

**ESTUDIO DEL CANCER DE LARINGE E HIPOFARINGE EN  
LOS PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN DURANTE UN PERIODO  
DE 10 AÑOS (1998-2007)**

Sidarta Molina Martínez

Universitat Jaume I  
Programa de doctorado en Ciencias de la Salud  
Castellón, 2017



**ESTUDIO DEL CANCER DE LARINGE E HIPOFARINGE EN  
LOS PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN DURANTE UN PERIODO  
DE 10 AÑOS (1998-2007)**

**Tesis Doctoral**

Autora:

Sidarta Molina Martínez

Dirección:

Dra. Verónica Juan-Quilis

Dra. María Victoria Ibáñez Gual

Universitat Jaume I

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud

Castellón, 2017



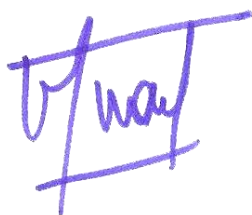
## CERTIFICACIÓN

Dra. VERÓNICA JUAN-QUILIS

Dra. MARÍA VICTORIA IBÁÑEZ GUAL

En nuestra condición de Directora y Codirectora de Tesis, certificamos que el trabajo científico realizado por la Licenciada en Medicina y Cirugía, Dña. Sidarta Molina Martínez, titulado "Estudio del cáncer de laringe e hipofaringe en los pacientes del Hospital General Universitario de Castellón durante un periodo de 10 años (1998-2007)" es original. Constituye el trabajo de investigación realizado bajo nuestra dirección y reúne la calidad y el rigor científico necesarios para ser defendido para obtener el Título de Doctor.

Castellón de la Plana, a ocho de junio de 2017.



Fdo.:

Dra. Verónica Juan-Quilis



Dra. María Victoria Ibáñez Gual



## AGRADECIMIENTOS

Es difícil entender la importancia de los agradecimientos de una tesis doctoral hasta que no se ha terminado. Es allí cuando comprendes cuánto tienes que agradecer a tanta gente. En pocas líneas intentaré resumir mis deseos de gratitud con todos aquellos que de alguna u otra forma han estado presentes en esta etapa, haciendo posible que hoy deje de ser un sueño para convertirse en una realidad.

A la Dra. Verónica Juan-Quilis y a la Dra. María Victoria Ibáñez Gual, directoras de mi tesis, por toda su ayuda, consejos, disponibilidad y colaboración para llevar a buen puerto este trabajo.

Me gustaría dar las gracias de una manera muy especial a todo el personal administrativo del Hospital General Universitario de Castellón por su gran ayuda durante el período de recolección y procesamiento de historias clínicas. Así mismo quiero agradecer a D. Juan Mila de la Roca por su colaboración en esta fase.

Al Profesor Henry Andrade por asesorarme y ayudarme con sus conocimientos y tiempo.

A mis padres, Alibech y Farnesio, por su cariño y por enseñarme a ser una persona de bien. A mí tía Nena por toda su colaboración y apoyo. A todos los que ocupan un lugar especial en mi vida y con quienes no he podido compartir tanto como me hubiera gustado durante la elaboración de este trabajo.

A mis amistades, que han sabido disculpar mis ausencias y siempre han tenido una palabra de ánimo.

A Juan, por su ayuda y por estar incondicionalmente a mi lado, en los buenos y malos momentos, animándome siempre a continuar.

A los pacientes que han participado en este estudio, sin los cuales no hubiese sido posible la realización de este trabajo y que permitieron, al abrirme las puertas de sus vidas, entender mucho mejor esta patología. A todos ellos mi más profundo respeto y reconocimiento.

A las personas que, aunque no aparecen aquí con nombres y apellidos, han estado presentes de alguna forma durante la elaboración de este trabajo y han hecho posible que hoy vea la luz.

A todos mi más sincero agradecimiento.





## ABREVIATURAS

- ADN: Acido Desoxirribonucleico
- AIIC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- CCC: Cáncer de cabeza y cuello
- CCECC: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
- CEC: Carcinoma escamocelular
- CHUA: Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
- CIS: Carcinoma in situ
- CLH: Cáncer de laringe e hipofaringe
- CLT: Cirugía láser transoral
- CMD: Comité multidisciplinar
- DE: Desviación estándar
- ECM: Esternocleidomastoideo
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- FDG: Fluorodeoxiglucosa
- IC: Intervalo de confianza
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- LIE: Lesión intraepitelial escamosa
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PET-TAC: Tomografía por emisión de positrones
- QT: Quimioterapia
- RFCE: Receptor del factor de crecimiento epidérmico
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- RR: Riesgo relativo
- RT: Radioterapia
- TAC: Tomografía axial computarizada
- TAE: Tasa ajustada por edad
- UICC: Unión Internacional contra el Cáncer
- VADS: Vías aerodigestivas superiores
- VPH: Virus del Papiloma Humano

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1.</b>	<b>Planteamiento del problema de investigación</b>	<b>1</b>
<b>1.2.</b>	<b>Bases teóricas</b>	<b>4</b>
1.2.1.	Anatomía y generalidades acerca de la laringe e hipofaringe	4
1.2.2.	Drenaje linfático de la laringe e hipofaringe	8
1.2.3.	El cáncer de laringe e hipofaringe	9
1.2.3.1.	Epidemiología	9
1.2.3.2.	Histopatología	14
1.2.3.3.	Signos y síntomas	20
1.2.3.4.	Diagnóstico	21
1.2.3.5.	Crecimiento y diseminación	27
1.2.3.6.	Estadificación	30
1.2.3.7.	Tratamiento	35
1.2.3.7.1.	Generalidades y conceptos acerca del tratamiento	35
1.2.3.7.2.	Tratamiento según estadios	43
1.2.3.8.	Pronóstico	51
<b>1.3.</b>	<b>Antecedentes de la investigación</b>	<b>52</b>
<b>1.4.</b>	<b>Objetivos de la investigación</b>	<b>57</b>
1.4.1.	Objetivo general	57
1.4.2.	Objetivos específicos	58
<b>1.5.</b>	<b>Justificación y propósito</b>	<b>59</b>

<b>2.</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	<b>60</b>
<b>2.1.</b>	<b>Población de referencia y de estudio</b>	<b>60</b>
<b>2.2.</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>61</b>
<b>2.3.</b>	<b>Muestra</b>	<b>61</b>
<b>2.4.</b>	<b>VARIABLES DE ESTUDIO</b>	<b>62</b>
<b>2.5.</b>	<b>Análisis estadístico</b>	<b>68</b>
<b>2.6.</b>	<b>Limitaciones y perspectivas de la investigación</b>	<b>69</b>
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>71</b>
<b>3.1.</b>	<b>Ocurrencia</b>	<b>71</b>
<b>3.2.</b>	<b>Análisis de las características demográficas de los pacientes</b>	<b>74</b>
<b>3.3.</b>	<b>Análisis de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes</b>	<b>74</b>
<b>3.4.</b>	<b>Análisis de las características del tumor</b>	<b>84</b>
<b>3.5.</b>	<b>Análisis sobre el tratamiento realizado</b>	<b>89</b>
<b>3.6.</b>	<b>Análisis de resultados terapéuticos</b>	<b>93</b>
<b>3.7.</b>	<b>Análisis de supervivencia</b>	<b>98</b>
<b>3.8.</b>	<b>Estimación del riesgo relativo</b>	<b>119</b>
<b>4.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>122</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>145</b>
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>147</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Planteamiento del problema de investigación

En la población general, el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio aunque en el sexo masculino es, desde el año 2000, la primera causa de muerte. Para el año 2012, tres de cada 10 defunciones en hombres y dos de cada 10 en mujeres fueron a causa del cáncer (1).

Desde el año 2005 los tumores son la primera causa de muerte en hombres en la población española y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres (2). En el año 2006 el cáncer produjo más de 98.000 defunciones en España; tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres murieron por cáncer.

El cáncer de cabeza y cuello abarca un grupo de neoplasias relacionadas que surgen en la cavidad oral, faringe y laringe, siendo el sexto en frecuencia a nivel mundial (3).

Más de medio millón de casos de cáncer de cabeza y cuello (CCC) ocurren cada año y es una causa importante de morbilidad y mortalidad (4), con alrededor de 300.000 muertes por año (5). En cuanto al cáncer de laringe, Europa es el continente más afectado, siendo más frecuente en los países mediterráneos (Francia y España) (3), representando el 3% de los cánceres en el varón (0,2% de los femeninos). En la inmensa mayoría de los casos aparece en varones, casi siempre en época media de la vida (6). La incidencia es hasta 20 por cada 100.000 hombres en Europa latina, mientras que en Norte América, por ejemplo, es de 8,5 por cada 100.000 habitantes, existiendo focos de incidencia media en India (14 de cada 100.000 hombres en Bombay).

En 1990 España era el tercer país en incidencia de cáncer de laringe (estando Francia en primer lugar e Italia en segundo) (1). En general, las tasas más altas se registraron en Europa occidental y meridional. La incidencia en las mujeres fue mucho menor, con una proporción de sexos de 16,5. En contraste con los varones, las zonas de alto riesgo para las mujeres fueron Irlanda (1,3), Dinamarca (1,0), Bélgica (0,9) y Reino Unido (0,8).

Como explica López-Abente et al (7) respecto a la incidencia de cáncer en general en los países de nuestro entorno, en hombres España presenta unas tasas ajustadas superiores a las del promedio de la Unión Europea, ocupando el quinto lugar. Sin embargo, en mujeres España muestra, junto con Grecia, las tasas de incidencia más bajas. La alta incidencia de cáncer de laringe en España (primer lugar) en hombres es un fenómeno bien conocido.

Tal como exponen R.J. Black et al (1), las estadísticas de mortalidad son los indicadores tradicionales de la importancia relativa del cáncer en comparación con otras enfermedades potencialmente mortales y la frecuencia de determinadas formas de cáncer a nivel de la población. Esto era aceptable cuando un diagnóstico de cáncer era casi invariablemente seguido por la muerte por esta enfermedad. Sin embargo, la mejoría en la supervivencia del paciente para algunas formas de cáncer ha conducido a una divergencia de las tasas de incidencia y mortalidad, además del aumento del riesgo de cánceres primarios múltiples. En estas circunstancias, la mortalidad puede no ser un indicador confiable de la incidencia del cáncer. La información sobre la incidencia del cáncer y los registros poblacionales son fundamentales para evaluar el papel de los factores etiológicos que determinan el riesgo, para establecer las prioridades en las medidas preventivas y diagnóstico

precoz y para la gestión de los servicios de salud, para los cuales es más relevante el número de pacientes con cáncer que el de fallecidos.

Los registros pueden ser, indirectamente, un sistema de vigilancia, pues la información que proporcionan facilita datos para evaluar fenómenos de exposiciones ambientales.

La evolución de la mortalidad por cáncer puede estar produciendo una falsa tranquilidad sobre estas enfermedades mientras se observa que la evolución de la incidencia es de continuo incremento.

Con respecto a España, solo en ciertas Comunidades Autónomas existe registro sobre el cáncer (7). Con la creación de un sistema de registro de todos los casos nuevos se puede tener un conocimiento fidedigno de la incidencia en una población determinada. Esto es especialmente relevante en algunas áreas geográficas las cuales, por su singular situación ambiental, deberían tener un control estrecho de los patrones, evolución e incidencia del cáncer.

En el año 2003 existían registros de cáncer poblacionales en Cantabria, País Vasco, Navarra, Zaragoza, Girona, Tarragona, Mallorca, Albacete, Cuenca, Murcia, Granada, Islas Canarias, Asturias y La Rioja.

Para el año 2014 la Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN) había agregado a los anteriormente nombrados los registros poblacionales de cáncer de Castellón y Ciudad Real (8). Existen proyectos de creación de registros en otras comunidades autónomas y ampliación de los existentes, además de algunos registros monográficos (7).

En vista de lo expuesto, conociendo la alta incidencia de cáncer de laringe e hipofaringe en España y teniendo en cuenta que el Hospital General Universitario de Castellón es el hospital de referencia de la provincia, se decidió hacer una



revisión profunda en lo relativo al cáncer de laringe e hipofaringe en los pacientes tratados en este hospital durante un periodo de 10 años (1998-2007), que dará información acerca de su incidencia, evolución en el transcurso de los años, los aspectos epidemiológicos, métodos diagnósticos y formas de tratamiento de estas patologías, pudiendo entre otras cosas, diseñar estrategias para incidir en los factores de riesgo. Además se podrá contar en adelante con una estadística hasta ahora inexistente, la cual se puede agregar a la de otras localidades.

## **1.2 Bases teóricas**

### 1.2.1 Anatomía y generalidades acerca de la laringe e hipofaringe

#### La laringe

La laringe es un órgano impar, simétrico, situado en la parte media y anterior del cuello, debajo del hueso hioides y la lengua, delante de la faringe con la cual comunica por arriba y por debajo se continúa con la tráquea (9). Es una parte altamente diferenciada de la vía aérea; además de dar paso al aire respirado es el órgano esencial de la fonación. Está formada por un esqueleto cartilaginoso unido entre sí mediante un sistema de articulaciones, ligamentos y membranas, entre los cuales se extienden unos pliegues membranosos. Estos cartílagos se movilizan unos con relación a otros mediante músculos.

La laringe es un conducto dispuesto como una cavidad, limitada por paredes cuyo revestimiento mucoso disimula los elementos cartilaginosos y musculares. Esta mucosa recubre toda la superficie interna y tiene continuidad con la faringe superiormente y con la tráquea inferiormente. Debe destacarse que en ningún punto

la mucosa se halla en contacto con el cartílago tiroideo del cual está separada por los ligamentos y los músculos que forman la unión tiroaritenoepiglótica (9, 10).

La unión de la laringe con los órganos vecinos se realiza mediante la membrana tirohioidea y los ligamentos tirohioideos laterales y el ligamento hioepiglótico, los ligamentos glosopiglóticos y el ligamento cricotraqueal.

Los cartílagos de la laringe son normalmente once: cricoides, tiroides y epiglótico (impares y medios); aritenoides, corniculados, cuneiformes y sesamoideos anteriores (pares o laterales).

El tejido cartilaginoso cuenta con una mala vascularización, y se defiende mal contra la infección. Las lesiones masivas del cartílago se suelen asociar a condritis, lo que explica en parte su relativa radiorresistencia (11).

El cartílago tiroides protege la estructura laríngea y sirve de anclaje a los ligamentos tiroaritenoides, y en especial a los ligamentos vocales en la comisura anterior. En este punto no hay pericondrio interno, lo que explica la precocidad de la afectación cartilaginosa en los tumores de la comisura anterior, algo que debe tenerse en cuenta a la hora de hacer la elección terapéutica.

El cartílago cricoides es la única porción circular de la arquitectura laríngea. Este asegura el calibre de la vía respiratoria y debe ser conservada en las técnicas de laringectomía parcial.

La cavidad laríngea se halla estrechada en su parte media por pliegues: pliegue vestibular más superiormente (bandas ventriculares o cuerdas vocales falsas) y pliegue vocal (cuerdas vocales) inferiormente; entre ellas se interpone el ventrículo laríngeo. Cuando las cuerdas vocales vibran por la acción del aire expirado, producen el sonido laríngeo.

Los pliegues vocales dividen a la laringe en tres regiones bien delimitadas:

- Área superior o vestíbulo laríngeo (supraglotis), superior a las cuerdas vocales, que incluye la epiglotis, pliegues ariepiglóticos, aritenoides, bandas ventriculares y los ventrículos laríngeos.
- Área media (glotis), incluye las cuerdas vocales además de la comisura anterior y la comisura posterior.
- Área inferior (subglotis), que se extiende desde 10 mm por debajo de las cuerdas vocales verdaderas hasta el borde inferior del cartílago cricoides.

La irrigación de la laringe está dada por las arterias laríngeas superior e inferior y la rama cricoaritenoides; las venas siguen el trayecto de las arterias correspondientes.

La inervación de la laringe procede de los nervios laríngeos superiores y de los nervios recurrentes laríngeos.

### La hipofaringe

La faringe es un conjunto musculomembranoso que se extiende verticalmente desde la base del cráneo hasta el borde inferior de la sexta vértebra cervical. Es una especie de vestíbulo que comunica por una parte la cavidad bucal con el esófago y por otra las cavidades nasales con la laringe. Tiene continuidad inferiormente con el esófago (10).

La cavidad faríngea se divide en parte superior o nasal (rinofaringe), parte media, oral o bucal (orofaringe) y parte inferior o laríngea (laringofaringe o hipofaringe).

La hipofaringe es ancha superiormente y progresivamente se estrecha hacia el nivel del músculo cricofaríngeo. Se encuentra detrás de la laringe y la rodea parcialmente a ambos lados, comenzando desde un plano del borde superior del hueso hioides (o piso de la vallécula) hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Se continúa

con la orofaringe por arriba y con el esófago cervical por debajo a través del esfínter cricofaríngeo. Esta región se conoce como la unión faringoesofágica o postcricoidea (9, 12-14). La hipofaringe tiene tres componentes: senos piriformes derecho e izquierdo, área postcricoidea y paredes faríngeas laterales y posterior.

El hiato laríngeo o aditus laríngeo es el orificio de entrada a la vía respiratoria. A los laterales se extienden los senos piriformes, como depresiones en la mucosa que alojan entre ambos la lámina tiroidea. Cada seno piriforme tiene la forma de una pirámide invertida con el ápex apuntando hacia el límite inferior del cartílago cricoides. El borde superior corresponde al pliegue faringo-epiglótico. Cada seno tiene tres paredes: medial, lateral y anterior. El área postcricoidea forma la pared anterior de la hipofaringe y conecta los dos senos piriformes. La pared faríngea lateral se confunde con el seno piriforme. La pared faríngea posterior se extiende desde el nivel de la superficie superior del hueso hioides hasta el borde inferior del cartílago cricoides.

El seno piriforme es el sitio más común para el cáncer hipofaríngeo (65-75%); puede extenderse a la subglotis, articulación cricoaritenoides del músculo (fijación de la cuerda vocal), cartílago tiroideo o región postcricoidea. 75% da metástasis regional.

Los cánceres hipofaríngeos reciben su nombre a menudo dependiendo de su localización, incluyendo cáncer de seno piriforme, de pared faríngea posterior o de faringe postcricoidea.

La irrigación está dada por la arteria faríngea inferior. Las venas forman un plexo el cual drena al plexo pterigoideo, que va a las venas faríngeas, drenando a la yugular interna (15).

### 1.2.2 Drenaje linfático de la laringe e hipofaringe

De acuerdo con el trabajo de Pressman et al (16) que inyectaron colorantes e isótopos radiactivos en diferentes sitios dentro de la laringe para demostrar los compartimentos submucosos de la laringe y su drenaje linfático, hay dos sistemas de drenaje: un sistema superficial intramucoso que forma una red de interconexión que se extiende por toda la superficie de la mucosa sin limitación al lado, y, por otro lado, un sistema submucoso profundo que forma una red independiente sin comunicaciones entre los lados derecho e izquierdo. El drenaje en los ganglios linfáticos cervicales es esencialmente ipsilateral. Sin embargo, si el flujo eferente hacia el lado ipsilateral está obstruido (como podría ser por la afectación metastásica), entonces el flujo contralateral puede ocurrir.

El área supraglótica drena a una rica red linfática que se encuentra entrecruzada, razón por la cual existe una alta frecuencia de metástasis ganglionar bilateral (6). Después de penetrar el espacio preepiglótico y la membrana tiroidea, el drenaje linfático inicialmente se dirige a los ganglios yugulodigástricos y yugulares medios (niveles II y III respectivamente) (11). Del 25 al 50 % de los pacientes con cáncer supraglótico presentan metástasis cervicales.

Las cuerdas vocales verdaderas están desprovistas de vasos linfáticos; como resultado, el cáncer glótico limitado a las cuerdas verdaderas rara vez se manifiesta con afectación linfática. Sin embargo, la extensión supra o infraglótica puede llevar a la afectación linfática; si un carcinoma glótico se extiende más de un centímetro por debajo, los ganglios linfáticos paratraqueales están en riesgo de metástasis. Los cánceres subglóticos primarios, que son muy raros, drenan a través de las membranas cricotiroideas y cricotraqueales a los ganglios pretraqueales, paratraqueales o recurrentes, y, con poca frecuencia, a los ganglios linfáticos

yugular medio e inferior (niveles III y IV) y a los ganglios mediastínicos (13, 17).

La hipofaringe está ricamente provista con linfáticos. El drenaje principal se encuentra a lo largo de la cadena yugular (niveles II, III y IV), ganglios linfáticos retrofaríngeos y el nodo de Rouvière en la base del cráneo (13).

El sitio del tumor primario dentro de la laringe es un factor importante que afecta a la frecuencia y al patrón de metástasis ganglionares al cuello. Excepto en el plano glótico, cuya red de drenaje linfático es escasa, los demás niveles laríngeos presentan una profusa vascularización y drenaje, lo que explica la frecuencia de las afectaciones ganglionares de estos cánceres (11, 18).

Ogura (19) encontró que en los cánceres laríngeos e hipofaríngeos puede haber ganglios positivos en todos los triángulos del cuello excepto en el triángulo submentoniano (nivel IA).

### 1.2.3 El cáncer de laringe e hipofaringe

#### 1.2.3.1 Epidemiología

A la mucosa que recubre las diferentes estructuras del área de cabeza y cuello se le conoce como mucosa de vías aerodigestivas superiores (VADS); en ella se origina 85 % de los cánceres de la región, 90 % de los cuales son carcinomas epidermoides. La parte digestiva de las VADS está formada por la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, esfínter esofágico superior, esófago cervical, conductos excretores de glándulas salivales y oído medio, y la parte respiratoria está formada por las fosas nasales, senos paranasales, nasofaringe, laringe y tráquea (8).

La etiología de los cánceres epidermoides es similar en la mayoría de los subsitios anatómicos (14). Se denominan carcinomas hipofaríngeos a aquellos tumores de un subsitio del tracto aerodigestivo superior y, como la mayoría de las otras designaciones de subsitios, la distinción es anatómica más que fisiopatológica dentro del grupo de neoplasias de cabeza y cuello. Embriológicamente, la laringe se introduce en la hipofaringe anteriormente y, por lo tanto, se considera una estructura separada, aunque esta separación es aparente pues la continuidad de un tumor que asienta en cualquier parte de la hipofaringe se extiende no solamente dentro de estos límites, sino que invade rápidamente elementos vecinos como la laringe, la faringe y esófago cervical (20).

El cáncer de hipofarínge está relacionado anatómicamente con la laringe y está expuesto a factores de riesgo similares; la incidencia de estos dos cánceres puede estudiarse conjuntamente debido a la proximidad anatómica y las similitudes en la exposición a factores de riesgo (21).

Alrededor del mundo, los cánceres de cabeza y cuello presentan grandes diferencias en la frecuencia de presentación y sitio de origen (22).

El cáncer de laringe es más frecuente en Brasil (Sao Paulo), Italia (Varese) y España (región Vasca). Los cánceres de la hipofaringe tienen la mayor frecuencia en Calvados y Bajo Rin (Francia) y después en Bombay (India). Francia ocupa también uno de los primeros lugares en frecuencia de asociación laringe-hipofaringe, con tasa estimada de ocho por 100 mil habitantes, seguida por Eslovaquia, España y Portugal (23).

Según los datos suministrados por la AIIC (24), para el año 2012 la incidencia de casos de cáncer a nivel mundial (todos los cánceres excepto cáncer de piel no melanoma) fue de 14.067.894, la tasa ajustada por edad (TAE) 182 y el riesgo acumulado 18,51. Para los cánceres de laringe e hipofaringe la incidencia a nivel mundial correspondió a 228.570, con TAE de 3.5 y riesgo acumulado de 0,51. En Europa, el número de casos fue 60.015, con TAE de 5.0 y riesgo acumulado de 0.58, mientras que en España hubo un total de 4020 casos, con una TAE de 5.2 y riesgo acumulado de 0.65. <sup>1</sup>

Los cánceres de laringe e hipofaringe son infrecuentes antes de los 40 años. La mortalidad por cáncer tanto de laringe como de hipofaringe tiene una tendencia neta a disminuir desde finales de la década de 1970; sin embargo, se ha observado que su incidencia aumenta en forma progresiva en los adultos jóvenes y en las mujeres, sobre todo en las áreas urbanas (25).

El incremento en el hábito tabáquico de la mujer desde fines de los años sesenta ha hecho que la proporción hombre: mujer cambie de 6:1 a 4:1 en todos los cánceres de VADS. Existen informes de una leve disminución de la tasa de cáncer de cabeza y cuello en el hombre y aumento en las mujeres (14, 23, 26). En las mujeres españolas, durante el período comprendido entre los años 1997 y 2006, la mortalidad por cáncer en general disminuyó significativamente un promedio de 1% al año, pero la mortalidad por cáncer de pulmón y por otros tipos de cáncer vinculados al consumo de tabaco aumentó significativamente (0.4% y 0.8% para el cáncer de cavidad bucal y faringe, y laringe, respectivamente) (2).

---

<sup>1</sup> Estos datos fueron obtenidos a partir de la mortalidad estimada para 2012. En cuanto a las cifras correspondientes a España, se estimaron utilizando un conjunto de tasas de incidencia provenientes de datos de 12 registros de cáncer españoles (que abarcan el 21% de la población) durante el período 2006-2007. Tomando en cuenta la fuente y métodos utilizados, corresponden a *Datos de alta calidad regional* (cobertura entre 10% y 50%). Fuente: AICC (24).



Tanto el cáncer de laringe como el de hipofaringe se relacionan de forma directa con el tabaquismo crónico (agente cancerígeno esencial) y a menudo se asocia con el consumo excesivo de alcohol, siendo estos los principales factores de riesgo (3). Algunos consideran que la asociación de ambos (tabaco y alcohol) se observa con tal frecuencia, que no sería lógico considerarlos separadamente, aun cuando el papel de cada uno de ellos es diferente (27). Más del 90% de los pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe ha estado expuesto a la influencia de estos factores. El efecto del tabaco es similar para todos los sitios y el riesgo asociado con haber fumado alguna vez está en el orden de 10 (28). Los riesgos de beber alcohol dependen del sitio. El uso de tabaco negro en vez de rubio confiere un riesgo dos veces mayor, lo que puede ser relevante para las altas tasas observadas en los países del sur de Europa donde el uso del tabaco negro es común (29). Los fumadores de tabaco oscuro tienen riesgo 59 veces mayor de padecer cáncer de VADS que los no fumadores; los consumidores de tabaco claro tienen un riesgo 25 veces mayor (14).

La evidencia epidemiológica de la asociación entre el tabaquismo y el cáncer comenzó a surgir en la década de 1920 y en la década de 1950 se estableció la relación causal con el cáncer de pulmón (30). Desde entonces, la evidencia de la asociación entre el tabaquismo y el cáncer de otras partes del sistema respiratorio y el tracto digestivo comenzaron a acumularse. En 1985, bajo el auspicio de la AIIC, un grupo internacional de expertos reconoció una relación causal entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón, de cavidad bucal, faringe, laringe, páncreas, vejiga, pelvis renal y la uretra (31).

En el meta-análisis *Consumo de tabaco y cáncer: Un meta-análisis*, Gandini S et al. (32), analizan los datos de 254 trabajos publicados entre 1961 y 2003. Después del cáncer de pulmón, el riesgo relativo (RR) más alto asociado a consumo de tabaco fue observado en el cáncer de laringe (RR 56.98; intervalo de confianza (IC) del 95%: 3.14-15.52), siguiéndole el de faringe (RR 5 6.76; 95% CI: 2.86–15.98). El RR para los ex fumadores fue mucho más bajo que el observado para los fumadores.

El consumo de alcohol se asocia a incremento en el riesgo de padecer cáncer de VADS; es el segundo agente en importancia después del tabaco. El riesgo de cáncer de VADS en bebedores es seis veces mayor que en no bebedores (23, 33). Se relaciona estrechamente con los carcinomas epidermoides originados en la cavidad oral, orofaringe, laringe supraglótica e hipofaringe.

Probablemente el efecto más importante es la irritación local (8). El consumo de alcohol se asocia a cáncer en los subsitios de las VADS donde hay contacto durante la ingestión y deglución (piso de boca, bordes linguales, región glosamigdalina, valéculas, hipofaringe, región supraglótica y esófago); por otro lado, la prevalencia de cáncer de nasofaringe, senos paranasales y región glótica no es mayor en bebedores que en abstemios.

Otros factores etiológicos pero que juegan un papel más controversial son los alimenticios, factores profesionales y ambientales, factores virales, riesgo genético y otros como las radiaciones locales previas (radioterapia) (4).

La importancia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) en el desarrollo de tumores en la cavidad oral, hipofaringe y laringe necesita ser aclarada (34). Se han publicado datos polémicos sobre la prevalencia del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) de VPH en el carcinoma escamocelular (CEC) hipofaríngeo y laríngeo; la prevalencia varió considerablemente, de 5% a 60%. Esta

diferencia se debe probablemente a la variabilidad de la toma de muestras y a los métodos utilizados para la detección de VPH en diferentes estudios. Por otra parte, también se detectó ADN de VPH en tejido laríngeo sano, considerándose en esta forma sólo como un portador. Por lo tanto, la mera presencia de ADN de VPH en muestras clínicas no indica una implicación viral en la carcinogénesis.’

### 1.2.3.2 Histopatología

Las neoplasias del tracto aerodigestivo superior tienden histológicamente a imitar a las células constituyentes normales en esta región.

Temprano en la vida, la laringe está completamente revestida de epitelio respiratorio ciliado. Con el tiempo, este epitelio se reemplaza gradualmente por epitelio escamoso estratificado no queratinizante. La laringe adulta está tapizada enteramente por epitelio escamoso con la excepción de los ventrículos y la subglotis, que siguen siendo revestidos por el epitelio respiratorio (13). La mucosa escamosa no queratinizada de las cuerdas vocales verdaderas tiene normalmente aproximadamente 5-10 células de espesor.

La hipofaringe está típicamente revestida por epitelio escamoso no queratinizante, aunque se pueden ver áreas de paraqueratina u ortoqueratina secundarias a irritación crónica. La lámina propia contiene agregados linfoides dispersos así como glándulas mucoserasas.

Las neoplasias más comunes en el CCC muestran diferenciación hacia el epitelio de revestimiento (35), siendo el CEC el tumor maligno más común de la mucosa aerodigestiva superior.

**a) Lesiones precancerosas:** las lesiones precancerosas de la laringe e hipofaringe pueden definirse como lesiones asociadas con un mayor riesgo de desarrollo posterior de un carcinoma invasivo, siendo *displasia epitelial* el término utilizado tradicionalmente para describir estas alteraciones microscópicas (13). Se cree que la displasia epitelial es un indicador importante del potencial maligno. La probabilidad de un cambio maligno se relaciona directamente con la gravedad de la displasia; sin embargo, está claro que la malignidad puede desarrollarse desde cualquier grado de displasia o incluso de epitelio morfológicamente normal. Atipia no se considera sinónimo de displasia; la palabra atipia se ha utilizado en el contexto de los cambios inflamatorios y regenerativos en particular refiriéndose a las características celulares, que pueden ser o no pre-malignos.

En años anteriores, la incidencia de queratinización o leucoplasia asumió la mayor importancia en la evaluación. Más recientemente, sin embargo, la clasificación se basa esencialmente en el grado de displasia, ya que esto claramente tiene una relación con el pronóstico (36).

La leucoplasia es una lesión blanca en la mucosa que no desaparece con el raspado ni puede atribuirse a ninguna otra enfermedad. Histológicamente, está representada por hiperqueratosis con acantosis con o sin displasia. (37, 38).

La displasia es una proliferación arquitectónicamente desordenada de células epiteliales que presentan apariencia y maduración citológicas anormales (14).

Los cambios celulares que pueden existir en general son:

- **Hiperplasia:** describe un aumento en el número de células. Esta puede estar en la capa espinosa (acantosis) y/o en las capas celulares basales o parabasales. La arquitectura muestra una estratificación regular y no hay atipia celular.

- **Displasia** (neoplasia intraepitelial, hiperplasia epitelial atípica): potencialmente lesiones malignas. Cuando el trastorno arquitectónico se acompaña de atipia citológica se aplica el término displasia.

No hay reglas exactas que permitan distinguir consistentemente entre la hiperplasia y los estadios más tempranos de la displasia, así como es difícil dividir rígidamente el espectro de displasias en lesiones leves, moderadas y severas.

- **Carcinoma in situ (CIS):** el concepto teórico de carcinoma in situ es que se ha producido una transformación maligna pero no existe invasión. No siempre es posible reconocerlo morfológicamente. Se recomienda lo siguiente para el diagnóstico de carcinoma in situ: anormalidades arquitectónicas de espesor total o casi total en las capas celulares viables acompañadas de atipia citológica pronunciada. Las figuras mitóticas atípicas y las mitosis superficiales anormales se observan comúnmente en el CIS.

La clasificación clásicamente conocida dividía las lesiones precancerosas, según el grado de displasia, en tres grupos (displasia leve, moderada y severa), tomando como factor predictivo para el pronóstico el grado histopatológico de gravedad de estas lesiones (13).

- Displasia leve: es la alteración arquitectónica general limitada al tercio inferior del epitelio acompañada de atipia citológica.
- Displasia moderada: el trastorno arquitectónico que se extiende hasta el tercio medio del epitelio es el criterio inicial para reconocer esta categoría. Sin embargo, la consideración del grado de atipia citológica puede requerir un aumento de grado.
- Displasia severa: más de dos tercios del epitelio muestran alteraciones arquitectónicas asociadas a atipia citológica. Sin embargo, como se observó en el

párrafo anterior, la alteración arquitectónica que se extiende hasta el tercio medio del epitelio con suficiente atipia citológica puede ser ascendida de displasia moderada a severa.

Sin embargo durante muchos años ha existido controversia en cuanto a los criterios morfológicos usados para llegar al diagnóstico en las diferentes clasificaciones (39). Después de muchas décadas, los patólogos de cabeza y cuello han creado una clasificación unificada con criterios morfológicos bien definidos, basado en los criterios morfológicos de la clasificación de Ljubljana corregida, que se presenta en la clasificación de los tumores de cabeza y cuello de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2017 (34, 40). Se introdujo una clasificación unificada de dos niveles, catalogando las lesiones en: displasia o Lesión Intraepitelial Escamosa (LIE) de bajo y de alto grado. El sistema de dos niveles propuesto también puede transformarse en una clasificación de tres niveles cuando, con fines de tratamiento, la categoría de alto grado se divide en displasia de alto grado y CIS. Por lo tanto, el grupo de CIS está reservado para casos raros con trastornos arquitectónicos pronunciados, atipias celulares y nucleares graves y un aumento del número de mitosis, también formas atípicas. Esta distinción entre los CIS de las LIE laríngeas de alto grado, puede facilitar las decisiones clínicas sobre las modalidades de tratamiento, asegurando un tratamiento más específico a cada paciente, incluida la aplicación de la radioterapia.

– LIE / Displasia de bajo grado (categorías previas hiperplasia escamosa, displasia leve): bajo potencial maligno. Espectro de cambios morfológicos que van desde la hiperplasia escamosa hasta un aumento de las células basales/parabasales, ocupando hasta el centro del epitelio, parte superior inalterada.

– LIE / Displasia de alto grado (categorías previas displasia moderada y severa, CIS): alto potencial maligno. Morfológicamente se caracteriza por un espectro de cambios, incluyendo el aumento de células epiteliales inmaduras, que ocupan la mitad o más del espesor epitelial. Aproximadamente un 12% de estos pacientes posteriormente desarrollarán malignidad (40).

– Carcinoma in situ: que se distingue de la displasia de alto grado si se utiliza un sistema de tres niveles. Muestra características del carcinoma convencional, por ejemplo, anormalidades estructurales y celulares, pero sin invasión.

El mayor estudio retrospectivo publicado (40), con 1444 pacientes con LIE laríngeas, clasificados según el criterio de la OMS 2017 (clasificación de Ljubljana modificada), mostró una diferencia significativa en la progresión a cáncer entre pacientes con LIE de bajo grado (1,6%) durante un período de 2-15 años y LIE de alto grado (12,5%) en un período de 2-26 años.

**b) Carcinoma invasivo:** al igual que en otras localizaciones de CCC, más del 95% de las lesiones malignas tanto laríngeas como hipofaríngeas surgen del epitelio de la mucosa y, por lo tanto, son cánceres de células escamosas, siendo menos comunes los carcinomas no epidermoides (2,4%), adenocarcinomas (0,8%) y sarcomas (0,2%) (41).

- **Carcinoma de células escamosas** (Sinónimos: carcinoma epidermoide, escamoso, escamocelular o espinocelular): consiste en células malignas con diferenciación escamosa como se evidencia por la presencia de puentes intercelulares y formación de queratina. El CEC convencional se clasifica histológicamente en una escala de 3: bien, moderadamente y mal diferenciado, dependiendo de la presencia de queratina intra y extracelular. Sin embargo, este esquema tiene poca influencia en el pronóstico (35).

- Variantes de Carcinoma de células escamosas

- o **Carcinoma verrucoso:** 1 a 4% de todos los cánceres de laringe (13).

Los carcinomas verrucosos son carcinomas CEC de bajo grado que suelen surgir de la mucosa de la cavidad oral, pero también se encuentran en la laringe. Esta neoplasia indolente puede mostrar características malignas como la disrupción de la membrana basal sin signos reales de invasión. Se ha demostrado recientemente fuerte asociación con VPH de tipo 16 o 18 para este tipo de tumor (42).

- o **Carcinoma basaloide escamoso:** es una variante agresiva, de alto grado, de CEC compuesto por elementos basaloide y escamosos. El seno piriforme y la laringe supraglótica son las localizaciones más habituales. Aparece como una masa ulcerada centralmente con induración submucosa extensa que puede confundirse con un tumor de glándula salival menor o de tejido blando (13).

- o **Carcinoma de células fusiformes** (sinónimos: carcinoma sarcomatoide, carcinosarcoma, pseudosarcoma): variante poco diferenciada del CEC con componente estromal de células fusiformes malignas con un aspecto mesenquimal, pero de origen epitelial. Ocurre predominantemente en varones en la séptima década de vida. Normalmente exhibe una apariencia polipoide de tamaño variable.

- **Adenocarcinoma:** principalmente localizado en regiones supraglótica y subglótica (sigue la distribución de las glándulas mucosas laríngeas). Es más agresivo que el CEC. Generalmente submucoso y o ulcerado.

- **Carcinoma linfoepitelial:** es un carcinoma indiferenciado con un prominente infiltrado linfoplasmocitario reactivo, morfológicamente indistinguible de un carcinoma nasofaríngeo. Son muy raros, ocurren con igual incidencia en la laringe y



la hipofaringe. Cerca de dos tercios de estos tumores laríngeos se encuentran en la región supraglótica y representan menos del 0,5% de todos los cánceres en esta localización (43). Hay un predominio masculino de 4: 1. Son agresivos, con diseminación a los ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia. Se ha reportado una tasa de mortalidad del 30% con un seguimiento medio de 21 meses.

- **Otros menos comunes (12)**
  - **Carcinoma adenoideo quístico:** propagación perineural, curso indolente, puede presentarse con metástasis a distancia años después del tratamiento primario.
  - **Tumores neuroendocrinos:** paragangliomas, tumores carcinoides, carcinoma de células pequeñas (*Oak cells*).
  - **Carcinomas mucoepidermoides:** bajo, intermedio y altos.
  - **Sarcomas:** fibrosarcoma, condrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rabdosarcoma.
  - **Metastásico:** poco frecuente; Sitios primarios de riñón, próstata, mama, estómago y pulmón.

#### 1.2.3.3 Signos y síntomas

Los pacientes con cáncer en la hipofaringe o laringe se presentan en la mayoría de los casos con diferentes grados de disfonía, disfagia, odinofagia, otalgia (dolor referido) y hemoptisis (44).

Los tumores glóticos se presentan con disfonía y son típicamente pequeños cuando se detectan. En contraste, la supraglotis es un área clínicamente silenciosa y, como tal, los tumores en esta son a menudo más grandes en el momento del diagnóstico. Los tumores epiglóticos pueden presentarse con un cambio en la calidad vocal (*voz de patata caliente*), obstrucción de la vía respiratoria, disfagia y/o adenopatías cervicales. Los tumores en la base de la epiglotis pueden escapar a la visualización en la laringoscopia indirecta. Los tumores ventriculares primarios son raros y a menudo permanecen oscurecidos en el examen laríngeo, formando simplemente un bulto difuso debajo de la cuerda vocal falsa.

Los tumores del seno piriforme suelen ser grandes cuando se descubren y normalmente se presentan como odinofagia u otalgia refleja. Si el tumor involucra la pared medial o el ápice del seno piriforme, puede producirse disfunción de la cuerda vocal (13).

#### 1.2.3.4 Diagnóstico

En comparación con otras regiones anatómicas del cuerpo, la cabeza y el cuello proporcionan al diagnosticador una ventaja única: la accesibilidad. La mayor parte del tracto aerodigestivo superior, así como las estructuras de los tejidos blandos faciales y cervicales, pueden ser inspeccionados directamente, palpados e incluso biopsiados en el entorno de la consulta médica. Debido a que el examen físico no es impecable en la detección y estadificación, se debe combinar frecuentemente la información obtenida del examen físico con la evaluación radiográfica (44).

Después de casi dos décadas de uso clínico, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y posteriormente Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han establecido su utilidad en la evaluación de pacientes con CCC. Como evidencia de su beneficio hoy aproximadamente en el 80% de los pacientes con CCC se realiza una planificación del tratamiento con TAC y/o RMN. En general, son sólo aquellos pacientes con tumores pequeños y superficiales a quienes no se les realiza estudios de imagen pretratamiento (45).

En los CCC uno de los factores pronósticos más importantes es la presencia de metástasis en los nódulos linfáticos cervicales. Por lo tanto, la determinación exacta de la afectación de los ganglios linfáticos es un requisito previo para la terapia individualizada en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe o hipofaringe. La palpación clínica del cuello no es muy precisa y el papel que desempeñan técnicas de imagen como ultrasonido, aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido, ecografía Doppler color, TAC, RMN y Tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) están siendo aplicados con el fin de mejorar los resultados de la exploración clínica sola (18).

Según los datos aportados por Kau RJ et al (18), la precisión de la TAC (84,9%) y la RMN (85%) es superior a la palpación (69,7%) y ecografía (72,7%). La citología por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido mostró una precisión del 89% y se encontró en el mismo rango que la PEC-TAC (90,5%).

Además de proporcionar visualizaciones precisas del complejo anatómico de la cabeza y el cuello, la imagen puede evaluar infiltración profunda del tumor primario, a menudo no apreciada por observación directa y palpación, y la TAC y la RMN pueden identificar nódulos clínicamente silenciosos. Estos nodos suelen estar en lugares difíciles de palpar (es decir, profundo al músculo esternocleidomastoideo

[ECM] o en el surco traqueoesofágico) o son nodos no susceptibles a la palpación (retrofaríngeos o mediastínicos superiores) (45).

#### **a) Examen físico**

- **Palpación**

La palpación de los ganglios linfáticos del cuello tiene la ventaja de ser fácil y económica, pero es inexacta y de baja sensibilidad (18). Dado que las modalidades de tratamiento y el pronóstico también se basan en la estadificación de acuerdo a la presencia de ganglios cervicales, son deseables una alta sensibilidad (de modo que los pacientes que requieren tratamiento al cuello se seleccionan para recibirlo) y especificidad (para que los pacientes que no requieren tratamiento del cuello se ahorren ese proceso innecesario y la morbilidad consecuente).

- **Laringoscopia**

- Indirecta: se realiza clásicamente con el espejo laríngeo; es un examen básico indispensable para diagnosticar cualquier patología faringolaríngea y permite obtener una visión muy satisfactoria. El examen con óptica aumentada rígida, orientada a 90°, permite obtener una imagen de mejor calidad debido a su aumento, y también tomar fotografías o conservar las imágenes empleando una cámara de vídeo. El examen con el nasofibroendoscopio es muy útil, las imágenes son excelentes pero de menor calidad al ser transmitidas por fibras ópticas (46).

- Videoestroboscopia: El estroboscopio laríngeo puede ser acoplado al nasofibroendoscopio o a la óptica rígida, y permite el estudio de las vibraciones de la mucosa de las cuerdas vocales. Ha demostrado utilidad en la detección y seguimiento de los cambios a veces sutiles asociados con los tumores laríngeos

tempranos (47, 48). A modo de ejemplo, un cáncer laríngeo temprano puede implicar simplemente la mucosa del pliegue vocal y no el ligamento vocal y el músculo subyacente. Esto puede no ser obvio en la evaluación estándar con fibra óptica o en la imagenología diagnóstica, pero los aspectos del movimiento de la cuerda vocal que se observan estroboscópicamente pueden hacer esta distinción. El conocimiento sobre la profundidad percibida de la invasión del cáncer glótico es útil para el cirujano al seleccionar los métodos de resección y a menudo para predecir los resultados funcionales del tratamiento quirúrgico (44).

- Laringoscopia directa: La laringoscopia en suspensión bajo anestesia general permite inmovilizar el endoscopio en la cavidad laríngea y visualizar el área hipofaríngea y laríngea bajo visión microscópica, siendo un excelente complemento del examen laringoscópico indirecto siendo indispensable para el diagnóstico de certeza y para la evaluación de los tumores laríngeos (46).

## **b) Estudios imagenológicos**

- **Tomografía Axial Computarizada**

El aporte de la TAC tiene como ventajas el revelamiento de un volumen que cubre toda la faringolaringe y las áreas ganglionares en 30 segundos aproximadamente, en respiración indiferente, permitiendo evitar todos los artefactos provocados por el movimiento y por la deglución. La adquisición de imágenes de un volumen dado en forma espiralada permite realizar reconstrucciones en todos los planos del espacio, en particular frontales y sagitales que posibilitan el estudio de ciertas zonas claves: la celda preepiglótica, la base de la lengua y el límite entre la supraglotis y la glotis (49).

En cuanto al estudio cervical, la TAC (con uso de medio de contraste) generalmente se considera superior a la palpación (50, 51). La TAC revela una precisión del 84,9% en cuanto al cribado del cuello N0 en comparación con la palpación (69,7%) y el ultrasonido (72,7%) (52). Los criterios típicos para considerar un ganglio linfático sospechoso de enfermedad metastásica incluyen una forma redonda, tamaño mayor de 1 cm, centro necrótico, aumento de realce de los bordes o agrupación de tres o más ganglios linfáticos en un área de drenaje de alto riesgo. La TAC es claramente más útil que el ultrasonido para definir la extensión de los cánceres primarios del tracto aerodigestivo superior. La capacidad de detectar la erosión ósea de la mandíbula, invasión de la base del cráneo, invasión del cartílago laríngeo o el englobamiento de la carótida por el tumor representan algunas de las indicaciones para el uso de la TAC como una herramienta de estadificación preoperatoria.

- **Resonancia Magnética Nuclear**

La RMN sigue siendo un examen de segunda intención, principalmente porque las secuencias de caracterización tisular siguen siendo largas y por lo tanto suelen producir artefactos debidos a los movimientos de deglución (53). Si embargo, la RMN (con o sin medio de contraste) tiene como ventaja que tiene una mejor resolución para la visualización de los tejidos blandos que la TAC, además de que ofrece la posibilidad de realizar cortes multidireccionales.

La RMN interviene sólo cuando ciertos puntos de la invasión tumoral son difíciles de analizar: la invasión en cartílagos, en la base de la lengua, la invasión en profundidad de un tumor de la cuerda vocal y cuando esta determinación modifica la conducta quirúrgica (46). Por otro lado, las maniobras dinámicas son imposibles de realizar en la RMN debido a que las secuencias son demasiado prolongadas.

En estudio realizado por Van Den Brekel et al (54) la RMN con contraste demostró una sensibilidad de 81% y especificidad del 88% en el estudio cervical y fue superior a la palpación (sensibilidad 68%, especificidad 67%). Los ganglios fueron interpretados como malignos en la RMN si se evidenciaba necrosis central, diámetro axial mínimo superior a 11 mm en el nivel subdigástrico (II) o 10 mm en otros niveles de ganglios linfáticos (I, III, IV, V) o la presencia de agrupaciones de tres o más nodos límite (diámetro axial mínimo 9 o 10 mm para el nivel II, 8 o 9 mm para todos los demás niveles) ubicados en la región de drenaje linfático del tumor.

La RMN también demostró superioridad frente a la TAC en la detección de ganglios linfáticos en el CEC de cabeza y cuello en el estudio presentado por Kal RJ et al. (55), donde la RMN demostró una sensibilidad del 88% y especificidad del 40%, en comparación con la TAC, que reveló sensibilidad del 65% y especificidad del 47%. También puntualizó como ventajas que con la RMN el realce periférico del medio de contraste es evidenciado en los ganglios linfáticos metastásicos y, por otro lado, que algunos problemas de la TAC, como la radiación y los artefactos dentales, son inexistentes con la RMN.

- **Tomografía por emisión de positrones**

Los procedimientos de formación de imágenes descritos anteriormente se utilizan para la detección y localización del tumor primario, la afectación de los ganglios linfáticos regionales y su relación con los ganglios adyacentes estructuras anatómicas. Diferenciar entre agrandamiento reactivo de los ganglios linfáticos y ganglios infiltrados por el tumor puede ser difícil sobre la base de criterios radiológicos (56).

La fluorina-18 fluorodeoxiglucosa (18F-FDG) es un marcador de viabilidad del tumor, basado en el aumento de la glucólisis que se asocia con malignidad en comparación con los tejidos normales. Se ha demostrado que los carcinomas de cabeza y cuello tienen una alta actividad glicolítica y un aumento de la captación de FDG.

El PET-TAC es superior a los procedimientos morfológicos (TAC o RMN) para la estadificación de ganglios linfáticos en los cánceres de cabeza y cuello. Investigaciones revelaron una mayor sensibilidad (87%) y especificidad (94%) en comparación con los valores de la TAC de 65% y 47% y resonancia magnética de 88 y 40%, respectivamente (55). Ya que esta investigación es costosa y limitada a ciertos lugares, su uso como procedimiento diagnóstico de rutina no es actualmente factible.

#### 1.2.3.5 Crecimiento y diseminación

El crecimiento y extensión de los tumores laríngeos está determinado por el sitio de origen y las barreras anatómicas de los diferentes compartimentos laríngeos. Tres de ellos son especialmente importantes: el tendón de la comisura anterior (ligamento de Broyles), el espacio paraglótico y el espacio preepiglótico (13).

La comisura anterior es una banda de tejido fibroso de 1 mm de ancho y 10 mm de longitud que se extiende desde los ligamentos vocales hasta la línea media de la superficie interna de la parte superior del cartílago tiroideo. Esto es significativo no sólo porque contiene vasos linfáticos y sanguíneos, sino también porque está desprovisto de pericondrio en la unión al cartílago tiroideo, actuando así como un



conducto para la propagación del tumor a los tejidos blando adyacentes o al ganglio linfático prelaríngeo (Delfiano).

El espacio paraglótico es un espacio potencial, profundo a los ventrículos, formado por tejido conectivo y adiposo. Está limitada por el cono elástico inferiormente, el cartílago tiroides lateralmente, la membrana cuadrangular medialmente y el seno piriforme posteriormente. El espacio pre-epiglótico, también relleno de tejido adiposo y conectivo, tiene forma triangular. Está limitada anteriormente por el cartílago tiroides y la membrana tirohioidea, posteriormente por la epiglotis y el ligamento tiroepiglótico, y superiormente por el ligamento hioepiglótico que forma su base. Ambos espacios, paraglótico y pre-epiglótico, contienen vasos linfáticos y vasos sanguíneos pero no ganglios linfáticos. Los tumores epiglóticos suprahioideos son distintos de los tumores infrahioideos (más comunes) en que ellos están por encima del espacio pre-epiglótico y a menudo se extienden a la base de la lengua. Los tumores que invaden los espacios pre-epiglótico y paraglótico pueden propagarse sin impedimento a través del tejido conectivo laxo y eventualmente invadir los tejidos extralaríngeos.

En general, los carcinomas de laringe e hipofaringe tienen como característica temprana la invasión de tejidos adyacentes, mostrando también una tendencia a diseminarse a lo largo de los vasos sanguíneos, fascias y través de los vasos linfáticos. El hueso y el cartílago son barreras naturales que se destruyen en etapas más avanzadas de la enfermedad. Teniendo en cuenta lo antes mencionado, dependiendo del subsitio tienen comportamiento distinto: las lesiones procedentes de la cuerda vocal pueden infiltrar lateralmente en el espacio paraglótico y superiormente, la laringe supraglótica. Las lesiones derivadas del ventrículo pueden infiltrar, en estadios avanzados, tanto las áreas supraglótica como las subglotis. Los

tumores subglóticos pueden crecer superiormente hacia el área glótica e inferiormente a la tráquea (57).

El carcinoma supraglótico tiende a propagarse al espacio pre-epiglótico, al seno piriforme o hacia la base de la lengua, pero rara vez invade la glotis y el cartílago tiroideo. Los CEC glóticos tienden a permanecer localizados durante un largo período. En etapas avanzadas de la enfermedad, puede extenderse a la cuerda vocal opuesta, a la supraglotis y/o subglotis; también puede extenderse a través del cartílago tiroideo e invadir los tejidos blandos cervicales (13). El cáncer subglótico puede extenderse a la glándula tiroidea, hipofaringe, esófago cervical o pared traqueal. La mayoría de los tumores que clínicamente aparecen como *subglóticos*, en realidad surgen de la superficie inferior de la verdadera cuerda vocal y todavía se consideran glóticos.

El término *transglótico* no se refiere a un sitio anatómico específico. Designa a los tumores que atraviesan el ventrículo verticalmente, para involucrar tanto a la supraglotis como la glotis y, ocasionalmente, a la subglotis.

El carcinoma hipofaríngeo frecuentemente involucra a la laringe. El carcinoma de seno piriforme (sitio más común de cáncer hipofaríngeo, 65-75%), puede extenderse hacia la subglotis, articulación cricoaritenoides (causando fijación de la cuerda vocal), cartílago tiroideo o región postcricoidea (12). El 75% da metástasis regional. Pueden extenderse submucosamente, pudiendo haber lesiones ocultas. La mayoría se encuentra en estado avanzado cuando se diagnostica (mal pronóstico), con ganglios cervicales clínicos (40% a 75%). Los signos y síntomas principales son disnea, disfagia progresiva, odinofagia, masa cervical, otalgia refleja, disfonía, pérdida de peso, lesiones laríngeas (ulceradas, exofíticas), parálisis de cuerda vocal.

### 1.2.3.6 Estadificación

Para tratar eficazmente a cualquier paciente con cáncer, uno de los factores esenciales a considerar es la extensión anatómica del tumor o su estadio. El método globalmente aceptado para describir la extensión anatómica del cáncer es la Clasificación TNM (58). El sistema TNM se desarrolló sobre la base de una gran cantidad de datos que indican que, en general, para tumores similares, el pronóstico es mejor para los pequeños tumores que para los grandes y para los que se encuentran confinados al sitio primario que para aquellos con extensión a ganglios linfáticos o metástasis a distancia. La extensión anatómica de la enfermedad ha demostrado ser la variable más importante para seleccionar el tratamiento y definir pronóstico.

La Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) ha publicado la clasificación UICC TNM de tumores malignos por más de 50 años, siendo el estándar aceptado internacionalmente para la estadificación del cáncer.

La Clasificación UICC TNM es un sistema basado en la anatomía que registra el tumor primario y la extensión ganglionar y regional y la ausencia o presencia de metástasis.

Cada aspecto individual de TNM se denomina como una categoría (59):

- T describe el sitio del tumor primario
- N describe la afectación regional de los ganglios linfáticos
- M describe la presencia o no de una diseminación metastásica a distancia.

- **Clasificación T**

**Nivel supraglótico**

- T1: tumor limitado a una sublocalización de este nivel, con una movilidad normal de las cuerdas vocales.
- T2: tumor que invade más de una sublocalización del nivel supraglótico, glótico o extraglótico (mucosa de la base de la lengua, vallécula, pared interna del seno piriforme) sin fijar la laringe.
- T3: tumor limitado a la laringe con fijación glótica y/o invasión de la región retrocricoidea, del espacio preepiglótico, del espacio paraglótico y/o erosión mínima (pericondrio interno) del cartílago tiroides.
- T4a: tumor que invade el cartílago tiroides y/o las estructuras extralaringeas (tráquea, tejidos blandos del cuello [incluida la musculatura profunda/extrínseca de la lengua, geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso], los músculos infrahioides, la glándula tiroides y el esófago).
- T4b: tumor que invade el espacio prevertebral, las estructuras mediastínicas o afecta a la carótida interna.

**Nivel glótico**

- T1: tumor limitado a una sublocalización del nivel supraglótico, con movilidad normal de las cuerdas vocales.
- T2: tumor que invade más de una sublocalización del nivel subglótico, glótico o extraglótico (mucosa de la base de la lengua, vallécula, pared interna del seno piriforme) sin fijación laríngea.
- T3: tumor limitado a la laringe con fijación glótica y/o invasión de la región retrocricoidea, del espacio preepiglótico, del espacio paraglótico y/o erosión mínima (pericondrio interno) del cartílago tiroides.

- T4a: tumor que invade a través del cartílago tiroideos y/o las estructuras extralaríngeas: tráquea, tejidos blandos del cuello (incluida la musculatura profunda/extrínseca de la lengua, geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso), los músculos infrahioideos, la glándula tiroides o el esófago.
- T4b: tumor que invade el espacio prevertebral, las estructuras mediastínicas o afecta a la carótida interna.

### **Nivel subglótico**

- T1: tumor limitado a la subglotis.
- T2: tumor extendido al plano glótico con movilidad normal o reducida.
- T3: tumor limitado a la laringe con fijación glótica.
- T4a: tumor que invade a través del cartílago tiroideos y/o las estructuras extralaríngeas: tráquea, tejidos blandos del cuello (incluida la musculatura profunda/extrínseca de la lengua, geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso), los músculos infrahioideos, la glándula tiroides y el esófago.
- T4b: tumor que invade el espacio prevertebral, las estructuras mediastínicas o afecta a la carótida

### **Hipofaringe**

- T1: El tumor se limita a 1 subsitio de la hipofaringe o mide  $\leq 2$  cm en su dimensión máxima.
- T2: El tumor invade  $>1$  subsitio de la hipofaringe o un sitio adyacente, o mide  $>2$  cm pero no  $>4$  cm en su dimensión máxima sin fijación de la hemilaringe.
- T3: El tumor mide  $>4$  cm en su dimensión máxima o hay fijación de la hemilaringe o extensión al esófago.

- T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada: El tumor invade el cartílago tiroides o cricoides, el hueso hioides, la glándula tiroides o el tejido del compartimento central (músculos fusiformes prelaríngeos y la grasa subcutánea).
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o envuelve las estructuras mediastínicas.

La clasificación TNM de la UICC define las categorías de los ganglios linfáticos regionales (N) y metástasis (M) de forma similar para todas las localizaciones tanto de laringe como de hipofaringe (59):

- **Clasificación N**

- N0: ausencia de signos de afectación de los ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en un solo ganglio linfático homolateral  $\leq 3$  cm en su diámetro mayor.
- N2: metástasis única en un solo ganglio linfático homolateral  $> 3$  cm y  $\leq 6$  cm en su diámetro mayor o metástasis ganglionares homolaterales múltiples, todas  $\leq 6$  cm.
- N2a: metástasis en un solo ganglio linfático  $> 3$  cm, pero  $\leq 6$  cm.
- N2b: metástasis homolaterales múltiples, todas  $\leq 6$  cm.
- N2c: metástasis bilaterales o contralaterales  $\leq 6$  cm.
- N3: metástasis en un ganglio linfático  $> 6$  cm en su diámetro mayor. Los ganglios mediales se consideran homolaterales.

- **Clasificación M**

- M0: ausencia de signos de metástasis a distancia.
- M1: presencia de metástasis a distancia.

**Reagrupación por estadios (cáncer de laringe e hipofaringe) (59)**

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

La *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), ha adaptado un poco la clasificación original de estadificación TNM de la UICC y propone subdividir los cánceres de cabeza y cuello en dos etapas, siendo esto relevante, entre otras cosas, para la planificación de tratamiento y pronóstico (60). Los estadios I y II se consideran etapas *tempranas*, mientras que los III y IV se consideran etapas *tardías*. Para simplificar en gran medida la categorización del cáncer en *temprano* y *tardío* en la cabeza y el cuello se pueden considerar las siguientes afirmaciones: 1) Una metástasis a distancia (M1) o 2) La evidencia clínica o radiográfica de metástasis ganglionar en el cuello (N1-3), convierten a un carcinoma en tardío. 3) Los tumores T3 y T4 se consideran etapa tardía. Así, sólo los carcinomas T1 y T2 sin evidencia clínica o radiológica de metástasis locoregional o distante se consideran carcinomas de etapa temprana de cabeza y cuello.

### 1.2.3.7 Tratamiento

#### 1.2.3.7.1 Generalidades y conceptos acerca del tratamiento

El tratamiento de pacientes con neoplasias de laringe e hipofaringe requiere la consideración de las funciones críticas que esta zona desempeña (fonación, respiración, deglución) (61). Es necesario tener en cuenta el impacto de las opciones terapéuticas tanto en la extensión como en la calidad de vida. La decisión crítica, que continúa sin dilucidarse, es acerca de la selección del tratamiento apropiado para cada paciente individualmente.

- **Organopreservación**

Como resultado de su localización, los tumores de laringe e hipofaringe pueden causar diversos grados de alteraciones funcionales y cosméticas que a menudo son exacerbadas por el tratamiento del cáncer (62). Desde los años sesenta hasta los años ochenta, la cirugía (predominantemente laringectomía total) (61) y la radioterapia (RT), a menudo postoperatoria, continuaban siendo las modalidades primarias utilizadas para tratar estos tumores. Con la publicación del ensayo de preservación de la laringe del *Department of Veterans Affairs* en 1991 (63), el concepto de organopreservación no quirúrgica mediante el uso de radiación y quimioterapia entró a formar parte del tratamiento estándar.

Aunque la preservación de órgano se utilizó inicialmente como un término para describir la combinación de protocolos de quimioterapia y radiación, centrándose sobre todo en los CEC moderadamente avanzados (básicamente T3), tumores resecables que precisarían una laringectomía total si fueran tratados quirúrgicamente (64), en la actualidad también incluye varias técnicas quirúrgicas (65). Se pueden incluir dentro de la preservación de órganos opciones como



cirugía parcial (ya sea cirugía abierta o cirugía láser transoral), radioterapia radical, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia y radioterapia concomitantes (QRC) y terapias moleculares.

Cada vez más, las laringectomías parciales más extensas se utilizan con mayor frecuencia e incluso más selectivamente en pacientes seleccionados (61).

Hay que tener en cuenta que estos protocolos de organopreservación no están tan bien definidos en cuanto a resultados en los T4 (64).

- **Cirugía láser transoral (CLT):** Con los actuales paradigmas en el tratamiento dirigidos a las estrategias de preservación de órganos, la CLT con láser de CO<sub>2</sub> ha surgido como una opción quirúrgica atractiva que permite la preservación del órgano y la función (66). Con el uso de láser, el sacrificio de tejido sano se minimiza, y la necesidad de traqueotomía y alimentación a través de una sonda es mucho menor y poco probable en comparación con otros regímenes de conservación, así como con la cirugía abierta (67, 68). Las ventajas adicionales de la CLT incluyen baja morbilidad y mortalidad, períodos más cortos de hospitalización y disminución en los costos (66-68).

Los criterios de exclusión para la CLT son limitados (66). Las contraindicaciones incluyen el acceso endoscópico inadecuado, extensión significativa del tumor primario y la enfermedad ganglionar que englobe a los grandes vasos, además de una extensión tumoral tan amplia que la resección completa implicaría poner al paciente en riesgo de aspiración, por ejemplo, invasión bilateral de aritenoides. A diferencia de los regímenes de tratamiento basados en quimioterapia o radioterapia, pacientes seleccionados con tumores de gran volumen son elegibles para CLT. Además, no son criterios de exclusión la edad, estado general del paciente ni alteraciones bioquímicas.

Existe un consenso general para aceptar el tratamiento endoscópico láser como uno de los tratamientos recomendados en los tumores glóticos T1 y TIS (69). Las tasas de control local después de la escisión endoscópica por láser de CO<sub>2</sub> son buenas y con frecuencia de más del 90% (70, 71). La limitación más importante es la afectación de la comisura anterior por lo que la CLT en casos que involucren comisura anterior se limita a casos seleccionados, con extensión solo superficial a nivel de la glotis, sin extensión profunda.

El tratamiento endoscópico con láser CO<sub>2</sub> de los carcinomas glóticos T2 es factible, pero requiere una selección cuidadosa de los pacientes y de los tumores (72). La cirugía parcial externa, incluyendo laringectomía frontal anterior y laringectomía supracricoidea, es una alternativa adecuada y segura (Los resultados en la literatura son similares comparando los enfoques externos y endoscópicos).

En el artículo acerca del tratamiento del cáncer supraglótico mediante CLT, publicado por Iro H et al en 1998 (73) se concluye que los resultados son satisfactorios si se pueden alcanzar márgenes quirúrgicos limpios (resección R0). En los pacientes en los que no se logran márgenes libres de tumor y no es posible la revisión transoral, deben realizarse procedimientos transcervicales (laringectomía parcial o total). La indicación de laringectomía supraglótica transoral en lesiones supraglóticas T3 debe considerarse con precaución.

Desde la introducción del láser en el tratamiento de carcinomas hipofaríngeos, se ha utilizado con éxito en las lesiones tempranas y moderadamente avanzadas, así como recurrentes de la hipofaringe (66-68, 74).

Según los resultados obtenidos por diversos estudios (67, 68, 75) que miden variables como la supervivencia a 5 años y el control local, en los que evaluaron los resultados oncológicos y funcionales de la cirugía láser en el tratamiento de

cánceres hipofaríngeos en estadios tempranos (T1 y T2), la CLT parece ser una modalidad de tratamiento muy eficaz, siempre y cuando se puedan lograr márgenes quirúrgicos libres.

La CLT parece proporcionar mejores resultados oncológicos, por lo menos funcionales, comparados a otras modalidades de tratamiento para los CEC de hipofaringe en estadios tempranos. Los resultados colocan a la CLT en la primera línea de opciones de manejo para estos casos, al menos como parte de una estrategia de tratamiento combinado (67).

En cuanto a los estadios avanzados, sólo muy pocos carcinomas T3 y T4 de seno piriforme pueden ser tratados con cirugía de preservación del órgano (ya sea cirugía convencional abierta o transoral) (76). Hasta la fecha no existen criterios que permitan seleccionar los carcinomas del seno piriforme T3 y T4 para los que podría estar indicado el tratamiento quirúrgico con láser transoral, siendo el principal problema en la CLT la exposición óptima del tumor.

Suponiendo una exposición correcta del tumor, el tratamiento conservador de la función mediante cirugía con láser puede realizarse en más carcinomas T3 y T4 de lo que sería posible con la cirugía clásica abierta. Los criterios de contraindicación para la cirugía clásica parcial (extensión tumoral hasta el ápex del seno piriforme, infiltración del cartílago tiroideos, parálisis de la cuerda vocal o extensión tumoral a la región retrocricoidea o que se extiende más allá de la línea media) no son aplicables a la cirugía láser (76). En la CLT de carcinomas hipofaríngeos avanzados, la resección se determina principalmente por la extensión del tumor. La cuestión de si un carcinoma T3 o T4, en el que ni la infiltración del cricoides ni la extensión tumoral en los tejidos blandos del cuello están presentes, puede ser

resecado por CLT, depende de la posibilidad de exposición tumoral por un lado y de la experiencia del cirujano por el otro.

En el caso del uso de CLT para cirugía de rescate, en 2008 Grand et al (66) analizaron los resultados de su aplicación como tratamiento en las recurrencias de cáncer de laringe y faringe en su centro hospitalario. Según el resultado de su estudio, la CLT como una estrategia de rescate se asocia con baja morbilidad y mortalidad. La tasa de complicación después del rescate quirúrgico abierto de pacientes con cáncer de cabeza y cuello previamente irradiados se estima entre 37 y 74% (77) y en los que han recibido tratamiento basados en quimiorradioterapia, hasta un 52 a 66% (78, 79, 80). La tasa global de complicaciones en su casuística fue del 16%. Goodwin (77) informó una tasa de mortalidad operatoria promedio de 5,2% después del rescate quirúrgico abierto de cáncer de cabeza y cuello recurrente, mientras que la tasa de mortalidad después de la CLT de rescate fue < 2%. Los autores concluyeron que la CLT ofrece resultados favorables, bajas tasas de morbilidad y mortalidad y períodos de hospitalización más cortos en comparación con el rescate quirúrgico abierto convencional. La CLT merece consideración como un enfoque de rescate quirúrgico para casos seleccionados de cáncer de laringe y faringe persistentes, recurrentes y segundos primarios.

- **Radioterapia:** En la actualidad la radioterapia (RT) hiperfraccionada o acelerada es de elección en el cáncer moderadamente avanzado de laringe e hipofaringe si se opta por el tratamiento con RT (64). Sin embargo, el uso de la RT sola como estrategia de preservación de órgano en el cáncer de laringe e hipofaringe avanzado es bastante limitado en la actualidad debido a la introducción de los protocolos con quimioterapia (QT) y a las terapias moleculares concomitantes.

- **Quimioterapia y radioterapia concomitantes:** El uso de QT de inducción en el contexto de tumores resecables no ha demostrado que mejore la supervivencia (81, 82), aunque se ha demostrado que la preservación de órganos para el cáncer laríngeo y el cáncer hipofaríngeo es posible mediante QT de inducción más RT (63, 83).

Como resultado, en las últimas décadas se ha visto una difusión de estudios que han sugerido fuertemente que la preservación de órganos usando quimiorradioterapia concomitante, con cirugía reservada para disecciones de cuello planificadas o de rescate, puede proporcionar supervivencia tan buena o mejor que con cirugía más radiación (84). Con esta estrategia, la preservación del órgano es posible en muchos pacientes, pudiendo conservar la función.

Para los pacientes con enfermedad irresecable y para los pacientes con enfermedad resecable en los que se desea la preservación del órgano, el tratamiento estándar actual es la quimiorradioterapia concomitante con cisplatino (85, 86). El cisplatino en combinación con RT también se indica en el postoperatorio en pacientes con hallazgos patológicos de alto riesgo encontrados tras la resección quirúrgica.

La QT puede actuar como un sensibilizador a la RT, mientras que la RT puede incrementar la absorción de la QT por el tumor (64).

- **Terapias moleculares:** La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) ocurre tempranamente en la carcinogénesis de carcinoma de cabeza y cuello (87, 85). El RFCE se expresa casi invariablemente en los CCC.

Se ha demostrado que el cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido al RFCE, mejora el control locorregional cuando se compara con la radiación sola en el tratamiento primario de pacientes con enfermedad localmente avanzada de cabeza y cuello, pero no ha demostrado ser superior al cisplatino y es mucho más costoso y, por lo tanto, según la OMS no se recomienda su inclusión en la lista de medicamentos esenciales (88, 85).

El cetuximab como tratamiento único es una opción valiosa para los pacientes con recurrencia de CCC que progresó, que ya han recibido quimioterapia basada en platino.

- **Enfermedad metastásica**

Las metástasis cervicales se consideran actualmente como el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (89).

La disección conservadora de cuello desarrollada por Suárez y Ballantyne, llamada disección funcional de cuello, consiste en eliminar solo los ganglios linfáticos entre los compartimientos aponeuróticos del cuello, mientras que las estructuras no linfáticas (el nervio espinal, la vena yugular interna, el músculo ECM) se conservan (90).

Hoy existe una variedad de tipos de disección cervical que se consideran oncológica, funcional y cosméticamente eficaces en el tratamiento terapéutico o profiláctico del cuello en pacientes con CCC (91). Estos procedimientos quirúrgicos menos radicales se realizan a menudo bilateralmente y pueden ser seguidos o no por radioterapia postoperatoria. En pacientes correctamente seleccionados, la incidencia de recurrencias del cuello observada con estas disecciones cervicales es la misma que la obtenida con disecciones radicales o radicales modificadas.

La disección radical del cuello incluye la eliminación completa de todos los niveles linfáticos I a V y sacrifica el nervio espinal, la vena yugular interna y el músculo ECM (91). Los límites de este tipo de disección del cuello son el borde inferior de la mandíbula superiormente, límite inferior la clavícula, el borde anterior del músculo trapecio posteriormente y el borde lateral del músculo esternohioideo, el hueso hioides y el vientre anterior contralateral del músculo digástrico anteriormente.

La disección de cuello radical modificada conserva una o más estructuras no linfáticas. En la tipo I, sólo se preserva el nervio espinal; en la tipo II, tanto el nervio espinal como la vena yugular interna se salvan y en la tipo III se conservan las tres estructuras no linfáticas (es decir, el nervio espinal, la vena yugular interna y el músculo ECM). Los límites de la disección son los mismos que los de la disección radical del cuello.

La disección selectiva del cuello se refiere a cualquier tipo de linfadenectomía que evite uno o más niveles linfáticos. En la disección del cuello suprahioidea, sólo los ganglios en los niveles I y II se resecan. El límite inferior de este procedimiento quirúrgico está representado por la bifurcación carotidea. En la disección del cuello supraomohioidea, los ganglios en el nivel III también se eliminan. El límite inferior de esta disección es el músculo omohioideo. En la disección del cuello supraomohioidea extendida, todos los ganglios de los niveles I a IV se eliminan extendiéndose desde el borde inferior de la mandíbula hasta la clavícula. En la disección posterolateral del cuello, se resecan los ganglios en los niveles II a V y los ganglios suboccipitales y retroauriculares.

Debe considerarse el manejo del cuello en el cáncer laríngeo e hipofaríngeo tanto en el paciente sin evidencia clínica de enfermedad cervical (tratamiento electivo del cuello), como en el paciente con metástasis cervical clínicamente evidente

(tratamiento terapéutico del cuello) (92).

El cirujano debe ser consciente de la incidencia relativamente alta de micrometástasis en pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe para establecer enfoques óptimos de tratamiento. El tratamiento electivo del cuello se recomienda para los tumores supraglóticos en estadio T2 o superior y los tumores glóticos o subglóticos en estadio T3 o superior. El tratamiento profiláctico de los ganglios cervicales debe incluirse siempre en el plan de tratamiento primario de todas las lesiones hipofaríngeas (67), en las cuales el porcentaje de metástasis cervicales clínicamente manifiestas u ocultas se encuentra entre el 75% y 85% (76).

El cuello puede ser tratado electivamente realizando cirugía o irradiación. La elección a menudo depende del tratamiento elegido para el cáncer primario: disección del cuello si la cirugía se ha utilizado para tratar el cáncer primario o la irradiación si se ha utilizado esa modalidad para el tumor primario (92). La disección electiva del cuello proporciona información importante para propósitos pronósticos y decisiones terapéuticas, estableciendo la presencia, número, localización y naturaleza de las metástasis ocultas de ganglios linfáticos

#### 1.2.3.7.2 Tratamiento según estadios

##### **a) Estadios tempranos (Estadio I y II)**

La etapa inicial del cáncer de cabeza y cuello en general (etapa I y II) es curable en el 60% al 95% de los pacientes (93). Las tasas de curación específicas dependen del tamaño y la localización del tumor y la capacidad de proporcionar el tratamiento necesario. Prácticamente todos estos tumores son técnicamente resecables y la resección quirúrgica y la RT son equivalentes en términos de curación. Para



algunos subtipos la cirugía puede tener mayor probabilidad de control local en un solo paso que la RT. Por lo tanto, la elección de la RT versus cirugía para la etapa I y la etapa II en el cáncer de cabeza y cuello depende de una serie de factores. Estos incluyen el sitio del tumor, la potencial morbilidad a largo plazo debido al tratamiento, la experiencia del médico tratante, la preferencia del paciente, las comorbilidades y antecedentes previos de radiación o la necesidad anticipada de radiación futura.

- Tumores glóticos y supraglóticos: la cirugía y la RT son esencialmente equivalentes en términos de probabilidad de curar el cáncer (94). Para los tumores glóticos T1, el control locorregional inicial con cirugía de preservación de la laringe (tal como laringofisura, hemilaringectomía vertical y escisión endoscópica) es del 90% al 100%; con la RT es del 75% al 95%. Para los tumores glóticos T2, la cirugía parcial produce un control locorregional inicial del 75% al 95% y la RT un 75% al 80%. La probabilidad ligeramente menor de control locorregional con RT puede ser únicamente una función de sesgo de selección (95).

En los tumores glóticos la probabilidad de metástasis ganglionares es baja, por lo que no se realiza vaciamiento cervical y en el caso de la RT, incluye sólo el sitio primario con un margen. (96).

Para los tumores supraglóticos, los tumores T1 se controlan en el 90 al 100% de los casos con laringectomía supraglótica y del 80 al 100% de las veces con RT. El control locorregional inicial de los tumores T2 es del 85% al 100% con cirugía parcial y del 65% al 90% con RT. En todos los casos anteriores, sin embargo, la supervivencia es equivalente con cualquiera de los tratamientos (94). En particular, después de cinco años, la muerte por enfermedad intercurrente o por nuevos primarios es más común que la muerte por el cáncer primario.

Para el tratamiento de los cánceres supraglóticos la extensión cervical a menudo determina la selección del tratamiento de la lesión primaria. Los pacientes con ganglios cervicales clínicamente negativos tienen un alto riesgo de metástasis cervical oculta y pueden ser tratados con RT o laringectomía supraglótica más disección selectiva bilateral de cuello (niveles II-IV) (97).

En cuanto a la calidad de la voz, parece ser algo mejor a largo plazo con la radioterapia que con la laringectomía parcial, pero las recurrencias con radioterapia que requieren cirugía de rescate generalmente precisan laringectomía total y pérdida total de la voz. Las complicaciones mayores son más altas en el grupo operado (93).

- Tumores subglóticos: La única opción quirúrgica para el tratamiento de los carcinomas subglóticos independientemente del estadio es la laringectomía total con vaciamiento cervical bilateral (60, 93). Una laringectomía total es necesaria porque el cartílago cricoides es la base de la laringe y cualquier resección significativa del mismo da lugar a una laringe no funcional. La disección de ganglios linfáticos paratraqueales debe acompañar a la laringectomía, ya que es el área más susceptible a las metástasis. Dada esta explicación, muchos autores consideran que la radiación con o sin QT es el tratamiento de elección para los carcinomas subglóticos tempranos y tardíos.

- Tumores de hipofaringe: En cuanto a los pacientes con cánceres precoces de hipofaringe, el manejo quirúrgico primario está indicado en aquellos pacientes con antecedentes de radiación en cabeza o cuello previa, aquellos en los que es posible la cirugía conservadora de órganos y los que rechazan la radiación (98). Las contraindicaciones relativas a la cirugía con conservación de órganos incluyen la

extensión transglótica del tumor, la invasión profunda del seno piriforme, la invasión postcricoidea, la parálisis de la cuerda vocal, la invasión del cartílago y la extensión más allá de la laringe.

Por otro lado, la radioterapia definitiva para pacientes con enfermedad de hipofaringe en estadio I o II ofrece un buen potencial para la conservación de órganos sin comprometer el resultado clínico por lo que es la opción de tratamiento preferida para muchos. Los pacientes con lesiones T1N0 pueden alcanzar una supervivencia a los 5 años en el orden del 90% mientras que las lesiones T2N0 pueden alcanzar más del 70% (99).

#### **b) Cánceres localmente avanzados**

Generalmente se refiere a cánceres estadios III o IV. Estos pacientes incluyen aquellos con tumores T3 o T4 grandes o localmente progresivos, o aquellos con afectación de ganglios linfáticos cervicales (93). Cabe destacar que un gran número de pacientes presentan tumores en estadio IV (estadio IVa). Es muy importante tener en cuenta que un estadio IV de cabeza y cuello no metastásico es curable. Esto contrasta con un tumor metastásico o una recurrencia regionalmente avanzada, que generalmente no son curables y tienen una sobrevida media de sólo aproximadamente seis meses.

El tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello regionalmente avanzados es polémico. Las opciones de tratamiento son diferentes para los pacientes con tumor resecable versus aquellos con enfermedad irreseccable. Los resultados globales de supervivencia para pacientes con tumores en estadio III y IV sometidos a cirugía primaria con radiación postoperatoria parecen ser mejores que los pacientes que reciben RT solamente. Hay, sin embargo, un claro sesgo: aquellos que reciben RT sola con frecuencia tienen enfermedad más avanzada o irreseccable que aquellos

que tienen tumores resecables. Los pacientes que se someten a cirugía exitosa por definición tienen enfermedad resecable.

En las últimas décadas, la supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe no ha tenido cambios importantes (100). Maximizar la supervivencia, por lo tanto, sigue siendo el objetivo final en el tratamiento de pacientes con cáncer de laringe en estadio avanzado. Recientemente, debido a la falta de mejoría en la supervivencia, se han realizado esfuerzos significativos para mejorar la calidad de vida, por lo que las opciones de tratamiento se han formulado con la esperanza de aumentar la preservación laríngea sin sacrificar la supervivencia (61).

Según múltiples estudios la supervivencia es estadísticamente equivalente en pacientes seleccionados con cáncer avanzado de la laringe que son tratados con QT y RT o cirugía y RT.

Para pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadios III, IVa o IVb, la quimio-irradiación con cisplatino concomitante postoperatoria ha mostrado una mejoría en el control loco-regional y en las tasas de supervivencia para aquellos con márgenes quirúrgicos microscópicos positivos y/o extensión ganglionar extracapsular. La OMS en su revisión del 2014 (88) recomienda que el régimen concomitante de cisplatino se añada a la lista de medicamentos esenciales para el tratamiento postoperatorio de CCC en etapas avanzadas.

Uno de los factores más importantes para decidir el tratamiento óptimo son las características del tumor primario. Los tumores que son muy infiltrantes, que muestran invasión extensa de cartílago, que implican los tejidos blandos del cuello o que comprometen la vía aérea a tal grado que se requiere una traqueostomía,

demuestran a menudo comportamiento clínico agresivo y responden mal al tratamiento. Aún no ha sido demostrado en ensayos prospectivos aleatorizados si en estos pacientes hay mejores resultados escogiendo la opción de tratamiento quirúrgico en comparación con un plan no quirúrgico. El tratamiento ideal, por lo tanto, sigue siendo controversial.

- Tumores glóticos: Estos cánceres según sus características pueden subdividirse en lesiones relativamente favorables o desfavorables (97). El grupo moderadamente avanzado (pacientes en quienes la probabilidad de control local es del 60-70%, pero la probabilidad de curación sigue siendo buena) puede ser tratado con RT, con laringectomía reservada para la recaída o mediante laringectomía total con o sin RT adyuvante postoperatoria.

El grupo avanzado (pacientes en quienes la probabilidad de curación es moderada y la posibilidad de preservación laríngea es relativamente baja) se puede tratar con laringectomía total y vaciamiento cervical con o sin RT adyuvante o RT y QT adyuvante (101). Las lesiones avanzadas generalmente muestran extensión subglótica y/o supraglótica, afectación glótica bilateral o invasión del cartílago tiroideos, cricoides o aritenoides, o los tres (102, 103). Aproximadamente el 25-30% de los pacientes presentan ganglios linfáticos clínicamente positivos.

Hay un subconjunto de pacientes con cánceres de gran tamaño, de mal pronóstico y avanzados que pueden ser curados por quimiorradiación pero terminan con una laringe afuncional y una traqueotomía y/o gastrostomía permanente (101). Estos pacientes se tratan mejor con una laringectomía total, vaciamiento cervical y RT postoperatoria.

- Tumores supraglóticos: Aunque un subconjunto de estos pacientes puede ser tratado con laringectomía supraglótica o supracricoidea, la laringectomía total es la opción quirúrgica prevalente (97). La extensión del tumor a la cuerda vocal verdadera, la comisura anterior, la fijación de la cuerda vocal y/o la invasión del cartílago tiroideo o cricoides impiden la laringectomía supraglótica.

Las lesiones avanzadas seleccionadas, especialmente aquellas que son principalmente exofíticas, pueden ser tratadas por RT y quimioterapia concomitante (81) con la laringectomía total reservada para las fallas de RT.

Si un paciente tiene una lesión primaria en etapa temprana con enfermedad cervical N2b o N3, el tratamiento combinado es frecuentemente necesario para controlar las metástasis cervicales (104). En estos casos, la lesión primaria generalmente se trata con RT y QT concomitante. Se realiza una TAC cuatro semanas después de la RT y se agrega el vaciamiento cervical si se considera que el riesgo de enfermedad residual en el cuello es superior al 5%.

Si el paciente tiene una enfermedad cervical temprana resecable (N1 o N2a) y la cirugía se elige para el tumor primario (ya sea laringectomía parcial o total), la RT postoperatoria se agrega solamente debido a hallazgos inesperados (por ejemplo márgenes positivos, múltiples adenopatías positivas, invasión perineural extensa o extensión extracapsular) (97).

- Tumores de hipofaringe: El CEC de la hipofaringe se diagnostica en la mayoría de los pacientes en una etapa avanzada, requiriendo terapias combinadas (83). Durante mucho tiempo, la cirugía seguida de irradiación postoperatoria ha sido el tratamiento más común, estando demostrado que no compromete la sobrevida (105).

La organopreservación llevada a cabo mediante el uso de quimioterapia de inducción seguida por radiación es una opción para la conservación de la laringe en el carcinoma de la hipofaringe. (61, 106). Las tasas de supervivencia de los respondedores completos son similares a los pacientes tratados quirúrgicamente, aunque la preservación de la laringe sólo se logra en el 30 por ciento de estos pacientes (107). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la cirugía de rescate después del fracaso de irradiación en pacientes con cáncer de hipofaringe produce mayor morbilidad que en los pacientes con otro cáncer de cabeza y cuello (83).

En algunos planes de tratamiento se recomienda la disección del cuello para todos los pacientes con N2 + y la cirugía de rescate para la enfermedad locorregional residual o recurrente (108).

En cuanto a las terapias moleculares, en un ensayo de fase III, Bonner et al (109) compararon el tratamiento con radiación sola versus radiación más cetuximab en pacientes con CCC avanzado. El tratamiento en pacientes con cáncer de hipofaringe no demostró una ventaja clara con el uso de cetuximab.

Si se opta por la resección quirúrgica de los tumores primarios de hipofaringe en estadios avanzados (T3 o T4), la laringectomía total es generalmente requerida como parte del procedimiento (61). Sin embargo, ciertos tumores T3 en el aspecto superior del seno piriforme ocasionalmente permiten la resección mediante una laringectomía supraglótica extendida o una laringofaringectomía parcial vertical extendida con reconstrucción mediante colgajo libre (98). Se han logrado mejores tasas de supervivencia a los 5 años para los pacientes con cáncer hipofaríngeo mediante combinación de resección quirúrgica y RT postoperatoria, en comparación con el tratamiento de modalidad única (110).

### 1.2.3.8 Pronóstico

El pronóstico para los pacientes con cáncer de laringe, hipofaringe y cabeza y cuello en general, depende de la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Los pacientes con estadio temprano (I y II) tienen una probabilidad del 60% al 95% de curación con tratamiento local solo, pero los pacientes con enfermedad más avanzada tienen un riesgo mayor del 50% de recurrencia o desarrollo de enfermedad metastásica a distancia (93).

Existe una minoría de pacientes que muestran recidiva regional tardía (más de 2 años) después del tratamiento. El sitio anatómico primario es crítico para definir la probabilidad de recurrencia: glótico 4%, supraglótico 16%, subglótico 11% y seno piriforme 22%, mientras que el riesgo de metástasis a distancia es de 4% para tumores glóticos y supraglóticos y 15% para subglóticos y tumores de seno piriforme (111). En general, la recurrencia aumenta proporcionalmente al volumen del tumor primario, la gravedad de la diseminación linfática regional y la presencia de enfermedad recurrente. Los sitios distantes más comunes son los pulmones (45%) y los huesos (25%) (112).

Se ha demostrado que una traqueotomía realizada pretratamiento reduce las tasas de supervivencia, probablemente aumentando el riesgo de recidiva estomal (113).

Por otro lado, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello a menudo desarrollan tumores primarios múltiples y continúan con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas después del tratamiento exitoso de un cáncer inicial. Los segundos tumores primarios se desarrollan a una tasa tan alta como 5% por año después del tratamiento de un cáncer inicial (114). Este desarrollo de lesiones primarias múltiples parece relacionarse con un efecto de cancerización del campo, que puede ocurrir a través de todo el tracto aerodigestivo (93).



El concepto de cancerización de campo, originalmente descrito en 1953, parte de la idea de que los tumores evolucionan de manera multifocal dentro de un campo de tejido expuesto en forma crónica a carcinógenos (115).

### **1.3 Antecedentes de la investigación**

En las últimas décadas se han realizado estudios principalmente epidemiológicos, ya sea evaluando el cáncer de laringe, de laringe e hipofaringe o del cáncer de cabeza y cuello en general, en diversas áreas geográficas, tanto a nivel nacional como internacional.

Se exponen los más relevantes, que suministran un aporte teórico, metodológico y organizacional fundamental para la creación de la presente tesis.

Entre los antecedentes nacionales, la Tesis Doctoral más reciente encontrada en la bibliografía, corresponde a la realizada por Martínez Ortiz MJ (116), titulada “Análisis del Impacto del Comité de Tumores en el Abordaje Multidisciplinar del Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello en el Área II de Salud de la Región de Murcia”.

El objetivo principal fue conocer la supervivencia a 2 años de pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello tratados por un comité multidisciplinar (CMD) de tumores y sin él, determinando si hay diferencias estadísticamente significativas.

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de dos cohortes, que pretendió analizar las variables, principal y secundarias, en la cohorte de pacientes con manejo por un CMD respecto a la cohorte de pacientes sin CMD. La muestra definitiva estuvo constituida por 408 pacientes, 200 en cohorte preCMD y 208 en cohorte postCMD. Se realizó el análisis descriptivo de las características

demográficas y clínico-epidemiológicas de la muestra, al análisis bivalente comparativo de estas características en las cohortes y un análisis de supervivencia. Se concluyó que 1.- La población atendida en el área evaluada presenta características demográficas y clínico-epidemiológicas similares a las de otras series publicadas en España, con incremento en la incidencia en mujeres, en no fumadores y en bebedores moderados durante el período estudiado. 2.- El CMD mejora de forma estadísticamente significativa la estadificación del tumor antes del tratamiento. 3.- El cambio de tratamiento es mayor, de forma estadísticamente significativa, cuando la planificación terapéutica se aborda desde un CMD. 4.- Se evidencia un incremento estadísticamente significativo en la administración de tratamientos conforme a las guías clínicas cuando éste se decide por un CMD, mayor tasa de utilización de radioterapia, quimio-radioterapia, quimioterapia de inducción, citostáticos en combinación y anticuerpos monoclonales. 5.- No se ha observado una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de cumplimiento terapéutico cuando el tratamiento se ha decidido por el CMD. 6.- Los pacientes atendidos en un centro con CMD presentan un mayor seguimiento, un mejor cumplimiento del mismo y durante más tiempo. 7.- La comorbilidad con predominio de factores de riesgo cardiovascular, patología cardíaca y pulmonar, es la principal causa de mortalidad no específica por cáncer en estos pacientes. 8.- La edad mayor de 70 años, el enolismo severo y la administración de quimioterapia o tratamiento paliativo inespecífico son variables independientes para un peor pronóstico en términos de supervivencia global. 9.- La supervivencia mejora de forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados por el CMD, siendo éste abordaje una variable independiente de mejor pronóstico en términos de supervivencia global.

La Tesis Doctoral de Masegoza Zapata P. (117) tiene como objetivo describir y cuantificar las características del cáncer de laringe así como establecer un perfil del paciente con esta patología en el área sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA). Para ello se definieron una serie de variables en relación con las características de la población con este tipo de tumor, de la lesión tumoral, del tratamiento realizado, así como de la evolución que presentaron los pacientes en cuanto a aparición de recidivas, metástasis o segundos tumores durante su seguimiento. Se llevó a cabo también un análisis de supervivencia global y en función de algunos factores pronósticos. Se trata de un estudio analítico, longitudinal, observacional de tipo retrospectivo. Encontraron que el perfil del paciente en esa área sanitaria es el de un varón con una media de 64 años que vive en un medio urbano. Como factores de riesgo, el consumo de alcohol y de tabaco, sobre todo éste último. Respecto a las características del tumor la mayoría fueron carcinomas epidermoides, de localización supraglótica y en estadios avanzados. Predominó el tratamiento quirúrgico, influyendo la modalidad de tratamiento en la tasa de persistencia tumoral. Fueron factores pronósticos en la supervivencia entre otros el estadio tumoral y la localización del tumor.

La siguiente Tesis Doctoral, de Martínez Capoccioni G (118) tuvo como objetivos documentar y evaluar el impacto del cáncer de laringe, efectuar comparaciones con registros de dicha patología con otras zonas españolas y al mismo tiempo establecer un perfil del paciente en la población del área de influencia de la comunidad correspondiente. Su finalidad, como lo explican, no fue solo describir el fenómeno en la zona de estudio, sino también analizar la información obtenida para afianzar, modificar las acciones a la hora de hacer profilaxis, diagnóstico y terapéutica, en los pacientes de la correspondiente área sanitaria.

Entre los resultados obtuvo que la tasa de incidencia anual de cáncer de laringe en su área sanitaria es de 10.22 casos por 100.000 habitantes, más elevada que en otras provincias. La mayoría de los pacientes con neoplasias de laringe se encontraban en estadios avanzados y por orden de frecuencia, la localización primitiva en el cáncer fue supraglótica seguido de la localización glótica, concordando con otros autores de la literatura española. Similar a otros resultados, en más del 80% de los casos de cáncer de laringe se diagnosticaron en pacientes fumadores y bebedores. La supervivencia se vio determinada por la edad, la susceptibilidad genética con respecto a la presencia de antecedentes personales oncológicos, la localización de la neoplasia laríngea, el tamaño de la neoplasia laríngea, la presencia de adenopatías cervicales metastatizadas, el estadio tumoral, el tipo de hábito de consumo de tabaco y alcohol que tengan y la modalidad de tratamiento realizada.

También presentada en el año 2010, la Tesis Doctoral de Domingo Carrasco C (119), cuyo objetivo principal fue analizar los casos de pacientes afectos de cáncer de orofaringe, hipofaringe y laringe, asistidos en el Servicio de ORL del Hospital 12 de Octubre (Madrid), para determinar las principales características que presenta la patología estudiada a lo largo del tiempo y la evolución observada en la práctica asistencial realizada. Se analizan los datos epidemiológicos de los pacientes incluidos en el estudio, las características del tumor, tratamiento realizado, resultados terapéuticos y supervivencia y tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la realización del diagnóstico.

Con el análisis se pretendió documentar y evaluar el impacto de la incorporación de determinadas mejoras estructurales y organizativas del sistema sanitario, de los avances científicos y técnicos y de la influencia del progreso social en la atención a

los pacientes, expresado en términos de eficacia y eficiencia en lo que se refiere al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

A nivel europeo, se encuentra la Tesis Doctoral de H. Teppo, de la Universidad de Oulu (120). En ella se analizaron las tendencias de incidencia del cáncer laríngeo en Finlandia, especialmente en relación con la supervivencia, en una serie de 5766 pacientes diagnosticados entre 1956 y 1995 e identificados del Registro de Cáncer de Finlandia. La tasa de incidencia ajustada por edad disminuyó en los hombres y se mantuvo sin cambios entre las mujeres. En cuanto a la supervivencia se produjo sólo una pequeña mejora. En un material hospitalario procedente del norte de Finlandia, la incidencia entre los hombres disminuyó sólo para el cáncer supraglótico.

Se realizó la evaluación del retraso diagnóstico y su impacto sobre la supervivencia y el riesgo de recurrencia en una muestra de pacientes. En sólo el 38% de los pacientes se sospechaba malignidad en la visita inicial al médico no especialista; la infección fue el diagnóstico erróneo más frecuente. El retraso medio en el diagnóstico fue de 2,5 meses, superando los 12 meses en el 17% de los pacientes. El retraso de 12 meses o más resultó en un aumento del riesgo relativo de muerte, y diagnosticando un estadio avanzado (estadio IV).

Los factores inmunohistoquímicos (p53, apoptosis, angiogénesis y proliferación) y factores clínicos y sociodemográficos se incluyeron en un modelo multivariado que evaluó factores pronósticos de carcinoma de laringe. El estadio avanzado (estadios III-IV), sitio supraglótico e índice apoptótico alto fueron los mejores indicadores de empeoramiento del pronóstico. Concluyen que el retraso en el diagnóstico y el aumento de la tasa apoptótica podrían ser útiles en la selección de pacientes con carcinoma de laringe para un tratamiento primario más agresivo.

Por último, se encuentra la Tesis Doctoral publicada por Awadh Alnaggar NA (121), que realizó un estudio retrospectivo de 295 pacientes admitido en el departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Kasr-Al Aini con diagnóstico de cáncer de laringe, durante el período de enero de 2009 hasta diciembre de 2011. Tuvo como objetivo hacer un estudio epidemiológico del cáncer laríngeo y modalidades de tratamiento.

Entre los resultados estableció que la media de edad fue de  $57,6 \pm 10,5$  años. Mayoritariamente sexo masculino, fumadores. Las modalidades de tratamiento para tumores fueron: cirugía sola, quimio-radioterapia, cirugía y radioterapia postoperatoria y radioterapia sola, con vaciamiento cervical para el control de ganglios linfáticos en caso de ser necesario. Las cirugías realizadas incluyeron 160 laringectomías totales y 47 parciales, además de 18 cirugías láser endoscópicas transorales. Como conclusión afirman que debido al bajo nivel socioeconómico y a la inadecuada atención médica primaria, que conducen a retraso en el diagnóstico, los estadios avanzados fueron mayoría, por lo que la laringectomía total fue la modalidad más común de tratamiento para el tumor primario de laringe.

## **1.4 Objetivos de la investigación**

### **1.4.1 Objetivo general**

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral es realizar un análisis global acerca del cáncer de laringe e hipofaringe en el área correspondiente al Departamento de Salud de Castellón, mediante un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados y/o tratados de cáncer de laringe o de hipofaringe en el Hospital General Universitario de Castellón durante un periodo de diez años (desde

al año 1998 hasta el 2007, inclusive), centrándose en la epidemiología y evaluando principalmente la evolución y la supervivencia, para así tener una casuística de esta patología y poder realizar comparaciones tanto a nivel nacional como internacional.

#### 1.4.2 Objetivos específicos

- a) Conocer el perfil de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe a lo largo del periodo 1997-2007 en la población correspondiente al Departamento de Salud de Castellón.
- b) Describir la distribución, la frecuencia, los factores de riesgo y la predicción del cáncer de laringe e hipofaringe, para así describir su epidemiología.
- c) Conocer las características más frecuentes de la lesión, tal como localización, histología, grado y estadio tumoral o diseminación a distancia.
- d) Comparar las características epidemiológicas, comportamiento clínico y pronóstico según las diferentes localizaciones de los tumores de laringe o hipofaringe.
- e) Establecer la tendencia que se siguió en cuanto al tratamiento, dependiendo del diagnóstico, estadio del tumor y características del paciente.
- f) Estudiar la tasa de recidivas y realizar un análisis de supervivencia libre de enfermedad examinando la influencia de las variables estudiadas, para poder identificar las variables pronósticas y factores de riesgo, según el riesgo relativo, en el grupo estudiado.
- g) Comparar de los resultados obtenidos en este estudio con los de otros similares ya realizados en otras poblaciones con cáncer de laringe o hipofaringe a nivel nacional e internacional.

## 1.5 Justificación y propósito

El Hospital General Universitario de Castellón es el principal centro hospitalario del Departament de Salut de Castelló, siendo hospital de referencia de los departamentos de Vinaròs y La Plana, abarcando en la actualidad un número de 227.840 habitantes.

Cabe destacar que entre los antecedentes bibliográficos no se encuentran disponibles estudios epidemiológicos con respecto a la entidad estudiada (cáncer de cabeza y cuello, cáncer de laringe o cáncer de hipofaringe) en la Comunidad Valenciana y hasta el 2014 no existía registro de cáncer poblacional, fecha en la cual la Provincia de Castellón lo implantó (cáncer en general) (8).

En lo relativo al ámbito de la salud nacional e institucional el presente estudio se justifica dada la notoria presencia de pacientes con carcinoma de laringe e hipofaringe en España y en el Hospital General Universitario de Castellón.

Con esta investigación se pretende realizar un análisis integral acerca del cáncer de laringe e hipofaringe en la localidad de estudio, creando una estadística que sirva para conocer, entre otras cosas, la magnitud del problema en la región y evaluar la eficacia y efectividad de las acciones terapéuticas tomadas en el pasado. Conociendo ciertos indicadores se podrá avanzar hacia el uso de técnicas diagnósticas más modernas e implementar tratamientos actualizados, haciendo comparaciones y eligiendo aquellos que orienten a aumentar la sobrevida pero además a mantener o mejorar la calidad de vida del paciente.

Por otro lado, al conocer los factores de riesgo para este cáncer en la población estudiada, se podrán diseñar estrategias para incidir en éstos, ya que algunos de ellos son modificables y pueden disminuirse o evitarse mediante prevención primaria.



## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1 Población de Referencia y de Estudio**

El Sistema Sanitario Valenciano se ordena actualmente en Departamentos de Salud, que equivalen a las áreas de salud previstas en la Ley General de Sanidad.

El Departamento de Salud de Castellón (Departamento 2) regula la atención de 41 municipios (del total de los 135 municipios de la provincia). Los otros municipios corresponden al Departamento de Salud de Vinarós y La Plana (Hospital de Vinarós y Hospital de La Plana), siendo el Hospital General Universitario de Castellón el hospital de referencia de los departamentos de Vinarós y La Plana.

Durante el periodo de estudio (1998 a 2007) la demografía del área geográfica de estudio sufrió cambios relevantes debido a que:

- a.) En Octubre del 2000 se creó el Hospital de La Plana, el cual asumió parte de la población que correspondía previamente al Hospital General de Castellón.
- b.) La Ley 3/2003, de Ordenación Sanitaria, establece su orden en Departamentos de Salud, que equivalen a las Áreas de Salud previstas en la ley General de Sanidad de 1986. (122).

Esto ha sido tenido en cuenta para realizar el cálculo de la población y le incidencia de la patología estudiada.

Los datos poblacionales fueron aportados por la Unidad de Documentación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón y por la Dirección General de Asistencia Sanitaria de la Generalitat Valenciana, a través de la información de datos del Sistema de Información Poblacional (SIP) de la Conselleria de Sanitat.

## 2.2. Diseño del Estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo poblacional, observacional, longitudinal, retrospectivo.

## 2.3. Muestra

La muestra abarcó a 130 pacientes que correspondieron a la totalidad de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o cáncer de hipofaringe en el Hospital General Universitario de Castellón en el periodo que incluye desde enero de 1998 hasta diciembre de 2007, ambos inclusive. Se escogió esa fecha final de corte ya que se decidió realizar un seguimiento mínimo de cinco años para poder hacer una mejor evaluación de la tasa de supervivencia, por lo que en el año 2013, momento de inicio de la recogida de datos, ya todos los paciente contaban con al menos cinco años desde la realización del tratamiento (tomando como fecha de realización de tratamiento el día de la intervención quirúrgica o del fin del tratamiento médico oncológico en aquellos que lo recibieron).

Los casos fueron ubicados a partir de la información de la Unidad de Documentación Clínica del hospital, mediante búsqueda de las historias clínicas de pacientes que contenían el diagnóstico codificado según el CIE-9 (Clasificación Internacional de las Enfermedades) (123), correspondientes a *neoplasia maligna de laringe, de hipofaringe, de seno piriforme, cáncer de laringe, de hipofaringe o de seno piriforme*, según el código correspondiente. Una vez seleccionados los casos, se obtuvieron las historias clínicas del archivo del hospital para la recopilación de la información clínica necesaria según un protocolo de recogida de datos diseñado previamente.

- Criterios de inclusión: se incluyeron todos los casos diagnosticados por primera vez y tratados de cáncer de laringe o cáncer de hipofaringe en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón dentro del periodo estudiado (de Enero 1998 a Diciembre 2007). Quedaron incluidos un total de 123 pacientes.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes diagnosticados fuera del periodo de estudio.
  - Pacientes con Historias Clínicas incompletas, en las cuales el personal médico no haya rellenado los datos correspondientes a las variables a estudiar.
  - Pacientes que pidieron el alta voluntaria antes de concluir el tratamiento o que por alguna otra razón no concluyeron el tratamiento en nuestro centro asistencial.

Se excluyeron un total de 7 pacientes.

En todo el proceso del trabajo se han respetado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual.

## **2.4. Variables de Estudio**

- a. Variables demográficas y factores de riesgo
  - Edad: en el momento del diagnóstico, medida en años.
  - Sexo: masculino, femenino.

- Hábitos de consumo de tabaco:
  - *Fumador o No fumador*<sup>2</sup>
  - Número de cigarrillos por día en el momento del diagnóstico.
  
- Hábitos de consumo de alcohol: según el patrón de consumo, cada paciente se catalogó como:
  - *Abstemio*: nunca toma alcohol o que sólo lo hace de vez en cuando, en circunstancias especiales, pero sin llegar a la ebriedad. Consume una o dos veces al año y en cada ocasión bebe una copa.
  - *Consumo ocasional*: persona que bebe hasta tres copas por ocasión y siempre en situaciones sociales, sin llegar a la embriaguez. No bebe en situaciones de riesgo, como antes de conducir vehículos.
  - *Consumo moderado*: cuando bebe, consume una cantidad de alcohol que con frecuencia llega a la embriaguez y que le ocasiona problemas individuales, familiares, escolares, laborales o sociales.
  - *Alcohólico*: Bebedor a diario. experimenta incapacidad para abstenerse del alcohol y para controlar cuándo y cuánto beber.
  
- Antecedentes personales de cáncer: cualquier diagnóstico de cáncer diferente a laringe o hipofaringe durante su vida.

---

<sup>2</sup> En vista de que en la historia médica no se especificaban detalles de los pacientes exfumadores tales como tiempo desde el abandono del hábito tabáquico, se catalogó a los pacientes como fumadores (aquellos con hábito tabáquico durante su vida) o no fumadores (quienes nunca en su vida habían fumado).

- Antecedente personal de otras patologías: patologías sistémicas diagnosticadas a los pacientes previamente a diagnóstico de cáncer de laringe o hipofaringe.

b. Variables relacionadas con el diagnóstico

- Motivo de consulta: síntoma del tumor en el momento del diagnóstico que motivó la primera consulta. Es el motivo por el que el paciente solicita la atención sanitaria.

Se marcaron como síntomas principales en base a registros de estudios precedentes: disfonía, odinofagia, disfagia, disnea, esputo hemático, tumoración cervical, otalgia y síndrome constitucional.

- Otros signos y síntomas: excluyendo el motivo de consulta, cualquier otro signo o síntoma que el paciente presentara en el momento que consulta por primera vez (mismos enunciados que *motivo de consulta*).

- Tiempo de clínica: tiempo, cuantificado en semanas, desde que apareció el signo o síntoma motivo de consulta hasta que el paciente es evaluado por primera vez por el especialista en ORL.

c. Variables relacionadas con el tumor

- Localización del tumor: según el área que abarque el tumor dentro de las subdivisiones regionales de cada área anatómica:

- Laringe: supraglotis, glotis, subglotis o transglotis.
- Hipofaringe.

- Sub-localización: detalle del sitio anatómico específico dentro de cada subdivisión del área anatómica de la localización:
  - Supraglotis: epiglotis, pliegues ariepiglóticos, aritenoides, banda ventricular o ventrículo laríngeo.
  - Glotis: cuerdas vocales, comisura anterior o comisura posterior.
  - Subglotis: sin sub-localizaciones.
  - Transglotis: sin sub-localizaciones.
  - Hipofaringe: seno piriforme, área postcricoidea, pared faríngea lateral y pared faríngea posterior.
  
- Clasificación TNM y estadiaje: se siguió la clasificación TNM del Sistema Internacional de Estadificación para el cáncer, adoptado por la UICC en su séptima edición de 2009 (59):
  - Presencia de adenopatías clínicas<sup>3</sup>
  - Presencia de adenopatías en la TAC<sup>4</sup>
  - Grado de tumor
  - Estadio tumoral
  
- Tipo de lesión: según las características macroscópicas de la lesión en el momento del diagnóstico: exofítica, ulcerada o plana.
  
- Grado de diferenciación: según el resultado anatomopatológico, pudiendo corresponder a diferenciado, moderadamente diferenciado o indiferenciado.

---

<sup>3</sup> Se alteró voluntariamente la clasificación N2, uniendo los estadios clínicos N2a y N2b, diferenciándolo de N2C, quedando como definitivos en la ficha de recolección de datos N2 (que incluye N2a y N2b) y N2C. Esto no causa alteraciones al clasificar el Estadio de la enfermedad.

<sup>4</sup> Se alteró voluntariamente la clasificación N2, uniendo los estadios clínicos N2a y N2b, diferenciándolo de N2C, quedando como definitivos en la ficha de recolección de datos N2 (que incluye N2a y N2b) y N2C. Esto no causa alteraciones al clasificar el Estadio de la enfermedad.

- En el momento de realización de biopsia previo a la realización del tratamiento definitivo.
  - En la pieza quirúrgica definitiva (extirpación total del tumor primario).
- Tipo histológico: según resultados de la muestra del tumor primario tomada para biopsia, dados por el servicio de Anatomía Patológica del hospital.

d. Variables relacionadas con el tratamiento

- Realización o no de procedimiento quirúrgico
  - Cirugía *Si o No*.
  - Vaciamiento cervical: *Si o No*, tipo de vaciamiento cervical, especificando si fue radical o funcional, ipsilateral o bilateral.
  - Tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó.
  - Aplicación de Radioterapia *Sí o No*.
- Metástasis Ganglios: en los pacientes a quienes se les realizó vaciamiento cervical como parte del tratamiento quirúrgico que tuvieron ganglios afectados, cuantificándolos (uno o dos o más) y describiendo presencia unilateral o bilateral.
- Bordes quirúrgicos: libres o infiltrados, según resultado dado por el servicio de Anatomía Patológica tras el análisis histológico de la pieza operatoria final.

#### e. Variables de supervivencia

- Supervivencia: tiempo de vida medido en años desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha registrada como fecha de éxitus, o, cuando no hubo constancia del fallecimiento del paciente, fecha del último contacto médico registrado en la historia clínica.

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un periodo mínimo de 5 años.

- Condición final en el momento de la recolección de datos
  - Vivo: si se contaba con algún dato en su historia clínica de que hubiera realizado una visita al centro hospitalario (ya sea al servicio de ORL u otro servicio) durante el último año, además de no constar que hubiera fallecido.
  - Fallecido. obteniendo la fecha de fallecimiento a través de la historia clínica o registro de mortalidad.
  - Desconocido: si no se disponía de información acerca del paciente (consultas al centro hospitalario) durante un periodo mínimo de un año y no constaba como fallecido.
- Recidiva
  - Localización de la recidiva: local (base de lengua, peri-esofágica, hipofaringe, otros), locorregional (metástasis cervicales) y metastásica a distancia.
  - Tiempo de recidiva: en caso de haberla, tiempo expresado en meses que transcurrió desde el tratamiento del cáncer motivo de estudio hasta la recaída.



- Causa del fallecimiento: se agrupó en categorías, dependiendo del origen de la causa directa del éxitus:
  - El cáncer laríngeo, hipofaríngeo o su recidiva.
  - Cáncer de pulmón: en la mayoría de las Historias Clínicas de éstos pacientes no existía la especificación diagnóstica de si era segundo primario o metástasis, por lo que se incluyeron ambos dentro de un mismo grupo.
  - Causa extralaríngea neoplásica diferente a cáncer de pulmón: segundo primario.
  - Causa no tumoral: otras causas (cardiovasculares, infecciosas, etc.).

## **2.5. Análisis Estadístico**

Una vez recogidos todos los datos por los medios mencionados se codificaron las variables para trasladarlas al programa informático SPSS 23.0 para Windows para su posterior análisis estadístico.

Se empleó estadística descriptiva mediante tablas y gráficas, donde las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas fueron descritas con sus medias y desviación estándar (DE). A nivel de estadística inferencial se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la relación lineal entre los años de estudio y la ocurrencia de cáncer de laringe e hipofaringe. Por otra parte, se empleó la prueba de homogeneidad basada en la prueba chi-cuadrado para comparar la proporción de los estadios de la enfermedad con respecto a la localización de los mismos;

también se utilizó la prueba de Kappa para determinar la concordancia del análisis anatomopatológico entre la biopsia pre-operatoria y biopsia pieza quirúrgica; la significancia estadística para todas las pruebas se estableció si  $P < 0,05$ .

Para el análisis de supervivencia, las tasas de supervivencia observadas se han calculado mediante el método de Kaplan Meier, mostrando la mediana del tiempo de supervivencia para cada una de las variables de interés. Para comparar las curvas de supervivencia se empleó la prueba Log Rank (Mantel-Cox). Por último se utilizó la regresión de Cox univariante y multivariante. Las diferencias se suponen estadísticamente significativas para valores de  $P < 0,05$ .

## **2.6. Limitaciones y Prospectivas de la Investigación**

### a) Limitaciones

Dentro de la presente investigación es preciso señalar diversos factores limitantes que no se han controlado en ninguna de las fases de elaboración de la misma y que quedarán contemplados en las prospectivas futuras de investigación en esta línea de trabajo.

Se han encontrado dificultades concernientes a la recopilación de datos. Al ser un estudio retrospectivo y haber sido la fuente de recogida de datos la historia clínica, rellena de forma subjetiva por distintos médicos y sin un protocolo definido, el revisor tiene que aplicar filtros y hacer consideraciones subjetivas para extraer los datos sobre las variables a estudiar. Ciertas variables que se tenía planeado analizar (como por ejemplo *Profesión*) tuvieron que ser excluidas por no contar con este dato en la mayoría de las historias revisadas. También se han excluido otras (por ejemplo *características del tumor según TAC*) ya que en muchos casos no se

contaba con los resultados de la prueba de imagen en caso de haber sido realizada (en ese momento no se efectuaba digitalización de dichos estudios, cosa que actualmente si se realiza).

Otra limitación tiene que ver con la derivación de los pacientes para realizar tratamiento complementario. En lo que respecta a Oncología Médica y Radioterápica, el Hospital Provincial de Castellón es el centro de referencia del Departamento de Salud de Castellón y, por otro lado, el Hospital La Magdalena se encarga de los pacientes paliativos. Al no existir bases de datos cruzadas puede haber pérdida de datos, sobre todo en aquellos enfermos que por fallecer en estos centros asistenciales no retornan al hospital que los remitió, siendo esto causa de exclusión de algunos pacientes por no tener detalles completos del tratamiento en su historia médica. Han existido limitaciones para extrapolar los procedimientos diagnósticos y tratamientos a los actuales debido a que la variedad de pruebas diagnósticas y las opciones de tratamiento quirúrgico que se realizaban durante los años comprendidos en el estudio eran limitadas.

#### b) Prospectivas

Se plantea para un futuro realizar investigaciones similares con un diseño prospectivo, que disminuirían las limitaciones presentadas en este estudio.

Al existir entre los antecedentes diversas tesis doctorales con variables de estudio similares, provenientes del análisis de los casos de diferentes zonas geográficas de España, podrían hacerse meta-análisis con el fin de evaluar la patología estudiada y tener una conclusión de los aspectos clínico-demográficos en un ámbito nacional.

### 3. RESULTADOS

Para estudiar la distribución, la frecuencia, los factores de riesgo y la predicción del cáncer de laringe e hipofaringe (CLH), la muestra quedó conformada por 123 pacientes atendidos en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007.

#### 3.1 Ocurrencia

- **Incidencia del cáncer de laringe e hipofaringe**

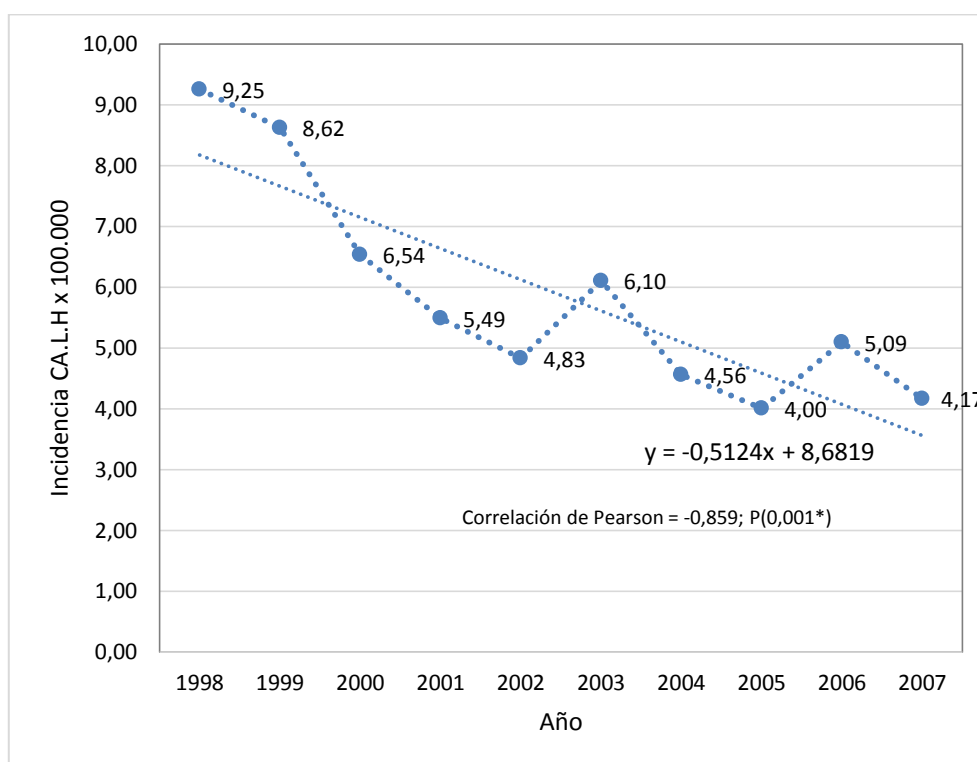
Se analiza la incidencia del CLH del Hospital General Universitario de Castellón durante los últimos 10 años, es decir, desde el año 1998 al 2007, donde la incidencia en el año 1998 fue de 9,25 por cada 100.000 adultos (mayores de 18 años), siendo esta la más alta observada. Para los años posteriores existe disminución progresiva de la incidencia alcanzando para el año 2007 4,17 casos por cada 100.000 habitantes adultos. Las variaciones de la incidencia, como se refleja en la Tabla I, van desde 4,00 (mínimo) en el año 2005 hasta 9,25 (máximo) en el año 1998.

Tabla I. Incidencia del cáncer de laringe e hipofaringe en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

<b>Año</b>	<b>Total pacientes C.A.L.H (A)</b>	<b>Población adulta (B)</b>	<b>Incidencia CLH (A/B*100.000)</b>
1998	18	194.678	9,25
1999	17	197.322	8,62
2000	13	198.920	6,54
2001	11	200.402	5,49
2002	10	207.189	4,83
2003	13	212.974	6,10
2004	10	219.314	4,56
2005	9	224.912	4,00
2006	12	235.627	5,09
2007	10	239.960	4,17

En la gráfica 1 se muestra la serie de tiempo de la incidencia del CLH, donde existió con un p-valor de 0.001, correlación entre los años y la incidencia de estos cánceres. El coeficiente de Pearson fue de -0,859, lo que indica una correlación lineal inversa, es decir, la incidencia de CLH disminuye con el pasar de los años. Al observar la recta de regresión se tiene que por cada año la tasa de incidencia disminuye en 0,5124 por cada 100.000 personas.

Gráfica 1. Serie de tiempo de la incidencia del cáncer de laringe e hipofaringe por año en el Hospital General Universitario de Castellón, periodo 1998-2007



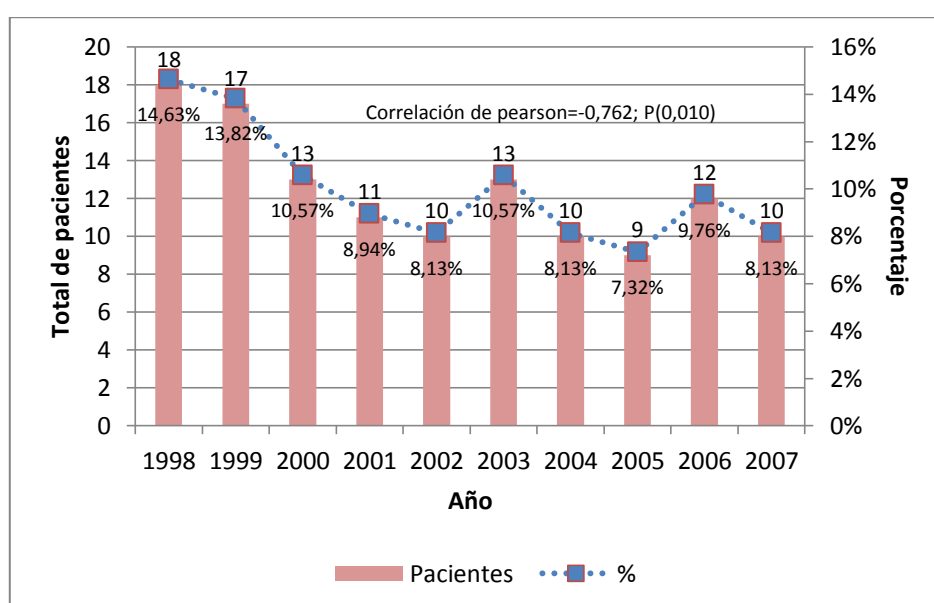
- **Ocurrencia del cáncer de laringe e hipofaringe**

Entre los años 1998 y 2007 se cuantificaron 123 pacientes con CLH. Para el año 1998 se registraron 18 (14,63%) pacientes con la patología, siendo el más alto de la serie. Desde el año 1999 hasta el 2002 hubo una disminución en la ocurrencia de la enfermedad y para el año 2003 se produce un repunte cuantificando en 13

(10.57%) casos; seguidamente se tiene disminución de la patología durante 2004 y 2005 y repunte durante el año 2006, cuando se cuantifican 12 (9,76%) casos. En el año 2007 vuelve a disminuir a 10 casos (8,13%).

La observación anterior permite representar los componentes de la serie de tiempo de la incidencia de cáncer de laringe e hipofaringe. El primer componente observado corresponde a las variaciones cíclicas, es decir, se tienen oscilaciones donde se observa repunte de la patología y luego disminuye; por otra parte, estos repuntes cada vez son menores. Es así como para el año 1999 se observaron 18 casos, en el año 2000 se tienen 13 casos y en el año 2006 se cuantificaron 12 casos; por tanto, se tiene tendencia a la disminución de los casos. Por otra parte, como se observa en la Gráfica 2, la serie presenta correlación de Pearson de -0.762 con p-valor de 0,025, lo que indica una correlación lineal inversa entre los casos de cáncer de laringe e hipofaringe y el tiempo, es decir, que los casos tienden a disminuir con el transcurso de los años.

Gráfica 2. Serie de tiempo de la ocurrencia de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



### 3.2 Análisis de las características demográficas de los pacientes

Los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe presentaron en promedio una edad de 62,27 años, con rango entre 41 a 89 años. El grupo etario con mayor cantidad de afectados se encuentra entre los 63 a 89 años. En cuanto al sexo, la gran mayoría (94,31%) son hombres y solo 5,69% son mujeres, representado en la Tabla II.

Tabla II. Características demográficas de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

<b>Características demográficas</b>	<b>Valores</b>
Edad (media (DE))	62,27 (10,68)
Rango de edad (mínimo- máximo)	(41 - 89)
Mediana de la edad	63
<b>Grupo de edad (pacientes (%))</b>	
41 – 62	57 (46,34%)
63 -89	66 (53,66%)
<b>Sexo (pacientes (%))</b>	
Hombre	116 (94,31%)
Mujer	7 (5,69%)

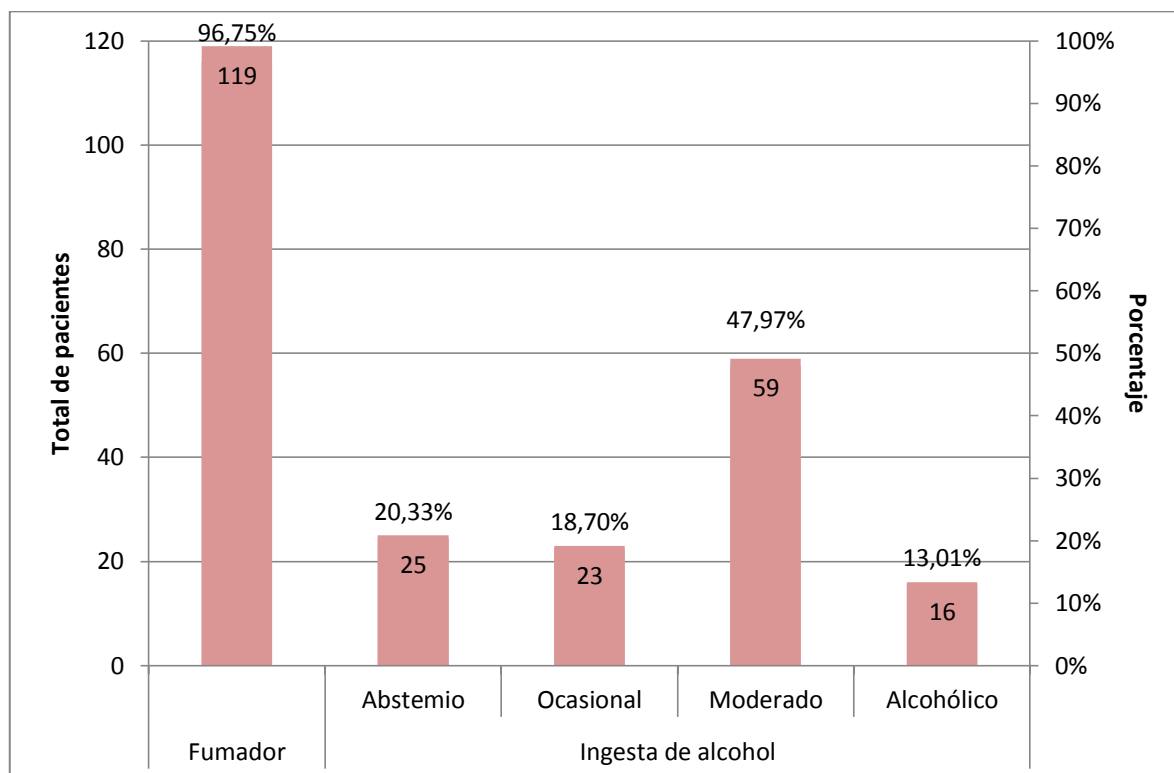
DE= Desviación Estándar

### 3.3 Análisis de las características epidemiológicas y clínicas

- **Hábitos de consumo de tabaco y alcohol**

La inmensa mayoría (96,75%) de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe son fumadores; en cuanto al consumo de alcohol se observa que un 20,33% no consumen alcohol y, de los que consumen, la mayor cantidad entra dentro de la categoría consumo moderado (47,97%), siguiéndole los consumidores ocasionales y en menor porcentaje los alcohólicos, como se refleja en la Gráfica 3.

Gráfica 3. Hábitos de consumo de tabaco y alcohol de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

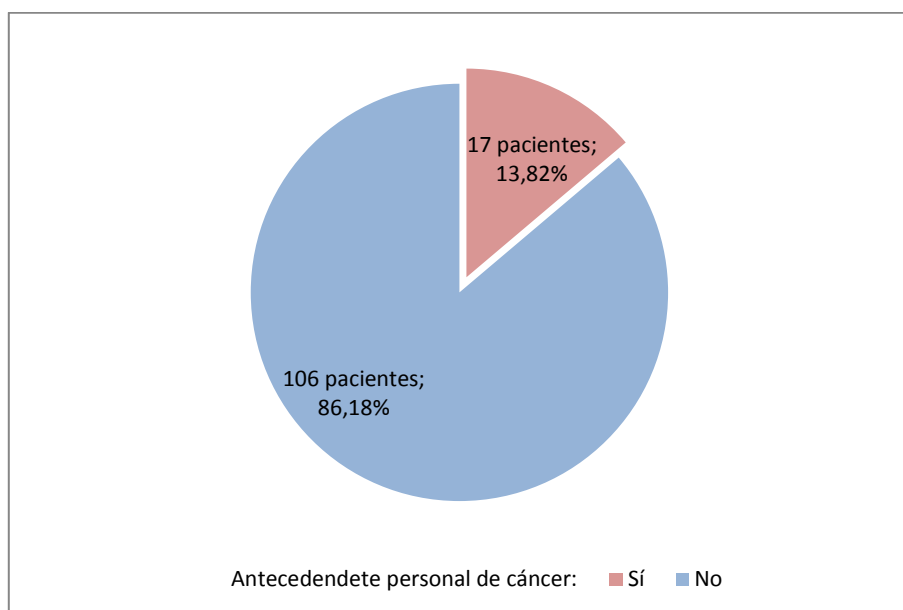


- **Antecedentes personales de otro cáncer**

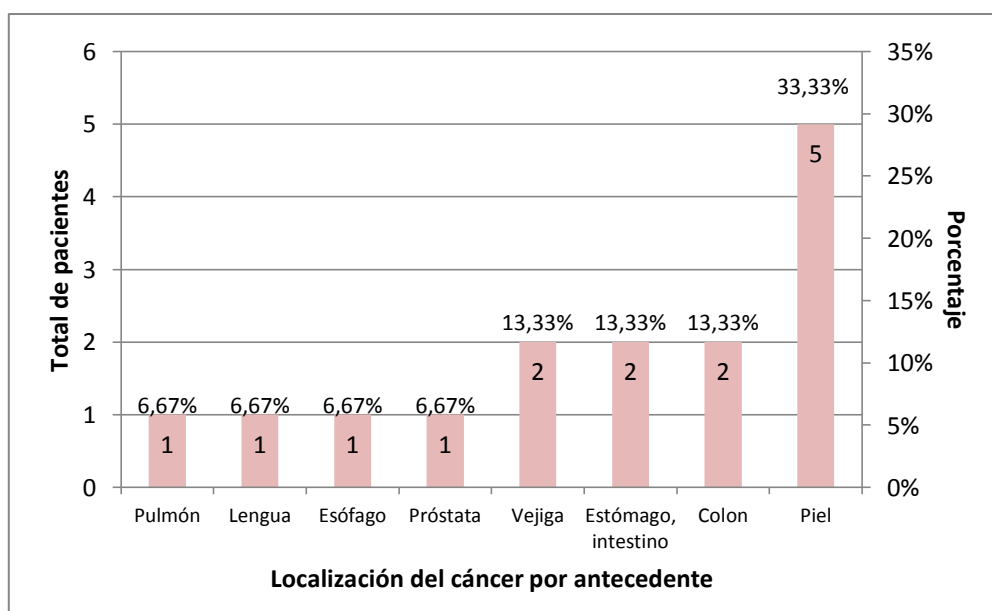
Como se muestra en la gráfica 4, el 13,82% de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe presenta antecedentes de cáncer de alguna otra localización previo al diagnóstico del cáncer estudiado y, de estos, se evidencia en la gráfica 5 que el más frecuente corresponde al cáncer de piel, seguido del cáncer de colon, estomago e intestino y vejiga en mismo porcentaje y por último próstata, esófago, lengua y pulmón, con un paciente presentando cada uno de los cánceres.



Gráfica 4. Antecedentes personales de otro cáncer en los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



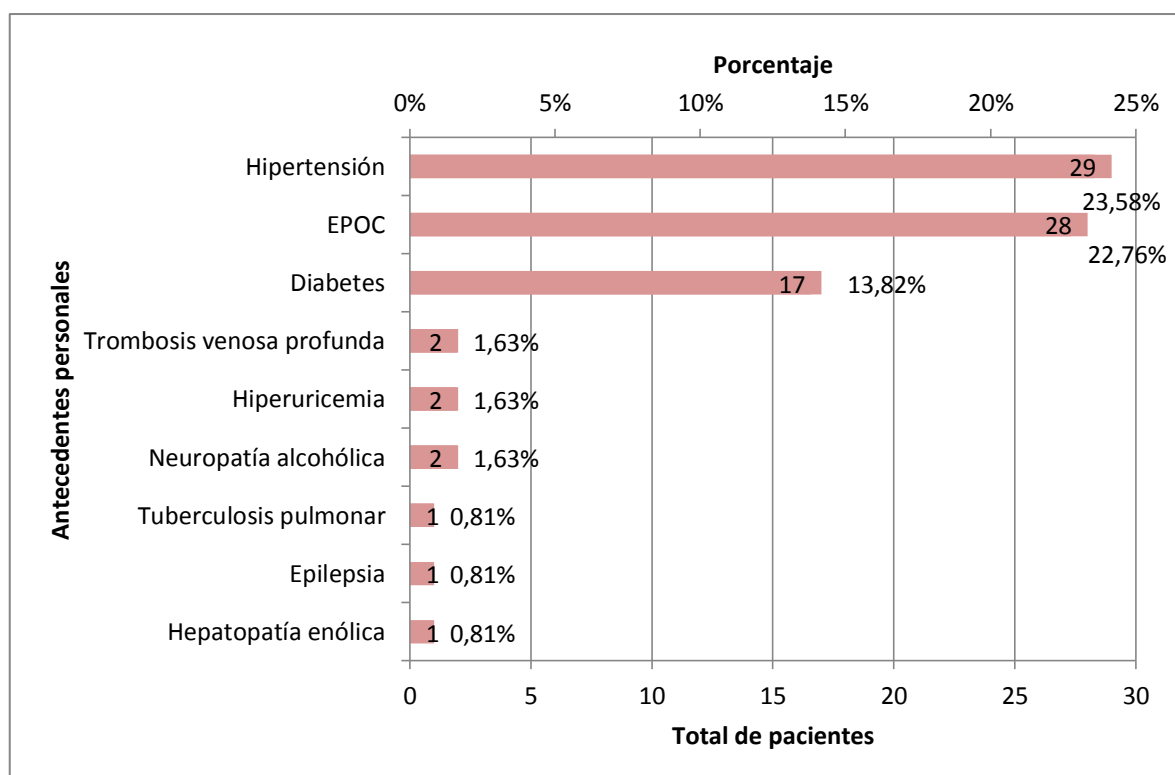
Gráfica 5. Localización del cáncer por antecedente personal en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Antecedente personal otras patologías**

Como se observa en la gráfica 6, la hipertensión y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fueron los dos antecedentes de mayor de frecuencia en los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe, con 23,58% y 22,76% respectivamente, seguido de diabetes, entre los más destacados.

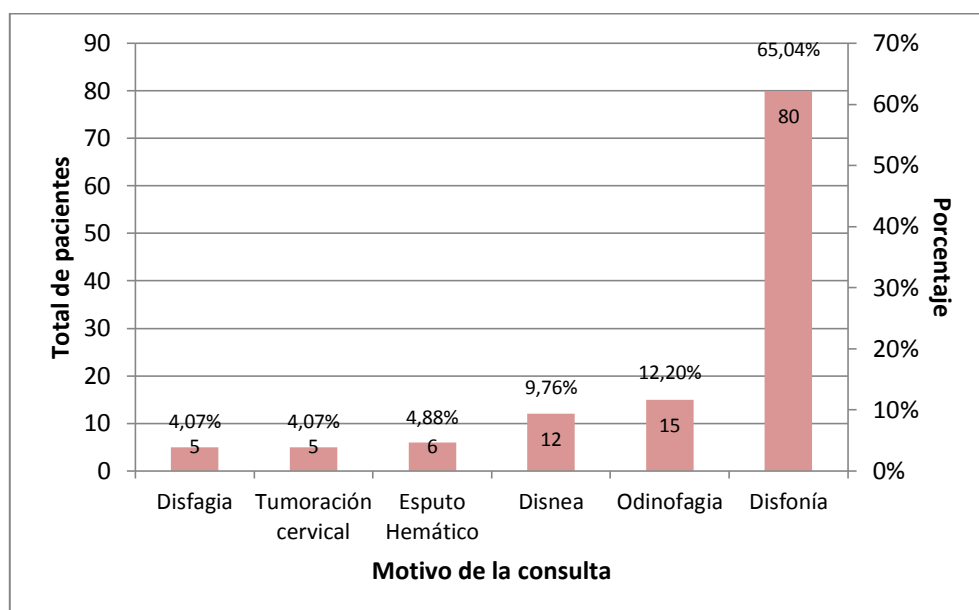
Gráfica 6. Antecedentes personales en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Motivo de la consulta**

En la gráfica 7 se indican los principales motivos por los cuales los pacientes acudieron a la consulta, siendo la disfonía en más de la mitad de los casos, seguido en menor porcentaje de odinofagia, disnea, esputo hemático, tumoración cervical y disfagia.

Gráfica 7. Motivo de la consulta en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



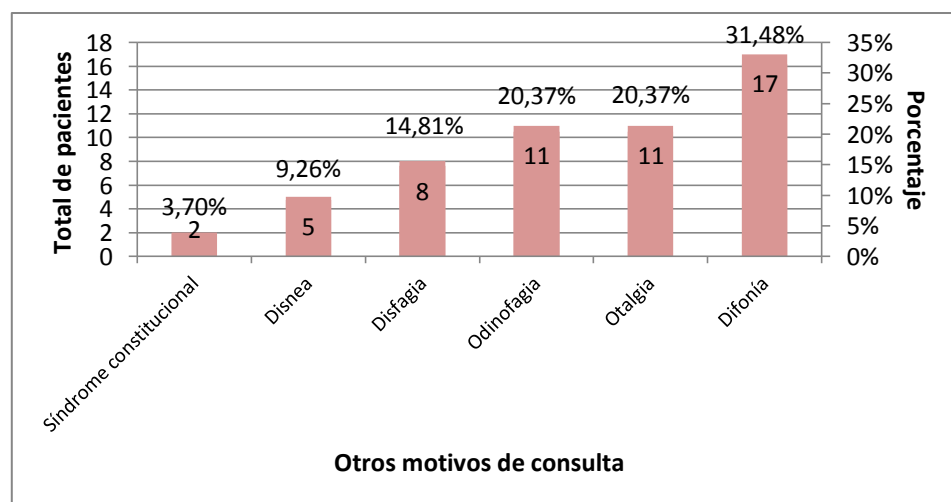
Al discriminar el motivo de consulta según localización del tumor, como se evidencia en la Tabla III, se observa que el más frecuente sigue siendo la disfonía para los tumores localizados en región glótica, supraglótica y subglótica, presentándola más del 50% de los pacientes en cada una de estas tres áreas. Para los transglóticos el principal motivo de consulta es la disnea mientras que para los tumores localizados en la hipofaringe, específicamente en el seno piriforme, el motivo de consulta más frecuente es la odinofagia.

Tabla III. Motivo de consulta por localización del tumor en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Características	Localización				
	Supraglotis	Glotis	Subglotis	Transglotis	Seno piriforme
<b>Motivo de la consulta (n (%))</b>					
Disfonía	30 (57,69%)	44 (88,00%)	1 (50,00%)	2 (40%)	3 (21,43%)
Odinofagia	9 (17,31%)	1 (2,00%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (35,71%)
Disfagia	3 (5,77%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (14,29%)
Disnea	1 (1,92%)	4 (8,00%)	1 (50,00%)	3 (60%)	3 (21,43%)
Espujo Hemático	5 (9,62%)	1 (2,00%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tumoración cervical	4 (7,69%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,14%)

En la Gráfica 8 se evidencia que al evaluar otros signos o síntomas (excluyendo al motivo de consulta), sigue estando presente la disfonía en primer lugar (31,48%), seguido de otalgia, odinofagia, disfagia, disnea y dos casos presentaron síndrome constitucional.

Gráfica 8. Otros signos y síntomas en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



La disfonía estuvo presente, ya sea como motivo principal de consulta o síntoma asociado, en el 96,44% de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe; la odinofagia en 32,57%, la disfagia en 18,88% y la disnea en el 19,02%.

- **Tiempo de clínica**

El tiempo promedio entre que el paciente presenta los síntomas hasta la consulta fue de 20,77 semanas, habiendo una variabilidad desde una semana hasta dos años, como se refleja en la Tabla IV.

Tabla IV. Tiempo de clínica en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

<b>Estadísticos descriptivos (semanas)</b>				
<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>DE</b>
1	104	20,77	14,00	17,21

Al detallar según la localización del tumor el tiempo que transcurre desde que el paciente presenta la clínica hasta que consulta, se observa que para el que más tarda en consultar es para la localización transglótica (30 semanas), siguiéndole la localización glótica, subglótica y seno piriforme, que tardan entre 20 y 22 semanas. El que consulta más rápido es el que presenta el cáncer en localización supraglótica, con un promedio de 18 semanas. Esto se encuentra detallado en la Tabla V.

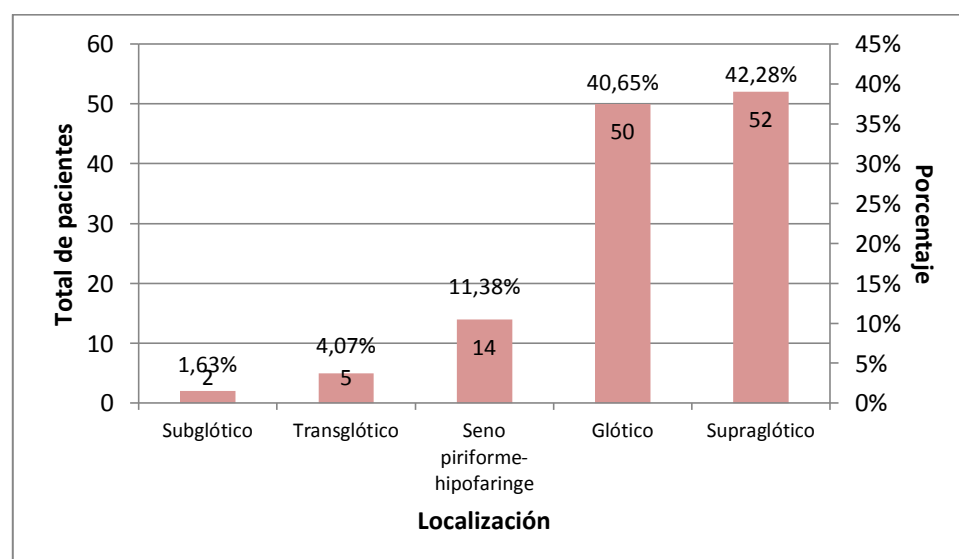
Tabla V. Tiempo de clínica por localización del tumor en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Características	Localización				
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	Transglottis	Seno piriforme
Tiempo de clínica (media (DE)) semanas	18,17 (14,61)	22,74 (19,72)	21 (7,07)	30 (21,17)	20,07 (16,06)

- **Localización anatómica de la lesión**

En cuanto a la localización del cáncer, como se evidencia en la Gráfica 9, los mayores porcentajes se localizan en la zona supraglótica y glótica, siguiéndole hipofaringe (seno piriforme) y en un pequeño porcentaje las localizaciones transglótica y subglótica.

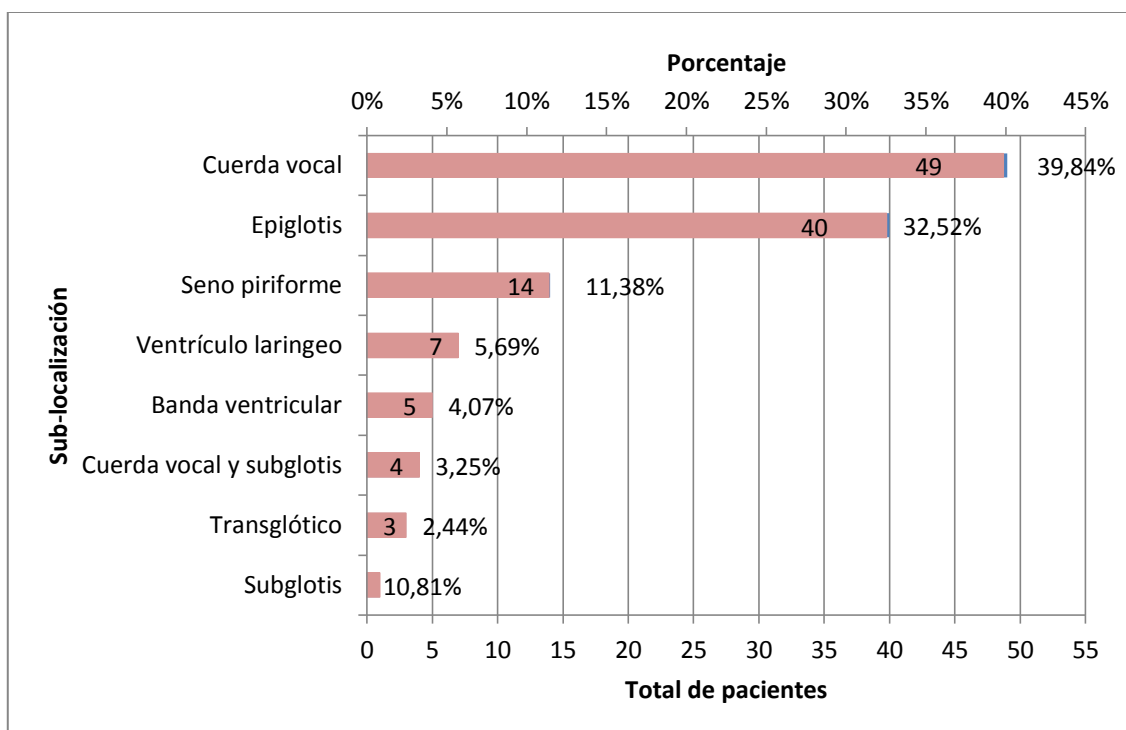
Gráfica 9. Localización de la lesión en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Sublocalización anatómica de la lesión**

Al detallar sobre la sublocalización, como se puede observar en la Gráfica 10, se observa como más frecuente dentro de la laringe la cuerda vocal, seguido de epiglotis, ventrículo laríngeo y banda ventricular. Se encontraron otras localizaciones (cuerda vocal más subglotis, transglótico y subglotis) pero con un bajo porcentaje. La sublocalización en el seno piriforme correspondió al 11,38% al estudiarlo unido a todas las localizaciones tanto laríngeas como hipofaríngeas, pero dentro de la hipofaringe, correspondió al 100% de los casos, no encontrándose ningún caso en otra de las localizaciones hipofaríngeas.

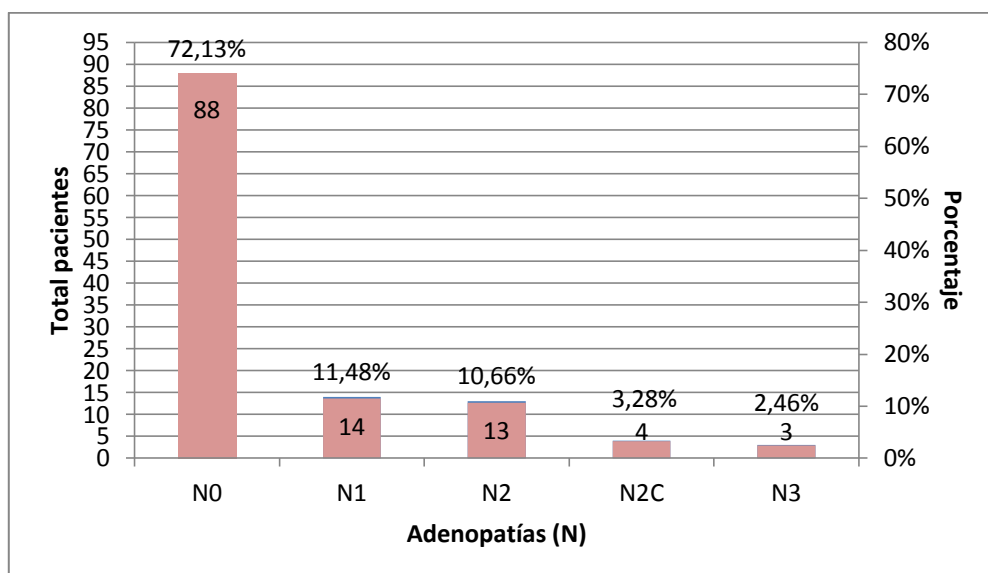
Gráfica 10. Sublocalización de la lesión en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Presencia de adenopatías clínicas**

En el examen físico, como lo detalla la Gráfica 11, se observó que aproximadamente  $\frac{1}{4}$  de los pacientes presentó adenopatías palpables, de las cuales el mayor porcentaje correspondió a N1 y N2a y N2b según la clasificación TNM (11,48 y 10,66% respectivamente). Un pequeño porcentaje (5,74%) correspondió a N2c y N3 (que corresponderían a ganglios palpables mayores de seis centímetros o bilaterales).

Gráfica 11. Presencia de adenopatías clínicas en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



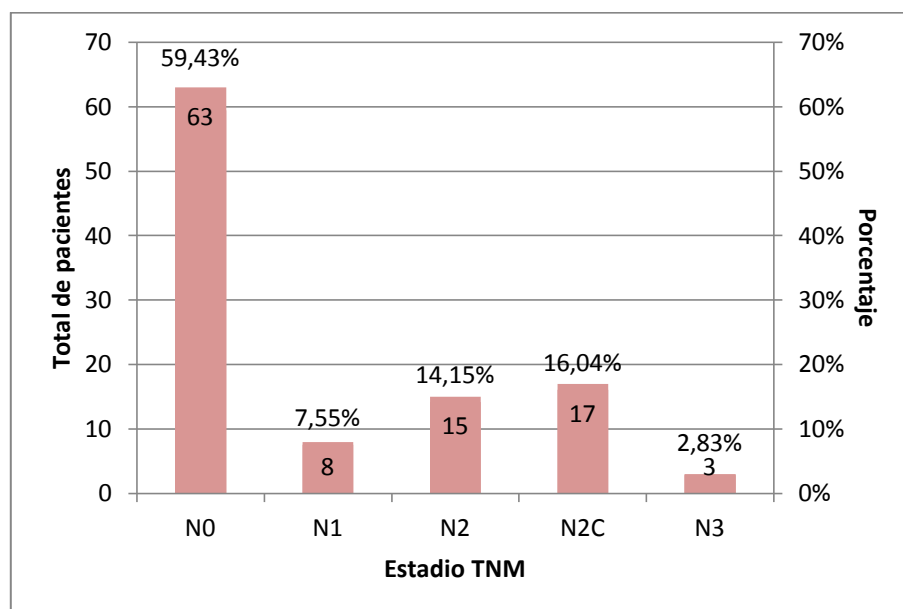
- **Presencia de adenopatías en el estudio radiológico**

Al realizar la TAC, según lo observado en la Gráfica 12, aumenta la presencia de adenopatías evidentes (llegando a 40,57%). En este caso, el estudio radiológico señala que el mayor porcentaje fue N2c (16,04%), siguiéndole N2a y N2B (unidos) y con un 7%, N1. El único resultado que coincide con los hallazgos encontrados al



realizar el examen físico fue el porcentaje de adenopatías N3, con menos del 3% en ambas pruebas diagnósticas.

Gráfica 12. Presencia de adenopatías en la TAC en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

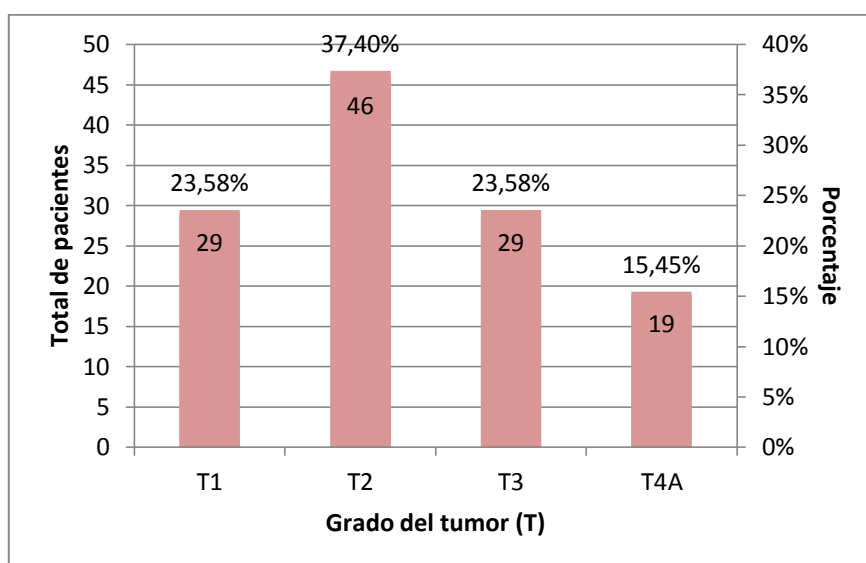


### 3.4 Análisis de las características del tumor

- **Estadificación TNM**
  - **Grado del tumor**

En cuanto al grado del tumor (según clasificación TNM) la mayor cantidad de tumores de laringe o hipofaringe se encuentra dentro del grado T2 (37,4%), teniendo los grados T1 y T3 un porcentaje similar (23,58% cada uno) y el grupo T4a el menor porcentaje (15%). Esto se puede visualizar en la Gráfica 13.

Gráfica 13. Grado del tumor (T) en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Posteriormente, si se detalla el grado de tumor según la localización, lo que se puede advertir expuesto en la Tabla VI es que en la glotis los grados más frecuentes son T1 y T2 (total de 70,00%); en supraglotis T2 y T3 (63,46%) y en transglotis (60,00%) y seno piriforme (71,42%) se encuentran grados más avanzados (T3 y T4).

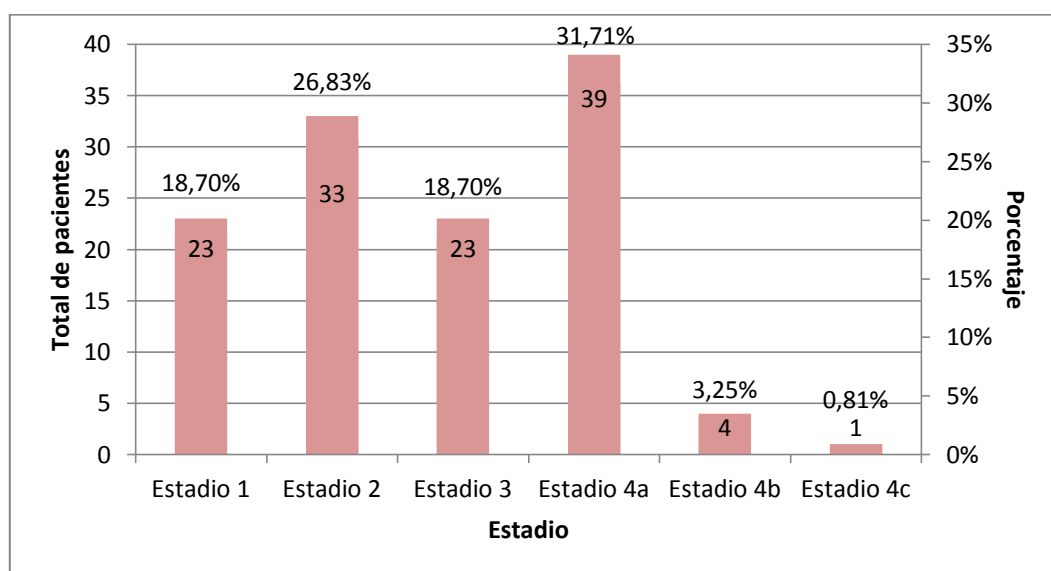
Tabla VI. Grado de tumor según clasificación TNM por localización del tumor en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Características	Localización				
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	Transglottis	Seno piriforme
<b>Grado del tumor (N (%))</b>					
T1	14 (26,92%)	14 (28,00%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,14%)
T2	19 (36,54%)	21 (42,00%)	1 (50,00%)	2 (40,00%)	3 (21,43%)
T3	16 (30,77%)	7 (14,00%)	0 (0%)	1 (20,00%)	5 (35,71%)
T4a	3 (5,77%)	8 (16,00%)	1 (50,00%)	2 (40,00%)	5 (35,71%)

- **Estadio tumoral**

La gráfica 14 muestra la distribución del estadio tumoral analizando conjuntamente el cáncer de laringe e hipofaringe, teniendo con mayor frecuencia el estadio IVa (31,71%), seguido con el 26,83% el estadio II. El estadio I y III presentan igual valor (18,70%), mientras que solo cinco pacientes dentro de la muestra entraron dentro de los estadios IVb y IVc, implicando el IVc metástasis a distancia, lo cual fue diagnosticado a un paciente.

Gráfica 14. Estadio tumoral en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Comparación de la distribución de las localizaciones según estadio del tumor**

Como lo indica la Tabla VII, al analizar el estadio según el detalle de la localización, muestran significancia con un p-valor de 0,002, donde para la zona glótica un 64% entra dentro de estadios tempranos (I y II), siguiéndole en frecuencia el estadio IVa (20%) y el menor porcentaje (14%) el estadio III.

Para los cánceres localizados en el área supraglótica se observa que más del 50% se encontraban dentro del estadio III y IVa, un 25% correspondía al estadio II y el menor porcentaje (18,75%) al estadio I.

Los resultados para localización transglótica fueron más heterogéneos, presentando el mayor porcentaje (40% cada uno) el estadio II y IVa, siguiéndole el estadio III con la mitad (20%).

Tanto para los cánceres localizados en el seno piriforme (hipofaringe) como en la localización subglótica, todos fueron cánceres avanzados: en cuanto a la localización subglótica todos los pacientes presentaron estadio IVa en el momento del diagnóstico y con respecto al seno piriforme un 84,62% se catalogó como estadio IVa y el 15,38% estadio III.

Tabla VII. Comparación de la distribución de las localizaciones según estadio del tumor de laringe o hipofaringe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

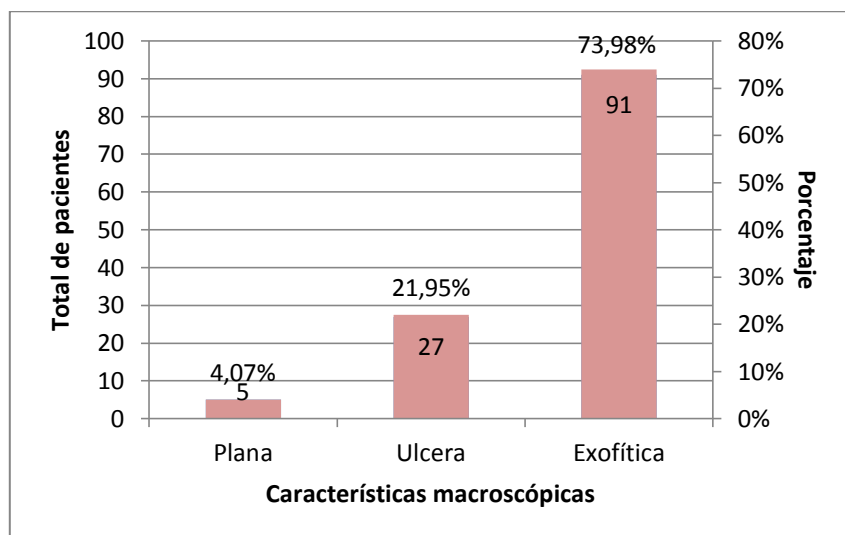
Estadio	Localización					P
	Subglótico	Transglótico	Seno piriforme-hipofaringe	Glótico	Supraglótico	
	Pacientes (%)	Pacientes (%)	Pacientes (%)	Pacientes (%)	Pacientes (%)	
I	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	14 (28,00%)	9 (18,75%)	0,002*
II	0 (0,00%)	2 (40,00%)	0 (0,00%)	19 (38,00%)	12 (25,00%)	
III	0 (0,00%)	1 (20,00%)	2 (15,38%)	7 (14,00%)	13 (27,08%)	
IVa	2 (100,00%)	2 (40,00%)	11 (84,62%)	10 (20,00%)	14 (29,17%)	

Nota: \* diferencias significativas en la proporción de los estadios con respecto a la localización del tumor  $P < 0,05$ ; basada en la prueba de homogeneidad del estadístico chi-cuadrado.

- **Características macroscópicas de la lesión**

Según las características macroscópicas de la lesión, como se observa en la Gráfica 15, la gran mayoría son lesiones exofíticas (73,98%) siguiéndole (un 21,95%) la lesión ulcerada y un pequeño porcentaje (4,07%) plana.

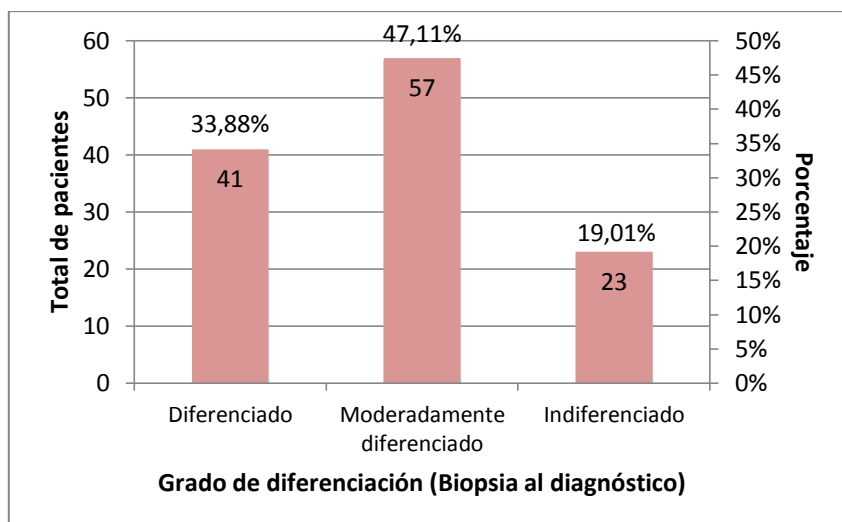
Gráfica 15. Características macroscópicas de la lesión de laringe o hipofaringe en los pacientes del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Grado de diferenciación en la Biopsia Pre-Operatoria**

En la Gráfica 16 se observa que casi la mitad de las muestras fueron clasificadas según el resultado anatomopatológico como moderadamente diferenciadas, siguiéndole (33,88%) carcinoma diferenciado y 19,01% indiferenciado.

Gráfica 16. Grado de diferenciación del cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Histología**

En cuanto a la histología, como se observa en la Tabla VIII, el 99,19% corresponde a carcinoma epidermoide; solo un caso resultó ser un linfoepitelioma.

Tabla VIII. Histología del cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

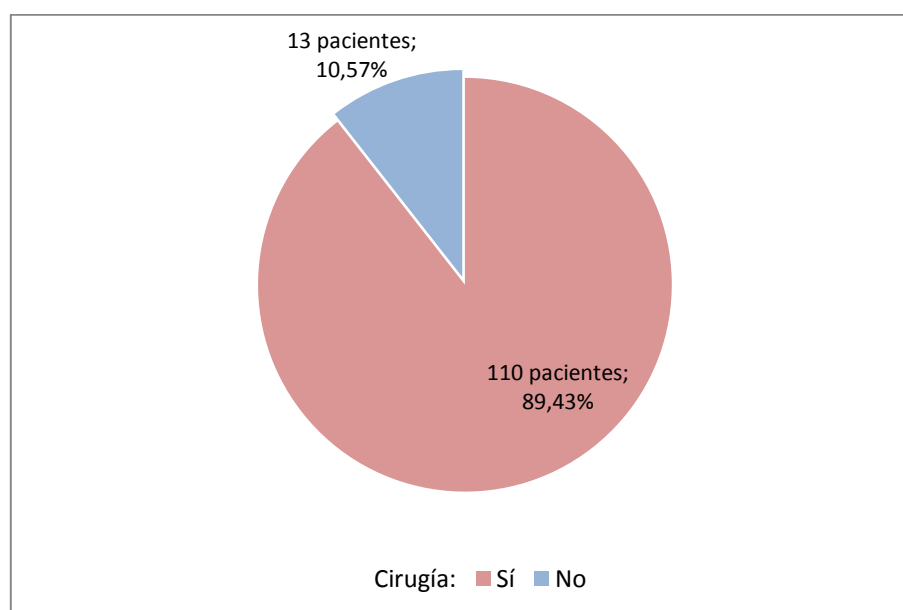
Histología	Pacientes	%
Carcinoma epidermoide	122	99,19%
Linfoepitelioma	1	0,81%

### 3.5 Análisis sobre el tratamiento realizado

- **Tratamiento.**

La Gráfica 17 muestra que en la gran mayoría de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe se les realizó algún tipo de cirugía, correspondiendo al 89,43%.

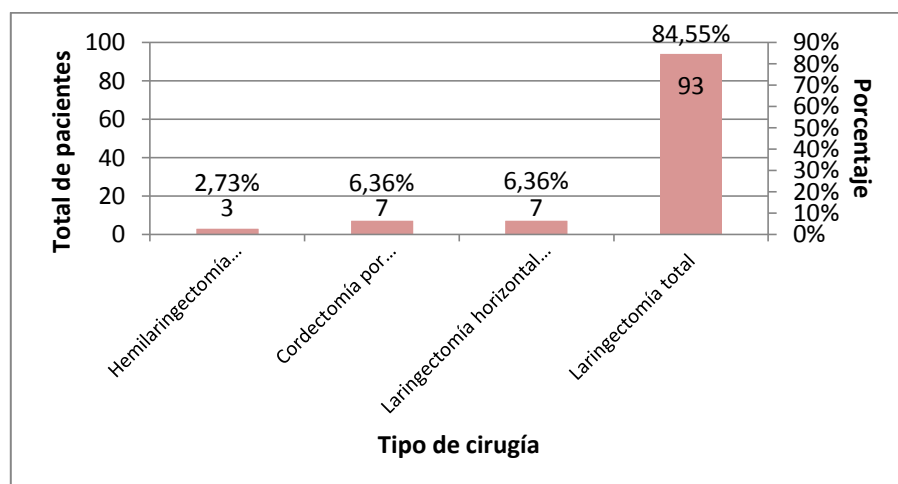
Gráfica 17. Realización de cirugía en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Tipo de cirugía realizada en los pacientes intervenidos quirúrgicamente**

Como se puede observar en la Gráfica 18, al analizar entre los diferentes tipos de cirugía practicada, el porcentaje más alto corresponde a la laringectomía total (84,55%). A un pequeño número de pacientes se les realizó un procedimiento quirúrgico diferente, entre los que se incluyen la laringectomía horizontal supraglótica y cordectomía por laringofisura (en mismo porcentaje cada una, 6,36%) y hemilaringectomía frontolateral a tres pacientes, que corresponde al 2,73%.

Gráfica 18. Tipo de cirugía realizada a los pacientes en los pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

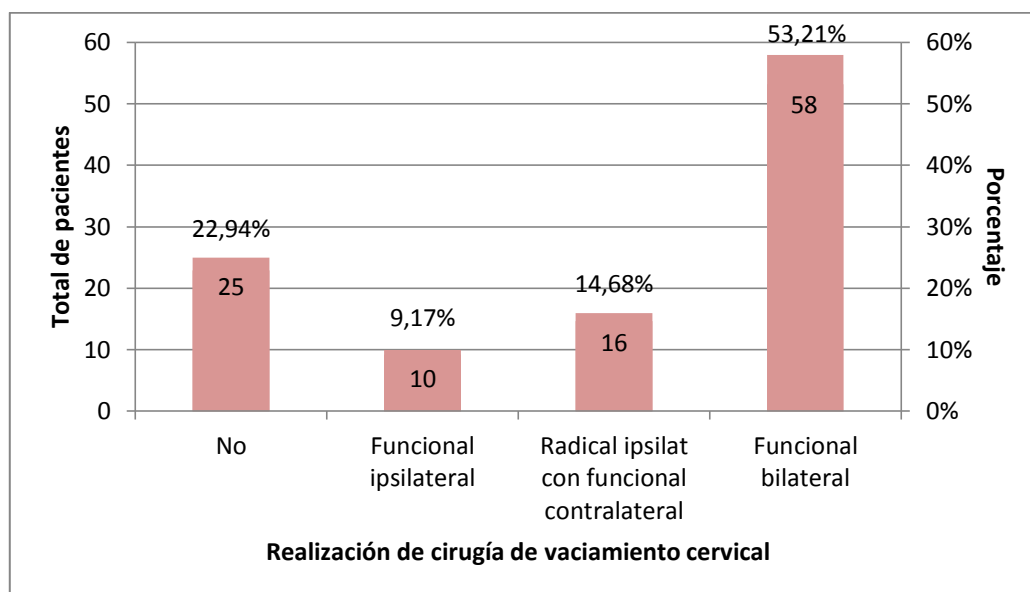


- **Realización de cirugía de vaciamiento cervical**

A la mayoría de los pacientes intervenidos quirúrgicamente (77,06%) se les realizó como cirugía complementaria vaciamiento cervical, correspondiendo prácticamente a la mitad del total de pacientes un vaciamiento funcional bilateral; mientras que al 14,68% se le agregó al funcional un vaciamiento radical ipsilateral. El menor porcentaje correspondió a los que se les realizó solo vaciamiento funcional ipsilateral, como aparece en la Gráfica 19.



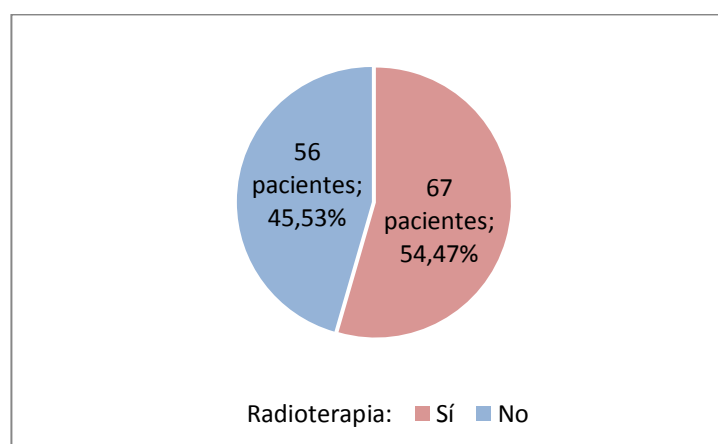
Gráfica 19. Cirugía de vaciamiento ganglionar cervical en los pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Realización de tratamiento con radioterapia**

En la gráfica 20 se observa que aproximadamente a la mitad de los pacientes se les realizó radioterapia, ya sea como tratamiento para Organopreservación (3 casos) o como tratamiento coadyuvante.

Gráfica 20. Realización de radioterapia en los pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

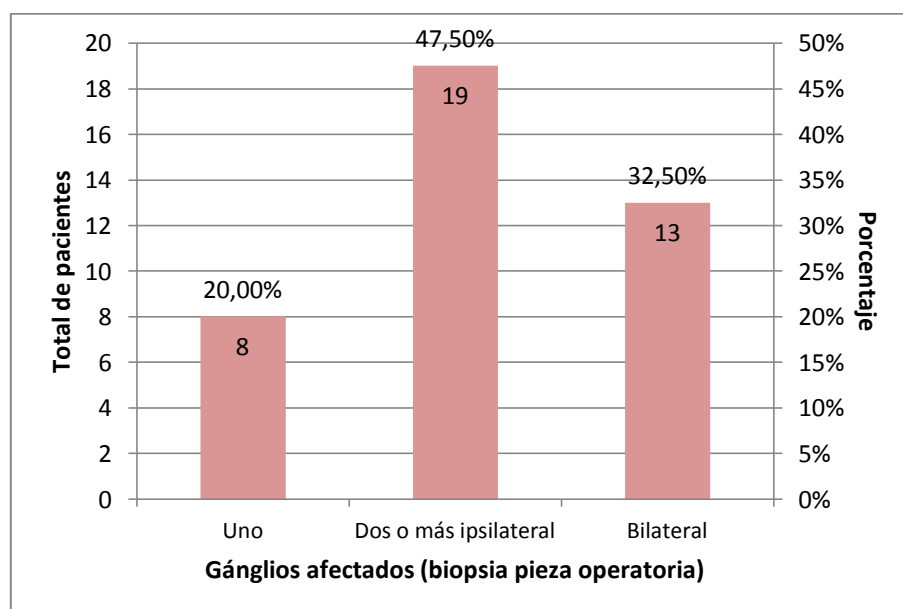


### 3.6 Análisis de los resultados terapéuticos

- **Ganglios afectados en la pieza operatoria**

Según la Gráfica 21, la afectación más frecuente fue de dos o más ganglios ipsilateral, correspondiendo a casi la mitad de los pacientes a quienes se les realizó vaciamiento cervical, siguiéndole un 32,50% con afectación bilateral y un menor porcentaje (20,00%) solo mostró un ganglio afectado en la pieza operatoria.

Gráfica 21. Ganglios afectados en los pacientes intervenidos de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



En la Tabla IX se muestran los resultados al hacer este análisis de los ganglios afectados en la pieza operatoria según la localización del tumor, teniendo con mayor recurrencia la afectación tanto del seno piriforme y región glótica con dos o más ganglios ipsilaterales y para supraglotis (44,00%) afectación bilateral.

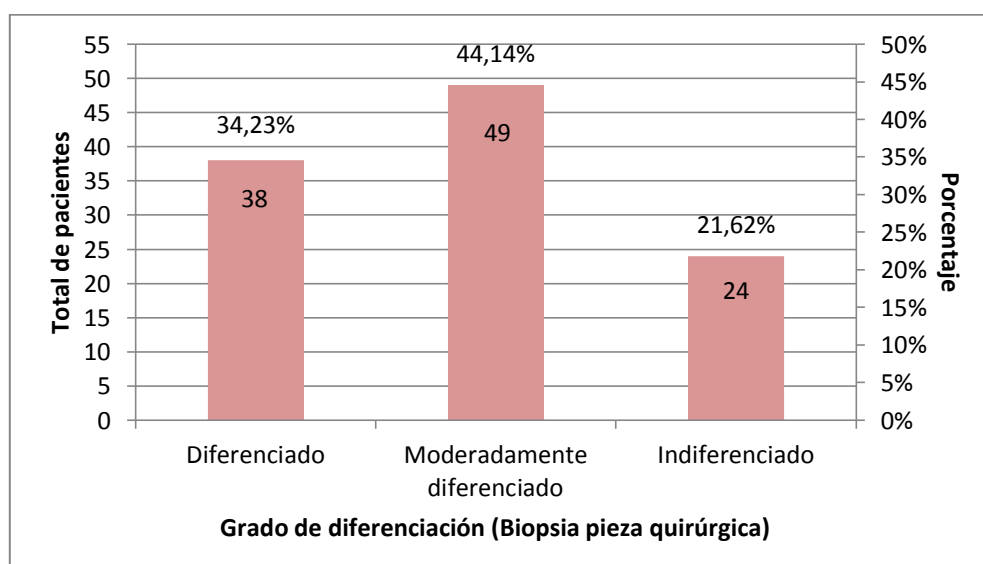
Tabla IX. Ganglios afectados en pieza operatoria por localización del tumor en los pacientes intervenidos de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Características	Localización				
	Supraglotis	Glotis	Subglotis	Transglotis	Seno piriforme
<b>Ganglios afectados en la pieza operatoria (n (%))</b>					
Un ganglio	5 (27,78%)	1 (12,50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (20,00%)
Dos o más ipsilateral	5 (27,78%)	6 (75,00%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)	6 (60,00%)
Bilateral	8 (44,44%)	1 (12,50%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2 (20,00%)

- **Grado de diferenciación en la biopsia pieza quirúrgica**

En cuanto a la diferenciación de la pieza quirúrgica, puede observarse en la Gráfica 22 que el mayor porcentaje (44,14%) corresponde a moderadamente diferenciado, siguiéndole (34,23%) el carcinoma bien diferenciado y por último (21,62%) el indiferenciado.

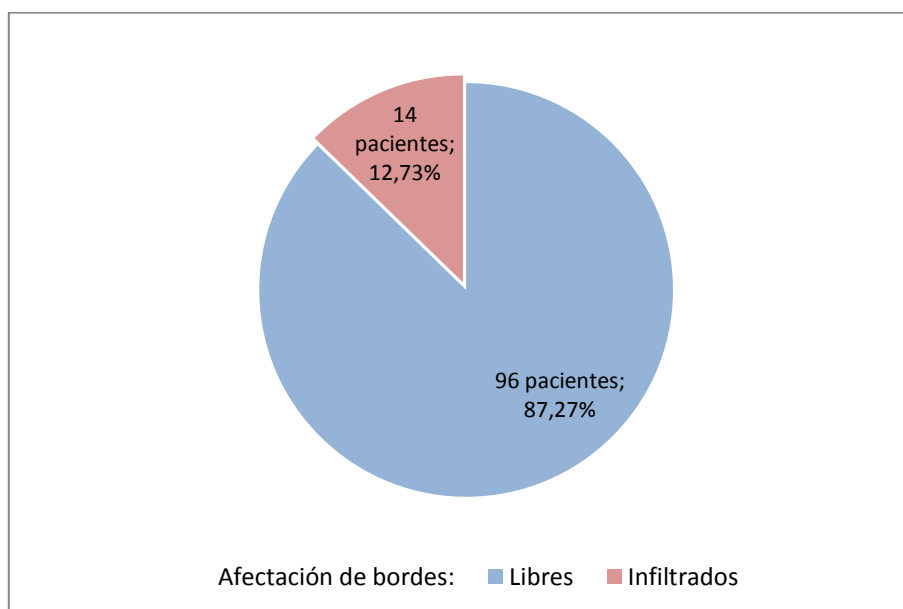
Gráfica 22. Grado de diferenciación de la pieza quirúrgica de los pacientes intervenidos de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Bordes afectados**

La Gráfica 23 muestra la distribución de los resultados al realizar el análisis anatomopatológico de la pieza operatoria, resultando en un mayor porcentaje los bordes libres (87,27%), mientras que un 12% corresponde a bordes infiltrados.

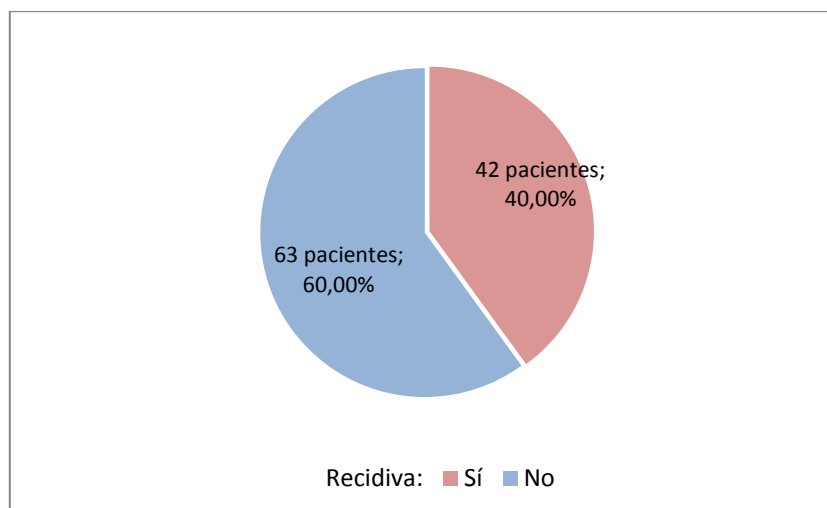
Gráfica 23. Afectación de los bordes en la pieza quirúrgica de los pacientes intervenidos de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Recidiva**

El 40,00% de los pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe presentaron recidiva, como se puede ver en la Gráfica 24.

Gráfica 24. Recidiva del cáncer de laringe e hipofaringe en los pacientes del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



En cuanto a la recidiva según localización del tumor, como lo resume la Tabla X, se tiene que para la localización hipofaríngea (seno piriforme) la mitad de los pacientes recidivaron; igualmente se observó un alto porcentaje de recidivas para la localización transglótica (40%), siendo un menor porcentaje para los supraglóticos y glóticos (34,62% y 30% respectivamente).

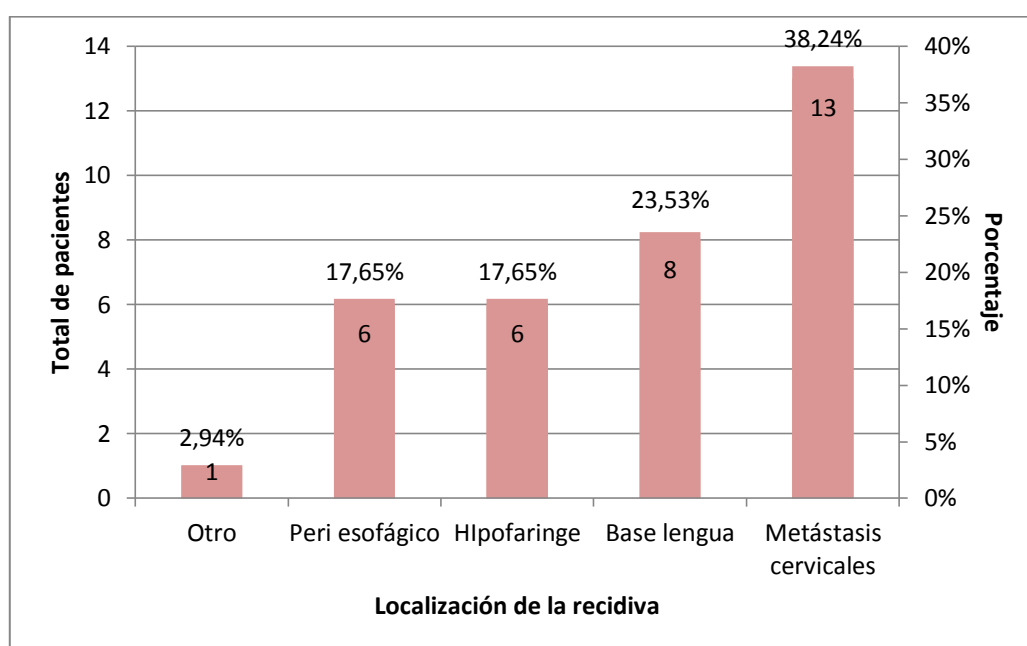
Tabla X. Recidiva por localización del tumor en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Características	Localización				
	Supraglotis	Glotis	Subglotis	Transglotis	Seno piriforme
<b>Recidiva (n (%))</b>	18 (34,62%)	15 (30,00%)	0 (0,00%)	2 (40,00%)	7 (50,00%)

- **Localización de la recidiva**

En cuanto al lugar de recidiva la Gráfica 25 evidencia que, en aquellos que la presentaron, fue local o locorregional, correspondiendo el mayor porcentaje (38,24%) a metástasis cervical, siguiéndole base de lengua, hipofaringe y región periesofágica, que incluye tejidos blandos.

Gráfica 25. Localización de la recidiva en los pacientes intervenidos de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Concordancia del análisis anatomopatológico entre biopsia pre-operatoria y biopsia pieza quirúrgica.**

La concordancia del análisis anatomopatológico entre biopsia pre-operatoria y biopsia pieza quirúrgica se realizó mediante la prueba de Kappa, la cual mide la concordancia entre los métodos diagnósticos, donde un valor igual a uno (1) indica un acuerdo perfecto, mientras que un valor igual a cero (0) indica que el acuerdo no es mejor que el que se obtendría por azar.

Los resultados de la prueba indican que existe concordancia en el análisis anatomopatológico entre biopsia pre-operatoria y biopsia pieza quirúrgica (con p-valor  $<0.0001$ ). La intensidad de la concordancia es buena (0,61-0,80) dado que el valor de Kappa fue de 0,769, el porcentaje de acuerdos reflejado en la diagonal fue de 85,32%, evidenciándose en la Tabla XI.

Tabla XI. Concordancia del análisis anatomopatológico entre biopsia pre-operatoria y biopsia de la pieza quirúrgica en los pacientes intervenidos de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Grado diferenciación (Biopsia al diagnóstico)	Grado diferenciación (Biopsia pieza quirúrgica)			Kappa	P
	Diferenciado	Moderadamente diferenciado	Indiferenciado		
	Pacientes (%)	Pacientes (%)	Pacientes (%)		
Diferenciado	32 (29,36%)	6 (5,50%)	1 (0,92%)	0,769	0,000*
Moderadamente diferenciado	5 (4,59%)	42 (38,53%)	4 (3,67%)		
Indiferenciado	0 (0,00%)	0 (0,00%)	19 (17,43%)		

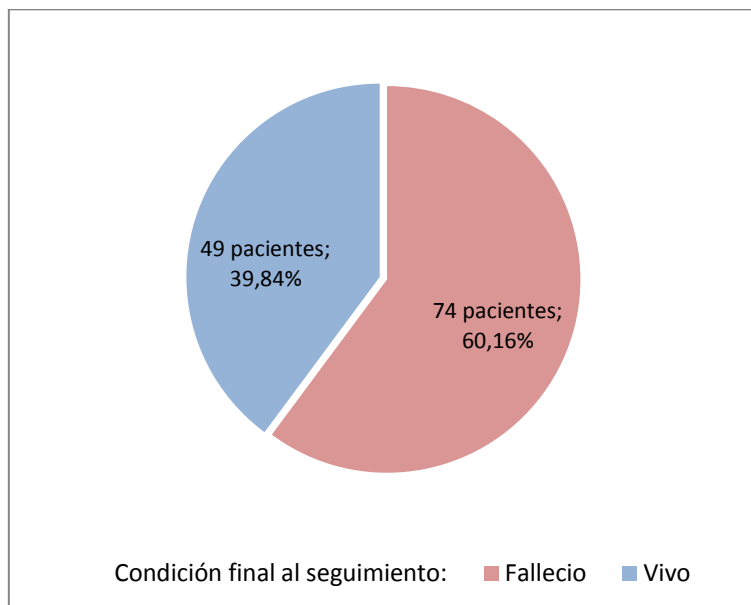
Nota: \* concordancia entre biopsia pre-operatoria y biopsia pieza quirúrgica  $P < 0,05$ , prueba basada en Kappa

### 3.6 Análisis de supervivencia

Se procedió a definir el estado final de los pacientes y el tiempo de seguimiento para realizar los análisis de supervivencia basados en el método de Kaplan-Meier.

Como se observa en la Gráfica 26, al final del seguimiento (tiempo mínimo de cinco años desde la aplicación del tratamiento) más de la mitad (el 60,16%) de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe había fallecido.

Gráfica 26. Condición al final del seguimiento en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

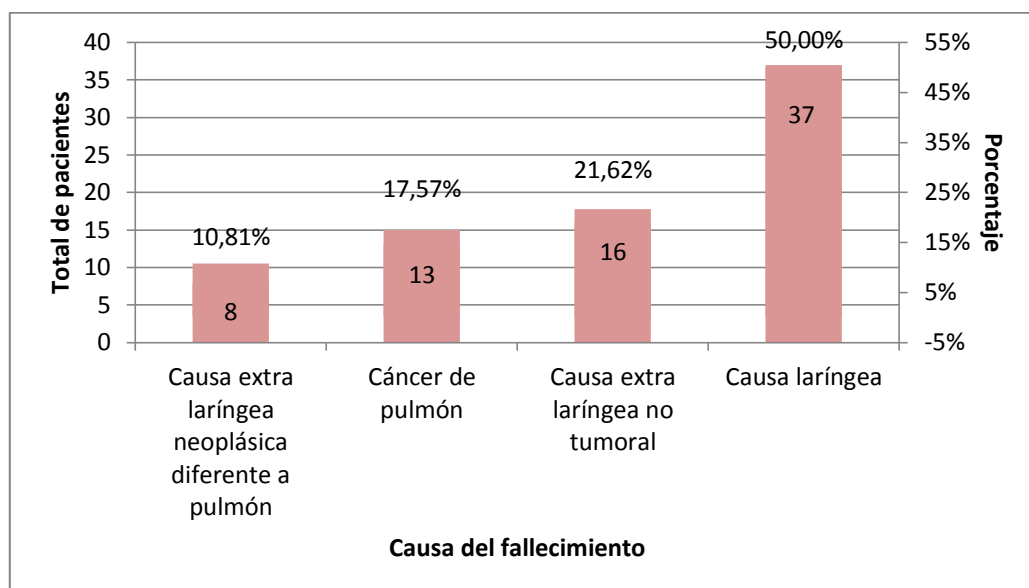


- **Causa de fallecimiento**

De los pacientes que fallecieron, exactamente la mitad fue como consecuencia directa o indirecta del tumor laríngeo o hipofaríngeo; el resto de las defunciones correspondió en un 21,62% a cualquier patología extra laríngeo de causa no tumoral, en un 17,57% la causa fue un cáncer de pulmón y 10% falleció como consecuencia de un cáncer localizado fuera del área ORL y diferente a pulmón. Estas causas se exponen en la Gráfica 27.



Gráfica 27. Causa de fallecimiento en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Supervivencia acumulada**

En la Tabla XII se presenta la supervivencia acumulada según tiempo de seguimiento y en la Gráfica 28 la curva de supervivencia acumulada de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe.

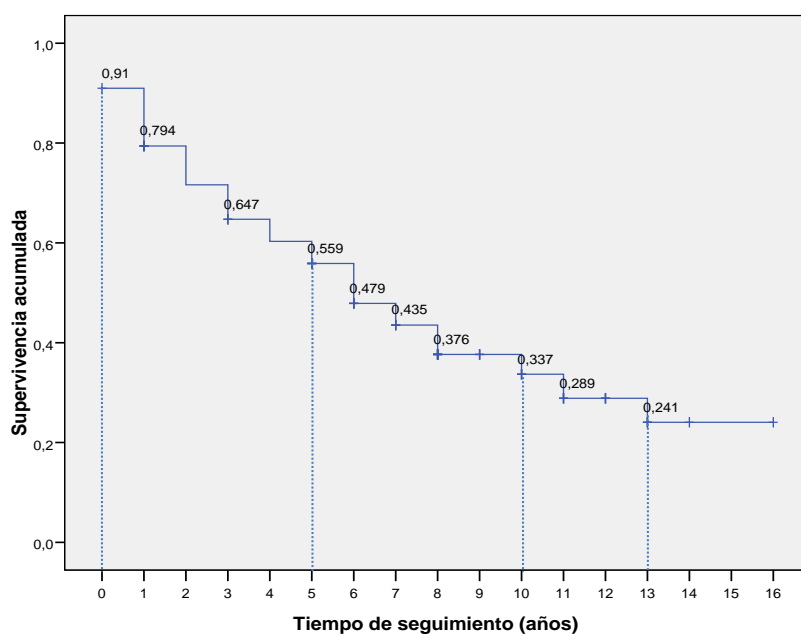
El tiempo evaluado fue de 16 años, la mediana del tiempo de supervivencia se ubicó en seis años donde para este tiempo el 47,88% de los pacientes estaban vivos; al inicio del seguimiento el 90,98% sobrevivieron, al cabo de cinco años sobrevivían el 55,86%, a los 10 años sobrevivían el 33,69%, a los 13 años sobrevivían 24,06% y después de este año no se observaron más fallecimientos.

Tabla XII. Supervivencia acumulada de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo (años)	Vivos	Fallecidos	Supervivencia acumulada	IC 95%
0	111	11	90,98%	(88,39% - 93,58%)
1	96	14	79,40%	(75,73% - 83,08%)
2	83	9	71,64%	(67,51% - 75,76%)
3	75	8	64,73%	(60,34% - 69,12%)
4	68	5	60,30%	(55,78% - 64,81%)
5	63	5	55,86%	(51,27% - 60,46%)
6*	48	8	47,88%	(43,15% - 52,61%)
7	40	4	43,53%	(38,76% - 48,30%)
8	32	5	37,65%	(32,85% - 42,45%)
10	17	2	33,69%	(28,64% - 38,73%)
11	12	2	28,87%	(23,52% - 34,22%)
13	5	1	24,06%	(17,80% - 30,32%)
14	5	0	24,06%	(17,80% - 30,32%)
16	5	0	24,06%	(17,80% - 30,32%)

IC = Intervalo de confianza al 95%; \* Mediana de supervivencia

Gráfica 28. Curva de supervivencia acumulada de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



- **Comparación de las curvas de supervivencia por sexo.**

En la Tabla XIII se presenta la supervivencia acumulada por sexo según tiempo de seguimiento. La mediana de supervivencia por sexo donde se agrupa el 50% de los sobrevivientes fue de 7 años para los hombres y 4 años para las mujeres, es decir, que los hombre presentan mejor mediana que las mujeres; a los 10 años ninguna de las mujeres sobrevivió, mientras que de los hombres, al final del seguimiento el 25,80% permanecía vivo.

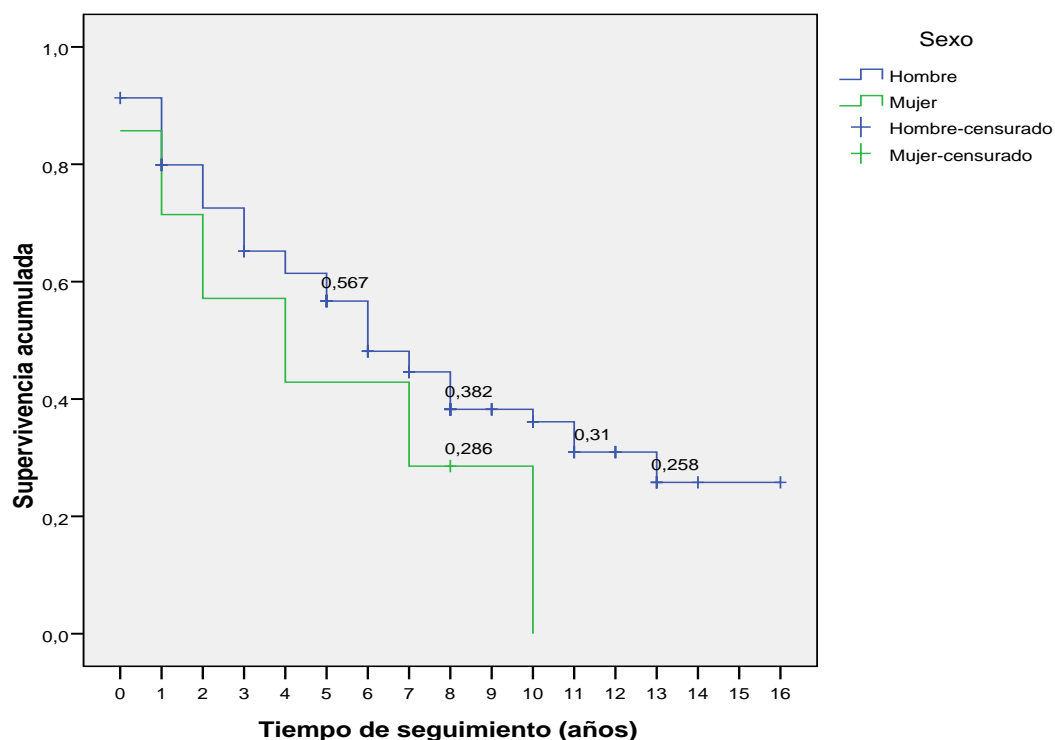
Tabla XIII. Supervivencia acumulada por sexo según tiempo de seguimiento de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo	Sexo	
	Hombre	Mujeres
0	91,30%	85,71%
2	79,89%	57,14%
3	72,54%	57,14%
4	65,20%	42,86%*
5	61,42%	42,86%
6	56,69%	42,86%
7	48,14%*	28,57%
8	44,61%	28,57%
10	38,24%	0,00%
11	36,12%	-
13	30,96%	-
14	25,80%	-
16	25,80%	-

Nota: \* Ubicación de la mediana de supervivencia

Se realizó la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar las curvas de supervivencia por sexo, donde con un p-valor de 0,234 se concluye que no existen diferencias entre las curvas de supervivencia entre hombres y mujeres, indicándolo en la Gráfica 29.

Gráfica 29. Curva de supervivencia acumulada por sexo de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia,  $P(0,234)$

- **Comparación de las curvas de supervivencia por edad.**

Por grupo de edad se observa que para los pacientes entre 41 a 62 años la mediana de supervivencia se ubicó en 10 años, mientras que los de 63 a 89 años tuvieron una mediana de 6 años; para el grupo de 41 a 62 años el seguimiento fue de 14 años donde 34,23% de los pacientes sobrevivieron, mientras que en el grupo 63 a 89 años el seguimiento fue de 16 años donde 17,39% de los pacientes logró sobrevivir, como se observa en la Tabla XIV.

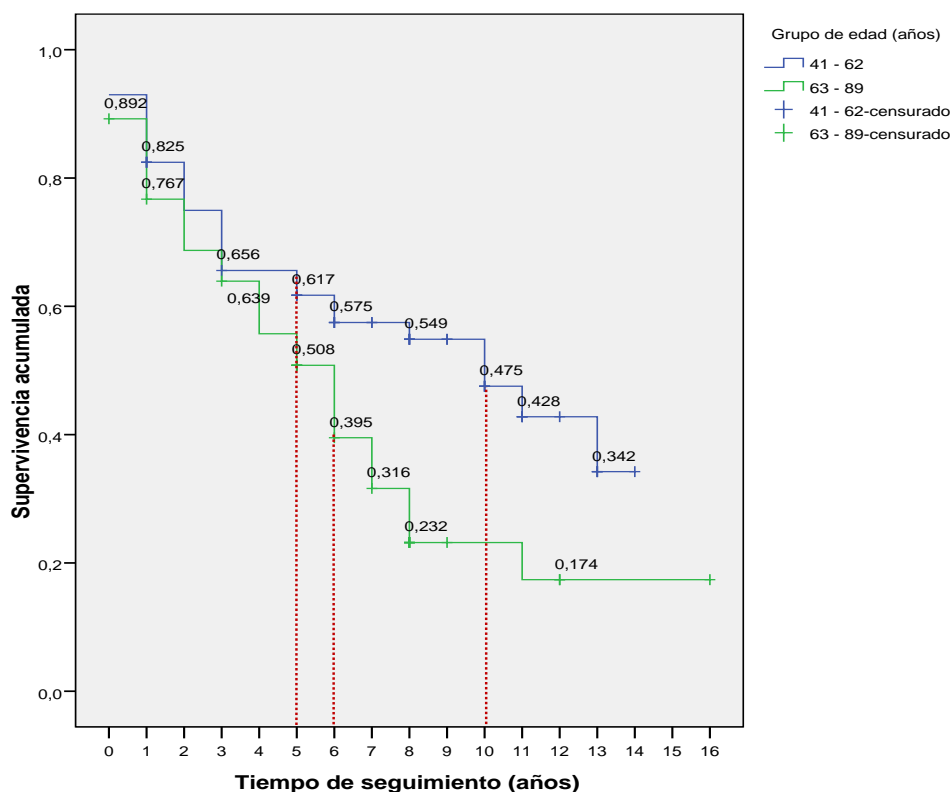
Tabla XIV. Supervivencia acumulada de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe por grupo de edad según tiempo de seguimiento en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo	Grupo de edad	
	41 – 62	63 - 89
0	92,98%	89,23%
1	82,46%	76,71%
2	74,96%	68,72%
3	65,59%	63,92%
4	65,59%	55,73%
5	61,73%	50,81%
6	57,47%	39,52%*
7	57,47%	31,62%
8	54,86%	23,18%
10	47,55%*	23,18%
11	42,79%	17,39%
13	34,23%	17,39%
14	34,23%	17,39%
16	-	17,39%

Nota: \* Ubicación de la mediana de supervivencia

Al comparar las curvas de supervivencia mediante la prueba Log Rank (Mantel-Cox) por grupo de edad, se encontraron diferencias significativas en las curvas con un p-valor de 0,013. Por lo tanto, la supervivencia entre los grupos de edad difiere, siendo mejor la del grupo de 41 a 62 años. Al observar la curva en la Gráfica 30, se comprueba que a los cinco años las curvas tienden a separarse.

Gráfica 30. Curva de supervivencia acumulada del cáncer de laringe e hipofaringe por grupo de edad en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia,  $P(0,013) < 0,05$

- **Comparación de las curvas de supervivencia por número de cigarrillos**

Como el 94,75% de los pacientes eran fumadores, se compararon las curvas de supervivencia por el número de cigarrillos. Para ello se utilizaron los percentiles 33 y 66 para obtener tres grupos de comparación, < 20 cigarrillos, entre 20 a 40 cigarrillos y > 40 cigarrillos.

La mediana de supervivencia, como se aprecia en la Tabla XV, para los pacientes con consumo de < 20 cigarrillos fue de 5 años; entre 20 a 40 cigarrillos 7 años y para > 40 cigarrillos 3 años.

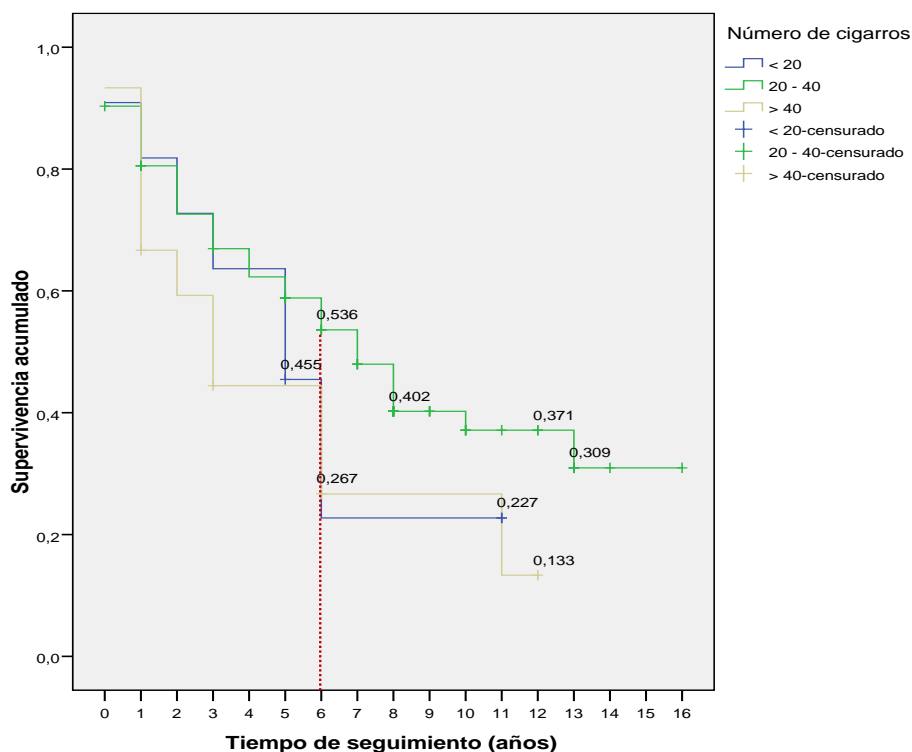
Tabla XV. Supervivencia acumulada de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe por número de cigarrillos según tiempo de seguimiento en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo	Número de cigarrillos		
	< 20	20 – 40	> 40
0	90,91%	90,32%	93,33%
1	82,82%	80,53%	66,67%
2	72,73%	72,59%	59,26%
3	63,64%	66,92%	44,44%*
4	63,64%	62,30%	44,44%
5	45,45%*	58,84%	44,44%
6	22,73%	53,61%	26,67%
7	22,73%	47,97%*	26,67%
8	22,73%	40,23%	26,67%
10	22,73%	37,14%	26,67%
11	22,73%	37,14%	13,33%
13	-	30,95%	-
14	-	30,95%	-
16	-	30,95%	-

Nota: \* Ubicación de la mediana de supervivencia

La prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar las curvas de supervivencia por el número de cigarrillos no presentó diferencias significativas, evidenciado en la Gráfica 31, obteniendo un p-valor de 0,169.

Gráfica 31. Curva de supervivencia acumulada del cáncer de laringe e hipofaringe por número de cigarrillos en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia,  $P(0,169)$

- **Comparación de las curvas de supervivencia por ingesta de alcohol**

Como se observa en la Tabla XVI, la mediana de supervivencia donde sobreviven el 50,00% de los pacientes es menor en los pacientes alcohólicos, que fue de tres años, en contraste a las medianas de los abstemios, de consumo ocasional y de consumo moderado cuyos valores fueron siete, seis y siete años respectivamente.



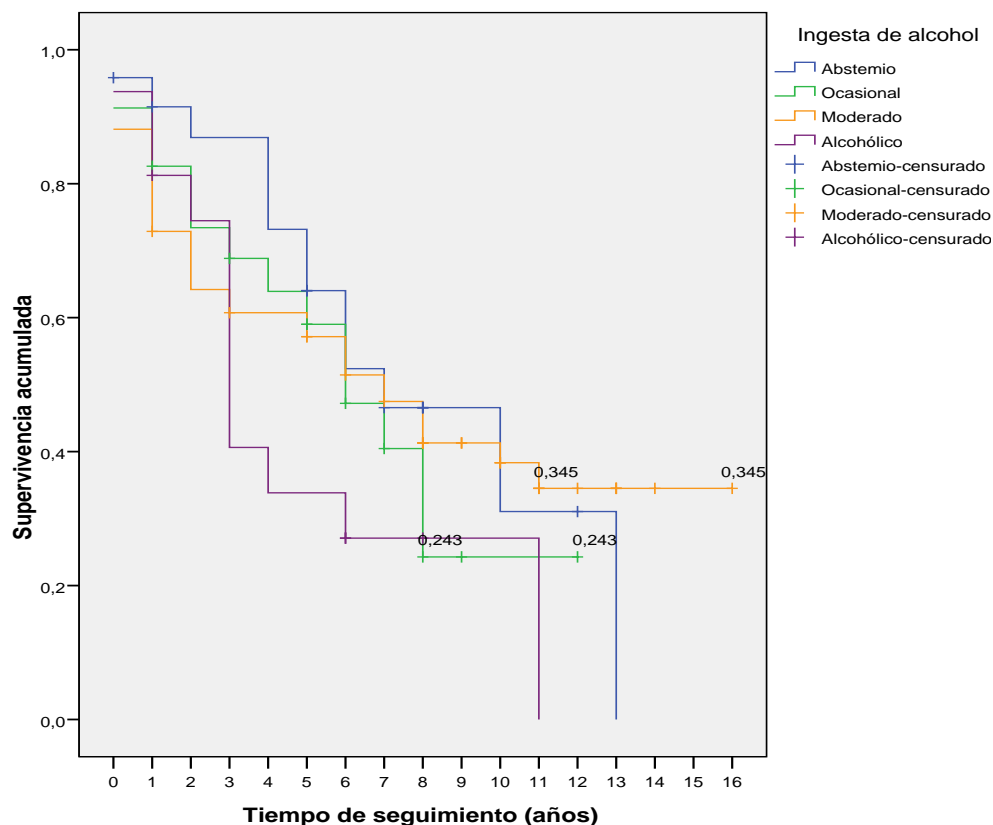
Tabla XVI. Supervivencia acumulada de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe por ingesta de alcohol según tiempo de seguimiento en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo	Ingesta de alcohol			
	Abstemio	Ocasional	Moderado	Alcohólico
0	95,83%	91,30%	88,14%	93,75%
1	91,48%	82,61%	72,88%	81,25%
2	86,90%	73,43%	64,21%	74,48%
3	86,90%	68,84%	60,73%	40,63%*
4	73,18%	63,92%	60,73%	33,85%
5	64,03%	59,01%	57,16%	33,85%
6	52,39%	47,20%*	51,45%	27,08%
7	46,57%*	40,46%	47,49%*	27,08%
8	46,57%	24,28%	41,29%	27,08%
10	31,05%	24,28%	38,34%	27,08%
11	31,05%	24,28%	34,51%	0,00%
13	0,00%	-	34,51%	-
14	-	-	34,51%	-
16	-	-	34,51%	-

Nota: \* Ubicación de la mediana de supervivencia

En cuanto a la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar las curvas de supervivencia por ingesta de alcohol no presentó diferencias significativas ( $p$ -valor de 0,345); sin embargo, al final del seguimiento de los pacientes abstemios a los 13 años y de los alcohólicos a los 11 años, todos los pacientes habían fallecido, como se muestra en la Gráfica 32.

Gráfica 32. Curva de supervivencia acumulada del cáncer de laringe e hipofaringe por ingesta de alcohol en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia,  $P(0,345)$

- **Comparación de las curvas de supervivencia por localización del tumor**

En la Tabla XVII se observa que para los pacientes con tumor localizado en la hipofaringe a los dos años el 50% había sobrevivido, en contraste a los pacientes con tumor en la laringe, cuya mediana fue de seis años y con una supervivencia del 49,51%. Para la hipofaringe a los 11 años la supervivencia fue de 23,80% la cual se mantuvo hasta el fin del seguimiento y, para el tumor en la laringe, a los 13 años la supervivencia fue de 25,06% manteniéndose hasta el final, es decir, las tasas de supervivencia son muy similares entre la laringe e hipofaringe.

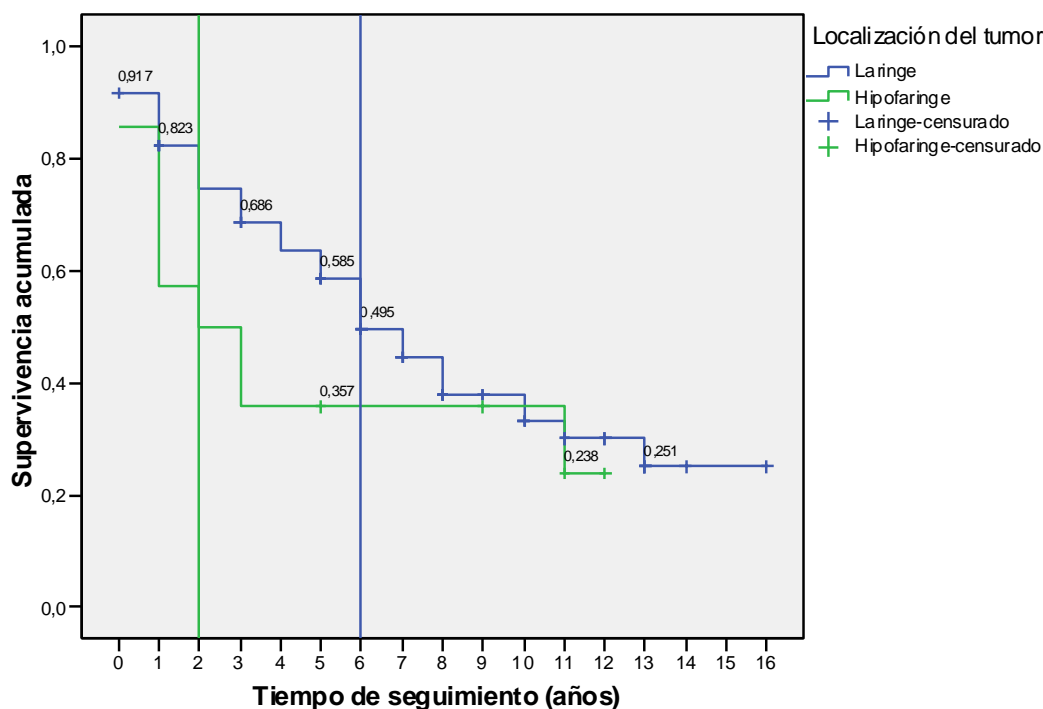
Tabla XVII. Supervivencia acumulada de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe por localización del tumor según tiempo de seguimiento en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo	Localización	
	Laringe	Hipofaringe
0	91,67%	85,71%
1	82,31%	57,14%
2	74,47%	50,00%*
3	68,59%	35,71%
4	63,55%	35,71%
5	58,51%	35,71%
6	49,51%*	35,71%
7	44,56%	35,71%
8	37,80%	35,71%
10	33,08%	35,71%
11	30,07%	23,80%
13	25,06%	23,80%
14	25,06%	23,80%
16	25,06%	-

Nota: \* Ubicación de la mediana de supervivencia

Mediante la prueba Log Rank (Mantel-Cox) se compararon las curvas de supervivencia por localización del tumor donde, con un p-valor de 0,242, no se observaron diferencias en la supervivencia entre laringe e hipofaringe. Esto se muestra en la Gráfica 33.

Gráfica 33. Curva de supervivencia acumulada del cáncer de laringe e hipofaringe por localización del tumor en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia,  $P(0,242)$

- **Comparación de las curvas de supervivencia por grado del tumor**

La Tabla XVIII muestra que para los tumores T1 y T2 la mediana de supervivencia fue de ocho y seis años respectivamente, las cuales son mayores a los de los grados T3 y T4a cuyas medianas son de tres años. Para el grado T1 a los ocho años hay una supervivencia del 49,83% que se mantiene hasta el final del seguimiento, es decir, después de los ocho años no se observaron más fallecidos. Para el grado T4a se observa que a pesar que a los tres años solo sobrevivieron 47,37%, después del cuarto año no aparecen más fallecidos, con una supervivencia del 42,11% hasta los 11 años de seguimiento. Para los grados T2 y T3 al final del

seguimiento la supervivencia acumulada es del 12,94% (14 años) y 17,91% (13 años).

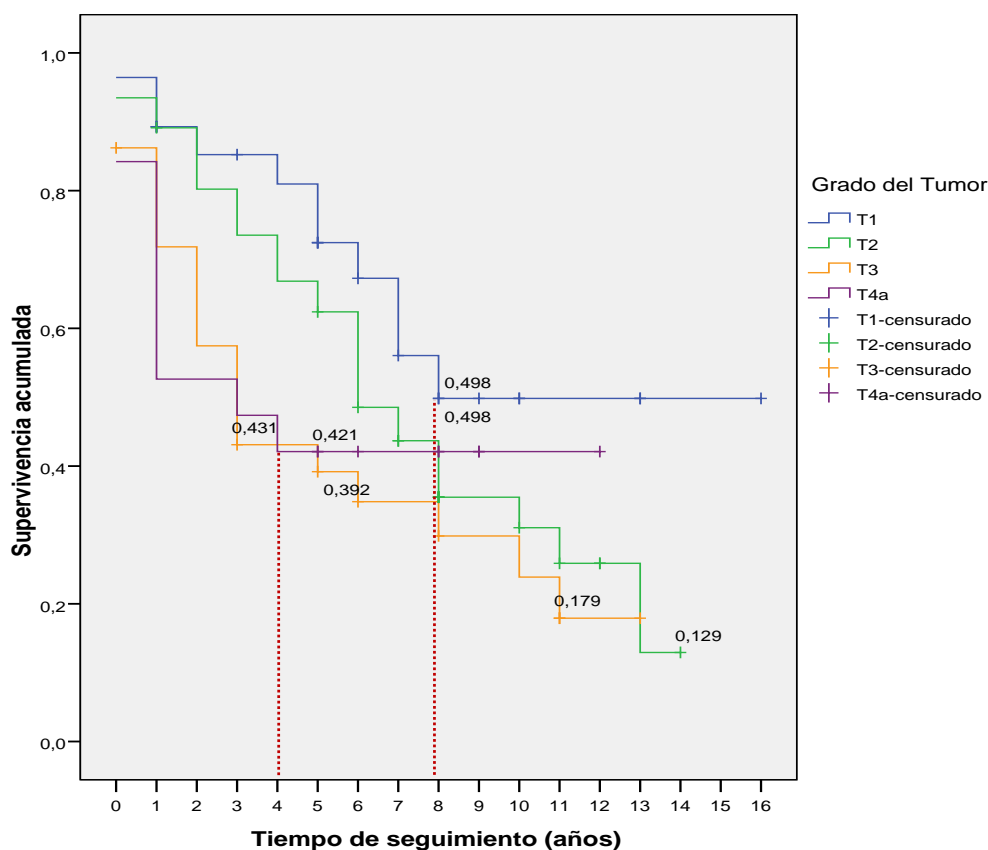
Tabla XVIII. Supervivencia acumulada de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe por grado del tumor según tiempo de seguimiento en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo	Grado del tumor			
	T1	T2	T3	T4A
0	96,43%	93,48%	86,21%	84,21%
1	89,29%	89,13%	71,84%	52,63%
2	85,23%	80,22%	57,47%	52,63%
3	85,23%	73,53%	43,10%*	47,37%*
4	80,97%	66,85%	43,10%	42,11%
5	72,44%	62,39%	39,18%	42,11%
6	67,27%	48,53%*	34,83%	42,11%
7	56,06%	43,67%	34,83%	42,11%
8	49,83%*	35,49%	29,86%	42,11%
10	49,83%	31,05%	23,88%	42,11%
11	49,83%	25,87%	17,91%	42,11%
13	49,83%	12,94%	17,91%	-
14	49,83%	12,94%	-	-
16	49,83%	-	-	-

Nota: \* Ubicación de la mediana de supervivencia

Las curvas de supervivencia por grado del tumor muestran que los pacientes con grado T1 y T4a tienden a separarse de las curvas de los pacientes con grado T2 y T3. No obstante, el p-valor de la prueba es 0,081, lo que indica, como se observa en la Gráfica 34, que no hay diferencias en la supervivencia de los pacientes por el grado del tumor.

Gráfica 34. Curva de supervivencia acumulada del cáncer de laringe e hipofaringe por grado tumoral en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia,  $P(0,081)$

- **Comparación de las curvas de supervivencia por estadio del tumor**

Para esta realizar esta comparación, se realizó un ajuste a los datos, ya que se tenían muy pocos casos de pacientes con estadios IVb y IVc y se agrupó con el estadio IVa.

El estadio I no presentó mediana dado que a los ochos años el 57,74% de los pacientes estaban vivos y se mantuvo así hasta los 16 años de seguimiento; el estadio II presentó mediana de supervivencia de seis años y al final del seguimiento a los 13 años habían fallecido todos los pacientes; el estadio III presentó mediana

de cuatro años y al final del seguimiento a los 11 años había una supervivencia del 12,05%; y los estadios IVa-IVb-IVc presentaron mediana de tres años, donde al final del seguimiento a los 13 años la supervivencia fue de 28,13%. Estos datos se encuentran reflejados en la Tabla XIX.

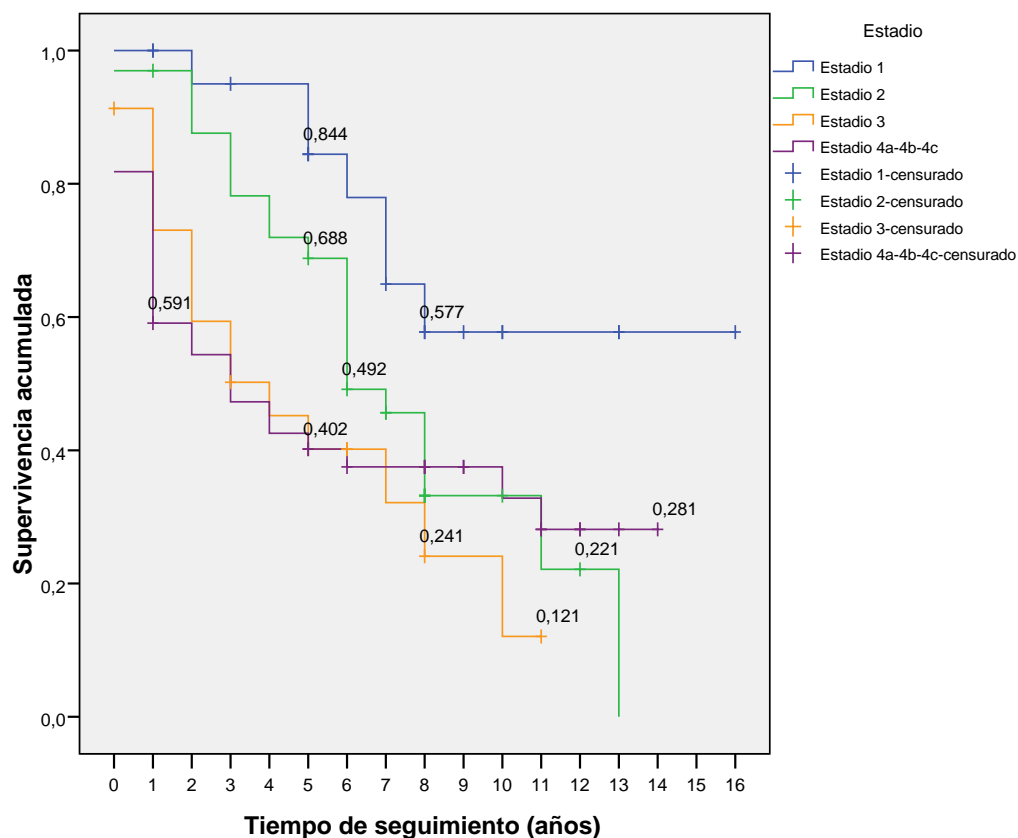
Tabla XIX. Supervivencia acumulada de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe por estadio del tumor según tiempo de seguimiento en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo	Estadio			
	1	2	3	4a-4b-4c
0	100,00%	96,97%	91,30%	81,82%
1	100,00%	96,97%	73,04%	59,09%
2	95,00%	87,59%	59,35%	54,36%
3	95,00%	78,20%	50,22%	47,27%*
4	95,00%	71,95%	45,20%*	42,55%
5	84,44%	68,82%	40,17%	40,18%
6	77,95%	49,16%*	40,17%	37,50%
7	64,96%	45,64%	32,14%	37,50%
8	57,74%	33,20%	24,10%	37,50%
10	57,74%	33,20%	12,05%	34,14%
11	57,74%	22,13%	12,05%	32,82%
13	57,74%	0,00%	-	28,13%
14	57,74%	-	-	28,13%
16	57,74%	-	-	-

Nota: \* Ubicación de la mediana de supervivencia

Mediante la prueba Log Rank (Mantel-Cox) se comparó las curvas de supervivencia por estadio del tumor, los resultados, con un p-valor de 0,016, muestran diferencias significativas en las curvas, como se indica en la Gráfica 35, donde se observa que los pacientes con estadio 1 tienen mejor supervivencia que los estadios II, III, IVa-IVb-IVc.

Gráfica 35. Curva de supervivencia acumulada del cáncer de laringe e hipofaringe por estadio del tumor en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia,  $P(0,016) < 0,05$

- **Comparación de las curvas de supervivencia por presencia de adenopatías**

La mediana de supervivencia para las adenopatías fue de cinco años para N1, 10 años para N2a y N2b y 1 año para N2c; para N0 la mediana fue de ocho años; para N1 a los ocho años todos los pacientes habían fallecido; para N2a y N2b a los 11 años la supervivencia fue del 40,00% y se mantuvo hasta los 14 años cuando finalizó el seguimiento; para N2c a los seis años todos los pacientes habían fallecido; y para N0 a los 13 años de seguimiento la supervivencia era de 24,90%, como se puede distinguir en la Tabla XX.



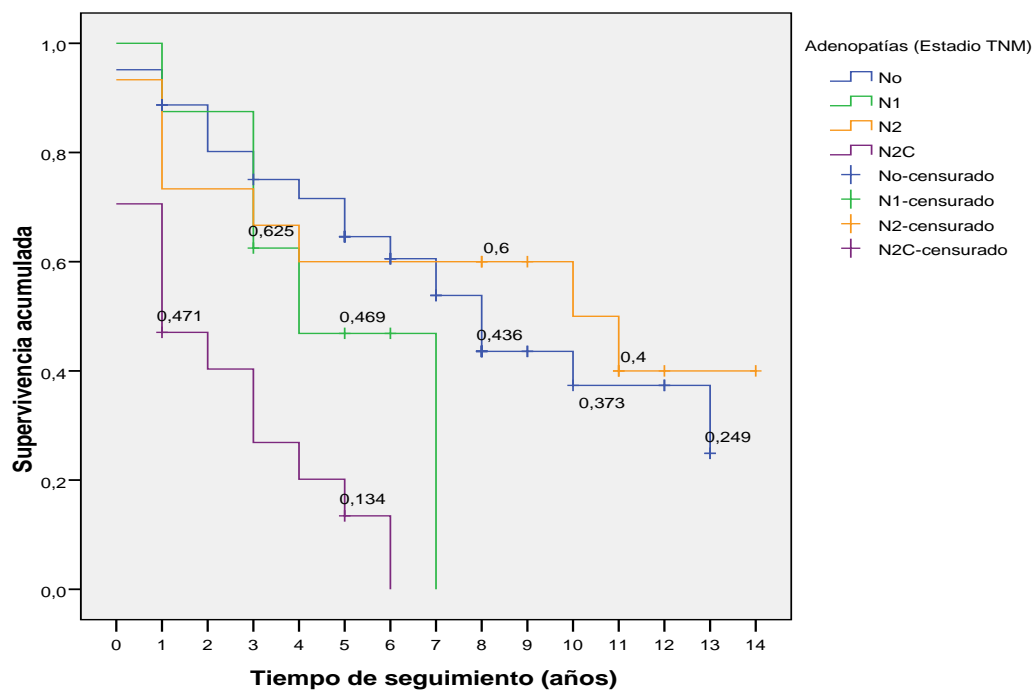
Tabla XX. Supervivencia acumulada de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe por presencia de adenopatías según tiempo de seguimiento en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo	Presencia de adenopatías			
	N0	N1	N2	N2C
0	95,16%	100,00%	93,33%	70,59%
1	88,71%	87,50%	73,33%	47,06%*
2	80,18%	87,50%	73,33%	40,34%
3	75,06%	62,50%	66,67%	26,89%
4	71,57%	62,50%	60,00%	20,17%
5	64,59%	46,88%*	60,00%	13,45%
6	60,55%	46,88%	60,00%	0,00%
7	53,82%	46,88%	60,00%	-
8	43,57%*	0,00%	60,00%	-
10	37,35%	-	50,00%*	-
11	37,35%	-	40,00%	-
13	24,90%	-	40,00%	-
14	-	-	40,00%	-
16	-	-	-	-

Nota: \* Ubicación de la mediana de supervivencia

Al comparar las curvas de supervivencia mediante la prueba Log Rank (Mantel-Cox) por presencia de adenopatías, se encontraron diferencias significativas en las curvas con p-valor <0,0001, donde se concluyó que hubo mejor supervivencia en N0 y N2a y N2b con respecto a N1 y N2c, como se observa en la Gráfica 36.

Gráfica 36. Curva de supervivencia acumulada del cáncer de laringe e hipofaringe por presencia de adenopatías en los pacientes del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia,  $P(0,000) < 0,05$

- **Comparación de las curvas de supervivencia por recidiva**

La mediana de supervivencia de los pacientes con recidiva fue de 2 años y de los pacientes sin recidiva de 10. Para los pacientes sin recidiva a los 13 años la supervivencia fue de 33,87% y se mantuvo hasta el final de seguimiento a los 16 años, mientras que para los pacientes con recidiva a los cinco años la supervivencia era de 20,40% y al final del seguimiento a los 13 años fue de 3,89%. Esto se describe en la Tabla XXI.

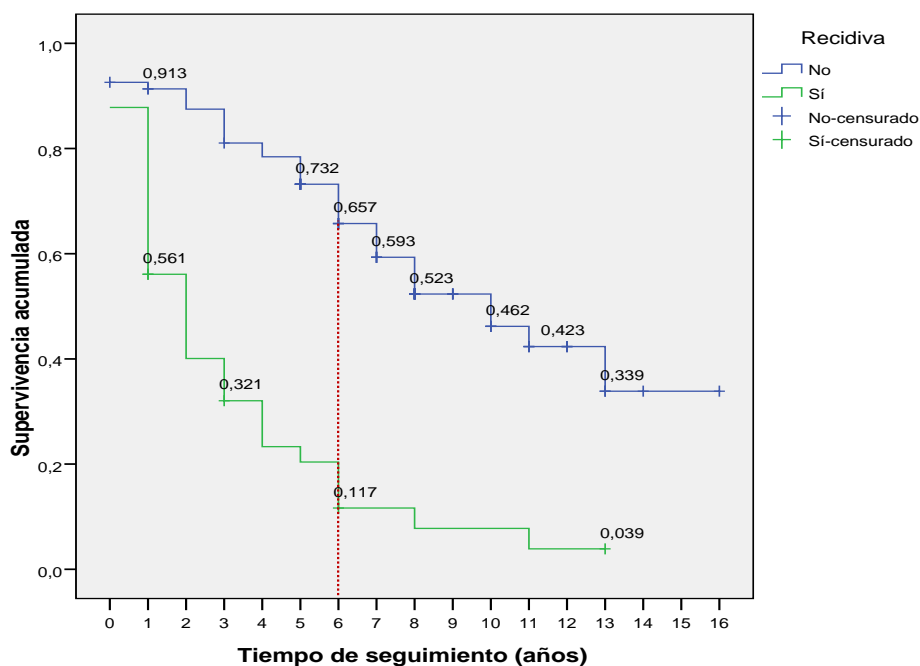
Tabla XXI. Supervivencia acumulada de los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe por presencia de recidiva según tiempo de seguimiento en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Tiempo	Recidiva	
	No	Sí
0	92,59%	87,80%
1	91,34%	56,10%
2	87,48%	40,07%*
3	81,05%	32,06%
4	78,43%	23,31%
5	73,21%	20,40%
6	65,74%	11,66%
7	59,32%	11,66%
8	52,34%	7,77%
10	46,19%*	7,77%
11	42,34%	3,89%
13	33,87%	3,89%
14	33,87%	-
16	33,87%	-

Nota: \* Ubicación de la mediana de supervivencia

En la Gráfica 37 se observa que al comparar las curvas de supervivencia se tiene con p valor 0,000 diferencias significativas, donde se distingue mayor supervivencia en los pacientes que no presentaron recidiva.

Gráfica 37. Curva de supervivencia acumulada del cáncer de laringe e hipofaringe por presencia de recidiva en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia,  $P(0,000) < 0,05$

### 3.8. Estimación del riesgo relativo

Se procedió a determinar el riesgo relativo mediante la regresión de Cox para aquellas variables que dieron significativas en el análisis de supervivencia.

La regresión de Cox se realizó de manera univariante y multivariante. En la primera se determinó el riesgo de cada una de las variables de manera individual y en la segunda se construyó una regresión considerando todas las variables para determinar cuáles son variables pronósticas.

Para los análisis se establecieron los siguientes grupos de referencia

- Edad: 41-62 años
- Presencia de adenopatías: N0
- Estadio: 1
- Recidiva: No

Para el análisis univariante se determinó el riesgo de muerte, donde para la edad de 63 a 89 años es un 76% más elevado; para pacientes con adenopatías N2c el riesgo es del 333% más elevado que los pacientes con N0; para los estadios III y IVa-IVb-IVc el riesgo es del 250% y 203% más elevado que en los pacientes en estadio I; y para los pacientes con recidiva el riesgo de muerte es de 299% más elevado, detallando esto en la Tabla XXII.

Tabla XXII. Factores de riesgo del análisis univariante para cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Variables	Riesgo Relativo (RR)	IC-RR 95%	
		LI	Ls
Edad			
63 – 89	1,76 *	1,09	2,84
Presencia de adenopatías			
N1	1,74	0,67	4,54
N2	0,83	0,38	1,83
N2C	4,33*	2,25	8,33
Estadio			
2	2,31	0,98	5,42
3	3,50*	1,43	8,56
4A	3,03*	1,32	6,93
Recidiva			
Sí	3,99*	2,47	6,43

Nota: \*Riesgo relativo significativo IC no incluye el valor uno (1), basada en regresión de Cox

En la Tabla XXIII se muestran los resultados del análisis multivariado, el cual permitió identificar que el estadio III y la recidiva son variables pronósticas para la supervivencia; asimismo, el riesgo relativo de estas variables es significativo e indica que el estadio III tiene 211% de riesgo más elevado que los del estadio I, y que los pacientes con recidiva tienen 288% de riesgo más elevado que los que no presentan recidiva.

Tabla XXIII. Variables pronósticas y factores de riesgo del análisis multivariante para cáncer de laringe e hipofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón durante el periodo 1998-2007

Variables	B	Riesgo Relativo (RR)	IC-RR 95%		P
			LI	Ls	
Edad					
63 – 89	0,36	1,44	0,82	2,53	0,2064
Presencia de adenopatías					
N1	-0,43	0,65	0,20	2,18	0,4882
N2a y N2b	0,14	1,16	0,30	4,50	0,8348
N2c	0,95	2,59	0,69	9,74	0,1599
Estadio					
II	0,77	2,16	0,87	5,36	0,0979
III	1,13	3,11*	1,07	9,04	0,038**
IVa-IVb-Ivc	0,49	1,63	0,41	6,45	0,4890
Recidiva					
Sí	1,36	3,88*	2,07	7,28	0,000**

Nota: \*Riesgo relativo significativo IC no incluye el valor uno (1), \*\* Variable predictora de la supervivencia basada en regresión de Cox

#### 4. DISCUSIÓN

El estudio descriptivo del grupo de pacientes diagnosticados tanto de cáncer de laringe como de hipofaringe en el área correspondiente al Departamento de Salud de Castellón (analizado durante los años 1998 a 2007) se corresponde con lo descrito en la literatura sobre todo a nivel nacional: se describe una incidencia que con el transcurso de los años va en descenso, tratándose de pacientes predominantemente del sexo masculino, dentro de la séptima década de vida, fumadores y bebedores, que consultan después de presentar varios meses de clínica.

En cuanto a la localización, en la laringe el predominio es supraglótico y en la hipofaringe el 100% se localiza en el seno piriforme, con variaciones relevantes entre laringe e hipofaringe tanto en la clínica como el estadio al momento del diagnóstico, presentando los carcinomas de hipofaringe una clínica más inespecífica y siendo diagnosticados en un estadio más avanzado, con adenopatías cervicales metastásicas en un alto porcentaje. La gran mayoría tanto de localización laríngea como hipofaríngea corresponde a carcinoma epidermoide.

La opción quirúrgica, con o sin radioterapia coadyuvante, es la más empleada para el tratamiento del cáncer tanto de laringe como de hipofaringe, siendo el procedimiento más realizado la laringectomía total, independientemente del estadio de la enfermedad. Los resultados tanto en porcentaje de curación como de recidivas o supervivencia no llegan a ser mejores que los de las series comparadas, lo cual se analizará con más detalle posteriormente.

Al realizar el análisis de los resultados obtenidos de los pacientes con cáncer tanto de laringe como de hipofaringe no se discrimina entre ambas áreas en el momento de evaluar las variables demográficas. Sin embargo, en ciertas variables en las que

se considera necesario discriminar, sobre todo clínicas, después del análisis en conjunto se hacen observaciones por separado acerca de las dos áreas anatómicas. Se hacen comparaciones con datos de bibliografía correspondiente a resultados de estudios acerca de cáncer de laringe e hipofaringe, cáncer de laringe exclusivamente y cáncer de hipofaringe exclusivamente.

Existen a nivel nacional varios estudios epidemiológicos realizados en los últimos años sobre cáncer de cabeza y cuello, laringe y/o hipofaringe, con datos correspondientes a sus respectivos Departamentos de Salud, tales como Albacete, Santiago de Compostela, Murcia, Oviedo, Madrid (116-119,124) que analizan variables similares a las expuestas en el presente estudio. Al hacer comparaciones con estos trabajos se pueden sacar conclusiones acerca de la homogeneidad o no de la población afectada en las diferentes localidades españolas y además contrastar los tratamientos aplicados y resultados, para así tener bases para mantener el esquema de trabajo ya establecido o, al contrario, replantear la conducta que se ha ido siguiendo con los pacientes que presentan estas patologías. Lo mismo al compararlos con estudios realizados a nivel internacional.

#### **a) Características demográficas**

En los resultados de este estudio se observa que, independientemente de haber variaciones cíclicas (años con repunte del número de casos, disminuyendo los años sucesivos y posteriormente volviendo a subir), la tendencia general es a la disminución (18 casos en 1998, 13 casos en el año 2000 y 12 en el 2006). La incidencia disminuyó con el pasar de los años: 9,25 por cada 100.000 habitantes mayores o iguales a 18 años en el año 1998, alcanzando para el año 2007 4,17 casos por cada 100.000 habitantes.



Al evaluar la incidencia del cáncer de laringe o hipofaringe a nivel nacional se evidencia que, como en los otros cánceres relacionados con el tabaco, en España la razón entre la incidencia de cáncer laríngeo ha descendido (6,8 en el periodo 1993-1997 y 4,0 en el periodo 2003-2007) (23). En la población estudiada del Hospital de Santiago de Compostela (118) durante el periodo 1995-2008, la tasa de incidencia anual de cáncer de laringe fue de 10.22 casos por 100.000 habitantes.

En los Estados Unidos, país con tasas de incidencia más bajas que en el continente europeo, entre 1987 y 1991 se calculó una incidencia de cáncer de hipofaringe de 1.1 casos por 100.000 personas (41) con una disminución en un promedio de -2,0% anual entre 1973 y 2010 (14).

En cuanto a la edad de presentación, prácticamente todos los resultados de estudios epidemiológicos (tanto a nivel nacional como europeo o países fuera de Europa) e independientemente de que el estudio sea sobre cáncer de laringe, hipofaringe o ambos, concluyen con resultados similares, hallando la media de edad de aparición dentro de la séptima década de la vida (media más baja 60 años y más alta 65 años) (14, 41, 73, 116, 118, 120, 125-126). El promedio de edad en esta casuística se sitúa en los 62 años.

Los cánceres laríngeos e hipofaríngeos se encuentran entre las neoplasias que tienen mayor diferencia en cuanto al género en la mayoría de las poblaciones del mundo. De Souza et al. (21) confirman esto en el análisis que ellos realizan en la población española. En ese estudio, se observa una tendencia decreciente en la incidencia en hombres, con tendencias similares encontradas en Francia, Italia, China e Inglaterra y un aumento no significativo en mujeres. Los hombres siguen comprendiendo el 98% de los casos para ambos tipos de cáncer (laringe e hipofaringe).

En el caso del Departamento de Salud de Castellón, solo un 5,7% de los casos de cáncer de laringe o hipofaringe son mujeres (94,3% hombres); otros estudios referentes a población española indican que los hombres representan un 96,12% (118), con relación hombre:mujer de 25:1; en Finlandia, el 95% está representado por población masculina (120).

Como resultado es de resaltar el del estudio correspondiente al área de Murcia (116), en el que la población afectada estuvo conformada por un 82,6% de hombres y 17,4% mujeres. Hay que tener en cuenta que este estudio analiza todos los cánceres de cabeza y cuello sin discriminar, por lo que esta puede haber sido una razón para el alto porcentaje de población femenina afectada.

Por otro lado, la incidencia de cáncer hipofaríngeo en los Estados Unidos indica una relación aproximada Hombre:Mujer de 3:1 (14). Esto confirma la teoría de que alrededor del mundo los cánceres de cabeza y cuello presentan diferencias llamativas en la frecuencia de presentación y sitio de origen (8), aunque en Europa en general, los factores demográficos son bastante homogéneos.

## **b) Características epidemiológicas y clínicas**

### **• Hábitos de consumo de tabaco y alcohol**

En las poblaciones europeas los cánceres de laringe e hipofaringe se deben en gran medida al tabaquismo y al consumo de alcohol, con evidencia de un efecto combinado sinérgico (127, 128).

Entre los resultados de la presente tesis se observa que la mayoría de los pacientes (96,75%) son fumadores, mientras que para el consumo de alcohol el mayor porcentaje (47,9%) estuvo conformado por *bebedores moderados*, esto quiere decir

bebedor que con frecuencia llega a la embriaguez y que le causa problemas sociales. El total de pacientes que consumen alcohol es del 79.7%.

La mayoría de los otros estudios coinciden en los resultados acerca del hábito tabáquico, observando que mínimo un 90% de la población afectada de cáncer de laringe o hipofaringe entra dentro del grupo de fumador habitual (41, 118, 120, 124, 129). Uno de los porcentajes más bajos encontrados (laringe fumadores 77,7%, hipofaringe 79,4%) corresponde a un estudio multicéntrico que abarca población de cuatro Instituciones de Europa Central y Oriental (127) y aun así, es un porcentaje relativamente alto.

En cuanto al hábito alcohólico en general el porcentaje de pacientes que ingieren alcohol es menor y más heterogéneo que los fumadores, obteniendo en diferentes series valores que van desde el 51% (116), 85% (118) o 96% (124) en España y de 30% (120) a 100% (127) en otros países de Europa, encontrándose el resultado observado en esta tesis dentro del promedio español.

Teniendo en cuenta estos resultados y contando con la premisa de que existe una relación directa entre el consumo de tabaco y alcohol y la aparición de los cánceres de laringe e hipofaringe, la prevención primaria debería ser una estrategia a seguir para disminuir la incidencia de estos cánceres.

- **Antecedentes personales de cáncer**

Al evaluar los antecedentes de cáncer en cualquier localización antes del diagnóstico del cáncer de laringe o hipofaringe, existe similitud en cuanto al porcentaje al compararlo con otras series (41, 118, 124) las cuales reportan que entre un 9% y un 16% presentaron otro cáncer previamente, siendo el porcentaje del presente estudio un 13,8%. Pero a diferencia de los otros estudios en los que

los órganos del sistema ORL son los afectados con mayor frecuencia (118, 124), que corroboran la hipótesis de que los segundos tumores primarios de cabeza y cuello se originan en un alto porcentaje en esa misma área (130), en este estudio las localizaciones del cáncer previo se encuentran fuera del área ORL (excepto un paciente con antecedente de carcinoma de lengua), destacando como las neoplasias más importantes la de piel (33%), siguiéndole vías digestivas (estómago, colon, intestino) y vejiga en una proporción de 13% cada una. Solo un paciente presenta antecedente de cáncer de pulmón tratado y curado.

Al analizar la localización de estos cánceres se puede concluir que tienen como punto en común el tabaco como factor de riesgo. Desde hace más de treinta años la AIIC ha hecho publicaciones confirmando que el consumo de tabaco conlleva a un aumento de riesgo de cáncer de pulmón y vejiga (31); posteriormente incluye al cáncer de estómago y el cáncer colorectal (131) y, aunque no se encuentra dentro de la lista de la AIIC, varios estudios (132, 133, 134) han encontrado relación entre el hábito tabáquico y el carcinoma de piel (variante carcinoma epidermoide).

La presencia de otros tumores en zonas diferentes al área ORL podría estar asociada al hábito tabáquico, según la teoría ampliamente propuesta de que existen ciertos individuos con disminución en la capacidad de activar y detoxificar agentes carcinógenos de su organismo por lo que tienen aumento de la susceptibilidad genética al cáncer (131).

- **Antecedente personal de otras patologías**

El 67% de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe o hipofaringe presenta otras comorbilidades; la hipertensión (23,58%) y EPOC (22,76%) son los dos antecedentes más frecuentes, seguidos de diabetes mellitus (13%). Estos

resultados coinciden, tanto en el porcentaje de pacientes como en las patologías, con estudios a nivel nacional que evalúan el cáncer de hipofaringe (124) y el de laringe (116-118), ya que las cardiopatías, la EPOC y la diabetes se muestran como las principales comorbilidades.

Nuevamente entra en contexto el tabaco, al estar documentado científicamente que el tabaquismo aumenta de manera significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular y de EPOC (131, 135).

- **Motivo de consulta**

Al igual que lo observado en la presente investigación, la gran mayoría de los trabajos avala que la disfonía es el síntoma principal y motivo de consulta de los cánceres laríngeos (tanto glóticos como supraglóticos o subglóticos) (116-118, 120, 125).

Para la hipofaringe, tal como lo describe la literatura (13), la odinofagia representa el principal motivo de consulta, estando la disfonía junto con la disnea en segundo lugar. En los estudios comparados, la odinodisfagia y la presencia de adenopatía cervical son los principales motivos de consulta (13, 14, 136).

- **Tiempo de clínica**

En este estudio el tiempo promedio desde que el paciente presenta los síntomas hasta que consulta al especialista es de 20,77 semanas (mediana de 14 semanas), con un máximo de 104 semanas. No hay diferencias significativas en cuanto al tiempo en consultar dependiendo de la sublocalización anatómica del tumor. Es relevante destacar que estudios como el de Pradenas et al (125) indican que el tiempo promedio en el que el paciente consulta por disfonía es de 8,9 meses. Otros

autores (137) concluyen que el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico puede superar los 3 meses en el 34-55% de los casos y un año en el 7-10% de los casos.

En la bibliografía el mínimo tiempo que se observa desde inicio de clínica hasta que el paciente consulta es de dos meses (124).

La tardanza en consultar a pesar de tener presente un síntoma evidenciado por el paciente es un hecho que debe ser tomado en cuenta. Debe considerarse la educación tanto del paciente como del equipo de atención primaria para que, en pacientes con factores de riesgo, se considere la disfonía como un signo de alarma y sea evaluado a la brevedad posible por el especialista para poder realizar un diagnóstico precoz.

- **Localización anatómica de la lesión**

En cuanto a la localización del tumor laríngeo, un porcentaje alto de literatura señala a la glotis como el asiento anatómico más frecuente (27, 116, 120, 125, 128, 138) mientras que resultados de otros estudios coinciden con el presente, encontrando mayor frecuencia en la localización supraglótica (118, 126, 130).

Tamarit Conejeros et al (139) señalan que si bien antiguamente los carcinomas supraglóticos eran más frecuentes en los países mediterráneos, a partir de los años ochenta las neoplasias de glotis son más frecuentes. Según los resultados encontrados en los diferentes estudios realizados, hay divergencia en cuanto a la localización laríngea predominante.

Todos coinciden en la baja frecuencia que presenta el cáncer de laringe subglótico y transglótico (que como se señaló anteriormente, parece ser una extensión de un cáncer originariamente glótico).

Por otro lado, en esta revisión se observa que del total de cánceres de hipofaringe (11,4%) el 100% se localiza en el seno piriforme. Existen estudios con resultados similares (124) que señalan como única localización un seno piriforme y otros, realizados en Norteamérica (140, 41), en los que constatan que la mayoría de los carcinomas hipofaríngeos surgen esta ubicación pero el porcentaje es inferior al encontrado en esta serie (entre 65% y 85%).

- **Presencia de adenopatías clínicas**

A pesar de que en este punto no se discrimina entre los pacientes con cáncer de laringe y los de hipofaringe, se observan resultados similares a los obtenidos por Martínez Capoccioni (118), quien en su revisión de cáncer de laringe encuentra que el 30% de los pacientes presenta clínicamente adenopatías cervicales metastásicas, coincidiendo en orden de frecuencia N0, seguidos de N2, N1 y por último N3.

En estudios de otros países de Europa (Finlandia) (120) el porcentaje de metástasis cervicales en el momento del diagnóstico es del 21%.

Cuando se evalúa en este estudio el porcentaje de pacientes con adenopatías positivas al realizar el estudio radiológico (TAC), este aumenta hasta el 40,6%, lo que confirma la superioridad de la TAC sobre la palpación (50, 51). Estos resultados reafirman la utilidad de la TAC para la realización de cribado del cuello, ya que con ella se logra un estadiaje más exacto, paso necesario para decidir el tratamiento más adecuado.

- **Grado del tumor según clasificación TNM**

Como expone la literatura, el comportamiento biológico del carcinoma de la hipofaringe difiere del carcinoma de la laringe y las presentaciones tempranas son poco frecuentes (9). De hecho, los casos de T1N0 representan sólo el 1-2% de todos los pacientes.

En la presente casuística todos los pacientes diagnosticados de carcinoma de hipofaringe (seno piriforme) se encuentran en estadio avanzado (casi  $\frac{3}{4}$  de los tumores corresponden a grado T3 y T4) y todos los pacientes entran dentro del estadio III o IVa. Resultados similares reportan García-Cabo (124) para su serie en Oviedo y Carrasco Llatas et al (141) con pacientes de diversas áreas de España, así como estudios internacionales (41, 142).

Por el contrario, la mayoría de tumores con localización glótica son grados tempranos (T1 y T2), mientras que para la supraglótica son T2 y T3. Al realizar el estadiaje, en los glóticos predominan los estadios tempranos (el porcentaje más alto se encuentra en estadio I) mientras que para los supraglóticos el estadio III es el más común (explicable por la mayor frecuencia de metástasis cervical supraglótica). Esto concuerda con lo encontrado en otras series (73,118, 120, 139), en las que predominan los estadios avanzados a este nivel.

Al unir todas las localizaciones, el estadio IVa es el más frecuente (31,7%), en concordancia con Martínez Ortiz (116) en Murcia y Martínez Capoccioni (118) en Santiago de Compostela.

- **Grado de diferenciación en la biopsia pre-operatoria**

En cuanto a la diferenciación según el tipo histológico los resultados son variables.

En el caso del presente estudio el predominio del tipo histológico es



moderadamente diferenciado, seguido del bien diferenciado, ajustándose a lo que ocurre con otras series (116-118, 142). Otros autores (11, 143) señalan que los grados de diferenciación más frecuentes son el bien, moderadamente e indiferenciado respectivamente.

- **Histología**

Al igual que otros autores de la literatura española (117, 118, 128, 141, 144) e internacional (14, 41, 120, 125), en lo que se refiere a la histología, más del 95% de las neoplasias laríngeas e hipofaríngeas son cánceres de células escamosas. Con respecto a este punto hay concordancia en toda la literatura revisada.

- c) **Sobre el tratamiento realizado**

- **Tratamiento al tumor primario**

El tratamiento de esta patología no está estandarizado y no existe un acuerdo uniforme en cuanto al manejo apropiado del cáncer laríngeo o hipofaríngeo en sus diferentes estadios de enfermedad (41), por lo que depende en gran parte del centro formador, la experiencia, los deseos y prioridades del paciente. El equipo multidisciplinario debe, con la variedad de arsenal terapéutico del que dispone, decidir en cada caso individualizado cuál o qué conjunto de tratamientos será más beneficioso, tomando en cuenta el resultado tanto en la sobrevida como en la calidad de vida del paciente.

Al igual que lo observado por otros autores (41, 116-118) el tratamiento quirúrgico es empleado en el servicio de ORL del Hospital General Universitario de Castellón como primera opción; sin embargo, se evidencia que el porcentaje de cirugía como tratamiento sobre la localización primaria del tumor (89,4%) resulta alto al comparar

con otros a nivel nacional o internacional. Por ejemplo, León et al (145), que analizan la totalidad de pacientes tratados en la red de hospitales generales del Sistema Nacional de Salud de España (2007 a 2011) estiman que el 50% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello recibe tratamiento quirúrgico. Otras series (41, 118, 120) sitúan la opción quirúrgica (como tratamiento único o asociada a RT o QT) en porcentajes que van desde 43% a 80%.

Igualmente, cuando se evalúa el tipo de cirugía realizada al tumor primario, a la mayoría de los pacientes de esta casuística (84,55%) se le realiza laringectomía total. Esto difiere de los resultados de estudios de épocas similares, en los cuales el porcentaje de cirugías parciales es considerablemente más alto. Masegoza Zapata (117) refiere 48,8% de cirugías parciales y 51,19% de laringectomías totales. En otros estudios sobre cáncer laríngeo (118, 120) el porcentaje de laringectomías totales está entre 45% a 57%. En estadios precoces (que en este estudio corresponde al 48,5% de los pacientes) algunos autores realizan cirugía parcial en el 100% de los casos (146), obteniendo resultados favorables y logrando la preservación de la función laríngea. Otros (118) realizan distintas cirugías parciales al 74% de los casos de estadios precoces. En este análisis se observa que solo el 30% de los pacientes en estadios precoces reciben como tratamiento la cirugía parcial laríngea.

Los casos de organopreservación mediante QT y RT se sitúan en los diferentes centros hospitalarios entre 11,2% a 30% (41, 118, 120), mientras que en este centro corresponde al 2,38%.

Conviene resaltar que es difícil hacer comparaciones acerca del tratamiento realizado y resultados obtenidos, ya que para conocer esto se deben analizar y confrontar múltiples variables y no todas son evaluadas y presentadas

detalladamente y de forma similar en todos los estudios. Habría que precisar localización del tumor, sublocalización, grado, estadio tumoral, tratamiento realizado, resultados, supervivencia e interrelacionarlos entre sí. Sin embargo, grosso modo, se puede inferir que, en el periodo de estudio, en este centro asistencial se tiene como tratamiento habitual la laringectomía total y se realizan pocas cirugías parciales o tratamiento de organopreservación.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que la casuística de la presente tesis incluye pacientes tratados hasta hace dos décadas atrás y que desde entonces tanto las modalidades diagnósticas como las terapéuticas han cambiado a nivel mundial y en esta área sanitaria.

- **Realización de cirugía de vaciamiento cervical**

En general, el porcentaje de realización de vaciamiento cervical complementario varía entre las diferentes series entre el 50% y 89,5% (73,117, 118), estando los resultados del presente estudio en área intermedia, habiéndose realizado al 77,06% de los pacientes.

Las amplias diferencias en rangos posiblemente se deban, entre otros, a la preferencia de elección del tratamiento del tumor primario (cirugía vs RT), donde la elección del tratamiento cervical dependerá de lo que se elija para el tratamiento del tumor primario.

- **Ganglios afectados en la pieza operatoria**

De los pacientes (tanto con tumor de hipofaringe como de laringe) a quienes se les realiza vaciamiento ganglionar, el 47,6% presenta ganglios con metástasis. Los

resultados de otros estudios son similares. Así, Masegoza Zapata (117) reporta 43% positivos para malignidad y Martínez Capadocci (118) 37,7%.

Al evaluar por separado los casos de tumor hipofaríngeo se obtiene que el estudio de García-Cabo (124) describe que un 81% de los vaciamientos da positivo para metástasis en el caso de tumor primario de hipofaringe. En la presente casuística, al evaluar separadamente los casos de tumor hipofaríngeo, un 71,4% presenta metástasis ganglionares cervicales. Estos resultados coinciden con la literatura que afirma que los hallazgos más comúnmente atribuidos a esta enfermedad se asocian con estadio avanzado en más del 70% de los casos (136).

Al comparar el porcentaje de pacientes que presenta afectación ganglionar por TAC con los resultados anatomopatológicos, incluyendo tanto los pacientes con cáncer de laringe como de hipofaringe, se confirma que un grupo de pacientes presenta metástasis no evidenciadas en la TAC (un 7,6%). Teniendo en cuenta que las metástasis cervicales son consideradas en la actualidad uno de los factores pronósticos más importantes (89) y en vista de estos resultados, debería seguirse practicando el tratamiento electivo del cuello en los casos recomendados debido a la posible presencia de micrometástasis en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad cervical.

- **Recidiva**

La literatura define que el porcentaje de recidiva va a variar dependiendo sobre todo de la localización tumoral y el estadio (93, 111). En los resultados de esta serie un 40,00% de los pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe presenta recidiva. El porcentaje coincide con el encontrado por Masegoza (117) para los pacientes tratados de cáncer de laringe (39,8%) en Albacete y para el encontrado en series

que reportan solo los cánceres de hipofaringe (4, 41), que tienen un porcentaje de recidiva entre 33% y 44%.

En otras series, como la de Martínez Ortiz (116) en Murcia, el porcentaje de recidiva es menor: 16% en cáncer de cabeza y cuello, al igual que para laringe e hipofaringe en la revisión hecha en Chile (125), con 17%.

Importante el resultado que se obtiene en esta tesis al discriminar según la localización, donde se observa que de los tumores localizados en la hipofaringe (seno piriforme) un 50% presenta recidiva, de los transglóticos el 40%, de los supraglóticos el 34,62% y el 30,00% de los glóticos. Esto coincide con los estadios según localización, obteniendo, como es de esperar, que en las localizaciones en las que es frecuente un estadio más avanzado hay mayor recidiva. Esto confirma que el sitio del tumor primario será un elemento esencial para definir la posibilidad de recidiva (111).

#### **d) Sobre el análisis de supervivencia**

Ante todo, es necesario resaltar que como limitación a la hora de hacer un análisis conjunto y confrontar resultados con otras investigaciones ya realizadas, muchas veces se hace una discriminación diferente de las localizaciones anatómicas dentro de los cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, en algunos estudios se incluyen todos los cánceres de cabeza y cuello, en otros exclusivamente los de laringe o únicamente los de hipofaringe, en otros los de laringe e hipofaringe y en alguna circunstancia unen los diferentes cánceres faríngeos y de cavidad oral en un solo grupo). Tal división impide realizar un análisis exhaustivo y podría haber sesgos al usar los estudios en los que se tienen los datos agrupados junto a los que presentan un área anatómica separada. Esto es especialmente evidente al evaluar

resultados y sobrevida, por lo que en este trabajo de investigación se trata de hacer comparaciones solo con los estudios más parecidos por lo que la cantidad de estos fue más limitada.

En cuanto al número de fallecidos al final del seguimiento, tras mínimo 5 años de evolución desde el tratamiento del cáncer de laringe o hipofaringe, el 60,16% de los pacientes ha fallecido (39% permanecen vivos). El porcentaje de fallecidos es ligeramente más alto al compararlo con estudios de solo pacientes con cáncer de laringe, para los que se encuentra un porcentaje entre 42% y 50% (116-118, 129), aunque el tiempo de seguimiento de algunas de estas series es más corto (2 años). En contraste, estudios acerca del cáncer de hipofaringe, determinan que el 81% fallece tras un tiempo de seguimiento de 10 años (147).

Aunque los porcentajes varíen ligeramente, lo evidenciado es que la principal causa del fallecimiento es el tumor primario o su recidiva (116, 117, 118, 124, 129, 147). En el presente estudio el resultado es similar, correspondiendo al 50% de los decesos.

Está descrito (130) que es frecuente la aparición de un segundo tumor primario y en el caso de pulmón que este pueda confundirse con una metástasis. Un 17,57% de las defunciones en esta casuística es a consecuencia de un cáncer de pulmón. Lamentablemente un alto porcentaje de los pacientes fallecidos por neoplasia pulmonar sólo tiene el diagnóstico de *cáncer de pulmón*, sin confirmación diagnóstica en su historia médica de si es segundo primario o metástasis, por lo que al no poder discriminar, se ha incluido a todos estos pacientes en un solo grupo. Al sumarlo a las otras causas neoplásicas extralaringeas el porcentaje asciende a 39,19%.

- **Supervivencia acumulada**

Los cánceres hipofaríngeos tienen generalmente un peor pronóstico que otros subsitios de cabeza y cuello. La supervivencia general a los 5 años es del 20 al 47% (9), aunque algunas publicaciones estiman supervivencia tan baja como 11% (41). El cáncer de laringe, por otro lado, tiene una sobrevida global a los 5 años de alrededor de 65% (148).

Para la laringe se evidencia una supervivencia a los 5 años del 58,5%, concordando con algunos autores a nivel nacional que tienen una supervivencia a los 5 años del 50% (118), Chile (125) con 48,5% o USA con 57% (149) o 63% (150). Hay otros estudios con supervivencia un poco más alta, de 67% (117) y a nivel internacional, en la tesis doctoral de Teppo (120), con pacientes en Finlandia, se observa una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de 77%.

En cuanto a la hipofaringe se evidencia que a los 5 años hay una sobrevida del 35%. Estos resultados coinciden con estudios a nivel nacional, que reportan 36% y 40% (124, 141) e internacional, como en USA con tasa de supervivencia de entre 25% y 33,4% (41, 142, 149).

La mediana del tiempo de supervivencia en general (uniendo el cáncer de laringe e hipofaringe) se ubica en seis años; para este tiempo el 47,88% de los pacientes viven. El tiempo evaluado es de 16 años. Al cabo de cinco años sobrevive el 55,86%, a los 10 años el 33,69%, a los 13 años 24,06% y después de este año no se observan más fallecimientos. Estos porcentajes son similares a los encontrado por Dikahit et al (147) en un estudio multicéntrico europeo, donde al cabo de 5 años sobrevive un 52% y 37% a 10 años, sobreviviendo un 28% a los 15 años.

Tanto para el cáncer de laringe como de hipofaringe la supervivencia acumulada tiene valores similares a los señalados en el resto de la literatura nacional o internacional.

- **Comparación de las curvas de supervivencia por localización del tumor**

Al comparar las curvas de supervivencia por localización del tumor (laringe o hipofaringe) la mediana es diferente para la localización laríngea, situándose en seis años el tiempo en el que la mitad de los pacientes se mantienen vivos, mientras que para la localización hipofaríngea la mediana se sitúa en dos años.

Con el paso del tiempo, al final del seguimiento, estos valores ya no son tan heterogéneos, alcanzando tasas de supervivencia muy similares entre la laringe e hipofaringe (para la hipofaringe a los 11 años la supervivencia es de 23,80% la cual se mantiene hasta el fin del seguimiento y para el tumor en la laringe a los 13 años la supervivencia es del 25,06% manteniéndose hasta el final). Mediante la prueba Log Rank (Mantel-Cox) se comparan las curvas de supervivencia por localización del tumor, donde no se observan diferencias en la supervivencia entre laringe e hipofaringe.

Sin embargo, el estudio de Dikshit (147), cuyos resultados coinciden con los de esta tesis en cuanto a supervivencia acumulada, concluye que el sitio del tumor es el determinante principal de la supervivencia. Según sus resultados, los tumores hipofaríngeos tienen supervivencia 3 veces peor que aquellos con origen laríngeo. Es importante resaltar que alegan que estos hallazgos podrían reflejar una confusión por estadificación.



- **Comparación de las curvas de supervivencia por variables demográficas y epidemiológicas**

Diversos estudios (6, 117, 118, 120) avalan que el sexo, el estado socioeconómico o los hábitos tabáquico o alcohólico de los pacientes no afectan significativamente la supervivencia específica de la enfermedad.

Los resultados encontrados en este trabajo llegan a la misma conclusión. A pesar de haber diferencias en la mediana de supervivencia o en la supervivencia específica a los 5 años por sexo (donde los hombres presentan una mediana de supervivencia más alta), número de cigarrillos (los fumadores moderados presentan mediana de supervivencia más alta) o hábito alcohólico (menor en los pacientes alcohólicos), al comparar las curvas de supervivencia mediante la prueba Log Rank (Mantel-Cox) se concluye que no existen diferencias que alcancen significación estadística.

En cuanto a la edad, en concordancia con otros autores (118, 147) se observa un aumento de mortalidad con la edad avanzada, siendo aparentemente un fuerte predictor de supervivencia (para los pacientes entre 41 a 62 años la mediana de supervivencia se ubica en 10 años, mientras que los de 63 a 89 años su mediana es de 6 años) y al comparar las curvas de supervivencia por su grupo de edad, a los cinco años las curvas tienden a separarse con valores estadísticamente significativos.

Posiblemente esta baja tasa de supervivencia en los pacientes de más edad se deba a las patologías concomitantes que suelen presentar, factor que influye además en la decisión acerca del tipo de tratamiento a aplicar.

Existen otros resultados menos frecuentes, por ejemplo de Mesegoza (117) para los pacientes de Albacete, en los que a pesar de haber encontrado diferencias al

realizar el análisis de la supervivencia acumulada según los grupos de edad, no llegan a ser estadísticamente significativas y sí encuentran diferencia según el consumo de alcohol.

- **Comparación de las curvas de supervivencia por estadiaje (TNM)**

Distintos estudios (117-120) encuentran diferencias estadísticamente significativas al evaluar la probabilidad acumulada de supervivencia según el grado tumoral (T), afectando la sobrevida de forma significativa (cuanto mayor T tumoral, mayor mortalidad).

En el caso del presente, el estudio la mediana de supervivencia varía, siendo de ocho y seis años respectivamente para los T1 y T2 y disminuyendo a tres años para los T3 y T4a. Las curvas de supervivencia por grado del tumor muestran que los pacientes con grado T1 y T4a tienden a separarse de las curvas de los pacientes con grado T2 y T3. No obstante, al contrario que prácticamente todos los autores consultados, no hay diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes por el grado del tumor.

En cuanto al estadio tumoral (basado en la clasificación TNM) este parece tener un papel importante en la sobrevida. Tanto los resultados de la presente investigación como los resultados como los de la mayoría de las series a nivel nacional e internacional (41, 73, 117, 118, 120, 149), que evalúan tanto el cáncer de laringe o hipofaringe aislados o juntos, indican que hay diferencias significativas, demostrando que el estadio I tiene mejor supervivencia y la sobrevida disminuye de forma significativa al aumentar el estadio.

Pasando al área de adenopatías (N), está ampliamente señalado en la literatura que las metástasis linfáticas cervicales podrían ser uno de los factores pronósticos

más fidedignos e importantes, si no el más importante, para los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello (92, 151-153).

Se observa como resultado una mediana de supervivencia para las adenopatías N0 (ausencia de adenopatías) de ocho años, cinco años para N1, 10 años para N2a y N2b y un año para N2c. Al comparar las curvas de supervivencia por presencia de adenopatías se evidencia mejor supervivencia en N0 y N2a y N2b con respecto a N1 y N2c. Estas diferencias son significativas pero, como se puede advertir, no es directamente proporcional al grado de las adenopatías.

Martínez Capoccioni (118) tiene como resultado al tomar como referencia los tumores N0, que la presencia de adenopatías cervicales aumenta el riesgo de mortalidad 1,4 veces, concluyendo que la supervivencia en los pacientes con adenopatías cervicales positivas es mucho menor que en quienes no las presentan. Resultado similar obtienen Masegoza Zapata (117) y otros estudios (120, 129, 154), algunos basados en el cáncer supraglótico (73).

Benneit et al (149) no encuentran correlación entre el hallazgo de adenopatías palpables al examen físico pero si hay una correlación estadísticamente significativa entre los ganglios positivos confirmados histológicamente y el empeoramiento de la sobrevida.

- **Comparación de las curvas de supervivencia por recidiva**

Pocos estudios hacen comparación de las curvas de supervivencia por recidiva, por lo que resulta difícil cotejar los resultados obtenidos.

En este caso la mediana de supervivencia de los pacientes con recidiva es de dos años (comparable con el resultado de Herranz González-Botas et al (129) con un 50% de los fallecimientos a los 16 meses) y de los pacientes sin recidiva de 10

años. Para los pacientes sin recidiva a los 13 años la supervivencia es de 33,87% y se mantiene hasta el final de seguimiento a los 16 años; para los pacientes con recidiva a los cinco años la supervivencia es de 20,40% y al final del seguimiento a los 13 años de 3,89%. Al comparar las curvas de supervivencia existen diferencias significativas, con mayor supervivencia de los sujetos que no presentan recidiva.

Algunos autores en USA (149) observan una supervivencia del 42% en el grupo de pacientes con recidiva de enfermedad, pero ellos mismos concluyen que ese resultado es inusualmente favorable, aunque no determinan la causa.

Al hacer un análisis global sobre los resultados obtenidos tras el tratamiento realizado a los pacientes con cáncer de laringe o de hipofaringe en el servicio de ORL del Hospital General Universitario de Castellón se concluye que, tanto en porcentaje de curación como de recidivas o supervivencia, los resultados no difieren mucho de los de las series comparadas y no llegan a ser mejores. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto en cuanto al tratamiento realizado a estos pacientes, donde se evidencia que la organopreservación es empleada solo en un bajo porcentaje, ya sea por medio de cirugías parciales o tratamiento oncológico médico (quimioterapia y/o radioterapia), se coincide en la creencia de que se debe replantear el tratamiento, decidiendo el procedimiento curativo que demuestre que no altere la sobrevida y que al mismo tiempo sea el menos agresivo y logre un mayor grado de preservación de la función (laríngea) y por lo tanto afecte en el menor grado posible la calidad de vida.

#### **e) Sobre el riesgo relativo**

Al determinar el riesgo de muerte, en los resultados de esta investigación se observa que para la edad de 63 a 89 años es un 76% más elevado. Para pacientes

con adenopatías N2c el riesgo es del 333% más elevado que los pacientes con N0; para los estadios III y IV el riesgo es del 250% y 203% más elevado que en los pacientes en estadio I y para los pacientes con recidiva el riesgo de muerte es de 299% más elevado. El estudio de Martínez Capoccioni (118) tiene resultados similares en cuanto al riesgo de estos parámetros (excluyendo la recidiva).

Otros resultados de riesgo de fallecimiento (124, 117, 155) explican que otras variables que no tienen el mismo resultado que en el presente estudio (los tumores clasificados como T4a y el riesgo de haber fumado) y otras no evaluadas en este trabajo (la presencia de invasión extracapsular, la infección de herida quirúrgica post operatoria) se asocian de forma significativa con un RR alto.

## 5. CONCLUSIONES

1. La incidencia anual del cáncer de laringe e hipofaringe en el Departamento de Salud de Castellón ha tenido un descenso de un 60% en el transcurso de los diez años estudiados (1998-2007) siendo de 9,25 por cada 100000 habitantes mayores de 18 años para el año 1998, llegando a 4,17 diez años después. Igualmente, la ocurrencia tiende a disminuir con el transcurso de los años.
2. Las características demográficas y epidemiológicas se corresponden con la mayoría de los estudios sobre estas patologías a nivel nacional, evidenciándose en el presente estudio el promedio de edad de los pacientes en 62 años, predominando el sexo masculino, siendo fumadores y bebedores en más del 80% de los casos.
3. Se encuentran diferencias substanciales en la presentación clínica y características del tumor del carcinoma laríngeo e hipofaríngeo. El principal síntoma para los cánceres laríngeos es la disfonía mientras que para los cánceres de hipofaringe es la odinofagia. Independientemente de la localización del tumor, el tiempo promedio que tarda el paciente en consultar es de 20 semanas. En los cánceres de laringe la localización supraglótica es la más frecuente, seguido de la glótica. Para el área de hipofaringe todos los casos se encuentran en uno de los senos piriformes.

Los pacientes con carcinoma de hipofaringe presentan más frecuentemente en el momento del diagnóstico tumores avanzados y metástasis a ganglios cervicales. El sitio del tumor primario no tiene valor pronóstico independiente.

4. La TAC evidencia adenopatías no diagnosticadas durante el examen físico y, posteriormente, el estudio histológico postoperatorio del vaciamiento cervical demuestra adenopatías metastásicas no observadas en la TAC.
5. La opción terapéutica más empleada es la laringectomía total, independientemente de la localización del tumor o del estadio de la enfermedad. La supervivencia a cinco años es del 39% y porcentaje similar de pacientes presenta recidiva.
6. La supervivencia de los pacientes del presente estudio está determinada por los siguientes factores pronósticos:
  - Edad
  - Presencia de adenopatías
  - Estadio tumoral
  - Presencia de recidiva tumoral

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer*. 1997;33(7):1075-107.
2. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, Lopez-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. [Internet]. Madrid: Inst Salud Carlos III; 2009. [consultado 15 marzo 2017]. Disponible en: <papers2://publication/uuid/A6E3B44F-7AFE-4209-A0A3-D83EB925F893>.
3. Møller Jensen O, Estève J, Møller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1990;26(11-12):1167-256.
4. Urba S, Wolf G, Bradford G. Improved survival and decreased late salvage surgery using chemo-selection of patients for organs preservation in advanced laryngeal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:497-506.
5. Davidson BJ. Epidemiology and etiology. En: Shah JP. *Cancer of the Head and Neck*. Hamilton, BC: Decker;2001. p.1-19.
6. Chevalier D, Lefebvre D, Pignat JC. Cáncer de laringe. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Otorrinolaringología*. Elsevier. 2006;2201:20-710-A-10.
7. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Gómez BP, Barrera VH, Lope V et al. Situación del cáncer en España: incidencia. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005 [consultado 21 marzo 2017]. Disponible en: <http://84.88.0.34/index.php/ASSN/article/view/4897>
8. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Ciruj*. 2006;74(4):287-93.
9. Latarjet M, Ruiz Liard A. *Anatomía Humana*. 3ª ed. Montevideo: Libarmed Verlag SA; 1999.
10. Rouviere H, Delmas A. *Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional*. 10ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
11. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de laringe (PDQ®)– Versión para profesionales de salud. [Internet]. [consultado 2 mayo 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/pro/tratamiento-laringe-pdq>
12. Pasha, R, Justin S. Golub. *Otolaryngology: Head & Neck Surgery. Clinical Reference Guide*. San Diego: Singular Thomson Learning; 2014.
13. Barnes L, Eveson J.W, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005.



14. Quon H, Myers A. Hypopharyngeal cancer. [Internet]. Medscape [consultado 10 febrero 2017]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1375268-overview>
15. Dehesdin D, Choussy O. Anatomía de la faringe. En: Enciclopedia Médico Quirúrgica, Otorrinolaringología. Elsevier. 2000;20-491-A-10.
16. Pressman JJ, Simon MD, Monell C. Anatomical studies related to the dissemination of cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1960; 64:628–38.
17. Spaulding CA, Hahn SS, Constable WC. The effectiveness of treatment of lymph nodes in cancers of the pyriform sinus and supraglottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(7):963-8.
18. Kau RJ, Alexiou C, Stimmer H, Arnold W. Diagnostic procedures for detection of lymph node metastases in cancer of the larynx. *ORL.* 2000;62:199-203.
19. Ogura JH. Surgical pathology of cancer of the larynx. *Laryngoscope.* 1955; 65:867–926.
20. Rodríguez WA, Salaverry O. Neoplasias malignas de cabeza y cuello. Lima: UNMSM Fondo Editorial; 2000.
21. De Souza DLB, Pérez MMB, Curado MP. Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer Epidemiol.* 2011; 35(4):328–33.
22. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. [Madrid]: Red Española Regist Cáncer; 2014.
23. Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des voies aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. En: Marandas P. Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actualles. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2004. p. 3-19.
24. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I, Bray F. Cancer Today [Internet] Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. [consultado 13 febrero 2017] Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today>.
25. Tuyns AJ. Laryngeal cancer. Cold Spring Harbor: Laboratory Press; 1994.
26. GLOBOCAN 2008 - International Agency for Research on Cancer. [Internet]. Geneva: WHO; 2008 [consultado 12 febrero 2017]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>
27. Lefebvre JL, Chevalier D, Demaille A. Epidemiología de los cánceres de las vías aerodigestivas superiores. En: Enciclopedia Médico-Quirúrgica, Otorrinolaringología. Elsevier. 2006;E–20-949-A-10.

28. Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer*. 1988;41(4):483-91.
29. Sancho Gamier H, Theobald S. Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco and cancer risk II: pharynx and larynx cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A:273-6.
30. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking: a preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1950;143:336-8.
31. IARC Working group. Tobacco Smoking. [Internet]. IARC Monogr. 1986; 38. [consultado 15 febrero 2017]. Disponible en <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono38.pdf>
32. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-64.
33. MacFarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J, et al. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1995;31:181-7.
34. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of head and neck tumours: What is new in the 2017 WHO Blue Book for tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. [Internet]. *Head Neck Pathol*. 2017; 11(1):23-32. [consultado 19 marzo 2017]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12105-017-0788-z>
35. Prasad M, Huvos AG. Pathology of Head and Neck Tumors. En: Shah JP. *Cancer of the Head and Neck*. Hamilton: BC Decker Inc;2001. p.19-56.
36. Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords, a follow-up study. *Clin Otolaryngol*. 1982;7:11-27.
37. Mashberg A. Erythroplasia: the earliest sign of asymptomatic oral cancer. *J Am Dent Assoc*. 1978;96:615-20.
38. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer*. 1975;36:1021-8.
39. Gale N, Michaels L, Luzar B, Poljak M, Zidar N, Fischinger J et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Hystopathology*. 2008;54(6):639-56.
40. Gale N, Blagus R, El-Mofty SK, Helliwell T, Prasad ML, Sandison A, et al. Evaluation of a new grading system for laryngeal squamous intraepithelial lesions-a proposed unified classification. *Histopathology*. 2014;65(4):456-64.

41. Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP, Ariyan S, Brown GS, Fee WE et al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. *Laryngoscope*. 1997;107(8):1005–17.
42. Brandsma JL, Steinberg BM, Abramson AL, Winkler B. Presence of human papillomavirus type 16 related sequences in verrucous carcinoma of the larynx. *Cancer Res*. 1986;46:2185-8.
43. Micheau C, Luboinski B, Schwaab G, Richard J, Cachin Y. Lymphoepitheliomas of the larynx (undifferentiated carcinomas of nasopharyngeal type). *Clin Otolaryngol*, 1979;4:43-8.
44. Frank D, Sessions R. General Clinical Evaluation of the Head and Neck Patient. En: Harrison, L, Sessions R, Hong WK. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. 3<sup>o</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.77-83.
45. Som PM, Curtin HD, Mancuso A. The new Imaging-Based Classification for describing the location of lymph nodes in the neck with particular regard to cervical lymph nodes in relation to cancer of the larynx. *ORL*. 2000;62:186-98.
46. Chevalier D, Dubrulle F, Vilette B. Anatomía descriptiva, endoscópica y radiológica de la laringe. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica, Otorrinolaringología*. 2001;20-630-A-10.
47. Remacle M. The contribution of videostroboscopy in daily ENT practice. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1996;50:265–81.
48. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw MJ. Stroboscovideolaryngoscopy: results and clinical value. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100:725–7.
49. Suijanen JN, Mukherji SK, Wippold FJ. Spiral CT of the larynx. *Am J Neuroradiol*. 1994;15:1579-82.
50. Stern WBR, Silver CE, Zeifer BA, Persky MS, Heller KS. Computed tomography of the clinically negative neck. *Head Neck*. 1990;12:109-13.
51. Lenz M, Kersting-Sommerhoff B, Gross M. Diagnosis and treatment of the N0 neck in carcinomas of the upper aerodigestive tract: Current status of diagnostic procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993;250:432–8.
52. Righi PD, Kopecky KK, Caldemeyer KS, Ball VA, Weisberger EC, Radpour S. Comparison of ultrasound-fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. *Head Neck*. 1997;19:604-10.
53. Giron J, Joffre P, Serres-Cousine O, Castan P, Senac JP. L'imagerie par resonance magnétique du larynx: apport comparé a celui de la tomодensitométrie dans le bilan pré-thérapeutique des cancers du larynx. *Ann Radiol*. 1990;33:170-184.

54. Van den Brekel MWM, Castelijns JA, Croll GA, Stel HV, Valk J, van der Waal I et al. Magnetic resonance imaging vs. palpation of cervical lymph node metastasis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:663-73.
55. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with 18 F-fluorodeoxyglucose in a routine clinical setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:1322-8.
56. Van den Brekel MWM, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, Van Der Waal I, Valk J et al. Cervical lymph node metastasis: Assessment of radiological criteria. *Radiology.* 1990;177:379-84.
57. Bataini JP, Bernier J, Brugere J, Jaulerry C, Picco C, Brunin F. Natural history of neck disease in patients with squamous cell carcinoma of oropharynx and pharyngolarynx. *Radiother Oncol.* 1985;3:245-55.
58. Union for International Cancer Control. TNM. [Internet]. [consultada 3 marzo 2017]. Disponible en: <http://www.uicc.org/resources/tnm>
59. Sobin LH, Wittelkind CH. TNM Classification of malignant tumours. Geneva: UICC; 2002. p.272.
60. Charous SJ. Early Stage Head and Neck Cancer – Surgery. En: Brockstein B, Masters G. *Head and Neck Cancer.* Boston, MA: Springer US; 2003. p.85-114.
61. Carew J. The Larynx: Advanced Stage Disease. En: Shah JP. *Atlas of Clinical Oncology Cancer of the Head and Neck.* Ontario: BC Decker Inc; 2001. p.156-68.
62. Chronowski GM, MD, Rosenthal DL. Chemoradiation for Head and Neck Cancer. En: Posner MR. *Options in the Treatment of Head and Neck Cancer.* CPMMedica; New York: 2006. p.1-22.
63. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324:1685-90.
64. Quer M, León X. Modalidades de preservación de órgano en carcinomas de laringe e hipofaringe. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;58(10):476–82.
65. Agrawal N, Ha PK: Management of early-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41:757-69.
66. Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC. Transoral laser microsurgery for recurrent laryngeal and pharyngeal cancer. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2008;138(5):606-13.
67. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Zenk J, Hornung J, Velegrakis GA, et al. T1 and T2 hypopharyngeal cancer treatment with laser microsurgery. *J Surg Oncol.* 2010;102(1):27–33.

68. Martin A, Jackel MC, Christiansen H, Mahmoodzada M, Kron M, Steiner W. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope*. 2008;118:398-402.
69. Remacle M, Lawson G: Transoral microsurgery is the recommended treatment for early glottic cancers. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1999;53:175-8.
70. Peretti G, Nicolai P, Piazza C, Redalli De Zinis L, Valentini S, Antonelli A. Oncological results of endoscopic resections of T1S and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:820-6.
71. Piquet JJ, Chevalier D. Laser et exeresse glottique. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1993;110:227-9.
72. Chevalier D, Fayoux P, François J. Endoscopic Excision with CO<sub>2</sub> Laser for the Treatment of Glottic Carcinomas. IN: Guyot JP, ed. *Laser surgery for the management of ENT malignancies: A controversial issue*. *Otorhinolaryngol Nova*. 2002-3;12:33-5.
73. Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W. Transoral Laser Surgery of Supraglottic Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:1245–50.
74. Steiner W, Ambrosch P. *Endoscopic laser surgery of the upper aerodigestive tract*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 2000.
75. Vilaseca I, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M, Moragas M. CO<sub>2</sub> laser surgery: A larynx preservation alternative for selected hypopharyngeal carcinomas. *Head Neck* 2004;26:953-9.
76. Zbären P, Stauffer E. Growth Pattern of T3 and T4 Piriform Sinus Carcinomas: Implications for Microendoscopic Laser Surgery. IN: Guyot JP, ed. *Laser surgery for the management of ENT malignancies: A controversial issue*. *Otorhinolaryngol Nova*. 2002-3;12:6–15.
77. Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means?. *Laryngoscope*. 2000;110:1-18.
78. Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein DJ, Saxton JP, Strome M, Wanamaker JR et al. Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:401-6.
79. Sassler AM, Esclamado RM, Wolf GT. Surgery after organ preservation therapy: analysis of wound complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:162–5.
80. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the radiation therapy oncology group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:44–9.

81. 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 patient data. *Lancet*. 2000;355:949-55.
82. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol*. 1996;14:838-47
83. Lefebvre, JL, Chevalier, D, Luboinski, B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for research of cancer phase II trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:890-9.
84. Brockstein B. Organ preservation for advanced head and neck cancer concomitant Chemoradiation. En: Brockstein B, Masters G, eds. *Head and Neck Cancer*. Boston, MA: Springer US; 2003. p.85–114.
85. Specenier P, Vermorken JB. Cetuximab: Its unique place in head and neck cancer treatment. *Biol Targets Ther*. 2013;7(1):77–90.
86. 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(5):184–6.
87. Grandis JR. Established and emerging concepts in epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2):22-4.
88. World Health Organisation. Head and neck cancer. Union for International Cancer Control 2014. Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. Locally Advanced Squamous Carcinoma of the Head and Neck. Lyon: IARC Press; 2014.
89. Devaney S, Ferlito A, Rinaldo A, Devaney K. The Pathology of Neck Dissection in Cancer of the Larynx. *ORL*. 2000;62:204-11.
90. Suarez O. El problema de las metastasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Rev Otorrinolaringol*. 1963;23:83–99.
91. Ferlito A, Somb P, Rinaldo A, Mondin V. Classification and Terminology of Neck Dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(7):747-8.
92. Ferlito A, Silver C, Rinaldo A, Smith R. Surgical Treatment of the Neck in Cancer of the Larynx. *ORL*. 2000;62:217-25.
93. Masters G, Brockstein B. Overview of head and neck cancer. En: Brockstein B, Masters G. *Head and Neck Cancer*. Boston, MA: Springer US; 2003. p.1–13.
94. Mendenhall WM, Hinerman RW, Stringer SP. Management of Early and advanced laryngeal cancer: current status of larynx preservation. *Head and Neck*. 2001;1:1-14.

95. Dickens WJ, Cassisi NJ, Million RR, Bova FJ. Treatment results of early vocal cord carcinoma: A comparison of apples and oranges. *Laryngoscope*. 1983;93:216-9.
96. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. Larynx. En: Million RR, Cassisi NJ. *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1994. p 431-97.
97. Mendenhall W, Hinerman RW, Amdur RJ, Vaysberg M, Werning JW. Laryngeal Cancer: Epidemiology and Treatment Outcomes. En: Harari PM, Connor NP, Grau C. *Functional Preservation and Quality of Life in Head and Neck Radiotherapy*. Berlin: Springer; 2009. p 43-56.
98. Richards G, Harari P. Hypopharynx. En: Harari PM, Connor NP, Grau C. *Functional Preservation and Quality of Life in Head and Neck Radiotherapy*. Berlin: Springer; 2009. p 31-42.
99. Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, Saito Y, Nakamura N, Nakata K et al. Multiinstitutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:1045-50.
100. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*. 1999;49(1):8-31.
101. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Mancuso AA. Parameters that predict local control following definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2003;25:535-42.
102. Archer CR, Yeager VL, Herbold DR. Improved diagnostic accuracy in laryngeal cancer using a new classification based on computed tomography. *Cancer*. 1984;53:44-57.
103. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a comparison of laryngectomy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23:725-32.
104. Mendenhall WM, Villaret DB, Amdur RJ, Hinerman RW, Mancuso AA. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2002;24:1012-8.
105. Kim S, Wu HG, Heo DS, Hyun Kim K, Sung MW, Park C. Advanced hypopharyngeal carcinoma treatment results according to treatment modalities. *Head Neck*. 2001;23(9):713-7.
106. Pfister DG, Shaha AR, Harrison LB. The role of chemotherapy in the curative treatment of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 1997;6(4):749-68.
107. Pfister DG, Strong E, Harrison L, Haines IE, Pfister DA, Sessions R et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 1991;9(5):850-9.

108. Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Eliachar I, Strome M et al. Aggressive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer: an 8-year single-institution experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125(2):142–8.
109. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen R et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-78.
110. Persky MS, Daly JF. Combined therapy vs. curative radiation in the treatment of pyriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981;89(1):87–91.
111. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope.* 2001;111(6):1079-87.
112. Licitra L, Bernier J, Grandi C, Locati L, Merlano M, Gatta G et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;47(1):65–80.
113. Manni JJ, Terhaard CH, de Boer MF, Croll GA, Hilgers FJ, Annyas AA et al. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg.* 1992;164:682-7.
114. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:449-56.
115. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5): 963-8.
116. Martínez Ortiz MJ. Análisis del impacto del Comité de Tumores en el abordaje multidisciplinar del cáncer epidermoide de cabeza y cuello en el Área II de Salud de la Región de Murcia [Tesis Doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2016.
117. Masegoza Zapata P. Estudio Epidemiológico del Cáncer de Laringe en el complejo Hospitalario Universitario Albacete (Período: 2003-2012). [Tesis Doctoral]. Albacete: Universidad de Castilla- La Mancha; 2014.
118. Martínez Capoccioni G. Estudio epidemiológico del Cáncer de Laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela durante el Período 1995-2008. [Tesis Doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2010.
119. Domingo Carrazco C. Actividad y resultados asistenciales del cáncer de orofaringe, hipofaringe y laringe en el Hospital Universitario 12 de Octubre durante el período 1977-2000. [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.



120. Teppo, H. Incidence, survival, diagnostic delays and prognostic factors in laryngeal cancer. [Tesis Doctoral]. Oulu: Universidad de Oulu (Finlandia); 2003.
121. Awadh Alnaggar NA. Study of the epidemiology and management of laryngeal cancer in Kasr Al-Aini hospital. [Tesis Doctoral]. El Cairo: Universidad de El Cairo; 2012.
122. Instituto de Información Sanitaria. Ordenación Sanitaria del Territorio en las Comunidades Autónomas. Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP). Año 2012. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2012. [consultado 05 abril 2017]. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/siap/Ordenacion\\_Sanitaria\\_2012.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/siap/Ordenacion_Sanitaria_2012.pdf)
123. Clasificación Internacional de Enfermedades 9a revisión Modificación Clínica (CIE-9-MC). [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2012. [consultado 10 mayo 2017]. Disponible en: [https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index\\_9\\_mc.html](https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html)
124. García-Cabo Herrero P. Resultados de la laringectomía total en carcinomas localmente avanzados de hipofaringe. [Trabajo Fin de Máster]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2016.
125. Pradenas M, Vallejos MP, Rahal M, Cisternas A. Cáncer de laringe e hipofaringe. Experiencia del Hospital Barros Luco Trudeau 1990-2001. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2004;64:13-20.
126. Contreras JM, Liebner A, Calabrese R, Plandiura J. Cáncer de laringe e hipofaringe: Evaluación de los años 1980 a 1988. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 1989;50:25-33.
127. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Fletcher T et al. Occupational Exposure and Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer Risk in Central and Eastern Europe. Am J Epidemiol. 2006;164(4):367-75.
128. Durán de Alba LM, Roa Castro FM. Factores de riesgo de desarrollo de cáncer de laringe en la población adulta del Hospital Español de México. Acta Otorrinolaringol Esp. 2008;59(8):367-70.
129. Herranz González-Botas J, Barro Vazquez J. Carcinoma epidermoide de laringe estadio IV, evolución a largo plazo. Acta Otorrinolaringol Esp. 2006;57:419-24.
130. Álvarez Marcos CA, Llorente Pendás JL, Franco Gutiérrez V, Hermsen H, Cuesta Albalad M, Fernandez Espina H et al. Segundos tumores primarios en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. Acta Otorrinolaringol Esp. 2006;57:462-6.
131. IARC Working group. Tobacco Smoking. Monographs. 2010;100E:43-211.
132. De Hertog S, Wensveen CA, Bastiaens M, Kielich CJ, Berkhout MJP, Westendorp RGJ et al. Relation between smoking and skin cancer. J Clin Oncol. 2001;19(1):231-8.

133. De Stefani E, Espasandin J, Ronco A, Mendilaharsu M, Fierro L, Balbi J et al. Tobacco smoking and the risk of non-melanoma skin cancer. *Tobacco Control*. 1995;4(2):175-9.
134. Dusingize JC, Olsen CM, Pandeya NP, Subramaniam P, Thompson BS, Neale RE et al. Cigarette smoking and the risks of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. [Internet]. *J Invest Dermatol*. [En prensa]. [consultado 12 mayo 2017]. doi: 10.1016/j.jid.2017.03.027
135. San Roman Montero JM. Factores de riesgo en la cardiopatía isquémica. Madrid: Dykinson; 2005.
136. Shah JP, Karnell LH, Hoffman HT, Ariyan S, Brown GS, Fee WE et al. Patterns of care for cancer of the larynx in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(5):475-83.
137. Guggenheimer J, Verbin RS, Johnson JT, Horkowitz CA, Myers EN. Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Cancer*. 1989;64:932-5.
138. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(3):165-72.
139. Tamarit Conejeros JM, Carrasco Llatas M, Estellés Ferriol E, Fernández Martínez S, Baviera Granell N, Dalmau Galofre J. Carcinomas supraglóticos y glóticos. Estudio de la incidencia en los últimos 31 años. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007;58(10):449-53.
140. Kuo P, Chen MM, Decker RH, Yarbrough WG, Judson BL. Hypopharyngeal cancer incidence, treatment, and survival: temporal trends in the United States. *Laryngoscope*. 2014;124(9):2064-9.
141. Carrasco Llatas M, López Mollá C, Balaquier García R, Ferrer Ramirez MJ, Guallart Domenech F, Estellés Ferriol JE. Cáncer de hipofaringe: análisis de la evolución y los resultados del tratamiento en nuestro medio. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2009;61(1):3-8.
142. Martínez-Berganza R, De Miguel F, Fraile Rodrigo JJ, Gil Paraíso P, Naya MJ. Mortalidad en la cirugía del cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1998;49(3):206-10.
143. Dalmau Galofre J, Murcia Puchades V, Faubel Serra M, Artazkoz Del Toro JJ. Vaciamientos ganglionares cervicales en el cáncer de laringe. Nuestra experiencia de 15 años. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1996;47(1):43-9.
144. Pinto J, Nadal A, Mallofre C, Campo E, Muntane Celedón C, Traserra J, Cardesa A. El efecto de la edad y de otros parámetros clínico-patológicos en el pronóstico del carcinoma escamoso de laringe: Utilidad y limitaciones. Informe preliminar. *Rev Española Otorrinolaringol*. 2001;61:95-101.

145. León X, Sánchez-Santos MT, Mañós Pujol M, Herranz González-Botase JJ, Esteban Ortégaf F, Nogués Orpí J. Tratamiento quirúrgico de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello en España durante el período 2006-2011. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015; 66(2):98-105.
146. Celedón LC, Royer PM, Ortúzar BL. Laringectomía parcial en cáncer laríngeo precoz: 25 años de experiencia. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2008;68(2):117-23.
147. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T et al. Lifestyle habits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer: A multicentric European study. *Int J Cancer.* 2005;117(6):992-5.
148. Lefebvre JL, Chevalier D, Coche-Dequeant B. Cancer of the hypopharynx and cervical esophagus. IN: Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EY, eds. *Cancer of the head and neck.* Philadelphia: WB Saunders; 2003. p.379-416.
149. Benneit H, Futrell JW, Roth JA, Hoyer R, Ketcham A. Prognostic Significance of Histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. *Cancer.* 1971; (5):1255-65.
150. Cosetti M, Yu G-P, Schantz S. Five-Year Survival Rates and Time Trends of Laryngeal Cancer in the US Population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(4):370-9.
151. Barroso Ribeiro R, Ribeiro Breda E, Fernandes Monteiro E. Significado pronóstico de las metástasis cervicales en tumores avanzados de laringe e hipofaringe. *Acta Otorrinolaringol Española.* 2012;63(4):292-8.
152. Gil Z, Fliss D. Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J.* 2009;11:296-300.
153. Layland M, Sessions D, Lenox L. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope.* 2005;115:629-39.
154. Harris BN, Biron VL, Donald P, Farwell DG, Luu QC, Bewley AF et al. Primary surgery vs chemoradiation treatment of advanced-stage hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(7):636–40.
155. Tuyns A-J, Esteve, J, Raymond, L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int. J. Cancer.* 1988;41(4):483-91.