30 sessions. Radiation doses and volume varied very little depending on tumor size since the area to be irradiated was small. In none of the cases was treatment performed on the ganglionic chains or on the salivary glands. After completing the primary treatment, clinical and radiological follow-up of the patient was carried out periodically.

The survival of the patients was studied from the time they completed the primary treatment until the last check-up in the Otorhinolaryngology consultation registered in the clinical history. For this, a survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, analyzing the variables independently to avoid bias. To evaluate differences between survival curves, the significance of the log-rank and Breslow statistics was calculated.

In this analysis the following parameters were calculated:

- Disease-free survival (DFS): time elapsed between the end of the primary treatment received by the patients (TLM or RT) and the detection of tumor recurrence.
- Overall survival (OS): time elapsed from the end of primary treatment to the patients death from any cause during follow-up.
- Specific survival (SS): time elapsed from the end of primary treatment to the death of the patient due to a cause related to the evolution of their laryngeal carcinoma.

Both DFS and OS were analyzed at cutoffs of 2, 5, and 10 years in the patient's follow-up, while the SS analysis was performed at 10 years of follow-up since deaths related to SCC of the glottis in early stages are observed in a small percentage during the first years of follow-up.

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS version 19.0 for the Windows program and values of $p < .050$ were considered statistically significant.

Results

After applying the exclusion criteria of the study, a sample of 164 patients with SCC of the larynx located in the glottis in stages 0, I, and II was formed. The description of the sample in terms of sex, age, toxic habits, and tumor location is detailed in a previously published study [3].

Prior to the survival study, a multifactorial analysis was performed in which a statistically significant association was found between the type of primary treatment and the anterior commissure involvement ($p < .001X^2$), since most of the cases in which the tumor affected the anterior commissure were treated by RT (74.1% of cases, compared to 25.9% who were treated with TLM). Similarly, an association was found between the type of primary treatment and the T classification, in which the majority of patients with Tis and T1a were treated by TLM (92.6% and 73.9%, respectively), while 80.0% of the T1b and 74.3% of the T2 were treated with RT ($p < .001X^2$). However, no other differences were found between patients treated with TLM and RT, therefore survival was not analyzed for both treatment groups separately when studying most of the parameters.

Patient survival was analyzed in terms of DFS, OS, and SS based on patient age at diagnosis, toxic habits, tumor location, tumor stage, and type of treatment received. Because only one female patient in the study had disease recurrence, the survival study was not stratified by gender.

Firstly, survival was studied in relation to the age of the patients, categorized into groups (<50 years, 50–70 years, and >70 years) and it was found that patients with older ages at diagnosis presented worse DFS and OS during follow-up, compared to younger patients.

Specifically, at 5 years of follow-up, patients older than 70 years at the time of diagnosis presented a lower DFS (43.3%) compared to the other age groups (50–70 years: 70.3% and <50 years: 76.9%) ($p = .005$). This difference is more notable after 10 years of follow-up, where the DFS of patients older than 70 years falls to 15.0%, compared to 28.9% in the 50–70 group, and 40.0% of patients under 50 years of age ($p = .044$) (Figure 1).

Regarding OS, at 5 years of follow-up, in the group of patients >70 years old, OS is 64.7%, compared to patients

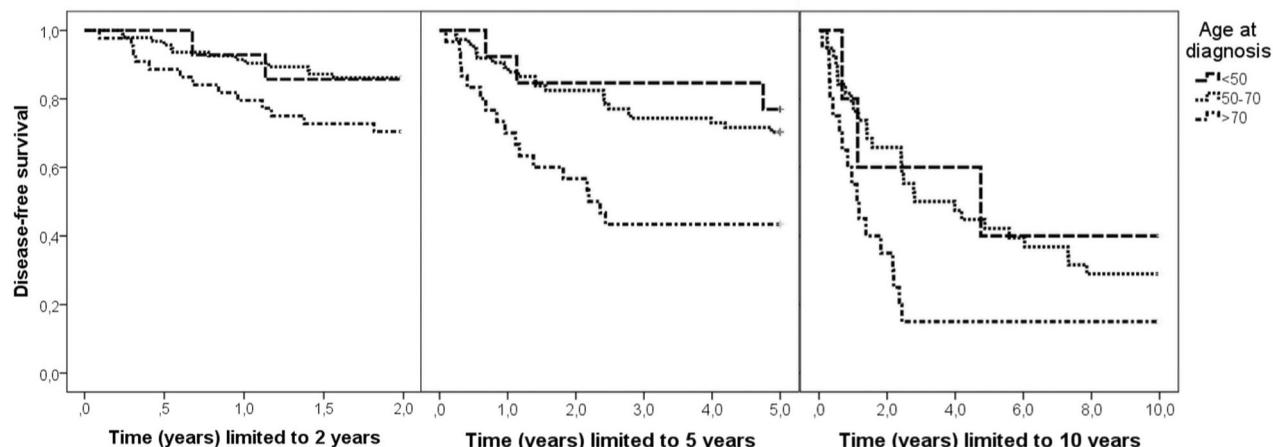


Figure 1. DFS stratified by age ranges at diagnosis of the disease.

aged between 50–70 years, and patients <50 years old, who had an OS of 91.5% and 100.0%, respectively ($p < .001$) (Figure 2).

On the other hand, no significant differences were found in SS between the different age groups.

When studying the survival of the patients according to their consumption of toxic substances, no significant differences were found in the DFS, OS or SS between the patients who consumed tobacco or alcohol and those who did not consume them, nor was there a relationship between survival and the amount of tobacco or alcohol consumed.

It was observed that those patients whose tumors were located in the anterior commissure presented a worse DFS than those patients whose tumors did not involve the anterior commissure. However, no statistically significant association was found.

Most of the patients presented tumors in stage I (T1N0M0), representing 62.2% of the sample, followed by 21.3% in stage II (T2N0M0), and 16.5% in stage 0 (TisN0M0).

Patients with T2 and T1b tumors at diagnosis presented worse DFS than those with T1a and Tis tumors, finding a statistically significant association (Figure 3). Specifically, at 2 years of follow-up, patients with T2 tumors had a DFS of

63.6%, compared to T1b tumors (90%), T1a tumors (83.7%) Tis tumors (95.7%) ($p = .010$). However, no relationship was found between T classification and OS or SS. After 5 years of follow-up, this difference is more notable, since the patients who presented T2 tumors had a DFS of 44.4%, compared to T1b tumors (44.4%), T1a tumors (68.3%) and Tis tumors (88.9%) ($p = .010$). However, no relationship was found between T classification and OS or SS.

Of the total sample, 104 patients (63.4%) received treatment with TLM and 60 patients (36.6%) with RT. The most performed type of corpectomy was type III corpectomy, which represents 43.3% of patients treated with TLM, followed by type IV corpectomy, which was performed in 36.5% of patients treated with TLM.

Of the 164 patients in the study, 38 died during the course of the disease, with an average age of 75.8 years. Of the deceased patients, 24 were treated with TLM and 14 with RT. Those patients treated with RT died an average of 1.1 years earlier than those treated with TLM, although this finding did not reach statistical significance.

When analyzing DFS according to the type of treatment received, it was observed that patients who received treatment with TLM had a higher DFS than those treated with RT (Figure 4). in more detail, at 2, 5 and 10 years of follow-

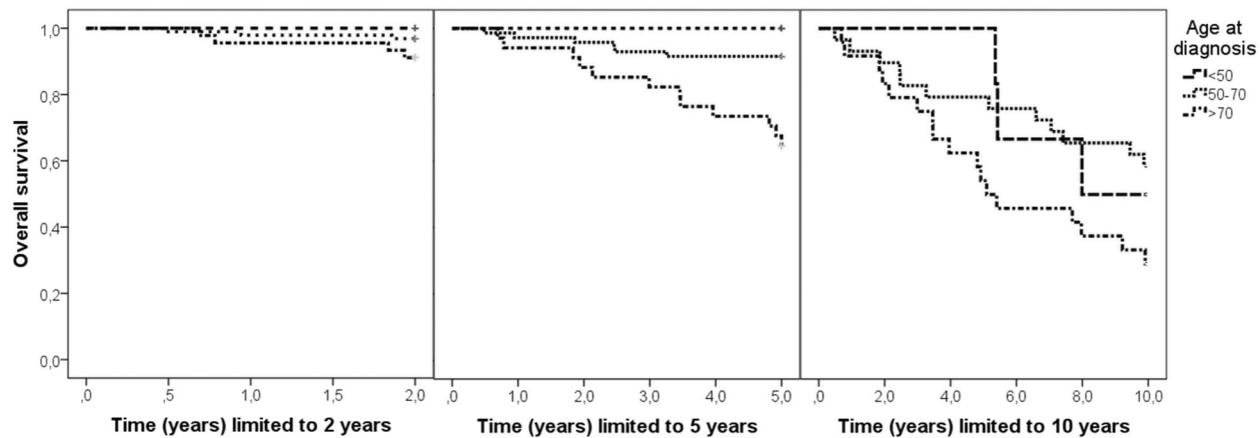


Figure 2. OS stratified by age ranges at diagnosis of the disease.

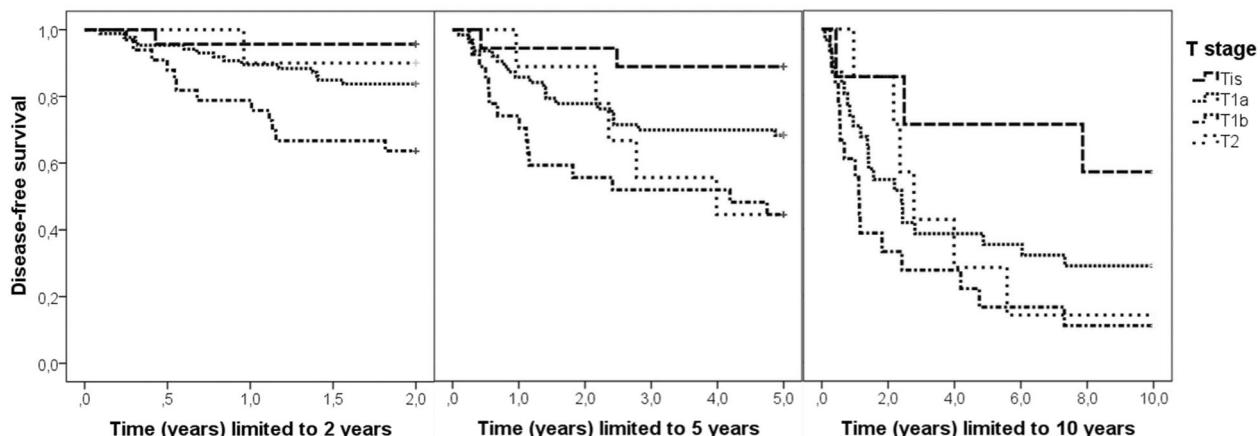


Figure 3. DFS stratified by T stage.

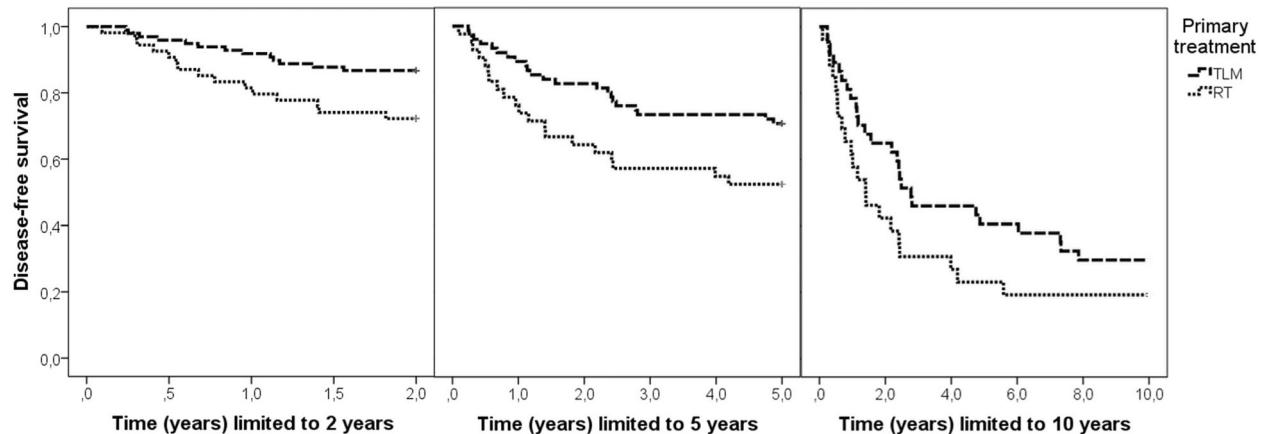


Figure 4. DFS stratified by primary treatment.

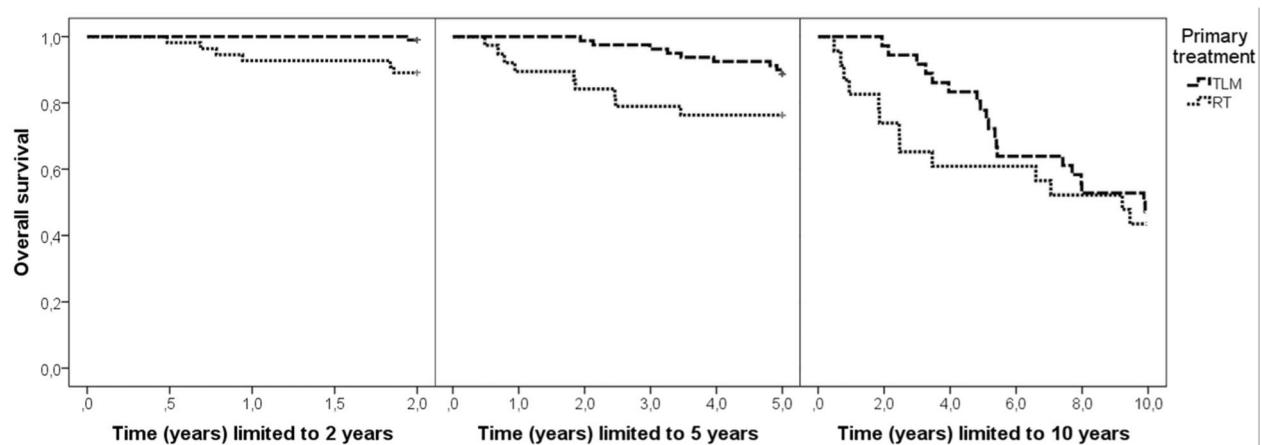


Figure 5. OS stratified by primary treatment.

up, DFS was 86.7%, 70.7%, and 29.7% in patients treated with TLM, while DFS was 72.2%, 52.4%, and 19.2% in those treated with RT, respectively. However, these differences for DFS between TLM and RT treatment did not reach statistical significance.

Regarding the OS of the patients depending on the treatment they received, it was found that, at 2 years of follow-up, the patients treated with TLM achieved a higher OS than those treated with RT (99.0% vs. 1%, respectively, $p = .004$). As can be seen in Figure 5, during the follow-up time this difference between both treatments is maintained in favor of TLM. Specifically, at 5 and 10 years of follow-up, the OS for patients treated with TLM was 88.8% and 47.2%, compared to the OS of patients treated with RT, which was 76.3% and 43.5%, respectively, although the differences at 5 and 10 years did not reach statistical significance.

When analyzing the SS of the patients according to the treatment, a higher SS can be verified in those patients treated with TLM, compared to those treated with RT (Figure 6). The SS in patients treated with RT begins to decrease from the first year of follow-up, while the SS of patients treated with TLM remains stable until the fourth year of follow-up. At 10 years of follow-up, the SS in the patients treated with RT is 50.0%, compared to the patients treated with TLM who present a SS of 91.7% ($p = .001$).

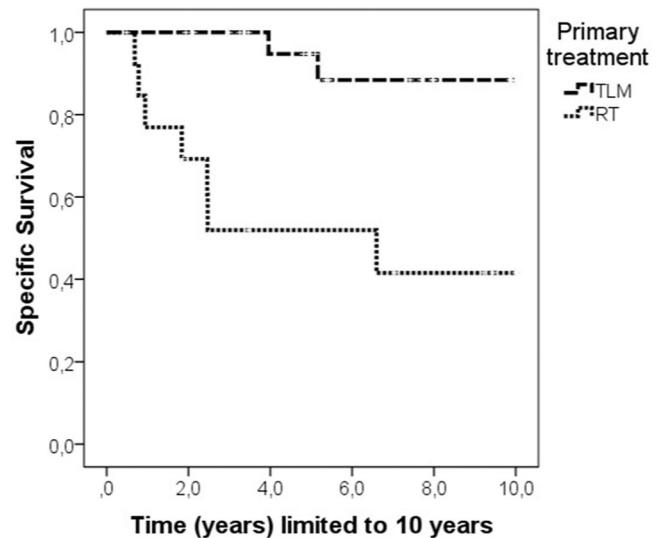


Figure 6. SS stratified by primary treatment.

Subsequently, the DFS, SS and OS were analyzed according to the anterior commissure involvement and the T classification, for each primary treatment group separately. Regarding anterior commissure involvement, no differences were found in DFS, SS, and OS in the analysis for each primary treatment group based on anterior commissure involvement. Regarding the T classification, it was found

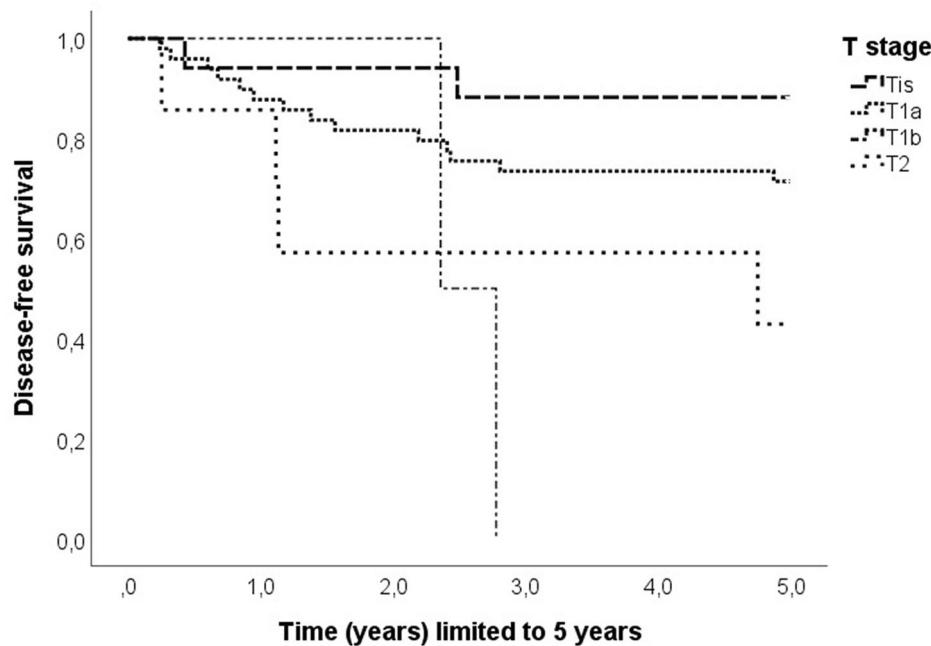


Figure 7. DFS stratified by T stage in patients treated with TLM.

that, in the group of patients treated with TLM, those with a smaller tumor size (Tis and T1a) presented a greater DFS at 5 years compared to patients with a larger tumor size (T1b and T2) ($p = .019$) (Figure 7), which did not happen in the group of patients treated with RT.

Discussion

Prior to this survival study, a descriptive analysis was performed, in which local control (LC) and laryngeal preservation (LP) of the disease in patients were studied, depending on sociodemographic variables, location of the tumor, stage of the disease and the type of treatment performed. This information is available in a recently published article [3].

Sex is not considered a prognostic factor in laryngeal cancer. The vast majority of patients in this study who experienced tumor recurrence or progression were men. In fact, only one female patient suffered a tumor recurrence, although this difference was not statistically significant.

Patient age and concomitant comorbidities can influence the immune response directed against the tumor and the patient's ability to tolerate different types of treatment, so elderly patients with multiple pathologies usually have worse OS than young and healthy patients [4]. This agrees, in part, with the results obtained in our study, since, after 5 years of follow-up, patients older than 70 years presented lower DFS and lower OS than the other age groups, with statistically significant differences being found (Figures 1 and 2).

Smoking, in addition to being a risk factor in the development of SCC of the larynx, is also a prognostic factor that influences the evolution of the disease, since patients who smoke have a higher risk of treatment failure, recurrence of the disease, and development of other tumors, determining an important impact on long-term survival

[5,6]. However, in our survival study, no statistically significant differences were found between smokers and non-smokers in terms of DFS, OS, and SS. It is known that the epidemiology of SCC of the larynx has been changing in recent decades and an increasing proportion of patients with SCC of the larynx without traditional risk factors has been observed. The causes of SCC of the larynx in non-smokers remain to be defined, but advances in research suggest that the pathogenesis and course of the disease in non-smokers are different from those in smokers [7].

Alcohol consumption is a poor prognostic factor in patients with SCC of the larynx since it can produce mutations in the p53 tumor suppressor gene, in addition to being associated with malnutrition, which can affect the immune response and tissue oxygenation, which is related to hypoxic-radio-resistance [8]. In our study, as in the publication by Beynon et al. [5], alcohol consumption did not influence the evolution of the disease, since no relationship with survival was found.

It is known that the association between tobacco and alcohol increases the risk of laryngeal cancer, compared to the exclusive consumption of tobacco or alcohol [6]. In our study, we also analyzed whether the joint consumption of both toxic substances could be a poor prognostic factor in patient survival, but no statistically significant differences were found between patients who consumed tobacco and alcohol simultaneously and those who did not consume any toxin.

Tumors that infiltrate the anterior commissure are more likely to spread to extra-laryngeal structures since this region offers less resistance due to the lack of perichondrium. The patients in our study with tumors with anterior commissure involvement presented lower DFS at 2, 5, and 10 years of follow-up, compared to patients with tumors in other locations, although statistical significance was not

reached in this relationship. In Shelan et al. [9], a result similar to ours is obtained in this aspect. On the other hand, Hakeem et al. [10] published a study on the use of CO₂ laser in tumors that infiltrate the anterior commissure, in which patients with tumors that affect this region of the larynx obtain higher rates of local recurrence, compared to the rest of the patients, with statistically significant differences. In the study by Wolber et al. [11] the difference between TLM and open surgery in the treatment of glottis cancer is analyzed, and higher rates of recurrence are obtained when the anterior commissure presents tumor invasion and patients are treated with TLM. A recent meta-analysis published by Tulli et al. [12] specifically studies the prognostic value of anterior commissure infiltration in T1 glottic cancer and concludes that anterior commissure invasion negatively affects local control at 5 years, and proposes that anterior commissure infiltration be included in the system of the staging of laryngeal carcinoma since it negatively influences the prognosis of the disease.

Patients with T2 and T1b tumors presented a lower DFS at 2, 5, and 10 years of follow-up than patients with T1a and Tis tumors (Figures 3 and 7). These results are similar to those obtained in the publication by Chung et al. [13], where patients with T2 tumors have worse local control, as well as in the study conducted by Shelan et al. [9] in which patients with T2 tumors obtained a worse DFS at 5 years of follow-up, compared to patients with T1 tumors.

The patients in our study who received treatment with TLM underwent different types of cordectomy, depending on the location and extension of the tumor. Ding et al. [14] studied the prognosis of patients with SCC Tis and T1 of the glottis depending on the type of cordectomy performed and concluded that resections that include the vocal muscle reduce the possibility of recurrence, so that, in these tumors type III cordectomies or more should be performed. This agrees with the results of our study since the most performed type of cordectomy was type III, which was performed in 43.3% of patients treated with TLM, followed by total or type IV cordectomy, which was performed in 36.5% of the cases treated with TLM.

In our study, no statistically significant differences were found in DFS between patients treated with TLM and those treated with RT (Figures 4 and 5). However, patients treated with TLM had higher rates of OS and SS than those treated with RT (Figure 6), with statistically significant differences between both treatments at 10 years of follow-up. Studies with heterogeneous results on this topic can be found in the literature. De Santis et al. [15] found no differences between patients treated with TLM and RT in terms of DFS and SS at 5 years of follow-up. On the other hand, in the study by Chung et al. [13] a better DFS is obtained at 3 and 5 years of follow-up in patients treated with RT ($p=.046$). This result is similar to that published in the study by Alkan et al. [16], where patients treated with RT obtained better DFS at 5 years than those treated with TLM and did not find differences in OS ($p=.037$). However, the most recent meta-analysis on early-stage SCC of the glottis treated with TLM or RT was published by Guimaraes et al. [17] and it

analyzed 23 studies published between 1990 and 2016. Among other results, they concluded that patients with SCC of the Tis and T1a glottis, treated with TLM, obtained better OS and SS than patients treated with RT ($p=.05$).

One limitation of our study is the lack of knowledge of the tumor stage presented by the patients at the time of recurrence, that is, restaging after detecting recurrence. This data would have been very useful to assess the aggressiveness of the recurrence based on different variables, including the primary treatment received by the patients, as well as to analyze survival based on the stage of recurrence.

Conclusions

According to our results, the age of the patient negatively affects the evolution of SCC of the larynx: patients older than 70 years have lower DFS and OS after 5 years of follow-up and, therefore, have a worse prognosis, in comparison with patients younger than 70 years.

Patients with tumors that infiltrate the anterior commissure have worse DFS compared to patients with tumors that do not involve the anterior commissure. This is due to the fact that the infiltration of tissues of the anterior commissure by tumor cells favors a more rapid progression of the tumor, as well as a worse response to treatment.

Patients with T2 and T1b tumors have worse DFS than those with T1a and Tis tumors, indicating that T stage influences disease survival.

The authors of this study recommend TLM as the first treatment option for SCC of the glottis in the early stages, since it obtains greater DFS, OS, and SS, compared to RT as the primary treatment. In addition, TLM is a technique that can be repeated in case of recurrences if necessary and allows radiotherapy and partial or total laryngectomy to be reserved as salvage treatment.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

Yolanda Lois-Ortega  <http://orcid.org/0000-0002-1804-0866>
 Fernando García-Curdi  <http://orcid.org/0000-0002-1257-7910>
 Héctor Vallés-Varela  <http://orcid.org/0000-0002-3172-1148>
 Ana Muniesa-del Campo  <http://orcid.org/0000-0003-3074-5778>

References

- [1] Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, et al. Transoral laser surgery versus radiotherapy: systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. Head Neck. 2012;34(1):23–33.
- [2] Huang G, Luo M, Zhang J, et al. Laser surgery versus radiotherapy for T1a glottic carcinoma: a meta-analysis of oncologic outcomes. Acta Otolaryngol. 2017;137(11):1204–1209.
- [3] Lois-Ortega Y, García-Curdi F, Sebastián-Cortés JM, et al. Radiotherapy versus laser microsurgery in the treatment of early glottic cancer. Acta Otolaryngol. 2020;140(11):954–958.

- [4] Lacy PD, Piccirillo JF, Merritt MG, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **2000**;122(2):253–258.
- [5] Beynon RA, Lang S, Schimansky S, et al. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *Int J Cancer.* **2018**;143(5):1114–1127.
- [6] Du E, Mazul AL, Farquhar D, et al. Long-term survival in head and neck cancer: impact of site, stage, smoking, and human papillomavirus status. *Laryngoscope.* **2019**;129(11):2506–2513.
- [7] Shoffel-Havakuk H, O'Dell K, Johns MM, et al. The rising rate of nonsmokers among laryngeal carcinoma patients: are we facing a new disease? *Laryngoscope.* **2020**;130:E108–E115.
- [8] Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* **1995**;332(11):712–717.
- [9] Shelan M, Anschuetz L, Schubert AD, et al. T1–2 glottic cancer treated with radiotherapy and/or surgery. *Strahlenther Onkol.* **2017**;193(12):995–1004.
- [10] Hakeem AH, Tubachi J, Pradhan SA. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO₂ laser microsurgery. *Laryngoscope.* **2013**;123(8):1912–1917.
- [11] Wolber P, Schwarz D, Stange T, et al. Surgical treatment for early stage glottic carcinoma with involvement of the anterior commissure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **2018**;158(2):295–302.
- [12] Tulli M, Re M, Bondi S, et al. The prognostic value of anterior commissure involvement in T1 glottic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* **2020**;130:1932–1940.
- [13] Chung SY, Kim KH, Keum KC, et al. Radiotherapy versus cordectomy in the management of early glottic cancer. *Cancer Res Treat.* **2018**;50(1):156–163.
- [14] Ding S, Huang J, Huang Z, et al. Variation in prognosis of early laryngeal carcinoma after different types of cordectomy with transoral laser microsurgery. *Acta Otolaryngol.* **2018**;138(8):741–745.
- [15] De Santis RJ, Poon I, Lee J, et al. 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.* **2016**;45(1):42.
- [16] Alkan U, Nachalon Y, Shkedy Y, et al. T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement: radiotherapy versus transoral laser microsurgery: Radiotherapy vs transoral laser microsurgery for SCC of the glottis. *Head Neck.* **2017**;39(6):1101–1105.
- [17] Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, et al. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: a systematic review and Meta-analysis. *Sci Rep.* **2018**;8(1):11900.