

Pamela Ellyette Benítez Alonso

Comparación de tratamientos del cáncer de laringe localmente avanzado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa: protocolo de conservación de órgano versus cirugía

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Muniesa del Campo, Ana
Vallés Varela, Héctor

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



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

COMPARACIÓN DE TRATAMIENTOS DEL CÁNCER
DE LARINGE LOCALMENTE AVANZADO EN EL
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO
BLESA: PROTOCOLO DE CONSERVACIÓN DE
ÓRGANO VERSUS CIRUGÍA

Autor

Pamela Ellyette Benítez Alonso

Director/es

Muniesa del Campo, Ana
Vallés Varela, Héctor

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2018

Tesis Doctoral

Título de la tesis:
Comparación de tratamientos del cáncer de
laringe localmente avanzado en el Hospital
Clínico Universitario Lozano Blesa: protocolo
de conservación de órgano versus cirugía

Autora
Pamela Ellyette Benítez Alonso

Directores
Héctor Vallés Varela
Ana Muniesa del Campo

Facultad de Medicina
2018

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Comparación de tratamientos del cáncer de
laringe localmente avanzado en el Hospital
Clínico Universitario Lozano Blesa: protocolo de
conservación de órgano versus cirugía

Memoria presentada por **Pamela Ellyette Benítez Alonso**

Para optar al grado de Doctor

Febrero 2018



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

CERTIFICAN:

Que D^a. PAMELA ELLYETTE BENÍTEZ ALONSO ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada **“Comparación de tratamientos del cáncer de laringe localmente avanzado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa: protocolo de conservación de órgano versus cirugía”** 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 28 de febrero de 2018

Dr. Héctor Vallés Varela

Dra. Ana Muniesa del Campo

Índice

Índice	I
Índice de figuras	VII
Índice de tablas	IX
Abreviaturas	XIII
Resumen	XVI
Summary	XIX
1. Justificación	1
2. Antecedentes	3
1. Algunos aspectos de interés de la laringe	3
1.1. Anatomía de la laringe	3
2. Cáncer de laringe	8
2.1. Epidemiología	8
2.2. Factores de riesgo	9
2.2.1. Factores endógenos	9
2.2.2. Factores exógenos	10
2.3. Manifestaciones clínicas de los tumores laríngeos	13
2.4. Procedimientos diagnósticos	14
2.4.1. Exploración física	14
2.4.2. Exploración endoscópica	15
2.4.3. Exploración radiológica	17
2.5. Anatomía patológica	19
2.5.1. Diagnóstico diferencial histopatológico	20
2.6. Clasificación TNM	21
2.7. Tratamiento	23
2.7.1. Tratamiento quirúrgico	24
2.7.1.1. Cirugía endoscópica	25
2.7.1.2. Cirugía parcial laríngea abierta conservadora	25
2.7.1.3. Laringectomías totales	26
2.7.2. Tratamiento no quirúrgico	27
2.7.3. Preservación del órgano	28
2.7.4. Tratamiento del cuello	31
2.7.5. Protocolo de tratamiento por estadios	31
2.8. Seguimiento	36
2.9. Pronóstico	37
3. Calidad de vida	38

3. Objetivos	43
1. Objetivo general	43
2. Objetivos específicos	43
4. Metodología	45
1. Diseño del estudio y selección de la muestra	45
2. Obtención de datos	45
3. Análisis estadístico	50
5. Resultados	53
1. Descripción de la muestra en la primera visita para diagnóstico al servicio de Otorrinolaringología	53
1.1. Sexo	53
1.2. Edad	53
1.3. Consumo de tabaco	54
1.4. Consumo de alcohol	54
1.5. Enfermedades asociadas	55
1.5.1. Hipertensión arterial	55
1.5.2. Enfermedades respiratorias	55
1.5.3. Cardiopatía	56
1.5.4. Diabetes mellitus tipo 2	56
1.5.5. Dislipemia	56
1.5.6. Hepatopatía	57
1.5.7. Obesidad	58
1.5.8. Traqueotomía previa	58
2. Sintomatología inicial de la población en el diagnóstico por el Servicio de Otorrinolaringología	59
2.1. Síntoma inicial asociado con el sexo y la edad	59
2.2. Síntoma inicial asociado con el consumo de tabaco	59
2.3. Síntoma inicial asociado con el consumo de alcohol	60
2.4. Síntoma inicial asociado con la realización de traqueotomía	60
3. Localización tumoral	61
3.1. Localización tumoral asociada con el sexo y la edad	61
3.2. Localización tumoral asociada con el consumo de tabaco	62
3.3. Localización tumoral asociada con el consumo de alcohol	62
3.4. Localización tumoral asociada con la realización de traqueotomía	63
3.5. Localización tumoral asociada con el síntoma inicial	63
4. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico y técnicas por imagen (TC/PET-TC)	64
4.1. Relación entre los resultados de TC en comparación de PET-TC	65
4.2. Tiempo entre la primera visita y el diagnóstico	65
4.3. Grados de diferenciación celular tumoral	66
4.4. Índice de SUV _{MAX} del tumor en el PET-TC asociado con el grado de diferenciación celular	66

4.5. Índice de SUV _{MAX} del linfonodo en el PET-TC asociado con el grado de diferenciación celular del tumor	67
5. Estadía de tumor al diagnóstico	67
5.1. Tamaño del tumor (estadía de TNM-T)	68
5.1.1. Tamaño del tumor (estadía de TNM-T) asociado en la localización en la laringe	68
5.1.2. Tamaño del tumor (estadía de TNM-N) asociado con el grado de diferenciación celular	68
5.2. Metástasis ganglionar (estadía de TNM-N)	69
5.2.1. Metástasis ganglionar (estadía de TNM-N) asociado con la localización en la laringe	69
5.2.2. Metástasis ganglionar (estadía de TNM-N) asociado con el grado de diferenciación	69
5.3. Estadío tumoral	70
5.3.1. Estadío tumoral asociado con el sexo y la edad	70
5.3.2. Estadío tumoral asociado con el consumo de tabaco	70
5.3.3. Estadío tumoral asociado con el consumo de alcohol	71
5.3.4. Estadío tumoral relacionado con enfermedades asociadas	71
5.3.4.1. <i>Enfermedades respiratorias</i>	71
5.3.4.1. <i>Cardiopatía</i>	72
5.3.5. Estadío tumoral asociado con la realización de traqueotomía previa	72
5.3.6. Estadío tumoral asociado con la localización en la laringe	73
5.3.7. Estadío tumoral asociado con el grado de diferenciación celular	73
6. Tratamiento del cáncer de laringe	74
6.1. Tratamiento del tumor asociado con el sexo y edad	74
6.2. Tratamiento del tumor asociado con el consumo de tabaco	74
6.3. Tratamiento del tumor asociado con el consumo de alcohol	75
6.4. Tratamiento del tumor asociado con enfermedades asociadas	75
6.5. Tratamiento del tumor asociado con la localización laríngea	76
6.6. Tratamiento del tumor asociado con el grado de diferenciación celular del tumor	76
6.7. Tiempo entre la primera visita y el tratamiento	77
6.8. Tratamiento quirúrgico	77
6.8.1. Tratamiento quirúrgico asociado con la localización	77
6.8.2. Tratamiento quirúrgico asociado con el grado de diferenciación celular	78
6.8.3. Tratamiento quirúrgico asociado con el tamaño tumoral	78
6.8.4. Tratamiento quirúrgico asociado con la metástasis ganglionar	78
6.8.5. Tratamiento quirúrgico asociado con el estadio tumoral	79
6.8.6. Tratamiento complementario a la cirugía del tumor primario	79
6.8.7. Comparación del tratamiento quirúrgico del tumor primario respecto al tratamiento quirúrgico del cuello	80
6.9. Tratamiento del tumor primario no quirúrgico mediante QTI	80
6.9.1. Respuesta a la QTI asociada con la localización	80

6.9.2. Respuesta a la QTI asociada con el grado de diferenciación celular.....	81
6.9.3. Respuesta a la QTI asociada con el tamaño tumoral.....	81
6.9.4. Respuesta a la QTI asociada con la metástasis ganglionar.....	81
6.9.5. Respuesta a la QTI asociada con el estadio tumoral.....	82
7. Tratamiento a nivel de los linfonodos del cuello.....	82
7.0.1. Tratamiento del cuello en relación con la localización tumoral.....	82
7.1. Tratamiento postquirúrgico por AP de la cirugía y/o del cuello.....	83
8. Respuesta del tratamiento inicial.....	83
8.1. Respuesta del tratamiento inicial asociada con la modalidad de tratamiento proporcionado.....	84
8.2. Respuesta del tratamiento asociada con la modalidad terapéutica empleada: quirúrgica o no quirúrgica.....	84
8.3. Respuesta al tratamiento inicial asociada con la localización.....	84
8.4. Respuesta del tratamiento asociada con el tamaño tumoral.....	85
8.5. Respuesta del tratamiento asociada con la metástasis ganglionar.....	85
8.6. Respuesta del tratamiento asociada con el estadio tumoral.....	86
8.7. Respuesta del tratamiento asociada con la traqueotomía previa.....	86
9. Evolución tumoral.....	87
9.1. Evolución tumoral asociada con la localización en la laringe.....	87
9.2. Evolución tumoral asociada con el tamaño tumoral.....	87
9.3. Evolución tumoral asociada con la metástasis ganglionar.....	88
9.4. Evolución tumoral asociada con el estadio tumoral.....	88
9.5. Evolución tumoral asociada con la modalidad de tratamiento empleado.....	89
9.6. Evolución tumoral asociada con el tratamiento utilizado.....	89
9.7. Evolución tumoral asociada con la traqueotomía previa.....	89
9.8. Grado de diferenciación celular asociado.....	90
9.9. Resultado del tratamiento de la recidiva.....	90
10. Supervivencia de los pacientes.....	91
10.1. Estado actual de los pacientes.....	91
10.2. Supervivencia libre de enfermedad.....	91
10.3. Supervivencia global.....	95
10.4. Supervivencia especificada de enfermedad.....	100
11. Calidad de vida.....	104
11.1. Calidad de vida global antes y después del tratamiento.....	104
11.2. Calidad de vida asociada con la edad.....	105
11.3. Calidad de vida asociada con el tamaño tumoral.....	107
11.4. Calidad de vida asociada con la metástasis ganglionar.....	108
11.5. Calidad de vida asociada con el estadio tumoral.....	109
11.6. Calidad de vida asociada con el tratamiento recibido.....	110
6. Discusión.....	113
1. Descripción de la muestra en la primera visita para diagnóstico al servicio de Otorrinolaringología.....	113

1.1. Sexo	113
1.2. Edad	113
1.3. Consumo de tabaco	114
1.4. Consumo de alcohol	114
1.5. Enfermedades asociadas	115
2. Sintomatología inicial de la población en el diagnóstico por el Servicio de Otorrinolaringología	116
2.1. Síntoma inicial asociado con el sexo y la edad	116
2.2. Síntoma inicial asociado con los hábitos tóxicos: consumo de tabaco y alcohol	116
2.3. Síntoma inicial asociado con la realización de traqueotomía	116
3. Localización tumoral	117
3.1. Localización tumoral asociada con el sexo y la edad	117
3.2. Localización tumoral asociada con los hábitos tóxicos: consumo de tabaco y alcohol	117
3.3. Localización tumoral asociada con la realización de traqueotomía	118
4. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico y técnicas por imagen (TC/PET-TC)	118
4.1. Relación entre los resultados de TC en comparación de PET-TC	118
4.2. Tiempo entre la primera visita y el diagnóstico	119
4.3. Grados de diferenciación celular tumoral	119
4.4. Índice de SUV _{MAX} del tumor en el PET-TC asociado con el grado de diferenciación celular	120
4.5. Índice de SUV _{MAX} del linfonodo en el PET-TC asociado con el grado de diferenciación celular del tumor	120
5. Estadía del tumor al diagnóstico	121
5.1. Tamaño del tumor (estadía TNM-T)	121
5.2. Metástasis ganglionar (estadía TNM-N)	122
5.3. Estadío tumoral	122
6. Tratamiento del cáncer de laringe	123
6.1. Tratamiento del tumor asociado con el sexo y edad	124
6.2. Tratamiento del tumor asociado con los hábitos tóxico: consumo de tabaco y alcohol	125
6.3. Tratamiento del tumor asociado con la localización laríngea y el grado de diferenciación celular del tumor	125
6.4. Tiempo entre la primera visita y el tratamiento	125
6.5. Tratamiento quirúrgico	126
6.6. Tratamiento del tumor primario no quirúrgico mediante QTI	127
7. Tratamiento a nivel de los linfonodos del cuello	128
7.0.1. Tratamiento del cuello en relación con la localización tumoral	128
7.1. Tratamiento postquirúrgico por AP de la cirugía y/o del cuello	129
8. Respuesta del tratamiento inicial	129
8.1. Respuesta del tratamiento inicial asociada con la modalidad de tratamiento proporcionado	129

8.2. Respuesta del tratamiento asociada con la modalidad terapéutica empleada: quirúrgica o no quirúrgica.....	130
8.3. Respuesta al tratamiento inicial asociada con la localización laríngea y las características del tumor.....	130
8.4. Respuesta del tratamiento asociada con la traqueotomía previa.....	130
9. Evolución tumoral.....	131
9.1. Evolución tumoral asociada con la localización laríngea y las características del tumor	131
9.2. Evolución tumoral asociada con la modalidad de tratamiento empleado.....	132
9.3. Evolución tumoral asociada con el tratamiento utilizado	133
9.4. Evolución tumoral asociada con la traqueotomía previa.....	133
9.5. Grado de diferenciación celular asociado con el grado de la recidiva	133
9.9. Resultado del tratamiento de la recidiva.....	133
10. Supervivencia de los pacientes.....	133
10.1. Estado actual de los pacientes.....	133
10.2. Supervivencia libre de enfermedad.....	134
10.3. Supervivencia global	135
10.4. Supervivencia especificada de enfermedad.....	137
11. Calidad de vida	139
11.1. Calidad de vida global antes y después del tratamiento.....	139
11.2. Calidad de vida asociada con la edad.....	140
11.3. Calidad de vida asociada con las características del tumor.....	140
11.4. Calidad de vida asociada con el tratamiento recibido.....	141
7. Conclusiones	143
8. Bibliografía	145
9. Anexos	157
Anexo 1. Certificado CEICA	157
Anexo 2. Cuestionario EORTC QLQ- C30 (versión 3)	158
Anexo 3. Cuestionario EORTC QLQ- H&N35 para hombres.....	160
Anexo 4. Cuestionario EORTC QLQ – H&N35 para mujeres.....	162

Índice de figuras

Figura 1. Subdivisión anatómica de la laringe: supraglotis, glotis y subglotis	4
Figura 2. Fotomicrografía de un corte frontal de la laringe	5
Figura 3. Membranas y ligamentos que actúan como barreras para la extensión tumoral y definen los espacios paraglótico y subglótico	6
Figura 4. Diagrama del cuello en proyección lateral marcando los límites de la clasificación de las áreas linfáticas	15
Figura 5. Vista endoscópica de las cuerdas vocales con patrón tipo IV según la clasificación de Ni <i>et al.</i> (2011)	17
Figura 6. Formulario en Microsoft Access 2010 para recogida de datos del estudio	50
Figura 7. Supervivencia general.....	91
Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según la edad.....	92
Figura 9. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según el consumo del tabaco.....	92
Figura 10. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según el consumo de alcohol.....	93
Figura 11. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según la traqueotomía previa.....	93
Figura 12. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según el tamaño tumoral.....	94
Figura 13a. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según la metástasis ganglionar	94
Figura 13b. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según la metástasis ganglionar agrupada.....	95
Figura 14. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según el tratamiento recibido	95
Figura 15. Supervivencia global estratificada según la edad	96
Figura 16. Supervivencia global estratificada según el consumo de tabaco.....	96
Figura 17. Supervivencia global estratificada según la hipertensión arterial	97
Figura 18. Supervivencia global estratificada según la cardiopatía	97
Figura 19. Supervivencia global estratificada según la dislipemia.....	98
Figura 20. Supervivencia global estratificada según la traqueotomía previa.....	98
Figura 21. Supervivencia global a 10 años de los tratamientos con éxito y fracaso estratificada según las metástasis ganglionar agrupada	99

Figura 22. Supervivencia global estratificada según el tratamiento realizado	99
Figura 23. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la edad	100
Figura 24. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según el consumo de tabaco.....	100
Figura 25. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la hipertensión arterial	101
Figura 26. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la cardiopatía.....	101
Figura 27. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la diabetes mellitus tipo 2	102
Figura 28. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la hepatopatía.....	102
Figura 29. Supervivencia específica de enfermedad según la traqueotomía previa.....	103
Figura 30. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según el tratamiento.....	103

Índice de tablas

Tabla 1. Sitios y subsitios anatómicos de la laringe (Greene <i>et al.</i> 2002)	5
Tabla 2. Sistema TNM de las neoplasias epiteliales de la laringe (AJCC 2010)	21
Tabla 3. Estadíos TNM (AJCC 2010)	23
Tabla 4. Protocolo de tratamiento de estadio III y localización según NCCN (2012)	32
Tabla 5. Protocolo de tratamiento de estadio IVa y localización según NCCN (2012)	34
Tabla 6. Distribución por sexo	53
Tabla 7. Edad (años)al diagnóstico.....	53
Tabla 8. Edad categorizada al diagnóstico estratificada según sexo.....	54
Tabla 9. Consumo de tabaco (nº de cigarrillos diarios) estratificado según sexo y edad	54
Tabla 10. Consumo de alcohol estratificado según sexo y edad.....	55
Tabla 11. Prevalencia de hipertensión arterial estratificada según sexo y edad	55
Tabla 12. Prevalencia de enfermedades respiratorias estratificada según sexo y edad	56
Tabla 13. Prevalencia de cardiopatía estratificada según sexo y edad.....	56
Tabla 14. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 estratificada según sexo y edad.....	57
Tabla 15. Prevalencia de dislipemia estratificada según sexo y edad.....	57
Tabla 16. Prevalencia de la hepatopatía estratificada según sexo y edad.....	57
Tabla 17. Prevalencia de la obesidad estratificada según sexo y edad.....	58
Tabla 18. Prevalencia de realización de traqueotomía previa estratificada según sexo y edad.....	58
Tabla 19. Síntoma inicial estratificado según sexo y edad	59
Tabla 20. Síntoma inicial estratificado según el consumo de tabaco.....	60
Tabla 21. Síntoma inicial estratificado según el consumo de alcohol.....	60
Tabla 22a. Síntoma inicial estratificado según la traqueotomía	61
Tabla 22b. Prevalencia de traqueotomía según el síntoma inicial.....	61
Tabla 23. Localización tumoral estratificada según sexo y edad.....	62
Tabla 24. Localización tumoral estratificada según el consumo de tabaco.....	62
Tabla 25. Localización tumoral estratificada según el consumo de alcohol.....	63
Tabla 26a. Localización tumoral estratificada según la traqueotomía	63
Tabla 26b. Prevalencia de traqueotomía estratificada según la localización tumoral.....	63

Tabla 27a. Síntomas iniciales estratificados según la localización tumoral	64
Tabla 27b. Localización tumoral en la laringe estratificada según el síntoma inicial.....	64
Tabla 28. Relación de TC y/o PET-TC	65
Tabla 29. Tiempo entre primera visita y diagnóstico por anatomía patológica e imagen.....	66
Tabla 30. Distribución de los grados de diferenciación celular	66
Tabla 31. SUV _{MAX} del PET-TC estratificado según el grado de diferenciación celular	67
Tabla 32. SUV _{MAX} del linfonodo estratificado según el grado de diferenciación celular.....	67
Tabla 33. Tamaño tumoral estratificado según la metástasis ganglionar.....	68
Tabla 34. Tamaño tumoral estratificado según la localización en laringe.....	68
Tabla 35. Tamaño tumoral estratificado según el grado de diferenciación celular.....	69
Tabla 36. Metástasis ganglionar estratificada según la localización en laringe.....	69
Tabla 37. Metástasis ganglionar estratificada según el grado de diferenciación celular	70
Tabla 38. Estadío tumoral estratificado según sexo y edad	70
Tabla 39. Estadío tumoral estratificado según el consumo de tabaco.....	71
Tabla 40. Estadío tumoral estratificado según el consumo de alcohol.....	71
Tabla 41. Prevalencia de enfermedades respiratorias según el estadío	72
Tabla 42. Prevalencia de cardiopatía según el estadío	72
Tabla 43. Estadío estratificado según la traqueotomía	73
Tabla 44. Estadío tumoral estratificado según la localización.....	73
Tabla 45. Estadío tumoral asociado al grado de diferenciación celular.....	74
Tabla 46. Tipo de tratamiento estratificado según el sexo y la edad.....	74
Tabla 47. Tipo de tratamiento estratificado según el consumo de tabaco	75
Tabla 48. Tipo de tratamiento estratificado por el consumo de alcohol.....	75
Tabla 49. Tipo de tratamiento estratificado según la localización tumoral.....	76
Tabla 50. Tipo de tratamiento estratificado según el grado de diferenciación celular.....	77
Tabla 51. Tiempo desde la primera visita al tratamiento (días) estratificado según el tiempo de tratamiento.....	77
Tabla 52. Tratamiento quirúrgico estratificado según la localización.....	78
Tabla 53. Tratamiento quirúrgico estratificado según el grado de diferenciación celular.....	78
Tabla 54. Tratamiento quirúrgico estratificado según el tamaño tumoral.....	79
Tabla 55. Tratamiento quirúrgico estratificado según la metástasis ganglionar.....	79
Tabla 56. Tratamiento quirúrgico estratificado según el estadío tumoral.....	79
Tabla 57. Tratamiento postquirúrgico estratificado según el tratamiento inicial	80

Tabla 58. Vaciamiento cervical estratificado según el tratamiento quirúrgico.....	80
Tabla 59. Respuesta a la QTI estratificada según al localización.....	81
Tabla 60. Respuesta completa a la QTI estratificada según el grado de diferenciación celular.....	81
Tabla 61. Respuesta a la QTO estratificada según el tamaño tumoral.....	82
Tabla 62. Respuesta a la QTI estratificada según la metástasis ganglionar.....	82
Tabla 63. Respuesta a la QTI estratificada según el estadio tumoral.....	82
Tabla 64. Tratamiento quirúrgico del linfonodo estratificado según el tipo de tratamiento.....	83
Tabla 65. Tratamiento quirúrgico del linfonodo estratificado según localización del tumor.....	83
Tabla 66. Tratamiento postquirúrgico estratificado según el resultados de anatomía patológica del tumor inicial.....	84
Tabla 67. Resultado del tratamiento inicial estratificado según el tratamiento.....	84
Tabla 68. Resultado del tratamiento estratificado según el tipo de tratamiento.....	85
Tabla 69. Resultado del tratamiento estratificado según la localización del tumor.....	85
Tabla 70. Resultado del tratamiento estratificado según el tamaño tumoral.....	86
Tabla 71. Resultado del tratamiento estratificado según la metástasis ganglionar.....	86
Tabla 72. Resultado del tratamiento estratificado según las metástasis ganglionar agrupada.....	86
Tabla 73. Resultado del tratamiento estratificado según el estadio tumoral.....	87
Tabla 74. Resultado del tratamiento estratificado según la traqueotomía previa.....	87
Tabla 75. Tiempo de presentación de recidiva del tumor (días).....	88
Tabla 76. Evolución estratificada según la localización laríngea.....	88
Tabla 77. Evolución estratificada según el tamaño tumoral.....	89
Tabla 78. Evolución estratificado según la metástasis ganglionar.....	89
Tabla 79. Evolución estratificada según el estadio tumoral.....	89
Tabla 80. Evolución estratificada según el tipo de tratamiento inicial.....	89
Tabla 81. Evolución estratificada según el tratamiento inicial.....	89
Tabla 82. Evolución estratificada según la traqueotomía previa.....	90
Tabla 83. Grado del tumor en recidiva estratificado según el grado de diferenciación celular el tumor inicial.....	90
Tabla 84. Tratamiento de la recidiva con el resultados del tratamiento.....	90
Tabla 85a. Calidad de vida según la escala QLQ-C30 antes y después de tratamiento.....	104
Tabla 85b. Calidad de vida según la escala H&N35 antes y después de tratamiento.....	105
Tabla 86a. Calidad de vida según la escala QLQ C-30 estratificada según la edad.....	106
Tabla 86b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según la edad.....	106

Tabla 87a. Calidad de vida según la escala QLQ C-30 estratificada según el tamaño tumoral.....	107
Tabla 87b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según el tamaño tumoral.....	107
Tabla 88a. Calidad de vida según la escala QLQ C-30 estratificada según la metástasis ganglionar.....	108
Tabla 88b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según la metástasis ganglionar.....	109
Tabla 89a. Calidad de vida según la escala QLQ C-30 estratificada según el estadio tumoral.....	109
Tabla 89b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según el estadio tumoral.....	110
Tabla 90a. Calidad de vida según la escala QLQ C-30 estratificada según el tratamiento recibido.....	111
Tabla 90b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según el tratamiento recibido.....	111

Abreviaturas

ADN	Acido Desoxiribonucleico
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AP	Anatomía Patológica
AP1	Escala QLQ-C30 para la anorexia
CEICA	Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
cm	Centímetros
CO	Escala QLQ-C30 para el estreñimiento
CV	Calidad de Vida
DF	Escala QLQ-C30 para la función cognitiva
DI	Escala QLQ-C30 para la diarrea
DS	Desviación estándar
DY	Escala QLQ-C30 para la disnea
EF	Escala QLQ-C30 para el rol emocional
EGF	<i>Epitelial Grow Factor</i>
enf.	Enfermedad
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPE	Espacio preepiglótico
EPG	Espacios paraglóicos
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica (<i>European Society of Medical Oncology</i>)
F	Prueba exacta de Fisher
FA	Escala QLQ C-30 de la fatiga
FI	Escala QLQ-C30 para el impacto económico
FLIC	<i>Fundation of Living Index Cancer</i>
G	Grado de diferenciación celular
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado
HCULB	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
HNBI/SX	Escala H&N35 de la imagen corporal y la sexualidad
HNCO	Escala H&N35 de la tos
HNDR	Escala H&N35 de la sequedad bucal
HNFE	Escala H&N35 de tubos para la alimentación
HNFI	Escala H&N35 de sentimiento de enfermedad
HNNT	Escala H&N35 de nutrición
HNNU	Escala H&N35 de uso de suplementos nutricionales
HNOM	Escala H&N35 de la dificultad en la apertura oral
HNPA	Escala H&N35 del dolor
HNPK	Escala H&N35 para el uso de analgésicos

HNSC	Escala H&N35 de problemas contacto social
HNSE	Escala H&N35 de los problemas sensoriales
HNSF	Escala H&N35 de la función social
HNSO	Escala H&N35 de la alimentación social
HNSP	Escala H&N35 de los problemas en habla
HNSS	Escala H&N35 de la saliva pastosa
HNSW	Escala H&N35 de la deglución
HNSX	Escala H&N35 de la disminución de la sexualidad
HNTE	Escala H&N35 de los problemas dentales
HNWL	Escala H&N35 para la pérdida de peso
HNWG	Escala H&N35 para la ganancia de peso
H&N35	Modulo Head and Neck 35 del EORT QLQ-C30
IC	Índice de confianza
LASA	<i>Linear Analogue Self Assessment (LASA)</i>
KW	Prueba de Kruskal-Wallis
LP	Laringectomía parcial
LT	Laringectomía total
M	Metástasis a distancia
<i>MACH-NC</i>	<i>Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer Group</i>
Max.	Máximo
Min.	Mínimo
MTL	Microcirugía transoral con láser
n	Número
N	Metástasis ganglionar
N0	N negativos
N+	N positivos
NBI	Imagen de banda estrecha (<i>Narrow Band Imaging</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NV	Escala QLQ-C30 para las náuseas y vómitos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
PA	Escala QLQ-C30 para el dolor
PET-TC	Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computarizada
PF2	Escala QLQ-C30 para la función física
QL2	Escala QLQ-C30 para la Salud Global
QLQ C-30	<i>Core Quality of Life Questionnaire</i> con su versión 30
QRC	Quimio-radioterapia concomitante
QT	Quimioterapia
QTI	Quimioterapia de inducción
RF2	Escala QLQ-C30 para las actividades cotidianas
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RN	Respuesta nula

RS	Respuesta suficiente
RSCL	<i>Rotterdam Sympton Checklisk</i>
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
RV	Razón de verosimilitudes
RS	Escala QLQ-C30 para la función social
SEE	Supervivencia específica de enfermedad
SF	Escala QLQ-C30 para la función social
SG	Supervivencia global
SL	Escala QLQ-C30 para el insomnio
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SUV _{MAX}	Valor Estandarizado Máximo de la Absorción
T	Tamaño tumoral
TC	Tomografía Computarizada
TORS	Cirugía robótica transoral (<i>TransOral Robotic Surgery</i>)
TOUSS	Cirugía transoral con ultrasonidos (<i>TransOral endoscopic UltraSonic Surgery</i>)
TPF	docetaxel + cisplatino + 5-flurouracilo
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SG	Supervivencia global
SEE	Supervivencia específica para la enfermedad
UICC	<i>International Union against Cancer</i>
VAS	<i>Visual Analogue Self Assessment</i>
VALSG	<i>Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group</i>
VPH	Virus del Papiloma Humano
WCRF	Base de investigación mundial del cáncer
X2	Prueba de Chi cuadrado

Resumen

El cáncer de laringe es una de las neoplasias de cabeza y cuello más frecuentes (30-40%) y, es el segundo tumor maligno del aparato respiratorio después del cáncer de pulmón (Ferlay *et al.* 2013). Ocurre con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (Ferlay *et al.* 2013; Glaceran *et al.* 2017; Steuer *et al.* 2017) entre los 50 y 70 años. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, y aproximadamente entre el 40 y 60% de los pacientes son diagnosticados en un estadio III o IV (Karatzanis *et al.* 2014, Ryu *et al.* 2016). La mayoría de los casos del cáncer de laringe se encuentra asociado a un consumo de tabaco y alcohol. Debido a la función psicosocial distintiva de la laringe, para la fonación, la deglución y la respiración, la determinación de un manejo óptimo debe considerar tanto la funcionabilidad como la supervivencia, ya que, el tratamiento es complejo por la agresividad de la terapia y la comorbilidad médica.

En el manejo del cáncer de laringe siempre se trata de conseguir los objetivos terapéuticos principales (el control locorregional y el aumento de la supervivencia) con la preservación de órgano; pero en los pacientes con estadio localmente avanzado (T3 y T4a) existen controversias acerca de la modalidad de tratamiento a seguir, ya que la estrategia ideal aún no ha sido definida. Durante las últimas décadas, ha sucedido un cambio de los patrones de tratamiento entre la laringectomía total y la preservación de órgano (quimio-radioterapia) resultando en una baja de la supervivencia a 5 años (Groome *et al.* 2003, Hoffman *et al.* 2006) lo que ha llevado a tomar en cuenta la valoración de la calidad de vida de los pacientes como un parámetro significativo en para la decisión terapéutica a tomar (Ferriols *et al.* 1995).

Por lo anterior, en este trabajo se realizó un estudio de los pacientes del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza diagnosticados de cáncer de laringe localmente avanzado, para determinar la supervivencia y evaluar el éxito de las diferentes modalidades de tratamiento (quirúrgico y no quirúrgico) en relación con la calidad de vida.

Nuestra muestra fue de 123 pacientes diagnosticados durante enero del año 2000 hasta diciembre 2014 con un seguimiento hasta mayo 2015. Los datos clínico-patológicos y demográficos fueron obtenidos de la historia clínica hospitalaria, y de los que aceptaron participar en el estudio de la calidad de vida, completaron los cuestionarios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 versión 3 y el H&N35 (Fayers *et al.* 1999) habiendo transcurrido un mínimo de 4 meses desde el final del tratamiento.

La edad media fue de 61 años, con predominio en varones. El 92,7% eran fumadores y un 54,5% consumía alcohol. Así mismo, el 53,6% de los pacientes presentaban alguna enfermedad dentro de las estudiadas en nuestra muestra, siendo la hipertensión arterial y las patologías cardio-respiratorias las más frecuentes. Como manifestación clínica inicial se observó que la mayoría de los pacientes presentó disfonía de tono.

Como en la mayoría de estudios, el carcinoma escamoso fue el tipo histológico más frecuente con un grado de diferenciación moderado. La supraglotis fue la localización más frecuente en los estadios II y IVa, y los tumores a este nivel fueron la causa más frecuente de traqueotomía previa al tratamiento antineoplásico.

En cuanto al diagnóstico mediante pruebas de imagen, el PET-TC se utilizó en el caso de duda en la afectación a nivel de los linfonodos cervicales o en metástasis a distancia, como recomienda la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2012), ya que esta prueba puede alterar el tratamiento en algunos casos (Arias *et al.* 2014, Cacicedo *et al.* 2015). En nuestro estudio se observó que el SUV_{MAX} podría ayudar a estimar el grado de diferenciación celular del tumor primario, ya que ambas magnitudes son inversamente proporcionales.

En cuanto al TNM, se encontró como la mayoría de los autores que el T3, el N0 (Bucley *et al.* 2000, Quer *et al.* 2001, Groome *et al.* 2002, López-Álvarez *et al.* 2011, Canis *et al.* 2013) y el estadio III (Esteban *et al.* 2005, Rodrigo *et al.* 2014) fueron los más observados.

El tratamiento no quirúrgico fue la modalidad utilizada en la mayoría de los casos, sobre todo la quimioterapia de inducción que fue indicada en el 52,8% de los pacientes. Con esta terapia se obtuvo un alto porcentaje de respuesta completa (95,2%), especialmente en los tumores T3 (97,0%), en los cuales esta opción terapéutica fue la mejor. En nuestra muestra, se realizó vaciamiento cervical al 40,6% de los pacientes, como resultado del alto porcentaje de respuesta completa del protocolo de conservación de órgano.

El porcentaje de recidiva en nuestra muestra fue del 35,7%, parecido al que reportan otros autores (Merino *et al.* 1994, Nguyen-Tan *et al.* 2001, Varghese *et al.* 2009), con una media de 30,1 meses. Este porcentaje se encontró dentro de lo esperable en nuestro contexto, sin identificarse factores pronósticos significativos, a excepción de los pacientes con traqueotomía previa que presentaron recidivas más tempranas. La cirugía fue el tratamiento de las recidivas con mayor éxito en comparación con la quimio-radioterapia concomitante o la cirugía combinada con quimio-radioterapia concomitante.

Al momento de finalizar el estudio, en nuestra muestra se evidenció que el 71,5% de los pacientes se encontraban vivos y el 28,5% habían muerto. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de un 70,5%, la global del 76,5% y la específica del 83,7%. Las variables asociadas de forma significativa con una menor supervivencia global fueron la

hipertensión arterial, la cardiopatía y la traqueotomía previa a tratamiento.

La supervivencia global a 10 años se vio afectada por la presencia de metástasis cervicales que la disminuyeron significativamente a un 76,2%. La supervivencia específica a los 10 años se vio afectada por la edad; siendo peor en los pacientes mayores de 65 años, lo que pudo deberse a la presencia de diferentes comorbilidades, como la hipertensión arterial, la cardiopatía, la diabetes mellitus tipo 2, la hepatopatía y la traqueotomía; además de ser este grupo de edad los menos propensos a recibir tratamiento con quimioterapia concomitante o de inducción.

Por último, se observó que la calidad de vida después del tratamiento fue mejor en los pacientes entre 50 y 65 años de edad, probablemente por una mayor tolerancia al tratamiento, pero sobre todo para los pacientes que fueron tratados mediante cirugía en comparación de los pacientes tratados de manera no quirúrgica.

Summary

Laryngeal cancer is one of the most frequent head and neck neoplasms (30-40%) and, it is the second malignant tumor of the respiratory system after lung cancer (Ferlay *et al.* 2013). It occurs more frequently in men than in women (Ferlay *et al.* 2013; Glaceran *et al.* 2017; Steuer *et al.* 2017) between 50 and 70 years. The most frequent histological type is squamous cell carcinoma, and approximately 40 to 60% of patients are diagnosed in a stage III or IV. (Karatzanis *et al.* 2014, Ryu *et al.* 2016). Most cases of laryngeal cancer are associated with tobacco and alcohol use. Due to the distinctive psychosocial function of the larynx, for phonation, swallowing and breathing, the determination of an optimal management must consider both the functionality and survival, since the treatment is complex due to the aggressiveness of the therapy and medical comorbidity.

In the management of laryngeal cancer, it is always about achieving the main therapeutic objectives (locoregional control and increased survival) with organ preservation; but in patients with locally advanced stage (T3 and T4a) there are controversies about the treatment modality to follow, since the ideal strategy has not yet been defined. During the last decades, there has been a change in treatment patterns between total laryngectomy and organ preservation (chemo-radiotherapy), resulting in a 5-year drop in survival (Groome *et al.* 2003, Hoffman *et al.* 2006) which has led to take into account the assessment of the quality of life of patients as a significant parameter in the therapeutic decision to be taken (Ferriols *et al.* 1995).

Therefore, in this work a study of the patients of the Otorhinolaryngology Service of the Lozano Blesa University Clinical Hospital of Zaragoza diagnosed of locally advanced laryngeal cancer was performed to determine the survival and evaluate the success of the different treatment modalities (surgical and non-surgical) in relation to quality of life.

Our sample was 123 patients diagnosed during January 2000 until December 2014 with follow-up until May 2015, who had to meet the inclusion and exclusion criteria. The clinical-pathological and demographic data were obtained from the hospital clinical history, and of those who agreed to participate in the study of quality of life, they completed the questionnaires of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 versión 3 and the H&N35 (Fayers *et al.* 1999) having elapsed a minimum of 4 months since the end of the treatment.

The average age was 61 years, with predominance in males. 92.7% were smokers and 54.5% consumed alcohol. Likewise, 53.6% of the patients presented some disease

within those reviewed in our study, with arterial hypertension and cardio-expiratory pathologies being the most frequent. As an initial clinical manifestation it was observed that the majority of the patients presented tone dysphonia.

As in most studies, squamous carcinoma was the most frequent histological type with a moderate stage of differentiation. Supraglottis was the most frequent location in stages II and IVa, and tumors at this level were the most frequent cause of tracheotomy prior to antineoplastic treatment.

Regarding the diagnosis by means of imaging tests, the PET-CT was used in the case of doubt in the affectation at the level of the cervical lymph nodes or in distant metastasis, as recommended from *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2012), since it is test can alter the treatment in some cases (Arias *et al.* 2014, Cacicedo *et al.* 2015). In our study it was observed that the SUV_{MAX} could help to estimate the stage of cellular differentiation of the primary tumor, since both magnitudes are inversely proportional.

In terms of TNM, the majority of authors found that T3, N0 (Bucley *et al.*, 2000, Quer *et al.*, 2001, Groome *et al.*, 2002, López-Álvarez *et al.*, 2011, Canis *et al.* 2013) and stage III (Esteban *et al.*, 2005, Rodrigo *et al.*, 2014) were the most observed.

Non-surgical treatment was the modality used in the majority of cases, especially induction chemotherapy that was indicated in 52.8% of patients. With this therapy a high percentage of complete response was obtained (95.2%), especially in T3 tumors (97.0%), in which this therapeutic option was the best. In our sample, cervical emptying was performed to 40.6% of the patients, as a result of the high percentage of complete response of the organ conservation protocol.

The percentage of recurrence in our sample was 35.7%, similar to that reported by other authors (Merino *et al.*, 1994, Nguyen-Tan *et al.*, 2001, Varghese *et al.*, 2009), with an average of 30.1 months. This percentage was found within what is expected in our context, without identifying significant prognostic factors except for patients with previous tracheotomy who presented earlier recurrences. Surgery was the treatment of recurrences with greater success compared to concomitant chemo-radiotherapy or combined surgery with concomitant chemo-radiotherapy.

At the time of completing the study, our sample showed that 71.5% of patients were alive and 28.5% had died. The 5-year disease-free survival was 70.5%, the global 76.5% and the specific 83.7%. The variables associated with significantly lower overall survival were hypertension, heart disease and tracheotomy before treatment.

Overall survival at 10 years was affected by the presence of cervical metastases that significantly decreased it to 76.2%. Specific survival at 10 years was affected by age; being worst in patients older than 65 years, which could be due to the presence of different comorbidities, such as hypertension, heart disease, type 2 diabetes, liver disease and tracheotomy; in addition to being this age group the least likely to receive

treatment with concomitant or induction chemotherapy.

Finally, it was observed that the quality of life after treatment was better in patients between 50 and 65 years of age, probably due to greater tolerance to treatment, but especially for patients who were treated by surgery compared to patients treated non-surgically.

El cáncer de laringe supone el 1,1% de todos los tumores que se diagnostican a nivel mundial ocupando el undécimo puesto en frecuencia y siendo responsable del 1% de las muertes por cáncer (Gómez Bernal *et al.* 2015.). En 2017 se determinó la aparición de 13.360 casos nuevos con aproximadamente unas 3.660 muertes por esta enfermedad según *The American Cancer Society* (2017). El cáncer de laringe representa el segundo tumor maligno del aparato respiratorio después del cáncer de pulmón y afecta más a hombres que a mujeres (Ferlay *et al.* 2013). Desafortunadamente el 60% de los pacientes presenta una enfermedad avanzada (estadios III o IV) en el momento del diagnóstico, requiriendo un tratamiento agresivo que, generalmente, implica combinar modalidades de tratamiento (cirugía, radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT)) para intentar alcanzar los objetivos terapéuticos principales (el mejor control locorregional y aumento de la supervivencia) con la preservación de la función laríngea (la deglución, el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea y la fonación).

En los estadios localmente avanzados (T3 y T4a) la laringectomía total (LT) con RT complementaria ha mostrado ser un tratamiento eficaz (Forastiere *et al.* 2003, Pfister *et al.* 2006), pero es uno de los procedimientos quirúrgicos más temidos por los pacientes ya que, como se detalla posteriormente, esta cirugía conlleva la pérdida de la fonación y la presencia de un traqueostoma permanente, por lo que se han diseñado tratamientos que eviten esta cirugía y permitan preservar un órgano funcional.

A partir de los años 80, y sobre todo después de las publicaciones del estudio *The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group* (VALCSG), y del ensayo del *Radiotherapy and Oncology Group* (RTOG 91-11), el tratamiento del cáncer de laringe en estadio avanzado sufrió un cambio radical utilizando la combinación de QT y la RT para la preservación del órgano. Este tipo de tratamiento se ha relacionado con severos efectos adversos como disfagia, xerostomía, trismus, radionecrosis mandibular y fibrosis, así como un aumento de complicaciones en la cirugía de rescate. Hay que tener en cuenta que, a pesar de lograr la preservación del órgano, en ocasiones no se logra la conservación de la función, dejando como secuela una disfagia y, en numerosas ocasiones la necesidad de una traqueotomía y/o una gastrostomía.

Sin embargo, todos los ensayos clínicos realizados hasta el momento concluyen que ningún esquema de preservación de órgano ofrece más supervivencia que la LT con RT.

Desafortunadamente, el cáncer de laringe es una de las pocas enfermedades oncológicas en la cual la supervivencia a 5 años ha disminuido en los últimos 40 años,

desde un 66% a un 63%, a pesar de que la incidencia global está disminuyendo (Groome *et al.* 2003, Hoffman *et al.* 2006), probablemente por los cambios en los patrones del tratamiento. Esto ha motivado la necesidad de realizar estudios para determinar la causa de esta disminución de la supervivencia.

Como se han encontrado resultados contradictorios entre los tratamientos con QT-RT y cirugía, están produciéndose nuevos enfoques en la metodología de los ensayos clínicos, donde se está tomando en cuenta la valoración de la calidad de vida (CV) de los pacientes como un parámetro significativo en la decisión terapéutica a tomar (Ferriols *et al.* 1995).

Ahora se está teniendo en cuenta que aumentar la supervivencia del paciente no se correlaciona obligatoriamente con un incremento en su CV. Por ello, resulta inadecuado valorar las ventajas de un tratamiento sobre otro atendiendo “solo” a la supervivencia global o al tiempo libre de recurrencia. Cuando se trata del cáncer de laringe, la realidad es más compleja ya que, a pesar de obtener una laringe preservada y sin presencia de tumor, después de un tratamiento de preservación de órgano no quirúrgico, la laringe puede ser totalmente disfuncional con el consiguiente descenso en la CV del paciente, de la misma manera, hay que reconocer que ello también puede ocurrir después de una laringectomía.

Es por esta razón que la CV se ha ido teniendo en cuenta, cada vez más, en el abordaje del paciente con cáncer, conjuntamente con otros parámetros como la respuesta tumoral o la supervivencia.

Por lo anterior, creemos justificada la realización de un estudio del cáncer de laringe localmente avanzado en nuestro entorno, comparando parámetros como la respuesta tumoral, el porcentaje de recidiva, la supervivencia, de los tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos y la CV para proporcionar la mejor opción terapéutica a estos pacientes.

2

Antecedentes

1. Algunos aspectos de interés de la laringe

La laringe es un órgano altamente diferenciado y complejo del tracto aéreo, que además de funcionar como esfínter de la vía aérea mediante un complejo y coordinado movimiento muscular, sirve para el paso del aire respiratorio y es el órgano esencial de la fonación. Estas funciones son posibles por la presencia de tres niveles esfinterianos comprendidos dentro de la laringe. Estos esfínteres incluyen las cuerdas vocales, las bandas ventriculares y los ligamentos aritenopiglóticos.

La fonación es el resultado de una excelente coordinación de los movimientos de los cartílagos laríngeos, de los músculos intrínsecos y extrínsecos de la laringe, y de la aproximación de la mucosa laríngea junto con la expulsión del aire pulmonar; los primeros permiten modificar el grosor y perfil de las cuerdas vocales y su grado de apertura entre las mismas, mientras que los músculos extrínsecos producen la depresión o la elevación de la estructura laríngea, con lo que se logra una gran variedad en el tono de los sonidos producidos por el paso del aire a través de las cuerdas vocales. Este sonido es modificado por mecanismos resonadores proporcionados por elementos de la cavidad faríngea, nasal y oral (labios, lengua, bocal y mandíbula) logrando proporcionar la gran riqueza vocal al lenguaje.

1.1. Anatomía de la laringe

La laringe es un órgano impar, móvil, que se encuentra en la porción anterior del cuello, situada a la altura de los cuerpos vertebrales C3-C6. Tiene la forma de una pirámide triangular invertida con una base superior que corresponde a la faringe y al hueso hioides, un vértice inferior que corresponde al orificio superior de la tráquea y mide aproximadamente 5 cm de longitud, siendo más corta y cefálica en las mujeres y especialmente en los niños.

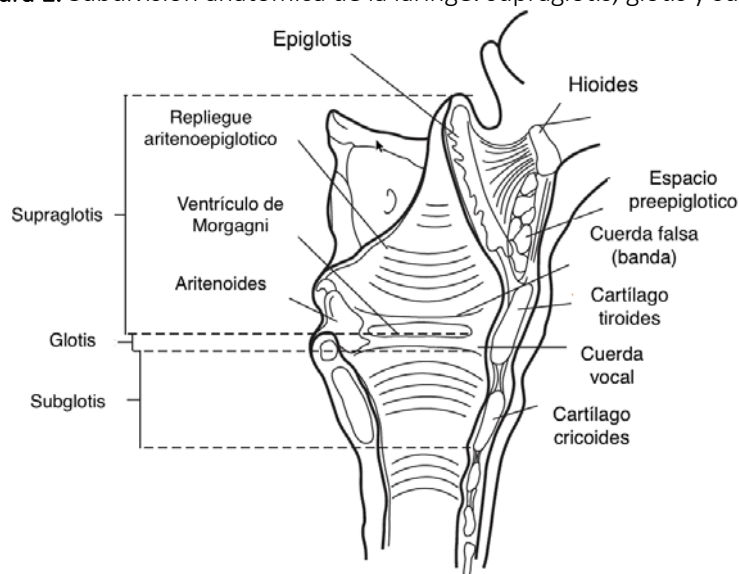
Los límites de la laringe son: a nivel superior, la base de la lengua a través de su inserción con el hueso hioides y borde superior de la epiglotis; el nivel inferior es por debajo del cartílago cricoides en su unión con el primer anillo traqueal. Los límites anteriores son la cara lingual de la epiglotis, la membrana tirohiodea, la comisura anterior, el cartílago tiroideos, la membrana cricotiroidea y el arco anterior del cartílago cricoides. Posteriormente los límites son la mucosa de la comisa posterior y la región interaritenodea. Caudalmente se continúa a nivel del borde inferior del cartílago cricoides con la tráquea. Periféricamente

está rodeada por la hipofaringe, la base de la lengua y el esófago cervical.

Esta estructura se encuentra formada por un sustrato de piezas cartilaginosas que se articulan entre sí, conectados por una serie de ligamentos, membranas y músculos que le dan motilidad a la laringe. Interiormente se encuentra cubierta completamente por una mucosa que está constituida por una serie de repliegues de tejido epitelial.

Para clasificar la semiología y la patología laríngea, la laringe puede ser dividida en tres niveles, en relación con aspectos anatómicos y funcionales: la supraglotis, la glotis y la subglotis (Figura 1). Esta división tiene su origen en las estructuras embriológicas de la laringe y en su estructura anatómica, lo que ayuda a entender la extensión del cáncer laríngeo (Tabla 1) (Johnson y Ronsen 2014).

Figura 1. Subdivisión anatómica de la laringe: supraglotis, glotis y subglotis



Adaptado de Johnson y Ronsen 2014

La supraglotis incluye los cartílagos aritenoides, los repliegues aritenopiglóticos (solo sus caras laríngeas), las bandas ventriculares y la epiglotis (la cual presenta dos caras: la cara laríngea y la cara lingual). Se extiende desde la punta de la epiglotis y el límite a la altura de la vallécula, que se continúan lateralmente con los repliegues aritenopiglóticos hasta la superficie inferior de las bandas ventriculares. Clínicamente el límite inferior de la supraglotis, según el Comité Americano del Cáncer (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) (2010), está definido por un plano horizontal que pasa a través del margen lateral del ventrículo en su unión con la cara superior de la cuerda vocal. Anatómicamente, está delimitado por una línea que marca el cambio del epitelio respiratorio a epitelio escamoso. Para propósitos de estadaje, la epiglotis se divide en las porciones suprahioidea e infrahioidea, por un plano a nivel del hueso hioides (Johnson y Ronsen 2014).

La glotis engloba las cuerdas vocales; extendiéndose desde el ventrículo laríngeo entre las cuerdas vocales y las bandas ventriculares, hasta 0,5 cm debajo del borde libre de las

cuerdas vocales, incluyendo ambas comisuras, la anterior y la posterior. Las capas anatomopatológicas de las cuerdas vocales de superficial a profundo son: epitelio escamoso estratificado, lámina propia y músculo vocal.

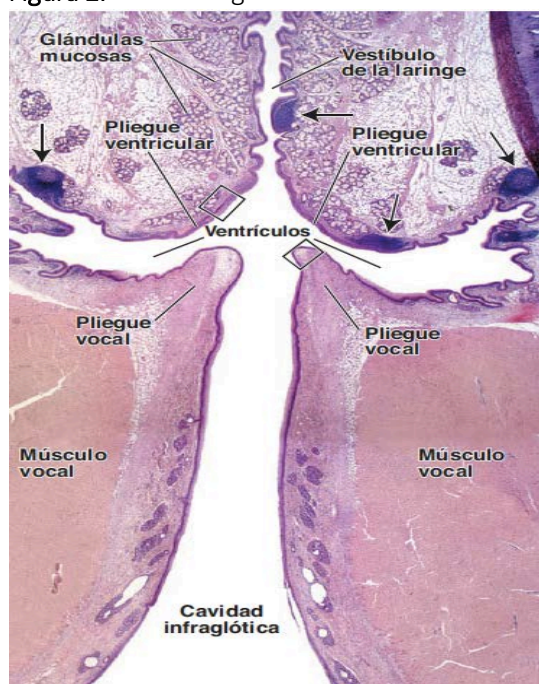
La subglotis se extiende desde el borde inferior de la glotis hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Esta región raramente es el sitio primario de neoplasias pero es común que sea el sitio de extensión de los tumores glóticos.

Tabla 1. Sitios y subsitios anatómicos de la laringe (Greene *et al.* 2002)

Sitio	Subsitio
Supraglotis	Epiglotis suprahioidea
	Epiglotis infrahioidea
	Pliegues aritenoepiglóticos, derecho e izquierdo (superficies laríngeas)
	Aritenoides, derecho e izquierdo
	Bandas ventriculares, derecha e izquierda
Glottis	Cuerdas vocales verdaderas, derecha e izquierda (incluyendo comisuras anterior y posterior)
Subglottis	Sin subsitios

Histológicamente, la mucosa laríngea va transformándose de pavimentosa no estratificada a pseudoestratificada cilíndrica ciliada. Es importante tener presente este hecho porque es sabido que en las zonas de transición de epitelios la frecuencia de neoplasias es mayor (Lalwani 2012). La supraglotis está cubierta por un epitelio cilíndrico ciliado, la glottis por un epitelio escamoso plano poliestratificado no queratinizante y finalmente la subglottis por un epitelio cilíndrico ciliado (Figura 2).

Figura 2. Fotomicrografía de un corte frontal de la laringe



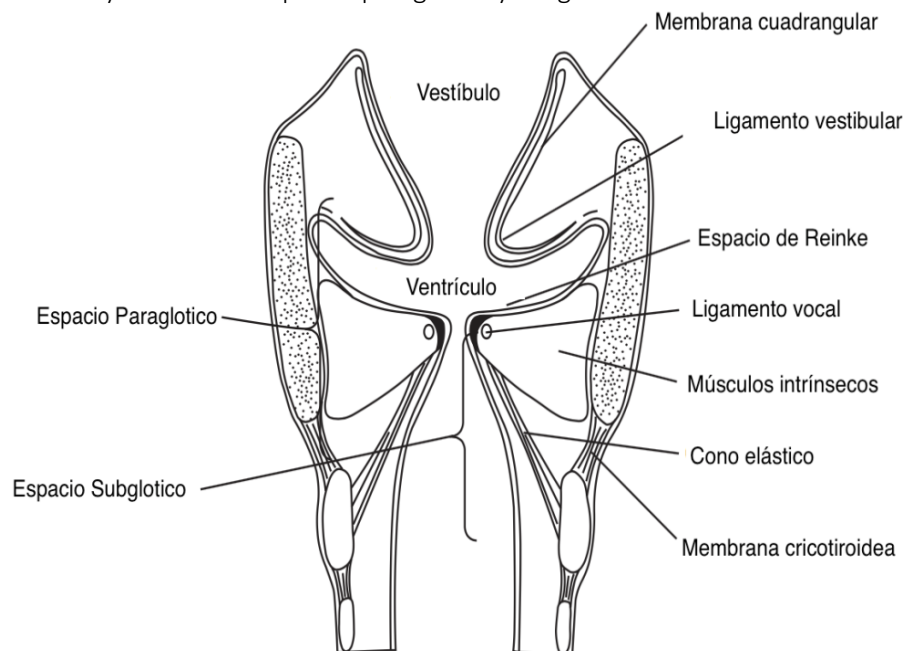
Esta fotomicrografía muestra tres partes de la laringe: el vestíbulo, por arriba de los pliegues ventriculares; los ventrículos entre los pliegues vestibulares y por arriba de los pliegues vocales y la cavidad infraglótica, que se extiende desde los pliegues vocales hasta el cartílago cricoides. Cabe notar que las glándulas mucosas son prominentes en los pliegues ventriculares y que éstos están revestidos por epitelio pseudoestratificado ciliado típico. El pliegue vocal está compuesto por el epitelio, el ligamento vocal y el músculo vocal subyacente. Dentro de la mucosa de la laringe también hay nódulos linfáticos abundantes (flechas). 10x.

Adaptado de Pawlina 2015

La laringe cuenta con varias membranas fibroelásticas como el ligamento hioepiglótico, la membrana tirohioidea, la membrana cuadrangular, el cono elástico, la comisura anterior y la membrana cricotiroides que forman compartimentos y barreras naturales que limitan la extensión de los tumores malignos permitiendo que, en estados tempranos se logren realizar resecciones parciales con márgenes adecuados. Los tumores tienden a crecer por el trayecto con menor resistencia hacia compartimentos preexistentes como el espacio preepiglótico (EPE) y el espacio paraglótico (EPG) (Figura 3).

Los límites EPE son: anteriormente, el cartílago tiroides y la membrana tirohioidea; superiormente, el hueso hioides, el ligamento hioepiglótico y la vallécula; posteriormente, la superficie anterior del cartílago epiglótico; inferiormente, por el ligamento tiroepiglótico; y lateralmente, el EPE se abre y continua hacia los dos EPG.

Figura 3. Membranas y ligamentos que actúan como barreras para la extensión tumoral y definen los espacios paraglótico y subglótico



Adaptado de Tucker 1987

El EPE contiene grasa y tejido areolar, y es invadido frecuentemente por tumores porque el cartílago de la epiglotis tiene múltiples y pequeñas fenestraciones por donde puede pasar el cáncer que se encuentra en la epiglotis infrahioidea. El EPG es bilateral, medialmente se encuentra lateral a las cuerdas vocales y a las bandas ventriculares y se extiende lateralmente hacia el cartílago tiroides. Cada espacio está limitado lateralmente por el pericondrio del cartílago tiroides y la membrana cricotiroides; posteriormente, por la mucosa del seno piriforme; y medialmente (de arriba abajo), por la membrana cuadrangular, el ventrículo laríngeo y el cono elástico. El EPG permite que los tumores se conviertan en tumores transglóticos (por encima o por debajo del

ventrículo) y afecten la movilidad de la cuerda vocal verdadera y puedan envolver todas o cualquiera de las tres regiones de la laringe.

Entender el desarrollo embrionario de las diferentes regiones de la laringe ayuda a determinar el patrón de extensión por metástasis del cáncer de laringe. La supraglotis se deriva de la línea media del primordio bucofaríngeo que se desarrolla de los 3º y 4º arcos branquiales, los cuales tienen un rico drenaje linfático (Flint *et al.* 2010). En cambio, la glotis se forma de la fusión de la línea media de las estructuras laterales derivadas del primordio traqueobronquial y de los 4º, 5º y 6º arcos branquiales. Debido a esta fusión, su drenaje linfático es escaso y lo realiza unilateralmente. La subglotis se desarrolla del 4º al 6º arco faríngeo (Chu y Kim 2008).

En relación con la vascularización sanguínea y linfática, la supraglotis está irrigada por las arterias laríngeas superiores, todo el drenaje linfático es drenado desde estos vasos hacia la carótida externa para alcanzar a los nódulos linfáticos cervicales profundos en los niveles II y III. La glotis y subglotis están irrigadas por las arterias laríngeas inferiores y el drenaje linfático de estas dos regiones llegan a estas arterias para drenar a los nódulos de la cadena cervical profunda en el nivel IV (Flint *et al.* 2010).

Lo importante del desarrollo embrionario y del drenaje linfático es que la supraglotis está formada sin unión de la línea media, su drenaje linfático es extenso, sobre todo en áreas con submucosa importante; por lo que los tumores en esta región tienen mucha probabilidad de originar metástasis ganglionares de manera bilateral. La glotis en comparación con la supraglotis tiene muy pocos vasos linfáticos debido a las características del espacio subepitelial de este área, por lo que los tumores de esta región rara vez dan metástasis ganglionares. Por último la subglotis es un lugar poco común para presentar neoplasias laríngeas, sin embargo en caso de que aparezcan, es muy posible que se encuentren metástasis ganglionares debido a su alto drenaje linfático.

La inervación de la laringe procede de dos ramas que salen del nervio vago: el nervio laríngeo superior y el nervio laríngeo inferior o recurrente.

El nervio laríngeo superior se divide fuera de la laringe en una rama interna y otra externa. La primera es aferente y confiere la sensibilidad a la región supraglótica. La rama externa es motora e inerva al músculo cricotiroides, que es un tensor de las cuerdas vocales; siendo el origen del reflejo tusígeno. Por ello, su conservación en la cirugía parcial resulta indispensable siempre que sea posible.

El nervio laríngeo inferior o recurrente suministra la inervación motora a los músculos laríngeos intrínsecos, con excepción del cricotiroides. Además, proyecta fibras sensoriales de la musculatura intrínseca (acción sensitiva sobre la subglotis) así como de la articulación cricoaritenoides (y de la cuerda vocal), por lo que debe conservarse en el lado donde se respeta el aritenoides.

2. Cáncer de laringe

2.1. Epidemiología

El cáncer de laringe es el responsable de un 1% de las muertes relacionadas con el cáncer en el mundo y ocupa la posición 21 en frecuencia de los cánceres en el mundo, ya que 157.000 casos nuevos fueron diagnosticados en 2012 (GLOBOCAN 2012, REDECAN Working group *et al.* 2014, Galceran *et al.* 2017). Supone aproximadamente un 1,9% de los tumores en varones y un 0,3% en las mujeres (GLOBOCAN 2012). Es una de las neoplasias más frecuentes de cabeza y cuello, entre el 30-40%, y la segunda localización más frecuente de las vías respiratorias tras el cáncer de pulmón (Ferlay *et al.* 2013). Aproximadamente un 40% de los pacientes son diagnosticados cuando presentan una enfermedad avanzada (Karatzanis *et al.* 2014, Ryu *et al.* 2016)

En Europa es una de las neoplasias malignas más frecuentes con aproximadamente 39.900 casos nuevos, diagnosticados en 2012, con una incidencia anual de 4,4 casos/100.000 habitantes y una mortalidad de 2,1/100.000 habitantes. Sin embargo, las mayores incidencias anuales las encontramos en Europa central y oriental con 10,9 casos anuales/100.000 habitantes, sobre todo en Bulgaria, Hungría y Rumania, seguidos por el sureste de Europa (Serbia y Croacia) (Ferlay *et al.* 2013).

Se estima que en España se diagnosticaron unos 3.725 casos nuevos en el año 2015, 3.426 hombres y 299 mujeres (Galceran *et al.* 2017) con una incidencia anual de 6,8 casos/100.000 habitantes. En el 2012, fue de 1,1 casos/100.000 habitantes para las mujeres y 12,6 casos/100.000 habitantes para los varones y una relación hombre: mujer de 11,4:1 (GLOBOCAN 2012). Desafortunadamente la supervivencia para todos los estadios del cáncer de laringe ha ido empeorando durante esos últimos 30 años a pesar de los esfuerzos para mejorar los protocolos de tratamiento. España es el país europeo con las tasas más altas de incidencia y mortalidad del cáncer de laringe en hombres, mientras que las tasas de incidencia en la mujer están entre las más bajas. Las tasas de incidencia ajustadas a la edad en España para hombres son desde 9,7 casos/100.000 en Girona hasta 15,4 casos/100.000 en Zaragoza, y para mujeres de 1 caso/100.000 (Curado *et al.* 2007, De Souza *et al.* 2011).

La relación de hombre: mujer en cáncer de laringe e hipofaringe es de 7:1, pero en los últimos años se ha visto un incremento de esta patología en las mujeres, probablemente asociado a cambios en el comportamiento social de la mujer que ha generado un mayor consumo de tabaco y alcohol en este sexo en comparación con los hombres (Altieri *et al.* 2005, De Souza *et al.* 2011). La edad de presentación está entre los 45 y 70 años; el 45% tienen 65 años o más, y resulta infrecuente antes de los 40 años (De Souza *et al.* 2011). La presencia en menores de 45 años se ha asociado a susceptibilidad genética, infección por el virus del papiloma humano (VPH) o algunos factores nutricionales (Hashibe *et al.* 2009).

Los tumores supraglóticos y glóticos son los subsitios más afectados, mientras que los subglóticos son raros. En los Estados Unidos, los carcinomas glóticos son los más comunes, y suponen el 59% de los tumores laríngeos, los supraglóticos un 40% y los subglóticos un 1% (Chu y Kim 2008). La mayoría de las lesiones malignas que se producen en la subglotis son extensiones de un cáncer primario de glotis o de supraglotis. Hay que indicar que su incidencia de metástasis nodal es escasa.

2.2. Factores de riesgo

El cáncer de laringe tiene una etiopatogenia multifactorial, donde el factor predisponente más característico es el hábito del consumo de tabaco con efecto sinérgico del alcohol. Otros factores son el reflujo gastroesofágico, algunos virus, factores genéticos o la dieta.

Se pueden dividir en factores endógenos y en factores exógenos.

2.2.1. Factores endógenos

A continuación se mencionan algunos factores endógenos que influyen en el desarrollo del cáncer de laringe.

En la mitad de los pacientes de cáncer de laringe se encuentra historia familiar de neoplasias, aunque sólo un porcentaje pequeño de ellos se localiza en laringe. Se han desarrollado diversos estudios (Schantz *et al.* 1997, Yu *et al.* 1999) que han demostrado que los pacientes afectados por tumores de cabeza y cuello, colon y pulmón tienen una capacidad de reparación del ADN inferior a la habitual. Otros estudios han sugerido que existe una **predisposición genética** en familiares de pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, ya que existe un mayor riesgo de padecer cáncer de la vía aerodigestiva superior en los familiares en primer grado (Cooper *et al.* 1995, Seijas-Tamayo *et al.* 2016).

Se ha observado que los fumadores mueren prematuramente como resultado del consumo del tabaco, pero solamente una minoría desarrolla cáncer. La susceptibilidad genética para el cáncer juega claramente un papel para su formación y puede estar relacionada con la **inmunidad** de los pacientes. Se están estudiando biomarcadores que identifiquen los cambios moleculares asociados al cáncer y poder tener la posibilidad de proveer información acerca de la respuesta al tratamiento así como una valoración para el pronóstico. En el estudio de Karpathiou *et al.* (2017) se observó que una respuesta importante por parte de los linfocitos T y las células dendríticas son un factor de buen pronóstico en los tumores de células escamosas de la cabeza y cuello.

Los **genes** que están siendo investigados por su relación con el cáncer de laringe son tanto oncogenes como genes supresores tumorales. En el caso de los oncogenes se encuentran: la ciclina D1 (Loyo y Pai 2008), el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el STAT3 (*Signal Transducers and Activators of Transcription*), el AIS

(p40/p73L), el complejo cortactina/EMS1 y el receptor de la neurokinina 1. Entre los genes supresores tumorales que se están estudiando se incluyen el p53 (Bradford *et al.* 1995), el RB y el p16/p21/p27.

Además se están estudiando a la familia de los genes Bcl-2 y otros marcadores de apoptosis, el antígeno nuclear de proliferación nuclear (ANPC), Ki67, el gen *ras* y los cambios en el Acido desoxirribonucleico (ADN) contenido en los tumores (Bradford 1999, Licitra *et al.* 2003).

2.2.2. Factores exógenos

Para los factores exógenos, describimos algunos de los más importantes, como son el consumo de tabaco y alcohol, el reflujo gastroesofágico, la infección por VPH, la dieta y la ocupación laboral.

Se ha demostrado que el **consumo de tabaco** es el principal factor etiopatogénico para este cáncer (American Society of Clinical Oncology 2006, Hashibe *et al.* 2011, Coca-Pelaz *et al.* 2013, REDECAN Working group *et al.* 2014, Nair *et al.* 2016) y de algunos tumores de cabeza y cuello; además de que se le ha relacionado con mayores posibilidades de metástasis nodales en el cáncer de cabeza y cuello en comparación con el cáncer de esta zona no relacionado al tabaco (Nair *et al.* 2016).

La acción carcinogénica del tabaco se relaciona con diversos factores, como:

- La creación de una quemadura crónica (este efecto es más importante en cavidad oral y orofaringe, ya que la temperatura del humo desciende rápidamente).
- Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosamidas encontrados en los alquitranes. Los cuales producen mutaciones específicas en el ADN de las células del epitelio aerodigestivo superior.

Como resultado, a nivel anatomopatológico se produce la pérdida de los cilios, hiperplasia de las células basales, y presencia de células atípicas.

Se ha sugerido que existe una correlación progresiva tanto con el índice de paquetes/años (un índice de 40 paquetes/año multiplica por 9 el riesgo de cáncer de laringe) como con la frecuencia de consumo (más de 30 cigarrillos al día multiplica por 7 el riesgo de cáncer), además para los fumadores el riesgo es de 10 a 15 veces mas alto en comparación con los no fumadores. Otros riesgos adicionales, son el inicio de consumo de tabaco en edades tempranas y fumar cigarrillos sin filtro (Zou *et al.* 2017).

De acuerdo a la localización anatómica de la laringe se ha demostrado que el tabaco está fuertemente asociado con el carcinoma glótico (Henau *et al.* 2015, Zou *et al.* 2017).

El cese en el consumo de tabaco es el principal medio para prevenir el desarrollo y recidiva del cáncer de laringe, disminuyendo el riesgo de desarrollar cáncer de laringe

con el tiempo desde que se deja de fumar. Existen estudios de casos y controles en el sur de Europa, donde se refleja que más de un 90% de la incidencia del cáncer de laringe podría ser evitado dejando el consumo de tabaco y alcohol (Licitra *et al.* 2003).

Otro factor de riesgo conocido es el **consumo de alcohol** (etanol) al producir efectos nocivos en la mucosa aerodigestiva, tanto por su afectación del sistema ciliar como por la disminución defensiva a su nivel. Por ello, la incidencia del cáncer de laringe en grandes bebedores está especialmente asociado a localizaciones supraglóticas (Altieri *et al.* 2005).

El riesgo de cáncer por consumo de alcohol se debe a que el etanol puede alterar el metabolismo en el hígado de los agentes cancerígenos como los del tabaco y este riesgo es mayor según la cantidad de alcohol consumido (La Vecchia *et al.* 2008).

La interacción del tabaco con el alcohol es bien conocida ya que tiene carácter multiplicativo y un efecto de sinergia (Altieri *et al.* 2005, Hashibe *et al.* 2011, Coca-Pelaz *et al.* 2013, Galceran *et al.* 2016, Sejias-Tamayo *et al.* 2016), que varía de acuerdo a las sublocalizaciones de la laringe, encontrando con mayor frecuencia esta asociación en los tumores de la zona de la hipofaringe (seno piriforme) que en los tumores de la región glótica. La supraglotis presenta un riesgo intermedio.

El riesgo es proporcional a la intensidad y duración del consumo de alcohol más tabaco y, disminuye lentamente después de dejar el consumo habitual de manera importante, pero no vuelve a la línea basal hasta pasados al menos 20 años (Altieri *et al.* 2005, Flint *et al.* 2010). Se ha estudiado esta asociación con el sexo y se ha demostrado que, para los hombres el tabaco y el alcohol combinados tienen una mayor proporción de casos en comparación cuando se fuma o se bebe aisladamente, mientras que para las mujeres, el efecto del tabaco aislado presenta una mayor proporción de casos en comparación con el tabaco y alcohol juntos o el alcohol solo (Hashibe *et al.* 2009). En contraste a estos resultados, aproximadamente un 5% de los casos ocurre en pacientes no fumadores y no bebedores (Hobbs y Birchall 2004).

La mayoría del riesgo se atribuye al consumo de tabaco, pero reduciendo el consumo de alcohol se podrían prevenir una cuarta parte de los casos (Licitra *et al.* 2003).

La **enfermedad del reflujo gastroesofágico**, o su variación conocida como el reflujo esofagofaríngeo, ha sido reconocida como una patología frecuentemente presente en los pacientes con cáncer de laringe ya que presenta una alta prevalencia con el consumo de tabaco y alcohol, pero también se ha estudiado su efecto independiente de la edad, el sexo, el fumar y el consumo de alcohol.

Se ha encontrado que el reflujo es 2,37 veces más frecuente en pacientes con cáncer de laringe en comparación con pacientes sin reflujo. El reflujo está asociado con un incremento de riesgo para el cáncer de laringe, pero aún no existe suficiente evidencia

para apoyar al reflujo como una causa en este cáncer (Coca-Pelaz *et al.* 2013, Zhang *et al.* 2014). También se ha estudiado si la terapia supresora de ácido podría tener un efecto protector para la recurrencia del cáncer de laringe y se observó que aún faltan estudios para poder definir el efecto de dicha terapia (Qadeer *et al.* 2005).

A pesar de estar más limitado, existe evidencia del rol de la **infección por VPH** como riesgo del cáncer de laringe (REDECAN Working group *et al.* 2014, Galceran *et al.* 2016), sobretodo los serotipos 16 y 18 (Syrjänen 2005, Loyo y Pai 2008) que se describen con bastante frecuencia en la oncogénesis laríngea (Torrente *et al.* 2005, Li *et al.* 2013), pero no se ha podido determinar de forma precisa, si actúan por si mismos o solo como cofactores. Este virus no solo infecta las capas basales del epitelio aerodigestivo superior, sino que se integra al genoma en el ADN del huésped. Su mecanismo de carcinogénesis se cree que está basado en la degradación de proteínas supresoras de tumores como la pRb y la p53, esta última mediada por la proteína viral E6 y la E7, que se encarga de mantener la integridad genómica, de controlar la proliferación celular y la apoptosis (Flint *et al.* 2010). Un estudio reciente muestra la relación del VPH con la localización de cáncer en cabeza y cuello, observándose un riesgo significativo asociado con la laringe (OR =5,3; IC_{95%}: 3,25-8,94) (Li *et al.* 2013) además de que entre un 1-7% de los papilomas de laringe en adultos sufren una transformación para carcinoma de células escamosas (Nowinska *et al.* 2017). Sin embargo, el VPH fue aislado solo en el 24% de los cánceres de laringe (Kreimer *et al.* 2005) sin encontrar significación estadística, lo que lleva a la necesidad de futuras investigaciones en el estudio de la relación del VPH con el cáncer de laringe (Wittekindt *et al.* 2017).

La **dieta** ha sido relacionada con la carcinogénesis de varios tumores malignos a lo largo de la historia; según la base de investigación mundial del cáncer (WCRF), que ha revisado los resultados de varios estudios epidemiológicos en relación con otros cánceres de cabeza y cuello en el año 2007, estableció un rol protector de los vegetales sin almidón, frutas y comidas ricas en carotenos (Second Report 2007). En el estudio de Kawakita *et al.* (2017) refieren que las personas que consumían una dieta pro-inflamatoria (ricas en grasas saturadas o proteínas animales) aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de laringe en comparación con aquellas personas que consumían una dieta antiinflamatoria (basada en plantas ricas en fibra) con un odds ratio (OR)=0,66 con un Índice de confianza (IC_{95%}) de 0,54-0,85, mientras que Shivappa *et al.* (2016) encontraron un OR=3,30 (IC_{95%}: 1,15-1,40).

Por último, al estudiar el papel de la **ocupación laboral** se ha observado la existencia de un aumento significativo en el riesgo para el cáncer laríngeo en varias categorías ocupacionales; como sastres (OR=1,7; IC_{95%}: 1,2-2,3), mineros (OR=1,6; IC_{95%}: 1,2-2,1), herreros (OR=1,5; IC_{95%}: 1,2-1,7), pintores (OR=1,4; IC_{95%}: 1,1-1,9), y albañiles y carpinteros (OR=1,3; IC_{95%}: 1,2-1,5). Teniendo en cuenta que la exposición ocupacional es un factor de riesgo independiente para el cáncer de laringe (Bayer *et al.* 2016), se

ha relacionado con el cáncer de laringe la exposición a algunos agentes químicos carcinogénicos como el asbesto y los componentes del níquel. Otro estudio realizado por Langevin (2013) demostró la asociación de la exposición del polvo del serrín y de metal con el carcinoma escamoso de laringe, con un OR=1,2 (; IC_{95%}: 1,0-1,3) para el serrín y un OR=1,2 (IC_{95%}: 1,0-1,4) para el metal.

2.3. Manifestaciones clínicas de los tumores laríngeos

La sintomatología de los tumores dentro de la laringe se presentan de forma muy variada dependiendo del lugar primario de donde se origina y del tamaño del tumor, siendo la glotis y supraglotis los lugares primarios más comunes (Agnello *et al.* 2017). Los síntomas y signos fundamentales del cáncer de laringe son: la disfonía, la hemoptisis, la aparición de una tumoración en el cuello, la odinofagia, la otodinia u otalgia y la disfagia. La disnea y la aspiración se observan en cánceres moderadamente avanzados (Licitra *et al.* 2003).

Debido a que, las metástasis nodales cervicales frecuentemente son el primer signo de carcinoma laríngeo, se recomienda realizar un estudio exhaustivo ante cualquier aumento de tamaño de los tejidos blandos en el cuello. Los datos sospechosos de las tumoraciones cervicales son: que sean de consistencia firme, fijas y profundas. Ocasionalmente la compresión de los nervios adyacentes puede ser el primer síntoma de la enfermedad.

Se explican a continuación los principales síntomas, según el sitio primario del tumor.

Los **tumores supraglóticos** son los más difíciles de diagnosticar de manera precoz porque las lesiones tienen que ser más voluminosas antes de poder presentar síntomas, como cambios en la voz, disfagia, odinofagia, compromiso de la vía aérea o aspiración, y típicamente se diagnostican en un estadio más avanzado. Las lesiones primarias de la supraglotis tienden a producir metástasis tempranamente ya que, la supraglotis tiene un importante drenaje linfático y mayor tendencia a la infección. La presencia de adenopatías cervicales en el momento del diagnóstico conlleva a un peor pronóstico.

Los **tumores glóticos** son diagnosticados a menudo en un estadio precoz debido a que cualquier alteración en la cuerda vocal se percibe con cambios en la voz. Sin embargo, en ocasiones los síntomas pueden ser ignorados o atribuidos a otros diagnósticos, y pueden aparecer los síntomas propios de estadios avanzados como la disnea laríngea y el estridor. Los tumores glóticos se mantienen localizados en la glotis durante largos periodos de tiempo por la presencia de las barreras naturales que evitan su extensión tumoral (cartílagos, ligamentos y membranas) y por su escaso aporte linfático.

Los **tumores subglóticos** producen síntomas tardíos y a menudo se encuentra en estadio avanzado cuando se diagnostican. Debido a que su comienzo es gradual e insidioso, los tumores subglóticos pueden ser diagnosticados como asma u alguna enfermedad pulmonar.

Otros síntomas de tumores en estadios avanzados son la pérdida importante de peso por la disfagia acompañante y el dolor irradiado al oído ipsilateral; ya que está mediado por el X par y es característico en los tumores del seno piriforme, de la vallécula y de la base de la lengua.

2.4. Procedimientos diagnósticos

Ante la mínima sospecha de un tumor maligno de laringe, se debe realizar una exploración completa de la cabeza y cuello. Se debe establecer la localización de la lesión primaria, su extensión local, regional y a distancia realizando una evaluación completa que incluye: anamnesis, exploración física, laringoscopia endoscópica (mediante telarlaringoscopia o fibrolaringoscopia), laringoscopia directa y exploración radiológica. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio histológico de una pieza de biopsia, previa o simultáneamente a la exploración. El diagnóstico precoz del carcinoma de laringe es crucial para mejorar los resultados del tratamiento, ya que incrementa la supervivencia y la oportunidad de preservar la función laríngea (Wellenstein *et al.* 2017).

2.4.1. Exploración física

La exploración física debe incluir siempre la laringe, la cavidad oral, la orofaringe y el cuello. Siempre debe explorarse la calidad en la voz ya que, la presencia de una voz aérea hará sospechar la posibilidad de una lesión tumoral en las cuerdas vocales, en cambio cuando se presenta una alteración de timbre en la voz se asocia a una lesión supraglótica.

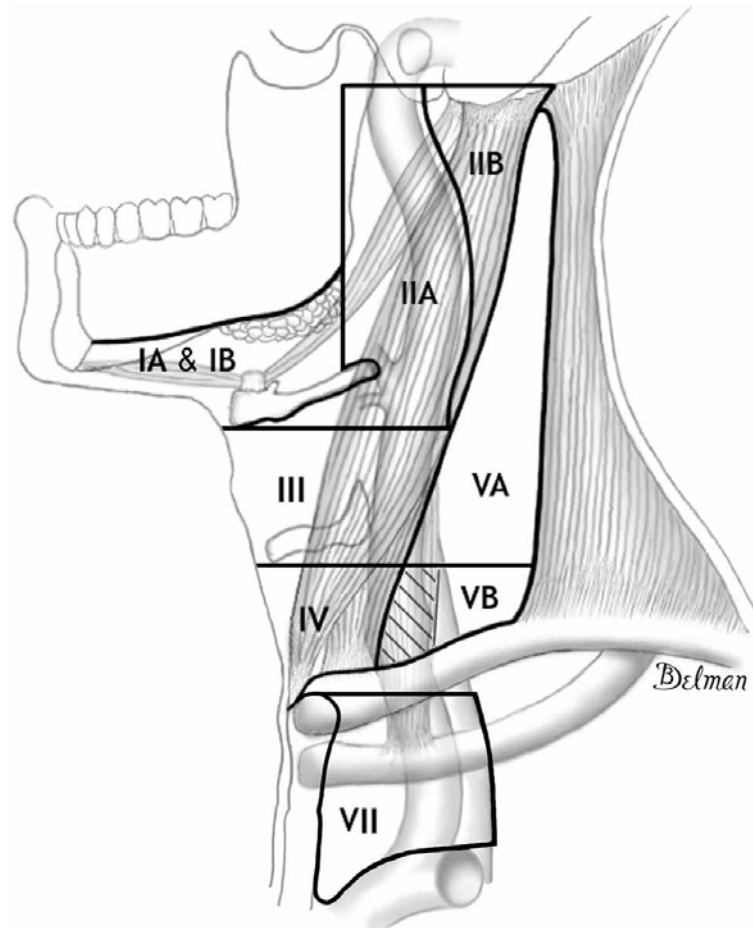
A nivel del cuello, en la inspección se debe valorar la existencia de asimetrías que pueden ser producidas alteraciones en los cartílagos laríngeos o por la presencia de adenopatías sospechosas de malignidad en las áreas ganglionares. La palpación del cuello permite evaluar las características de los linfonodos; deben palparse todas las áreas cervicales de forma sistemática. El carcinoma laríngeo metastatiza los linfonodos en los niveles II, III y IV del cuello (Figura 4).

Los tumores supraglóticos tienen los niveles más altos de metástasis cervical clínicamente aparentes y ocultas, dado a que el drenaje linfático presente en este subsitio. A nivel global, entre el 24 y el 49% de los cánceres supraglóticos tienen una metástasis clínica u oculta y el 70% de ellas se limita a las áreas II y III cervicales (Hicks *et al.* 1999). La incidencia de las metástasis aparentes depende del estadio tumoral, siendo un 20% en los T1; hasta el 40% en T2; 60% para los T3 y un 80% para los T4), la incidencia de las metástasis oculta desde un 12% hasta un 40% en todos los estadios T (Chu y Kim 2008).

Para los tumores de la glotis es diferente, ya que suele realizarse un diagnóstico precoz las lesiones de este subsitio. Se observa que la incidencia de metástasis ganglionar es menor en comparación de los tumores supraglóticos: menos de un 7% de incidencia de metástasis ocultas; pero en lesiones T4 se presenta un 40% de probabilidad de metástasis cervical (Chu y Kim 2008).

En la subglotis la incidencia de las adenopatías cervicales metastásicas no supera al 20%, en cambio incidencia a nivel de los ganglios mediastínicos está entre 45 y 60% (Hall *et al.* 2008).

Figura 4. Diagrama del cuello en proyección lateral marcando los límites de la clasificación de las áreas linfáticas



Adaptado de Ferlito y Arnold 2000

2.4.2. Exploración endoscópica

Después de una exploración de la cabeza y cuello, se debe realizar una evaluación meticulosa endoscópica de la laringe, no sólo debe atender a establecer los límites de la tumoración, sino que además debe precisar el estado de la movilidad de las cuerdas vocales, los aritenoides y la hemilaringe correspondiente. Una tumoración que respete físicamente las cuerdas vocales, pero que reduzca la movilidad de la hemilaringe correspondiente, nos hará sospechar que existe afectación del EPG.

Existen diferentes métodos endoscópicos, algunos se describen a continuación.

La **laringoscopia indirecta** con el espejo de García sigue teniendo su vigencia, pero en pacientes con un intenso reflejo nauseoso es difícil su realización. Esta técnica ofrece una visión general de la base de la lengua, las paredes hipofaríngeas, las valléculas, la

laringe, la hipofaringe y el introito del esófago.

Desde la introducción del laringoscopio con fibra óptica en 1970, las técnicas de iluminación e imagen han mejorado notablemente. En la última década, se ha cambiado la endoscopia con luz óptica hasta llegar a realizarla con un *chip* digital distal que envía la información a un procesador de video, el cual crea una imagen digital con una alta resolución. Un laringoscopio rígido o flexible con fibra óptica proporciona excelentes imágenes de la laringe, en especial de la comisura anterior. Este tipo de exploración es de fácil realización y es menos traumática para el paciente. La **endoscopia laríngea flexible** representa el *gold standard* para el diagnóstico en la exploración laríngea, ya que permite explorar el movimiento de las cuerdas vocales y de la unión cricoaritenoides (Chu y Kim 2008), además facilita la realización de maniobras dinámicas, como la maniobra de Valsalva, fonar, toser y tragar; así como documentar digitalmente la lesión observada mediante la toma de imágenes con fotografías o videos (Chu y Kim 2008, Wellenstein *et al.* 2017).

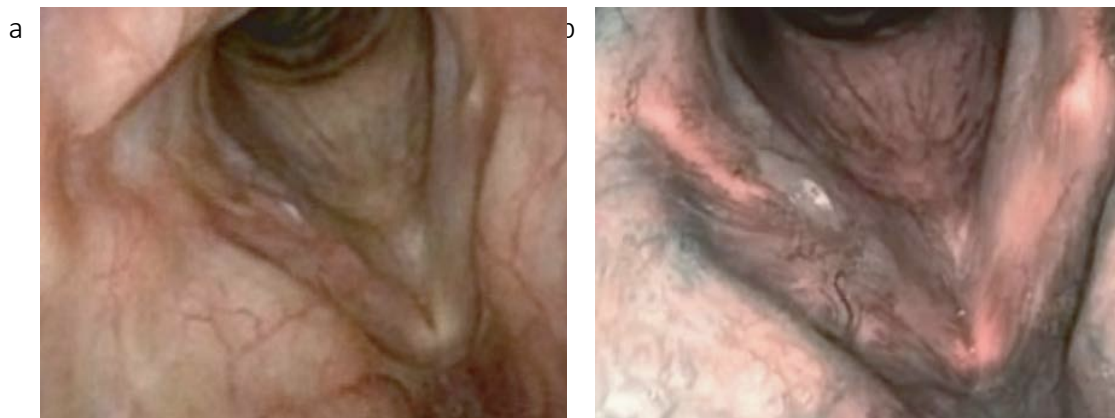
Además de todo lo anterior, en la actualidad se puede obtener una biopsia de cualquier lesión sospechosa de malignidad con un endoscopio flexible dotado con un canal de trabajo por donde introducir instrumental para realizar diferentes procedimientos. La ventaja de esta técnica radica en la rapidez en obtener el diagnóstico histopatológico de la lesión, el bajo coste ya que evita una anestesia general, la seguridad y la mejor tolerancia del procedimiento por parte del paciente (Wellenstein *et al.* 2017).

Otro método utilizado es la **videoestroboscopia**, que consiste en un tipo de luz adaptada a endoscopios rígidos o flexibles, la cual permite una excelente visualización de la onda mucosa y puede ayudar a hallar lesiones glóticas en estado temprano al detectar cambios sutiles en la función de la cuerda vocal (Chu y Kim 2008), ya que la ausencia de ondulación mucosa indica que la lesión ha atravesado la lámina propia.

Recientemente, un nuevo método, llamado **imagen de banda estrecha (NBI, *Narrow Band Imaging*)** ha sido implantado para la evaluación clínica de la mucosa del tracto aerodigestivo, unido a la tecnología endoscópica. Consiste en un sistema de iluminación donde el espectro del ancho de banda del filtrado de luz es estrecho, lo que permite valorar la morfología vascular de la mucosa. En el caso del tejido normal, los vasos se muestran como un entramado distribuido uniformemente en mucosa. Cuando se trata de tejido neoplásico o pre-neoplásico se muestra, en cambio como un patrón de teleangiectasias desorganizadas que no siguen ningún patrón (Chang *et al.* 2016). El patrón anormal más frecuente para lesiones pre-neoplásicas o neoplásicas es la presencia en la capa intraepitelial de puntos parduzcos dilatados, entrelazados (patrones tipo IV y V según Ni *et al.* (2011)) (Figura 5). Mientras que la exploración clásica para toma de biopsias con laringoscopio flexible con luz blanca ha mostrado

una sensibilidad entre el 7,7 y 75,7% (Yang *et al.* 2017) y una especificidad del 95,5 al 99,7%. La exploración con NBI ha mostrado una mayor sensibilidad entre 97,7-100% y una especificidad entre 78,6-98,9% (Watanabe *et al.* 2009; De Vito *et al.* 2017; Yang *et al.* 2017). Por último, se están realizando estudios con nuevas clasificaciones de acuerdo a la profundidad de la lesión y poder tratar cierto tipo de tumores con cirugía transoral (Tateka *et al.* 2014).

Figura 5. Vista endoscópica de las cuerdas vocales con patrón tipo IV según la clasificación de Ni *et al.* (2011). a) con luz blanca; b) con NBI. Se observan bucles capilares intra-epiteliales que pueden reconocerse como pequeños puntos, con vasos aferentes



Para realizar la observación directa de la laringe, sin deformaciones o alteraciones producidas por el espejo u otros instrumentos ópticos. Se realiza la **laringoscopia directa**, que requiere de anestesia general del paciente. Se suele complementar con el uso de un microscopio binocular. Permite un examen detallado de la laringe así como la toma de biopsia de la lesión sospechosa para su estudio histopatológico definitivo y realizar en el mismo acto actuaciones terapéuticas.

Por último, se puede necesitar una **esofagoscopia** cuando existe la sospecha de extensión tumoral hacia esófago. Este procedimiento se realiza bajo anestesia general.

2.4.3. Exploración radiológica

En la actualidad, se considera imprescindible la realización de un estudio por imagen ante la sospecha clínica evidente de una tumoración laríngea; el papel principal de la exploración radiológica es evaluar la extensión tumoral profunda, sus relaciones anatómicas con las estructuras periféricas que no son accesibles con la exploración física o endoscópica. Esta exploración ayuda a explorar las relaciones de los espacios submucosos, los cartílagos laríngeos y extralaríngeos. La exploración radiológica permite la evaluación simultánea de los nódulos linfáticos y las metástasis a distancia para ayudar a la evaluación preoperatoria con la determinación de que el tumor puede o no someterse a una resección. Además puede servir para la planificación de un tratamiento con radioterapia (RT) (Blitz y Aygun 2008, Chu y Kim 2008). Las técnicas

clásicamente utilizadas en la actualidad son las siguientes:

Tomografía Computarizada (TC). Esta prueba de imagen es la usada más comúnmente para el estudio del estadiaje inicial del cáncer de laringe por sus prácticas ventajas como el bajo coste y la alta disponibilidad en los diferentes centros hospitalarios. La realización de esta prueba es rápida lo que reduce o elimina los artefactos por movimiento atribuidos a la respiración, la deglución o la tos. Los signos de alta especificidad de la TC incluyen la presencia de lisis o erosión (93%) o la extensión extralaríngea de la neoplasia (95%), pero depende de la localización, siendo más baja en el cartílago tiroides (40%) que en los cartílagos cricoides y aritenoides (76-79%). Como los signos dependen relativamente de la enfermedad, su sensibilidad es baja. (Blitz y Aygun 2008). La TC tiene una especificidad entre un 87% a un 93% para la afectación de nódulos linfáticos cervicales (Chu y Kim 2008).

Además del TC de cuello para el estadiaje inicial, se suele incluir la TC del tórax porque el pulmón es el lugar más común de metástasis del cáncer de cabeza y cuello (Ryu 2016).

Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La RMN tiene una mayor capacidad de resolución de contraste y su capacidad de presentar una imagen multiparamétrica (por ejemplo, serie en T1 o en T2). En general, la RMN es más precisa para evaluar el estadio del cáncer de laringe por su excelente resolución de tejidos blandos, y tiene una exactitud ligeramente mayor que la TC en gran parte por su evaluación más precisa al delimitar la afectación del cartílago, en la extensión profunda del tumor en el EPG, el EPE y la subglotis y para la afectación de los linfonodos. La RMN con contraste tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 88% (Ferlito y Arnold 2000). También se realiza de forma complementaria para evaluar la infiltración del espacio prevertebral o la infiltración vascular (Blitz y Aygun 2008, Agnello *et al.* 2017). El TC es más utilizado todavía en comparación con la RMN para el estadiaje inicial del cáncer de laringe por su bajo costo, velocidad y por su alto valor predictivo negativo (Blitz y Aygun 2008).

Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computarizada (PET-TC). El PET-TC es una modalidad de diagnóstico por imagen efectiva porque además de proveer información anatómica, proporciona información funcional. Tiene una alta sensibilidad para valorar la afectación de los linfonodos (61-91%) proporcionando información relevante para determinar la extensión de la disección quirúrgica del vaciamiento cervical ganglionar, así como para detectar metástasis a distancia cuando el TC y/o la RMN difieren en los hallazgos encontrados (Dammann *et al.* 2005) y descubrir tumores primarios de origen desconocido e identificar tumores primarios simultáneos (Quon *et al.* 2015).

Algunos estudios recientes sugieren que la evaluación con PET-TC del cáncer en cabeza

y cuello no presenta suficiente sensibilidad o especificidad para justificar su uso en el diagnóstico inicial; sin embargo, otros estudios demuestran que esta prueba puede alterar significativamente el tratamiento de la lesión tumoral en un número significativo de pacientes (Blitz y Aygun 2008), siendo éstos aproximadamente desde un 15,7% a un 30,9% en tumores de laringe localmente avanzados (Chu y Kim 2008, Ryu *et al.* 2016) y en tumores de origen desconocido.

Su mayor utilidad es para el seguimiento post-tratamiento del cáncer, ya que cuenta con una sensibilidad del 93,75% y una especificidad del 91,67% para detectar una posible recidiva tumoral y/o metástasis a distancia. Por último, al proporcionar una imagen funcional proporciona una ayuda importante para realizar una adecuada planificación del tratamiento con RT. En conclusión, se recomienda realizar esta prueba de manera rutinaria en pacientes con alto riesgo de metástasis a distancia o cuando el origen primario de la neoplasia es desconocido (Blitz y Aygun 2008).

2.5. Anatomía patológica (AP)

Una vez que se tiene la sospecha clínica y la imagen laringoscopia sugestiva de malformación, es preciso confirmar el diagnóstico anatomopatológico mediante la biopsia.

La forma histológica más común dentro del cáncer de laringe es el carcinoma originado por células escamosas, cuya incidencia es del 90% (Hobbs y Birchall 2004, American Society of Clinical Oncology 2006, Blitz y Aygun 2008, Chu y Kim 2008, Thompson 2017). La mayoría son de tipo queratinizante bien o moderadamente diferenciados.

Macroscópicamente, el tumor se puede presentar de forma exofítica, ulcerada e infiltrante pero microscópicamente el carcinoma 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.

La clasificación gradual de esta neoplasia se basa en el grado de diferenciación celular (G), el pleomorfismo celular y la actividad mitótica según la nomenclatura propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Shanmugaratnamk 1993, Licitra *et al.* 2003, Lefebvre 2005), definiendo así tres grupos:

- *Bien diferenciado o Grado I (G1)*: Este es similar al epitelio plano estratificado normal. Este tumor manifiesta 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 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)*: Este tumor presenta menor queratinización, muestra células de forma poligonal, estratificación y formación de puentes intercelulares. Las perlas epiteliales son escasas y a menudo ausentes, acompañado de pleomorfismo nuclear y actividad mitótica atípica.
- *Pobrementemente diferenciado o Grado III (G3)*: La queratinización es mínima. Presenta células epiteliales con pleomorfismo nuclear e hiper cromasia, con escasa y distinta formación de puentes intercelulares. Existen muchas células inmaduras con numerosas mitosis típicas y atípicas.

Respecto al comportamiento del tumor, el crecimiento expansivo o infiltrativo posee significación pronóstica. Se considera que a menor diferenciación tumoral los tumores presentan una mayor agresividad y por lo tanto el pronóstico es peor (Ferlito *et al.* 2000). Los tumores con crecimiento exofítico tienen menos tendencia a metastatizar que las neoplasias con márgenes infiltrantes. Asimismo, los tumores compresivos tienen menos tendencia a invadir estructuras vasculares.

2.5.1. Diagnóstico diferencial histopatológico

El carcinoma de células escamosas comprende entre el 95 y 99% de las lesiones malignas de la laringe. El diagnóstico histológico de carcinomas escamosos invasivos no presenta dificultades; en los casos difíciles de clasificar, se puede utilizar el examen inmunohistoquímico para diferenciar: carcinomas escamosos, carcinomas escamosos de células pequeñas, sarcomas, melanomas y linfomas. Existen muchas variedades histológicas del carcinoma de células escamosas; son carcinomas derivados del epitelio mucho menos frecuentes, que son conocidos como tumores atípicos del carcinoma escamoso, de acuerdo a la literatura ocupan entre un 2% al 7% de los tumores de laringe. Se utilizan para distinguir ciertas variantes histológicas con un comportamiento biológico diferente, los más comunes de estos son: el carcinoma verrucoso, carcinoma sarcomatoide, carcinoma papilar de células escamosas, carcinoma basaloide, carcinoma adenoescamoso, carcinoma linfoepitelial y carcinoma indiferenciado.

El **carcinoma verrucoso** se presenta como un tumor de amplia implantación y crecimiento papilomatoso, que tiende a extenderse de forma local y no origina metástasis. Es una variante del carcinoma epidermoide 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. Mediante inmunohistoquímica e hibridación *in situ*, se ha demostrado la presencia de VPH tipo 11, 18 y 6 (Hagen *et al.* 1993).

El **carcinoma de células fusiformes o sarcomatoide** es una variante del carcinoma epidermoide con predilección por el tracto respiratorio superior. En laringe suele tener una forma polipoide e histológicamente se caracteriza por la presencia de células

fusiformes o pleomorfas que parecen ser un verdadero sarcoma, aunque en realidad son células epiteliales. Posee un elevado riesgo de metástasis con un peor pronóstico que el carcinoma epidermoide (Licitra *et al.* 2003, Watson *et al.* 2013).

El **carcinoma de células escamosas de tipo basaloide** es una entidad poco frecuente que generalmente suele aparecer en pacientes varones fumadores y bebedores. Se asienta en la supraglotis, la hipofaringe y la base de la lengua. Es muy agresivo, con peor pronóstico en comparación con el carcinoma escamoso común. Se presenta casi siempre en estadios avanzados ya que tiene una afectación local muy agresiva y una elevada tendencia a metastatizar, tanto en los linfonodos como a distancia (pulmón, hueso y piel). 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 2001).

Otros tumores malignos infrecuentes son los tumores glandulares, neuroendocrinos, tumores derivados del tejido óseo y cartilaginoso, tumores derivados de tejidos blandos, melanoma laríngeo, linfoma laríngeo, plasmocitomas y adenocarcinomas.

2.6. Clasificación TNM

Ante la necesidad de unificar criterios por parte de las diferentes instituciones para poder estratificar a los pacientes de una forma homogénea para poder dar una indicación pronóstica, asistir en la evaluación de los resultados del tipo de tratamiento y facilitar el cambio de información; surge la estadificación de los tumores malignos según el AJCC y la *International Union against Cancer* (UIICC) que utilizan el sistema TNM, el cual fue desarrollado por Pierre Denoix en 1943 (Flint *et al.* 2010, Lalwani 2012).

Tabla 2. Sistema TNM de las neoplasias epiteliales de la laringe (AJCC 2010)

Tumor Primario (T)	
Tx	El tumor primario no se puede observar
T0	No existe evidencia del tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Supraglotis	
T1	Tumor limitado a un sección de la supraglotis con movilidad de la cuerda vocal
T2	Tumor invade la mucosa de más de una sección adyacente de la supraglotis o glotis, o una región fuera de la supraglotis sin fijación de la laringe
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de una cuerda vocal y/o invade lo siguiente: el área postcricoidea, tejido pre-epiglótico, espacio paraglótico, y/o mínima erosión del cartílago tiroides
T4a	Tumor invade a través del cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe
T4b	Tumor invade el espacio prevertebral, infiltra la arteria carótida o invade estructuras del mediastino

Tabla 2 (continuación). Sistema TNM de las neoplasias epiteliales de la laringe (AJCC 2010)

Tumor Primario (T)	
<i>Glottis</i>	
T1	Tumor afecta solo a la(s) cuerda(s) vocal (es) puede afectar a la comisura anterior o posterior, con movilidad normal
T1a	Tumor limitado a una cuerda vocal
T1b	Tumor afecta a ambas cuerdas vocales
T2	Tumor se extiende a la supraglotis y/o subglotis, o existe deterioro de la movilidad de la cuerda vocal
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal, y/o invade el espacio paraglótico, y/o mínima erosión del cartílago tiroides
T4a	Tumor invade el cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe
T4b	Tumor invade el espacio prevertebral, infiltra la arteria carótida o invade estructuras del mediastino
<i>Subglottis</i>	
T1	Tumor limitado a subglotis
T2	Tumor se extiende a la(s) cuerda vocal(es) con movilidad normal o alterada
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de cuerda vocal
T4a	Tumor invade los cartílagos cricoides o tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe
T4b	Tumor invade el espacio prevertebral, infiltra la arteria carótida o invade estructuras del mediastino
Nódulos Linfáticos Regionales (N)	
NX	No pueden evaluarse los nódulos linfáticos regionales
N0	No hay metástasis a los nódulos linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo nódulo linfático, ≤ 3 cm en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un solo nódulo linfático, > 3 cm pero no > 6 cm en su mayor dimensión, o múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su mayor dimensión, o nódulo linfático bilateral o contralateral, ninguno > 6 cm en su mayor dimensión
N2a	Metástasis en un solo nódulos linfático ipsilateral, > 3 cm pero no > 6 cm en su mayor dimensión
Nódulos Linfáticos Regionales (N)	
N2b	Metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales, no > 6 cm en su mayor dimensión
N2c	Metástasis en nódulos linfáticos bilateral o contralaterales, no > 6 cm en su mayor dimensión
N3	Metástasis en un nódulo linfático > 6 cm en su mayor dimensión
Metástasis a Distancia (M)	
MX	No se puede valorar metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

El sistema TNM toma en cuenta la extensión primaria del tumor (T), la ausencia o presencia y la extensión de metástasis regional de los linfonodos (N), y la ausencia o

presencia de metástasis a distancia (M). La clasificación TNM de las neoplasias malignas de la laringe propuesta en 2002 por AJCC/UICC se describe en la Tabla 2.

Utilizando este sistema, los tumores presentan varias combinaciones de T, N y M por lo que son agrupados en estadíos, como se describe en la Tabla 3. Teóricamente, cada estadío debe ser más o menos homogéneo respecto al pronóstico, y sus tasas de supervivencia deberían ser similares, pero la agrupación de los tumores de laringe en estadíos es algo más complicada que con otros tumores, ya que en grupos iguales incluye lesiones con comportamientos diferentes dentro de los estadíos III y IV.

Tabla 3. Estadíos TNM (AJCC 2010)

Estadío	Tumor Primario (T)	Nódulos Linfáticos Regionales (N)	Metástasis a Distancia (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVa	T4a	N0-1	M0
	T1-4	N2	M0
IVb	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

Un tumor puede ser clasificado clínicamente, designándolo como cTNM o simplemente TNM, o patológicamente, designándolo pTNM (AJCC 2010).

De acuerdo a la actualización del 2010, los tumores T4 se dividen en T4a (enfermedad local moderadamente avanzada) y T4b (enfermedad local muy avanzada). Los tumores con estadío IV se siguen subdividiendo en estadíos IVa, IVb y IVc (con metástasis a distancia).

Aproximadamente un 40% de los pacientes se encontrará con un estadío III o IV cuando son evaluados por primera vez.

Debido a defectos en el sistema TNM, como la subdivisión de T4 y el estadío IV, está empezando a cuestionarse este sistema, ya que tumores de varios tamaños y diferentes pronósticos son categorizados juntos. En consecuencia están empezando a proponerse otros indicadores para el pronóstico del carcinoma de laringe para incorporarse a los sistemas de estadiaje. Estos indicadores incluyen los siguientes: las características histológicas del tumor (como afectación extracapsular en las metástasis ganglionares), la invasión angiolinfática, la afectación perineural, un alto grado histológico, algunos marcadores moleculares (como mutaciones en el p53, el ki67 o la sobreexpresión del PCNA), la pérdida de la heterocigosidad y la presencia de comorbilidades en el paciente (Piccirillo 2000).

2.7. Tratamiento

El tratamiento del cáncer de laringe avanzado es complejo y la estrategia ideal aún no está definida. El enfoque terapéutico actual de estos tumores se basa en tratar de preservar la función laríngea de la mejor manera posible (Escajadillo 2014, Karatzanis *et al.* 2014, Mannelli *et al.* 2017). Las estrategias de preservación de órgano, ya sea quirúrgicamente o no, han dominado el tratamiento en los cánceres localmente avanzados. La laringectomía total (LT) ya no es la única opción de tratamiento disponible. Nuevos avances y estrategias recientemente integradas, incluyendo la quimioradioterapia concomitante (QRC), la quimioterapia de inducción (QTI), y modernos métodos de RT han redefinido el tratamiento del cáncer de laringe localmente avanzado.

En orden de un manejo ideal, se deben considerar diferentes aspectos que incluyen: los resultados oncológicos, los resultados funcionales y la morbilidad, así como los costes económicos. El tratamiento puede ser quirúrgico, no quirúrgico o mixto. Se considera un tratamiento mixto, el que incluye tratamiento quirúrgico asociado a quimioterapia (QT) y/o RT, ya sea previa o posterior a la cirugía.

En la opción de tratamiento no quirúrgico se cuenta con la RT sola, la QTI o la QRC, mientras que para el tratamiento quirúrgico las opciones incluyen: las laringectomías conservadoras de la función como las laringectomías parciales (LP) mediante laser CO₂ o abiertas, la LT sola o con vaciamiento cervical, y, más recientemente, la cirugía robótica transoral (*TransOral Robotic Surgery*, TORS) y la cirugía transoral con ultrasonidos (*TransOral endoscopic UltraSonic Surgery*, TOUSS,) o abierta con reconstrucción posterior. Al existir una amplia variedad de tratamientos en el cáncer de laringe y al existir pocos ensayos clínicos de buena calidad que permitan obtener conclusiones definitivas respecto al uso de una a otra terapia, se debe valorar en cada caso el tratamiento más apropiado contando con la opinión del paciente y de un equipo multidisciplinar formado por especialistas de Otorrinolaringología, Oncología, Oncología Radioterapéutica, Imagenología y de Anatomía Patológica.

2.7.1. Tratamiento quirúrgico

Con respecto a la cirugía como método de preservación de órgano. Las cirugías parciales de la laringe fueron descritas desde mediados del siglo XIX. Sin embargo, muchas de ellas no fueron empleadas hasta mediados del siglo XX. En la actualidad existen muchas opciones quirúrgicas que van desde la menos invasiva como la cordectomía endoscópica hasta la más invasiva, la LT.

La clave para el tratamiento quirúrgico del cáncer de laringe es determinar el paciente correcto para el procedimiento más adecuado unido a la experiencia del cirujano, para que se puedan alcanzar unas buenas tasas de curación.

Algunas indicaciones para esta opción terapéutica son los siguientes: cuando se encuentra invadido el cartílago tiroides (T4) es una indicación de resección quirúrgica

de la laringe por su alta incidencia de condronecrosis después de radiación (Chu y Kim 2008), los tumores en estadio IVa son considerados generalmente resecables mientras que los tumores con estadio IVb no lo son (Blitz y Aygun 2008).

2.7.1.1. Cirugía endoscópica

La *microcirugía transoral con láser (MTL)* fue diseñada para los tumores T1 y T2 pero con el aumento de la experiencia en tratar el cáncer de laringe en estadio temprano y los recientes avances técnicos, este procedimiento puede ser utilizado para tumores laríngeos T3 y muy excepcionalmente para casos seleccionados de T4a. Esta técnica es menos invasiva en comparación con los procedimientos abiertos, no destruye la laringe o sus mecanismos de soporte y no necesita reconstrucción, y son inusuales las complicaciones mayores. Se considera una contraindicación para la MTL la afectación bilateral de la comisura posterior, la afectación del cartílago cricoides, la afectación subglótica amplia, y una extensión tumoral extralaríngea franca (Vilaseca y Bernal-Sprekelse 2013). A pesar de que la MTL no es un tratamiento estándar en los tumores laríngeos localmente avanzados, los resultados oncológicos y funcionales son totalmente equiparables a las otras técnicas y la morbilidad es menor en pacientes adecuadamente seleccionados (López-Álvarez *et al.* 2011).

En 2007 se introdujo la *TORS* para el cáncer de orofaringe, y esta técnica ha tenido un aumento sustancial en el uso frente al cáncer de laringe gracias a los avances en el instrumental y la endoscopia. Es una técnica de cirugía mínimamente invasiva en la cual a través de retractores orales se utilizarán unos brazos robóticos articulado para la exéresis tumoral. La laringectomía supraglótica en tumores T3 y T4 seleccionados es la indicación más frecuente de la cirugía robótica; ya que ofrece buenos resultados funcionales y oncológicos. También se está utilizando en la LT para reducir el tamaño de la faringotomía y para limitar la exposición de los vasos cervicales laterales. La limitación de esta técnica es su alto coste por la necesidad de un robot quirúrgico.

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

2.7.1.2. Cirugía parcial laríngea abierta conservadora

La cirugía laríngea abierta conservadora es cualquier procedimiento que logra mantener el habla y la deglución fisiológica sin la necesidad de un traqueostoma permanente. La meta es preservar la función laríngea máxima sin comprometer los resultados curativos. En este tipo de intervenciones, la adecuada selección de los pacientes es crucial. El paciente es un candidato si se logra preservar una articulación cricoaritenoides y una válvula (la epiglotis, una banda ventricular o una cuerda vocal).

Estos procedimientos son los siguientes.

Se utiliza la **hemilaringectomía vertical** cuando el tumor está confinado a un sitio de la laringe. Está indicada en seleccionados tumores glóticos T3 y raramente para tumores T4. Su objetivo consiste en realizar una exéresis de la cuerda vocal afectada hasta el tercio anterior de la cuerda vocal contralateral y si es necesario una porción del cartílago tiroides. Las contraindicaciones incluyen la infiltración de más de un tercio de la cuerda contralateral, afectación de la articulación cricoaritenoides y la extensión subglótica por debajo margen superior del cartílago cricoides.

La **laringectomía supraglótica** es conocida también como hemilaringectomía horizontal, puede ser realizada en los cánceres de epiglotis o del complejo pie de epiglotis-banda ventricular. Este procedimiento respeta los aritenoides y las cuerdas vocales y se realiza la exéresis de las estructuras supraglóticas superiores a las cuerdas vocales, incluyendo una porción de cartílago tiroides, con un plano de resección a nivel de las bandas ventriculares. La contraindicación de este procedimiento son la extensión tumoral por debajo de las bandas ventriculares y una afectación substancial del cartílago tiroides.

En cuanto a la **LP supracricoidea**, ésta se lleva a cabo cuando existe una extensión transglótica en el cáncer supraglótico o una extensión supraglótica de un tumor glótico, sobre todo en los tumores T2, T3 y T4 de la glotis y supraglotis. Para este procedimiento el paciente debe tener una adecuada función cardiopulmonar. Se realiza la exéresis de la supraglotis, de las cuerdas vocales y el cartílago tiroides, pero debe preservarse un aritenoides funcional.

El tipo de laringectomía supracricoidea viene determinada por su reconstrucción: la reconstrucción con una cricohiodopexia para los tumores supraglóticos o mediante una cricohioidoepiglotopectomía para los tumores glóticos.

Las contraindicaciones para este procedimiento quirúrgico son cuando existe afectación de ambos aritenoides, enfermedad en la comisura posterior, afectación del hueso hioides y una extensión subglótica por debajo de margen superior del cartílago cricoides, así como invasión del espacio preepiglótico.

Un procedimiento quirúrgico con conservación de la voz para lesiones T3 y T4 unilaterales es la **laringectomía subtotal** cuando no pueden ser manejadas con otras técnicas. Este procedimiento incluye la resección de una hemilaringe con la porción anterior de la cuerda contralateral. Se crea un traqueostoma permanente para permitir la respiración y la voz se produce por un conducto traqueoesofágico dinámico. Las contraindicaciones incluyen la afectación del aritenoides de la zona postcricoidea y de la incapacidad de preservar dos tercios de la cuerda contralateral.

2.7.1.3. Laringectomías totales

La LT es una técnica quirúrgica que se utiliza cuando la extensión tumoral es

demasiado importante para que el cirujano pueda reconstruir un esfínter laríngeo eficaz es necesario recurrir a la LT que separa definitivamente la vía aérea de la vía digestiva dejando un traqueostoma permanente a la piel. Está indicada en estadios avanzados con lesiones T3 o T4, lesiones que infiltran el cartílago o que presentan extravasación laríngea (T4a), cuando fracasa la órgano-preservación, carcinomas que ocupan por completo la endolaringe, cuando existe pericondritis o radionecrosis de los cartílagos laríngeos post-tratamiento primario, incompetencia laríngea tras tratamiento primario, metástasis masiva en cuello y tumores tiroideos que atraviesan cartílago y neoplasias resistentes a la RT. Este procedimiento se asocia a menudo a un vaciamiento ganglionar uní o bilateral según el lugar del tumor y su volumen.

La LT de campo estrecho está indicada en los cánceres glóticos con extensión subglótica y fijación de la cuerda, como cirugía de recuperación de un cáncer de cuerda irradiado a dosis total. Nunca debe realizarse para un cáncer del vestíbulo o de la comisura anterior. La LT ampliada, se utiliza cuando la extensión tumoral afecta a estructuras vecinas como a la hipofaringe (LT con faringectomía parcial), a la base de la lengua (subglosaringectomía total) y a la piel (laringectomía cuadrada).

2.7.2. Tratamiento no quirúrgico

La RT se basa en el fundamento de que un haz externo de radiación utiliza rayos ionizantes para generar radicales libres dentro del núcleo celular creando daño celular y en el ADN con la consecuente muerte celular. La meta de la RT es lograr mejores resultados con erradicación tumoral mientras preserva tejido normal. Con el paso de los años está siendo diseñada de manera más precisa para evitar los efectos secundarios de la radiación en el tejido periférico. La RT está definida por algunos autores como posibilidad de tratamiento en estadios localmente avanzados, aunque las tasas de control local son generalmente menores que con la cirugía, sobre todo cuando está invadido el cartílago tiroides: 40-60% frente al 70-80% (Licitra *et al.* 2003), ya que la invasión cartilaginosa limita la probabilidad de una respuesta adecuada a la radiación e incrementa la probabilidad de necrosis inducida por radiación (Blitz y Aygun 2008).

La RT radical definitiva está indicada en tumores T3 pequeños. El tratamiento típico es una dosis total de radiación desde 6.000 a 7.000 cGy en el tumor primario y niveles ganglionares con adenopatías metastásicas, administrados en fracciones de 180-200 cGy por sesión, en cinco sesiones por semana durante 7 semanas aproximadamente. El cuello se incluye en este campo de radiación si existen N+ o si existe un 20 a 30% de riesgo de metástasis cervical (Bayle 2014).

En aquellos pacientes tratados inicialmente con cirugía, la indicación de la RT postoperatoria queda establecida en las siguientes situaciones: los márgenes quirúrgicos son positivos, afectación extracapsular del tumor en un linfonodo, invasión perineural o angiolinfática del tumor, extensión subglótica, histologías de mal

pronóstico, tumores avanzados y presencia de adenopatías positivas. El intervalo entre cirugía y la RT no deberá de exceder de 6 semanas. El sitio primario es tratado con dosis de 55 a 66 Gy con un fraccionamiento de 200 cGy por sesión, en cinco sesiones por semana durante 6-7 semanas, mientras que los linfonodos de drenaje típicamente reciben una dosis levemente menor, dependiendo de la extensión de la enfermedad en el cuello (Lalwani 2012). Cuando se realiza cirugía mediante láser CO₂ se asocia a una mayor incidencia de recidivas por afectación de márgenes, por lo que se recomienda la irradiación en estas situaciones independientemente del estadio (Mendenhall *et al.* 2004).

Las complicaciones de la RT están divididas en tempranas y tardías, y se valoran por grados según el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). Las complicaciones tempranas incluyen mucositis, odinofagia, disfagia, dermatitis, pérdida del gusto y edema. Estos efectos pueden durar hasta 6 semanas después de completar el tratamiento con RT. Las complicaciones tardías aparecen en los meses y años posteriores a la RT e incluyen a la xerostomía crónica, hipotiroidismo, radionecrosis y rigidez esofágica. La condronecrosis ocurre en aproximadamente 5% de los pacientes, y el cartílago más afectado comúnmente es el aritenoides.

2.7.3 Preservación del órgano

Durante los últimos 30 años, el manejo de los carcinomas laríngeos avanzados ha cambiado. Tradicionalmente, el tratamiento que se ofrecía en pacientes con estadio avanzado de laringe con gran garantía oncológica, era la LT asociada a vaciamientos ganglionares cervicales y a RT postoperatoria, con la consiguiente mutilación que produce esta intervención. Para evitar esto, se desarrollaron los protocolos de preservación de órgano, que buscan curar la enfermedad oncológica, preservando la función sin recurrir a la mutilación del órgano.

Se habla de preservación de órgano o métodos de prevención de la función laríngea a toda técnica de tratamiento en tumores escamosos moderadamente avanzados en los que el paciente es candidato a una LT y que tras el tratamiento mantenga las funciones de la laringe. De hecho, ya se empieza a escuchar la expresión preservación de la función en vez de preservación de órgano. Se requiere que tras el tratamiento una laringe trague sin gastrostomía/ Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG), que respire sin traqueotomía y que hable con calidad de voz suficiente. De hecho, no se considera exitoso a un tratamiento preservador que no mantiene una laringe con función normal (Lefebvre 2006). Además debe de ser un tratamiento que se compare con la LT con respecto a términos de recurrencia, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, por lo que en este apartado se encuentran las cirugías parciales de laringe con o sin laser, la RT exclusiva y la QTI o QRC. Desafortunadamente hasta el momento se sigue investigando respecto al uso de una u otra terapia. Con respecto al tratamiento quirúrgico del cuello en protocolos de preservación de órgano, parece que

lo más aceptado es realizar vaciamiento cervical en los pacientes que no tienen respuesta cervical completa a la QT.

La QT tiene su utilidad en el tratamiento de cáncer ya que disminuye potencialmente las micrometástasis y las metástasis a distancia, reduce el tamaño tumoral y actúa como radiosensibilizante (Demard *et al.* 1990). La administración de los medicamentos puede ser previa a otro tratamiento (neoadyuvante o de inducción), de forma simultánea (concomitante o concurrente) o posterior al tratamiento (coadyuvante). Los dos agentes más utilizados son el cisplatino y el 5-fluoracilo, pero su administración se asocia a náuseas, vómitos y mucositis. Para disminuir estos efectos, en la actualidad se está asociando a esta combinación el docetaxel (Taxotere) + cisplatino (Platinol) + fluorouracilo (TPF) con lo que se consigue una mejor tolerancia al tratamiento, pero se asocia con una alta incidencia de eventos hematológicos (neutropenia). La respuesta del tumor se considera completa cuando no hay evidencia de tumor residual; parcial, cuando hay una disminución del tamaño tumoral en al menos un 50%; estable, si no varía el tamaño post tratamiento; y progresiva, cuando el tumor aumenta un 25% o más.

En 1991 aparece en The New England Journal of Medicine el primer ensayo clínico prospectivo al respecto, realizado por el *Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group* (VALSG) suponiendo un punto de inflexión en el manejo del cáncer de laringe localmente avanzado. En este estudio de 332 pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado, demostraron que a los pacientes tratados con QT neoadyuvante (cisplatino + 5-fluoruracilo) seguido de RT presentaron resultados similares en la supervivencia en comparación con aquellos a los que se les realizaba LT seguido de RT preservando la laringe en dos terceras partes de los pacientes. Como subgrupo, los pacientes con tumores T4 no respondieron tan bien, y por esta razón los protocolos de conservación de órgano no se ofrecen a pacientes en esta categoría.

Se realizó un metaanálisis de tres ensayos clínicos con diseños similares y con utilización del mismo régimen de QT por parte del *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer Group* (MACH-NC) (Pignon *et al.* 2000), donde se observó que a los 5 años la supervivencia fue de un 67% de los pacientes con una preservación funcional laríngea tras la QT más RT, aunque a expensas de una reducción en la supervivencia del 6% respecto al grupo quirúrgico.

Con todos estos estudios, se debatió el papel real de la QT y se criticaba la ausencia de comparación con RT solo o con QRC. Por ello se inició un estudio de preservación de laringe en fase III por la *RTOG head and neck intergroup study* (RTOG 91-11) (Forastiere *et al.* 2003). En el ensayo se demostró que el tratamiento con QRC (84%) fue superior en el control loco-regional y la preservación de la laringe en comparación con la QT (71%) y de la RT sola (66%). Los resultados fueron actualizados en 2006 (Forastiere *et al.* 2006) confirmándose los resultados de: preservación laríngea del 84% en el grupo

concomitante frente al 71% en el de QTI y 66% en el de RT, con una supervivencia global similar en los tres grupos de estudio (en torno al 55%), y también una supervivencia específica para la enfermedad similar. Desde estos estudios, la QRC se ha convertido en el estándar en el cuidado de la mayoría de los pacientes con cáncer de laringe avanzado. Algunos estudios utilizan una estrategia híbrida con mezcla de QT neoadyuvante con el esquema TPF (docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo) durante 3 a 5 ciclos seguida de QRC (cisplatino a 100 mg/m² administrado en los días 1, 22 y 43 de la RT que se administra con un fraccionamiento convencional a 2 Gy/día para administrar 70 Gy en 7 semanas) en caso de respuesta apropiada (Altundag *et al.* 2005, Quer y León 2007).

La Asociación Americana de Oncología Médica recomienda en las guías de 2006 utilizar QRC con cisplatino como técnica de preservación de órgano de elección en los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado. Dado a los altos grados de toxicidad, algunos equipos están investigando estrategias con terapias moleculares como el cetuximab, que es un anticuerpo monoclonal humano frente al receptor del *Epithelial Grow Factor* (EGF) con resultados alentadores (Bonner *et al.* 2006). La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO 2010) publicó en sus guías, que existen dos opciones de preservación de órgano en cáncer de laringe localmente avanzado. Por un lado se puede utilizar TPF seguido de QRC vs cetuximab + RT o QRC de entrada vs cetuximab + RT.

Dos principios deben tomarse en cuenta cuando se realiza el tratamiento con protocolos de preservación. El primero, cuando se utiliza la QTI o la QRC, la LT debe realizarse como rescate en pacientes en los cuales exista un fallo en la respuesta siempre y cuando la supervivencia no este comprometida; y el segundo, el éxito de la QRC depende de finalizar el tratamiento.

Sin embargo, el éxito del tratamiento no quirúrgico de preservación de laringe ha sido cuestionado con el paso de los años ya que, se ha observado una disminución en la supervivencia en los pacientes con cáncer de laringe en las últimas dos décadas, a lo cual podría haber contribuido el cambio en los patrones de tratamiento (Hoffman *et al.* 2006, Dziegielwki *et al.* 2012, O'Neill *et al.* 2014). Gourin *et al.* (2009) desarrollaron un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados con cáncer de laringe de 1985 a 2002 y observaron que los pacientes con estadio III tenían una peor supervivencia cuando eran tratados con radiación aislada en comparación con quimio-radioterapia y los pacientes con estadio IV presentaron mejor supervivencia después de cirugía (55%) comparado con quimio-radioterapia (25%) o RT aislada (0%).

En un último estudio (Manielli *et al.* 2018) de meta-análisis acerca del tratamiento de preservación quirúrgico para el cáncer avanzado de laringe, se llegó a la conclusión que el abordaje quirúrgico conservador puede ser considerado como opción terapéutica válida para lesiones avanzadas (T3-T4) sin encontrar significación

estadística en la supervivencia global y una supervivencia libre de enfermedad para las técnicas cerradas (69 y 76%) comprada con los procedimientos abiertos (73 y 83%).

2.7.4. Tratamiento del cuello

Mientras el tratamiento de laringe en estadíos avanzados está experimentando un cambio revolucionario durante la última década, los conceptos de un manejo apropiado de la enfermedad regional en el cuello han evolucionado intensamente en el mismo periodo de tiempo, con el desarrollo de una diversidad de procedimientos quirúrgicos de diversas extensiones; así como el uso de la radiación como terapia definitiva o adyuvante.

Cuando se decide tratar un cuello, debe ser tomado en cuenta la probabilidad de metástasis regional de linfonodos cervicales. El cuello sin aparente presencia de metástasis nodales debe ser tratado, debido al riesgo de metástasis ocultas que van desde un 17,6% hasta un 19% (Sanabria *et al.* 2014). La decisión terapéutica del cuello debe ser tomada en contexto con el tamaño, el sitio, el fenotipo y el plan de tratamiento del tumor primario (Ferlito *et al.* 2000).

Generalmente las guías aceptan que el cuello sea tratado si existe entre un 20% y un 30% de metástasis cervical (Johnson y Rosen 2014). Sobre todo en los estadíos avanzados, donde se han observado metástasis contralaterales en un 27% de los N negativos (N0) y un 37% con pacientes con N positivos (N+) (Buckley y MacLenna 1999). Además, para los tumores supraglóticos T3 existe un riesgo de presentar metástasis cervicales entre un 38% y un 65% mientras que los T4 un 57% y los tumores glóticos T3 un 20% (Redaelli de Zinis 2006, Zhan *et al.* 2006)

Algunos autores refieren que los tratamientos con vaciamiento cervical funcional o radiación funcional del cuello, usando una dosis de 5.000 rad, están indicados para reducir la incidencia de recidiva en el cuello clínicamente negativo (N0). Estos tratamientos pueden reducir el riesgo de metástasis a distancia (Ferlito *et al.* 2000). Mientras que otros dicen que los cuellos con N0 y los N1 pueden ser tratados con radiación o cirugía dependiendo del tratamiento del tumor primario. Si la opción es la radiación, el campo puede ser extendido para incluir el nodo en riesgo, en cambio si la cirugía es el mejor tratamiento que se puede realizar es un vaciamiento funcional (Lalwani 2012, Shah *et al.* 2012). Para los N2 y N3, el cuello debe ser tratado con terapia multidisciplinar incluyendo cirugía y radiación adyuvante. Ocasionalmente, una enfermedad avanzada en el cuello necesitará una disección más agresiva incluyendo los niveles II hasta V con un vaciamiento radical modificado un vaciamiento radical dependiendo de las estructuras involucradas (Lalwani 2012).

2.7.5 Protocolo de tratamiento por estadíos

Uno de los protocolos reconocidos y aceptados internacionalmente es el de la

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). La última revisión fue en el año 2012, a continuación en las Tablas 4 y 5 se muestra el protocolo por estadíos y localizaciones según la última versión (NCCN Guidelines 2012).

Tabla 4. Protocolo de tratamiento de estadío III y localización según NCCN (2012)

Localización y estadío	Opciones terapéuticas
Supraglotis T3N0M0	<ul style="list-style-type: none"> • En T3 seleccionados laringectomía horizontal supraglótica con vaciamiento ganglionar cervical bilateral. En T3 no seleccionados laringectomía subtotal o LT con vaciamiento ganglionar bilateral* <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos** • QRC: En caso de enfermedad (enf.) residual valorar cirugía de rescate • QTI: <ul style="list-style-type: none"> a) Si respuesta completa en el tumor primario continuar con RT radical o considerar QRC (cat. 2b) b) Si existe respuesta parcial del tumor primario continuar con QRC (cat. 2b) <ul style="list-style-type: none"> - Si tras QRC, persiste enf. en tumor primario pero no en cuello: Cirugía de rescate en tumor primario - Si tras QRC, persiste enf. en cuello: Vaciamiento ganglionar cervical - Si persiste enf. en primario y en cuello: Cirugía de rescate en primario y/o cuello si es técnicamente posible c) Si en el primario hay menos que respuesta parcial: cirugía en primario y cuello seguido de RT o QRC en casos de factores histológicos adversos** • RT externa si el paciente no es candidato a QRC. En caso de enf. residual valorar cirugía de rescate
Supraglotis T3N1M0	<ul style="list-style-type: none"> • LP, en la mayoría de los casos laringectomía horizontal supraglótica con vaciamiento ganglionar cervical bilateral*. En T3 no seleccionados laringectomía subtotal o LT <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos**. • QRC en caso de factores histológicos adversos (cat. 1). En casos de enf. residual valorar cirugía de rescate • QTI (cat. 3): <ul style="list-style-type: none"> a) Si existe respuesta completa en el tumor primario continuar con RT radical o considerar QRC (cat. 2b) b) Si existe respuesta parcial del tumor primario continuar con QRC (cat. 2b) <ul style="list-style-type: none"> - Si tras QRC, persiste enf. en tumor primario pero no en cuello: Cirugía de rescate en el tumor primario - Si tras QRC, persiste enf. en cuello: Vaciamiento ganglionar cervical - Si persiste enf. en primario y en cuello: Cirugía de rescate en primario y/o cuello si es técnicamente posible c) Si en el primario hay menos que respuesta parcial: cirugía en primario y cuello seguido de RT o QRC en casos de factores histológicos adversos** • RT si el paciente no es candidato a QRC

Tabla 4 (continuación). Protocolo de tratamiento de estadio III y localización según NCCN (2012)

Localización y estadio	Opciones terapéuticas
Glottis T2N1M0	<ul style="list-style-type: none"> • Es infrecuente. Cordectomía endoscópica láser subpericóndrica ampliada a banda-ventrículo o subglottis si lo precisa con vaciamiento ganglionar ipsilateral o bilateral* - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos** • LP con técnica abierta como hemilaringectomía o laringectomía supracricóidea con vaciamiento ganglionar ipsilateral o bilateral. Algunas de estas técnicas pueden originar como secuela cierto grado de aspiración, por lo que son mal aceptadas por pacientes con enf. sistémicas o cardiopulmonares o enfermos mayores de 65-70 años. - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos** • RT en el primario y en las cadenas ganglionares cervicales. Valorar QRC en caso de N2
Glottis T3N0M0	<ul style="list-style-type: none"> • LT ± hemitiroidectomía ipsilateral con vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral profiláctico opcional. LP o laringectomía subtotal en pacientes cuidadosamente seleccionados desde el punto de vista de la lesión y de su estado general, con vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral profiláctico opcional - Valorar tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos**, y extensión subglótica o traqueotomía previa • QRC en caso de enf. residual valorar cirugía de rescate • RT si el paciente no es candidato a QRC o cirugía
Glottis T3N1M0	<ul style="list-style-type: none"> • LT ± hemitiroidectomía ipsilateral con vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral o bilateral*. LP o laringectomía subtotal en pacientes cuidadosamente seleccionados desde el punto de vista de la lesión y de su estado general, con vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral o bilateral - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos** y extensión subglótica o traqueotomía previa • QRC en caso de enf. residual valorar cirugía de rescate • RT externa si el paciente no es candidato a cirugía o a QRC
Subglottis T1N1M0	<ul style="list-style-type: none"> • QRC en tumores potencialmente radiosensibles • Cirugía parcial subglótica si es técnicamente posible con márgenes de seguridad o LT con tiroidectomía más resección de tres anillos traqueales y vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral o bilateral de áreas prelaríngea, pretraqueal, paratraqueal y supraclavicular - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos** y traqueotomía previa
Subglottis T3N0M0	<ul style="list-style-type: none"> • LT con tiroidectomía más resección de tres primeros anillos traqueales y vaciamiento cervical profiláctico de áreas prelaríngea, pretraqueal, paratraqueal y supraclavicular - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos** y traqueotomía previa • QRC. Traqueotomía preventiva

Tabla 4 (continuación). Protocolo de tratamiento de estadio III y localización según NCCN (2012)

Localización y estadio	Opciones terapéuticas
Subglotis T3N1M0	<ul style="list-style-type: none"> • QRC. Traqueotomía preventiva • LT más tiroidectomía, más resección de tres anillos traqueales y vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral o bilateral* de áreas ganglionares. RT o QRC postoperatorias <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos** y traqueotomía previa

* Indicaciones de vaciamiento ganglionar cervical bilateral: tumor en línea media o próximo a ella, tumor en zonas de alto riesgo de metástasis ganglionar bilateral (base de lengua, paladar, laringe supraglótica, afectación del espacio profundo preepiglótico) y enfermedad ganglionar metastásica bilateral.

** Se consideran factores histológicos adversos: extensión extracapsular, márgenes afectos, pT4 primario, N2 o N3 ganglionar, invasión perineural y embolismo vascular.

Tabla 5. Protocolo de tratamiento de estadio IVa y localización según NCCN (2012)

Localización y estadio	Opciones terapéuticas
Supraglotis T3N2M0	<ul style="list-style-type: none"> • QTI (cat. 2b) <ul style="list-style-type: none"> a) Si existe respuesta completa en el tumor primario continuar con RT radical o considerar QRC (cat. 2b) b) Si existe respuesta parcial del tumor primario continuar con QRC (cat. 2b) <ul style="list-style-type: none"> - Si tras QRC, persiste enf. en tumor primario pero no en cuello: Cirugía de rescate en tumor primario - Si tras QRC, persiste enf. en cuello: Vaciamiento ganglionar cervical - Si persiste enf. en primario y en cuello: Cirugía de rescate en primario y/o cuello si es técnicamente posible c) Si en el primario hay menos que respuesta parcial: Cirugía en primario y cuello seguido de RT o QRC en casos de factores histológicos adversos** • QRC (cat. 1). En caso de enf. residual valorar cirugía de rescate • Laringectomía subtotal o LT con vaciamiento ganglionar cervical bilateral* <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos**
Supraglotis T4aN0M0	<ul style="list-style-type: none"> • LT ampliada o no según se observe afectación de base de lengua con vaciamiento ganglionar cervical bilateral* <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento complementario con RT o QRC en caso de histología con factores adversos** • En pacientes que rechazan el tratamiento quirúrgico: QTI (cat.2): <ul style="list-style-type: none"> a) Si existe respuesta completa en el tumor primario continuar con RT radical (cat. 1) o considerar QRC (cat. 2b) b) Si existe respuesta parcial del tumor primario continuar con QRC (cat. 2b) <ul style="list-style-type: none"> - Si tras QRC, persiste enf. en tumor primario pero no en cuello: Cirugía de rescate en el tumor primario - Si tras QRC, persiste enf. en cuello: Vaciamiento ganglionar cervical - Si persiste enf. en primario y en cuello: Cirugía de rescate en primario y/o cuello si es técnicamente posible c) Si en el primario hay menos de que respuesta parcial: Cirugía en primario y cuello seguido de RT o QRC en casos de factores histológicos adversos** • QRC (cat. 1). En caso de enf. residual valorar cirugía de rescate

Tabla 5 (continuación). Protocolo de tratamiento de estadio IVa y localización según NCCN (2012)

Localización y estadio	Opciones terapéuticas
Glottis T3N2M0	<ul style="list-style-type: none"> • LT ± hemitiroidectomía ipsilateral con vaciamiento ganglionar cervical bilateral. LP o laringectomía subtotal en pacientes cuidadosamente seleccionado desde el punto de vista de la lesión y de su estado general, con vaciamiento ganglionar cervical bilateral* - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con efectos adversos** y extensión subglótica o traqueotomía previa • QRC. En caso de enf. residual valorar cirugía de rescate tanto en primario como en cuello. • RT si el paciente no es candidato a cirugía o a QRC • Opción conservadora con QTI: <ol style="list-style-type: none"> a) Si respuesta completa en tumor primario continuar con RT radical (cat. 1) o considerar QRC (cat. 2b) b) Si existe respuesta parcial del tumor primario continuar con QRC (cat. 2b). <ul style="list-style-type: none"> - Si tras QRC, persiste enf. en tumor primario pero no en cuello: Cirugía de rescate en el tumor primario - Si tras QRC, persiste enf. el cuello: Vaciamiento ganglionar cervical - Si persiste enf. en primario y en cuello: Cirugía de rescate en primario y/o cuello si es técnicamente posible c) Si en el primario hay menos que respuesta parcial: cirugía en primario y cuello seguido de RT o QRC en casos de factores histológicos adversos**
Glottis T4aN+M0	<ul style="list-style-type: none"> • LT con hemitiroidectomía ipsilateral con vaciamiento ganglionar cervical bilateral* - Tratamiento complementario con RT externa o QRC en caso de histología con factores adversos** y extensión subglótica o traqueotomía previa • T4a que rechaza el tratamiento quirúrgico: Opción conservadora con QTI: <ol style="list-style-type: none"> a) Si respuesta completa en tumor primario continuar con RT radical (cat. 1) o considerar QRC (cat. 2b) b) Si existe respuesta parcial del tumor primario continuar con QRC (cat. 2b) <ul style="list-style-type: none"> - Si tras QRC, persiste enf. en tumor primario pero no en cuello: Cirugía de rescate en tumor primario - Si tras QRC, persiste enf. en cuello: Vaciamiento ganglionar cervical. - Si persiste enf. en primario y en cuello: Cirugía de rescate en primario y/o cuello si es técnicamente posible c) Si en el primario hay menos que respuesta parcial: Cirugía en primario y cuello seguido de RT o QRC en casos de factores histológicos adversos** • QRC • RT si el paciente no es candidatos a QRC
Subglottis T1-2N2M0	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía parcial subglótica si es técnicamente posible con márgenes de seguridad o LT con tiroidectomía más resección de tres anillos traqueales y vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral o bilateral de áreas prelaríngea, pretraqueal, paratraqueales y supraclavicular - Tratamiento complementario RT externa o QRC en caso de histología con factores histológicos adversos** y traqueotomía previa • QRC. Traqueotomía preventiva

Tabla 5 (continuación). Protocolo de tratamiento de estadío IVa y localización según NCCN (2012)

Localización y estadío	Opciones terapéuticas
Subglotis T4N0-1M0	• QRC. Traqueotomía preventiva
Subglotis T3-4N2M0	• QRC. Traqueotomía preventiva

*Indicaciones de vaciamiento ganglionar cervical bilateral: tumor en línea media o próximo a ella, tumor en zonas de alto riesgo de metástasis ganglionar bilateral (base de lengua, paladar, laringe supraglótica, afectación del espacio profundo preepiglótico) y enfermedad ganglionar metastásica bilateral.

**Se consideran factores histológicos adversos: extensión extracapsular, márgenes afectos, pT4 primario, N2 o N3 ganglionar, invasión perineural y embolismo vascular.

2.8. Seguimiento

A pesar de que los pacientes con cáncer de laringe son tratados por un equipo multidisciplinar, el otorrinolaringólogo debe ser el líder durante el periodo de seguimiento. Muchas recidivas ocurren en los 2 primeros años después del tratamiento primario, así que una historia y exploración física completa otorrinolaringológica es obligatoria en este periodo de tiempo. Después de que el tratamiento ha sido completado, se debe programar una revisión en un intervalo de 4 a 6 semanas. Durante estas visitas, se debe realizar una exploración completa de la cabeza y el cuello, enfocándose en el sitio primario del tumor en busca de signos de recurrencia, pero también en busca de segundos tumores primarios; ya que su incidencia anual es del 4 al 7%. Las revisiones clínicas son cada 1 ó 2 meses en el primer año, cada 2 a 6 meses en segundo año y cada 4 a 8 meses desde el tercer y quinto año. Una visita anual puede realizarse después del quinto año. En estas revisiones si está indicado, se debe evaluar el habla, la audición y la deglución; también se debe indicar el asesoramiento para la interrupción del hábito tabáquico y del alcohol.

La evaluación de imagen del tumor primario (y del cuello, si es tratado) se recomienda a los 6 meses del tratamiento; sin embargo, está indicado un nuevo estudio basado en los síntomas o signos, aunque no está recomendado hacer un estudio de imagen en pacientes asintomáticos. El PET-TC demuestra una nueva ventana en estos pacientes pero aún no hay datos para pronóstico de supervivencia (Chu y Kim 2008).

En caso de que el cuello haya sido irradiado, se deben evaluar los niveles de la hormona estimuladora tiroidea (TSH) cada 6 a 12 meses. No existen marcadores sanguíneos o test radiológicos que se recomienden en este punto.

2.9. Pronóstico

El pronóstico del cáncer de laringe es la probabilidad de curación que presenta un paciente afectado por esta patología. El cáncer de laringe es uno de los de mejor pronóstico dentro de los tumores del tracto aerodigestivo. En Europa la mortalidad del

cáncer de laringes es de 19,8 por 100.000 habitantes (Ferlay *et al.* 2013). En España la mortalidad es de 5-8 por cada 100.000 habitantes (López-Abente *et al.* 2014).

La cura para el cáncer de laringe se define como la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años y es mejor generalmente comparada con otros tumores primarios del tracto aerodigestivo. La supervivencia de laringe a 5 años en España es del 67 y 80% para hombres y mujeres respectivamente (López-Abente *et al.* 2014). La supervivencia relativa a 5 años según los subsitios de la laringe son un 47% para la supraglotis, 79% para la glotis y de 30 a 50% para la subglotis (Lalwani 2012). Desafortunadamente la supervivencia para todos los estadios del cáncer de laringe ha empeorado en los últimos 30 años a pesar de los esfuerzos en mejorar los protocolos de tratamiento. Entre los años 1975 a 1977 la supervivencia a los 5 años fue del 67%, mientras que entre 1999 a 2005, la supervivencia a los 5 años descendió estadísticamente a 63% (Jemal *et al.* 2011).

El pronóstico de los pacientes con carcinoma de células escamosas de laringe depende de muchas variables tras el diagnóstico del cáncer.

Los resultados del tratamiento del cáncer de laringe son dependientes directamente del **estadio de la enfermedad** en el diagnóstico y el tratamiento. De hecho uno de los factores pronósticos considerados de mayor importancia es la clasificación TNM. La extensión local (T) es significativa (Kowalski *et al.* 1991), en el sentido de que, a mayor tumor, peor pronóstico. Sin embargo, todos los estudios coinciden en que el factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar (N) (Kowalski *et al.* 1991, Díaz *et al.* 1993, Dickman *et al.* 1999, Nguyen-Tan *et al.* 2011, Ramroth *et al.* 2011). Cuando se afecta un solo nódulo linfático por enfermedad metastásica, se dice que el pronóstico reduce a la mitad (Chu y Kim 2008). Un alto grado de afectación de la N está asociado con un rango alto de fracaso del tratamiento. La supervivencia global es significativamente mejor para pacientes con linfonodos negativos comparado con pacientes con linfonodos positivos.

La **localización anatómica del tumor** primario es el segundo predictor más importante del pronóstico, el cáncer glótico tiene un mejor pronóstico que el supraglótico, y el subglótico tiene el peor pronóstico (Nguyen-Tan *et al.* 2011; Ramroth *et al.* 2011).

El control del cáncer está asociado con altos rangos de fallo en el tratamiento cuando el volumen del tumor es mayor, cuando existe afectación de la comisura anterior, del ventrículo y del cartílago tiroides (Chu y Kim 2008).

Las **características histológicas** influyen también en el pronóstico. La variable más importante es la extensión extracapsular de las metástasis cervicales del tumor, las cuales están asociadas con una disminución significativa en la supervivencia en el cáncer de la cabeza y cuello, incluyendo la laringe (Blitz y Aygun 2008). Pero el grado del carcinoma a nivel histológico no es predictivo para el pronóstico (Chu y Kim 2008).

Sin embargo, los aspectos generales de la salud del paciente, como la presencia de **comorbilidades** y la **edad avanzada** (>65 años) disminuyen significativamente la supervivencia (Sanabria *et al.* 2007).

En los últimos años ha cobrado mayor interés el estudio de factores ligados a la cinética tumoral, a factores genéticos y a oncogenes que, aún no han llegado a demostrar una utilidad clínica indiscutible. Algunos estudios confirman que la sobreexpresión de p53 se relacionaría con un buen pronóstico en la preservación de órgano, al igual que la combinación de alta expresividad en los núcleos celulares de p53, junto a una baja expresividad de Bcl-xL (*B-cell lymphoma extra large*) (Branford *et al.* 1995)

3. Calidad de vida

El control del cáncer es actualmente una de las prioridades en salud pública dada la mortalidad y morbilidad que produce esta enfermedad y el coste sanitario que conlleva (Bonsel 19993). La curación de un proceso neoplásico no siempre es posible, pero se está tratando de conseguir técnicas quirúrgicas más depuradas y fármacos más eficaces y con menos efectos adversos.

Hoy en día para los pacientes con cáncer, se habla de aumentar el tiempo libre de enfermedad, ya que prolongar la supervivencia con un deterioro importante mediante la administración continua de medicación y atención no parece ser una estrategia terapéutica satisfactoria. Por ello es importante lograr una mejora en la calidad de vida de los pacientes oncológicos, más que lograr una mejora de unos meses en su supervivencia (Ferriols *et al.* 1995).

Esto ha motivado el desarrollo de estudios para valorar la calidad de los pacientes oncológicos como un parámetro significativo.

El cáncer de laringe tiene una posición muy singular dentro de los cánceres de cabeza y cuello, ya que cuando una neoplasia afecta este órgano, se alteran funciones fisiológicas y psicológicas como la fonación, la regulación de la respiración, y la protección de la vía aérea durante la deglución; lo que conlleva a la creación de dilemas cruciales para la elección del tratamiento más adecuado.

El término Calidad de Vida (CV) se emplea en muy diferentes disciplinas. Sin embargo, al hablar de CV en oncología, ha sido utilizado en muchas maneras, tanto como concepto como instrumento de medición (Bjordal *et al.* 1994). La CV en el ámbito médico se aborda de una manera multidimensional donde las dimensiones son ampliamente relacionadas con la salud. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud es el estado completo de bienestar físico, mental y social, no solo la ausencia de enfermedad y debilidad (Breslow 1972). La CV relacionada con los pacientes con cáncer se define como la influencia que tienen la enfermedad y los tratamientos oncológicos

en la salud, de manera subjetiva acerca de los diferentes aspectos de la vida del paciente en correlación a la mejora en su vida personal.

Dentro de las características de la CV en el paciente oncológico, está la subjetividad, donde debe ser el propio paciente quien valore su CV; otra característica es valorar las dimensiones físicas, psíquicas y sociales; como son: el estado emocional, la relación con los familiares, su preocupación por su futuro, o la imagen corporal.

La importancia de la evaluación de la CV en pacientes con cáncer tiene diferentes aplicaciones; ya que es clave para valorar los diferentes tratamientos oncológicos y que ayude a los pacientes a decidir el tratamiento que puede ser más adecuado para él. Así como valorar y mejorar los servicios de un hospital.

Se han diseñado instrumentos específicos en relación con el cáncer para el uso de grupos diagnosticados con cáncer, como la *Rotterdam Symptom Checklist* (RSCL) y una escala de *Visual Analogue Self Assessment* (VAS) de Coates *et al.* (1983), que se enfocan en los síntomas físicos y en los problemas psicosociales, pero sin no incluir la salud funcional o social. El *Foundation of Living Index Cancer* (FLIC) de Schipper *et al.* (1976) y el *Linear Analogue Self Assessment* (LASA) de Selby *et al.* (1984) no tienen subescalas, y los resultados son proporcionados sin ninguna ponderación de diferentes dimensiones. Sin embargo, ninguno de estos cuestionarios tiene un uso global. En 1981, Spitzer *et al.* diseñaron un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Este contiene una única escala para la evaluación global de la CV, compuesta de diferentes componentes que analizan los aspectos físicos y emocionales que constituyen el concepto de calidad de vida. Esta escala consta de 15 puntos y es mucho más sencilla y fácil.

La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) es un organismo internacional dedicado al estudio del cáncer. Tiene como objetivo brindar a los pacientes el mejor tratamiento posible. Este es el organismo más importante en Europa dentro del campo de la oncología y más de 350 centros de todo el mundo participan en él. Dentro de este organismo existe un grupo de trabajo dedicado a la CV del paciente oncológico; el cual está formado por investigadores de Europa y del resto del mundo, con diferentes profesiones. Este grupo de trabajo ha desarrollado un cuestionario que evalúa la calidad de vida en los pacientes, denominado *EORTC Core Quality of Life Questionnaire* con su versión 30 (EORTC QLQ-C30) el cual está validado en varios estudios clínicos en Europa y en los Estados Unidos, ya que está traducido a once idiomas. Este cuestionario tiene una validación y una relatividad aceptable, la cual es sensible a los cambios a lo largo del tiempo, y es capaz de diferenciar entre subgrupos de pacientes. Este cuestionario es multidimensional e incluye 30 ítems que logran interpretar los resultados en una escala de salud global, seis escalas funcionales, una escala de síntomas y seis ítems como son disnea (DY), insomnio (SL), anorexia (AP1), estreñimiento(CO), diarrea (DI) e impacto económico (FI) .

A continuación se describen las subescalas de este cuestionario.

- La *escala de salud global* (QL2) es de una sola pregunta y hace referencia a la situación global del paciente.
- Las *escalas funcionales* son: la escala de salud de la función física (PF2) compuesta por 5 ítems, actividades cotidianas (RF2) que se valora con dos ítems, el rol emocional (EF) que se estudia de 4 ítems, la función cognitiva (DF) valorada mediante 2 ítems y la función social (SF) obtenida por 2 ítems.
- La *escala de síntomas* se basa en los ítems de fatiga (FA), náuseas y vómitos (NV) y el dolor (PA).

Todas las escalas de la EORTC pueden ser calificadas y transformadas linealmente de 0 a 100 para que las escalas funcionales con puntajes más altos representen un mayor nivel de funcionamiento, mientras que, un alto puntaje en las escalas de los síntomas indiquen un alto grado de afectación (Bjordal y Kaasa 1992).

El EORT QLQ-C30 tiene que ser utilizado en conjunto con el módulo Head and Neck 35 (H&N35), el cual incluye 35 ítems adicionales con los que se intenta medir síntomas específicos relacionados con el cáncer de cabeza y cuello. El H&N35 estudia seis escalas, las cuales son: dolor, deglución, nutrición, fonación, función social e imagen corporal y sexual; además de algunos ítems que valoran la tos, el sentimiento de enfermedad y cinco ítems con categoría de respuesta “Sí” o “No” (Bjordal *et al.* 1994; Bjordal *et al.* 1999). Se describen a continuación las diferentes subescalas de este módulo:

- La *escala del dolor* (HNPA) es una escala clínica que consiste en cuatro ítems buscando el dolor en la boca, el dolor en la mandíbula, la sequedad en la boca y el dolor en la garganta.
- La *escala de la deglución* (HNSW) incluye cuatro ítems que asesoran los diferentes grados de los problemas de la deglución: los problemas al deglutir líquido, comida de consistencia tipo puré o comida sólida y la producción de tos al tragar.
- La *escala de nutrición* (HNNT) incluye siete ítems que estudian varios síntomas relacionados con la cavidad oral, como problemas en los dientes, problemas al abrir la boca, sequedad en la boca, saliva pastosa, problemas con el sentido del olfato o del gusto, y problemas al comer.
- Se incluyeron ítems de los sentidos del olfato y del gusto en un apartado separado, llamado *escala de los sentidos* (HNSE).
- Para estudiar los aspectos más sociales de los problemas al comer, se encuentra la *escala de la alimentación* (HNSO).
- En cuanto a la *escala del habla* (HNSP) es una escala clínica que ayuda con la ronquera y con los problemas al hablar con otras personas o por el teléfono. El ítem

del teléfono esta correlacionado moderadamente con la escala de contacto social y con la escala de la sexualidad.

- La *escala de la función social (HNSF)* incluye seis ítems relacionados con los problemas al comer en frente de la familia y enfrente de otros, así como los problemas con las comidas, problemas al tener contacto social con la familia y los amigos, y problemas para salir en público. Estos ítems se correlacionan con los ítems de las escalas de la imagen corporal y la sexualidad.
- La *escala de la imagen corporal y la sexualidad (HNBI/SX)* incluyen cuatro ítems, de los cuales dos describen la imagen corporal y otros dos están relacionados con el interés sexual y el placer sexual.

3

Objetivos

1. Objetivo general

En este trabajo se ha realizado un estudio epidemiológico de tipo observacional longitudinal retrospectivo, de los pacientes del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) diagnosticados de cáncer de laringe localmente avanzado, teniendo en cuenta los tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos durante el periodo comprendido entre los años 2000 y 2014.

El objetivo de este análisis fue documentar y evaluar el éxito de las diferentes modalidades de tratamiento en relación con la calidad de vida, efectuar comparaciones con registros de otras áreas geográficas españolas, de Europa y de otros países, y poder establecer un perfil terapéutico para cada tipo de paciente, en la población del área de influencia del Servicio de Otorrinolaringología del HCULB, así como determinar la causa de la disminución de supervivencia observada en los pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado, a lo largo de estos últimos 10 años.

2. Objetivos específicos

Como objetivos específicos del trabajo se plantean los siguientes:

- a) Establecer el perfil del paciente con esta neoplasia de laringe localmente avanzada en el área sanitaria del HCULB durante el periodo 2000-2014.
- b) Describir los factores de riesgo y enfermedades asociadas de los pacientes diagnosticados con cáncer de laringe localmente avanzado en la serie de tumores estudiada.
- c) Conocer la sintomatología inicial de los pacientes diagnosticados con cáncer de laringe localmente avanzado del HCULB.
- d) Determinar las características de la lesión neoplásica de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe localmente avanzado en el HCULB.
- e) Describir los resultados terapéuticos conseguidos en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe localmente avanzado en el HCULB.

- f) Analizar el estado actual de los pacientes y conocer el porcentaje de recidiva de los tumores diagnosticados de cáncer de laringe localmente avanzado en el HCULB comparando el tratamiento recibido por cada uno de ellos.
- g) Conocer las supervivencias, libre de enfermedad, global y específica a los 5 y 10 años de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe localmente avanzado en el HCULB comparando el tratamiento recibido según edad, sexo, localización tumoral, TNM, y tratamiento realizado.
- h) Estimar la CV de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe localmente avanzado en el HCULB comparando el tratamiento recibido por cada uno de ellos.

1. Diseño del estudio y selección de la muestra

Se trata de un estudio observacional longitudinal retrospectivo, puesto que cuando se inició la recogida de datos, los pacientes ya habían sido valorados por el Servicio de Otorrinolaringología del HCULB de Zaragoza, y diagnosticados de cáncer de laringe. Además se incluyeron pacientes diagnosticados en el área de Calatayud, pero que fueron derivados de manera inicial a Zaragoza durante el periodo de estudio.

En esta tesis doctoral se incluyeron un total de 154 pacientes diagnosticados de cáncer de laringe con estadio localmente avanzado (estadio III y IVa) según la 7ª edición de la clasificación del AJCC (2010). Los pacientes se reclutaron, desde enero del año 2000, hasta diciembre del 2014, ambos inclusive, realizándose su seguimiento hasta mayo del año 2015. La población del estudio pertenece al sector sanitario Zaragoza III del que el centro hospitalario de referencia es el HCULB. Este sector sanitario está constituido por 22 zonas básicas de salud y atiende a una población aproximada de 293.892 habitantes según el Instituto Aragonés de Estadística del año 2003 (Amorin 2008).

Para que los pacientes del Servicio de Otorrinolaringología del HCULB pudieran ser incluidos en este estudio tenían que cumplir una serie de requisitos, por ello se excluyeron pacientes diagnosticados con cáncer de laringe en estadio I, II y IVb, pacientes de los que no fue posible disponer de la historia clínica o que tenían historias clínicas no evaluables, aquellos que fueron tratados en otro centro hospitalario o diagnosticados inicialmente en otro país. Además, se excluyeron a 8 pacientes porque presentaron recidiva de un cáncer diagnosticado previamente al periodo de estudio.

2. Obtención de datos

Los datos clínico-patológicos y demográficos fueron obtenidos de la historia clínica hospitalaria teniendo en cuenta que, a todos los pacientes se les realizó diagnóstico anatomopatológico y mediante imagen. Para 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 I).

Como fuente de búsqueda se utilizó el registro de cáncer de laringe de la sección de laringe del Servicio de Otorrinolaringología del HCULB, y para la recogida de datos se utilizó como gestor de base de datos Microsoft Access 2010 para Windows.

Las variables que se han considerado en el estudio son:

- ***Datos demográficos***

- *Sexo*: Hombre y mujer.
- *Edad*: Tomamos la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico y se agruparon en los siguientes intervalos: ≤ 50 años, (50 a 65 años) y ≥ 65 años.

- ***Antecedentes clínicos***

- *Antecedentes personales no oncológicos*: Se clasificaron en función de si en el momento del diagnóstico presentaban algún tipo de patología asociada (hipertensión arterial, enfermedades respiratorias, cardiopatía, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hepatopatía y obesidad), así como la realización de traqueotomía previa al tratamiento oncológico.
- *Consumo de tabaco*: Se recogieron datos de consumo de tabaco clasificándolo en intervalos cigarrillos/día: < 10 , [10 a 19], [20 a 30] y > 30 cigarrillos/día.
- *Consumo de alcohol*: El grado de consumo de alcohol se basó según los criterios del profesional y los datos de la historia del paciente, que generalmente se definió como: no bebedor; bebedor ocasional (cuando solo se bebe en fines de semana o de manera social) y bebedor habitual (al referir consumo de manera diaria, o cada 3 días).
- *Síntoma inicial*: Se consideró aquel síntoma que llevó al paciente a la consulta de Otorrinolaringología. Los síntomas que se recogieron fueron: disfonía del tono, odinofagia, disfagia mecánica, tumoración cervical, disnea, hemoptisis y disfonía del timbre.

- ***Datos relativos a la lesión tumoral:***

- *Fecha de diagnóstico*: Se recoge la fecha exacta del diagnóstico de cada paciente desde 2000 a 2014.
- *Localización*: Los tumores laríngeos se subdividieron en supraglóticos, glóticos y subglóticos. Esta clasificación se llevó a cabo según los resultados de la exploración física mediante laringoscopia flexible o telelaringoscopia. En los casos en que no fue posible la toma de biopsia en la consulta externa, se realizó una microlaringoscopia directa.
- *Histología*: Se confirmó el diagnóstico de cáncer en todos los pacientes mediante estudio anatomopatológico de las lesiones sospechosas de malignidad. No se incluyeron los resultados histológicos en dos casos ya que no se encontraron los informes escritos. Los resultados se clasificaron según el tipo histológico tumoral: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células escamosas fusocelular, carcinoma de células escamosas basaloide y carcinoma escamoso; y mediante la

nomenclatura propuesta por la OMS (Shanmugaratnamk 1993) que clasifican a las lesiones malignas conforme al grado de diferenciación celular en: carcinoma de células escamosas bien diferenciado (G1), carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado (G2) y carcinoma de células escamosas pobremente diferenciado (G3).

- *Pruebas de imagen:* Se realizó a todos los pacientes alguna prueba de imagen para confirmar la extensión tumoral a nivel local y a distancia, según el protocolo de trabajo de nuestro centro de trabajo, tanto TC con contraste y/o RMN de cabeza y cuello. La realización de PET-TC se reservó cuando existía alguna duda en la afectación a nivel de linfonodos cervicales, o en metástasis a distancia o para la planificación del tratamiento de QRC o RT. En caso de realización de esta última prueba, se midió el SUV_{MAX} de la lesión tumoral y de los linfonodos.
- *TNM:* Según la clasificación de la 7ª edición del AJCC (2010). Todos los tumores diagnosticados antes de la fecha de esta clasificación han sido reclasificados de acuerdo a estos criterios.

- ***Datos relativos al tratamiento***

- *Fecha de tratamiento:* Se recoge la fecha exacta del inicio del tratamiento.
- *Fecha de comité:* El comité multidisciplinar de cáncer de cabeza y cuello, formado por facultativos de los servicios de Otorrinolaringología, Oncología médica, Oncología radioterápica y Anatomía patológica, fue el encargado de determinar, que tratamiento era el más apropiado para cada caso, basándose en el estadio tumoral y el estado general del paciente: la decisión fue consignada en la historia clínica.
- *Tratamiento del tumor:* Se utilizaron los siguientes tipos de tratamientos: cirugía parcial o total, QTI, QRC, QT y RT. Adicionalmente se categorizaron en dos grupos, en función de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico. Dentro del tratamiento quirúrgico, se agruparon según el procedimiento quirúrgico (cirugía total o cirugía parcial) y en el caso del tratamiento no quirúrgico se agruparon según la modalidad recibida (QRC, QTI, QT y RT).

La QTI consistió en la administración de tres ciclos con el esquema TPF (docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo) administrados cada 3 semanas. En los pacientes con antecedentes de cardiopatía, insuficiencia renal o neuropatía, el tratamiento con cisplatino requirió un ajuste de la dosis o se sustituyó por carboplatino. Tras completar el último ciclo de QTI, todos los pacientes fueron sometidos a control de imagen mediante TC y se llevó una evaluación del grado de respuesta conseguido, comparando el TC realizado para el diagnóstico.

Se definió como respuesta suficiente (RS) a la desaparición de toda evidencia

endoscópica y/o radiológica del tumor o a una reducción en más del 80% del volumen tumoral, y como respuesta nula (RN) a una reducción menor del 50% y cualquier progresión tumoral. En caso de conseguir una respuesta local completa o factores desfavorables para la cirugía se consideró al paciente candidato a un tratamiento con QRC.

El tratamiento con QRC consistió en la administración de tres ciclos de cisplatino o cetuximab cada 3 semanas asociado a RT.

El tratamiento con RT consistió en la administración de 70-74 Gy sobre la localización primaria del tumor en régimen de fraccionamiento convencional (66-70 Gy en tumor primario y niveles ganglionares con adenopatías metastásicas, 50 Gy en el resto de niveles con fraccionamiento de 180-200 cGy por sesión, cinco sesiones por semana) o hiperfraccionamiento (dosis por fracción alta en el tumor primario que incluye niveles ganglionares con adenopatías metastásicas a 220 cGy por sesión, con una dosis total de 66 Gy en 30 sesiones).

- *Tratamiento de linfonodos:* También se recogió en la base de datos el tratamiento realizado sobre los linfonodos del cuello, es decir si se había llevado a cabo o no el vaciamiento ganglionar. En el caso de que se realizará vaciamiento, se consignó la fecha de la intervención, y si fue de manera unilateral o bilateral. Además, se registró el tratamiento pautado en caso de recidiva o persistencia tumoral; y se registraron la fecha de inicio y fin de todos los tratamientos.

- ***Datos de la evolución***

- *Fecha de visitas de seguimiento:* El régimen de seguimiento incluyó las visitas mensuales durante el primer año de seguimiento, cada 3 meses durante el segundo año, cada 6 meses entre el tercero y el quinto año, y anuales a partir de entonces. Se recogió las fechas de las distintas visitas y evaluaciones de seguimiento de los pacientes tras el tratamiento.
- *Estado actual:* Se clasificaron como “vivo sin enfermedad”, “vivo con enfermedad”, “exitus por enfermedad”, “exitus por otra causa”.
- *Persistencia y recidiva tumoral:* La aparición de una lesión tumoral en los primeros 3 meses en la misma zona del tumor original (local) o en el cuello (regional) se consideró como una persistencia tumoral, mientras que si apareció a partir del 4º mes del tratamiento primario se consideró como recidiva. Se recogió el tiempo de aparición de recidivas en días.

- ***Calidad de vida***

Previo consentimiento informado verbal de los pacientes, se completaron los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30 versión 3 y el H&N35 (Fayers *et al.* 1999) (Anexo II) con un intervalo entre el fin del tratamiento mínimo de

4 meses, para evitar resultados inadecuados asociados a la adaptación funcional post-tratamiento. El cuestionario fue presentado por un profesional que no tuvo contacto con los pacientes durante su tratamiento.

Las puntuaciones fueron calculadas según el manual EORTC QLQ-C30 (Fayers *et al.* 1999), y se modificaron a una escala de 0 a 100. Una alta puntuación en las escalas funcionales indica una buena calidad de vida, y una puntuación alta en la escala de los síntomas y de los ítems individuales indican un incremento en el nivel de estos. El módulo específico de cabeza y cuello H&N35 es un complemento del cuestionario EORTC QLQ-C30 y los resultados fueron calculados según el manual de la EORTC (Fayers *et al.* 1999).

Debido a que el estudio fue retrospectivo no se logró evaluar la calidad de vida antes del tratamiento, por lo que, como referencia, se utilizaron los valores publicados en el Manual de Valores de Referencia del EORTC QLQ-C30 para la submuestra de pacientes con cáncer de cabeza y cuello con afectación de hipofaringe y/o laringe (Scott *et al.* 2008).

Se diseñó una base de datos mediante el programa Microsoft Access 2010 donde se creó un formulario con varios apartados para el registro de las variables previamente descritas (Figura 6).

En el primer apartado se consignaron los datos del paciente: fecha de nacimiento, sexo, consumo de tabaco y alcohol, la presencia o ausencia de enfermedades asociadas (hipertensión arterial, enfermedades respiratorias, cardiopatía, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hepatopatía y obesidad), y la realización de traqueotomía previa.

En el segundo apartado se recogieron los datos correspondientes al diagnóstico del tumor: fecha de 1ª visita, síntoma inicial, localización del tumor (supraglotis, glotis o subglotis), de la biopsia (fecha, tipo celular y grado de diferenciación), del TC (fecha, tamaño tumoral en mm y si el tumor era definido o difuso), del PET-TC (fecha de realización, tamaño del tumor y del linfonodo en mm, SUV_{MAX} del tumor y del linfonodo) y el TNM.

Para el apartado del tratamiento se incluyeron los siguientes datos: fecha de inicio de tratamiento, alternativa de tratamiento utilizada (cirugía parcial, cirugía total, QTI, QRC), la realización de vaciamiento cervical (uni o bilateral) y el resultado de anatomía patológica (AP) postoperatoria.

Por último se diseñó un apartado para el seguimiento del paciente donde se recogieron datos como el status (respuesta completa, vivo, exitus por tumor, exitus por otras causas, recidiva). En caso de tener recidiva se utilizaron datos de la toma de biopsia, el grado de diferenciación celular, datos de imagen del TC y del PET-TC así como del tratamiento (fecha de inicio y el tipo de tratamiento)

Figura 6. Formulario en Microsoft Access 2010 para recogida de datos del estudio

Base de Datos de pacientes con Tumores de Laringe

Nombre paciente Nº de historia clínica

Datos del paciente Fecha de nacimiento Sexo

Consumo de alcohol Cardiopatía Hepatopatía

Consumo de tabaco Hipertensión arterial Dislipemia

Nº de cigarrillos diarios Respiratoria Obesidad

Traqueostomía Diabetes

Diagnóstico del tumor

Fecha de 1ª visita Síntoma inicial Localización

Fecha de biopsia Tipo de tumor Grado de diferenciación celular

Fecha TC Tamaño (mm) Tipo de tumor

Fecha PET-TAC Tumor: Tamaño (mm) SUV máximo

Linfonodo: Tamaño (mm) SUV máximo

T

N

M

Estadío

Tratamiento del tumor

Fecha comité de diagnóstico

Fecha del tratamiento Tratamiento prescrito

Cirugía Tratamiento prequirúrgico Fecha QT prequirúrgica

Laringectomía Vaciamiento

Inducción QT Resultado inducción QT

Tratamiento postinducción Fecha

Cirugía Laringectomía Vaciamiento

Concomitante QT postinducción Fecha RT post-inducción

Complicaciones Radioterapia

Piel Mucosas Glándulas salivares Faringe y esófago Laringe

Resultado AP cirugía Tratamiento postquirúrgico Fecha tratamiento postcirugía

Fecha comité resultado final Resultado final

Seguimiento del paciente Status Fecha última visita/1ª recidiva

Nº de recidivas Fecha 2ª recidiva

Fecha de la muerte Causa de la muerte

Primera recidiva

Localización

Fecha biopsia Grado de diferenciación celular

Fecha TC Tamaño (mm) Tipo de tumor

Fecha PET-TAC Tumor: Tamaño (mm) SUV máximo

Linfonodo: Tamaño (mm) SUV máximo

Fecha comité de diagnóstico

Fecha tratamiento Tratamiento

Cirugía Laringectomía Vaciamiento Resultado AP cirugía

QT QT postinducción

Fecha comité resultado final Resultado final

Registro: 124 de 124 Sin filtrar Buscar

3. Análisis estadístico

En primer lugar se extrajeron los datos mediante consultas de SQL para ser exportados y ser analizados estadísticamente mediante el programa IBM SPSS versión 19.0 para Windows.

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

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

En el caso de las variables cuantitativas siempre se comprobó en primer lugar la normalidad de las mismas, estudiando su distribución mediante el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 30$) o Shapiro-Wilk ($n < 30$), según el tamaño de muestra. Adelantamos que todas las distribuciones no fueron normales por lo que únicamente se utilizaron pruebas no paramétricas.

Para evaluar la asociación entre una variable cuantitativa y una variable cualitativa dicotómica (dos categorías) se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, mientras que se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis en el caso de que fuera una variable cualitativa con más de dos categorías.

Adicionalmente se realizó un análisis de supervivencia a 5 y 10 años según el método de Kaplan-Meier. Para este análisis de la supervivencia se tuvieron en cuenta tres categorías: la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa; la supervivencia específica de la enfermedad, definida utilizando el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico inicial hasta la muerte por el tumor o sus complicaciones; y la supervivencia libre de enfermedad, calculada usando el tiempo desde la fecha del diagnóstico inicial hasta la fecha más reciente en la revisión clínica o cuando se confirmó la recidiva local o regional. Para evaluar diferencias entre curvas de supervivencia se calculó la significación de los estadísticos de log-rank y Breslow.

Estos categorías se compararon respecto a las siguientes variables: edad, sexo, enfermedades previas asociadas, realización de traqueotomía previa al tratamiento, consumo de tabaco y de alcohol, presencia de adenopatías cervicales metastásicas (N tumoral), estadio tumoral total (II y IVa) y tipo de tratamiento realizado (estratificado en quirúrgico o no quirúrgico).

En el caso del análisis de las variables del cuestionario EORTC QLQ-C30 y el módulo H&N35. Se realizó, primero un estudio con las variables sexo, edad, TNM y después, se dividió a la población en dos grupos: el primer grupo fue el de aquellos pacientes que recibieron tratamiento no quirúrgico (laringectomía parcial, QTI, QRC, QT y/o RT) y el segundo grupo los que recibieron tratamiento mediante cirugía (tanto total como local).

Finalmente se evaluó si existían diferencias significativas con los valores de referencia previamente indicados para lo que utilizó la prueba t de Student para una media.

Los valores de $p < 0,050$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

1. Descripción de la muestra en la primera visita para diagnóstico al Servicio de Otorrinolaringología

Durante el periodo del 1 de enero de 2000 a 31 de diciembre de 2014 se recogió información de un total de 123 pacientes que fueron diagnosticados de cáncer de laringe con estadíos III y IVa en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

1.1. Sexo

En este apartado se analizó el sexo de la muestra que acudió a consulta de otorrinolaringología y en la que se detectó cáncer de laringe. En la Tabla 6 se observa que la mayoría de los pacientes fueron hombres (95,1%) y solo una pequeña parte de la muestra fueron mujeres (4,9%), obteniendo una relación hombre : mujer de 19,5 : 1.

Tabla 6. Distribución por sexo

Sexo	n	%
Hombre	117	95,1%
Mujer	6	4,9%
Total	123	100,0%

1.2. Edad

La edad media de los pacientes fue de 61,93 años. En la Tabla 7 se muestran los cuartiles, así como el valor mínimo y máximo para comprender la distribución de esta variable en la muestra.

Esta variable se ha estratificado para comparar los valores medios de calidad de vida, obteniendo las categorías que figuran en la Tabla 8, siendo casi la mitad de los pacientes con edades de 50 a 65 años (47,9%) y solo una décima parte menores de 50 años (12,2%).

Tabla 7. Edad (años) al diagnóstico

Sexo	n	Media	DS	P25	Mediana	P75	Min.	Máx.
Hombre	117	61,96	10,57	53,41	60,11	70,67	38,5	87,4
Mujer	6	61,32	11,27	52,21	57,48	74,67	49,5	76,2
Total	123	61,93	10,56	53,36	60,05	70,68	38,5	87,4

Significación de la prueba U de Mann-Whitney, $p=0,897$

Tabla 8. Edad categorizada al diagnóstico estratificada según sexo

Edad	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
≤ 50 años	12,0%	16,7%	12,2%
50-65 años	47,9%	50,0%	48,0%
≥65 años	40,2%	33,3%	39,8%
n	117	6	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,919$

Al comparar la variable sexo con la edad de los pacientes se observó que no existen diferencias significativas (Tabla 8).

1.3. Consumo de tabaco

Esta variable se estratificó según el número de cigarrillos consumidos durante 24 h para comparar entre ellos y con la variable edad en menores de 50 años, de 50 a 65 años y mayores de 65 años. Observamos que un 38,5% de los hombres consumieron más de 30 cigarrillos al día y en el caso de las mujeres un 66,7%, aunque no existe diferencia significativa entre ambos sexos.

Respecto a la edad observamos que los menores de 50 años y los de 50 a 65 años consumieron más de 30 cigarrillos al día en un 53,3% y un 47,5% respectivamente, mientras que los mayores de 65 años consumieron entre 1 y 19 cigarrillos al día en un 42,9%, sin encontrar diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad (Tabla 9).

Tabla 9. Consumo de tabaco (nº de cigarrillos diarios) estratificado según sexo y edad

Sexo/Edad	n	Consumo de tabaco (cigarrillos/día)				p
		0	1-19	20-30	>30	
Hombre	117	6,8%	38,5%	16,2%	38,5%	0,228 ^{RV}
Mujer	6	16,7%	16,7%	0,0%	66,7%	
≤ 50 años	15	13,3%	20,0%	13,3%	53,3%	0,139 ^{RV}
50-65 años	59	3,4%	37,3%	11,9%	47,5%	
≥ 65 años	45	10,2%	42,9%	20,4%	26,5%	
Total	123	7,3%	37,4%	15,4%	39,8%	

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes

1.4. Consumo de alcohol

Al comparar la variable del consumo de alcohol entre sexos, encontramos que un 83,3% de las mujeres no consumen alcohol y las que lo hicieron, fue de una manera ocasional, según se muestra en la Tabla 10. En cambio los hombres consumieron alcohol de manera habitual en un 43,6%. Entre sexos se observó una diferencia significativa ($p=0,034$).

En cuanto al consumo de alcohol estratificado por la edad observamos que consumieron más alcohol los pacientes entre 50 a 65 años, haciéndolo de manera habitual un 45,8%. Sin embargo los mayores de 65 años no consumieron alcohol en un 49,0%, aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 10. Consumo de alcohol estratificado según sexo y edad

Sexo/Edad	n	Consumo de alcohol			p
		No	Ocasional	Habitual	
Hombre	117	43,6%	12,8%	43,6%	0,034 ^{RV}
Mujer	6	83,3%	16,7%	0,0%	
≤ 50 años	15	46,7%	20,0%	33,3%	0,828 ^{X2}
50-65 años	59	42,4%	11,9%	45,8%	
≥ 65 años	45	49,0%	12,2%	38,8%	
Total	123	45,5%	13,0%	41,5%	

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

1.5. Enfermedades asociadas

1.5.1. Hipertensión arterial

Se observó que la hipertensión arterial fue más frecuente en mujeres aunque no se encuentran diferencias significativas ($p=0,668$) (Tabla 11) y fue la más prevalente de las enfermedades estudiadas, estando presente en un 27,6% de todos los pacientes.

Tabla 11. Prevalencia de hipertensión arterial estratificada según sexo y edad

Sexo/Edad	Hipertensión arterial		p
	n	%	
Hombre	117	27,4%	0,668 ^F
Mujer	6	33,3%	
≤ 50 años	15	13,3%	0,134 ^{X2}
50-65 años	59	23,7%	
≥ 65 años	49	36,7%	
Total	123	27,6%	

X2: Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson;
F: Significación de la prueba exacta de Fisher

1.5.2. Enfermedades respiratorias

En este apartado las diferencias existentes en las enfermedades respiratorias entre los rangos de edad ha sido estadísticamente significativa ($p=0,006$) (Tabla 12) siendo los menores de 50 años los menos afectados.

Tabla 12. Prevalencia de enfermedades respiratorias estratificada según sexo y edad

Sexo/Edad	Enf. respiratorias		p
	n	%	
Hombre	117	17,1,%	0,292 ^F
Mujer	6	33,3%	
≤ 50 años	15	20%	0,006 ^{X2}
50-65 años	59	6,8%	
≥ 65 años	49	30,6%	
Total	123	17,9%	

X2: Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson;

F: Significación de la prueba exacta de Fisher

1.5.3. Cardiopatía

Comparamos esta patología con las variables anteriores, y se observó que existen diferencias significativas ($p=0,040$) en la cardiopatía en cuanto a la edad. Se encontró que los mayores de 65 años tienen significativamente más cardiopatías (22,4,%) en comparación con los en el rango de edad entre 50 a 65 años (6,8%) y que los menores de 50 años (6,7%) según la Tabla 13.

Tabla 13. Prevalencia de cardiopatía estratificada según sexo y edad

Sexo/Edad	Cardiopatía		p
	n	%	
Hombre	117	13,7%	>0,999 ^F
Mujer	6	0,0%	
≤ 50 años	15	6,7%	0,040 ^{X2}
50-65 años	59	6,8%	
≥ 65 años	49	22,4%	
Total	123	13,0%	

X2: Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson;

F: Significación de la prueba exacta de Fisher

1.5.4. Diabetes mellitus tipo 2

Encontramos que los hombres presentaron con más frecuencia diabetes (12,8%) en comparación con las mujeres, pero no de manera significativa (Tabla 14).

1.5.5. Dislipemia

En este apartado se observó que los hombres presentaron dislipemia con mayor frecuencia que las mujeres en nuestra muestra, aunque igual que al estratificar por la edad no se observaron diferencias significativas, como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 14. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 estratificada según sexo y edad

Sexo/Edad	Diabetes mellitus tipo 2		p
	n	%	
Hombre	117	12,8%	>0,999 ^F
Mujer	6	0,0%	
≤ 50 años	15	6,7%	0,488 ^{X2}
50-65 años	59	10,2%	
≥ 65 años	45	16,3%	
Total	123	12,2%	

X2: Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson;
F: Significación de la prueba exacta de Fisher

Tabla 15. Prevalencia de dislipemia estratificada según sexo y edad

Sexo/Edad	Dislipemia		p
	n	%	
Hombre	117	12,0%	>0,999 ^F
Mujer	6	0,0%	
≤ 50 años	15	13,3%	>0,914 ^{X2}
50-65 años	59	10,2%	
≥ 65 años	49	12,2%	
Total	123	11,4%	

X2: Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson;
F: Significación de la prueba exacta de Fisher

1.5.6. Hepatopatía

En este apartado a pesar de que no se presentó diferencia significativa en la hepatopatía, se observó que fue más frecuente en los hombres (6,8%) según la Tabla 16.

Tabla 16. Prevalencia de la hepatopatía estratificada según sexo y edad

Sexo/Edad	Hepatopatía		p
	n	%	
Hombre	117	6,8%	>0,999 ^F
Mujer	6	0,0%	
≤ 50 años	15	0,0%	0,328 ^F
50-65 años	59	6,8%	
≥ 65 años	49	8,2%	
Total	123	6,5%	

F: Significación de la prueba exacta de Fisher

1.5.7. Obesidad

Al estudiar esta enfermedad se observó que la prevalencia de obesidad disminuye con la edad en comparación con la hipertensión y la diabetes que aumentan, sin observar diferencias significativas (Tabla 17).

Tabla 17. Prevalencia de la obesidad estratificada según sexo y edad

Sexo/Edad	Obesidad		p
	n	%	
Hombre	117	2,6%	>0,999 ^F
Mujer	6	0,0%	
≤ 50 años	15	0,0%	0,614 ^F
50-65 años	59	3,4%	
≥ 65 años	49	2,0%	
Total	123	2,4%	

F: Significación de la prueba exacta de Fisher

Para poder demostrar que estas enfermedades estudiadas sean consideradas factores de riesgo, sería necesario comparar a los pacientes con un grupo control que no presentará los factores de riesgo (tabaco y alcohol), pero el porcentaje encontrado en nuestros pacientes con estas patologías, hace pensar que la hipertensión arterial, las enfermedades respiratorias, la cardiopatía pudieron actuar favoreciendo la aparición de tumores avanzados.

1.5.8. Traqueotomía previa

Se realizó traqueotomía como primera acción a un 22,2% de los hombres y a un 16,7% de las mujeres sin observar diferencias significativas entre los dos sexos ($p>0,999$) (Tabla 18).

Tabla 18. Prevalencia de realización de traqueotomía previa estratificada según sexo y edad

Sexo/Edad	Traqueotomía previa		p
	n	%	
Hombre	117	22,2%	>0,999 ^F
Mujer	6	16,7%	
≤ 50 años	15	26,7%	0,224 ^{X2}
50-65 años	59	15,3%	
≥ 65 años	49	28,6%	
Total	123	22,0%	

X2: Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson;

F: Significación de la prueba exacta de Fisher

En cuanto a la edad, se tuvo que realizar mayor cantidad de traqueotomía a los pacientes mayores de 65 años (28,6%) en comparación con los pacientes de 50 a 65 años (15,3%), aunque no se han encontrado diferencias significativas ($p=0,224$) como se muestra en la Tabla 18.

2. Síntoma inicial de la población en el diagnóstico por el Servicio de Otorrinolaringología

2.1. Síntoma inicial asociado con el sexo y la edad

En este apartado se comparó el síntoma debutante que presentó la población para acudir a la consulta y que suscitó la sospecha de un cáncer de laringe; para ello estratificamos los síntomas por sexo y por categorías de edad, obteniendo los grupos que figuran en la Tabla 19.

Observamos que la disfonía del tono fue el síntoma más frecuente, presente en un 61,0% del total de los pacientes estudiados, los síntomas que se encontraron en menor frecuencia fueron la hemoptisis (4,1%) y la disfonía de timbre (3,3%). Por sexo, las mujeres presentaron más disfagia (16,7%) y odinofagia (16,7%) que los hombres y además destacó el hecho de que ninguna mujer presentó tumoración cervical.

Por edad, la disnea se presentó sobre todo en pacientes menores de 50 años (13,3%) aunque no encontramos diferencia significativa comparando estos síntomas iniciales estratificados por sexo y edad.

Tabla 19. Síntoma inicial estratificado según sexo y edad

Síntoma inicial	Sexo		Edad			Total
	Hombre	Mujer	≤ 50 años	50-65 años	≥ 65 años	
Disfonía del tono	60,7%	66,7%	0,0%	5,1%	2,0%	61,0%
Odinofagia	10,3%	16,7%	6,7%	6,8%	6,1%	10,6%
Disfagia mecánica	8,5%	16,7%	6,7%	10,2%	8,2%	8,9%
Tumoración cervical	6,8%	0,0%	6,7%	6,8%	6,1%	6,5%
Disnea	6,0%	0,0%	13,3%	3,4%	6,1%	5,7%
Hemoptisis	4,3%	0,0%	0,0%	3,4%	6,1%	4,1%
Disfonía de timbre	3,4%	0,0%	0,0%	5,1%	2,0%	3,3%
n	117	6	15	59	49	123
p	0,814 ^{RV}		0,919 ^{RV}			

RV: Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes

2.2. Síntoma inicial asociado con el consumo de tabaco

Al estudiar el síntoma inicial con el tabaquismo, como se muestra en la Tabla 20 que a

pesar de no encontrarse diferencias significativas, se observó la ausencia de disnea, hemoptisis y tumoración cervical en pacientes no fumadores, y solo la disfonía de tono fue la más frecuente en todos los rangos, tanto de no fumadores como de fumadores.

Tabla 20. Síntoma inicial estratificado según el consumo de tabaco

Síntoma inicial	Consumo de tabaco (cigarrillos/día)				Total
	0	1-19	20-30	> 30	
Disfonía del tono	55,6%	67,4%	68,4%	53,1%	61,0%
Odinofagia	22,2%	13,0%	0,0%	10,2%	10,6%
Disfagia mecánica	11,1%	4,3%	5,3%	14,3%	8,9%
Tumoración cervical	0,0%	4,3%	10,5%	8,2%	6,5%
Disnea	0,0%	4,3%	5,3%	8,2%	5,7%
Hemoptisis	11,1%	2,2%	5,3%	4,1%	4,1%
Disfonía de timbre	0,0%	4,3%	5,3%	2,0%	3,3%
n	9	46	19	49	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,627$

2.3. Síntoma inicial asociado con el consumo de alcohol

En este apartado se observó que la voz se altera frecuentemente cuando se bebe alcohol de una manera habitual, presentándose solo disfonía de timbre en un 23,9% y como disfonía de tono en un 64,7%. La odinofagia fue más frecuente cuando se bebe de manera ocasional (18,8%) como se observa en la Tabla 21.

Tabla 21. Síntoma inicial estratificado según el consumo de alcohol

Síntoma inicial	Consumo de alcohol			Total
	No	Ocasional	Habitual	
Disfonía del tono	58,9%	56,3%	64,7%	61,0%
Odinofagia	10,7%	18,8%	7,8%	10,6%
Disfagia mecánica	8,9%	6,3%	9,8%	8,9%
Tumoración cervical	10,7%	6,3%	2,0%	6,5%
Disnea	5,4%	0,0%	7,8%	5,7%
Hemoptisis	5,4%	0,0%	3,9%	4,1%
Disfonía de timbre	0,0%	12,5%	23,9%	3,3%
n	56	16	51	123

Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes, $p=0,243$

2.4. Síntoma inicial asociado con la realización de traqueotomía

Se realizó traqueotomía urgente a 27 pacientes de la población en estudio, de los cuales un 55,6% presentaban disfonía de tono como síntoma inicial y un 25,9% presentaron

disnea, tal como se muestra en la Tabla 22a.

Tabla 22a. Síntoma inicial estratificado según la traqueotomía

Síntoma inicial	Sin traqueotomía	Con traqueotomía	Total
Disfonía del tono	62,5%	55,6%	61,0%
Odinofagia	11,5%	7,4%	10,6%
Disfagia mecánica	10,4%	3,7%	8,9%
Tumoración cervical	7,3%	3,7%	6,5%
Disnea	0,0%	25,9%	5,7%
Hemoptisis	4,2%	3,7%	4,1%
Disfonía del timbre	4,2%	0,0%	3,3%
n	96	27	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p < 0,001$

Tabla 22b. Prevalencia de traqueotomía según el síntoma inicial

Síntoma inicial	Traqueotomía	
	n	%
Disnea	7	100,0%
Disfonía del tono	75	20,0%
Hemoptisis	5	20,0%
Odinofagia	13	15,4%
Tumoración cervical	8	12,5%
Disfagia mecánica	11	9,1%
Disfonía del timbre	4	0,0%
n	123	22,0%

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p < 0,001$

3. Localización tumoral

Para un estudio adecuado de la localización tumoral, se clasificó la variable en tres grupos, según las diferentes situaciones anatómicas del cáncer de laringe, las cuales son supraglotis, glotis y subglotis. Analizamos si cada grupo se comportó de manera diferente en cuanto a las variables de sexo, edad, enfermedades asociadas, consumo de tabaco y alcohol.

3.1. Localización tumoral asociada con el sexo y la edad

La localización más frecuente fue en la supraglotis de manera global (74,8%) y estratificando por sexo, en el caso de los hombres en un 76,1% y las mujeres en un 50,0%. Por el contrario la localización menos frecuente fue en la subglotis presente solo

en un 1,6% de toda la población y en ninguna mujer (Tabla 23).

La supraglotis se afectó en un 73,3% de los menores de 50 años, en un 71,2% de los de 50 a 65 años y en un 79,6%, de los mayores de 65 años. Ninguno de los menores de 50 años presentó cáncer a nivel de la subglotis.

No se encontraron diferencias significativas en la localización del cáncer de laringe entre los sexos ($p=0,330$) ni la edad ($p=0,779$).

Tabla 23. Localización tumoral estratificada según sexo y edad

Localización	Sexo		Edad			Total
	Hombre	Mujer	≤ 50 años	50-65 años	≥ 65 años	
Supraglotis	76,1%	50,0%	73,3%	71,2%	79,6%	74,8%
Glottis	22,2%	50,0%	26,7%	27,1%	18,4%	23,6%
Subglottis	1,7%	0,0%	0,0%	1,7%	2,0%	1,6%
n	117	6	15	59	49	123
p	0,330 ^{RV}		0,779 ^{RV}			

RV: Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes

3.2. Localización tumoral asociada con el consumo de tabaco

De los diferentes subsitios de la laringe analizado con el tabaquismo, se observó que a nivel de la supraglotis un alto porcentaje de los pacientes fumaban más de 30 cigarrillos diarios (81,6%) así como entre 20 a 30 cigarrillos al día (73,7%). Dentro de esta muestra no se han encontrado diferencias significativas entre el consumo de tabaco y localización del tumor (Tabla 24).

Tabla 24. Localización tumoral estratificada según el consumo de tabaco

Localización	Consumo de tabaco (cigarrillos/día)				Total
	0	1-19	20-30	≥ 30	
Supraglotis	77,8%	67,4%	73,7%	81,6%	74,8%
Glottis	22,2%	30,4%	26,3%	16,3%	23,6%
Subglottis	0,0%	2,2%	0,0%	2,0%	1,6%
n	9	46	19	49	123

Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes, $p=0,700$

3.3. Localización tumoral asociada con el consumo de alcohol

Los pacientes tuvieron o no consumo de alcohol desarrollaron con más frecuencia tumores a nivel de la supraglotis, seguido de la glottis sin observar diferencia significativa ($p=0,343$) (Tabla 25).

Tabla 25. Localización tumoral estratificada según el consumo de alcohol

Localización	Consumo de alcohol			Total
	No	Ocasional	Habitual	
Supraglotis	80,4%	62,5%	72,5%	74,8%
Glottis	19,6%	31,3%	25,5%	23,6%
Subglottis	0,0%	6,3%	2,0%	1,6%
n	56	16	51	123

Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes, $p=0,343$

3.4. Localización tumoral asociada con la realización de traqueotomía

Como vemos en la Tabla 26b, un 23,9% de los pacientes con tumor en supraglotis necesitaron la realización de una traqueotomía, frente a un 17,2% cuando la localización era glottis y un 0,0% cuando era subglottis, no encontrándose diferencias significativas entre la realización de traqueotomía y la localización del tumor ($p=0,451$).

Tabla 26a. Localización tumoral estratificada según la traqueotomía

Localización	Sin traqueotomía	Con traqueotomía	Total
Supraglotis	72,9%	81,5%	74,8%
Glottis	25,0%	18,5%	23,6%
Subglottis	2,1%	0,0%	1,6%
n	96	27	123

Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes, $p=0,451$

Tabla 26b. Prevalencia de traqueotomía estratificada según la localización tumoral

Localización	Traqueotomía	
	n	%
Supraglotis	92	23,9%
Glottis	29	17,2%
Subglottis	2	0,0%
Total	123	22,0%

Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes, $p=0,451$

3.5. Localización tumoral asociada con el síntoma inicial

Se comparó el síntoma inicial de acuerdo con la localización del tumor en los diferentes niveles anatómicos de la laringe. A nivel de la supraglotis, la disfonía del tono se presentó en un 51,1% seguido de la odinofagia mecánica con un 14,1%. La tumoración cervical como síntoma inicial se observó únicamente en este nivel (Tabla 27a).

En la glotis el síntoma más común fue la disfonía del tono en un 89,7%, estando solo los síntomas de la voz presentes de manera inicial en este nivel.

Por último todas las personas con cáncer en subglotis presentaron disfonía del tono.

Tabla 27a. Síntomas iniciales estratificados según la localización tumoral

Síntoma	Localización tumoral			Total
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	
Disfonía del tono	51,1%	89,7%	100,0%	61,0%
Odinofagia	14,1%	0,0%	0,0%	10,6%
Disfagia mecánica	12,0%	0,0%	0,0%	8,9%
Tumoración cervical	8,7%	0,0%	0,0%	6,5%
Disnea	7,6%	0,0%	0,0%	5,7%
Hemoptisis	5,4%	0,0%	0,0%	4,1%
Disfonía del timbre	1,1%	10,3%	0,0%	3,3%
n	92	29	2	123

Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes, $p < 0,001$

Tabla 27b. Localización tumoral en la laringe estratificada según el síntoma inicial

Síntoma	Localización tumoral			n
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	
Disfonía del tono	62,7%	34,7%	2,7%	75
Odinofagia	100,0%	0,0%	0,0%	13
Disfagia mecánica	100,0%	0,0%	0,0%	11
Tumoración cervical	100,0%	0,0%	0,0%	8
Disnea	100,0%	0,0%	0,0%	7
Hemoptisis	100,0%	0,0%	0,0%	5
Disfonía del timbre	25,0%	75,0%	0,0%	4
Total	74,8%	23,6%	1,6%	123

Significación de la prueba Razón de Verosimilitudes, $p < 0,001$

4. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico y técnicas por imagen (TC/PET-TC)

Se comparó en este apartado el tiempo transcurrido desde el diagnóstico clínico en el Servicio de Otorrinolaringología hasta que se realizó la confirmación del diagnóstico histopatológico mediante la toma de biopsia de la lesión y el diagnóstico por imagen por medio de diferentes estudios como la TC y el PET-TC o ambas pruebas en algunos casos.

Se confirmó el diagnóstico de cáncer a todos los pacientes reclutados en el estudio mediante estudio histopatológico a partir de una biopsia de la lesión sospechosa de malignidad.

Se complementó el estadio inicial del tumor mediante alguna prueba de imagen a 118 pacientes.

4.1. Relación entre los resultados de TC en comparación de PET-TC

En este apartado se compararon las pruebas de imagen que se realizaron para determinar el estadiaje en el momento del diagnóstico. Se realizó solo TC a 89 pacientes de la muestra (72,4%) y solo PET-TC a 7 pacientes (5,7%) como se observa en la Tabla 28. Ambas pruebas de imagen se realizaron a 22 pacientes (17,9%) de la muestra y no se hizo ninguna prueba diagnóstica por imagen a 5 pacientes (4,1%).

Tabla 28. Realización de TC y/o PET-TC

		Realización de PET-TC		Total
		No	Sí	
Realización de TC	No	4,1%	5,7%	9,8%
	Sí	72,4%	17,9%	90,2%
Total		76,4%	23,6%	123

Con estos datos se observó que el diagnóstico por imagen se realizó con una u otra técnica de imagen a un 95,9% de la muestra. Siendo el TC la prueba que se utilizó con más frecuencia en comparación con el PET-TC (Tabla 28).

4.2. Tiempo entre la primera visita y el diagnóstico

Para el diagnóstico histopatológico, el tiempo medio que transcurrió desde la primera consulta hasta la toma de biopsia fue de 31,6 días, con una mediana de 17 días (rango intercuartílico: 7-27 días) un mínimo de 0 días (en el caso de los pacientes que se realizó traqueotomía de urgencia y en la misma intervención se realizó la toma de biopsia) y un máximo de 398 días (en casos de laringitis crónicas leucoplásicas con estudio histopatológico negativo para malignidad o en casos de papilomatosis laríngea recurrente) (Tabla 29).

En el caso del diagnóstico radiológico, el intervalo de tiempo para el TC fue una media de 27,9 días, una mediana de 18 días (rango intercuartílico: 6-27,2 días). El mínimo fue negativo (-3 días) ya que algunos pacientes acudían con la prueba realizada previamente en su hospital de área ante la sospecha de malignidad. El máximo fue de 401 días por el mismo motivo que en la toma de biopsia (Tabla 29).

Por último, el PET-TC se realizó a un menor número de pacientes en el diagnóstico inicial debido a que, se solicitó cuando existía duda en el estadiaje tumoral y con este

estudio poder tomar la mejor decisión terapéutica en cada paciente. Esta prueba presentó una media de 35,5 días y una mediana de 29,5 días (rango intercuartílico: 15,7-39,7 días).

Tabla 29. Tiempo entre primera visita y diagnóstico por anatomía patológica e imagen

Prueba	n	Media	DS	P25	Mediana	P75	min.	Máx.
Biopsia	123	31,60	59,95	7	17	27	0	398
TC	94	27,95	56,74	6	18	27,25	-3	401
PET-TC	26	35,54	29,16	15,75	29,50	39,75	6	140

4.3. Grados de diferenciación celular tumoral

En este apartado se estudió el grado de diferenciación celular (G) que se presentó en el momento del diagnóstico para después comparar estos resultados con la tasa de mortalidad, la tasa de recidiva y la tasa de supervivencia. En este apartado solo se describen los datos obtenidos mediante la anatomía patológica del tumor cuando se realizó biopsia para diagnóstico.

Como se muestra en la Tabla 30 se estudiaron 121 muestras, dado que 2 muestras no contaban con el dato de diferenciación celular por parte del Servicio de Anatomía Patológica. Se observó que el grado 2 (G2=moderadamente diferenciado) de diferenciación fue el más frecuente con un 43,0% de la muestra, el segundo en frecuencia fue el grado 1 (G1=bien diferenciado) con un 39,7% y el menos frecuente fue el grado 3 (G3=pobremente diferenciado) con un 17,4%.

Tabla 30. Distribución de los grados de diferenciación celular

Grado	n	%
G1	48	39,7%
G2	52	43,0%
G3	21	17,4%
Total	121	100,0%

4.4. Índice de SUV_{MAX} del tumor en el PET-TC asociado con el grado de diferenciación celular

En este apartado se estudiaron los datos obtenidos por medio del PET-TC que se realizó al 23,6% de la muestra (Tabla 31). De estos pacientes, la mayoría de los tumores se localizó en la supraglotis a excepción de un paciente que presentó lesión en la glotis.

La media del SUV_{MAX} del tumor fue de 9,49 (4,25-12,86) en todos los G, con un valor mínimo de 1,6 y un máximo de 18. El G que presentó el SUV_{MAX} más elevado fue el G2 (moderadamente diferenciado) con una media de 10,96.

Tabla 31. SUV_{MAX} del PET-TC estratificado según el grado de diferenciación celular

Grado	n	Media	DS	P25	Mediana	P75	min.	Max.
G1	8	8,18	4,30	4,00	10,25	11,30	1,6	13,0
G2	12	10,96	5,73	5,00	12,37	16,90	4,0	18,0
G3	3	6,85	3,76	3,00	7,00	-	3,0	10,5
Total	24	9,49	5,02	4,25	10,37	12,86	1,6	18,0

Significación de la prueba de Kruskal-Wallis, $p=0,141$

4.5. Índice de SUV_{MAX} del linfonodo en el PET-TC asociado con el grado de diferenciación celular del tumor

Al estudiar el SUV_{MAX} del linfonodo con el G observamos según la Tabla 32 que los tumores con un G moderadamente diferenciado (G2) presentaron la media más alta, con un SUV_{MAX} de 6,18 (2,77-7,0), un mínimo de 1,9 y un máximo de 16,3. En cambio el menor SUV_{MAX} lo presentaron los tumores con un G bien diferenciado (G1) con una media de 4,57 (2,15-6,82).

Tabla 32. SUV_{MAX} del linfonodo estratificado según el grado de diferenciación celular

Grado	n	Media	DS	P25	Mediana	P75	min.	Max.
G1	8	4,57	2,76	2,15	4,20	6,82	1,3	9,0
G2	12	6,18	5,00	2,77	3,85	7,00	1,9	16,3
G3	4	5,31	2,14	3,12	6,05	6,77	2,2	7,0
Total	25	5,70	3,97	2,65	5,50	7,00	1,3	16,3

Significación de la prueba de Kruskal-Wallis, $p=0,438$

5. Estadiaje del tumor al diagnóstico

En este apartado se estudió el estadiaje tumoral inicial clínico-radiológico y se comparó con las diferentes variables de nuestro estudio (T = tamaño tumoral, N = metástasis ganglionar). No se analizó la variable M porque en nuestra muestra no se presentó ninguna metástasis a distancia.

En esta sección se estratificó la T con la N (Tabla 33) observando que la mitad de los tumores se presentaron con un T3 (50,4%) de la muestra en el momento del diagnóstico, seguido del T2 (26,8%) y los menos frecuentes fueron los T1 (3,3%).

Se pudo observar que la distribución de los pacientes según el parámetro N fue del 62,6% para los N0, frente al 37,40% de los pacientes de la muestra que eran N+ (linfonodos positivos). De estos últimos, predominaron los pacientes con estadio N2b, seguido de N1.

Cuando se estratificó T por N, observamos que la mayoría de N0 y N1 fueron tumores T3 pero cuando se observó una metástasis ganglionar más importante como N2b y N2c, los tumores se presentaron con T2 y T4 respectivamente, como se muestra en la Tabla 29.

Tabla 33. Tamaño tumoral estratificado según la metástasis ganglionar

Tamaño tumoral	Metástasis ganglionar					Total
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	
T1	0,0%	7,7%	0,0%	11,1%	8,3%	3,3%
T2	22,1%	30,8%	33,3%	55,6%	8,3%	26,8%
T3	61,0%	53,8%	33,3%	16,7%	33,3%	50,4%
T4	16,9%	7,7%	33,3%	16,7%	50,0%	19,5%
n	77	13	3	18	12	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,003$

5.1. Tamaño del tumor (estadiaje TNM-T)

5.1.1. Tamaño del tumor (estadiaje TNM-T) asociado con la localización en la laringe

Observamos que los tumores de la supraglotis se presentaron más frecuentemente como T3 (55,4%) seguido de T4 (25,0%), en cambio a nivel de la glotis el T más frecuente fue el T2 (58,6%) y en la subglotis, la mitad fueron T3 y la otra mitad T2 (Tabla 34).

Tabla 34. Tamaño tumoral estratificado según la localización en laringe

Tamaño tumoral	Localización tumoral			Total
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	
T1	3,3%	0,0%	0,0%	2,4%
T2	16,3%	58,6%	50,0%	26,8%
T3	55,4%	37,9%	50,0%	51,2%
T4	25,0%	3,4%	0,0%	19,5%
n	92	29	2	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,001$

5.1.2. Tamaño del tumor (estadiaje TNM-T) asociado con el grado de diferenciación celular

Como se muestra en la Tabla 35 al comparar el T con los diferentes G no se presentaron diferencias significativas, el G más común en nuestra muestra fue el moderadamente diferenciado (G2). En cuanto al T, el T3 fue el T más frecuente en todos los grados histológicos y el menos frecuente fue el T1.

Tabla 35. Tamaño tumoral estratificado según el grado de diferenciación celular

Tamaño tumoral	Grado de diferenciación celular			Total
	G1	G2	G3	
T1	0,0%	5,8%	4,8%	3,3%
T2	27,1%	25,0%	33,3%	27,3%
T3	58,3%	46,2%	38,1%	49,6%
T4	14,6%	23,1%	23,8%	19,8%
n	48	52	21	121

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,318$

5.2. Metástasis ganglionar (estadiaje TNM-N)

5.2.1. Metástasis ganglionar (estadiaje TNM-N) asociado con la localización en la laringe

La diferencia existente entre la metástasis ganglionar cervical y la localización tumoral ha sido estadísticamente significativa ($p<0,001$).

En la Tabla 36 se muestra que a nivel de la supraglotis existió gran variabilidad de N, el más frecuente fue N0 (51,1%), seguido de N2b (18,5%). A nivel de la glotis la mayoría de los pacientes no presentaron metástasis ganglionar (96,3%) y en la subglotis ningún paciente presentó metástasis cervical.

Tabla 36. Metástasis ganglionar estratificada según la localización en laringe

Metástasis ganglionar	Localización tumoral			Total
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	
N0	51,1%	96,6%	100%	62,6%
N1	14,1%	0,0%	0,0%	10,6%
N2a	3,3%	0,0%	0,0%	2,4%
N2b	18,5%	3,4%	0,0%	14,6%
N2c	13,0%	0,0%	0,0%	9,8%
n	92	29	2	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p<0,001$

5.2.2. Metástasis ganglionar (estadiaje TNM-N) asociado con el grado de diferenciación celular

De los pacientes con ganglios positivos se observó que a menor G existe mayor afectación ganglionar pero sin observar diferencias significativas. Cuando se presentaron ganglios positivos, los G más prevalentes fueron los G2 con un 23,1% en la categoría N2b y los G3 (19,0%) tanto en la categoría N1 como N2c (Tabla 37).

Tabla 37. Metástasis ganglionar estratificada según el grado de diferenciación celular

Metástasis ganglionar	Grado de diferenciación celular			Total
	G1	G2	G3	
N0	68,8%	63,5%	47,6%	62,8%
N1	10,4%	7,7%	19,0%	10,7%
N2a	2,1%	1,9%	4,8%	2,5%
N2b	8,3%	23,1%	9,5%	14,9%
N2c	10,4%	3,8%	19,0%	9,1%
n	48	52	21	121

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,195$

5.3. Estadío tumoral

5.3.1. Estadío tumoral asociado con el sexo y la edad

La distribución de los pacientes según el estadío tumoral se presenta en la Tabla 38. El estadío más frecuente que se observó en todos los pacientes con cáncer localmente avanzado fue el estadío III, representando el 58,5% de nuestra muestra. Al relacionar el estadío tumoral con el sexo se observó que a pesar de no existir diferencias significativas, el estadío III afectó a un 59,0% de los hombres y la mitad de las mujeres y el estadío IVa se presentó en un 50,0% de las mujeres y en un 41,0% de los hombres. En cuanto a la edad, vimos que el estadío III fue más frecuente en menores de 50 años con un 73,3% de los pacientes y que el estadío IVa afectó con mayor frecuencia a los pacientes entre 50 a 65 años. En este apartado no se presentaron diferencias significativas ni en el sexo ($p=0,691$) ni en la edad ($p=0,128$).

Tabla 38. Estadío tumoral estratificado según el sexo y la edad

Estadío	Sexo		Edad			Total
	Hombre	Mujer	≤ 50 años	50-65 años	≥ 65 años	
III	59,0%	50,0%	73,3%	50,8%	63,3%	58,5%
IVa	41,0%	50,0%	26,7%	49,2%	36,7%	41,5%
n	117	6	15	59	49	123
p	0,691 ^F		0,198 ^{X2}			

X2: Significación de la prueba de Chi cuadrado de Pearson; F: Significación de la prueba exacta de Fisher

5.3.2. Estadío tumoral asociado con el consumo de tabaco

Encontramos que el 88,9% de los pacientes que no fumaban presentaron un estadío III, sin embargo en los pacientes que fumaban no se observó una relación en cuanto al número de cigarrillos fumados con el estadío tumoral (Tabla 39).

Tabla 39. Estadío tumoral estratificado según el consumo de tabaco

Estadío	Consumo de tabaco (cigarrillos/día)				Total
	0	1-19	20-30	>30	
III	88,9%	56,5%	36,8%	63,3%	58,5%
IVa	11,1%	43,5%	63,2%	36,7%	41,5%
n	9	46	19	49	123

Significación de la prueba de Chi cuadrado de Pearson, $p=0,054$

5.3.3. Estadío tumoral asociado con el consumo de alcohol

En nuestra muestra se halló que los pacientes que consumieron alcohol de una manera habitual u ocasional desarrollaron en un 62,5% tumores con estadío III. Sin embargo, cuando no se consumió alcohol se observó en un 51,8% tumores con estadío IVa (Tabla 40) a pesar de no presentarse diferencias significativas entre ambos estadíos.

Tabla 40. Estadío tumoral estratificado según el consumo de alcohol

Estadío	Consumo de alcohol			Total
	No	Ocasional	Habitual	
III	48,2%	62,5%	68,6%	58,5%
IVa	51,8%	37,5%	31,4%	41,5%
n	56	16	51	123

Significación de la prueba de Chi cuadrado de Pearson, $p=0,095$

5.3.4. Estadío tumoral relacionado con enfermedades asociadas

Teniendo en cuenta el estadío en el diagnóstico inicial para estratificarlo con diferentes enfermedades y valorar la probabilidad de alguna relación con el desarrollo de estadíos avanzados en el cáncer de laringe. Se realizó el estudio de todas las enfermedades como la hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y obesidad. En este apartado se describen solo las enfermedades donde se observaron diferencias significativas.

5.3.4.1. Enfermedades respiratorias

Como se muestra en la Tabla 41, se relacionó la presencia de enfermedades respiratorias con los estadíos tumorales, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,049$), dentro de los pacientes con estadío III un 23,6% presentaron enfermedad respiratoria frente solo un 9,8% de los pacientes con estadío IV.

Además, observamos que el 77,3% de los pacientes con afectación respiratoria desarrolló un estadío III, en comparación con un 22,7% de los pacientes que desarrollaron estadío IVa.

Tabla 41. Prevalencia de enfermedades respiratorias según el estadio

Estadio	Enf. respiratorias	
	n	%
III	72	23,6%
IVa	51	9,8%
Total	123	17,9%

Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,049$

5.3.4.2. Cardiopatía

Se relacionó a los pacientes afectados de cardiopatía y el estadio tumoral. En la Tabla 42 de los pacientes con estadio III un 19,4% presentó cardiopatía y solo 3,9% en el caso de los pacientes con estadio IVa ($p=0,012$) se observó que el 87,5% de los pacientes con una cardiopatía previa al diagnóstico desarrollaron un estadio tumoral III, en comparación con el 12,5% de los de presentaron un estadio IVa.

Tabla 42. Prevalencia de cardiopatía según el estadio

Estadio	Cardiopatía	
	n	%
III	72	19,4%
IVa	51	3,9%
Total	123	13,0%

Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,012$

5.3.5. Estadio tumoral asociado con la realización de traqueotomía previa

A pesar de no que no se encontró significación estadística, se observó que de los pacientes a los que se les realizó una traqueotomía de urgencia (27 pacientes) un 58,5% de ellos presentó un estadio III al diagnóstico, como se muestra en la Tabla 43a. La frecuencia de realización de traqueotomía previa antes del tratamiento inicial fue muy similar en pacientes con estadio III y IVa, por lo que no se encontraron diferencias significativas ($p=0,931$) (Tabla 43b).

Tabla 43a. Estadio estratificado según la traqueotomía

Estadio	Sin traqueotomía	Con traqueotomía	Total
III	58,3%	59,3%	58,5%
IVa	41,7%	40,7%	41,5%
n	96	27	123

Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,931$

Tabla 43b. Prevalencia de traqueotomía estratificada según el estadio

Estadio	Traqueotomía	
	n	%
III	92	22,2%
IVa	2	21,5%
Total	123	21,9%

Significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,931$

5.3.6. Estadio tumoral asociado con la localización en la laringe

Tal y como se muestra en la Tabla 44 se relacionó la localización del tumor y el estadio tumoral, existiendo significación estadística ($p=0,007$). Se observó que un poco más de la mitad de los tumores a nivel de la supraglotis presentaron un estadio III (51,1%). En el caso de los tumores en glotis, el 79,3% presentaron un estadio III y solo un 20,7% presentaron un estadio IVa. En cambio la totalidad de los tumores de la subglotis se presentaron con un estadio III.

Tabla 44. Estadio tumoral estratificado según la localización

Estadio	Localización			Total
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	
III	51,1%	79,3%	100%	58,5%
IVa	48,9%	20,7%	0,0%	41,5%
n	92	29	2	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,007$.

5.3.7. Estadio tumoral asociado con el grado de diferenciación celular

En todos los G (G1, G2, y G3) el estadio predominante fue el estadio III (Tabla 45).

Tabla 45. Estadio tumoral asociado al grado de diferenciación celular

Estadio	Grado de diferenciación celular			Total
	G1	G2	G3	
III	66,7%	51,9%	57,1%	58,7%
IVa	33,3%	48,1%	42,9%	41,3%
n	48	52	21	121

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,323$

6. Tratamiento del cáncer de laringe

La distribución de los pacientes según la modalidad de tratamiento (quirúrgico o no quirúrgico) se presenta en la Tabla 46. La mayoría de los pacientes (65%) recibieron un tratamiento no quirúrgico, y solo se realizó tratamiento quirúrgico al 35% de los pacientes. Se trató con RT o con QTC a un 5,7% de la población, y tratamiento solo con QT a un 0,8%. Dentro del tratamiento quirúrgico, se realizó más cirugía total (18,7%) en comparación de cirugía parcial (16,3%).

6.1. Tratamiento del tumor asociado con el sexo y edad

La distribución del tratamiento según el sexo y la edad se representa en la Tabla 46. Cuando se estudió la relación del tratamiento no quirúrgico con el sexo, se observó que no existen diferencias significativas. Sin embargo, respecto al tratamiento quirúrgico, las mujeres fueron tratadas con más frecuencia mediante cirugía parcial (33,3%) en comparación con los hombres (15,4%).

Según la edad, la inducción fue el tratamiento más frecuente utilizado en todas las edades, seguido de la concomitancia, sin observar significancias estadísticamente significativas. En cuanto al tratamiento quirúrgico, se observó que se utilizó la cirugía total con mayor frecuencia en pacientes mayores de sesenta y cinco años (20,4%) y la cirugía parcial en pacientes menores de 50 años (20,0%).

Tabla 46. Tipo de tratamiento estratificado según el sexo y la edad

Sexo/Edad	n	Tratamiento						p
		Cirugía total	Cirugía parcial	QRC	QTI	QT	RT	
Hombre	117	19,7%	15,4%	6,0%	53,0%	0,9%	5,1%	0,430 ^{RV}
Mujer	6	0,0%	33,3%	0,0%	50,0%	0,0%	16,7%	
≤ 50 años	15	13,3%	20,0%	6,7%	60,0%	0,0%	0,0%	0,797 ^{RV}
50-65 años	59	18,6%	16,9%	5,1%	54,2%	1,7%	3,4%	
≥ 65 años	49	20,4%	14,3%	5,7%	52,8%	0,0%	10,2%	
Total	123	18,7%	16,3%	5,7%	52,8%	0,8%	5,7%	

RV: Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes

6.2. Tratamiento del tumor asociado con el consumo de tabaco

Al estudiar el tipo de tratamiento dado según el número de cigarrillos, se observó que cuando los pacientes eran no fumadores, al 23,0% se les pautó un tratamiento quirúrgico, en cambio cuando eran fumadores el tratamiento más frecuente fue el de QT de Inducción (desde un 42,1% hasta un 63,0%) como se observa en la Tabla 47.

Tabla 47. Tipo de tratamiento estratificado según el consumo de tabaco

Tratamiento	Consumo de tabaco (cigarrillos/día)				Total
	0	1-19	20-30	≥ 30	
Cirugía total	13,0%	34,8%	26,1%	26,1%	18,7%
Cirugía parcial	10,0%	25,0%	10,0%	55,0%	16,3%
QRC	11,1%	2,2%	15,8%	4,1%	5,7%
QTI	22,2%	63,0%	42,1%	53,1%	52,8%
QT	0,0%	2,2%	0,0%	0,0%	0,8%
RT	11,1%	4,3%	0,0%	8,2%	5,7%
n	9	46	19	49	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,225$

6.3. Tratamiento del tumor asociado con el consumo de alcohol

En este apartado se estudió la relación del consumo de alcohol con la alternativa terapéutica, como se muestra en la Tabla 48 se encontró que sin importar la presencia o ausencia de consumo del alcohol la mayoría de los paciente fueron tratados con QTI, sobre todo los pacientes que consumían alcohol de manera habitual (58,8%) y no se observó significación estadística en este apartado.

Tabla 48. Tipo de tratamiento estratificado por el consumo de alcohol

Tratamiento	Consumo de alcohol			Total
	No	Ocasional	Habitual	
Cirugía total	19,6%	25,0%	15,7%	18,7%
Cirugía parcial	16,1%	18,8%	15,7%	16,3%
QRC	1,8%	25,0%	3,9%	5,7%
QTI	53,6%	31,3%	58,8%	52,8%
QT	1,8%	0,0%	0,0%	0,8%
RT	7,1%	0,0%	5,9%	5,7%
n	56	16	51	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,161$

6.4. Tratamiento del tumor asociado con enfermedades asociadas

De las enfermedades asociadas que se revisaron en nuestra población (hipertensión arterial, enfermedades respiratorias, cardiopatía, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y hepatopatía), así como la realización de traqueotomía previa al tratamiento; no se observaron en ningún caso diferencias estadísticamente significativas.

6.5. Tratamiento del tumor asociado con la localización laríngea

En este apartado se estudió la relación entre el tratamiento recibido por los pacientes y el subsitio de la laringe (supraglotis, glotis y subglotis) como se muestra en la Tabla 49. Se observó que a la terapia con QTI fue la línea de tratamiento más utilizada tanto en la supraglotis (54,3%) como en la glotis (51,7%) seguido de la cirugía total con un 16,3% y un 24,1% respectivamente. A nivel de la subglotis a la mitad de los pacientes se les realizó cirugía total y a la otra mitad RT.

Tabla 49. Tipo de tratamiento estratificado según la localización tumoral

Tratamiento	Localización tumoral			Total
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	
Cirugía total	16,3%	24,1%	50,0%	18,7%
Cirugía parcial	17,4%	13,8%	0,0%	16,3%
QRC	7,6%	0,0%	0,0%	5,7%
QTI	54,3%	51,7%	0,0%	52,8%
QT	1,1%	0,0%	0,0%	0,8%
RT	3,3%	10,3%	50,0%	5,7%
n	92	29	2	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,189$

6.6. Tratamiento del tumor asociado con el grado de diferenciación celular del tumor

Al estudiar el tratamiento dado en relación con los diferentes G (Tabla 50), se encontró que en el tratamiento de inducción (QTI) más de la mitad de los pacientes (59,6%) presentó un G2 seguido de un G3 en un 57,1%; en cambio cuando se proporcionó RT sola, un 10,4% presentó un G1 pero en el tratamiento con QT sola todos los casos eran con G2. Aunque el tratamiento quirúrgico fue menos frecuente, en el caso de la cirugía parcial el G1 fue el más frecuente, presente en el 25% de estas cirugías.

Tabla 50. Tipo de tratamiento según el grado de diferenciación celular

Tratamiento	Grado de diferenciación celular			Total
	G1	G2	G3	
Cirugía total	18,8%	19,2%	19,0%	19,0%
Cirugía parcial	25,0%	9,6%	14,3%	16,5%
QRC	4,2%	7,7%	4,8%	5,8%
QTI	41,7%	59,6%	57,1%	52,1%
QT	0,0%	1,9%	0,0%	0,8%
RT	10,4%	1,9%	4,8%	5,8%
n	48	52	21	121

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,364$

6.7. Tiempo entre primera visita y el tratamiento

Desde el primer día hasta iniciar cualquier tratamiento se obtuvo una media de 54,62 días (IC_{95%}: 43,27-65,96) el mínimo fue de 2 días y el máximo fue de 449 días a pesar de no observarse diferencias significativas (Tabla 51). El tratamiento con menor tiempo de espera fue la cirugía parcial con una mediana de 32 días y el tratamiento concomitante fue el tratamiento con mayor tiempo de espera con una mediana de 61 días, el resto de tratamiento tuvieron una mediana entre 37 y 46 días. En el caso del paciente tratado con QT, no se incluye en la Tabla 51, el tiempo desde la primera visita al tratamiento fue de 30 días.

Tabla 51. Tiempo desde la primera visita al tratamiento (días) estratificado según el tipo de tratamiento

Tratamiento	n	Media	DS	P25	Mediana	P75	min.	Máx.
Cirugía total	23	53,30	54,50	34	40	57	19	294
Cirugía parcial	20	42,65	48,19	15,75	32	42,75	2	216
QRC	7	66,71	44,87	19	61	90	17	147
QTI	65	56,62	74,03	25,50	37	52	5	449
RT	7	66,00	49,56	35	46	97	26	166

Significación de la prueba de Kruskal-Wallis, $p=0,385$

6.8. Tratamiento quirúrgico

Se realizó tratamiento quirúrgico a 43 pacientes de la muestra (34,9%). La distribución de los pacientes según el tipo de cirugía fue la siguiente: 53,5% cirugía total, 41,9% cirugía parcial y solo a un 4,6% de los pacientes se les practicó cordectomía.

6.8.1. Tratamiento quirúrgico asociado con la localización

Según la localización del tumor, el tratamiento realizado se muestra en la Tabla 52 donde a nivel de la supraglotis a un 51,6% de los pacientes se les realizó cirugía parcial, en la glotis al 63,6% se les realizó cirugía total y a todos los pacientes con tumor en subglotis se les trató mediante cirugía total.

Tabla 52. Tratamiento quirúrgico estratificado según la localización

Tratamiento quirúrgico	Localización			Total
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	
Corpectomía	0,0%	18,2%	0,0%	4,6%
Cirugía parcial	51,6%	18,2%	0,0%	41,9%
Cirugía total	48,4%	63,6%	100,0%	53,5%
n	31	11	1	43

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,050$

6.8.2. Tratamiento quirúrgico asociado con el grado de diferenciación celular

Al estratificar el tratamiento según el G como se muestra en la Tabla 53, se observó que al 52,4% de los pacientes con G1 se les trató con cirugía parcial y al 42,9% con cirugía total; a un 66,7% de los G2 se les realizó una cirugía total y por último a un poco más de la mitad (57,1%) de los G3 fue tratado con cirugía total.

Tabla 53. Tratamiento quirúrgico estratificado según el grado de diferenciación celular

Tratamiento quirúrgico	Grado de diferenciación celular			Total
	G1	G2	G3	
Corpectomía	4,8%	6,7%	0,0%	4,6%
Cirugía parcial	52,4%	26,7%	42,9%	41,9%
Cirugía total	42,9%	66,7%	57,1%	53,5%
n	21	15	7	43

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,528$

6.8.3. Tratamiento quirúrgico asociado con el tamaño tumoral

Respecto al TNM-T a pesar de no obtener diferencias significativas, como se muestra en la Tabla 54, se encontró que a todos los T1 se les realizó cirugía parcial, a la mitad de los T2 y T3 se les trató con cirugía parcial y a la otra mitad con cirugía total, y a un 87,5% de los T4 se realizó cirugía total.

Tabla 54. Tratamiento quirúrgico estratificado según el tamaño tumoral

Tratamiento quirúrgico	Tamaño tumoral				Total
	T1	T2	T3	T4	
Corpectomía	0,0%	0,0%	9,0%	0,0%	4,6%
Cirugía parcial	100,0%	50,0%	45,5%	12,5%	41,9%
Cirugía total	0,0%	50,0%	45,5%	87,5%	53,5%
n	1	12	22	8	43

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,197$

6.8.4. Tratamiento quirúrgico asociado con la metástasis ganglionar

De los 43 pacientes tratados quirúrgicamente, 29 presentaron un N0 y solo 14 presentaron N+. A un 58,6% de los pacientes con N0 se les realizó cirugía total a nivel del tumor primario, a un 66,7% de los pacientes con N1 y N2c se realizó cirugía parcial y a un 60% de los pacientes con N2b se les trató con cirugía total (Tabla 55).

Tabla 55. Tratamiento quirúrgico estratificado según la metástasis ganglionar

Tratamiento quirúrgico	Metástasis ganglionar					Total
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	
Corpectomía	6,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,6%
Cirugía parcial	34,5%	66,7%	0,0%	40,0%	66,7%	41,9%
Cirugía total	58,6%	33,3%	0,0%	60,0%	33,3%	53,5%
n	29	6	0	5	3	43

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,668$ **6.8.5. Tratamiento quirúrgico asociado con el estadio tumoral**

No se observaron diferencias significativas entre los estadios y el tratamiento quirúrgico recibido (Tabla 56), pero se observó que a un 7,4% de los pacientes con estadio III se les realizó corpectomía, a un 44,4% cirugía parcial y a un 48% cirugía total. A un 62,5% de los pacientes con estadio IVa se les realizó cirugía total.

Tabla 56. Tratamiento quirúrgico estratificado según el estadio tumoral

Tratamiento quirúrgico	Estadio		Total
	III	IVa	
Corpectomía	7,4%	0,0%	4,6%
Cirugía parcial	44,4%	37,5%	41,9%
Cirugía total	48,1%	62,5%	53,5%
n	27	16	43

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,308$ **6.8.6. Tratamiento complementario a la cirugía del tumor primario**

La distribución de los pacientes en función de si recibieron tratamiento complementario tras la cirugía (con QRC y/o RT) se presenta en la Tabla 57. Se realizó tratamiento complementario a un 39,6% de los pacientes a los que se sometió a tratamiento quirúrgico ($n=43$), lo que supone un 13,8% del total de la muestra ($n=123$). De los que recibieron tratamiento complementario, el 32,6% recibió RT y el 7,0% recibió QRC.

Tabla 57. Tratamiento postquirúrgico estratificado según el tratamiento local

Tratamiento local	Tratamiento postquirúrgico			n
	QRC	RT	Observación	
Corpectomía	50,0%	50,0%	0,0%	2
Cirugía parcial	11,1%	27,8%	61,1%	18
Cirugía total	0,0%	34,8%	65,2%	23
Total	7,0%	32,6%	60,4%	43

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,088$

Tomando en cuenta el tipo de cirugía, se suministró RT a un 34,8% de los pacientes tratados con cirugía total, a un 27,8% cuando se realizó cirugía parcial y a la mitad de los pacientes con corpectomía (Tabla 57).

6.8.7. Comparación del tratamiento quirúrgico del tumor primario respecto al tratamiento quirúrgico del cuello

Como se muestra en la Tabla 58, se estratificó el tratamiento quirúrgico del tumor según el tratamiento realizado en el cuello y se observó que los pacientes con corpectomía, no recibieron tratamiento a nivel del cuello; sin embargo, al 61,1% de los tratados mediante cirugía parcial se les realizó vaciamiento bilateral y al 11,1% vaciamiento homolateral. Por último, cuando se realizó cirugía total, a un 82,6% se les realizó vaciamiento bilateral.

Tabla 58. Vaciamiento cervical estratificado según el tratamiento quirúrgico

Tratamiento quirúrgico	Vaciamiento cervical			n
	Homolateral	Bilateral	Ninguno	
Corpectomía	0,0%	0,0%	100,0%	2
Cirugía parcial	11,1%	61,1%	27,8%	18
Cirugía total	0,0%	82,6%	17,4%	23
Total	4,7%	69,8%	25,6%	43

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,038$

6.9. Tratamiento del tumor primario no quirúrgico mediante QTI

Se trataron con QTI completa a 63 pacientes (51,2%), ya que durante el tratamiento de inducción murieron 2 pacientes. De los pacientes que completaron el tratamiento con QTI, se obtuvo una respuesta suficiente en el 95,2% de los casos y solo el 4,8% presentaron una respuesta insuficiente.

Los 60 pacientes que presentaron una respuesta suficiente continuaron con el protocolo de QRC, de los cuales a 6 pacientes se les realizó vaciamiento cervical (5 ipsilateral y 1 bilateral) por persistencia de tumor a nivel regional. A los 3 que presentaron una respuesta nula a nivel local, se les trató con cirugía de rescate y/o con QT.

Debido a que en nuestro centro se realizan estudios clínicos, durante el tratamiento post-inducción en la QRC se administró cisplatino a 33 pacientes, y cisplatino + cetuximab a 29 pacientes.

6.9.1. Respuesta a la QTI asociada con la localización

Para el tratamiento con QTI, se observó que en los tumores en supraglotis y glotis se presentó una respuesta suficiente en más del 90% (un 95,9% en la supraglotis y 92,2% en la glotis) como se muestra en la Tabla 59.

Tabla 59. Respuesta a la QTI estratificada según la localización

QTI	Localización		Total
	Supraglotis	Glottis	
Respuesta nula	4,1%	7,1%	4,8%
Respuesta suficiente	95,9%	92,2%	95,2%
n	49	14	63

Significación de la prueba exacta de Fisher, $p=0,536$

6.9.2. Respuesta a la QTI asociada con el grado de diferenciación celular

Se presentó una respuesta suficiente en más del 94% en todos los grados tumorales (Tabla 56).

Tabla 60. Respuesta a la QTI estratificada según el grado de diferenciación celular

QTI	Grado de diferenciación celular			Total
	G1	G2	G3	
Respuesta nula	5,3%	3,3%	0,0%	3,3%
Respuesta suficiente	94,7%	96,7%	100,0%	96,7%
n	19	30	12	61

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,606$

6.9.3. Respuesta a la QTI asociada con el tamaño tumoral

En cuanto a la respuesta de QTI en relación con el TMN-T tumoral se observó que en todos los T se obtuvo una respuesta en más del 92% (Tabla 61).

Tabla 61. Respuesta a la QTI estratificada según el tamaño tumoral

QTI	Tamaño tumoral				Total
	T1	T2	T3	T4	
Respuesta nula	0,0%	7,7%	3,0%	6,7%	4,8%
Respuesta suficiente	100,0%	92,3%	97,0%	93,3%	95,2%
n	2	13	33	15	63

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,859$

6.9.4. Respuesta a la QTI asociada con la metástasis ganglionar

Se observó una respuesta suficiente en casi todos los N negativos y positivos aproximadamente en más del 90,0%, a excepción de los N2c donde se observó una respuesta suficiente en el 87,5% (Tabla 62).

Tabla 62. Respuesta a la QTI estratificada según la metástasis ganglionar

QTI	Metástasis ganglionar					Total
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	
Respuesta nula	2,6%	0%	0,0%	9,1%	12,5%	4,8%
Respuesta suficiente	97,4%	100%	100%	90,9%	87,5%	95,2%
n	38	5	1	11	8	63

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,709$

6.9.5. Respuesta a la QTI asociada con el estadio tumoral

La relación de la respuesta a la QTI con el estadio tumoral se muestra en la Tabla 63. Se observó que a pesar de no observar diferencias significativas, en el estadio III el 100,0% de los pacientes tuvo una respuesta suficiente y en el estadio IVa solo un 90,0% tuvo una respuesta suficiente al tratamiento.

Tabla 63. Respuesta a la QTI estratificada según el estadio tumoral

QTI	Estadio		Total
	III	IVa	
Respuesta nula	0,0%	10,0%	4,8%
Respuesta suficiente	100,0%	90,0%	95,2%
n	33	30	63

Significación de la prueba exacta de Fisher, $p=0,102$

7. Tratamiento a nivel de los linfonodos del cuello

En este apartado, se realizó tratamiento quirúrgico en los linfonodos del cuello a 41 pacientes de la muestra según la distribución que se muestra en la Tabla 64, observando que se realizó tratamiento quirúrgico en el cuello solo en el 10,0% de los pacientes tratados de manera no quirúrgica, en contraposición del 72,1% de los pacientes tratados de manera quirúrgica.

Tabla 64. Tratamiento quirúrgico del linfonodo estratificado según el tipo de tratamiento

Tratamiento	Tratamiento quirúrgico de linfonodo			n
	Ninguno	Homolateral	Bilateral	
Quirúrgico	23,2%	4,7%	72,1%	43
No quirúrgico	90,0%	6,2%	3,8%	80
Total	66,7%	5,7%	27,6%	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p<0,001$

7.0.1. Tratamiento del cuello en relación con la localización tumoral

En la Tabla 65 se relacionó el vaciamiento ganglionar respecto a la localización tumoral,

encontrando que se realizó tratamiento quirúrgico del cuello en el 32,6% de los pacientes con tumores supraglóticos, en el 34,5% con tumores glóticos y en el 50,0% de los pacientes con tumores subglóticos.

Tabla 65. Tratamiento quirúrgico del linfonodo estratificado según localización del tumor

Localización	Tratamiento quirúrgico de linfonodo			n
	Ninguno	Homolateral	Bilateral	
Supraglotis	67,4%	7,6%	25,0%	92
Glotis	65,5%	0,0%	34,5%	29
Subglotis	50,0%	0,0%	50,0%	2
Total	66,7%	5,7%	27,6%	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,272$

7.1. Tratamiento postquirúrgico por AP de la cirugía y/o del cuello

En este apartado se ha tenido en cuenta el resultado de la anatomía patológica ($n=50$) de los pacientes tratados quirúrgicamente a nivel local inicialmente ($n=43$) más los pacientes a los que se les realizó tratamiento quirúrgico del cuello ante la persistencia de tumor regional después de recibir un tratamiento no quirúrgico ($n=7$).

En cuanto al tratamiento postquirúrgico estratificado según el resultado de anatomía patológica, todos los pacientes con un resultado negativo en el estudio anatomopatológico se le siguió mediante observación y a un 89,5% de los pacientes con resultado postquirúrgico positivo se les trató con QRC o mediante RT ($p<0,001$) (Tabla 66).

Tabla 66. Tratamiento postquirúrgico estratificado según el resultado de anatomía patológica del tumor inicial

Tratamiento post-quirúrgico	Resultado de AP tumor inicial		Total
	Negativo	Positivo	
QRC	0,0%	15,8%	6,0%
RT	0,0%	73,7%	28,0%
Observación	100,0%	10,5%	66,0%
n	31	19	50

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p<0,001$

8. Respuesta del tratamiento inicial

En este apartado se estudia la respuesta de las diferentes modalidades de tratamiento inicial y se comparó dicha respuesta completa según el tratamiento quirúrgico y no quirúrgico.

8.1. Respuesta del tratamiento inicial asociada con la modalidad de tratamiento proporcionado

La distribución de los pacientes según la modalidad de tratamiento empleado se representa en la Tabla 67. Se presentó una respuesta completa en todos los pacientes tratados con cirugía total, QRC y QT; en un 95,0% de los pacientes tratados con cirugía parcial, en el 86,2% de los tratados con QTI y en el 85,7% de los tratados con RT.

Tabla 67. Resultado del tratamiento inicial estratificado según el tratamiento

Tratamiento	Resultado tratamiento		n
	Respuesta completa	Fracaso	
Cirugía total	100,0%	0,0%	23
Cirugía parcial	95,0%	5,0%	20
QRC	100,0%	0,0%	7
QTI	86,2%	13,8%	65
QT	100,0%	0,0%	1
RT	85,7%	14,3%	7
Total	91,1%	8,9%	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,149$

8.2. Respuesta del tratamiento asociada con la modalidad terapéutica empleada: quirúrgica o no quirúrgica

Se estudió la respuesta del tumor en relación con la modalidad terapéutica empleada (quirúrgica o no quirúrgica), se observó una respuesta completa en el 97,7% de los pacientes tratados quirúrgicamente y en el 87,5% de los tratados de manera no quirúrgica (Tabla 68).

Tabla 68. Resultado del tratamiento estratificado según el tipo de tratamiento

Tratamiento	Resultado tratamiento		n
	Respuesta completa	Fracaso	
Quirúrgico	97,7%	2,3%	43
No quirúrgico	87,5%	12,5%	80
Total	91,1%	8,9%	123

Significación de la prueba exacta de Fisher, $p=0,095$

8.3. Respuesta del tratamiento inicial asociada con la localización

Se relacionó el resultado del tratamiento inicial con la localización tumoral y se observó que en la supraglotis se obtuvo una respuesta completa en el 91,3%, en la glotis fue en un 89,7% y en la subglotis en el 100,0% (Tabla 69).

Tabla 69. Resultado del tratamiento estratificado según la localización del tumor

Localización	Resultado tratamiento		n
	Respuesta completa	Fracaso	
Supraglotis	91,3%	8,7%	92
Glottis	89,7%	10,3%	29
Subglottis	100%	0,0%	2
Total	91,1%	8,9%	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,799$

8.4. Respuesta del tratamiento asociada con el tamaño tumoral

Comparando el resultado del tratamiento con el T se observó una respuesta completa en todos los T1, en más del 91,0% de los T2 y T4, y en un 88,9% de los T3, sin observar diferencias significativas (Tabla 70).

Tabla 70. Resultado del tratamiento estratificado según el tamaño tumoral

Tamaño tumoral	Resultado tratamiento		n
	Respuesta completa	Fracaso	
T1	100,0%	0,0%	3
T2	93,9%	6,1%	33
T3	88,9%	11,1%	63
T4	91,7%	8,3%	24
Total	91,1%	8,9%	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,732$

8.5. Respuesta del tratamiento asociada con la metástasis ganglionar

Se relacionó la respuesta del tratamiento con el N (metástasis cervicales), como se muestra en la Tabla 71, se obtuvo una respuesta completa en el 90,9% de los pacientes que presentaron N0.

Tabla 71. Resultado del tratamiento estratificado según la metástasis ganglionar

Metástasis ganglionar	Resultado tratamiento		n
	Respuesta completa	Fracaso	
N0	90,9%	9,1%	77
N1	100,0%	0,0%	13
N2a	66,7%	33,3%	3
N2b	88,9%	11,1%	18
N2c	91,7%	8,3%	12
Total	91,1%	8,9%	123

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,416$

Para los pacientes con presencia de metástasis cervicales (N+), se presentó respuesta completa en todos los N1, un 91,7% en los N2c, un 88,9% en los N2b y un 66,7% en los N2a. Al dividir la respuesta del tratamiento según N0 o N+ se obtuvo respuesta completa en más del 90,0% en ambos grupos sin observar diferencias significativas (Tabla 72).

Tabla 72. Resultado del tratamiento estratificado según la metástasis ganglionar agrupada

Metástasis ganglionar	Resultado tratamiento		n
	Respuesta completa	Fracaso	
N0	90,9%	9,1%	77
N+	91,3%	8,7%	46
Total	91,1%	8,9%	123

Significación de la prueba exacta de Fisher, $p>0,999$

8.6. Respuesta del tratamiento asociada con el estadio tumoral

En la Tabla 73 se representa el resultado del tratamiento inicial estratificado con el estadio tumoral. En ambos estadios se observó una respuesta completa en más del 90,0% de los pacientes (91,7% para el estadio III y un 90,2% para el estadio IVa).

Tabla 73. Resultado del tratamiento estratificado según el estadio tumoral

Estadio	Resultado tratamiento		n
	Respuesta completa	Fracaso	
III	91,7%	8,3%	72
IVa	90,2%	9,8%	51
Total	91,1%	8,9%	123

Significación de la prueba exacta de Fisher, $p=0,761$

8.7. Respuesta del tratamiento asociada con la traqueotomía previa

Se muestra en la Tabla 74 la relación de la respuesta al tratamiento con la realización de traqueotomía previa. Se presentó respuesta completa en el 96,9% de los pacientes cuando no se llevó a cabo traqueotomía, en cambio cuando se tenía traqueotomía previa se obtuvo una respuesta completa en un 70,4% de los pacientes.

Tabla 74. Resultado del tratamiento estratificado según la traqueotomía previa

Traqueotomía previa	Resultado tratamiento		n
	Respuesta completa	Fracaso	
No	96,9%	3,1%	96
Si	70,4%	29,6%	27
Total	91,1%	8,9%	123

Significación de la prueba exacta de Fisher, $p<0,001$

9. Evolución tumoral

En este apartado se estudia a los pacientes que presentaron recidiva durante el tiempo de estudio. Encontramos persistencia tumoral en el 8,9% de la muestra tratada, los cuales se excluyen en esta parte del análisis. De los pacientes que presentaron respuesta completa (n=112), el 64,3% de los pacientes (n=72) permanecieron libres de enfermedad tumoral, frente al 35,7% (n=40) que tras el tratamiento presentaron algún tipo de recidiva.

Las recidivas del cáncer de laringe localmente avanzado de nuestra muestra tuvieron se presentaron a los 30,1 meses de media, con una mediana de 18,7 meses (rango intercuartílico: 10,6-42,6) como se muestra en la Tabla 75. También se comparó el tiempo de aparición de las recidivas según el tratamiento empleado (quirúrgico y no quirúrgico) a pesar de no haber observado diferencias significativas entre ambos grupos, en el grupo de los pacientes quirúrgicos la presentación de recidiva fue de 35,7 meses y para el grupo de los pacientes no quirúrgicos fue de 27,3 meses.

Tabla 75. Tiempo de presentación de recidiva del tumor (días)

Tratamiento	n	Media	DS	P25	Mediana	P75	min.	Máx.
Quirúrgico	13	1073,6	931,0	233	1180	1829,5	183	3076
No quirúrgico	27	820,9	753,2	364	558	1135	183	3508
Total	40	903,0	812	318	562	1280,2	183	3508

Significación de la prueba de U de Mann-Whitney, p=0,776

9.1. Evolución tumoral asociada con la localización en la laringe

En cuanto a la localización de la recidiva en la laringe se observó que a nivel de supraglotis se presentó algún tipo de recidiva en un 35,7%, en la glotis un 38,5% y en la subglotis no se presentaron recidivas (aunque hay que tener en cuenta que solo se incluyen 2 casos de este subsitio) (Tabla 76).

Tabla 76. Evolución estratificada según la localización laríngea

Localización	Evolución		n
	Recidiva	Sin cambios	
Supraglotis	35,7%	64,3%	84
Glottis	38,5%	61,5%	26
Subglottis	0,0%	100,0%	2
Total	35,7%	64,3%	112

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, p=0,396

9.2. Evolución tumoral asociada con el tamaño tumoral

La distribución de pacientes según la evolución tumoral y del T queda reflejada en la Tabla 77. Se observó que los T1 presentaron un mayor número de recidivas (66,7%) y

los T3 fueron los que presentaron menor porcentaje de recidivas (32,1%); no se observaron diferencias significativas.

Tabla 77. Evolución estratificada según el tamaño tumoral

Tamaño tumoral	Evolución		n
	Recidiva	Sin cambios	
T1	66,7%	33,3%	3
T2	35,5%	64,5%	31
T3	32,1%	67,9%	56
T4	40,9%	59,1%	22
Total	35,7%	64,3%	112

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,625$

9.3. Evolución tumoral asociada con la metástasis ganglionar

En la Tabla 78 se muestra la evolución tumoral en relación con el TNM-N, y se observó que el 62,9% de los pacientes con N0 no presentaron recidiva, en cambio el 54,5% de los tumores con N2c y el 50% de los N2a presentaron recidiva tumoral.

Tabla 78. Evolución estratificada según la metástasis ganglionar

Metástasis ganglionar	Evolución		n
	Recidiva	Sin cambios	
N0	37,1%	62,9%	70
N1	30,8%	69,2%	13
N2a	50,0%	50,0%	2
N2b	18,8%	81,2%	16
N2c	54,5%	45,5%	11
Total	37,5%	64,3	112

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,378$

9.4. Evolución tumoral asociada con el estadio del tumor

Al comparar la evolución con el estadio tumoral, se estableció que la proporción de recidiva en el estadio III fue del 36,4% y en el estadio IVa fue del 34,8%, sin observar asociación estadísticamente significativa (Tabla 79).

Tabla 79. Evolución estratificada según el estadio tumoral

Estadio	Evolución		n
	Recidiva	Sin cambios	
III	36,4%	63,6%	66
IVa	34,8%	65,2%	46
Total	35,7%	64,3%	112

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p>0,999$

9.5. Evolución tumoral asociada con la modalidad de tratamiento empleado

En la Tabla 80 se muestra la comparación de la evolución tumoral con la modalidad del tratamiento y a pesar de no presentar diferencias significativas, se observó que estuvieron libres de enfermedad todos los pacientes tratados con QT, el 85,7% de los tratados con QRC y el 78,3% de los tratados con cirugía total. En cambio presentaron recidiva la mitad de los pacientes tratados con RT, el 42,1% de los tratados con cirugía parcial y el 41,1% de los tratados con QTI.

Tabla 80. Evolución estratificada según el tipo de tratamiento inicial

Tratamiento	Evolución		n
	Recidiva	Sin cambios	
Cirugía total	21,7%	78,3%	23
Cirugía parcial	42,1%	57,9%	19
QRC	14,3%	85,7%	7
QTI	41,1%	58,9%	56
QT	0,0%	100,0%	1
RT	50,0%	50,0%	6
Total	35,7%	64,3%	112

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,292$

9.6. Evolución tumoral asociada con el tratamiento utilizado

No se encontraron diferencias significativas en la evolución tumoral y el tratamiento quirúrgico o no quirúrgico (Tabla 81), y estuvieron libres de enfermedad el 69,0% de los pacientes tratados de manera quirúrgica y el 61,4% de los tratados de manera no quirúrgica.

Tabla 81. Evolución estratificada según el tratamiento inicial

Tratamiento	Evolución		n
	Recidiva	Sin cambios	
Quirúrgico	31,0%	69,0%	42
No quirúrgico	38,6%	61,4%	70
Total	35,7%	64,3%	112

Significación de la prueba de Chi cuadrado de Pearson, $p=0,415$

9.7. Evolución tumoral asociada con la traqueotomía previa

Los pacientes con traqueotomía previa al tratamiento presentaron un 52,6% de recidiva en comparación con el 32,3% de los que no tenía traqueotomía (Tabla 82). Todos los tumores con traqueotomía presentaron recidiva local a nivel del perittraqueotoma.

Tabla 82. Evolución estratificada según la traqueotomía previa

Traqueotomía previa	Evolución		n
	Recidiva	Sin cambios	
No	32,3%	67,7%	93
Sí	52,6%	47,4%	19
Total	35,7%	64,3%	112

Significación de la prueba de Chi cuadrado de Pearson, $p=0,091$

9.8. Grado de diferenciación celular asociado con el grado de recidiva

De los 40 pacientes que presentaron recidiva, se realizó biopsia de la misma en 30 pacientes, ya que en los 10 pacientes restantes la presencia de recidiva fue diagnosticada mediante TC o PET-TC de control. En la Tabla 83 se muestra el G de la recidiva del tumor, observando que el grado histológico de diferenciación fue el mismo del tumor inicial y el de la recidiva en un 54,5% de los G1, un 68,8% de los G2 y un 66,7% de los G3.

Tabla 83. Grado del tumor en recidiva estratificado según el grado de diferenciación celular del tumor inicial

Grado inicial	Grado en la recidiva			n
	G1	G2	G3	
G1	54,5%	27,3%	18,2%	11
G2	25,0%	68,8%	6,3%	16
G3	33,3%	0,0%	66,7%	3
Total	36,7%	46,7%	16,7%	30

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0,030$

9.9. Resultado del tratamiento de la recidiva

Al comparar el resultado del tratamiento de la recidiva, se observó una persistencia de enfermedad en el 71,4% de los pacientes tratados con QT, y un 60,0% de los tratados mediante cirugía asociada a QRC; sin embargo, no se observó persistencia de tumor en ninguno de los pacientes tratados con cirugía (Tabla 84).

Tabla 84. Tratamiento de la recidiva con el resultado del tratamiento

Tratamiento de recidiva	Resultado tratamiento recidiva		n
	Éxito	Sin cambios	
Cirugía	100,0%	0,0%	20
Cirugía + QRC	40,0%	60,0%	5
QT	28,6%	71,4%	14
Total	66,7%	33,3%	39

Significación de la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p<0,001$

10. Supervivencia de los pacientes

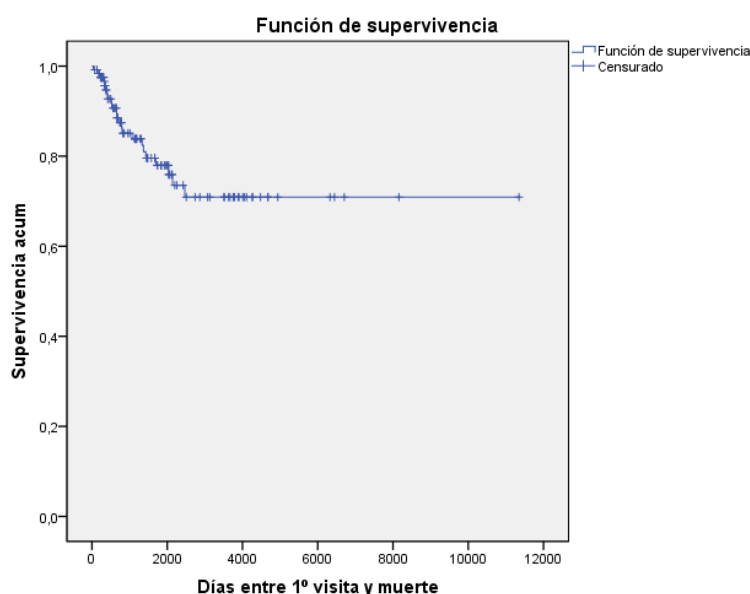
10.1. Estado actual de los pacientes

En el momento de finalizar el estudio, 88 pacientes permanecían vivos (71,5%) y 35 pacientes habían muerto (28,5%). La causa de muerte fue relacionada con el cáncer de laringe en 23 pacientes (18,7%), mientras que en 12 la muerte se debió a otras causas (9,8%).

Se estudió la supervivencia desde el 1 de enero del año 2000 hasta el 14 de mayo del año 2015 mediante un análisis de supervivencia por el método Kaplan-Meier. Se realizaron cortes a 5 y a 10 años, y se realizó un análisis de las variables de forma independiente con respecto a las otras para evitar sesgos.

De forma general, se obtuvo una supervivencia general del 81,3% como se muestra en la Figura 7; una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 y 10 años del 70,5% y 64,3%; una supervivencia global (SG) a los 5 y 10 años del 76,4% y 71,5%; y una supervivencia específica para la enfermedad (SEE) a los 5 y 10 años del 83,7% y 90,2%.

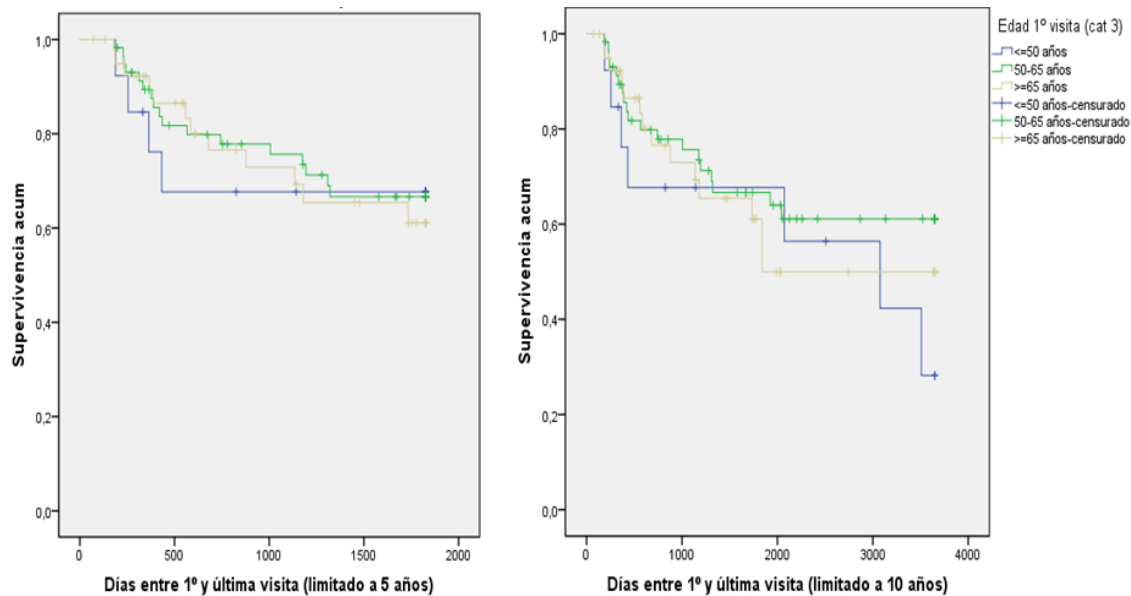
Figura 7. Supervivencia general



10.2. Supervivencia libre de enfermedad

Al estratificar la SLE según los grupos de edad, a pesar de que no se observaron diferencias significativas (Figura 8), se encontró que fue parecida en todos los grupos de edad a los 5 años (<50 años: 70,5%, 50-65 años y >65 años: 70,7%,); sin embargo, se observó una probabilidad de SLE a 10 años ligeramente menor en los pacientes menores de 50 años (46,0%) respecto a los otros grupos de edad (50-65 años: 67,2% y >65 años: 65,9%).

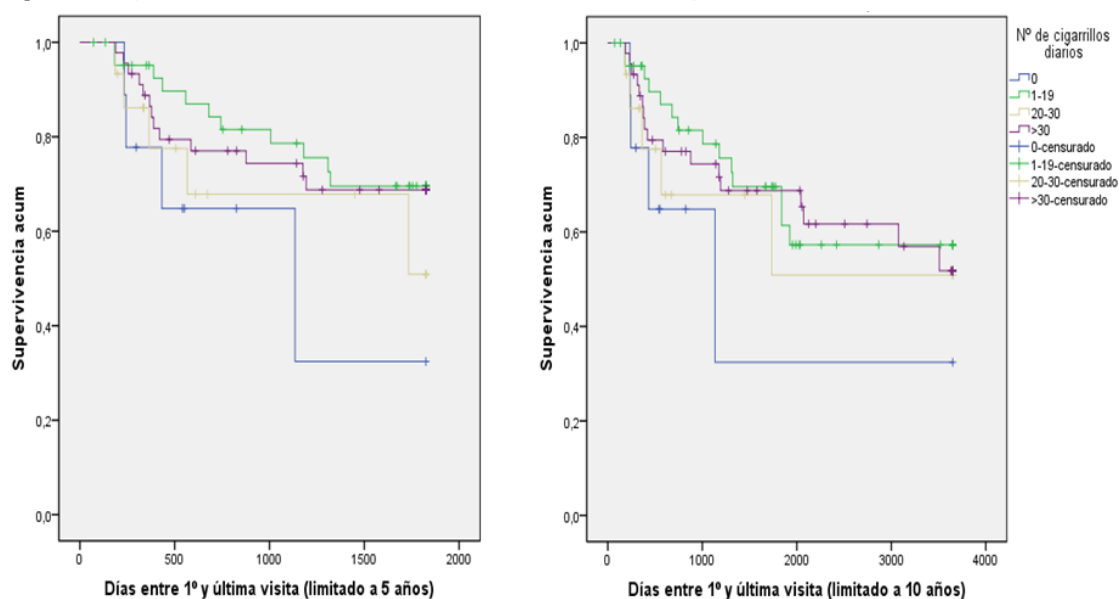
Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según la edad



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,933$ y a los 10 años $p=0,434$

En el caso de la SLE estratificada según el consumo de tabaco, como se muestra en la Figura 9 no se encontraron diferencias significativas; sin embargo, la SLE fue menor en los pacientes que no fumaban, tanto a 5 años como a 10 años (55,6%).

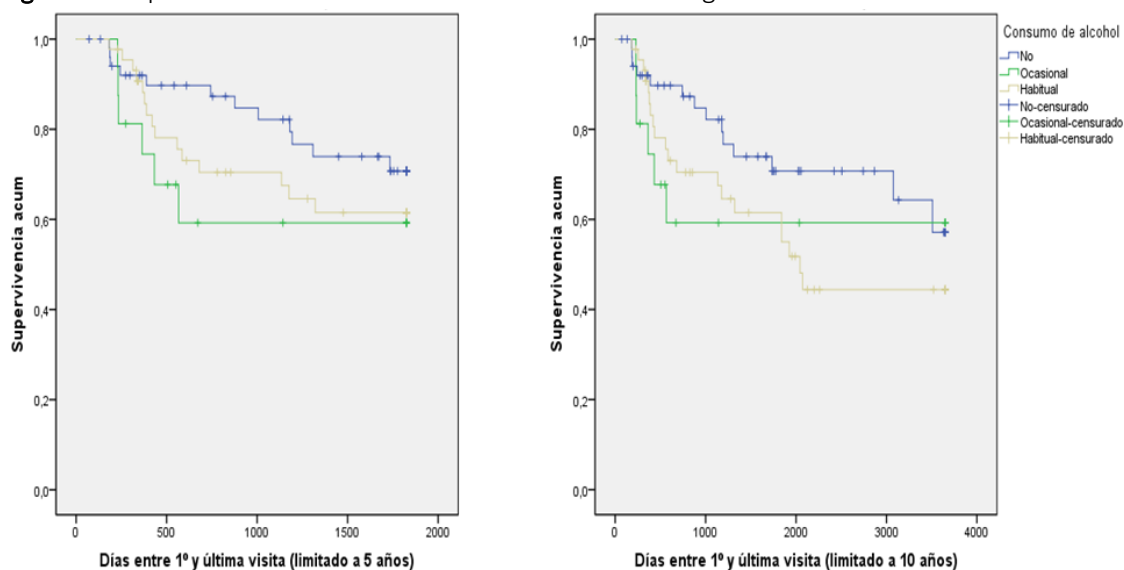
Figura 9. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según el consumo de tabaco



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,270$ y a los 10 años $p=0,498$

También se estudió la SLE en relación con el consumo de alcohol (Figura 10) y se observó que a pesar de que no había diferencias significativas, los pacientes que consumían alcohol de manera habitual tenían una menor probabilidad de SLE a 10 años (54,5%) en comparación con los otros grupos.

Figura 10. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según el consumo de alcohol

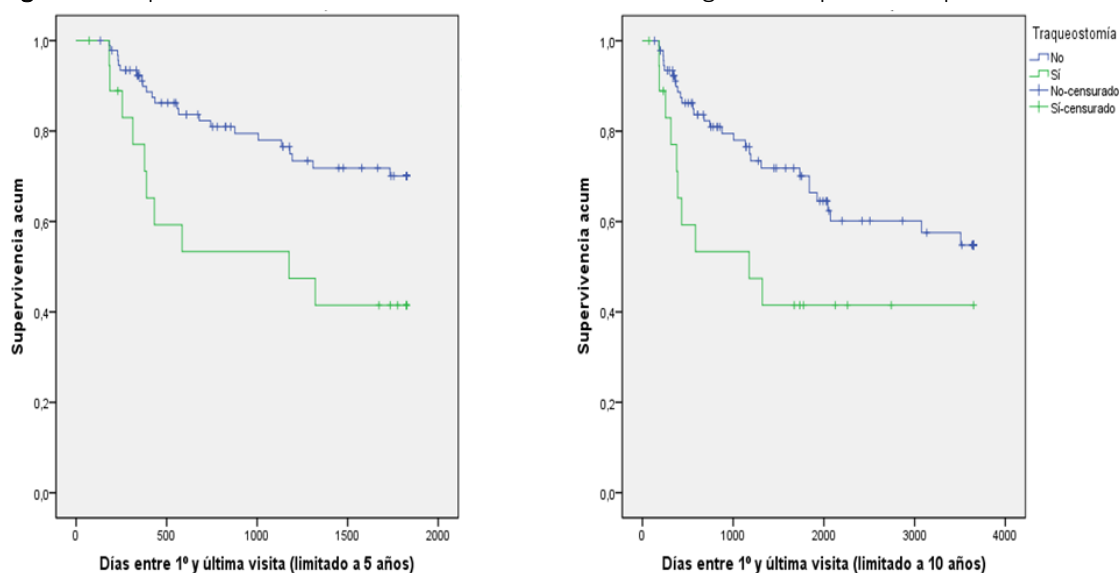


Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,297$ y a los 10 años $p=0,272$

Se realizó el análisis de la SLE con cada una de las enfermedades asociadas estudiadas en nuestro estudio (hipertensión arterial, enfermedades respiratorias, cardiopatía, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hepatopatía y obesidad) y en ninguna de las patologías se observaron diferencias estadísticamente significativas.

La probabilidad de SLE según la realización de traqueotomía se muestra en la Figura 11. Se observó, tanto a 5 como a 10 años, una SLE menor en los pacientes que se les realizó traqueotomía previa al tratamiento (47,4% y 47,4%) en comparación con los pacientes que no tuvieron traqueotomía previa (75,3% y 67,7%).

Figura 11. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según la traqueotomía previa

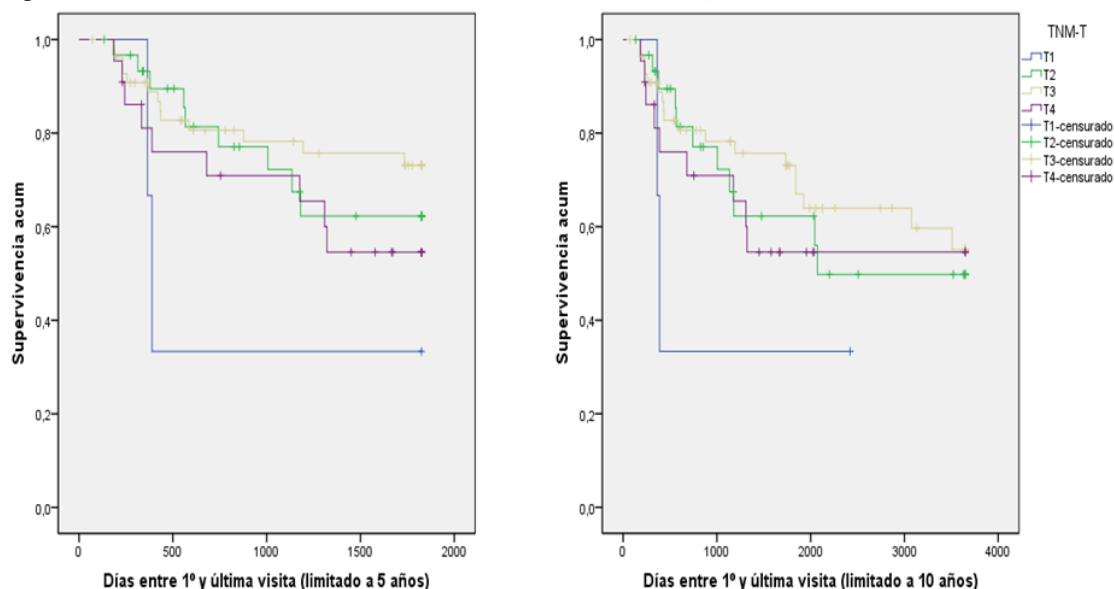


Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,008$ y a los 10 años $p=0,029$

Se realizó el análisis de la SLE en relación con la localización del tumor en la laringe y no se observaron diferencias estadísticamente significativas a 5 años ni a 10 años.

En este apartado, se realizó el análisis de la SLE en relación con el estadiaje del tumor. En la Figura 12 se muestra la SLE según el T, aunque no se encontraron diferencias significativas a 5 y a 10 años, se encontró que los pacientes con tumores T1 presentaron menor probabilidad de SLE a los 5 y 10 años en comparación con los otros tamaños tumorales.

Figura 12. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según el tamaño tumoral



Al analizar SLE según los diferentes TNM-N no se observaron diferencias significativas, ni tampoco cuando se estratificó la SLE por la ausencia o presencia de metástasis cervicales (Figuras 13a y 13b).

Figura 13a. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según la metástasis ganglionar

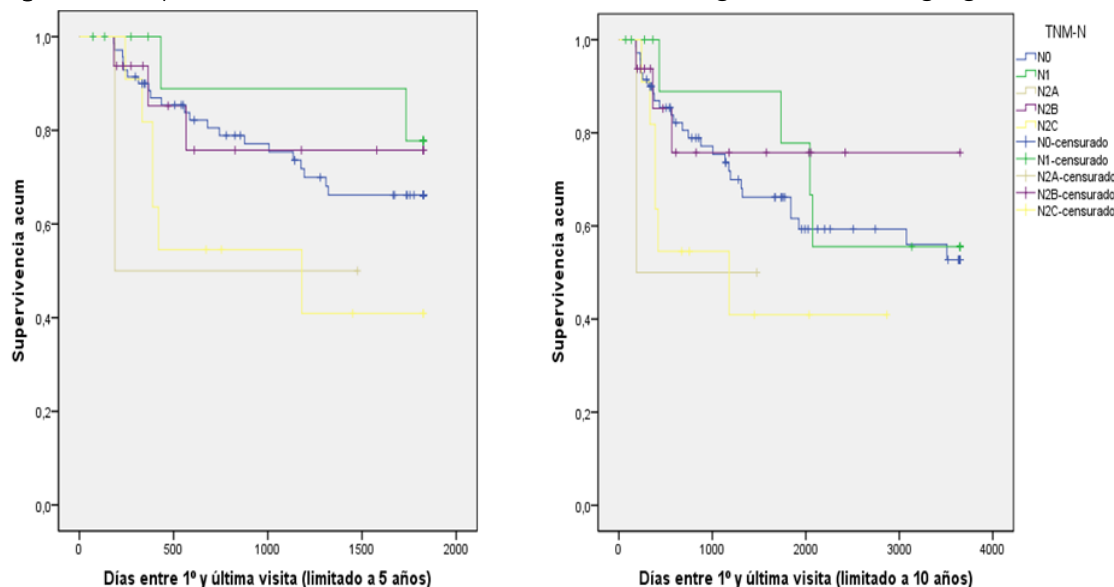
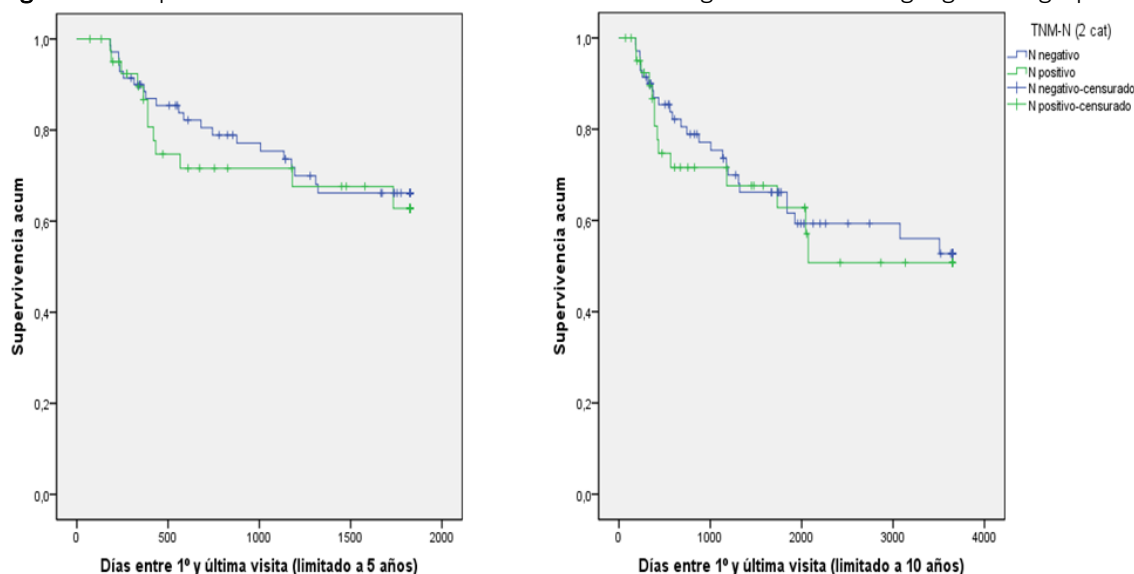


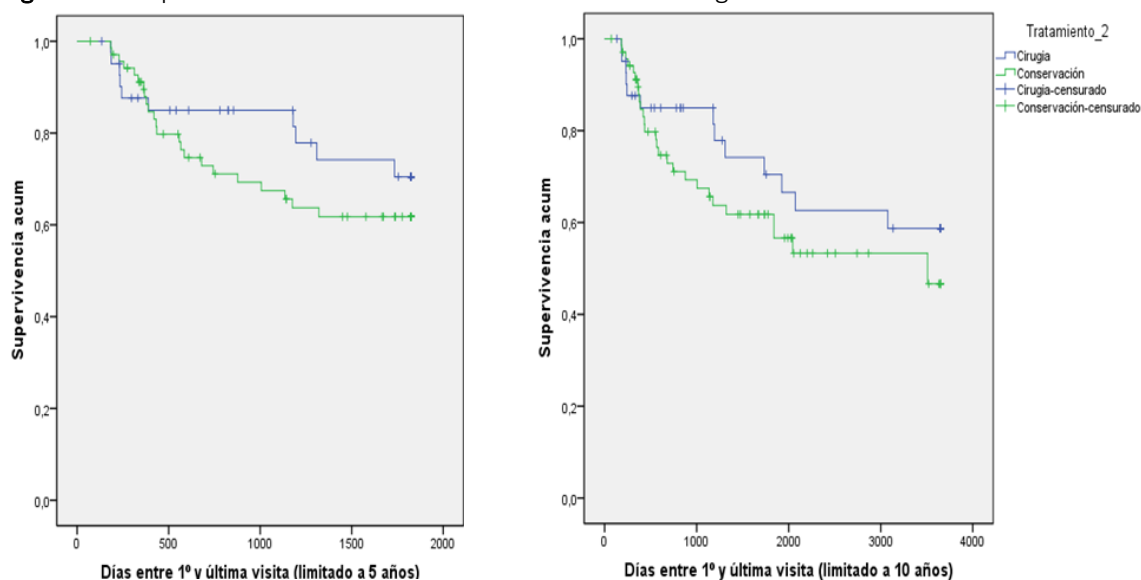
Figura 13b. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según la metástasis ganglionar agrupada



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,667$ y a los 10 años $p=0,700$

En la Figura 14a se muestra la SLE estratificada según el tratamiento empleado, se encontró que a pesar de no existir significación estadísticamente significativa, la SLE a los 5 y 10 años fue mayor en los pacientes tratados quirúrgicamente en comparación con de los pacientes que tuvieron tratamiento no quirúrgico. En el grupo de pacientes tratados con cirugía se alargó el seguimiento a más de 10 años sin observar muertes.

Figura 14a. Supervivencia libre de enfermedad estratificada según el tratamiento recibido



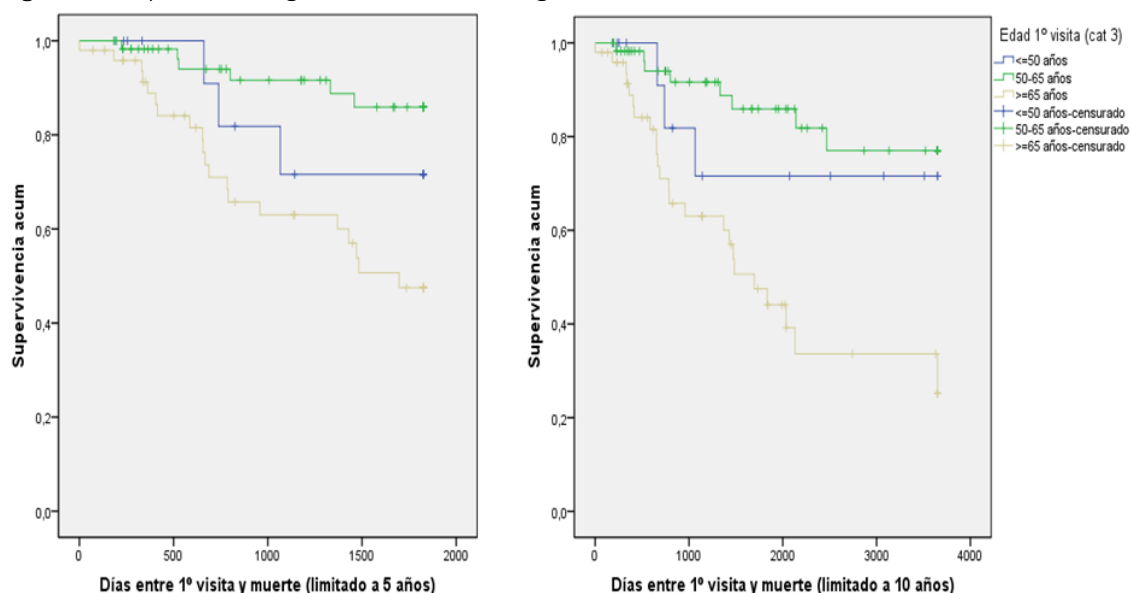
Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,336$ y a los 10 años $p=0,280$

10.3. Supervivencia global

En este apartado se estudió la SG tomada desde el diagnóstico clínico hasta la muerte por cualquier causa de 5 y 10 años; se comparó con todas las variables antes estudiadas, y a continuación se muestran las más relevantes.

El análisis de la SG según los grupos de edad al diagnóstico (Figura 15) mostró que el grupo de 50 a 65 años fue el que presentó una mayor SG en comparación con los pacientes mayores de 65 años, que fue el grupo con la menor SG.

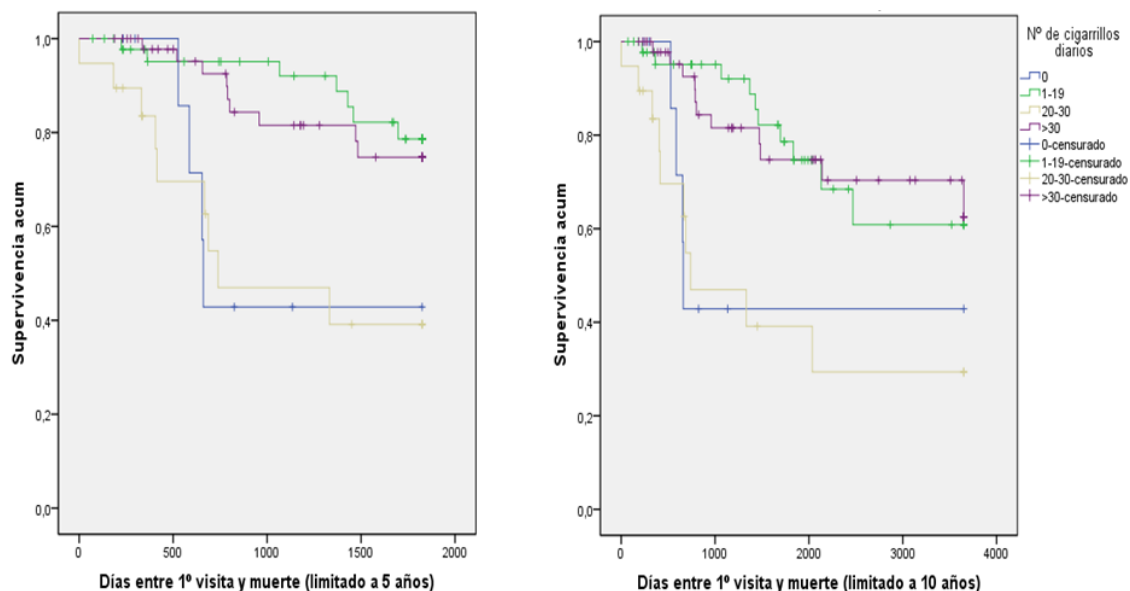
Figura 15. Supervivencia global estratificada según la edad



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p<0,001$ y a los 10 años $p=0,001$

En la Figura 16 se muestra la relación de la SG con el consumo de tabaco, se observó que los pacientes que no fumaban y los que fumaban entre 20 y 30 cigarrillos diarios tuvieron una menor supervivencia a 5 años y a 10 años.

Figura 16. Supervivencia global estratificada según el consumo de tabaco

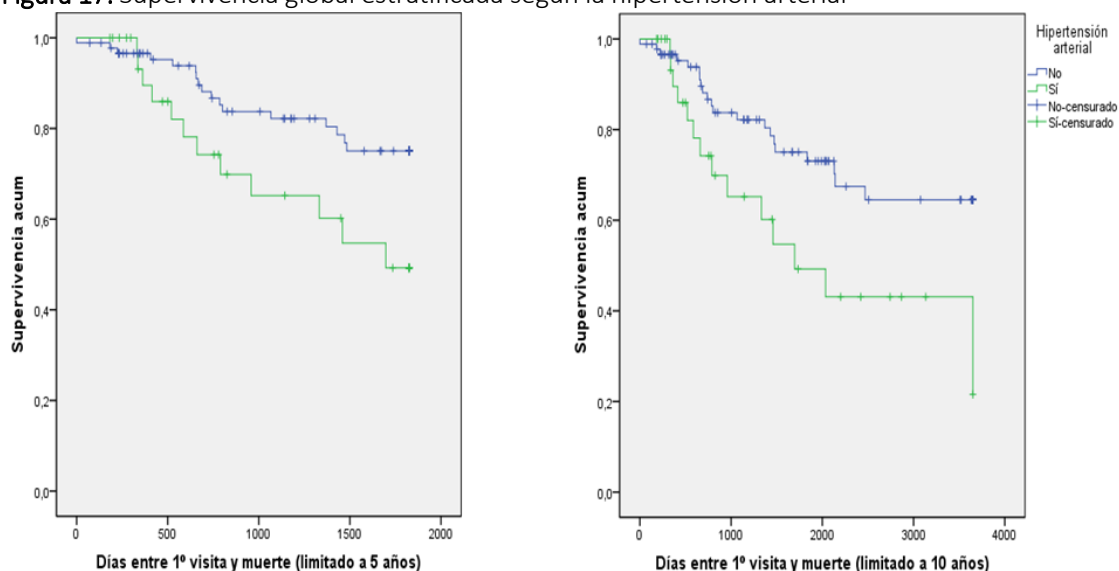


Significación de la prueba log-rank a 5 años $p<0,001$ y a los 10 años $p<0,001$

Se realizó el estudio con todas las enfermedades asociadas pero solo mostramos aquellas en donde se observaron diferencias significativas.

En la Figura 17 relativa a la SG a los 5 y 10 años estratificada por la hipertensión arterial, se puede observar que los pacientes que no presentaban hipertensión arterial tuvieron una mayor SG (80,9 y 76,4%) en comparación con los pacientes con dicha enfermedad (64,7 y 58,8%).

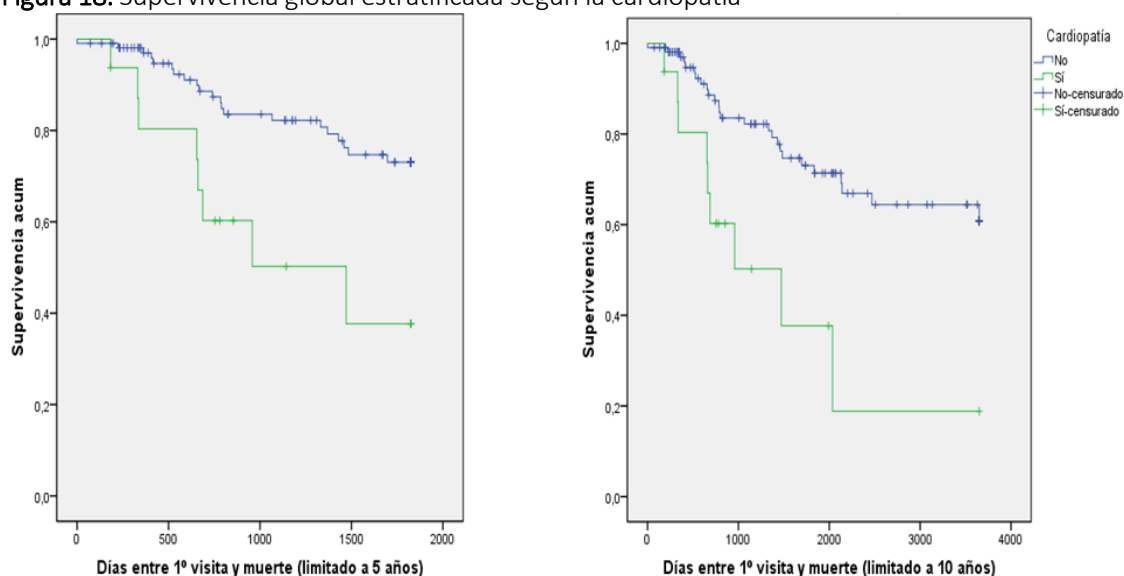
Figura 17. Supervivencia global estratificada según la hipertensión arterial



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,022$ y a los 10 años $p=0,013$

Tal y como se muestra en la Figura 18 se relacionó la SG con la cardiopatía, existiendo significación estadística tanto a los 5 como a los 10 años. Se observó que los pacientes sin cardiopatía presentaron un mayor porcentaje de SG (80,4 y 75,7%) en comparación con los que la presentaron (50,0 y 43,8%).

Figura 18. Supervivencia global estratificada según la cardiopatía

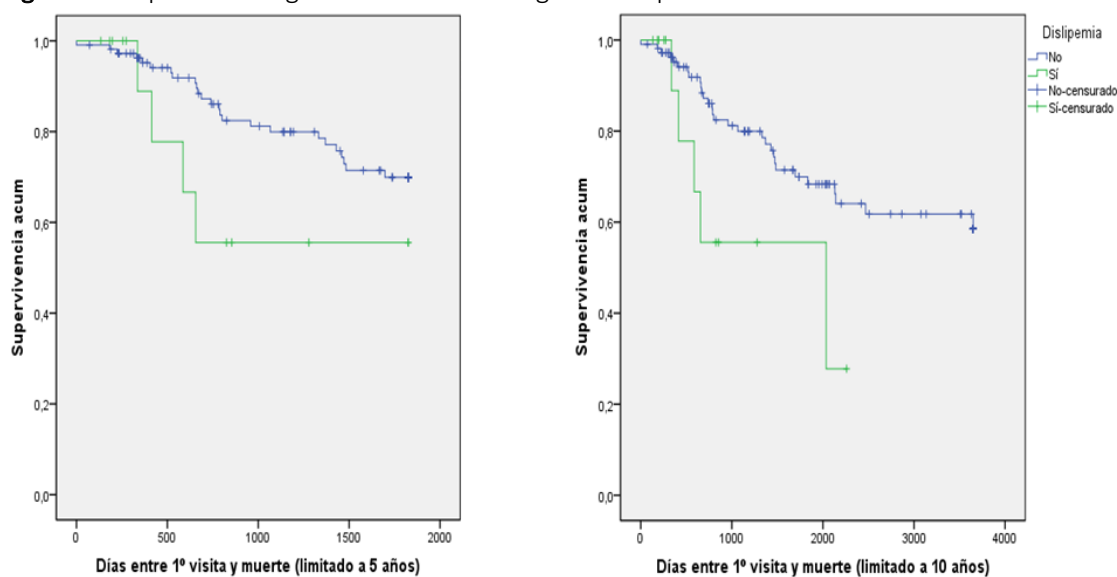


Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,003$ y a los 10 años $p=0,001$

En este apartado se observó que la SG fue menor para los pacientes que presentaron dislipemia pero solo se asoció significativamente a esta enfermedad a los 5 años como

se muestra en la Figura 19.

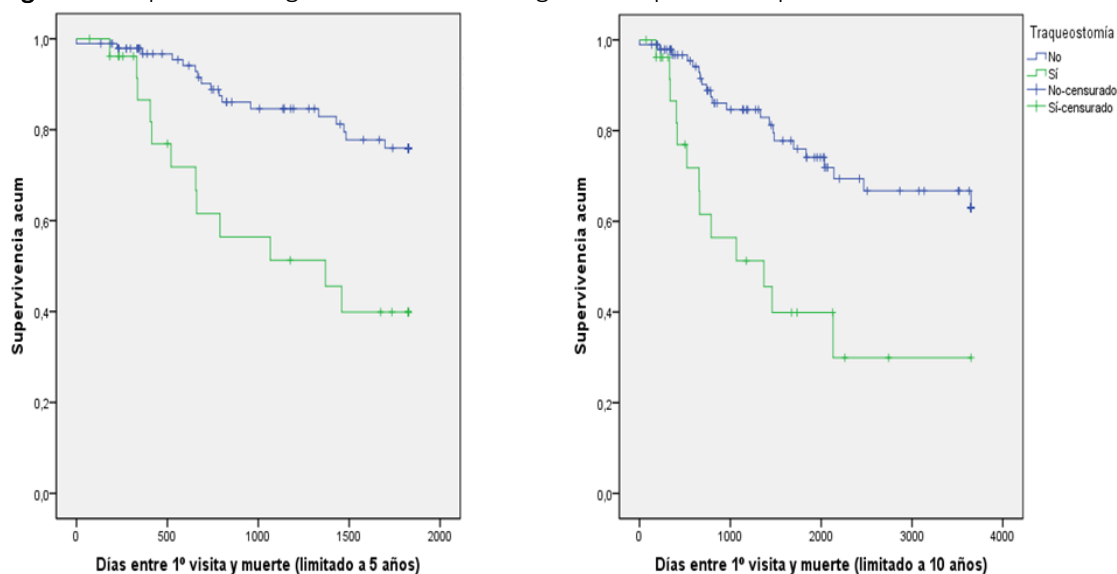
Figura 19. Supervivencia global estratificada según la dislipemia



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,113$ y a los 10 años $p=0,033$

La SG en relación con la traqueotomía previa al tratamiento se muestra en la Figura 20. Se observó que los pacientes a los que se les realizó traqueotomía previa al tratamiento tuvieron menor SG tanto a 5 como a 10 años en comparación con los pacientes a los que no se les realizó traqueotomía previa.

Figura 20. Supervivencia global estratificada según la traqueotomía previa



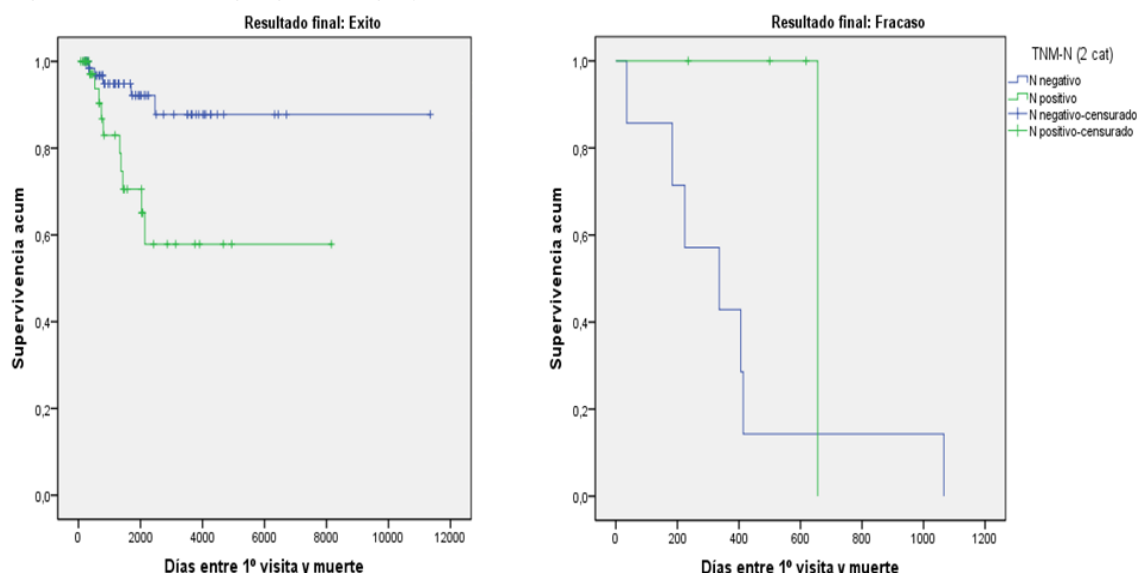
Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p<0,001$ y a los 10 años $p<0,001$

Se realizó el análisis de todas las variables del estadiaje del tumor sin encontrar diferencias significativas, tanto en T y con el estadio tumoral TNM.

Cuando se realizó el análisis de la SG de la respuesta al tratamiento (respuesta completa y fracaso) estratificada según NO o N+ (Figura 21), se observó que cuando existió una

respuesta completa al tratamiento, la SG fue significativamente mayor (86,6%) en comparación a cuando no se obtuvo respuesta al tratamiento (27,3%). En el grupo de la respuesta completa, la SG fue mayor para los N0 (92,9%) en relación con los N+ (76,2%)

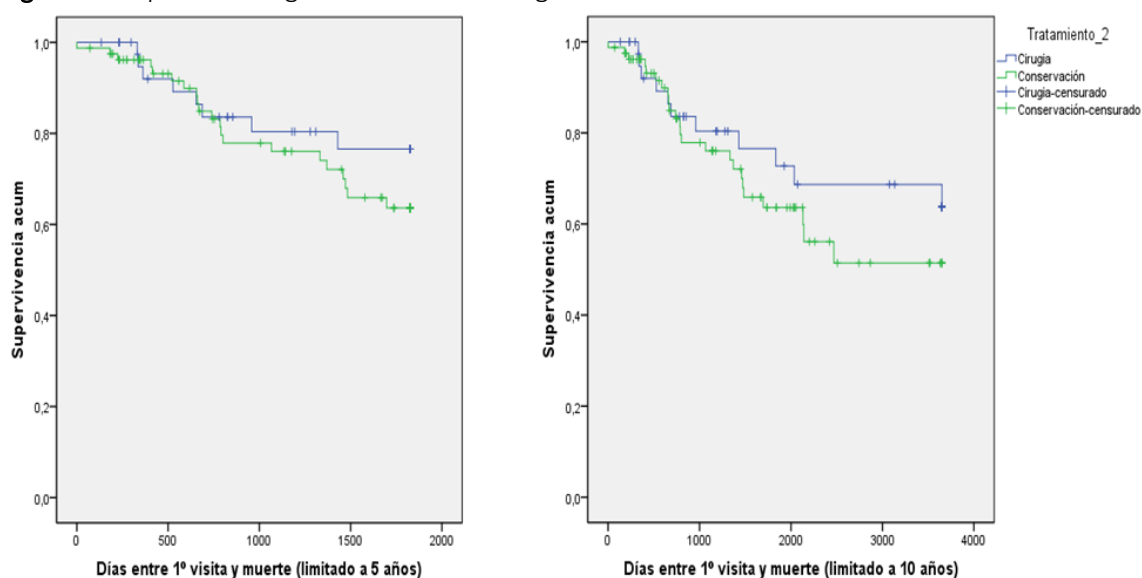
Figura 21. Supervivencia global a los 10 años de los tratamientos con éxito y fracaso estratificada según la metástasis ganglionar agrupada



Significación de la prueba log-rank, éxito a los 10 años $p=0,004$ y fracaso a los 10 años $p=0,087$ (significación de la prueba de Breslow, $p=0,046$)

En la Figura 22 se muestra la SG según el tratamiento empleado (quirúrgico o no quirúrgico), y se encontró que, a pesar de no existir diferencias significativas, a partir de los 5 años la SG fue mayor para los pacientes tratados quirúrgicamente en relación con el grupo de pacientes tratados sin cirugía (81,4 y 73,8%), estos datos se mantuvieron a lo largo del tiempo hasta los 10 años (74,4 y 70,0%).

Figura 22. Supervivencia global estratificada según el tratamiento realizado



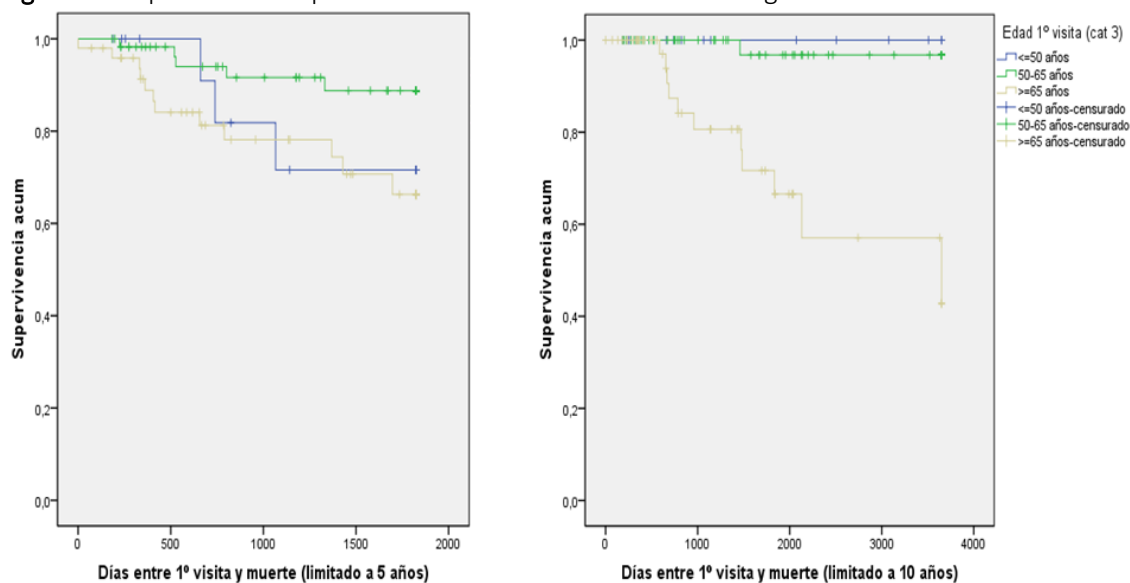
Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,307$ y a los 10 años $p=0,318$

10.4. Supervivencia específica de enfermedad

Se estudió la SEE (a 5 y a 10 años) desde el diagnóstico clínico hasta la muerte por causa del tumor y/o sus complicaciones; y se comparó con todas las variables estudiadas. A continuación se muestran los resultados más relevantes. En nuestra población se observó una SEE a los 5 años de 83,7% y a los 10 años del 90,2%

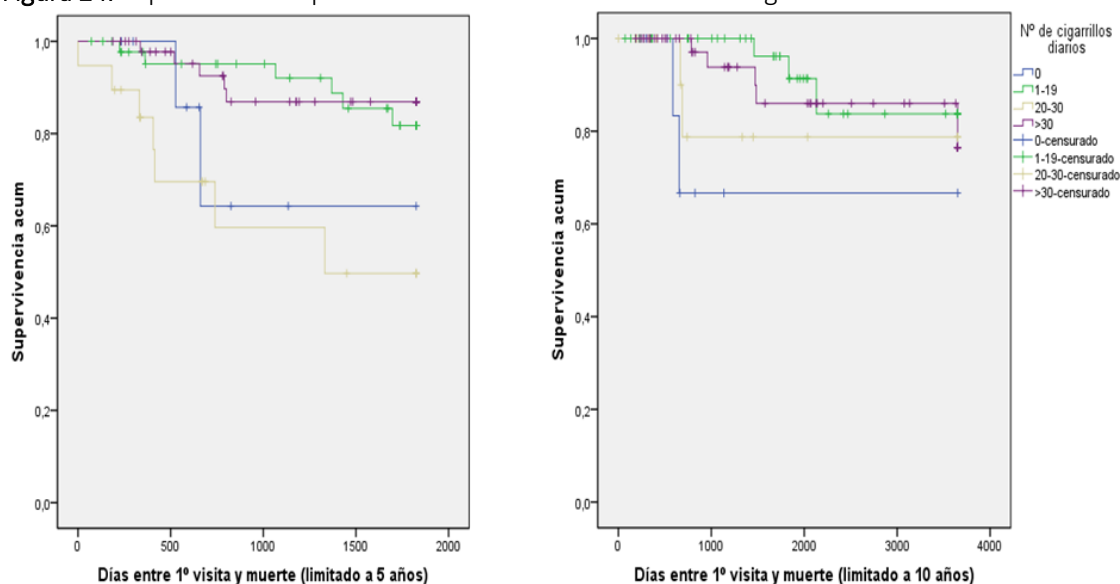
Al analizar la SEE en relación con los grupos de edad, se observó una probabilidad de supervivencia mayor a 5 años en los pacientes de entre 50 y 65 años; sin embargo se encontró que existen diferencias significativas a los 10 años, donde los pacientes mayores de 65 años presentaron una SEE inferior (Figura 23).

Figura 23. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la edad



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,052$ y a 10 años $p<0,001$

Figura 24. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según el consumo de tabaco



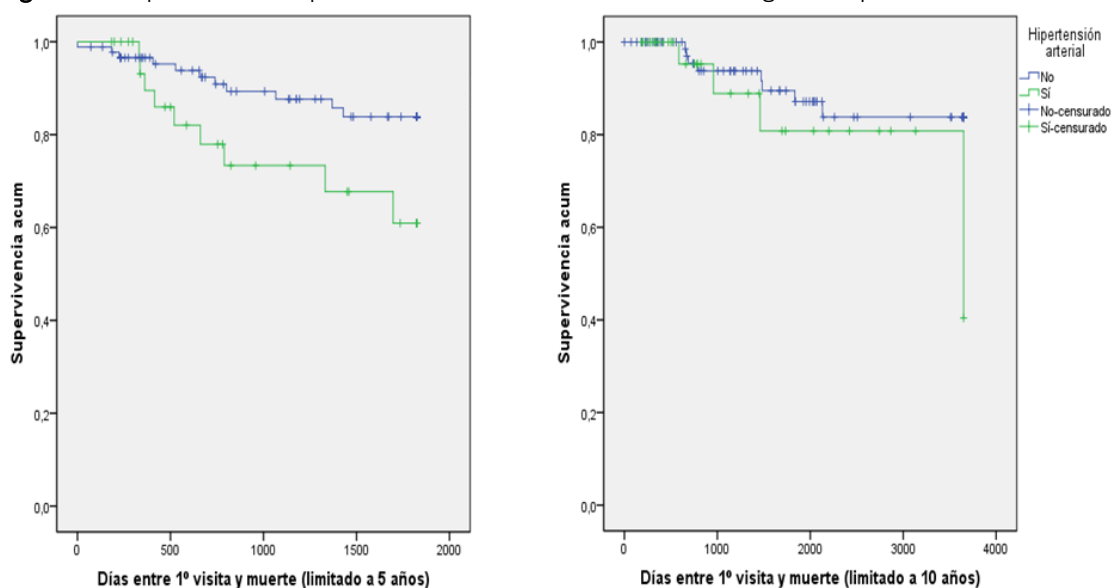
Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,004$ y a los 10 años $p=0,062$ (significación de la prueba de Breslow $p=0,003$)

En la Figura 24 se muestra la SEE en relación con el consumo de tabaco, y se observó que a 5 años los pacientes que no fumaban y los que fumaban entre 20 y 30 cigarrillos diarios tuvieron una menor SEE en comparación con el resto de grupos.

Como se mencionó en el apartado de SG, en este apartado solo se muestran las enfermedades que presentaron diferencias significativas.

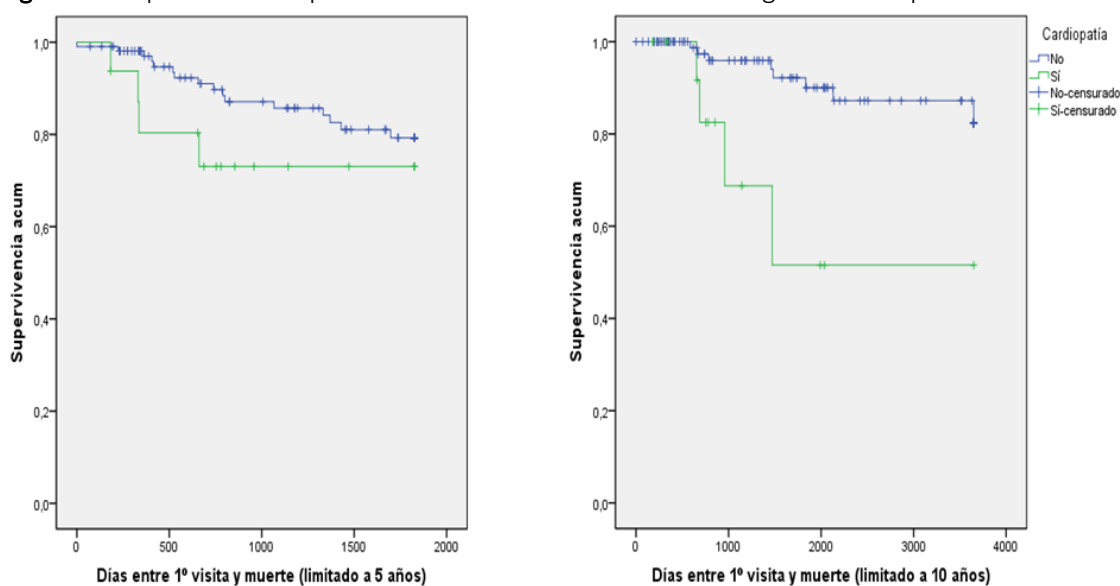
Al analizar la SEE relacionada con la hipertensión arterial, se encontró a 5 años que los pacientes con hipertensión arterial tuvieron una SEE menor (73,5%) que los pacientes sin esta enfermedad (73,5%); sin embargo, este resultado no ocurrió en la SEE a 10 años (Figura 25).

Figura 25. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la hipertensión arterial



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,030$ y a los 10 años $p=0,260$

Figura 26. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la cardiopatía

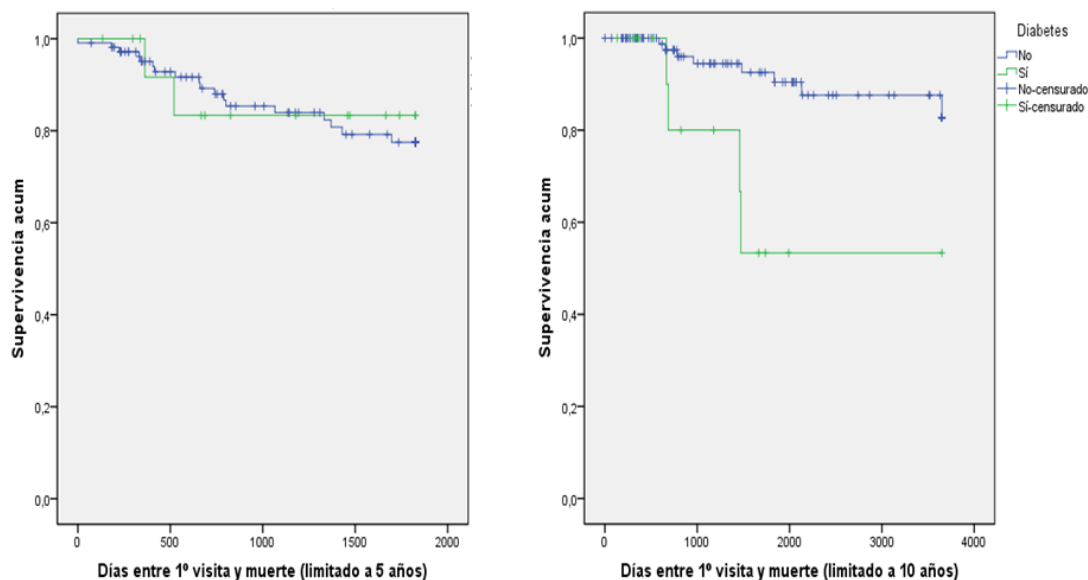


Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,191$ y a los 10 años $p=0,002$

Tal y como se muestra en la Figura 26 se relacionó la SEE con la cardiopatía, existiendo significación estadística a los 10 años ($p=0,002$) demostrando que existió una SEE menor en pacientes con esta enfermedad a largo plazo.

En este apartado se observó que la SEE fue menor para los pacientes que presentaron diabetes mellitus 2 a 10 años de manera significativa ($p=0,002$) como se muestra en la Figura 27.

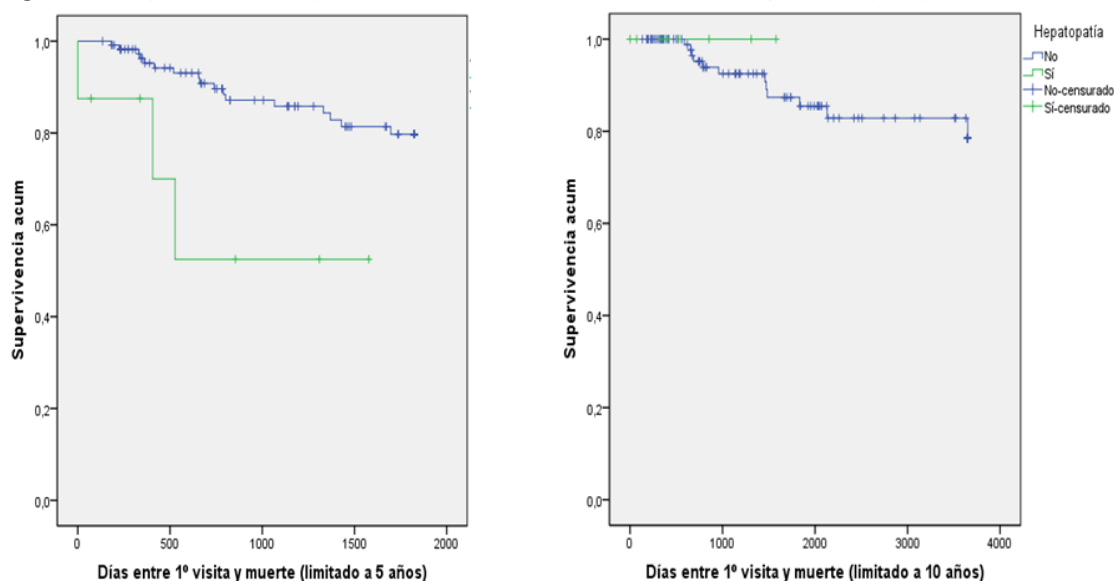
Figura 27. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la diabetes mellitus tipo 2



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,876$ y a 10 años $p=0,002$

En cuanto a la hepatopatía se presentó diferencia significativa a 5 años ($p=0,011$), encontrando que los pacientes con esta patología presentaron menor SEE; sin embargo, a 10 años no se observaron diferencias entre los dos grupos (Figura 28).

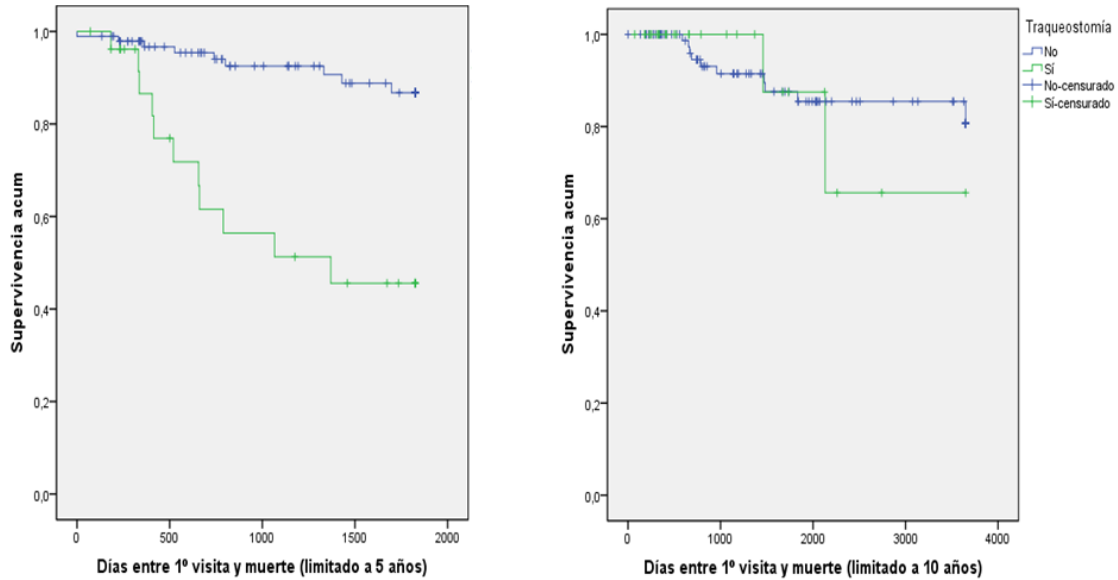
Figura 28. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la hepatopatía



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p=0,011$ y a 10 años $p=0,600$

La SEE en relación con traqueotomía previa se muestra en la Figura 29. Se observó que los pacientes a los que se les realizó traqueotomía previa al tratamiento tuvieron menor SEE a 5 años, pero no a 10 años.

Figura 29. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según la traqueotomía previa

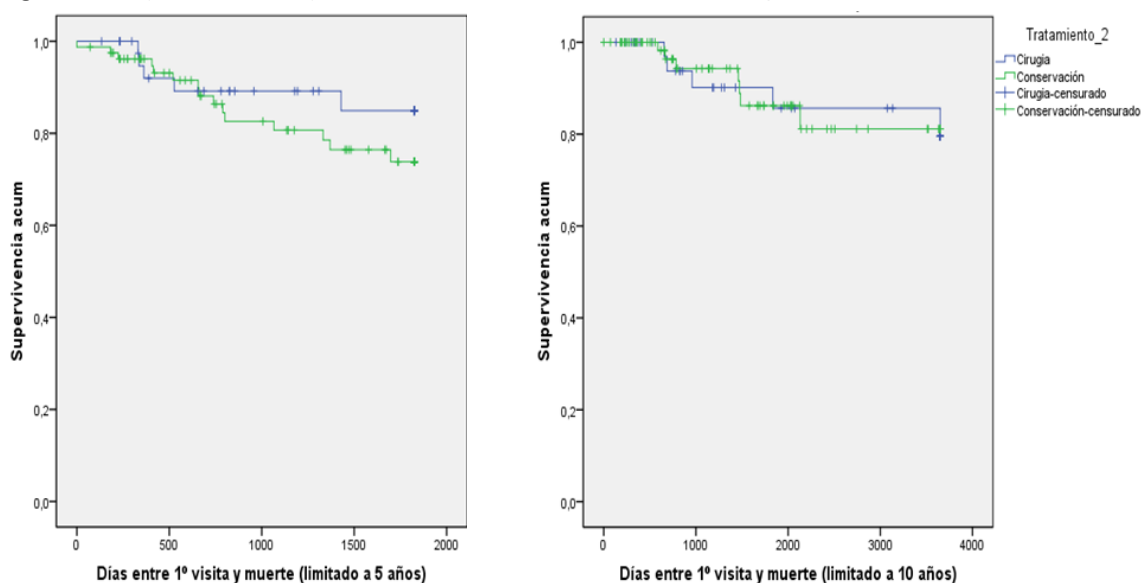


Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p < 0,001$ y a los 10 años $p = 0,747$

Se realizó el análisis de todas las variables del estadiaje del tumor y no se encontraron diferencias significativas en la SEE, ni en el T ni en el N con el estadio tumoral TNM.

En la Figura 28 se muestra la SEE según el tratamiento quirúrgico o no quirúrgico, se observó que no existieron diferencias entre ambos tratamientos a 5 y a 10 años, pero los pacientes tratados con cirugía obtuvieron mayor SEE a los 5 años (88,4%) y en el caso de los pacientes tratados sin cirugía fue mayor a los 10 años (91,3%).

Figura 30. Supervivencia específica de enfermedad estratificada según el tratamiento



Significación de la prueba log-rank a los 5 años $p = 0,286$ y a los 10 años $p = 0,994$

11. Calidad de vida

Se solicitó el consentimiento verbal de todos los pacientes de la muestra (n=123), pero sólo 65 pacientes aceptaron realizar la encuesta de CV después de 4 meses de haber terminado el tratamiento, de los cuales fueron 62 hombres (95,4%) y 3 mujeres (4,6%). Se dividió a los pacientes en dos grupos dependiendo del tratamiento empleado, en quirúrgicos y no quirúrgicos.

11.1. Calidad de vida global antes y después del tratamiento

Se compararon los parámetros basales antes del tratamiento (según el manual de parámetros de la EORTC QLQ-C30) con los obtenidos después del tratamiento de nuestra muestra, se obtuvo de manera significativa una mejor salud global, así como mejor escala funcional, y menor dolor, disnea, insomnio y estreñimiento después del tratamiento en comparación con los datos basales antes del tratamiento.

Estos resultados fueron parecidos en los parámetros del módulo H&N35, a excepción de los problemas dentales y la sequedad bucal (Tablas 85a y 85b).

Tabla 85a. Calidad de vida según la escala QLQ-C30 antes y después de tratamiento

Variable	Categorías	Basal	Posterior	p _t
	QL2 Salud Global	62,3	68,9	0,016
Escala funcional	PF2 Función física	73,0	83,6	<0,001
	RF2 Actividades cotidianas	72,8	84,8	<0,001
	EF Rol emocional	69,4	81,0	<0,001
	DF Función cognitiva	83,7	86,2	0,303
	SF Función social	78,5	83,1	0,119
Escala de síntomas	FA Fatiga	32,0	23,2	0,001
	NV Náuseas y vómitos	5,3	4,0	0,218
	PA Dolor	22,3	14,9	0,007
Ítems individuales	DY Disnea	28,4	17,8	<0,001
	SL Insomnio	27,7	20,5	0,027
	AP Anorexia	15,4	10,9	0,112
	CO Estreñimiento	7,5	13,5	0,042
	DI Diarrea	7,6	6,9	0,735
	FI Impacto económico	24,8	19,6	0,121

t: Significación de la prueba de t de Student para una media

Tabla 85b. Calidad de vida según la escala H&N35 antes y después de tratamiento

Variable	Categorías	Basal	Posterior	p _t
Escala de síntomas	HNSW Dolor	35,3	14,4	<0,001
	HNSW Deglución	36,7	15,3	<0,001
	HNSE Problemas sensoriales	38,7	23,8	<0,001
	HNSE Problemas en habla	50,0	25,6	<0,001
	HNSO Problemas con alimentación social	32,4	11,8	<0,001
	HNSC Problemas contacto social	28,3	11,3	<0,001
	HNSX Disminución de la sexualidad	46,8	22,7	<0,001
	HNTE Problemas dentales	36,5	33,3	0,467
	HNOM Dificultad en la apertura oral	30,5	9,3	<0,001
	HNDR Sequedad bucal	44,1	39,6	0,246
	HNSS Saliva pastosa	45,0	36,0	0,020
	HNSO Tos	54,8	30,8	<0,001
	HNFI Sentimiento de enfermedad	40,9	13,9	<0,001
Escala de información adicional	HNPK Uso de analgésicos	71,5	32,1	<0,001
	HNNU Uso de suplementos nutricionales	61,0	12,9	<0,001
	HNFE Tubos para alimentación	58,0	2,3	<0,001
	HNWL Pérdida de peso	67,1	17,6	<0,001
	HNWG Ganancia de peso	58,0	38,5	0,001

t: Significación de la prueba de t de Student para una media

11.2. Calidad de vida asociada con la edad

Como se muestra en la Tabla 86a al comparar la CV con los diferentes grupos de edad, se observó que a nivel de la salud global los pacientes de entre 50 y 65 años tuvieron una mejor CV (75,3), seguido del grupo de menores de 50 años (63,8) y por último los mayores de 65 años (59,6). Estos mismos resultados se encontraron en la escala física. En cuanto a la presentación de síntomas, se relacionó clínicamente a los pacientes más jóvenes (<50 años) como el grupo con mayor grado de sintomatología (náuseas y disnea).

Según los ítems individuales se relacionó a los pacientes con más de 65 años con mayor estreñimiento, a los pacientes menores de 50 años estuvieron más afectados por el insomnio y el impacto económico. Por último se encontró asociación significativa en los pacientes entre 50 a 65 años con la diarrea.

En el módulo específico para cabeza y cuello, se encontró que los pacientes jóvenes se afectaron significativamente con los problemas de contacto social, los problemas dentales y utilizaron más analgésicos, se relacionó a este grupo de edad con más sequedad bucal; mientras que los mayores de 65 años se relacionaron con disminución de la sexualidad y con más pérdida de peso (Tabla 86b).

Tabla 86a. Calidad de vida según la escala QLQ-C30 estratificada según la edad

Variable	Categorías	<50 años	50-65 años	>65 años	P _{KW}
	QL2 Salud Global	63,8	75,3	59,6	0,028
Escala funcional	PF2 Función física	87,7	86,3	76,6	0,044
	RF2 Actividades cotidianas	76,3	89,2	80,7	0,839
	EF Rol emocional	75,6	84,5	76,9	0,609
	DF Función cognitiva	80,5	90,2	81,4	0,199
	SF Función social	73,6	88,2	78,2	0,364
Escala de síntomas	FA Fatiga	27,7	20,1	26,9	0,408
	NV Náuseas y vómitos	9,7	3,4	2,5	0,069
	PA Dolor	20,8	13,5	14,7	0,792
Ítems individuales	DY Disnea	22,2	17,3	16,6	0,969
	SL Insomnio	30,5	13,8	28,2	0,184
	AP Anorexia	16,6	4,9	19,2	0,072
	CO Estreñimiento	11,1	10,4	20,5	0,094
	DI Diarrea	2,7	11,1	1,2	0,042
	FI Impacto económico	41,6	15,6	16,6	0,124

KW: Significación de la prueba de Kruskal-Wallis

Tabla 86b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según la edad

Variable	Categorías	<50 años	50-65 años	>65 años	P _{KW}
Escala de síntomas	HNPA Dolor	17,3	14,2	13,4	0,676
	HNSW Deglución	16,6	12,3	20,1	0,251
	HNSE Problemas sensoriales	26,3	19,7	30,1	0,356
	HNSP Problemas en habla	24,7	23,7	29,4	0,671
	HNSO Problemas con alimentación social	15,9	7,8	17,3	0,082
	HNSC Problemas contacto social	16,6	7,1	16,4	0,048
	HNSX Disminución de la sexualidad	16,6	20,3	31,6	0,314
	HNTE Problemas dentales	60,6	36,8	14,6	0,003
	HNOM Dificultad en la apertura oral	13,8	9,0	7,6	0,471
	HNDR Sequedad bucal	51,5	34,0	44,8	0,171
	HNSS Saliva pastosa	36,1	33,3	41,3	0,529
	HNCO Tos	36,1	33,3	33,3	0,979
Escala de información adicional	HNFI Sentimiento de enfermedad	25,0	9,6	16,6	0,135
	HNPk Uso de analgésicos	58,3	21,7	38,4	0,040
	HNNU Uso de suplementos nutricionales	16,6	8,5	19,2	0,395
	HNFE Tubos para alimentación	0,0	2,0	3,8	0,757
	HNWL Pérdida de peso	25,0	10,6	26,9	0,171
	HNWG Ganancia de peso	36,3	45,6	26,9	0,293

KW: Significación de la prueba de Kruskal-Wallis

11.3. Calidad de vida asociada con el tamaño tumoral

Los pacientes que presentaron un tumor T1 tuvieron una mejor CV en todas las escalas funcionales, menor presencia de síntomas con el resto de tamaños tumorales y menor afectación clínica en los ítems individuales que los T4. Los T4 fueron los que tuvieron una asociación significativa con la presencia de estreñimiento (Tabla 87a).

Los resultados a nivel de cabeza y cuello, fueron parecidos a la escala del QLQ-C30 como se muestra en la Tabla 87b, se encontró que a pesar de no observar diferencias significativas, los tumores T1 fueron los que presentaron menor sintomatología, y los T4 fueron los que presentaron mayor sintomatología y los que utilizaron más analgésicos y suplementos nutricionales.

Tabla 87a. Calidad de vida según la escala QLQ-C30 estratificada según el tamaño tumoral

Variable	Categorías	T1	T2	T3	T4	p _{KW}
	QL2 Salud Global	100,0	66,6	69,0	68,4	0,849
Escala funcional	PF2 Función física	100,0	86,9	81,3	82,8	0,647
	RF2 Actividades cotidianas	91,6	89,8	82,3	84,2	0,480
	EF Rol emocional	100,0	81,5	81,5	77,1	0,637
	DF Función cognitiva	100,0	87,6	84,9	85,9	0,961
	SF Función social	100,0	89,1	79,7	81,4	0,817
Escala de síntomas	FA Fatiga	11,1	21,7	24,0	24,5	0,926
	NV Náuseas y vómitos	0,0	2,1	5,5	3,5	0,612
	PA Dolor	0,0	21,0	10,3	19,2	0,051
Ítems individuales	DY Disnea	0,0	22,7	15,0	20,3	0,576
	SL Insomnio	0,0	17,3	22,2	22,8	0,798
	AP Anorexia	0,0	8,6	12,1	12,2	0,889
	CO Estreñimiento	0,0	8,6	11,9	24,5	0,050
	DI Diarrea	0,0	8,6	4,7	10,5	0,486
	FI Impacto económico	0,0	20,2	17,4	25,9	0,701

KW: Significación de la prueba de Kruskal-Wallis

Tabla 87b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según el tamaño tumoral

Variable	Categorías	T1	T2	T3	T4	p _{KW}
Escala de síntomas	HNPA Dolor	4,1	21,8	7,1	22,8	0,071
	HNSW Deglución	0,0	17,8	14,0	16,6	0,762
	HNSE Problemas sensoriales	0,0	22,4	23,8	28,0	0,762
	HNSP Problemas en habla	5,5	21,2	24,6	35,8	0,161
	HNSO Problemas con alimentación social	0,0	13,7	11,1	12,2	0,639
	HNSC Problemas contacto social	0,0	6,9	12,2	15,7	0,134
	HNSX Disminución de la sexualidad	16,6	29,7	14,8	32,2	0,102

Tabla 87b (cont). Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según el tamaño tumoral

Variable	Categorías		T1	T2	T3	T4	p _{KW}
	HNTE	Problemas dentales	16,6	37,6	32,5	31,5	0,877
	HNOM	Dificultad en la apertura oral	16,6	15,9	3,9	12,2	0,193
	HNDR	Sequedad bucal	16,6	40,5	38,0	44,4	0,898
	HNSS	Saliva pastosa	16,6	40,5	33,3	38,5	0,657
	HNCO	Tos	16,6	40,5	29,3	36,8	0,213
	HNFI	Sentimiento de enfermedad	0,0	136,	12,5	19,6	0,601
Escala de información adicional	HNPK	Uso de analgésicos	0,0	34,7	27,5	42,1	0,528
	HNNU	Uso de suplementos nutricionales	0,0	8,6	9,7	26,3	0,163
	HNFE	Tubos para alimentación	0,0	4,3	0,0	5,2	0,357
	HNWL	Pérdida de peso	0,0	22,7	16,6	15,7	0,803
	HNWG	Ganancia de peso	50,0	36,3	35,0	47,3	0,647

KW: Significación de la prueba de Kruskal-Wallis

11.4. Calidad de vida asociada con la metástasis ganglionar

Se comparó la CV en relación a la presencia o ausencia de metástasis cervicales (N) como se muestra en las Tablas 88a y 88b, se asoció de manera significativa al grupo N0 con menos fatiga y diarrea en comparación con los N+.

En la escala de síntomas en el módulo específico de cabeza y cuello, los pacientes con N+ tuvieron significativamente más dolor y sintomatología oral (problemas dentales, sequedad bucal y saliva pastosa).

Tabla 88a. Calidad de vida según la escala QLQ-C30 estratificada según la metástasis ganglionar

Variable	Categorías		N0	N+	p _{MW}
	QL2	Salud Global	71,6	64,9	0,135
Escala funcional	PF2	Función física	84,7	81,9	0,287
	RF2	Actividades cotidianas	85,2	84,3	0,710
	EF	Rol emocional	81,0	80,8	0,711
	DF	Función cognitiva	88,4	82,8	0,209
	SF	Función social	82,3	84,3	0,916
Escala de síntomas	FA	Fatiga	18,3	30,7	0,007
	NV	Náuseas y vómitos	4,8	2,9	0,220
	PA	Dolor	12,1	19,1	0,268
Ítems individuales	DY	Disnea	14,6	22,5	0,194
	SL	Insomnio	19,2	22,5	0,283
	AP	Anorexia	10,4	11,7	0,554
	CO	Estreñimiento	12,8	14,7	0,184
	DI	Diarrea	3,2	12,7	0,029
	FI	Impacto económico	16,3	24,5	0,146

MW: Significación de la prueba de U de Mann-Whitney

Tabla 88b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según la metástasis ganglionar

Variable	Categorías		N0	N+	p _{MW}
Escala de síntomas	HNPA	Dolor	8,5	23,5	0,011
	HNSW	Deglución	12,2	20,9	0,097
	HNSE	Problemas sensoriales	23,7	24,0	0,993
	HNSP	Problemas en habla	24,5	27,2	0,494
	HNSO	Problemas con alimentación social	9,1	15,9	0,088
	HNSC	Problemas contacto social	12,3	9,8	0,858
	HNSX	Disminución de la sexualidad	18,1	29,1	0,166
	HNTE	Problemas dentales	25,3	45,0	0,039
	HNOM	Dificultad en la apertura oral	5,7	14,7	0,159
	HNDR	Sequedad bucal	30,1	54,5	0,002
	HNSS	Saliva pastosa	27,4	49,0	0,003
	HNCO	Tos	31,4	37,2	0,277
	HNFI	Sentimiento de enfermedad	11,1	18,1	0,060
Escala de información adicional	HNPK	Uso de analgésicos	25,4	42,4	0,107
	HNNU	Uso de suplementos nutricionales	7,8	20,5	0,088
	HNFE	Tubos para alimentación	0,0	5,8	0,079
	HNWL	Pérdida de peso	11,5	27,2	0,065
	HNWG	Ganancia de peso	38,0	39,3	0,899

MW: Significación de la prueba de U de Mann-Whitney

11.5. Calidad de vida asociada con el estadio tumoral

Como se muestra en la Tabla 89a se estratificó la CV según los dos estadios (III y IVa) estudiados en nuestro estudio. Se encontró que los pacientes con estadio IVa presentaron significativamente más problemas de diarrea y se les relacionó con un mayor impacto económico.

En cuanto al módulo de cabeza y cuello (Tabla 89b), los pacientes con estadio IVa presentaron una asociación significativa en la disminución de la sexualidad, los problemas dentales, la sequedad bucal y la saliva pastosa. Además de relacionarse con el uso de analgésicos y de suplementos nutricionales.

Tabla 89a. Calidad de vida según la escala QLQ-C30 estratificada según el estadio tumoral

Variable	Categorías		III	IVa	p _{MW}
	QL2	Salud Global	70,4	67,1	0,359
Escala funcional	PF2	Función física	83,7	83,4	0,865
	RF2	Actividades cotidianas	84,0	86,0	0,830
	EF	Rol emocional	80,7	81,3	0,504
	DF	Función cognitiva	86,7	85,5	0,586
	SF	Función social	82,6	83,7	0,680

Tabla 89a (cont). Calidad de vida según la escala QLQ-C30 estratificada según el estadio tumoral

Variable	Categorías	III	IVa	p _{MW}
Escala de síntomas	FA Fatiga	20,6	26,7	0,089
	NV Náuseas y vómitos	4,7	3,1	0,562
	PA Dolor	12,2	18,4	0,105
Ítems individuales	DY Disnea	18,0	17,5	0,947
	SL Insomnio	20,4	20,7	0,402
	AP Anorexia	11,8	9,9	0,829
	CO Estreñimiento	11,5	16,2	0,240
	DI Diarrea	2,7	12,6	0,015
	FI Impacto económico	15,6	25,0	0,105

MW: Significación de la prueba de U de Mann-Whitney

Tabla 89b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según el estadio tumoral

Variable	Categorías	III	IVa	p _{MW}
Escala de síntomas	HNPA Dolor	9,2	21,3	0,052
	HNSW Deglución	12,8	18,6	0,244
	HNSE Problemas sensoriales	22,4	25,6	0,724
	HNSP Problemas en habla	23,1	29,1	0,256
	HNSO Problemas con alimentación social	10,8	13,0	0,405
	HNSC Problemas contacto social	11,4	11,1	0,826
	HNSX Disminución de la sexualidad	14,3	33,8	0,009
	HNTE Problemas dentales	25,5	43,2	0,047
	HNOM Dificultad en la apertura oral	5,4	14,4	0,114
	HNDR Sequedad bucal	31,2	50,9	0,018
	HNSS Saliva pastosa	28,4	45,9	0,016
	HNCO Tos	33,3	34,2	0,897
Escala de información adicional	HNFI Sentimiento de enfermedad	11,3	17,6	0,083
	HNPK Uso de analgésicos	24,4	42,8	0,077
	HNNU Uso de suplementos nutricionales	8,1	19,4	0,128
	HNFE Tubos para alimentación	0,0	5,4	0,102
	HNWL Pérdida de peso	16,3	19,4	0,711
	HNWG Ganancia de peso	36,1	41,6	0,612

MW: Significación de la prueba de U de Mann-Whitney

11.6. Calidad de vida asociada con el tratamiento recibido

Cuando se realizó el análisis de la CV en relación al tratamiento recibido estratificando por grupos quirúrgico y no quirúrgico, se observó una asociación significativa ($p=0,049$) del tratamiento quirúrgico con una mejor salud global (Tabla 90a).

Se asoció de manera significativa a los pacientes que recibieron tratamiento no quirúrgico (Tabla 90b), con el uso de suplementos nutricionales y ganancia de peso se asociaron de manera significativa, a nivel de cabeza y cuello.

Tabla 90a. Calidad de vida según la escala QLQ-C30 estratificada según el tratamiento recibido

Variable	Categorías	QX	No QX	P _{MW}
	QL2 Salud Global	75,2	65,9	0,049
Escala funcional	PF2 Función física	81,4	84,6	0,432
	RF2 Actividades cotidianas	86,3	84,1	0,400
	EF Rol emocional	80,0	81,4	0,735
	DF Función cognitiva	89,8	84,1	0,137
	SF Función social	88,8	80,4	0,098
Escala de síntomas	FA Fatiga	23,8	22,9	0,869
	NV Náuseas y vómitos	4,7	3,7	0,634
	PA Dolor	14,8	14,9	0,691
Ítems individuales	DY Disnea	24,3	14,9	0,212
	SL Insomnio	21,4	20,1	0,683
	AP Anorexia	10,7	11,1	0,758
	CO Estreñimiento	10,7	14,9	0,523
	DI Diarrea	4,7	8,0	0,646
	FI Impacto económico	17,2	20,6	0,130

QX: Tratamiento quirúrgico; No QX: Tratamiento no quirúrgico

MW: Significación de la prueba de U de Mann-Whitney

Tabla 90b. Calidad de vida según la escala H&N35 estratificada según el tratamiento recibido

Variable	Categorías	QX	No QX	P _{MW}
Escala de síntomas	HNPA Dolor	8,3	17,4	0,704
	HNSW Deglución	11,9	17,0	0,080
	HNSE Problemas sensoriales	29,1	21,2	0,145
	HNSP Problemas en habla	25,3	25,7	0,766
	HNSO Problemas con alimentación social	11,3	12,0	0,356
	HNSC Problemas contacto social	12,3	10,8	0,932
	HNSX Disminución de la sexualidad	22,2	22,9	0,721
	HNTE Problemas dentales	23,0	37,9	0,173
	HNOM Dificultad en la apertura oral	4,7	11,4	0,147
	HNDR Sequedad bucal	34,5	42,1	0,386
	HNSS Saliva pastosa	26,1	40,9	0,048
	HNCO Tos	35,7	32,7	0,468
Escala de información adicional	HNFI Sentimiento de enfermedad	11,1	15,4	0,333
	HNPK Uso de analgésicos	25,9	35,0	0,404
	HNNU Uso de suplementos nutricionales	0,0	19,2	0,013
	HNFE Tubos para alimentación	0,0	3,4	0,323
	HNWL Pérdida de peso	21,4	15,7	0,524
	HNWG Ganancia de peso	23,0	45,6	0,052

QX: Tratamiento quirúrgico; No QX: Tratamiento no quirúrgico

MW: Significación de la prueba de U de Mann-Whitney

1. Descripción de la muestra en la primera visita para diagnóstico al Servicio de Otorrinolaringología

1.1. Sexo

Como en la mayoría de los estudios sobre el cáncer de laringe (Karatzanis *et al.* 2014, Tamarit *et al.* 2017), en nuestro estudio, los hombres fueron los más afectados (95,1%) como se muestra en la Tabla 6, con una diferencia muy marcada respecto a las mujeres (117 hombres y 6 mujeres). A nivel nacional, autores como Seijas-Tamayo *et al.* (2016) señalan una relación más elevada de hombre/mujer (25/ 1) en comparación a nuestra muestra, donde se obtuvo una relación hombre/mujer de 19,5/ 1. En comparación con otras zonas de Europa, como Noruega, el porcentaje de los hombres es muy alto, aproximadamente del 86,6%; no obstante, en los países del este de Europa la relación para los hombres es menor: así, en Polonia la proporción es de 8 : 1, por ultimo en Inglaterra es de 4,5 : 1 (Semczuk *et al.* 2001).

La diferencia entre hombres y mujeres se explica por la diferencia en niveles de exposición a los principales factores de riesgo para el cáncer de laringe como el tabaco y el alcohol. 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 significativa de la incidencia de los cánceres relacionados con el tabaco en los hombres (Izarzugaza *et al.* 2010, De Souza *et al.* 2011), mientras que se está registrando un aumento en las mujeres. Esto se debe a que los hombres han reducido el consumo de tabaco, y las mujeres han aumentado la prevalencia del hábito tabáquico (De Souza *et al.* 2011). Este hecho se observa al analizar la incidencia del cáncer de laringe en las últimas décadas.

1.2. Edad

La edad media de nuestros 123 pacientes fue de 61 años en el momento del diagnóstico, con un máximo de 87 años y un mínimo de 38 años (Tabla 7). Este dato concuerda con el de autores como Quer *et al.* (2001), que señala una media de edad alrededor de los 62 años; sobre todo en pacientes con tumores avanzados (Canis *et al.* 2013, Karatzanis *et al.* 2014). Hemos observado en nuestra muestra que la frecuencia se incrementa de manera importante a partir de los 50 años, con un porcentaje del 87,8%, con el rango de edad más frecuente entre los 50 y 65 años (48,0%). Solo un 12,2% de los pacientes presentaron una edad menor a 50 años, siendo

raro en menores de 38 años (Tabla 8). Nuestros datos se asemejaron a la mayoría de los autores, como Hashibe *et al.* (2009) y De Souza *et al.* (2011), los cuales señalan también que el cáncer de laringe es relativamente raro en menores de 40 años, siendo posible que otros factores de riesgo como la susceptibilidad genética, la infección por el virus del papiloma humano o algunos factores nutricionales podrían ser factores más importantes en este grupo de edad. Podemos observar que existe tendencia a que el cáncer de laringe en estadíos III y IVa aumente con la edad, siendo la séptima década de la vida la más frecuente en nuestro estudio.

1.3. Consumo de tabaco

El consumo de tabaco y alcohol son dos de los mayores factores de riesgo reconocidos para el desarrollo del cáncer de laringe según la literatura (López-Avente *et al.* 1992, Altieri *et al.* 2005, Chu y Kim 2008). El riesgo de desarrollar cáncer de laringe presenta una relación directamente proporcional con la cantidad de tabaco consumido (Hashibe *et al.* 2007) lo que concuerda con nuestro estudio, ya que encontramos un 7,3% de pacientes no fumadores, 37,4% de pacientes fumadores de menos de 20 cigarrillos al día, 15,4% de pacientes fumadores de 20 a 30 cigarrillos al día y 39,8% de pacientes que fumaban más de 30 cigarrillos al día (Tabla 9).

Teniendo en cuenta que a pesar de no encontrar diferencias significativas en cuanto al sexo; un 38,5% de los hombres y un 66,7% de las mujeres consumían más de 30 cigarrillos al día, esto concuerda con el cambio de los patrones sociales que llevan al aumento del consumo de tabaco por las mujeres (sobre todo en grupos jóvenes) y una disminución de los hombres en las últimas décadas. Según la edad, un 53,3% de los menores de 50 años consumieron más de 30 cigarrillos al día y los mayores de 65 años tendieron a consumir menos cigarrillos, ya que el 43,9% consumía de 1 a 19 cigarrillos al día (Tabla 9). Lo anterior evidencia el fracaso de las políticas públicas en el género femenino (Bezerra *et al.* 2011, Seijas-Tamayo *et al.* 2016) y que, las políticas de la salud para el hábito tabáquico diseñadas para la prevención en la mujer, y para el inicio de este consumo en los niños y en las personas jóvenes son muy importantes (Hormigo *et al.* 2009).

1.4. Consumo de alcohol

El consumo de alcohol está relacionado con el aumento de riesgo del cáncer de laringe según Altieri *et al.* (2005) e IARC (2010), algunos autores señalan al alcohol como un factor de riesgo independiente del cáncer como La Vecchia *et al.* (2008). Otros en cambio señalan que el alcohol es un factor de riesgo sobre todo cuando se asocia con el tabaco, teniendo un efecto multiplicativo (Quer *et al.* 2001, Altieri *et al.* 2005, Hoffman *et al.* 2006, Hashibe *et al.* 2007, Tamarit *et al.* 2007, La Vecchia *et al.* 2008). En nuestro estudio, el porcentaje de los pacientes que habían consumido alcohol en nuestra muestra fue del 54,5%, un 13% lo hizo de manera ocasional y un 41,5% de manera habitual (Tabla 10). El porcentaje de pacientes que consumían alcohol fue menor al que

indican la mayoría de autores que señalan entre un 56 y un 87% (Merino *et al.* 1994, Martínez-Berganza *et al.* 1998, Chen *et al.* 2001, Tamarit *et al.* 2007).

Para el consumo de alcohol por sexo, se observaron diferencias significativas pues el 56,4% los hombres de nuestra serie consumieron alcohol en comparación con el 16,7% de las mujeres. A pesar de que nosotros encontramos un porcentaje poco valorable en las mujeres por el pequeño número de mujeres en nuestra muestra, algunos autores proponen que estos resultados se deben a que las mujeres realizan un menor consumo de alcohol que los hombres por factores sociales; además de que está demostrado un mayor efecto carcinogénico del alcohol sobre las mujeres en comparación con los hombres (Maasland *et al.* 2014).

1.5. Enfermedades asociadas

El porcentaje de pacientes que presentaban alguna enfermedad en nuestra muestra fue del 53,6%. Dentro de las enfermedades estudiadas en nuestro estudio, la más frecuente fue la hipertensión arterial (27,6%) según la Tabla 11.

La segunda enfermedad más prevalente en la muestra fueron las enfermedades respiratorias (17,9%). Esta patología se observó sobre todo en los mayores de 65 años (30,6%) lo que sugiere una diferencia significativa en comparación con el resto de muestra ($p=0,006$) (Tabla 12).

La cardiopatía, a pesar de que se presentó solo en un 13% de los pacientes de nuestra muestra, se observó que presentaba diferencia significativa ($p=0,040$) según los rangos de edad, presentándose en un 22,4% para los mayores de 65 años y solo en un 6,7% de los menores de 50 años (Tabla 13). Martínez (2010) señala la existencia de otras patologías distintas al cáncer de laringe, siendo las más frecuentes las enfermedades pulmonares (73,15%) seguidas de las cardiopatías (40,28%). En nuestro trabajo encontramos que las patologías respiratorias fueron las segundas enfermedades relacionadas en frecuencia, seguidas de las cardiopatías que se asocian al cáncer de laringe en estadíos avanzados, confirmando su estrecha relación con el consumo del tabaco (Hashibe 2007).

En nuestro estudio, a pesar de que la diabetes mellitus tipo 2 solo se observó en hombres, y con mayor frecuencia en mayores de 65 años (16,3%) (Tabla 14), se ha evidenciado que esta enfermedad es un importante factor de riesgo en varios cánceres en comparación con pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 y puede afectar tanto a la patogénesis y como al pronóstico del cáncer de laringe. En los carcinomas de cabeza y cuello, el papel de la diabetes aún no cuenta con el conocimiento suficiente, pero en el estudio de Zaoui *et al.* (2016), se observó que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron una evolución desfavorable y una peor supervivencia con las diferentes modalidades de tratamiento.

En los hombres, las enfermedades como la diabetes (12,0%) y la dislipemia (12,0%) fueron más frecuentes que en las mujeres de nuestro estudio (Tablas 14 y 15). Mientras que, la hepatopatía y la obesidad fueron las enfermedades menos prevalentes, de lo que podemos deducir que no están relacionadas con el cáncer de laringe; no obstante hay que tener en cuenta que en el caso de la obesidad en etapas avanzadas, suele presentarse una importante pérdida de peso, asociada entre otros motivos por la disfagia que presentan los pacientes en estadíos III y IVa antes de llegar a un diagnóstico.

Se observó que los pacientes mayores de 65 años tuvieron mayor probabilidad de que se les realicen traqueotomías (Tabla 18) en estadíos avanzados de cáncer de laringe, probablemente por presentar con más frecuencia patologías que afectan a su sistema cardiorrespiratorio.

2. Síntoma inicial de la población en el diagnóstico por el Servicio de Otorrinolaringología

2.1. Síntoma inicial asociado con el sexo y la edad

El motivo principal de consulta de nuestros pacientes fue la disfonía de tono, además de otros síntomas como odinofagia, disfagia, tumoración cervical y disnea (Tabla 19). Nuestros resultados coinciden con la literatura actual, donde la disfonía de tono es el síntoma cardinal en el cáncer de laringe (Chun y Kim 2008, Cummings, 2010, Licitra *et al.* 2010, Seijas-Tamayo *et al.* 2016).

2.2. Síntoma inicial asociado con los hábitos tóxicos: consumo de tabaco y alcohol

Cuando se tiene el hábito del consumo del tabaco se producen cambios histopatológicos en la mucosa del sistema respiratorio, ocasionando principalmente disfonía del tono, ya que este síntoma se observó sobre todo cuando se fumaba entre 20 a 30 cigarrillos al día (68,4% de nuestra muestra), aunque no se encontraron diferencias significativas entre el síntoma inicial y el consumo de tabaco ($p=0,627$) (Tabla 20).

Sin embargo, el consumo de alcohol no se relacionó de manera significativa con la disfonía, ni con el resto de síntomas (Tabla 21).

2.3. Síntoma inicial asociado con la realización de traqueotomía

En el caso de la disnea, se observó asociación significativa ($p<0,001$) entre los síntomas iniciales y la necesidad de realizar traqueotomía, ya que todos los pacientes con este síntoma inicial requirieron esta intervención de manera urgente como primer motivo de

consulta (Tabla 22b) probablemente como consecuencia de un importante tamaño del tumor a nivel de la glotis o supraglotis lo que produjo una obstrucción de la vía aérea.

3. Localización tumoral

3.1. Localización tumoral asociada con el sexo y la edad

En cuanto a su localización, los tumores se clasificaron en supraglóticos, glóticos y subglóticos. Aunque algunos autores utilizan la categoría de transglóticos, en nuestro estudio no se utilizó este criterio porque estos tumores no suponen más del 20% del total de los tumores de laringe (AJJC 2010).

La localización más frecuente en nuestro estudio se situó a nivel de la supraglotis en un 74,8% seguido de la glotis con un 23,6% y la menos frecuente fue la subglotis con solo un 1,6% (Tabla 23); estos resultados se asemejan con la mayoría de los estudios de tumores avanzados de laringe (López-Abente *et al.* 1992, Kurtulmaz *et al.* 1997, Licitra *et al.* 2013, Lefebvre y Chevalier 2005, Cummings 2007, Canis *et al.* 2013, Karatzanis *et al.* 2014, Rosenthal *et al.* 2015), ya que a nivel de la supraglotis es donde se puede demorar el tiempo de presentación de los síntomas (Chu y Kim 2008). Pero otros estudios mencionan que se está generando un aumento de la incidencia de los tumores glóticos en comparación de los supraglóticos en los últimos 10 años (Tamarit *et al.* 2007) por cambios en el tabaquismo, en la dieta y otros factores de riesgo. Esto también está ocurriendo en Finlandia, donde en 1960 dominaba la localización supraglótica (65%), pero en la actualidad la localización glótica se está convirtiendo en la más común (50-68%) (Mäkitie *et al.* 1999).

Al asociar la localización del tumor y el sexo se observó que, tanto en los hombres como en las mujeres la supraglotis fue la localización más frecuente, sin existir diferencias significativas. Sin embargo, en el estudio de Brandstorp-Boeser *et al.* (2014) durante los años 1983 a 2010 observaron que las mujeres presentaron un aumento en la proporción en los tumores supraglóticos.

Al ajustar la localización tumoral por grupos de edad, hallamos que los tumores supraglóticos fueron los más frecuentes en todos los grupos de edad y los tumores subglóticos fueron los menos frecuentes en todas las edades (Tabla 23), probablemente porque eran la región con menor presentación en la muestra.

3.2. Localización tumoral asociada con los hábitos tóxicos: consumo de tabaco y alcohol

Los subsitios de la laringe, como la glotis y la supraglotis, muestran diferentes asociaciones con diferentes factores de riesgo para el cáncer: unido a su localización anatómica, la glotis está altamente expuesta para los agentes inhalados, mientras que

la supraglotis está más expuesta a los agentes ingeridos (IARC 2010). Sin embargo, en nuestro estudio no se observó que la localización en la glotis esté asociada al tabaquismo (Tabla 24).

En cuanto al consumo de alcohol no se observó ninguna diferencia significativa según la localización en los subsitios de la laringe ($p=0,343$) como se observa en la Tabla 25, pero sí se observó que un alto porcentaje de pacientes con consumo de alcohol ocasional (62,5%) y habitual (72,5%) presentaron cáncer en la supraglotis, lo que coincide con un estudio multicéntrico de Europa occidental (Hashibe *et al.* 2007) y otro en Bélgica (Henau *et al.* 2015) donde se ha reportado un alta asociación para los cánceres supraglóticos con elevado consumo de alcohol (Altieri *et al.* 2005).

3.3. Localización tumoral asociada con la realización de traqueotomía

De los pacientes a los que se les realizó traqueotomía, el 81,5% el tumor estaba localizado en la supraglotis y solo un 18,5% en la glotis (Tabla 26a). Esto fue debido probablemente a que los tumores glóticos se detectan en un estadio más temprano al presentar manifestación clínica con una mínima alteración anatómica, mientras que los tumores supraglóticos se diagnostican en estadios avanzados porque el tumor debe ser de mayor tamaño para empezar a manifestarse clínicamente (Johnson y Ronsen 2014).

3.4. Localización tumoral asociada con el síntoma inicial

Aunque la disfonía del tono fue el síntoma más frecuente en todas las localizaciones, los porcentajes en cada localización laríngea fueron diferentes, siendo la glotis con mayor porcentaje (89,7%), seguido de la supraglotis (62,7%). A nivel de la supraglotis fue donde se observó más variedad de síntomas iniciales, como la odinofagia y la disfagia; ya que este nivel está involucrado en la fase faringo-laríngea de la deglución (Tabla 27a).

La comparación estadística entre el síntoma inicial y la localización, mostró diferencia significativa ($p<0,001$), ya que todos los pacientes que presentaron síntomas digestivos, como la odinofagia y disfagia mecánica desarrollaron tumor en la supraglotis; cuando se presentaron síntomas vocales como la disfonía en el timbre, un 75% desarrollaron tumoración a nivel de la glotis, y cuando padecieron una disfonía de tono, el 62,7% habían desarrollado un tumor en la supraglotis como se muestra en la Tabla 27b.

4. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico y técnicas por imagen (TC/PET-TC)

4.1. Relación entre los resultados de TC en comparación de PET-TC

La prueba de imagen que con más frecuencia se realizó para determinar el estadiaje

inicial del cáncer de laringe fue el TC. Esta prueba se realizó a un 90,2% de nuestra muestra (Tabla 28). Esto se debe a que, hasta el momento actual, el TC es considerado como la modalidad estándar de imagen para el estudio inicial del cáncer de laringe avanzado, ya que es más específico para detectar la extensión del tumor en el espacio paraglotico y la invasión del cartílago (Zbaren *et al.* 1997, Shah *et al.* 2012). Además de que el TC proporciona como beneficio adicional, la evaluación radiológica de los linfonodos cervicales.

En nuestro estudio, se realizó el PET-TC a 29 pacientes cuando se presentó alguna duda en la afectación a nivel de linfonodos cervicales o en metástasis a distancia, ya que algunos autores como Chu *et al.* (2010) demuestran que el PET-TC ha evolucionado hasta llegar a ser una modalidad imagenológica esencial en el diagnóstico del cáncer de laringe avanzado, para detectar metástasis regional cervical, así como metástasis a distancia. Aún está en controversia el uso del PET-TC en el diagnóstico inicial del tumor: algunos autores recomiendan el uso estándar de esta prueba en pacientes con tumores localmente avanzados (Arias *et al.* 2014, Cacicedo *et al.* 2015) mientras que otros autores se mantienen expectantes (Chu y Kim 2008).

En nuestra muestra hay pacientes a los que no se les realizó ninguna prueba de imagen debido a que las lesiones malignas se diagnosticaron cuando aún no se contaba con el TC en todos los hospitales de España.

4.2. Tiempo entre la primera visita y el diagnóstico

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en su informe de unidades asistenciales del área del cáncer y con la implementación de circuito rápido plantea que el tiempo transcurrido entre la sospecha diagnóstica y el inicio del tratamiento sea de 30 días como promedio, salvo que las dificultades propias del proceso diagnóstico, de estadiaje o de valoración terapéutica requieran más tiempo (Palanca y Borrás 2013). En este trabajo se comprobó que para el diagnóstico se cumplen estos tiempos; tanto para la confirmación mediante estudio histopatológico con una media de 31 días, como para el estadiaje mediante pruebas de imagen con una media de 27 días en el caso del TC y de 35 días para el PET-TC (Tabla 29). Hay que recordar que el PET-TC se dejó como recurso ante duda de metástasis regional o de la sospecha de metástasis a distancia.

4.3. Grados de diferenciación celular tumoral

En concordancia con la literatura (Licitra *et al.* 2003, Lefebvre 2005, Shah *et al.* 2012, De Vito *et al.* 2017), la mayoría de los tumores de nuestro trabajo eran carcinomas epidermoides, presentes en el 99,19% de la muestra. Algunos autores mencionan que los carcinomas epidermoides más frecuentes según su G, son los bien diferenciados o los moderadamente diferenciados (Quer *et al.* 2001, Karatzanis *et al.* 2014, Rodrigo *et al.* 2014). Nuestro trabajo coincide con estos datos, observando que el G más frecuente

fue el moderadamente diferenciado (G2), seguido del bien diferenciado (G1), y el menos frecuente fue el pobremente diferenciado (G3).

El carcinoma tipo basaloide es muy raro, con muy pocos casos descritos en la literatura (Thankappan 2012, Tutar *et al.* 2014), lo que corresponde con nuestro estudio en el que solo encontramos en el 0,81% de los casos. Al obtener un 99,19% de los tumores del mismo tipo (carcinomas epidermoides) esta variable no ha sido analizada ya que era imposible valorar su posible asociación.

4.4. Índice de SUV_{MAX} del tumor en el PET-TC asociado con el grado de diferenciación celular

Los resultados en nuestro estudio de la media del SUV_{MAX} estratificado con el tumor antes del tratamiento fue de 9,49 (Tabla 31), coincidieron con los datos presentados por Slevin *et al.* (2017), donde su media del SUV_{MAX} del tumor al diagnóstico fue de 11,2 (rango intercuartílico: 3,8 - 53). En cuanto a las medianas, se observó una tendencia de aumento del SUV_{MAX} de la muestra al estratificar por los diferentes G; el G1 presentó una mediana de SUV_{MAX} de 10,25 y el G2 fue el más elevado con una mediana de 12,37. Se puede llegar a la conclusión de que a pesar de no obtener diferencias significativas, el aumento del SUV_{MAX} es inversamente proporcional al G.

Arias *et al.* (2014) han sugerido que a pesar de no existir diferencias significativas, el PET-TC puede detectar los tumores localmente avanzados, que probablemente son biológicamente más agresivos y con esto poder determinar a los tumores se podrían beneficiar de la QTI. Ante los resultados encontrados por el PET-TC, en la última actualización de la guía del “*National Comprehensive Cancer Network*” (NCCN versión 1.2012) se recomienda la realización del PET-TC para los estadios III y IV en el estadiaje inicial del tumor primario.

4.5. Índice de SUV_{MAX} del linfonodo en el PET-TC asociado con el grado de diferenciación celular del tumor

Se observó que el SUV_{MAX} a nivel del linfonodo del tumor fue aumentando su mediana cuando se disminuía el G (Tabla 32), por lo que en el G1 la mediana del SUV_{MAX} del linfonodo fue de 4,20, del G2 de 3,85 y del G3 del 6,77; a pesar de no observar diferencias significativas ($p=0,438$). La media del SUV_{MAX} de los linfonodos medidos fue de 3,97; este resultado fue mucho menor, comparado con el estudio de Slevin *et al.* (2017) donde la media del linfonodo fue de 9,4 (rango intercuartílico: 3-34). El uso del PET-TC para el estadiaje de los linfonodos tiene una sensibilidad con un rango entre 67 y 91% (Dammann *et al.* 2005) y una especificidad entre 82 y 100% (Yamazaki *et al.* 2008).

En el estudio de Cacideo *et al.* (2015) se demostró que el PET-TC puede detectar

metástasis cervicales mayores de 1 cm en un 100% de los casos; sin embargo no se pudieron detectar las que eran menores de 5 mm. También se ha demostrado que esta prueba mejora el estadiaje pre-tratamiento (para T, N y M) en pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello en estadios III-IV y puede cambiar el tratamiento desde un 26 a un 38% de los pacientes al detectar nuevas localizaciones de linfonodos y determinar áreas de diseminación metastásica (Arias *et al.* 2014). Por último, provee información relevante para determinar la extensión quirúrgica del vaciamiento cervical (Schöder *et al.* 2015), y sirve como ayuda para la optimización en la planificación de la radioterapia (Cacicedo *et al.* 2015, Ryu *et al.* 2016).

5. Estadiaje del tumor al diagnóstico

El mayor porcentaje de nuestros pacientes presentaban un T3 (50,4%) seguido del T2 (26,8%) según la Tabla 33. Otros autores como (Merino *et al.* 1994, Chen *et al.* 2001, Francis *et al.* 2004) refirieron, al igual que nosotros, un mayor porcentaje de tumores T3, pero señalan los T4 como los segundos. Otros autores como Quer *et al.* (2001) reportaron como segundo T en frecuencia a los T3 (27%).

En nuestro estudio el mayor porcentaje de tumores fueron los N0 (62,6%), dentro de los pacientes con N+, los más frecuentes fueron los N2b (14,6%), seguidos de los N1 (10,6%) y los menos observados fueron los N2c (2,4%) (Tabla 29). Groome *et al.* (2002) reportan datos similares, donde los N2 son los N+ más frecuentes (8,05%) seguidos de los N1 (6,25%).

Comparando el T respecto al N, se notó de manera significativa ($p=0,003$) que la mitad de los N2c presentaron un T4 y la mayoría de los N0 (61%) presentaron un T3 (Tabla 33).

5.1. Tamaño del tumor (estadiaje TNM-T)

Al evaluarse la variable T estratificada según el subsitio de la laringe se observaron diferencias significativas ($p<0,001$). Como se muestra en la Tabla 34, cuando se realizó el diagnóstico de un tumor localizado en la supraglotis, el T más frecuente fue T3 (55,4%), y cuando se localizó en la glotis se diagnosticaron de manera más frecuente estadios tempranos de T2 (58,6%).

El hecho de que la disfonía fue el síntoma más frecuente en todos subsitios sobre todo en la glotis, se explica porque, ante cualquier cambio en la voz el paciente acude a consulta logrando una mayor proporción de diagnóstico en estadio temprano en los tumores glóticos, mientras que los tumores supraglóticos se diagnostican en un estadio más avanzado porque presentan síntomas más inespecíficos.

El T3 fue el T más frecuente en la mayoría de todos los G (Tabla 35). Se observó que el

porcentaje de T3 fue disminuyendo (de un 58,3% a un 38,1%) de manera inversamente proporcional al G (de G1 a G3). Ocurrió lo contrario en cuanto al porcentaje de T4 que fue aumentando (de 14,6 a 23,8%) al ir disminuyendo el G (de G1 a G3).

5.2. Metástasis ganglionar (estadía TNM-N)

En definitiva, al igual que en nuestro estudio, la mayoría de los autores (Bucley *et al.* 2000, Quer *et al.* 2001, Groome *et al.* 2002, López-Álvarez *et al.* 2011, Canis *et al.* 2013) reportan a los N0 como los más frecuentes (Tabla 36); es decir que, cuando se diagnostica a un paciente con estadio avanzado, lo más frecuente es que no presente una afectación ganglionar, a pesar de que la proporción de pacientes con linfonodos positivos fue elevada (37,40%).

Al igual que Esteban *et al.* (2005), hemos encontrado que la localización del tumor se relacionó de forma significativa con la existencia de metástasis ($p < 0,001$). Los tumores a nivel de la supraglotis presentaron un 48,9% de metástasis cervicales y una mayor afectación en el grado de N en comparación con los demás subsitios de la laringe; esto coincide con los datos de Brandstorp-Boesen *et al.* (2014) donde se observó que el 43% de los tumores en la supraglotis fueron N+. Además de que en la mayoría de estudios se señala que la supraglotis es la localización que presenta con mayor frecuencia metástasis nodales en comparación con el resto de las localizaciones, donde es rara la afectación ganglionar (Raitiola *et al.* 1999, Brandstorp-Boesen *et al.* 2014).

Al igual que en el estadio T se observó que a menor diferenciación celular mayor grado de afectación a nivel cervical (Tabla 37). Cuando no existió afectación ganglionar (N0), el porcentaje de diferenciación celular se iba reduciendo al disminuir la diferenciación celular, un 68,8% eran G1 mientras que un 47,6% fueron G3.

Para los pacientes que presentaron N1 al diagnóstico, se constató que, a menor diferenciación celular, mayor afectación ganglionar.

5.3. Estadío tumoral

El mayor porcentaje de los pacientes de nuestro estudio presentaron tumores en estadio III (58,5%), en comparación con los de estadio IVa (36,7%) (Tabla 38); esto estuvo en consonancia con los resultados que publican otros autores (Esteban *et al.* 2005, Rodrigo *et al.* 2014) que señalan en estadio III entre el 50% a 64% y en estadio IVa entre el 36,7% y el 44%. Al analizar el estadio tumoral en función del sexo, comprobamos el predominio de los hombres en el estadio III, mientras que por la edad, los más afectados en los dos estadios fueron los menores de 65 años.

A pesar de no hallar diferencias significativas, se observó una importante relación entre un menor estadio tumoral (III) y la ausencia del hábito del tabaquismo (Tabla 39). También se pudo observar que un 63,2% de los pacientes que fumaron de 20 a

30 cigarrillos diarios desarrollaron un estadio IVa. Esto confirma la existencia de la estrecha relación del tabaco con el desarrollo de cáncer de laringe (López-Abente *et al.* 1992, Trigg *et al.* 2000, Lefebvre y Chevalier 2005, Hashibe *et al.* 2007).

En nuestro estudio no se logró observar una relación en el consumo de alcohol con el estadio tumoral (Tabla 40).

Al relacionar el estadio tumoral con las enfermedades asociadas en nuestro estudio, se observó que solo las enfermedades respiratorias ($p=0,049$) y la cardiopatía ($p=0,012$) presentaban una asociación estadísticamente significativa con el estadio III (Tablas 41 y 42).

En nuestro estudio fue necesaria la realización de traqueotomía previa en un 21% de los pacientes, estos datos coinciden con varios autores (Chen *et al.* 2001, Herchenhorn *et al.* 2008) en donde se realizó traqueotomía previa en el mismo porcentaje de los pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado. Aunque en estos estudios no se menciona la diferencia entre estadios III y IVa, en nuestro estudio se observó que los pacientes con traqueotomía previa fueron en su mayoría casos en estadio III (58,5%), a pesar de no presentar significación estadística, según la Tabla 43a.

El porcentaje de los pacientes de nuestro estudio con tumores supraglóticos alcanzaron una mayor proporción de estadio IVa (51,1%), en comparación con las otras localizaciones. En este apartado se observó una significación estadística ($p=0,007$) en los tumores glóticos y subglóticos, que fueron mucho más frecuentes en estadio III con un 79,3% y un 100% respectivamente, como se muestra en la Tabla 44. Estos resultados coinciden con algunos autores (González *et al.* 1994, Martínez 2010) donde se asocian los estadios más tempranos a la región glótica y los estadios más avanzados a la región supraglótica. En todos los G, el estadio III fue el más frecuente pero no de una manera significativa (Tabla 45)

6. Tratamiento del cáncer de laringe

En la actualidad existe una amplia variedad de tratamientos en el cáncer de laringe, pero cuando se trata de estadios avanzados se manejan sobre todo dos variantes: la cirugía, ya sea mediante cirugía total o cirugía parcial; y la conservación de órgano con protocolos de QTI, QT, RT o sus combinaciones. Se debe valorar la modalidad de tratamiento más apropiada en cada paciente, mediante la existencia de un equipo multidisciplinar que se encargue de estudiar las alternativas terapéuticas en cada caso; basando la decisión de tratamiento en diferentes aspectos, como el estado general del paciente, las características del tumor (la movilidad de las cuerdas, la afectación de la comisura anterior), la metástasis ganglionar linfática, la voz pre-tratamiento, la función deglutoria, la edad y la opinión del propio paciente. Todo ello teniendo como meta la curación y la preservación de las funciones de la laringe (American Society of Clinical

Oncology 2006, Chu y Lim 2008, Forastiere *et al.* 2017).

El tratamiento con intención curativa más utilizado en nuestro estudio fue la conservación de órgano mediante la QTI, seguido de la QRC con un 52,8%, se realizó tratamiento quirúrgico en un 35% de los pacientes (cirugía total en un 18,7% y cirugía parcial en un 16,3%) (Tabla 46). La modalidad menos utilizada en nuestra muestra fue la QT (0,8%).

Observamos que la modalidad no quirúrgica predominó en nuestra muestra, al igual que en autores como Chen *et al.* (2011) y Brandstorp-Boesen *et al.* (2014) que señalan un predominio de tratamiento no quirúrgico en estadíos avanzados. Nuestros resultados concuerdan con Grover *et al.* (2015) donde el porcentaje de pacientes tratados con protocolo de conservación de órgano fue de un 64% mientras que un 36% fueron tratados con cirugía total. Sin embargo nuestra muestra mostró un menor porcentaje de tratamiento quirúrgico en comparación con Mantsopoulos *et al.* (2012) que trató mediante cirugía a un 84,5% de tumores T3 glóticos, no obstante hay que tener en cuenta que en este estudio fueron valorados solo tumores T4 de laringe.

6.1. Tratamiento del tumor asociado con el sexo y la edad

El tratamiento en pacientes con estadío avanzado ha cambiado considerablemente en las últimas dos décadas. Antes de la publicación del Departamento de Veteranos del Grupo de Estudio del Cáncer de Laringe en 1991, la LT era el único tratamiento disponible para el cáncer de laringe en estadío avanzado. Ahora el tratamiento ha cambiado hacia la preservación de la laringe (Forastiere *et al.* 2008, Pignon *et al.* 2009, Forastiere *et al.* 2013). Cada día más centros reportan resultados prometedores a favor del tratamiento no quirúrgico en estadíos avanzados, por lo que en nuestro Centro se ha incorporado este tipo de tratamiento. En nuestro estudio se realizó una conservación del órgano mediante cirugía parcial o con quimio-radioterapia en un 80,5% de los pacientes, lo que concuerda con otros autores (Chen *et al.* 2011, Brandstorp-Boensen *et al.*, 2014). En cuanto a la modalidad del tratamiento realizado, se realizó QTI + QT-RT concomitante en el 52,8%, QT-RT concomitante en el 5,7% y RT sola en el 5,7%. Solo en un 0,8% se dio QT con intención paliativa (Tabla 46).

Cuando se optó por el tratamiento quirúrgico como modalidad terapéutica inicial, la LT fue el procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia (18,7%) preferentemente en los hombres (19,7%), lo que concuerda con el estudio de Brandstorp-Boesen *et al.* (2014) donde a los hombres con cáncer glótico en estadío avanzado se les realizó con más frecuencia una LT, pero con un porcentaje menor en comparación con otros estudios donde para los tumores avanzados, la opción quirúrgica radical fue el procedimiento realizado con mayor frecuencia (Merino *et al.* 1994, Spector *et al.* 2004, Nakayama *et al.* 2012).

6.2. Tratamiento del tumor asociado con los hábitos tóxicos: consumo de tabaco y alcohol

En nuestro estudio no se observó significación estadística en cuanto a la elección de las diferentes alternativas de tratamiento pautadas en relación con el hábito tabáquico, el consumo de alcohol o la ausencia de los mismos (Tablas 47 y 48). Lo mismo ocurrió con las enfermedades asociadas estudiadas en nuestra muestra.

6.3. Tratamiento del tumor asociado con la localización laríngea y el grado de diferenciación celular del tumor

A nivel de la supraglotis se realizó tratamiento no quirúrgico en un 66,3%, seguido de un tratamiento quirúrgico en un 33,7%. Esta localización fue la única donde se administró tratamiento con QT paliativa (Tabla 49). La cirugía parcial fue la técnica más utilizada en la supraglotis en comparación con el resto de subsitios (17,4%), probablemente debido a que en los últimos años existe una evolución en la utilización de estrategias conservadoras de órgano y mínimamente invasivas, lo que permiten la resección del tumor por vía transoral, mediante la microcirugía transoral con láser carbónico (MTL). A pesar de no observar una significación estadística, estos datos se correlacionan con otros estudios (Rudert *et al.* 1999, López-Álvarez *et al.* 2010, Canis *et al.* 2012, Vilaseca y Bernal-Sprekelsen 2012) en los cuales se está utilizando la MTL como tratamiento curativo en los tumores laríngeos avanzados, ya que está demostrando que con esta modalidad se puede obtener una resección completa del tumor con la ventaja de preservar la integridad anatómica de la laringe (Forastiere *et al.* 2017).

Para el tratamiento del tumor asociado con el grado de diferenciación celular no se observaron resultados estadísticamente significativos.

6.4. Tiempo entre primera visita y el tratamiento

El tiempo recomendable entre la consulta inicial y el inicio del tratamiento según Palanca y Borrás (2017), no debe ser superior a un mes, salvo que las dificultades propias del proceso diagnóstico, determinación del estadio o de valoración terapéutica lo requiera. En nuestro centro de trabajo no se cumplen estos tiempos recomendables. Pero es importante mencionar que la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud recomienda que si no se cumplen los tiempos de un mes, se puede prorrogar 2 semanas más de tiempo de demora cuando el tratamiento es quirúrgico (un total de 6 semanas); cuando el tratamiento es sistémico se prorrogaría 1 semana (un total de 5 semanas) y para la radioterapia 4 semanas (un total 8 semanas). Teniendo en cuenta estos últimos tiempos, en nuestra muestra se cumplieron las recomendaciones mencionadas, ya que el tratamiento quirúrgico se llevó a cabo entre 32 a 40 días después de la visita inicial; y el tratamiento no quirúrgico se inició entre 37 y 61 días tras la primera visita (Tabla 51).

6.5. Tratamiento quirúrgico

Se realizó tratamiento quirúrgico a 43 pacientes de la muestra (34,9%). La distribución de los pacientes según el tipo de cirugía fue la siguiente: 53,5%, cirugía total, 41,9%, cirugía parcial; y solo a un 4,6% de los pacientes se les practicó cordectomía.

En nuestro estudio a pesar de no encontrar asociación significativa ($p=0,050$) entre la técnica quirúrgica y la localización tumoral, se observó que, a nivel de la supraglotis, no se mantuvo una preferencia en la modalidad quirúrgica empleada, como reportaron Sessions *et al.* (2005) que no observaron diferencias en la supervivencia entre las diferentes técnicas quirúrgicas en este subsitio laríngeo. Sin embargo, para la glotis en estadio avanzado, la cirugía total se realizó en el 63,6% de los pacientes, lo que es coherente con los resultados de los estudios (Spector *et al.* 2004, Strojan *et al.* 2013, Rodrigo *et al.* 2015) que recomiendan la cirugía total, como tratamiento primario en esta localización en estadios avanzados (Tabla 52). Por último, en todos los pacientes con tumores subglóticos, se realizó una cirugía total debido a que, estos tumores tienen alta probabilidad de invasión extralaringea y/o metástasis (Garas y McGuirt 2006), elevadas tasas de recurrencia local y mala supervivencia, en comparación con lesiones que implican la laringe supraglótica y glótica.

Cuando se tuvo en cuenta el G, la cirugía total fue la más utilizada en los G2 y G3, y la cirugía parcial en los tumores bien diferenciados (Tabla 53).

Según el T, la cirugía parcial tiene su espacio en la preservación de órgano en los estadios tempranos tumorales de laringe en casi todas las guías (Pfister *et al.* 2006, Grégoire *et al.* 2010, Guía NCCN 2012, Vilaseca *et al.* 2013). Esta cirugía está indicada para los T1, los T2 y en T3 debidamente seleccionados, sobre todo a nivel glótico. Estas recomendaciones se llevaron a cabo en nuestra muestra donde se realizó cirugía parcial a la totalidad de los tumores T1, a la mitad de los T2 y en el 45% de los T3 (Tabla 54). En cambio, para los tumores T4 se realizó cirugía total en el 87%, ya que en estos tumores se recomienda la cirugía total como primera línea de tratamiento en el cáncer de laringe que infiltra el cartílago o que presenta extravasación laríngea (Rodrigo *et al.* 2014, Rosenthal *et al.* 2015, Steuer *et al.* 2017).

El tratamiento quirúrgico a nivel local de los tumores que presentaban N0 o N+ no tuvo diferencias significativas en relación con las distintas técnicas quirúrgicas (Tabla 55).

En nuestro estudio, el tratamiento quirúrgico del estadio III presentó una mayor diversidad de la técnica quirúrgica por la diferencia en el T (a menor afectación de T, mayor cordectomía y técnica parcial), en cambio para el estadio IVa el tratamiento quirúrgico que más se realizó fue la cirugía total debido al mayor T (Tabla 56).

En nuestro estudio se realizó RT postquirúrgica en el 32,6% de los pacientes (Tabla 57), sobre todo en los pacientes tratados con cirugía total (34,8%) como lo recomiendan las NCCN Guidelines (2010) y la última actualización según Forastiere *et al.* (2017), puesto

que la cirugía radical seguida de RT se considera el mejor método terapéutico de los tumores avanzados para alcanzar un adecuado control locorregional, sobre todo en los tumores con infiltración de cartílago (Quer y León 2007) y con presencia de linfonodos positivos (Rosenthal *et al.* 2015).

Se observó una diferencia significativa ($p=0,038$) en el tratamiento del cuello en relación al tratamiento quirúrgico del tumor primario (Tabla 58). Puesto que a todos los pacientes a los que se les realizó cordectomía, a nivel del cuello se decidió tan solo observación, ya que el riesgo de metástasis ocultas para los T1, T2 y hasta T3 (glóticos) no excede al 20% (Steuer *et al.* 2017). En cambio, cuando se presentó un T avanzado, se realizó vaciamiento ganglionar cervical por el alto riesgo de metástasis ocultas, sobre todo de los tumores supraglóticos (Sanabria *et al.* 2014), y para disminuir el riesgo de recidiva regional, lo que coincidió con lo realizado en nuestros pacientes, ya que cuando se realizó cirugía parcial, al 72% de estos pacientes se les trató con vaciamiento ganglionar cervical (61,1% bilateral y 27,8% unilateral), y a la mayoría de los pacientes con cirugía total, se les realizó vaciamiento ganglionar cervical bilateral (82,6%).

6.6. Tratamiento del tumor primario no quirúrgico mediante QTI

En nuestro estudio se observó un alto porcentaje de respuesta al tratamiento, llegando a ser de un 95,2% en los casos tratados con QTI. Estas cifras son mayores en comparación con los estudios de Calais *et al.* (2006) donde se presentó una respuesta del 81,2%, en el estudio de Forastiere *et al.* (2006); del 71% y en el de Hit *et al.* (2016) en el que la tasa de respuesta estuvo entre 72 y 78%.

Al estudiar la respuesta al tratamiento con QTI comparado con la localización y el G; se obtuvo una respuesta suficiente en más del 92% a nivel de supraglotis y glotis sin observar diferencias significativas (Tablas 59 y 60).

Cuando se estratificó el resultado del tratamiento de QTI según el T, se obtuvo una respuesta suficiente en todos los grados de T a pesar de no observar diferencias significativas. La respuesta varió desde un 92,3% para los T2, hasta el 100,0% para los T1 (Tabla 61). El T que mejor respondió a este tipo de tratamiento fue el T3 ya que contaba con el mayor número de pacientes tratados, esto concuerda con la guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (Pfister *et al.* 2006), Forastiere *et al.* (2003) y Steuer *et al.* (2017), donde se recomienda que para los tumores T3 y T4 sin invasión extensa del cartílago, la modalidad de conservación de órgano como la opción más adecuada.

Al igual que en el T, la presencia o ausencia de metástasis ganglionares cervicales (N), se observó una respuesta suficiente a la QTI que varió entre el 87,5% para los N2c hasta un 100,0% para los N1 (Tabla 62).

Por último, se comparó la respuesta de la QTI con el estadio tumoral y se observó un

alto porcentaje de respuesta al tratamiento en ambos estadíos (100,0% estadío III y 90,0% estadío IVa) (Tabla 63). Estos porcentajes fueron mayores en comparación con el 83,0% de respuesta completa encontrado por Fayette *et al.* (2016).

7. Tratamiento a nivel de los linfonodos del cuello

El tratamiento quirúrgico del cuello es el mejor tratamiento cuando existen adenopatías palpables en el cáncer de laringe; pero cuando los pacientes no presentan adenopatías, el tratamiento del cuello es uno de los mayores dilemas, ya que algunos autores señalan que un importante número de pacientes con NO presentan invasión metastásica linfonodal, sobre todo cuando son tumores avanzados (Sanabria *et al.* 2014), por lo que algunos autores realizan vaciamiento ganglionar (Merino *et al.* 1994, Mantsopoulos *et al.* 2012). Sin embargo, otros autores no realizan este tratamiento en el cuello debido a que menos del 20,0% de los casos, están metastatizados histológicamente (León *et al.* 2004).

Se realizó tratamiento quirúrgico en los linfonodos del cuello en el 33,3% de nuestros pacientes, llevándose a cabo un vaciamiento ganglionar de manera bilateral en el 27,6% de ellos, y de forma homolateral en el 5,7%. Estos porcentajes fueron similares a los de Martínez 1995 (31,4%), pero fueron menores que los descritos por otros autores (Merino *et al.* 1994, Yuen *et al.* 1995). Debido a la alta respuesta suficiente de los tumores con el tratamiento no quirúrgico, se observó una asociación significativa ($p < 0,001$) de este tratamiento del tumor primario en relación al tratamiento del cuello, ya que solo al 10% de estos pacientes se les realizó tratamiento quirúrgico de los linfonodos del cuello (Tabla 64) por persistencia de enfermedad en los linfonodos, lo que concuerda con la recomendación de Forastiere *et al.* (2017), de no realizar vaciamiento ganglionar en pacientes con respuesta completa. Este porcentaje fue mucho menor que el 42,0% encontrado por Fayette *et al.* (2016). Cuando se trató el tumor primario de manera quirúrgica se realizó tratamiento quirúrgico del cuello en el 76,8% ya que el vaciamiento del cuello disminuye el riesgo de recurrencia casi en un 50,0%, lo que confirma el efecto beneficioso del vaciamiento cervical (Sanabria *et al.* 2014).

7.0.1. Tratamiento del cuello en relación con la localización tumoral

Se realizó tratamiento quirúrgico del cuello en el 32,6% de los pacientes con tumores de supraglotis basado en lo descrito en la literatura: por ejemplo Pfister *et al.* (2006) y Forastiere *et al.* (2017) recomiendan que a todos los pacientes con cáncer de supraglotis se les realice una disección selectiva del cuello, o RT para el cuello clínicamente negativo, y una disección del cuello, con o sin RT, en casos de adenopatías clínicamente positivas ya que estos tumores tienen altas posibilidades de presentar afectación ganglionar en el lado contralateral y una mayor tasa de

metástasis (Sanabria *et al.* 2014). Este porcentaje fue menor a los publicados por otros autores (López-Álvarez *et al.* 2010, Rodrigo *et al.* 2014), debido a que la mayoría de los tumores supraglóticos fueron tratados de manera no quirúrgica con una adecuada respuesta local y regional.

En cuanto a los tumores glóticos, se realizó tratamiento quirúrgico del cuello en el 34,5% de manera bilateral, ya que, a este nivel el tratamiento de los linfonodos del cuello es controvertido en los carcinomas de glotis, pero según los protocolos de tratamiento cervical ganglionar, si no existen adenopatías cervicales clínicas o radiológicas, el riesgo de metástasis es bajo.

Para los tumores subglóticos se realizó tratamiento bilateral del cuello en la mitad de los pacientes puesto que, se recomienda que los pacientes con N+ deben tener un tratamiento a nivel del cuello en estos tumores (Sessions *et al.* 2005)

7.1. Tratamiento postquirúrgico por AP de la cirugía y/o del cuello

Cuando se presentó un resultado histológico positivo en el periodo postquirúrgico, se realizó tratamiento complementario en el 89,5% de los pacientes, ya sea con QRC o con RT, tal y como recomiendan la mayoría de los autores (Pfister *et al.* 2006, NCCN Guidelines 2012, Steuer *et al.* 2017).

8. Respuesta del tratamiento inicial

8.1 Respuesta del tratamiento inicial asociada con la modalidad de tratamiento proporcionado

Se observó que los mejores resultados de respuesta completa fueron en el tratamiento quirúrgico, en la QRC y en la QT (Tabla 67).

En el subgrupo de tratamiento quirúrgico, la cirugía total presentó mayor respuesta completa (100,0%) en relación con la cirugía parcial (95,0%). Para la modalidad de tratamiento no quirúrgico, las modalidades con mayor respuesta fueron la QRC y la QT (100%), seguido de la QTI (86,2%) y la RT (85,7%). Esto coincide con la bibliografía consultada (Forastiere *et al.* 2003, 2006, Pignon *et al.* 2009) donde la QRC obtuvo mejores resultados a pesar de presentar mayor toxicidad e intolerancia en los pacientes. Aunque fue la tercera opción en frecuencia, la QTI tuvo un elevado porcentaje de respuesta completa.

La RT fue la opción donde se observó menor respuesta suficiente y mayor porcentaje de fracaso (14,3%), como se observó en otros estudios donde la RT tuvo menor control local como el de Forastiere *et al.* (2006).

8.2. Respuesta del tratamiento asociada con la modalidad terapéutica empleada: quirúrgica o no quirúrgica

Se comparó la respuesta completa dividiendo en dos grupos la muestra, según el tratamiento empleado (quirúrgico y no quirúrgico) y se observó que, a pesar de no obtener diferencias significativas, en el grupo de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, tan solo un 2,3% presentaron persistencia tumoral, en comparación con el grupo no quirúrgico donde se presentó persistencia tumoral en el 12,5% (Tabla 68). Estos datos del tratamiento quirúrgico concuerdan con los encontrados por Rodrigo *et al.* (2014), donde el tratamiento quirúrgico en estadios avanzados, ofreció buenos resultados oncológicos en términos de control locorregional de la enfermedad. En el caso del tratamiento no quirúrgico los resultados de respuesta completa encontrados en nuestra muestra son parecidos a los encontrados según Forastiere *et al.* (2003, 2006, 2008), Pignon *et al.* (2009), Fayette *et al.* (2016) y Steuer *et al.* (2017). Al comparar los dos grupos, Ko *et al.* (2017) encontraron que la terapia no quirúrgica estaba asociada con resultados inferiores en comparación con la cirugía sola o asociada a terapia adyuvante.

8.3. Respuesta al tratamiento inicial asociada con la localización laríngea y las características del tumor (TNM)

Se observó que la respuesta completa al tratamiento inicial según la localización tumoral, fue mejor en la subglotis (100,0%) seguido de la supraglotis (91,3%) y la glotis (89,7%) según la Tabla 69. En el caso de T, la respuesta al tratamiento fue de entre 88,9 y 100,0%, siendo T1 el T que presentó mejor respuesta y T3 la peor (Tabla 70). Para el estadio tumoral según N (Tabla 71), los pacientes que presentaron un grado N2a tuvieron menor respuesta completa (66,7%), seguido de los N2b (88,9%). Por último, en ambos estadios (III y IVa) se observó un porcentaje bajo de fracaso en el tratamiento, entre 8,3 y 9,8%, siendo peor para el estadio IVa aunque sin obtener diferencias significativas (Tabla 73).

8.4. Respuesta al tratamiento inicial asociada con la traqueotomía previa

Se observó asociación significativa ($p < 0,001$) entre la respuesta al tratamiento y la presencia de traqueotomía previa, en el caso de los pacientes con traqueotomía previa, presentaron una disminución de respuesta completa al tratamiento (70,4%) en relación con los que no sufrieron traqueotomía (96,9%) (Tabla 74). Este porcentaje de respuesta con traqueotomía previa fue mayor al encontrado por Herchenhorn *et al.* (2008) que obtuvo solo un 41,7% de respuesta completa.

9. Evolución tumoral

El porcentaje de persistencia tumoral fue del 8,9% (incluyendo aquí las posibles recidivas que acaecen durante los primeros 3 meses tras el tratamiento). Siguiendo la evolución de la enfermedad, en nuestra muestra, el 64,3% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad, y un 35,7% presentaron una recidiva tumoral locorregional. Este último porcentaje corresponde a lo que publican otros autores (Merino *et al.* 1994, Nguyen-Tan *et al.* 2001, Varghese *et al.* 2009) que señalan un porcentaje de recidiva tumoral entre 22,0 y 45,0%. Nuestro porcentaje de recidiva fue elevado en comparación con Rodrigo *et al.* (2014) de un 25,0%, pero está en promedio si se compara con los otros autores, lo cual se debió probablemente al estadio avanzado de la lesión o al tratamiento realizado (sobre todo no quirúrgico) en nuestro estudio.

En cuanto al tiempo de aparición de la recidiva, el 25% de las mismas acaecieron durante los primeros 8 meses, y más del 75% se presentaron a los 3,5 años, aumentado la aparición de las mismas de manera considerable a partir del 1,5 años de evolución.

De los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, la aparición de algún tipo de recidiva fue con una media de 35,7 meses y una mediana de 39,3 meses (rango intercuartílico: 7,7-60,9), mientras de los que recibieron tratamiento no quirúrgico presentaron algún tipo de recidiva con una media de 27,3 meses y una mediana de 18 meses (rango intercuartílico: 12-37,8). La media de recidiva en nuestro estudio fue mayor a la encontrada por Fayette *et al.* (2016) (22,2 meses). Finalmente se encontró que el tiempo para la aparición de algún tipo de recidiva fue mayor en el grupo de los pacientes tratados quirúrgicamente (Tabla 75) en comparación con el de los pacientes tratados de manera no quirúrgica.

9.1. Evolución tumoral asociada con la localización y las características del tumor

Se observó, que a pesar de no obtener asociación significativa (Tabla 76), el lugar con mayor porcentaje de recidiva fue la glotis (38,5%) seguido de la supraglotis (35,7%). Ambos porcentajes de recidiva en nuestra muestra fueron mayores en comparación a los de los estudios de Scola *et al.* (1996) y Spector *et al.* (2001) donde los porcentajes de recidivas de los tumores glóticos fueron del 8,0 y 4,4%, y para los supraglóticos de 17 y 16% respectivamente .

De acuerdo al T (Tabla 77), las lesiones con mayor estadiaje (T4) fueron las que se relacionaron con un mayor porcentaje de recidiva (40,9%). Este dato concuerda con lo observado por Spector *et al.* (2001) que relacionaron la recidiva regional con un estadiaje de T avanzado (T4); y los tumores T3 fueron los que presentaron menores porcentajes (32,2%), ya que estos tumores son los que mejor responden al tratamiento

no quirúrgico (Stuer *et al.* 2017).

El mayor porcentaje de recidiva en relación con las metástasis cervicales se produjo en los pacientes de los subgrupos N2c y N2a, donde se observó una recidiva del 54,5 y del 50,0% respectivamente (Tabla 78), y unos porcentajes bajos para los N0 y N1 (37,1 y 30,8% respectivamente) estos datos revelaron que, a mayor afectación de N mayor porcentaje de recidiva, lo que se encontró en otros estudios como el de Spector *et al.* (2001) donde se observó que la presencia de N2 al diagnóstico incrementa significativamente la incidencia de recidiva ($p=0,017$).

Finalmente, cuando se analizó la tasa de recidiva con el estadio tumoral, tanto para el III como para el IVa (Tabla 79), la proporción en ambos estadios no fue más del 37,0% (36,45 y 34,8% respectivamente), estos altos porcentajes coinciden en que existe una mayor proporción de recidiva tumoral en los estadios más avanzados (Spector *et al.* 2004, Lalwani 2012, Shah 2012).

9.2. Evolución tumoral asociada con la modalidad de tratamiento empleado

Respecto al tratamiento recibido, la QRC y la QT fueron los dos tratamientos con menores porcentajes de recidiva, con un 14,3 y un 0,0% respectivamente. La LT presentó un 21,7% de recidiva: este porcentaje fue parecido (25,0%) al encontrado por Rodrigo *et al.* (2014) en los tumores avanzados. En este tipo de intervención, la recidiva puede ser debida a la resección inadecuada del tumor, la enfermedad residual en ganglios paratraqueales, la traqueotomía de más de 48 horas antes de la cirugía, o la existencia de enfermedad metastásica en los linfonodos (Escajadillo 2014). Para la cirugía parcial la tasa de recidiva fue mayor (42,1%) que la encontrada en la cirugía total, debido probablemente a que esta técnica está siendo introducida en nuestro centro en los últimos años para los tumores avanzados, por lo que alcanzó un porcentaje mayor al encontrado por Canis *et al.* (2013) quien obtuvo un 32,0% y por López-Álvarez *et al.* (2010) de un 35%.

Hay que destacar que en los últimos estudios se están logrando disminuir estos porcentajes impulsando el uso de laser CO₂ en tumores localmente avanzados (Vilaseca y Sprekelsen 2012) ya que esta técnica depende de la experiencia quirúrgica del cirujano y de una adecuada selección de los tumores.

Sin embargo para la QTI, a pesar de que consiguió una respuesta adecuada en un principio, su respuesta no fue continua ya que presentó un 41,1% de recidiva. Este porcentaje fue más alto en comparación con lo encontrado por Patel *et al.* (2011). En cambio, cuando los pacientes fueron tratados solo con RT presentaron un 50,0% de recidiva, lo que pone en duda la elección de esta modalidad frente al resto de opciones terapéuticas en los pacientes con estadio localmente avanzado y sería un criterio a tener en cuenta a la hora de elegir una técnica u otra, lo que indica que se podrían ajustar las indicaciones de esta técnica para lograr una erradicación completa del tumor

(Tabla 80).

9.3. Evolución tumoral asociada con el tratamiento utilizado

Cuando se estratifico a los pacientes según tratamiento quirúrgico o no quirúrgico, se observó que de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico sufrieron una recidiva en el 31,0% y de los casos que recibieron tratamiento no quirúrgico la recidiva apareció en un 38,6% (Tabla 81). Por tanto se encontró una proporción un poco mayor en la modalidad no quirúrgica, estos resultados fueron parecidos a los encontrados por Spector *et al.* (2004) quienes tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de recidiva tumoral entre estos dos grupos. Debido a que las tasas de recidiva entre ambos grupos son parecidas, la elección de uno u otro tratamiento no solo debe basarse en la reducción del número de recidivas, sino en otros factores como la supervivencia o la calidad de vida.

9.4. Evolución tumoral asociada con la traqueotomía previa

En nuestro estudio, se observó que el grupo de los pacientes con traqueotomía previa al tratamiento inicial (8,1% de la muestra) tuvieron un mayor porcentaje de recidiva (52,6%) en comparación con los que no presentaron traqueotomía (Tabla 82), lo que coincidió con lo descrito por Herchenhorn *et al.* (2007).

9.5. Grado de diferenciación celular asociado con el grado de la recidiva

Se observó una asociación significativa ($p < 0,001$) entre el G del tumor primario y el G de la recidiva, ya que en más de la mitad de las recidivas se presentó el mismo grado de diferenciación celular del tumor primario, siendo en cada G desde 54,5 hasta 66,7%. (Tabla 83).

9.6. Resultado del tratamiento de la recidiva

En nuestro estudio, se encontró una asociación significativa ($p < 0,001$) del resultado del tratamiento de la recidiva (Tabla 84), ya que todos los pacientes tratados con cirugía se curaron en comparación con la baja tasa de éxito con otros tratamientos, como la cirugía + QRC (40,0%) o la QT (28,6%). Esto indica que el tratamiento quirúrgico fue la mejor opción terapéutica para las recidivas locales de los tumores de laringe en nuestro estudio.

10. Supervivencia de los pacientes

10.1. Estado actual de los pacientes

Al momento de finalizar el estudio, en nuestra muestra se evidenció que el 71,5% de los pacientes se encontraban vivos y el 28,5% habían muerto. De los fallecidos, la causa de

muerte fue relacionada con el tumor en el 18,7% y por otras causas en el 9,8%. Esteban *et al.* (2005) y Fayette *et al.* (2016) mostraron datos similares a los nuestros, con un porcentaje de pacientes vivos entre 63,3 y 64,5%. Encontramos un porcentaje menor de mortalidad (entre 30,0 y 35,5%) en comparación al encontrado por Rodrigo *et al.* (2014) quien señaló un porcentaje de mortalidad del 44%, pero se tiene que tomar en cuenta que este estudio se realizó sobre pacientes tratados exclusivamente mediante LT.

Se analizaron la SLE, la SG y la SEE. Cada supervivencia se analizó en función de diferentes variables como las características del paciente, del tumor y del tratamiento realizado. Según varios autores (Hoffman *et al.* 2006, Dziegielewski *et al.* 2012, O'Neill *et al.* 2014) la supervivencia del cáncer avanzado de laringe ha disminuido en las dos últimas décadas, con una disminución de la tasa de supervivencia de un 3,5%, probablemente por los cambios en los patrones del tratamiento. Teniendo como punto de referencia la SG a los 5 años, nuestra SG del 76,4% fue mayor a la que publicaron otros autores como Khoeir *et al.* (2015) del 57,5%, Mantsopoulos *et al.* (2012) del 54%, y Karatzanis *et al.* (2014) de 56,2%.

Berino *et al.* (2007) publicaron una SG a los 5 años para los estadios II y IV del 64,0 al 50,0%. En este estudio, los países con mayor supervivencia (alrededor del 70,0%) fueron Islandia, Suecia, Países Bajos y Alemania; y con una menor supervivencia (<50,0%) fueron Eslovaquia, Polonia y Estonia. Por tanto nuestra muestra presentó una SG superior al de la media europea.

En cuanto a la SLE, nuestra supervivencia a los 5 y 10 años (70,5 y 64,3%) fue muy parecida a la SLE a 5 años encontrada en el estudio de Ryu *et al.* (2016) donde indicaron que el índice de SLE en todos los estadios de cáncer en cabeza y cuello fue del 60,0%. Sin embargo, nuestra SLE fue mayor a la encontrada por varios autores (Papadas *et al.* 2010, Rosenthal *et al.* 2015), y menor a la de Karatzanis *et al.* (2014) a 5 años de 87,4%.

10.2. Supervivencia libre de enfermedad

Según la edad, no se observó afectación de la SLE, lo que contrasta con lo señalado por algunos autores (Spector *et al.* 2001, Licitra *et al.* 2003, Shah 2012) que muestran a la edad como un factor de pronóstico y predictivo en la supervivencia del cáncer de laringe (Figura 8).

El consumo de tabaco y de alcohol no afectaron a la SLE de manera significativa en los pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado (Figuras 9 y 10). Se observó lo mismo en relación con las enfermedades asociadas, pero Singh *et al.* (1998) encontraron una disminución de la SLE en pacientes con comorbilidad elevada.

Al igual que Herchenhorn *et al.* (2008), se encontró que la realización de traqueotomía

previa al tratamiento presentó una menor SLE de manera significativa tanto a 5 como a 10 años (Figura 11) en comparación con los pacientes sin traqueotomía previa; con una media de 60 meses en el grupo de los pacientes con traqueotomía y de 80 meses en los que no necesitaron traqueotomía. El lugar de recidiva en estos pacientes se presentó a nivel del traqueostoma. Estas recurrencias están clasificadas en cuatro grupos según Sisson *et al.* (1975): (1.-afectación de la porción superior del estoma sin comprometer el esófago, 2.-invasión de la parte superior de estoma que incluye esófago, 3.-alteración de la porción inferior del estoma y el mediastino superior y 4.-extensión lateral de la tumoración por debajo de las clavículas y mediastino) siendo la supervivencia de los pacientes con tipo 1 y 2 del 45,0 al 50,0%, y en los tipos 3 y 4 menor del 20,0% (Escadadillo 2014).

Según la localización y el estadiaje del tumor no se encontraron diferencias significativas que afectaran la SLE.

En relación con el T o el N, la SLE no presentaron diferencias significativas en nuestro estudio, pero se observó que, cuando los tumores se diagnosticaron con un T3 y un estadio temprano de N, presentaron una mayor probabilidad de tiempo libre de enfermedad (Figura 13a), lo que se asemeja a lo encontrado por Nguyen *et al.* (2001) quienes concluyeron que, un estadio de bajo N es un factor de pronóstico favorable para el control locorregional.

Para la modalidad de tratamiento empleado (quirúrgico o no quirúrgico) la SLE a 5 y 10 años fue similar entre los dos grupos, sin observar diferencias significativas (Figura 14a) lo que coincide con lo encontrado por Chen *et al.* (2001). Se observó en nuestra muestra que los pacientes tratados de manera no quirúrgica tuvieron una menor supervivencia (67,1 y 61,4%) en relación con los tratados quirúrgicamente (76,2 y 69,0%), lo que concuerda con los resultados encontrados por Nguyen-Tan *et al.* (2001). Por último, se presentó una media de SLE (Figura 14a) más elevada en el grupo del tratamiento quirúrgico (19 años) en comparación con el grupo no quirúrgico (7,1 años).

10.3. Supervivencia global

En nuestro trabajo se encontró que, la edad fue un factor pronóstico en el cáncer de laringe localmente avanzado en relación con la SG de una manera significativa ($p<0,001$), ya que se halló una menor SG a 5 y 10 años, para los pacientes mayores de 65 años (59,2% y 51,0%). Al igual que muchos autores (Martínez Berganza *et al.* 2000, Licitra *et al.* 2003, Spector *et al.* 2004, Lefebvre 2005, Ramroth *et al.* 2011, Shah 2012) se encontró una mayor mortalidad con el aumento de la edad, sobre todo para los mayores de 65 años como describieron Rosenthal *et al.* (2015). La mayor SG en nuestra muestra fue para los pacientes entre 50 y 65 años (Figura 15). Esto podría explicarse porque en nuestro estudio no se incluyeron los tumores en estadios iniciales (I y II) que son los estadios donde la mayoría de los pacientes diagnosticados son menores de 50

años. Con estos datos se puede decir que la edad fue un factor pronóstico y predictivo en la supervivencia del cáncer de laringe, presentando una mayor supervivencia cuanto menor fue la edad del paciente

La ausencia de consumo de tabaco fue un posible factor de mal pronóstico, ya que estadísticamente ($p<0,001$) hizo que disminuyera la supervivencia de los pacientes con estadio localmente avanzado. Martínez Berganza *et al.* (2000) encontraron que el aumento de consumo de tabaco se relaciona con un menor porcentaje de SG. Llama la atención que los pacientes con ausencia del hábito tabáquico y los que fumaban de 20 y 30 cigarrillos diariamente presentaron una SG menor que aquellos que consumían más de 30 cigarrillos (Figura 16). Una causa probable de la disminución de la SG en los pacientes no fumadores puede estar relacionada con la presencia de algún componente genético. A pesar de que en nuestro estudio el tabaco constituyó un factor pronóstico en la SG aún no se ha relacionado el consumo de tabaco ni tampoco con el consumo de alcohol como factores de la supervivencia.

En relación con las enfermedades asociadas y las SG, se encontraron diferencias significativas en la hipertensión arterial, la cardiopatía, la dislipemia y en la hepatopatía, ya sea a 5 o a 10 años.

La hipertensión arterial y la cardiopatía constituyeron en nuestro estudio un factor pronóstico de la SG (Figuras 17 y 18) de manera significativa, tanto a 5 como a 10 años (desde $p=0,022$ hasta $p<0,001$) hallando una menor supervivencia en los pacientes afectados por estas enfermedades. La causa podría ser que estas alteraciones cardiovasculares pudieran afectar a la tolerancia del tratamiento y por consiguiente a la supervivencia. Para la dislipemia se encontró una disminución de la SG a 10 años de manera significativa ($p=0,003$). Esta relación podría estar justificada ya que la dislipemia se ha asociado, a largo plazo con un mayor riesgo coronario (Rodilla *et al.* 2004).

La realización de traqueotomía previa al tratamiento implicó valores estadísticamente significativos ($p<0,001$) en cuanto a la SG a 5 y a 10 años, tal como se muestra en la Figura 20; ya que se obtuvo un menor porcentaje de SG (55,6 y 51,9%) en los pacientes traqueotomizados en relación con los pacientes que no requirieron traqueotomía previa (82,3 y 77,1%). Estos datos fueron parecidos a los encontrados por Herchenhorn *et al.* (2008) y Carrillo *et al.* (1999). Este hecho sería justificable porque nuestro estudio se basó en tumores de mayor tamaño y más extendidos.

A pesar de que en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la SG según el T y el estadiaje tumoral (III y IVa), diversos autores (Nguyen-Tan *et al.* 2001, Spector *et al.* 2001, 2004, Ramroth *et al.* 2011, Rodrigo *et al.* 2014) coinciden en que estas dos variables pueden ser un factor determinante en la supervivencia; ya que los pacientes con un T inicial presentan mejor supervivencia en comparación de los T avanzados (Spector *et al.* 2001) y, el estadio III tiene mayor supervivencia que el

estadío IV (Martínez Berganza *et al.* 2001, Papadas *et al.* 2010, Rodrigo *et al.* 2014)

En nuestro estudio se encontró que el estadiaje N (Figura 21) representó un factor pronóstico en la SG de manera significativa cuando existe respuesta completa al tratamiento ($p=0,004$), de manera que la supervivencia fue mayor en aquellos pacientes con ausencia de metástasis cervicales en comparación con los pacientes con metástasis en el cuello. La mayoría de los autores (Martínez Berganza *et al.* 2000, Piccirillo 2000, Chen *et al.* 2001, Nguyen-Tan *et al.* 2001, Lefebvre 2005, Licitra *et al.* 2011, Shah 2012, Rodrigo *et al.* 2014, Rosenthal *et al.* 2015) mencionan que el N tumoral es un importante factor pronóstico en la supervivencia, de manera que, a menor N mayor será la supervivencia. La diferencia en la supervivencia entre los pacientes con N0 y N+ puede deberse a que un N mayor como los N2 o N3 triplica la incidencia de desarrollar metástasis local o a distancia (Spector *et al.* 2001). Estos datos reflejan la diferencia de tratamiento en los linfonodos del cuello y la importancia en la toma de decisiones en cada grupo de pacientes.

La modalidad de tratamiento empleado en nuestro estudio no fue un factor pronóstico estadísticamente significativo en la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado (Figura 22), como mencionan varios autores (Nguyen-tan *et al.* 2001, Spector *et al.* 2004, Hoffman *et al.* 2006, Chen *et al.* 2011, Ramroth *et al.* 2011) pero se observó una mayor de SG en los pacientes tratados con cirugía tanto a 5 como a 10 años (81,4 y 73,8%). Sin embargo, otros autores (Karatzanis *et al.* 2014, Chen *et al.* 2011) han encontrado una relación estadísticamente significativa en los pacientes tratados con cirugía.

10.4. Supervivencia específica de enfermedad

Nuestra SEE a los 5 años fue mayor a la que señalan otros autores (Spector *et al.* 2001, 2004, Mantsopoulos *et al.* 2012, Karatzanis *et al.* 2014, Rodrigo *et al.* 2014), probablemente por una adecuada elección en el tratamiento individualizado de los pacientes, ya que se tomaron en cuenta las diferentes variables de cada lesión maligna.

Se encontró a la edad como probable factor pronóstico estadísticamente significativo ($p<0,001$) en relación con la SEE a 10 años (Figura 23), ya que la SEE para los mayores de 65 años fue mucho menor (77,6%) en comparación con los menores de 50 años (100,0%) y los pacientes de 50 a 65 años (98,3%). La menor SEE en nuestra muestra para los mayores de 65 años pudo deberse a que estos pacientes fueron menos propensos a recibir tratamiento con QRC o QTI y tuvieron mayor afectación tumoral.

Para los hábitos tóxicos, observamos que el consumo de tabaco (Figura 24) se presentó como factor pronóstico estadísticamente significativo de SEE a 5 años ($p=0,004$) para los pacientes que no fumaban y para los que fumaban de 20 a 30 cigarrillos. Esto ocurrió en el grupo de fumadores probablemente porque no lograron realizar adecuadamente cambios en el hábito tabáquico (Raitiola *et al.* 1999) y para el grupo de los no fumadores

probablemente por alguna asociación con la respuesta inmunológica (Karpathiou *et al.* 2017) o por alguna susceptibilidad genética oncológica (Licitra *et al.* 2003, Shah 2012).

Se comentan a continuación, las enfermedades asociadas que influyeron de manera significativa en la SEE en nuestra muestra: La hipertensión arterial representó un factor pronóstico en la SEE a los 5 años ($p=0,003$), de manera que la supervivencia fue mayor en los pacientes con ausencia de dicha enfermedad (Figura 25). En cambio, la cardiopatía afectó de manera significativa a la SEE a 10 años (Figura 26), ya que fue menor para los pacientes con esta afectación (75,0%) en comparación con los pacientes sin cardiopatía (92,5%). Varios autores (Datema *et al.* 2010, Connor *et al.* 2015) han demostrado que la presencia de comorbilidades avanzadas o severas incrementa las posibilidades de morir por el cáncer.

A pesar de que el papel de la diabetes mellitus tipo 2 en la patogénesis y el pronóstico en el carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello se está estudiando, y se conoce el efecto antitumoral de los agentes antidiabéticos como la metformina, en nuestro estudio se halló una asociación significativamente estadística de la diabetes mellitus tipo 2 con la SEE a los 10 años, ya que los pacientes con esta enfermedad presentaron un 73,3% de supervivencia en comparación con el 92,6% de los que no la tenían. Estos datos concuerdan con los encontrados por Zaoui *et al.* (2016), pero no con lo observado por Datema *et al.* (2010) donde la diabetes aumentó la mortalidad de los pacientes a 5 años.

Por último, otra de las enfermedades que afectaron la SEE a 5 años fue la hepatopatía, puesto que disminuyó la supervivencia en los pacientes afectados de manera significativa a un 62,5% (Figura 28). Estos resultados no se han estudiado por otros autores, pero Peter *et al.* (2013) observaron que las enzimas hepáticas estuvieron alteradas entre el 30,0 y el 50,0% de los pacientes con tumores de cabeza y cuello.

Al igual que Herchenhorn *et al.* (2008) hemos observado la disminución de la SEE a 5 años (59,35%) por realización de traqueotomía previa de manera significativa (Figura 29), lo que confirmó el impacto negativo de esta técnica en los protocolos de tratamiento de cáncer de laringe. Algunos autores (Carrillo *et al.* 1999, Nikolaou *et al.* 2005) recomiendan una LT inmediata en lugar de la realización de traqueotomía de urgencia por la probabilidad de diseminación de células tumorales.

En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre T, la afectación de linfonodos cervicales (N) o el estadiaje tumoral (TNM) y la SEE. Esto llama la atención, ya que la mayoría de autores (Spector *et al.* 2001, 2004, Berrino *et al.* 2007, Khoueir *et al.* 2015) observaron una mejor SEE en los pacientes con T en estadio temprano. En cuanto a N, se ha considerado que es uno de los factores pronóstico más influyentes en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Martínez-Berganza *et al.* 2000, Lalwani 2012, Mantsopoulos *et al.* 2012, Shah 2012, Karatzanis *et al.* 2014), puesto que la presencia de N disminuye estadísticamente la SEE en comparación de los

pacientes con N0. Para el estadio Rodrigo *et al.* (2014) observó una mejor SEE a los 5 años en los estadios III (78,0%) que en los estadios IV (48,0%).

El tipo de tratamiento quirúrgico o no quirúrgico no determinó diferencias significativas de la SEE (Figura 30) en nuestro estudio, pero se observó una mayor SEE en el tratamiento quirúrgico (88,4%) a los 5 años y una mejor SEE a los 10 años para el tratamiento no quirúrgico (91,3%). Nuestros resultados a los 5 años fueron parecidos a los obtenidos por Chen *et al.* (2001) y Karatzanis *et al.* (2014). Estos últimos observaron una mejor SEE para el tratamiento quirúrgico sin encontrar diferencias significativas ($p=0,074$). Sin embargo, otros autores como Rosenthal *et al.* (2025) encontraron diferencias significativas entre las modalidades de tratamiento: para la cirugía, la SEE fue de 60,0% y para el tratamiento sin cirugía, de 48,5%. La elección del tratamiento en nuestro estudio no afectó a la SEE probablemente porque la decisión de la modalidad de tratamiento se basó tomando en cuenta la decisión de los pacientes, ya que el tratamiento quirúrgico en estos tumores tiene repercusiones importantes de manera psicológica y social.

11. Calidad de vida

Del total de la muestra ($n=123$) solo 65 pacientes aceptaron realizar el cuestionario EORT QLQ-C30, el cual se realizó 4 meses después de terminar cualquier modalidad de tratamiento. A pesar de que algunas comparaciones no fueron estadísticamente significativas, la diferencia de 10 puntos en las medias entre el QLQ-H y el N35, se pueden considerar como clínicamente significativas, como menciona Metreau *et al.* (2013).

11.1. Calidad de vida global antes y después del tratamiento

En nuestro estudio se compararon las medias de las distintas escalas antes y después del tratamiento, tomando como referencia los parámetros prequirúrgicos del manual de la EORT QLQ-C30 y se observó que los resultados después del tratamiento fueron mejores en comparación con los observados antes del tratamiento (Tabla 85a y 85b). Esto llama la atención porque lo esperado sería que los pacientes se encontraron peor después del tratamiento. Es posible que esto haya ocurrido porque los pacientes con cáncer localmente avanzado presentan muchas dificultades para la deglución y para la emisión de voz y cualquier mejoría cambia su perspectiva en cuanto a su salud. Estos resultados concuerdan con lo propuesto por Forastiere *et al.* (2017) quienes dan importancia a la valoración antes del tratamiento en todos los pacientes para poder valorar el efecto del tratamiento en la calidad de vida.

11.2. Calidad de vida asociada con la edad

En cuanto a la CV estratificada por la edad, en nuestro estudio se observó una mejor calidad en los pacientes entre los 50 y 65 años (Tabla 86a), pero el grupo más joven (<50 años) fue el que presentó de manera significativa una mayor función física probablemente por su mejor estado general en comparación con los otros grupos de edad. Sin embargo, fue este grupo el que tuvo mayor repercusión clínica en el impacto económico. Esto coincide con Braz *et al.* (2005) donde un alto porcentaje de los pacientes tenían su propio negocio y tuvieron dificultades para mantener su actividad profesional ya que pudieron trabajar solo hasta que finalizó el tratamiento.

En el módulo de cabeza y cuello (Tabla 86b), en lo relativo a los pacientes menores de 50 años, detectamos una mayor afectación social, probablemente porque sufrieron una mayor ansiedad, una baja autoestima y una tendencia al aislamiento social con deterioro de las relaciones interpersonales. Así como una mayor sintomatología, lo que provocó un elevado uso de analgésicos. En el grupo de pacientes mayores de 65 años los problemas dentales aparecidos, no fueron considerados motivo de disminución de la CV, probablemente porque con la edad se tiene más probabilidad de pérdida de piezas dentarias. Estos pacientes utilizaron más suplementos nutricionales, y sufrieron pérdida de peso probablemente porque presentaron mayor afectación en la deglución.

11.3. Calidad de vida asociada con las características del tumor

Al comparar la CV con el tamaño tumoral (Tabla 87a), a pesar de no obtener diferencias significativas, los pacientes con lesiones tumorales pequeñas (T1) presentaron mejor función física, emocional, social y cognitiva y un menor grado de sintomatología. Estos datos concuerdan con lo observado por Braz *et al.* (2005) donde los pacientes con estadíos tempranos presentaron mejor función física, emocional y cognitiva. En cambio para el módulo de cabeza y cuello (Tabla 87b), los pacientes con tumores con mayor tamaño (T4) presentaron más dolor, probablemente porque en los tumores en estadío avanzado existe mayor afectación local lo que provoca disfagia, odinofagia y otalgia.

En nuestro estudio se relacionó a los pacientes con metástasis cervicales (N+) (Figura 88a), con una afectación importante a nivel oral (problemas dentales, sequedad bucal, saliva pastosa), y alteraciones digestivas (diarrea) y alteraciones funcionales de las glándulas salivales y del drenaje linfático provocando una pérdida de peso y una mayor utilización de suplementos nutricionales (Figura 88b). Todo ello, probablemente como consecuencia a la administración de tratamiento a nivel del cuello, como la RT o vaciamiento cervical.

En la calificación del QLQ-C30 según el estadío tumoral (Figura 89a), se encontró que, a pesar de no observar diferencias significativas, el estadío IVa presentó una menor CV. Autores como Hammerlid *et al.* (2001) sugieren que un mayor estadío tumoral fue un factor predictivo de alteración en la CV de los pacientes con una calificación

significativamente mayoría de las variables que reflejando alteraciones la función.

En nuestro estudio no se observaron alteraciones sensoriales (Figura 89b), ni en la fonación, como se demostró en otros estudios de CV (Haana *et al.* 2004, Metreau *et al.* 2013); lo que podría explicarse porque en nuestro estudio la mayoría de los pacientes fueron tratados de manera no quirúrgica y las alteraciones en el olfato, el gusto y la fonación son alteraciones relacionadas directamente con el tratamiento quirúrgico de LT.

11.4. Calidad de vida asociada con el tratamiento recibido

Cuando se comparó la CV en relación con los dos grupos de tratamiento (quirúrgico y no quirúrgico) se observaron diferencias significativas en la salud global, siendo mejor para los pacientes quirúrgicos ($p=0,049$). Esto difiere de lo encontrado por Hanna *et al.* (2004) y Metreau *et al.* (2013) que no observaron diferencias significativas entre los dos grupos, mientras que Terrel *et al.* (1998) hallaron una menor CV en los pacientes con tumores avanzados tratados con laringectomía sobre todo por la función del habla (Figura 90a).

En nuestro estudio se obtuvo una mínima diferencia en el impacto de la comunicación entre los pacientes tratados de manera quirúrgica o no quirúrgica pero afectaron más a los pacientes quirúrgicos, lo que posiblemente fue debido a que antes del tratamiento la comunicación oral en el cáncer laringe avanzado se encuentra muy afectada y después del tratamiento quirúrgico, la comunicación mediante gestos o escritura puede ser tan satisfactoria como la comunicación oral.

Al igual que Haana *et al.* (2004) encontramos una asociación significativa en los pacientes tratados sin cirugía, con la presencia de saliva pastosa, pérdida de peso, la sequedad bucal y la apertura oral. Se sabe que la sequedad de boca es la complicación más frecuente de las toxicidades a largo plazo de la RT y la reducción de saliva parece ser que cambia la perspectiva del paciente en su habilidad para tragar lo que le lleva a modificar sus opciones en la dieta, y en efecto que la xerostomía se incrementa con la QT, con una mayor dosis y un mayor campo de radiación (Metreau *et al.* 2013).

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 perfil más frecuente para la patología estudiada continúa siendo: paciente varón de entre 50 y 65 años de edad, afectado de hipertensión arterial y enfermedades cardio-respiratorias, en las condiciones de edad y el estadiaje seleccionadas para el estudio.

SEGUNDA. En los estadios III y IVa, la localización más frecuente de las neoplasias malignas de laringe fue la supraglotis, hecho que no tiene relación con los hábitos tabáquico o enólico.

TERCERA. Los estadios III y IVa de las neoplasias malignas de laringe fueron la causa más frecuente de la traqueotomía previa al tratamiento antineoplásico.

CUARTA. Tras nuestro estudio estadístico, puede afirmarse que la determinación, por PET-TC del SUV_{MAX} tendría potencial para estimar el grado de diferenciación celular del tumor primario, ya que ambas magnitudes son inversamente proporcionales.

QUINTA. En el caso de los tumores en grado T3, recomendamos la quimioterapia de inducción, ya que consiguió la mejor respuesta terapéutica en la practica totalidad de los pacientes.

SEXTA. La probabilidad de recidiva se encontró dentro de lo esperable en nuestro contexto, sin identificarse factores pronóstico significativos a excepción de los pacientes con traqueotomía previa que presentaron recidivas más tempranas.

SEPTIMA. La menor supervivencia específica para la enfermedad en los pacientes mayores de 65 años pudo deberse a la presencia de diferentes comorbilidades, como la hipertensión arterial, la cardiopatía, la diabetes mellitus tipo 2, la hepatopatía y la traqueotomía.

OCTAVA. La calidad de vida global de nuestros pacientes mejoró significativamente después del tratamiento, especialmente tras el tratamiento quirúrgico. Esta mejoría es más manifiesta, cuanto menor es el estadiaje tumoral.

Agnello F, Cupido F, Sparacia G, Midiri F, Miroddi M, Grassedonio E, Galia M. Computerised tomography and magnetic resonance imaging of laryngeal squamous cell carcinoma: A practical approach. *Neuroradiol J*. 2017;30(3):197-204.

Altieri A, Garavello W, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol*. 2005;41(10):956-965.

Altundag O, Gullu I, Altundag K, Yalcein S, Ozyar E, Cengiz M, Akyol F, Yucel T, Hosal S, Sozeri B. Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy or radiotherapy alone in the treatment of locoregionally advanced resectable cancers of the larynx and hypopharynx: results of single-center study of 45 patients. *Head Neck*. 2005;27:15-21.

American Joint Committee on Cancer Larynx. *AJCC Cancer Staging Manual (7th edition)*. Springer, New York. 2010:57-62.

Amorin MJ. *Mapa sanitario de la comunidad de Aragón 2007. Sector de Zaragoza III*. Disponible en URL: http://www.aragon.es/estaticos/ImportFiles/09/docs/Ciudadano/GuiaCentrosServiciosSanitarios/OrdenacionSanitaria/MapaSanitario/SECTOR_ZARAGOZA_III_2007.pdf

Arias F, Chicata V, García-Velloso MJ, Asín G, Uzcanga M, Eito C, Quilez I, Viudez A, Saenz J, Hernández I, Caicedo C, Errasti M, Barrado M, García-Bragado F. Impact of initial FDG PET/TC in the management plan of patients with locally advanced head and neck cancer. *Clin Trans Oncol*. 2015;17(2):139-144.

Bayer O, Cámara R, Xeissig SR, Rensing M, Dietz A, Locati LD, Ramroth H, Singer S. Occupation and cancer of the larynx: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(1):9-20.

Berrino F, de Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, Santaquilani M, EURO CARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007;8:773-783.

Bezerra L, Bernal MM, Curado MP. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiology*. 2011;35(6):501-514.

Bjorndal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ, Kaasa S. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients: EORTC quality of Life Study Group. *Acta Oncol*. 1994; 33:879-885.

Bjorndal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, Biörklund A, de Leeuw RJ, Fayers PM, Jannert M, Westin T, Kaasa S. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):1008-1019.

Bjorndal K, Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC core quality of life questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol*. 1992;31(3):311-321.

- Blitz AM, Aygun N. Radiologic evaluation of larynx cancer. *Otolaryngol Clin N Am*. 2008;41:697-713.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal A, Rowinsky EK, Ang K. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med*. 2006;354:567-578.
- Bonsel GJ, Rutten FFH, Uyl-de Groot CA. Economic evaluation alongside cancer trials: methodological and practical aspects. *Eur J Cancer*. 1993;29A(Suppl 7):10-14.
- Bradford CR. Predictive factors in head and neck cancer *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13(4):777-785.
- Brandford CR, Zhu S, Wolf GT, Poore J, Fisher SG, Beals T, McClatchey KD, Carey TE. Overexpression of p53 predicts organ preservation using induction chemotherapy and radiation in patients with advanced laryngeal cancer. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113(4):408-412.
- Brandstorp-Boesen J, Falk RS, Boysen M, Brondbo K. Long-term trends in gender, T-stage, subsite and treatment for laryngeal cancer at a single center. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;27(12):3233-9.
- Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403.
- Braz DS, Ribas MM, Dedivitis RA, Nishimoto IN, Barros AP. Quality of life and depression in patients undergoing total and partial laryngectomy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60(2):135-142.
- Breslow L. A quantitative approach to the World Health Organization definition of health: physical, mental and social well-being. *Int J Epidemiol*. 1972;1:347-355.
- Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: A prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck*. 2000;22(4):380-385.
- Cacicedo J, Fernández I, Del Hoy O, Dolado A, Gómez-Suarez J, Hortelano E, Sancho A, Pijoan JI, Álvarez J, Espinosa JM, Gaafar A, Bilbao P. Should PET-TC be implemented in the routine imaging work-up of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? A prospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1378-1389.
- Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, Sire C, Tuchsais C, Tortochaux J, Bourhis J, Guérif S, Garaud P. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer: preliminary results of CORTEC 2000-01. *J Clin Oncol*. 2006;24(Suppl 18):5506-5506.
- Canis M, Ihler F, Martin A, Wolff HA, Matthias C, Steiner W. Organ preservation in T4a laryngeal cancer: is transoral laser microsurgery an option? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:2719-2727.
- Carrillo JF, Frias-Mendivil M, Lopez-Graniel C, Beitia AI, Ochoa-Carrillo FJ. The impact of preoperative tracheotomy on T3 transglottic carcinomas of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999;256:78-82.
- Chang C, Lin WN, Hsin LJ, Lee LA, Lin CY, Li HY, Liao CT, Fang TJ. Reliability of office-based narrow-band imaging-guided flexible laryngoscopic tissue samplings. *Laryngoscope*. 2016;126(12):2764-2769.
- Chen AY, Fedewa S, Zhu J. Temporal trends in the treatment of early- and advanced-stage laryngeal cancer in the United States, 1985-2007. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(10):1017-1024.
- Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfer H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2001;23(7):566-572.
- Chu EA, Kim YJ. Laryngeal cancer: Diagnosis and preoperative work-up. *Otolaryngol Clin N Am*. 2008;41(4):673-695.

- Chu MM, Kositwattanarek A, Lee DJ, Makkar JS, Genden EM, Kao J, Packer SGH, Som PM, Kostakoglu L. FDG PET with contrast-enhanced CT: a critical imaging tool for laryngeal carcinoma. *Radiographics*. 2010;30:1353-1372.
- Coates A, Dillenbeck CF, McNeil DR, Kaye SB, Sims K, Fox RM, Woods RI, Milton GW, Solomon J, Tattersall MH. On the receiving end-II. Linear Analogue Self-Assessment (LASA) in evaluation of aspects of the quality of life of cancer patients receiving therapy. *Eur J Clin Oncol*. 1983;19:1633-1637.
- Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A, Himmi ML, Ferlito A. Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck*. 2013;35(12):1814-1818.
- Connor KL, Pattke S, Kerr GR, Junor E. Treatment comorbidity and survival in stage III laryngeal cancer. *Head Neck*. 2015;37(5):698-706.
- Cooper MP, Jovanovic A, Nauta JJP, Braakhuis BJM, De Vries N, Van der Waal I, Snow GB. Role and genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:157-160.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX*. IARC Scientific Publication 160. Lyon, Francia. 2007.
- Daman F, Horger M, Mueller-Berg M, Schlemmer H, Claussen C, Hoffman J, Eschmann, Bares R. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: Comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *Am J Roentgenol*. 2005;184(4):1326-1331.
- Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2010;32(6):728-736.
- De Souza DL, Pérez MM, Curado MP. Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(4):328-333.
- De Vito A, Meccariello G, Vicini C. Narrow band imaging as screening test for early detection of laryngeal cancer: a prospective study. *Clin Otolaryngol*. 2017;42:347-353.
- Demard F, Chauvel P, Santini J, Vallicioni J, Thyss A, Schneider M. Response to chemotherapy as justification for modification of the therapeutic strategy for pharyngolaryngeal carcinomas. *Head Neck*. 1990;12(3):225-231.
- Díaz C, Suárez C, Herrero F, Llorente JL, Fernández M, Nuñez F. Factores pronósticos clinicopatológicos en los tumores laríngeos y faringolaríngeos. III. Carcinomas supraglóticos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1993;44:159-164.
- Dziegielewska PT, O'Connell DA, Klein M, Fung C, Singh P, Alex Mynarek M, Fung D, Harris JR, Seikaly H. Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: A population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;41(Suppl 1):S56-64.
- Escajadillo JR. *Oídos, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello (4ª edición)*. Manual Moderno. 2014.
- Esteban F, González-Pérez JM, Benaixa JP, González-Moles MA, Ruiz-Avila I, Delgado-Rodríguez M, Solano J. Predicción de la capacidad metastásica del cáncer de laringe: implicaciones clínicas. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2005;56:477-481.
- Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 scoring manual (2nd edition)*. Brussels, EORTC Data Center, 1999. Disponible en URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>
- Fayette J, Fontaine-Delaruelle C, Ambrun A, Daveau C, Poupart M, Ramade A, Zrounba P, Neidhardt EM, Péron J, Diallo A, Cèruse P. Neoadjuvant modified TPF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil) for patients unfit to standard TPF in locally advanced head and neck squamous cell

- carcinoma: a study of 48 patients. *Oncotarget*. 2016;7(24):37297-37304.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Ferlito A, Arnold W. *Cancer of the larynx: Current concepts in the treatment of the neck*. S. Karger Medical and scientific publishers. 2000.
- Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, Devaney SL, Milroy CM. Impact of phenotype on treatment and prognosis of laryngeal malignancies. *J Laryngol Otol*. 1988; 112:710-714.
- 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.
- Ferriols R, Ferriols F, Altimaña M, Gil J. Calidad de vida en oncología clínica. *Farm Hosp*. 1995;19:315-322.
- Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, Thomas JR. *Cummings Otolaryngology, head and neck surgery (5th edition)*. Mosby Elsevier. 2010.
- Forastiere A, Maor M, Weber R, Pajak T, Glisson B, Trotti A, Ridge J, Ensley C, Chao C, Cooper J. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: a phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24:abstract 5517.
- Forastiere AA, Helmuth G, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Rindge J, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemoteraphy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med*. 2003;349:2091-2098.
- Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Aldestein DJ, Eisbruch A, Fass G, Fisher SG, Laurie SA, Le QT, O'Malley B, Mendenhall WM, Patel S, Pfister DG, Provenzano AF, Weber R, Weinstein GS, Wolf GT. Use of Larynx-Preservation strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelin Update. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 27;JCO2017757385
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor Mh, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:845-852.
- Forastiere AA. Chemotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol*. 2008;97:701-707.
- Francis E, Matar N, Khoueir N, Nassif C, Farah C, Haddad A. T4 laryngeal cancer survival: restrospective intititutional analysis and systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124(7):1618-1623.
- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, Torrella A, Chico M, Vicente M, Días M, Larragaña N, Marcos-Grageral R, Sánchez MJ, Perucha J, Ramos M, Navarro C, Ardazaz E, Bigorra J, Rodrigo P, Peris R. *Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa*. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2014.
- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, Alemán A, Torrella A, Chico M, Vicente M, Díaz JM, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Perucha J, Franch P, Navarro C, Ardanaz E, Bigorra J, Rodrigo P, Bonet RP; REDECAN Working Group. *Cancer incidence in Spain, 2015*. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799-825.
- Garas J, McGuirt WF Sr. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(1):1-4.
- GLOBOCAN. *Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence worldwide in 2012*. 2012. Disponible en URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Gómez GJ, Bernal M, Bezerra DL, Esteban E, Reboreda A, Hernandez R. Tendencia de la

- incidencia del cáncer de laringe en un área sanitaria, entre los años 2007 y 2013. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66(3):127-131.
- González F, Soto A, del Rio M, Labella T. Epidemiología del cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaringológica Gallega.* 1994;(2);9-12.
- Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA, Porubsky ES. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 2009;119(7):1312-1317.
- Greene F, Page D, Fleming I, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. *AJCC Cancer Staging Manual (6th edition).* Springer, New York. 2002.
- Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):V184-186.
- Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, Schulze K, Warde PR, Schneider KM, Mackenzie RG, Hodson DI, Hammond A, Gulavita SP, Eapen LJ, Dixon PF, Bissett RJ, Mackillop WJ. Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the Surveillance, Epidemiology, and End Results areas of the United States. *J Clin Oncol.* 2003;21:496-505.
- Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ, O'Sullivan B, Irish JC, Warde PR, Schneider KM, Mackenzie RG, Hodson DI, Hammond JA, Gulavita SP, Eapen LJ, Dixon PF, Bissett RJ. A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(6):533-544.
- Grover S, Swisher-MacClure S, Mitra N, Li J, Cohen RB, Ahn PH, Lukens JN, Chalian AA, Weintin GS, O'Malley BW, Lin A. Total laryngectomy versus larynx preservation for T4a larynx cancer: Patterns of care and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2015;92(3):594-601.
- Hagen P, Lyons GD, Haindel C. Verrucous carcinoma of the larynx. Role of human papillomavirus, radiation and surgery. *Laryngoscope.* 1993;103:253-257.
- Hall SF, Groome P, Irish J, O'Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope.* 2008;118(8):1326-1371.
- Hammerlid E, Blordal K, Ahlmer-Elmqvist M, Boysen M, Evensen JF, Björklund A, Jannert M, Kaasa S, Sullivan M, Westin T. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part I: at diagnosis. *Laryngoscope.* 2001;111(4 Pt 1):669-680.
- Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation FREE. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(7):875-879.
- Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánova E, Rudnai P, Brennan P. Contribution of tobacco and alcohol to the High Rates of Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottis and Glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol.* 2007;165:814-820.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang S, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev.* 2009;18(2):541-550.
- Henau K, Van Eycken E, Silversmit G, Pukkala E. Regional variation in incidence for smoking and alcohol related cancers in Belgium. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1):55-65.
- Herchenhorn D, Dias FL, Ferreira CG, Araújo CM, Lima RA, Small IA, Kligerman J. Impact of

previous tracheotomy as a prognostic factor in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx submitted to concomitant chemotherapy and radiation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2008;70(6):381-388.

Hermans R. *Imaging of the Larinx*. Springer -Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2001.

Hicks WL, Kollmorgen DR, Kuriakose MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, Loree TR. Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1999;121(1):57-61.

Hitt R, Mesia R, Grau JJ, Iglesias L, del Barco E, Lozano A. Randomized phase III trial of induction chemotherapy (ICT) with docetaxel-cisplatin-5fluorouracil (DCF) followed by cisplatin-radiotherapy (CRT) o cetuximab-radiotherapy (CeRT) in patients (pts) with locally advanced unresectable head and neck cancer (LAUHCN). *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl):abstr 6001.

Hobbs CGL, Birchall MA. Human papillomavirus infection in the etiology of laryngeal carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(2):88-92.

Hoffman Ht, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS. Langer CJ, Ang KK, Gay G, Stewart A, Robinson RA. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope*. 2006;116(Suppl 11):1-13.

Hormigo J, García-Altés A, López MJ, Bartoll X, Nebot M, Ariza C. Análisis de coste-beneficio de un programa de prevención del tabaquismo en escolares. *Gac Sanit*. 2009;23(4):311-314.

IARC. *Alcohol consumption and ethyl carbamate, vol. 96*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC. Lyon, Francia. 2010.

Izazugaza MI, Ardanaz E, Chiriaque MD, Font C, Ameijide A, Linares C, Lung Cancer Working Group. Tobacco-related tumors of the lung, bladder and larynx: changes in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 3):iii52-60.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.

Johnson JT, Ronsen CA. *Bailey's Head and Neck surgery Otolaryngology (4th edition)*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. 2014.

Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Kapsreiter M, Zenk J, Velegrakis GA, Iro H. Management of locally advanced laryngeal cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43(1):4-9.

Karpathiou G, Casteillo F, Giroult JB, Forest F, Fournel P, Monaya A, Froudarakis M, Dumollard JM, Prades JM, Peoc'h M. Prognostic impact of immune microenvironment in laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinoma: Immune cell subtypes, immuno-suppressive pathways and clinicopathologic characteristics. *Oncotarget*. 2017;8(12):19310-19322.

Kawakita D, Lee YA, Turati F, Parpinel M, Decarli A, Serraino D, Matsuo K, Zevallos JP, Winn DM, Zhang ZF, Morgenstern H, Levi F, McClean M, Bosetti C, Garavello W, Schantz S, Yu GP, Boffetta P, Chuang SC, Hashibe M, Ferraroni M, La Vecchia C, Edefonti V. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: a pooled analysis in the head and neck epidemiology consortium. *Int J Cancer*. 2017;141(9):1811-1821.

Khoueir N, Matar N, Farah C, Francis E, Tabchy B, Haddad A. Survival of T4N0 and T3N+ laryngeal cancer patients: a retrospective institutional study and systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2015;36(6):755-762.

Ko HC, Harari PM, Chen S, Wieland AM, Yu M, Baschnagel AM, Kimple RJ, Witek ME. Survival outcomes for patients with T3N0M0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(11):1126-1133.

Kowalsky LP, Franco EL, De Andrade J, Oliveira BV, Pontes PL. Second neoplasm in patients with Head Neck cancer. *Head Neck*. 1999;21:204-210.

- Kreimer AR, Clifford Gm, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systemic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467-475.
- Kucuk H, Kurnaz SC, Kutlar G. Treatment expectations and quality of life outcomes of patients with laryngeal cancer base don different treatment methods. *Eur Arch Othorhinolaryngol.* 2015;272(5):1245-1250.
- Kurtulmaz S; Erkal H, Serin M, Elhan A, Cakmak A. Squamous cell carcinomas of the head and neck: descriptive analysis of 1293 cases. *J Laryngol Otol.* 1997;111:531-525.
- La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A. Alcohol and laryngeal cancer: an update. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17(2):116-124.
- Lalwani AK. Current Diagnosis and Treatment. *Otolaryngology, Head and Neck Surgery (3rd edition)*. McGrawHill. 2012.
- Langevin SM, McClean MD, Michaud DS, Eliot M, Nelson HH, Kelsey KT. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston área. *Cancer Med.* 2013;2(6):978-986.
- Lefebvre F, Chevalier D. Cancer du larynx. *EMC - Oto-rhino-laryngologie.* 2005;2(4):432-457.
- Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):747-755.
- León X, De Juan J, Costey M, Orús C, del Prado M, Quer M. Vaciamientos selectivos en pacientes con metástasis ganglionares clínicas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55:73-80.
- Licitra L, Bernier J, Grandi C, Locati L, Merlano M, Gatta G, Lefebvre JL. Cancer of larynx. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;47(1):65-80.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Lope V, Suárez B, Cárdbaba M. *Situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo.* 2014. Disponible en URL: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
- López-Abente G, Pollán M, Monge V, Martínez-Vidal A. Tobacco smoking, alcohol consumption, and laryngeal cancer in Madrid. *Cancer Detection Prev.* 1992;16(5-6):265-271.
- López-Álvarez F, Rodrigo JP, Llorente-Pendás JL, Suárez-Nieto C. Cirugía transoral LASER CO₂ en tumores avanzados de faringe y laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(2):95-102.
- Loyo M, Pai SI. The molecular genetics of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin N Am.* 2008;41(4):657-672.
- Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer.* 2014;14:187.
- Mäkitie A, Pukander J, Raitiola H, Hyrynkangas K, Koivunen P, Virtaniemi J, Grénman R. Changing trends in the occurrence and subsite distribution of laryngeal cancer in Filand. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256(6):277-279.
- Mannelli G, Lazio MS, Luparello P, Gallo O. Conservative treatment for advanced T3-T4 laryngeal cancer: meta-analysis of key oncological outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(1):27-38.
- Mansopoulos K, Psychogios G, Bohr C, Zenk J, Kapsreiter M, Waldfahrer F, Iro H. Primary surgical treatment of T3 glottic carcinoma: Long-term results and decision-making aspects. *Laryngoscope.* 2012;122(2):2723-2727.
- Martínez Berganza y Asencio R, Fraile Rodrigo JJ, de Miguel García F, Gil Paraiso P, Naya Gálvez MJ, Damborenea Tajada J. Surgery of cancer of the larynx. Analisis of the results of our cases. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 2000;27(5):445-455.

Martínez Capoccioni GA. *Estudio epidemiológico del cáncer de laringe en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo 1995-2008*. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela. 2010.

Mendenhall WH, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB, Robbins KT. Larynx. En: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. *Principles and practice of Radiation Oncology (4th edition)*. Wilkinson, Williams & Wilkins Ed., New York. 2004;1094-1116.

Merino E, Hellín D, Rosique M, Amorós LM, Jiménez-Cervantes J. Cáncer de laringe en Murcia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1994;45(2):93-97.

Metreau A, Louvel G, Godey B, Le Clech G, Jegoux F. Long-term functional and quality of life evaluation after treatment for advanced pharyngolaryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2014;36(11):1604-1610.

Nair S, Datta S, Thiagarajan S, Chakrabarti S, Nair D, Chaturvedi P. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in exclusive smokers, chewers, and those with no habits. *Indian J Cancer*. 2016;53(4):538-541.

Nakayama M, Laccourreye O, Holsinger FC, Okatomo M, Hayakawa K. Functional organ preservation for laryngeal cancer: past, present and future. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(3):155-160.

Nakayama M, Takahashi H, Yao K, Inagi K, Makoshi T, Nagai H, Okamoto M. Limited surgery for cancer of the larynx and hypopharynx: options and consequences. *Acta Otolaryngol*. 2002;547(Suppl):41-45.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*, version 1. 2012. Disponible en URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, Singer M, Teris DJ, Goffinet DR, Fu KK. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(5):1172-1180.

Ni XG, He S, Xu ZG, Gao L, Lu N, Yuan Z, Lai SQ, Zhang YM, Yi JL, Wang XL, Zhang L, Li XY, Wang GQ. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol*. 2011;125:288-296.

Nikolaou A, Markou K, Petridis D, Vlachtsis K, Nalbantian M, Daniilidis L. Factors influencing tumor relapse after laryngectomy. *B-ENT*. 2005;1:1-10.

Nowinska K, Ciesielska U, Podhorska-Okolów M, Dziegiel 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;26(3):539-547.

O'Neill CB, O'Neill JP, Atoria CL, Baxi SS, Henman MC, Ganly I, Elkin EB. Treatment complications and survival in advanced laryngeal cancer. A population-based analysis. *Laryngoscope*. 2014;124(12):2707-2713.

Palanca Sánchez I, Borrás Andrés JM. *Unidades asistenciales del área del cáncer Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid. 2013; 281 pp. Disponible en URL: https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Cancer_EyR.pdf

Papadas TA, Alexopoulos EC, Mallis A, Jelastopululu E, Mastronkolis NS, Goumas P. Survival after laryngectomy: a review of 133 patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(7):1095-1101.

Patel UA, Howell LK. Local response to chemoradiation in T4 larynx cancer with cartilage invasion. *Laryngoscope*. 2011;121(1):106-110.

Pawlina W. *Histología. Texto y Atlas*. Wolters Kluwer. 2015.

Peter F, Wittekindt C, Finkensieper M, Kiehntopf M, Guntinas-Lichius O. Prognostic impact of pretherapeutic laboratory values in head and neck cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(1):171-178.

Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Clayman GL, Fisher SG, Forastiere AA, Harrison LB, Lefebvre JL, Leupold N, List MA, O'Malley BO, Patel S, Posner MR, Schwartz MA, Wolf GT. American society of clinical oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3693-3704.

Piccirillo JF. Importance of comorbidity en head and neck cancer. *Laryngoscope*. 200;110(4):593-602.

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*. 2000;355:949-955.

Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patient. *Radither Oncol*. 2009;92:4-14.

Priestman Tj, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *Lancet* 1976;1:899-900.

Qadeer MA, Lopez R, Wood BG, Esclamado R, Strome M, Vaezi Mf. Does acid suppressive therapy reduce the risk of laryngeal cancer recurrence?. *Laryngoscope* 2005;115(10):1877-1881.

Quer M, Leon X, Orús C, Recher K, Gras JR. Analisis de 2,500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2001;52:201-205.

Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. Análisis de 2,500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2001;51:201-205.

Quer M, León X. Modalidades de preservación de órgano en carcinomas de laringe e hipofaringe. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007;58:476-482.

Quon A, Fischbein NJ, McDougall R, Le AT, Loo BW, Pinto H, Kaplan MJ. Clinical role of 18F-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2007;48(Suppl 1):58S-67S.

Quon A, Fischbein NJ, McDougall R, Le Q, Loo BW, Harlan P, Kaplan MJ. Clinical role of 18F-FDG PET/TC in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2007;48:58S-67S.

Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(7):847-851.

Ramroth H, Schoeps A, Rudolph E, Dyckhoff G, Plinkert P, Lippert B, Feist K, Delank KW, Scheuermann K, Baier G, Ott I, Chenouda S, Becher H, Dietz A. Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. *Oral Oncology*. 2011;47(12):1154-1158.

Redaelli de Zinis LO. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck*. 2002;24(10):913-920.

Rodilla E, García L, Merino C, Costa JA, González C, Pascual JM. Impact of metabolic síndrome in the control of blood pressure and dyslipemia. *Med Clin*. 2004.;123(16):601-605.

Rodrigo JP, López F, Llorente JL, Álvarez-Marcos C, Suárez C. Resultados de la laringectomía total en carcinoma localmente avanzado de laringe en la era de la organopreservación. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;66(3):132-138.

Roshental D, Mohamen AS, Weber RS, Garden AS, Sevak PR, Kies MS, Morrison WH, Lewin JS, El-

- Naggar AK, Ginsberg LE, Kocak-Uzel E, Ang KK, Fuller CD. Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for T4 squamous cell carcinoma of the larynx: a three decades survey. *Cancer*. 2015 May 15;121(10):1608-1619.
- Rudert HH, Werner JA, Hoft S. Transoral carbon dioxide laser resection of supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhino Laryngol*. 199;108(9):819-827.
- Ryu IS, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Impact of 18F-FDG PET/TC staging on management and prognostic stratification in head and neck squamous cell carcinoma: A prospective observational study. *Eur J Cancer*. 2016;63:88-96.
- Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patient with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1449-1457.
- Sanabria A, Silver CE, Olsen KD, Medina JE, Hamoir M, Paleri V, Mondin V, Rinaldo A, Rodrigo JP, Suarez C, Boedeker CC, Hinni ML, Kowalski LP, Teymoorthash A, Werner JA, Takes RP, Ferlito A. Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma?. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;27(12):3111-3119.
- Schantz SP, Zhang ZF, Spitz MS, Sun M, HsuTC. Genetic susceptibility to head and neck cancer: interaction between nutrition and mutagen sensitivity. *Laryngoscope*. 1997;107:765-781.
- Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: The Functional Living Index-Cancer: Development and validation. *J Clin Oncol*. 1984;2:472-483.
- Scöder H, Fury M, Lee N, Kraus D. PET monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *J Nucl Med*. 2009;50(1):74S-88S.
- Scola B, Fernández M, Martínez T, Vega SF. Recidivas, metástasis y segundo primarios en el cáncer de laringe. Incidencia e implicación en la supervivencia en cáncer de laringe. *XVI Congreso Nacional de la SEORL*. 1996;319-324.
- Scott N, Fayers P, Aaronson N, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen M, Sprangers M. *EORTC QLQ-C30 References values: This manual presents data for the QLQ C-30 based upon data provided by EORTC Quality of life study group members and other users of the QLQC-30*. 2008. Disponible en URL: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference_values_manual2008.pdf
- Second Expert Report. *Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective*. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. 2007.
- Seijas-Tamayo R, Fernández-Mateos J, Adansa JC, Mesía R, Pastor M, Prez-Ruiz E, Vázquez S, Salvador C, Rueda A, Taberna M, Martínez-Trufero J, Bonfil T, Vázquez S, Pollán M, del Barco E, Cruz-Hernández J. Epidemiological characteristics of a Spanish cohort of patients diagnosed with squamous cell carcinoma of head and neck: distribution of risk factors by tumor location. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(11):114-122.
- Semczuk B, Olszewski E, Szmeja Z, Janczewski G. 20 years of joint research on the carcinoma of the larynx conducted by teams from clinics in Crakow, Poznan, Warsaw and Lublin. *Otolaryngol Pol*. 2001;55(2):135-137.
- Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1402-1410.
- Shah JP, Patel S, Singh B. *Head and neck surgery and oncology*. Elsevier Mosby, New York, 2012.
- Shanmugaratnam K, Sobin L. The World Health Organisation Histologic Classification of tumors of the upper respiratory tract and ear: a commentary of the second edition. *Cancer* 1993;71:2689-2697.
- Shivappa N, Hébert JR, Rosato V, Serraino D, La Vecchia C. Inflammatory potential of diet and risk of

- laryngeal cancer in a case-control study from Italy. *Cancer Causes Control*. 2016;27(8):1027-1034.
- Singh B, Bhaya M, Zimble M, Stern J, Roland JT, Rosenfeld RM, Har-El G, Lucente FE. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 1998;20(1):1-7.
- Sisson GA, Bytell DE, Edison BD, Yeh S. Transsternal radical neck dissection for control of stomal recurrences-end results. *Laryngoscope* 1975. 85(9):1504-1510.
- Slevin F, Ermis E, Vaidyanathan S, Sen M, Scarsbrook AF, Prestwich R. Accuracy of 18-Fluorine-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography response assessment following (chemo) radiotherapy for locally advanced laryngeal/hypopharyngeal carcinoma. *Clin Med Insights Oncol*. 2017;11:1-9.
- Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, Perez CA. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2001;111(6):1079-87.
- Spector JG, Sessions DG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of stage IV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1438-1446.
- Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, chestenman E, Levi J, Shepherd R, Battista Rn, Catchlove BR. Measuring the quality of the life of cancer patients. *J Chronic Dis*. 1981;34(12):585-597.
- Steuer CE, El-Daeiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:31-50.
- Strojan P, Haigentz M Jr, Branford CR, Wolf GT, Langendijk JA, Rinaldo A, Eisbruch A, Mendenhall WM, Forastiere AA, Takes RP, Ferlito A. Chemoradiotherapy vs. Total laryngectomy for primary treatment of advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 20013;49:283-286.
- Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol*. 2005;32(Suppl 1):S59-66.
- Tamarit JM, Carrasco M, Estellés E, Fernández S. Carcinomas supraglóticos y glóticos. Estudio de la incidencia en los últimos 31 años. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007;58(10):449-453.
- Tateya I, Morita S, Muto M, Miyamoto S, Hayashi T, Funakoshi M, Aoyama I, Hirano S, Kitamura M, Ishikawa S, Kishimoto Y, Morita M, Mahattanasakul P, Morita S, Ito J. Magnifying endoscope with NBI to predict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1124-1129.
- Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:964-971.
- Thankappan K. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx. A systematic review. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(4):397-401.
- The American Cancer Society. *Cancer fact and figures*. 2017. Disponible en URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>
- The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with laryngeal cancer. *N Eng J Med*. 1991;324(24):1685-1690.
- Thompson LD. Laryngeal Dysplasia, squamous Cell Carcinoma, and Variants. *Surg Pathol Clin*. 2017;10(1):15-33.
- Torrente MC, Ampuero S, Abud M, Ojeda JM. Molecular detection and typing of human papillomavirus in laryngeal carcinoma specimens. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(8):888-893.

- Trigg DJ, Lait M, Wenig BL. Influence of tobacco and alcohol on the stage of laryngeal cancer at diagnosis. *Laryngoscope*. 2000;110:408-411.
- Tucker HM. *The Larynx*. Thieme Medical Publishers, 1987.
- Tutar H, Aydil U, Ekinci O, Bakkal FK, Tutar VB, Kizil Y, Ugur MB. The basaloid variant of squamous cell carcinoma of the larynx. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(3):245-250.
- Varghese BT, Sebastian P, Mathew A. Treatment outcome in patients undergoing Surgery for carcinoma larynx and hypopharynx: a follow-up study. *Acta Oto-laringologica*. 2009;129(12):1480-1485.
- Vilaseca I, Bernal-Sprekelsen M. Tratamiento de los tumores laríngeos localmente avanzados mediante microcirugía transoral láser. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013;64(2):140-149.
- Watanabe A, Tanaguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1017-1023.
- Watson RF, Chernock Rd, Wang X, Liu W, Luo Y, Wang H, El-Mofty SK, Lewis JS Jr. Spindle cell carcinomas of the head and neck rarely harbor transcriptionally-active human papillomavirus. *Head Neck Pathol*. 2013;7(3):250-257.
- Wellenstein D, Witt J, Schutte HW, Honings J, Van den Hoogen FJA, Marres HAM, Takes RP, van den Broek GB. Safety of flexible endoscopic biopsy of the pharynx and larynx under topical anesthesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:3471-3476.
- Wittekindt C, Wuerdemann N, Gattenlöhner S, Brobeil A, Wierzbicka M, Wagner S, Klubmann JP. The role of high-risk human papillomavirus infections in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:3837-3842.
- Yamazaki K, Saitoh M, Notani K, Tei K, Totsuka Y, Takinami S, Kanegae K, Inubushi M, Tamaki N, Kitagawa Y. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med*. 2008;22(3):177-184.
- Yang Y, Liu J, Song F, Zhang S. The clinical diagnostic value of target biopsy using narrow-band imaging endoscopy and accurate laryngeal carcinoma pathologic specimen acquisition. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(1):38-45.
- Yu GP, Zhang ZF, Hsu TC, Spitz MR, Schantz SP. Family history of cancer, mutagen sensitivity, and increased risk of head and neck cancer. *Cancer Lett*. 199;146:93-101.
- Yuen AP, Wei WI, Ho CM. Results of surgical salvage for radiation failures of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112(3):405-409.
- Zaoui K, Doll J, Stiebi P, Federspil P, Plinkert PK, Hess J. [Diabetes mellitus as a prognostic marker in oropharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma]. *HNO*. 2016;64(7):479-486.
- Zbaren P, Becker M, Lang H. Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(Suppl 1):S117-S122.
- Zhan B, Xu ZG, Tang PZ. Elective lateral neck dissection for laryngeal cancer in the clinically negative neck. *J Surg Oncol*. 2006;93(6):464-467.
- Zhang D, Zhou J, Chen B, Zhou L, Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx. A meta-analysis. *Acta Otorinolaryngol*. 2014;134(10):982-989.
- Zou JJ, Tao ZZ, Chen C, Chen C, Hu ZW, Xu YX, Zheng AY, Guo Y. Characteristics of cigarette smoking without alcohol consumption and laryngeal cancer: overall and time-risk relation. A meta-analysis of observational studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1617-1631.

1. Certificado CEICA

 GOBIERNO DE ARAGÓN <small>Departamento de Sanidad</small>	Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos C.P. - C.I. PI16/0240 28 de septiembre de 2016
--	--

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 28/09/2016, Acta Nº 16/2016 ha evaluado la propuesta del Trabajo de Tesis Doctoral:

Título: ANÁLISIS DE RESULTADOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE LARINGE LOCALMENTE AVANZADO TRATADOS EN EL HCU LOZANO BLESA. COMPARATIVA DE CALIDAD DE VIDA POSTRATAMIENTO CON PROTOCOLO DE CONSERVACIÓN DE ÓRGANO vs CIRUGÍA.

Alumna: PAMELA ELLYETTE BENÍTEZ ALONSO
Directores: HECTOR VALLES VARELA e IGNACIO DE BLAS GIRAL

Centro de realización: HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: septiembre/2016

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.
- Se considera adecuada su realización con el consentimiento verbal de los participantes.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD 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, a 28 de septiembre de 2016


María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Tel. 976 71 48 57 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico mgonzalezh.ceic@aragon.es

Página 1 de 1

2. Cuestionario EORTC QLQ-C30 (versión 3)

SPANISH



EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo sensación de "falta de aire" o dificultad para respirar?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñado/a?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

3. Cuestionario EORTC QLQ - H&N35 para hombres

SPANISH ♂



EORTC QLQ - H&N35

Los pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor responda rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Ha tenido alguna molestia en su boca ?	1	2	3	4
32. ¿Ha sentido dolor en su mandíbula ?	1	2	3	4
33. ¿Ha tenido su boca irritada ?	1	2	3	4
34. ¿Ha tenido un dolor fuerte en la garganta ?	1	2	3	4
35. ¿Ha tenido problemas al tragar líquidos ?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido problemas al tragar alimentos en puré ?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido problemas al tragar alimentos sólidos ?	1	2	3	4
38. ¿Se ha atragantado cuando tragaba ?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido problemas con sus dientes ?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido problemas al abrir mucho su boca ?	1	2	3	4
41. ¿Ha tenido la boca seca ?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido la saliva pegajosa ?	1	2	3	4
43. ¿Ha tenido problemas con su sentido del olfato ?	1	2	3	4
44. ¿Ha tenido problemas con su sentido del gusto ?	1	2	3	4
45. ¿Ha tosido ?	1	2	3	4
46. ¿Ha estado ronco ?	1	2	3	4
47. ¿Se ha sentido enfermo ?	1	2	3	4
48. ¿Se le ha hecho molesto su aspecto ?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
49. ¿Ha tenido dificultad al comer ?	1	2	3	4
50. ¿Ha tenido dificultad al comer delante de su familia?	1	2	3	4
51. ¿Ha tenido dificultad al comer delante de otras personas ?	1	2	3	4
52. ¿Ha tenido dificultad al disfrutar de sus comidas ?	1	2	3	4
53. ¿Ha tenido dificultad al hablar con otras personas ?	1	2	3	4
54. ¿Ha tenido dificultad al hablar por teléfono ?	1	2	3	4
55. ¿Ha tenido dificultad al relacionarse con su familia?	1	2	3	4
56. ¿Ha tenido dificultad al relacionarse con sus amigos?	1	2	3	4
57. ¿Ha tenido dificultad al salir en público ?	1	2	3	4
58. ¿Ha tenido dificultad al tener contacto físico con su familia o amigos ?	1	2	3	4
59. ¿Ha sentido menos interés en el sexo ?	1	2	3	4
60. ¿Ha disfrutado menos con el sexo ?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	No	Si
61. ¿Ha tomado medicinas para el dolor ?	1	2
62. ¿Ha tomado algún suplemento nutritivo (excluyendo vitaminas) ?	1	2
63. ¿Ha utilizado un tubo de alimentación ?	1	2
64. ¿Ha perdido peso ?	1	2
65. ¿Ha ganado peso ?	1	2

4. Cuestionario EORTC QLQ - H&N35 para mujeres

SPANISH ♀



EORTC QLQ - H&N35

Los pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor responda rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Ha tenido alguna molestia en su boca ?	1	2	3	4
32. ¿Ha sentido dolor en su mandíbula ?	1	2	3	4
33. ¿Ha tenido su boca irritada ?	1	2	3	4
34. ¿Ha tenido un dolor fuerte en la garganta ?	1	2	3	4
35. ¿Ha tenido problemas al tragar líquidos ?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido problemas al tragar alimentos en puré ?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido problemas al tragar alimentos sólidos ?	1	2	3	4
38. ¿Se ha atragantado cuando tragaba ?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido problemas con sus dientes ?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido problemas al abrir mucho su boca ?	1	2	3	4
41. ¿Ha tenido la boca seca ?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido la saliva pegajosa ?	1	2	3	4
43. ¿Ha tenido problemas con su sentido del olfato ?	1	2	3	4
44. ¿Ha tenido problemas con su sentido del gusto ?	1	2	3	4
45. ¿Ha tosido ?	1	2	3	4
46. ¿Ha estado ronca ?	1	2	3	4
47. ¿Se ha sentido enferma ?	1	2	3	4
48. ¿Se le ha hecho molesto su aspecto ?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
49. ¿Ha tenido dificultad al comer ?	1	2	3	4
50. ¿Ha tenido dificultad al comer delante de su familia?	1	2	3	4
51. ¿Ha tenido dificultad al comer delante de otras personas ?	1	2	3	4
52. ¿Ha tenido dificultad al disfrutar de sus comidas ?	1	2	3	4
53. ¿Ha tenido dificultad al hablar con otras personas ?	1	2	3	4
54. ¿Ha tenido dificultad al hablar por teléfono ?	1	2	3	4
55. ¿Ha tenido dificultad al relacionarse con su familia?	1	2	3	4
56. ¿Ha tenido dificultad al relacionarse con sus amigos?	1	2	3	4
57. ¿Ha tenido dificultad al salir en público ?	1	2	3	4
58. ¿Ha tenido dificultad al tener contacto físico con su familia o amigos ?	1	2	3	4
59. ¿Ha sentido menos interés en el sexo ?	1	2	3	4
60. ¿Ha disfrutado menos con el sexo ?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	No	Si
61. ¿Ha tomado medicinas para el dolor ?	1	2
62. ¿Ha tomado algún suplemento nutritivo (excluyendo vitaminas) ?	1	2
63. ¿Ha utilizado un tubo de alimentación ?	1	2
64. ¿Ha perdido peso ?	1	2
65. ¿Ha ganado peso ?	1	2

