



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA Y

OTORRINOLARINGOLOGIA

**ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO
DEL CANCER DE LARINGE EN EL
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA
DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
DE SANTIAGO DE COMPOSTELA DURANTE
EL PERIODO 1995-2008**

TESIS DOCTORAL

AUTOR

Gabriel Martínez Capoccioni

2010



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA Y

OTORRINOLARINGOLOGIA

**ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO
DEL CANCER DE LARINGE EN EL SERVICIO
DE OTORRINOLARINGOLOGIA DEL
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE
SANTIAGO DE COMPOSTELA DURANTE EL
PERIODO 1995-2008**

TESIS DOCTORAL

AUTOR

Gabriel Martínez Capoccioni

Directores:

Prof. Doctor Torcuato Labella Cabellero

Prof. Doctora Sofía María de la Soledad Santos Pérez

Prof. Doctora Ascensión Lozano Ramírez

TORCUATO LABELLA CABALLERO, Catedrático Numerario de
Otorrinolaringología de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICA:

Que el trabajo científico realizado por el Licenciado en Medicina y Cirugía, D. Gabriel Martínez Capoccioni, titulado “Estudio epidemiológico del cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo 1995-2008” es original. En su confección se han seguido normas básicas de la investigación científica, por lo que se considero apto para ser presentado como trabajo para obtener el Título de Doctor.

Santiago de Compostela, a ocho de febrero de dos mil diez.



Fdo. Prof. Doctor Torcuato Labela Caballero

SOFIA MARIA DE LA SOLEDAD SANTOS PEREZ, Profesora titular
de Otorrinolaringología de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICA:

Que el trabajo científico realizado por el Licenciado en Medicina y Cirugía, D. Gabriel Martínez Capoccioni, titulado “Estudio epidemiológico del cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo 1995-2008” es original. En su confección se han seguido normas básicas de la investigación científica, por lo que se considero apto para ser presentado como trabajo para obtener el Título de Doctor.

Santiago de Compostela, a ocho de febrero de dos mil diez.



Fdo. Prof. Doctora Sofia María de la Soledad Santos Pérez

ASCENSION LOZANO RAMIREZ, Profesora Asociada de
Otorrinolaringología de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICA:

Que el trabajo científico realizado por el Licenciado en Medicina y Cirugía, D. Gabriel Martínez Capoccioni, titulado “Estudio epidemiológico del cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo 1995-2008” es original. En su confección se han seguido normas básicas de la investigación científica, por lo que se considero apto para ser presentado como trabajo para obtener el Título de Doctor.

Santiago de Compostela, a ocho de febrero de dos mil diez.



Fdo. Prof. Doctora Ascensión Lozano Ramírez

Agradecimientos

Agradecimientos

Agradecimientos

Es obligatorio por mi parte agradecer su labor a todos aquellos que con su trabajo han hecho posible que el mío se llevara a cabo.

Al Profesor Torcuato Labella Caballero, Director de esta Tesis, por sus enseñanzas, por la formación que he recibido en su Servicio y estímulos continuos que me ha brindado y han posibilitado que este trabajo se realizara.

A la Profesora Sofía Santos Pérez, Directora de esta Tesis, de igual manera por sus enseñanzas, por su constante disponibilidad, comprensión, ayuda, sus ánimos constantes, correcciones de estilo para elaborar este trabajo.

A la Profesora Ascensión Lozano Ramírez, Directora de esta Tesis, por su constante colaboración, disponibilidad y ayuda en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Al Servicio de Estadísticas del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, por ayudarme a realizar los análisis de los datos y han servido para la realización de esta Tesis.

A todos los compañeros del Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, por su cariño, calidad humana, y que con sus enseñanzas y consejos me han iniciado con su experiencia en la práctica médica.

Agradecimientos

A todo el personal del archivo del hospital, que facilitó de forma coordinada y desinteresada la búsqueda de las Historias Clínicas.

Finalmente, a mis padres, hermanos y a Yolanda González, por su paciencia infinita conmigo, sus ánimos, y para los que sobran todas las palabras.

Indice

Indice

<i>JUSTIFICACION Y OBJETIVOS</i>	2
<i>INTRODUCCION</i>	8
I-. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE LARINGE	9
I.1. Tendencia	14
I.2. Etiología	15
I.2.1. Tabaco	15
I.2.2. Alcohol	16
I.2.3. Infecciones víricas	17
I.2.4. Factores ocupacionales	18
I.2.5. Factor hormonal	19
I.2.6. Dieta y nutrición	19
I.2.7. Factor inmunológico	20
I.2.8. Susceptibilidad genética	21
I.2.9. Otros factores	21
II-. ANATOMIA DE LA LARINGE	23
II.1. Anatomía macroscópica	23
II.2. Anatomía microscópica	24
III-. FISILOGIA DE LA LARINGE	26
IV-. TOPOGRAFIA Y EXTENSION DEL CANCER DE LARINGE	29
V-. HISTOPATOLOGIA DEL CANCER DE LARINGE	35

V.1. Estados precancerosos	35
V.2. Tumores malignos de laringe	38
Carcinoma epidermoide	38
VI-. CARACTERISTICAS CLINICAS	42
IV.1. Signos y síntomas	42
IV.2. Diagnostico	42
VII-. CLASIFICACION TNM DE LOS CARCINOMAS EPIDERMOIDES DE LARINGE	46
VIII-. TRATAMIENTO DEL CANCER DE LARINGE	51
VI.1. Opciones de tratamientos	53
VI.2. Tratamiento de adenopatías cervicales	60
VI.3.: Tratamiento de cáncer de laringe recurrente	61
IX-. PRONOSTICO	63
 <i>MATERIAL Y METODOS</i>	 66
 I. Material humano	 67
I.1. Diseño del estudio	67
I.2. Población, ámbito y periodo del estudio	67
I.3. Criterios de inclusión	68
I.4 Criterios de exclusión	69
II. Material instrumental	69

	<u>Indice</u>
II.1. Metodología	70
II.1.1. Variables evaluadas	70
II.1.2. Análisis estadístico	72
III.1. Descripción de la muestra	74
<i>RESULTADOS</i>	80
<i>Objetivo 1: Cuantificar y describir las características de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.</i>	81
I. Estudio descriptivo	82
I.1 Incidencia	83
I.2. Características de los pacientes	84
I.2.1. Edad	84
I.2.2. Sexo	85
I.2.3. Profesión	85
I.2.4. Entorno demográfico	87
I.2.5. Presencia de antecedentes familiares de carácter oncológico	91
I.2.6. Presencia de antecedentes personales	93
I.2.7. Presencia de otra neoplasia	94

Objetivo 2: Describir las características de la lesión neoplásica de

<i>cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.</i>	96
II.3. Características de la lesión tumoral	97
II.1. Localización tumoral	97
II.2. Histología tumoral	99
II.3. Grado de diferenciación histológica	100
II.4. Clasificación TNM	101
II.4.1. Clasificación T	101
II.4.2. Clasificación N	102
II.4.3. Clasificación M	103
II.5. Estadio tumoral	104
<i>Objetivo 3: Conocer la sintomatología inicial de de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.</i>	108
III.1. Sintomatología	109
<i>Objetivo 4: Analizar el consumo de tabaco y/o alcohol en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe y su posible relación con la localización de la lesión, en la serie de tumores estudiada.</i>	112
IV. Hábitos tóxicos	113

IV.1. Hábito tabaquico	113
IV.2. Hábito alcohólico	114
IV.3. Asociación entre el consumo de tabaco y el consumo de alcohol	115
IV.4. Evaluación de los hábitos tóxicos observados en las profesiones más frecuentemente afectadas en nuestra serie	116
<i>Objetivo 5: Describir los resultados terapéuticos conseguidos y determinar la presencia de persistencia o recidiva tumoral, en la serie de tumores estudiada.</i>	
V. Tratamiento realizado	119
V.1. Tratamiento realizado en estadios iniciales	120
V.2. Tratamiento realizado en estadios avanzados	121
V.3. Tipo de tratamiento quirúrgico realizado:	122
V.3.1. Tratamiento quirúrgico realizado a los estadios iniciales.	123
V.3.2. Tratamiento quirúrgico realizado a los estadios avanzados.	124
V.4. Tratamiento de las adenopatías cervicales metastásicas	124
V.8. Evolución de la enfermedad: persistencia tumoral, recidiva tumoral o metástasis a distancia	125
<i>Objetivo 6: Analizar el estado actual y conocer la probabilidad de supervivencia global de de los pacientes diagnosticados de cáncer de</i>	

<i>laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008; según la edad, sexo, localización tumoral primaria, TNM y estadio de la lesión de laringe, hábitos tóxicos y tratamiento realizado.</i>	128
VI.1. Estado actual	129
VI.2. Análisis de supervivencia	131
VI.2.1. Análisis de supervivencia global	132
VI.2.2. Análisis de supervivencia según la edad	135
VI.2.3. Análisis de supervivencia según el sexo	136
VI.2.4. Análisis de supervivencia según la presencia de antecedentes familiares oncológicos	140
VI.2.5. Análisis de supervivencia según la presencia de otra neoplasia	142
VI.2.6. Supervivencia según la localización tumoral	144
VI.2.7. Supervivencia según TNM tumoral	146
VI.2.7.1. Supervivencia según T tumoral	146
VI.2.7.2. Supervivencia según la presesncia de adenopatias cervicales metastasicas (N tumoral)	148
VI.2.8. Supervivencia según estadio tumoral	150
VI.2.9. Supervivencia según los hábitos tóxicos:	154
VI.2.9.1. Supervivencia según el consumo de tabaco	154
VI.2.9.2. Supervivencia según el consumo de alcohol	157
VI.2.9.3. Supervivencia según el consumo de tabaco y alcohol	159
VI.2.10. Supervivencia según el tratamiento realizado	162

<i>DISCUSSION</i>	172
<i>CONCLUSION</i>	224
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	228

Justificación y objetivos

JUSTIFICACION

El cáncer de laringe es en frecuencia el segundo tumor maligno del aparato respiratorio después del cáncer de pulmón (1, 2), y representa actualmente menos del 2% de los tumores malignos del organismo. Sin embargo es de los más frecuentes entre los tumores de cabeza y cuello representando aproximadamente el 30-40% de los mismos, ocupando el sexto lugar entre los tumores malignos que afectan a la población masculina en España (3).

Los avances de investigación, el desarrollo y la innovación científica de la medicina, la cirugía y otras ciencias relacionadas, además del progreso social, la mejora estructural y organizativa de los sistemas sanitarios, han producido mejoras en la asistencia, el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe.

España tiene la mayor incidencia de cáncer de laringe a nivel mundial y los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de esta patología son el consumo de tabaco y alcohol; por lo que creemos justificado realizar un estudio epidemiológico sobre el cáncer de laringe en nuestro medio, patología susceptible de prevención primaria, ya que los factores de riesgo son modificables y pueden ser evitados.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio epidemiológico de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, durante el periodo comprendido entre el año 1995 y diciembre de 2008.

Con el análisis se pretende documentar y evaluar el impacto del cáncer de laringe, efectuar comparaciones con registros de dicha patología de otras zonas españolas y al mismo tiempo establecer un perfil del paciente con esta patología, en la población del área de influencia del Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Objetivo 1

Cuantificar y describir las características de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.

Objetivo 2

Describir las características de la lesión neoplásica de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.

Objetivo 3

Conocer la sintomatología inicial de de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.

Objetivo 4

Analizar el consumo de tabaco y/o alcohol en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en la serie de tumores estudiada.

Objetivo 5

Describir los resultados terapéuticos conseguidos y determinar la presencia de persistencia o recidiva tumoral, en la serie de tumores estudiada.

Objetivo 6

Analizar el estado actual y conocer la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad al año, a los 3, 5, 7 y 10 años de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008, de forma global y según la edad, sexo, antecedentes familiares oncológicos, presencia de otras neoplasias, localización tumoral primaria, TNM y estadio de la lesión de laringe, hábitos tóxicos y tratamiento realizado.

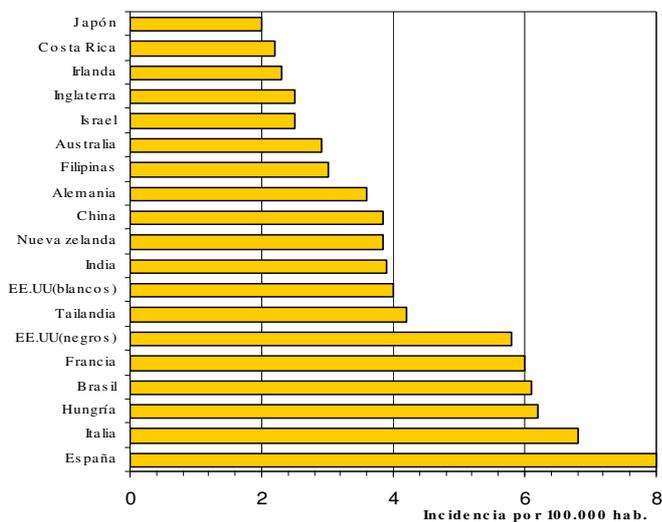
Introducción

I-. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE LARINGE.

El cáncer de laringe es el segundo tumor maligno que se presenta con mayor frecuencia en el aparato respiratorio después del cáncer de pulmón (1, 2), y representa actualmente menos del 2% de los tumores malignos del organismo. Sin embargo es de los más frecuentes entre los tumores de cabeza y cuello representando aproximadamente el 30-40% de los mismos, ocupando el sexto lugar entre los tumores malignos que afectan a la población masculina en España (3).

La incidencia del cáncer de laringe es variable entre los diferentes países, alcanzando los mayores tasas en países como Francia, Italia y sobre todo España, con aproximadamente 10 ó más casos por 100.000 habitantes y año, la más elevada del mundo (4) (ver figura 1). Otros autores dan incidencias de hasta 20-40 casos al año por cada 100.000 varones (5, 6). Para el año 2005 la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer predijo más de 160.000 nuevos casos de cáncer de laringe en varones y 22.000 en mujeres, lo que corresponde al 1,7% de los casos nuevos de cáncer de todo el mundo (3). En Estados Unidos, en el año 2006 se presentaron más de 9.500 nuevos casos y cerca de 3.700 muertes por esta causa, de las cuales más del 80% corresponde al sexo masculino (2).

Figura 1: Incidencia mundial del cáncer de laringe



El cáncer de laringe en Europa, al igual que en España, supone el 4-5% de todas las neoplasias malignas (2, 7).

España tiene la mayor incidencia de cáncer de laringe de Europa, presentando en 1998 para los hombres unas tasas de incidencia 17,31 ajustadas por 100.000 y unas tasas de mortalidad de 8,1 ajustadas por 100.000; siendo el noveno tipo de cáncer en producir defunciones en hombres al año (7).

La estimación de la incidencia anual del cáncer de laringe en España en el periodo 1997-2000, según los datos de incidencia y mortalidad en las provincias con registro de cáncer, es de 4557 casos (3705 casos en el sexo masculino con un Intervalo de credibilidad al 95% de 2034-6248, y 852 casos en el sexo femenino

con un IC al 95% de 54-3897) y una tasa ajustada con la población europea de 21,97 por 100.000 (7).

El cáncer de laringe ocurre con mayor frecuencia entre la sexta y la séptima década de la vida. Conocidas son las diferencias relacionadas con el sexo, siendo la neoplasia con más alta razón de hombre/mujer en la mayoría de las poblaciones (8), aunque la misma está decreciendo en algunos países; en las mujeres es cada vez más frecuente debido al aumento de la prevalencia del tabaquismo en las últimas dos décadas (1).

La incidencia es mayor en las zonas urbanas que en las rurales (1).

En relación al tipo anatomopatológico el carcinoma epidermoide representa aproximadamente el 95% de los tumores malignos de laringe.

La mayoría proceden de la región supraglótica y glótica, aunque existe variación de la afectación de dichas regiones según el área geográfica. La glotis se ha visto clásicamente más afectada que la supraglotis, excepto en determinados países latinoamericanos y mediterráneos como el nuestro, en los cuales es más frecuente la localización supraglótica (9, 10). Así, España presenta la incidencia más elevada de cáncer supraglótico (ver figura 2), mientras que en Italia aparece la incidencia más elevada de cáncer glótico (ver figura 3).

Figura 2: Incidencia mundial del cáncer de laringe supraglótico

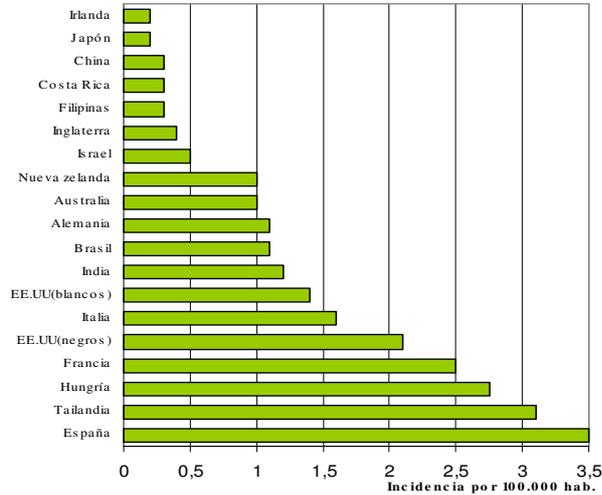
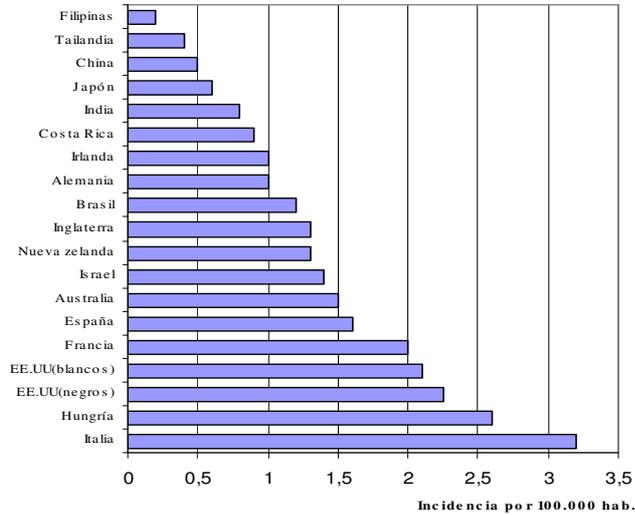


Figura 3: Incidencia mundial del cáncer de laringe glótico



Estas variaciones en la incidencia pueden ser reflejo del estilo y los hábitos de vida en la población de los distintos países, así como la implicación de factores ambientales, pero sobre todo viéndose implicados el tabaco y el alcohol, factores

de riesgo independientes para el desarrollo de cáncer de laringe, ampliamente documentados en la bibliografía (11) potenciando sus efectos negativos en caso de aparecer de forma sincrónica en un mismo individuo.

Por otra parte, el envejecimiento progresivo de la población debido a unas mayores expectativas de vida, hace que también sea más alta la incidencia de enfermedades que esa población debe sufrir, es decir, la edad y la comorbilidad están estrechamente relacionadas entre sí.

1.1.TENDENCIA

La incidencia del cáncer de laringe está aumentando en gran parte del mundo, tanto en hombres como en mujeres. Este aumento está relacionado con cambios en el consumo de tabaco y el consumo de alcohol (1).

La prevención primaria del cáncer de laringe se podría potenciar por el cese del hábito de fumar y la reducción del consumo de alcohol.

1.2. ETIOLOGIA

Son varios los factores que se han asociado con la aparición del cáncer de laringe. Los factores más íntimamente relacionados son el consumo de tabaco y alcohol, con una relación de la dosis de forma multiplicativa. También se ha observado la relación entre el cáncer de laringe y la exposición a gases industriales (hidrocarburos aromáticos y policíclicos, polvos metálicos, cementos y lacas), trabajadores de la madera, infección por virus de papiloma humano (papilomavirus), una dieta pobre en frutas, lácteos y verduras, la mutación del P53, el reflujo faringolaríngeo, enfermedades de la laringe y las radiaciones ionizantes administradas por otras causas.

Últimamente estamos viendo la aparición de cáncer en las vías aerodigestivas superiores y sobretodo cáncer laríngeo, en personas que han sido sometidas a un transplante de órganos. Probablemente en relación con la medicación inmunosupresora que se les prescribe.

El cáncer de laringe es una patología multifactorial que se encuentra influenciada, como hemos visto, por el sexo, la edad, y la exposición a agentes como el tabaco y el alcohol asociados al estatus socioeconómico y la ocupación. El cáncer de laringe es dependiente en el tiempo y en la exposición a factores de riesgo (12).

1.2.1. TABACO

En diversos estudios realizados se ha comprobado que el porcentaje de fumadores entre los pacientes con carcinoma de laringe es muy elevado (1, 13-15). Un consumo superior a los 40 cigarrillos/día puede aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer de laringe 13 veces respecto a una persona no fumadora, y en caso de haber iniciado el consumo antes de los 15 años de edad los cocientes de riesgo se duplican. Los fumadores importantes, a los 10 años de haber abandonado el consumo de tabaco, todavía presentan un índice de riesgo 3 veces superior respecto al no fumador (12).

El tabaco, en la mucosa de las cuerdas vocales, produce una hiperplasia epitelial generalizada con metaplasia, edema e inflamación crónica de la submucosa. Entre los agentes cancerígenos del tabaco se encuentran la acroleína, la nicotina, el monóxido de carbono y especialmente los hidrocarburos aromáticos presentes en el alquitrán entre los que destaca por su poder cancerígeno el benzopireno. Otros hidrocarburos policíclicos con acción cancerígena demostrada son el dibenzoantraceno, benzofenantreno, dibenzoacridina y el dibenzocarbazol.

Se demuestra la acción carcinógena del tabaco por los estudios que relaciona alguna de las mutaciones en genes que intervienen en el control del proceso neoplásico.

A pesar de que la relación entre tabaco y cáncer de laringe y de pulmón es clara, es curioso señalar que estos dos tipos de neoplasias tienen distribuciones geográficas y étnicas distintas. El riesgo de desarrollar un cáncer de laringe varía en relación con el lugar de origen, la edad y la etnia. Esto se podría explicar por una acción sinérgica entre el tabaco y otros factores como el alcohol, que haría que los distintos hábitos de ingesta de alcohol en los distintos grupos de población actuasen como factor diferencial. También es cierto que dentro de un mismo grupo de población existen variaciones que pueden deberse a diferencias genéticas. Estas diferencias explicarían la distinta susceptibilidad frente a los carcinógenos presentes en el tabaco que hace que no todo el mundo que fuma abundantemente desarrolle un cáncer de pulmón o de laringe.

1.2.2. ALCOHOL

Una gran variedad de estudios demuestran mayor incidencia de cáncer de laringe en las personas, que además de fumadoras, son grandes bebedoras (13-23). Esto es especialmente cierto para el carcinoma supraglótico en el que la proporción de pacientes con antecedentes de ingesta alcohólica es importante. En lo que hay discrepancias es en el papel que juega el alcohol en la etiopatogenia de esta entidad. Hay autores que no encuentran ninguna sinergia entre la acción del

tabaco y la del alcohol por lo que los valoran como factores independientes (24-27).

Otros autores encontraron que la acción conjunta del tabaco y alcohol aumenta el riesgo de cáncer de laringe en más de un 50% de lo que era esperable de un efecto exclusivamente sumativo, por lo que concluye que existe un efecto sinérgico en la acción de ambos factores (28-32). Otros autores atribuyen un papel más directo al alcohol como agente carcinogénico, destacando que el principal metabolito del alcohol, el acetaldehído, tiene la capacidad de inhibir los mecanismos de reparación del ADN (33). Esto parece otorgar un potencial carcinogénico al alcohol.

Independientemente del mecanismo por medio del cual actúe el alcohol, lo cierto es que la mayoría de pacientes con cáncer de laringe supraglótico son grandes fumadores y bebedores, lo que hace pensar que como mínimo el alcohol tiene una acción irritante sobre la mucosa laríngea que favorece la posterior acción cancerígena del tabaco.

1.2.3. INFECCIONES VIRICAS

Actualmente se conocen los mecanismos por los que los virus pueden provocar la transformación neoplásica de una célula. Algunos virus, tanto ARN

como ADN, tienen unas secuencias génicas (oncogenes virales) que interactúan sobre la carga génica de la célula huésped provocando la activación de los genes que intervienen sobre el control de la proliferación celular. Ejemplos de virus que juegan un papel determinante en la aparición de ciertas neoplasias son el virus de Epstein-Barr en relación con el Linfoma de Burkitt y los papilomavirus con el cáncer de cérvix. El virus de Epstein-Barr también se asocia con el carcinoma indiferenciado de nasofaringe y con el carcinoma de timo. Asimismo determinados tipos de papilomavirus se han relacionado con el cáncer de laringe y otras regiones de las vías aerodigestivas superiores (34).

1.2.4. FACTORES OCUPACIONALES

La relación entre algunos factores laborales y el cáncer de laringe no está tan claro al contrario de lo que ocurre en otros tipos de neoplasias. La exposición al polvo de la madera, o el asbesto puede aumentar e incluso duplicar el riesgo para padecer un cáncer de laringe. Otros factores laborales como la exposición al gas mostaza, el ácido sulfúrico, los gases tóxicos pesados, el polvo de piedra y de mármol, el carbón y el grafito, también se han relacionados con el cáncer de laringe (35-37).

1.2.5. FACTOR HORMONAL

El hecho de que el cáncer de laringe afecte predominantemente al sexo masculino puede hacer pensar que hay un componente hormonal que determina que esto sea así. Existen estudios al respecto pero sin resultados concluyentes (13-15). Se han encontrado receptores androgénicos tanto en la mucosa laríngea normal como en los carcinomas epidermoides de ambos sexos. La frecuencia de presentación de dichos receptores en el caso del carcinoma de laringe varía de un 28 a un 91% (38). Teniendo en cuenta que los niveles de andrógenos en sangre son muy superiores en el sexo masculino puede especularse con la influencia que esto puede tener en el origen del tumor. De hecho hay autores que hablan de una relación entre estados que implican una androgenización de la mujer con la aparición de cáncer de laringe (38). Se han realizado también estudios con terapia antiandrogénica sin ningún resultado (39). Estudios de la concentración de receptores para estrógenos y progesterona en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe no demostraron niveles significativos (39).

1.2.6. DIETA Y NUTRICIÓN

Se ha confirmado la relación entre la nutrición y el cáncer de laringe, demostrando que el alto consumo de carne salada y alta ingesta total de grasas se

asocian con el cáncer de laringe. La ingesta total de grasas combina su efecto multiplicativamente con el tabaco. Por otro lado, la ingesta de alimentos como vegetales, frutas, hojas de verduras crudas y legumbres se asocian con la protección contra el cáncer de laringe (40-47).

1.2.7. FACTOR INMUNOLOGICO

Se cree que el sistema inmunitario actúa en el reconocimiento y eliminación de células neoplásicas. El desarrollo de una neoplasia puede relacionarse con una disminución de los mecanismos de defensa por defecto de la inmunidad celular o por fallo de la vigilancia inmunológica. La respuesta inmune frente al tumor viene mediada por la acción de los linfocitos y de las células plasmáticas. Varios hechos parecen confirmar la participación del sistema inmune en el control del desarrollo de las neoplasias como es el que la frecuencia de aparición de tumores malignos es mayor en la infancia y en la vejez, épocas en las que el sistema inmunitario no funciona a máximo rendimiento. También los pacientes inmunodeprimidos, como son los pacientes transplantados o HIV positivos, presentan una mayor frecuencia de determinados tipos de neoplasias. Por lo que respecta al factor inmunológico señalar por último que un grupo de autores han encontrado que ciertas alteraciones de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de la clase I y II se relacionan con el comportamiento y pronóstico del cáncer de laringe (48).

1.2.8. SUSCEPTIBILIDAD GENETICA

La susceptibilidad genética para los factores de riesgo cancerígenos del medio ambiente es generalmente reconocida. Estudios realizados han encontrado un elevado riesgo para desarrollar carcinomas epidermoides de cabeza y cuello en los individuos con un pariente en primer grado que había tenido algún tipo de cáncer, pero el riesgo fue mayor si este se localizaba en cabeza y el cuello (18), y se ha evidenciado una participación significativa de la supresión del cromosoma 13q en la progresión del cáncer de laringe (19). La incidencia familiar de cáncer puede explicarse tanto a la predisposición genética, como por el hecho de que los miembros de una familia puedan compartir los mismos hábitos, como fumar, beber alcohol, una dieta determinada y la ocupación.

1.2.9. OTROS FACTORES

Existen otros factores de riesgo que se han relacionado con el cáncer de laringe pero sin que existan datos que permitan considerarlos factores etiológicos. Entre estos podemos citar los esfuerzos vocales, enfermedades específicas como la tuberculosis y la sífilis, déficits alimentarios como el de vitamina A o C, y la mala higiene dental. También se han encontrado estados inflamatorios crónicos, provocados por cuadros de vecindad como bronquitis crónica y rinosinusitis

crónica (15). También la diabetes y el reflujo gastroesofágico han sido citados por diversos autores como los causantes de un estado inflamatorio crónico que puede llegar a provocar la aparición de una neoplasia (49, 50).

II-. ANATOMIA DE LA LARINGE

II.1. ANATOMIA MACROSCOPICA

La laringe es un órgano impar y central, situado en la parte medial de la vaina visceral del cuello, donde ocupa la parte superior de la región infrahioidea, tiene forma de pirámide triangular con una base posterosuperior que corresponde a la faringe y al hueso hioides, y con un vértice inferior que corresponde al orificio superior de la tráquea (51). Los límites anteriores de la laringe son la cara lingual de la epiglotis, la membrana tirohioidea, la comisura anterior, el cartílago tiroides, la membrana cricotiroidea y el arco anterior del cartílago cricoides. Posteriormente los límites lo componen la mucosa de la comisura posterior (incluyendo la que cubre el cartílago cricoideo), la región interaritenoides y el espacio interaritenoides.

La laringe puede dividirse topográficamente en tres regiones: supraglótica, glótica y subglótica.

- 1. La región supraglótica*** abarca, a nivel superior, desde la punta de la epiglotis, los repliegues aritenoepiglóticos y los bordes superiores de los

cartílagos aritenoides y, a nivel inferior, por un plano que pasa horizontalmente por el ángulo que forma el fondo del ventrículo; el área supraglótica incluye el repliegue aritenoepiglótico, la epiglotis, los aritenoides, las bandas ventriculares y los ventrículos (52, 53).

2. La región glótica se limita a nivel superior por un plano que pasa por el fondo del ventrículo y a nivel inferior por un plano que pasa a un centímetro por debajo del borde libre de las cuerdas vocales. Abarca las cuerdas vocales y la comisura anterior y posterior (52, 53).

3. La región subglótica presenta como límite superior el inferior de la región glótica y como límite inferior el borde superior del primer anillo traqueal (52, 53).

II.2. ANATOMIA MICROSCOPICA

La mucosa laríngea esta formada por dos tipos de revestimiento: el epitelio cilíndrico ciliado, que está presente en toda la laringe, excepto en las cuerdas vocales, y el epitelio plano estratificado no queratinizado, que recubre inicialmente la cara superior y el borde libre de aquellas. La cara posterior de la epiglotis y la parte superior de la laringe también presentan islotes de epitelio plano estratificado. El revestimiento cilíndrico ciliado predomina en la parte inferior de la laringe. En ciertas zonas, el revestimiento plano estratificado

reemplaza de forma progresiva a la mucosa ciliada, sobre todo en la cara anterior de la epiglotis y en la banda ventricular. La unión entre las zonas de mucosa cilíndrica ciliada y de mucosa plana estratificada puede ser abrupta, pero por lo general existe una transición progresiva. El epitelio de transición puede aparecer desorganizado, con un predominio de células basales, pero este aspecto no debe confundirse con las lesiones displásicas o de carcinoma in situ.

Ambos tipos de epitelio descansan sobre el corion, que posee glándulas serosas y mucosas distribuidas de forma variable en función de las regiones de la laringe. Son numerosas en las bandas ventriculares y por debajo de la comisura anterior.

Respecto a las cuerdas vocales, el espacio de Reinke es un tejido conjuntivo laxo que se sitúa por debajo del epitelio de superficie. Contiene muy pocas glándulas mucosas, una escasa vascularización, y un drenaje linfático limitado. Se continúa hacia la región subglótica con una banda cilíndrica subepitelial de tejido conjuntivo denominado como elástico.

En todas las zonas laríngeas recubiertas por epitelio cilíndrico ciliado se encuentran abundantes glándulas seromucosas, de las cuales carecen las que están cubiertas por epitelio plano pseudoestratificado.

III-. FISIOLOGIA DE LA LARINGE

La laringe es un órgano que participa en varias funciones de manera simultánea, y son las siguientes:

- ***Función protectora:*** mediante la oclusión del conducto de aire puede el individuo deglutir los alimentos, sin que estos penetren en las vías respiratorias. Al cerrarse la laringe se evita la penetración accidental de cualquier sustancia y mediante la cooperación del reflejo tusígeno, pronto es arrojada cualquier sustancia extraña. La epiglotis forma parte en la función protectora, desviando los alimentos y cuerpos extraños del orificio laríngeo.
- ***Función respiratoria:*** Mecánica y bioquímicamente participa en la regulación de CO₂ y en el sostenimiento del equilibrio ácido básico en sangre y tejidos.
- ***Función circulatoria:*** Los cambios de presión en el árbol traqueobronquial y parénquima pulmonar ejercen una acción de bomba sobre la circulación sanguínea.

- ***Función de fijación:*** Retienen el aire en el tórax al cerrarse la laringe, lo cual ayuda a la realización de esfuerzos, levantamiento de pesos, etc.
- ***Función deglutoria:*** La elevación de la laringe favorece el descenso del bolo alimenticio; el cierre de la misma junto con la función de la epiglotis hacen que se desvíe hacia los lados el bolo alimenticio ayudando así a la deglución.
- ***Función tusígena y de expectoración:*** Son también funciones protectoras que forman la segunda línea defensiva en caso de pasar algún cuerpo extraño. Además cooperan en la expulsión de sustancias externas endógenas como secreciones, secuestros, gérmenes o cuerpos extraños.
- ***Función fonética:*** Para el común de la gente ésta sería la principal y única función de la laringe. El aparato fonador genuino (generador de tonos) está formado por las cuerdas vocales que a causa de la corriente aérea procedente de la tráquea quedan sometidas a las vibraciones caracterizadas por la forma y amplitud de la glotis. Este aparato de fonación forma la extremidad superior libre, al cual se añade el aparato de resonancia constituido por el espacio supraglótico, la mesofaringe y epifaringe, senos paranasales, cavidad bucal, lengua y labios.

- ***Función emotiva:*** Toma parte en el sollozo, llanto quejido, expresiones de aflicción, pena o alegría.

IV-. TOPOGRAFIA Y EXTENSION DEL CANCER DE LARINGE:

El crecimiento y la extensión de los tumores de laringe esta determinado por el lugar de origen, las diferentes barreras y compartimientos anatómicos de la laringe. Por lo tanto tenemos los siguientes tipos de tumores y su forma de extensión:

IV.1. Tumores Intrinsecos:

IV.1.1. Tumores supraglóticos:

- Cara laríngea de la epiglotis: la extensión puede producirse en superficie hacia las bandas ventriculares, los repliegues aritenoepiglóticos, la zona de los tres repliegues y, por último, la comisura anterior de las cuerdas vocales. La extensión en profundidad se produce sobre todo hacia el espacio hiotiroepiglótico y hacia el espacio paraglótico.

- Bandas ventriculares: la extensión puede dirigirse en sentido superior hacia el repliegue ariepiglótico y el aritenoides, en sentido

inferior hacia el ventrículo y en sentido anterior hacia el pie de la epiglotis (complejo pie-banda), de forma que puede infiltrar lateralmente el espacio preepiglótico.

- Ventrículos: la extensión tumoral puede dirigirse en sentido superior, hacia la banda ventricular, con la posibilidad de invadir el espacio hiotiroepiglótico, en sentido inferior a través del espacio paraglótico, hacia la subglotis tras la ruptura del cono elástico. Puede dirigirse hacia adelante, a lo largo del suelo del ventrículo, hacia la cuerda o hacia detrás. La afectación cartilaginosa será más frecuente si existe una metaplasia ósea. En el 25% de los casos existe una invasión de los músculos extrínsecos. La asociación de un cáncer de origen ventricular y de laringocele se encuentra en casi el 15% de los casos.

- El drenaje linfático en la región supraglótica se realiza por capilares voluminosos y agrupados, situados esencialmente sobre el ventrículo, la banda ventricular y el borde libre de la epiglotis. Atraviesan la membrana tirohioidea y siguen el recorrido del nervio laríngeo superior. Los capilares drenan en los ganglios de la cadena yugulocarotídea, desde el nivel ganglionar subdigástrico hasta el nivel supraomohioideo. Esta red linfática se encuentra entrecruzada, lo que explica la frecuencia de las extensiones ganglionares bilaterales.

IV.1.2. Tumores glóticos:

- Cuerdas vocales: la extensión en superficie puede producirse en sentido anterior hacia la comisura anterior, y después hacia la cuerda vocal contralateral, en sentido posterior hacia el aritenoides, que aparece invadido externamente, cerca del suelo del ventrículo, para afectar de forma secundaria a su fondo y, por último, hacia abajo, a la cara inferior de la cuerda vocal, con la posible invasión secundaria de la subglotis. La extensión en profundidad y en sentido inferior es posible tras la ruptura del cono elástico y, lateralmente, a través de la membrana cricotiroidea. Por último, hacia el nivel supraglótico, se realiza a través del ventrículo, y luego las bandas ventriculares, con la posibilidad de afectar a la hemilaringe contralateral. Estos diferentes modos de extensión explican que la inmovilidad de la cuerda vocal pueda ser un simple efecto de masa o deberse a un bloqueo aritenoideo por infiltración de los distintos músculos y los planos profundos.

- Comisura anterior: la extensión será muy rápida en sentido superior al espacio hiotiroepiglótico por afectación del ligamento tiroepiglótico, que es muy frágil, hacia abajo en la subglotis, y por último hacia fuera, cerca de las cuerdas vocales. A nivel de esta comisura anterior, el principal riesgo es la afectación cartilaginosa. A este nivel, no hay pericondrio interno, y puede observarse la invasión del cartílago tiroides incluso en las formas aparentemente poco extendidas.

- La red linfática es casi inexistente en la región glótica, de ahí la infrecuencia de las afectaciones ganglionares, aunque el ganglio prelaríngeo puede estar afectado en caso de extensión a la comisura anterior.

IV.1.3. Tumores subglóticos:

- La extensión se realiza sobre todo en sentido inferior con afectación traqueal. También puede producirse en sentido anterior y lateral hacia el cartílago cricoides, y a través de la membrana cricotiroidea hacia las estructuras prelaríngeas. La extensión superior es infrecuente, debido a la existencia del cono elástico.
- El drenaje de la región subglótica se lleva a cabo a través de tres pedículos: un pedículo anterior que drena la mitad anterior de la subglotis (atraviesa la membrana cricotiroidea y se une a la cadena yugular interna) y dos posterolaterales (atraviesan la membrana cricotraqueal y se dirigen a las cadenas recurrentes).

IV.2. Tumores transglóticos:

Los tumores transglóticos son aquellos que afectan toda la laringe y generalmente nacen en el fondo del ventrículo de Morgagni y crecen

simultáneamente tanto hacia la cuerda vocal como hacia la banda ventricular. Tienen un alto porcentaje de metástasis cervicales (14, 15).

IV.3. Tumores Borde-Line:

Los tumores "Borde-Line" son tumores que se localizan en una zona que delimita la laringe y la faringe, como por ejemplo el borde libre de la epiglotis.

A partir del borde libre de la epiglotis, la invasión se produce en sentido anterior hacia la cara lingual de la misma, luego hacia la valécula y base de lengua, en sentido inferior hacia la cara laríngea de la epiglotis y lateralmente hacia la zona de los tres repliegues.

A partir del repliegue aritenoepiglotico, la extensión en superficie puede hacerse en sentido lateral, hacia la zona de los tres repliegues, e inferior, hacia la cara medial del seno piriforme. En profundidad, el problema es la infiltración del muro faringolaríngeo con bloqueo de la hemilaringe.

Las metástasis viscerales por orden de frecuencia, afectan al pulmón, el hueso y el hígado. A veces es difícil establecer el diagnóstico entre un cáncer de origen bronquial y una metástasis única de un cáncer primario laríngeo (14, 15).

IV.4. Tumores Extrínsecos:

Son aquellos que asientan en la laringe pero por su parte externa (por ejemplo, los retrocricoides, o los de la vertiente interna del seno piriforme). Dado que también son considerados tumores faríngeos, no son considerados en el estudio.

V-. HISTOPATOLOGIA DEL CANCER DE LARINGE

V.1. ESTADOS PRECANCEROSOS

Los estados precancerosos se manifiestan como lesiones blancas o las eritematosas de la laringitis crónica. Se trata de una etapa común antes de que aparezca el cáncer. Para el diagnóstico, el estudio citológico tiene poco interés en este ámbito. Son preferibles las decorticaciones de cuerda vocal a la biopsia simple, ya que permiten estudiar el tejido en profundidad. También ofrecen la ventaja de practicar técnicas terapéuticas mínimas sobre las lesiones preneoplásicas. La colaboración entre el médico y el patólogo permite tratar mejor las muestras histológicas. El patólogo debe conocer el contexto clínico, el lugar de la toma y los posibles antecedentes del paciente. La interpretación del resultado anatomopatológico exige que el médico conozca la terminología y la clasificación utilizadas.

Desde la clasificación de Kleinsasser en 1963, se han sucedido otras que tienen en común distinguir, por analogía con las lesiones del cuello uterino, tres o cuatro grados de displasia en función de la gravedad de las anomalías citológicas

y estructurales del epitelio de revestimiento (clasificaciones de Freidmann y de la OMS) (52).

Las modificaciones histológicas afectan sobre todo a la estructura del revestimiento epitelial de superficie, que presenta alteraciones de espesor, maduración y diferenciación. Por tanto, el epitelio presenta anomalías estructurales y citológicas que, en función de su intensidad, producen queratosis, hiperplasias, displasias o neoplasias de mayor o menor grado.

La queratosis o la hiperplasia se definen como el engrosamiento del revestimiento plano estratificado, que puede o no presentar queratinización superficial. El término leucoplasia debe reservarse para la descripción macroscópica de las lesiones de color blanquecino sin correlación histológica.

El término displasia se aplica para definir y cuantificar el grado de desestructuración y atipias celulares en el interior del epitelio, estableciéndose tres grados: leve, moderada y severa. El trastorno se mide por el grado al que llega la mezcla de células basales con células de estratos más altos (53).

La displasia leve (neoplasia intraepitelial de grado 1) se caracteriza por presentar irregularidades nucleares de la capa basal asociadas a solapamientos nucleares. La displasia moderada (neoplasia de grado 2) muestra núcleos agrandados, irregulares y nucléolos. Las mitosis en el seno de la capa basal son

más numerosas. La displasia grave (neoplasia de grado 3) presenta anomalías de la maduración celular (disqueratosis) y mitosis en el seno de las capas superficiales (53).

Actualmente la displasia severa y el carcinoma in situ se consideran juntos. En ambos existe un marcado pleomorfismo celular con abundantes células en mitosis, pero sin romper la membrana basal del epitelio. Es probable que la mayoría de los casos no tratados de carcinoma in situ puedan terminar desarrollando un carcinoma invasivo al romper la membrana basal del epitelio.

El riesgo de transformación de una lesión precancerosa en un cáncer invasivo es difícil de determinar (al igual que la posible regresión espontánea de una lesión precancerosa). Resulta lógico pensar que cuanto más avanzadas son las lesiones epiteliales mayor es el riesgo de transformación maligna. Se ha propuesto que el riesgo pasaría de forma progresiva del 2 al 25% según los grados, y se supone que, en ausencia de tratamiento, el carcinoma in situ evolucionaría a un carcinoma invasivo en más del 66% de los casos. Pero, por una parte, no hay series amplias que apoyen estas hipótesis y, por otra, todos los cánceres invasivos no se preceden de una lesión precancerosa, y en caso de que ésta exista, la invasión puede aparecer con independencia del estadio (14).

V.2. TUMORES MALIGNOS DE LA LARINGE

La norma en la laringe es que los tumores malignos sean carcinomas epidermoides, quedando reducidas el resto de las formas histológicas a cifras testimoniales.

Dado que nuestro estudio es epidemiológico y no sobre aspectos clínicos, histológicos o terapéuticos, solamente mencionaremos la histopatología concerniente a los carcinomas epidermoides.

Carcinoma epidermoide:

Los tumores malignos Epiteliomas malphigianos (derivados del epitelio), también denominados carcinoma epidermoide es, el tumor más frecuente de laringe (representan el 95% de los tumores malignos). Se observan en la mayoría de los casos por el uso, generalmente abusivo, de tabaco y alcohol y, como tal, podría reducirse drásticamente si los individuos cambiaran su estilo de vida.

Macroscópicamente, el cáncer de laringe se puede presentar, en líneas generales, bajo tres formas fundamentales: exofítica o vegetante, ulcerada e infiltrante (1):

1. ***Exofítica:*** crece hacia la luz laringea con aspecto de coliflor, es frecuente a nivel de la epiglotis.

2. **Ulcerada:** suele mostrar un cráter central con áreas de necrosis y un borde o rodete algo prominente. Predomina en la supraglótis, alcanzando a menudo un gran tamaño; también puede aparecer en la cuerda vocal, pero suelen ser en formas más pequeñas. La forma ulcerada es más agresiva y crece infiltrando en profundidad.
3. **Infiltrante:** crece en profundidad invadiendo el corion y diseminándose por debajo de las zonas de mucosa con aspecto normal. Otras veces surge en tumores ulcerados, dando lugar a una forma mixta úlcero-infiltrativa.

Microscopicamente el carcinoma epidermoide presenta una diferenciación escamosa, con una variable queratinización (formación de perlas córneas), con una condición de crecimiento e infiltración. La infiltración se manifiesta por ruptura de la membrana basal y su crecimiento en los tejidos subyacentes, a menudo acompañado de reacción inflamatoria en el estroma. La invasión angiolinfática y perineural son signos adicionales de malignidad.

El carcinoma epidermoide de laringe se puede clasificar en tres grupos, en función de los distintos grados de maduración del epitelio (dependiendo fundamentalmente de la queratinización) (1, 14, 15).

- Bien diferenciado (G1) que se asemeja estrechamente al epitelio plano estratificado normal. Se produce el proceso de queratinización tanto en

la superficie del tumor como en el interior de los nidos neoplásicos, dando lugar a la formación de perlas córneas.

- Moderadamente diferenciado (G2): se evidencia entre las células pleomorfismo nuclear y actividad mitótica entre ellas, con mitosis anormales; y se presenta menos queratinización.

- Pobremente diferenciado (G3) predominan las células inmaduras, con numerosas típicas y atípicas mitosis, y un mínimo de queratinización.

Otras formas de carcinoma mucho menos frecuentes, que igualmente pueden presentarse son las siguientes descritos en el **cuadro 1**.

Cuadro1: Otros tumores malignos de laringe.

<p><i>Derivados del epitelio:</i></p> <p>Carcinoma Verrucoso Carcinoma Basocelular Carcinoma papilar de células escamosas Carcinoma Sarcomatoide Carcinoma adenoescamoso Carcinoma linfoepitelial Carcinoma indiferenciado</p>	<p><i>Derivados de los tejidos blandos:</i></p> <p>Fibrosarcoma Histiocitoma fibroso maligno Liposarcoma Leiomioma Angiosarcoma. Sarcoma de Kaposi Tumor miofibroblástico inflamatorio</p>
<p><i>Derivados de las glándulas salivales:</i></p> <p>Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma adenoide quístico</p>	<p><i>Tumores malignos derivados de tejido óseo y cartilaginoso.</i></p> <p>Condrosarcoma Osteosarcoma Osteoclastoma</p>
<p><i>Tumores neuroendocrinos:</i></p> <p>Carcinoide Carcinoide atípico Carcinoma de células pequeñas</p>	<p><i>Miscelánea</i></p> <p>Melanoma laríngeo Linfomas laríngeos Adenocarcinoma de laringe</p>

VI-. CARACTERISTICAS CLINICAS:

VI.1. SIGNOS Y SINTOMAS:

Las características clínicas dependen de la localización del tumor. La sintomatología de comienzo en los carcinomas glóticos es la disfonía, y en la localización supraglótica la sensación de cuerpo extraño en la garganta, disfagia, más tarde cambios en la calidad de la voz, hemoptisis, odinofagia ó adenopatía cervical. La disnea y estridor son comunes en la localización subglótica y en la de las otras localizaciones, cuando el estadio del tumor está más avanzado.

VI.2. DIAGNOSTICO

La base del diagnóstico descansa en el interrogatorio y la exploración física. Es fundamental conocer la localización y extensión del tumor para planificar un tratamiento adecuado. Los siguientes pasos en el diagnóstico son:

Anamnesis

Es fundamental, haciendo hincapié en los antecedentes personales (hábitos tóxicos) y familiares (antecedentes de carcinoma). Más tarde con los síntomas por muy vagos que nos parezcan.

Exploración laríngea

- Laringoscopia indirecta y endoscopia laríngea flexible o rígida: Nos orientan sobre el asiento del tumor, su extensión y sobre la movilidad laríngea a nivel de las cuerdas vocales, aritenoides y resto de estructuras laríngeas, es decir, nos permiten realizar una buena exploración visual y toma de biopsia para estudio anatomopatológico..
- Estroboscopia: Permite establecer un diagnóstico precoz al detectar alteraciones del movimiento de la onda mucosa de las cuerdas vocales, permitiéndonos el diagnóstico precoz de lesiones incipientes a este nivel.
- Laringoscopia directa con utilización de microscopio: Permite una mejor visión del tumor y de sus características morfológicas, además de podere tomar una o varias biopsias precisas en el lugar o lugares adecuados.

- Endoscopia rígida de contacto, en manos expertas, permite sospechar lesiones incipientes y facilitar biopsias dirigidas de lesiones difusas de la laringe (14, 15).

Pruebas de imagen en la exploración laríngea

Tomografía computarizada:

Es la base de las pruebas de imagen, se revela con gran diferencia la más útil para completar el estudio de extensión. La TC con contraste intravenoso generalmente es el primer, y a menudo el único, estudio radiológico necesario para valorar un tumor laríngeo. La TC es bastante exacta en la valoración de lesiones laríngeas, especialmente en relación con la extensión del tumor y la invasión cartilaginosa y de partes blandas adyacentes. Además proporciona el beneficio añadido de la evaluación radiológica de los ganglios linfáticos cervicales y la detección de posibles de segundos primarios no sospechados en zonas adyacentes (14, 15).

Resonancia Magnética Nuclear:

Es una prueba no invasiva y tiene una capacidad añadida para proporcionar imágenes tridimensionales en los planos axial, coronal y sagital y demostrar la extensión local de una lesión laríngea. Esto es especialmente

importante cuando la TC ofrece dudas o cuando queremos valorar la extensión subglótica a partir de una lesión primaria de las cuerdas vocales. La lesión aparece con una señal baja o intermedia en T1 y brillante en T2. Aparece un realce variable en las secuencias T1 con contraste.

Tomografía por emisión de positrones (PET):

Es una técnica capaz de valorar e incluso cuantificar el flujo tisular y el metabolismo celular. Ha demostrado ser útil para:

- Distinguir, en pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia, adenopatías cervicales metastatizadas, ya que son difíciles de explorar.
- Tumores primarios desconocidos.
- Para evidenciar un segundo tumor primitivo desconocido, a otro nivel que contraindique una gran cirugía.

VII-. CLASIFICACION TNM DE LOS CARCINOMAS EPIDERMOIDES DE LARINGE

La clasificación vigente en la actualidad es la de la Unión internacional contra el cáncer (UICC), en su versión de 2002. Debe destacarse que el American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha adaptado un poco esta clasificación al individualizar en los estadios IV las formas resecables y las no resecables (1, 14).

CLASIFICACION T:

- Tx: El tumor primario no puede ser evidenciado.
- T0: No evidencia de tumor primario.
- T in situ: Carcinoma in situ.

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, valécula, 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 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 interna.

Nivel glótico

- T1: tumor limitado a una sublocalización del nivel glótico, con movilidad normal de las cuerdas vocales.
- T2: tumor que invade más de una sublocalización del nivel glótico o extraglótico 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 tiroides 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 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 tiroides 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 interna.

CLASIFICACION N:

- Nx: ganglios linfáticos regionales metastatizados no evidenciados.
- N0: ausencia de signos de afectación de los ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en un solo ganglio linfático homolateral ≤ 3 cm en su diámetro mayor.
- N2: metástasis única en un solo ganglio linfático homolateral > 3 cm y ≤ 6 cm en su diámetro mayor o metástasis ganglionares homolaterales múltiples, todas ≤ 6 cm.
- N2a: metástasis en un solo ganglio linfático > 3 cm, pero ≤ 6 cm.
- N2b: metástasis homolaterales múltiples, todas ≤ 6 cm.
- N2c: metástasis bilaterales o contralaterales ≤ 6 cm.
- N3: metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su diámetro mayor. Los ganglios mediales se consideran homolaterales.

CLASIFICACION M

- Mx: metástasis a distancia que no pueden ser evidenciadas.
- M0: ausencia de signos de metástasis a distancia.
- M1: presencia de metástasis a distancia.

ESTADIOS:

- Estadio 0: TisN0M0

- Estadio I: T1N0M0

- Estadio II: T2N0M0

- Estadio III: T3N0M0
T1,T2 ó T3N1M0

- Estadio IVa: T1,T2 ó T3N2M0
T4a, N0, N1 ó N2M0

- Estadio IVb: cualquier TN3M0
T4b cualquier NM0

- Estadio IVc: cualquier T cualquier NM1

VIII-.TRATAMIENTO DEL CANCER DE LARINGE

El objetivo del tratamiento a ser posible es la curación definitiva. La probabilidad de ser curado, además de algunas características individuales (edad, estado general, estado inmunitario) algunos de ellos desconocidos, depende de la extensión locorregional de la enfermedad.

Los estadios tumorales tempranos, tales como T1-T2, tienen un 80-90% de probabilidad de curación, mientras que para los tumores en estadio más avanzado no llega a ser el 40% (14, 15, 52).

Las indicaciones del tratamiento del cáncer de laringe son a menudo controvertidas, ya que existen pocos estudios comparativos de los diferentes enfoques terapéuticos en la literatura.

Tradicionalmente los procedimientos que se han adoptado han sido la cirugía y la radioterapia, ayudados ambos por la quimioterapia, en determinadas ocasiones.

Actualmente, la conservación de la función laríngea, ha adquirido más peso en las últimas décadas y, desde este punto de vista, avances en tratamiento

no quirúrgico con la mejora de quimioterápicos y los métodos de radioterapia más precisos, han promovido esta terapéutica con el fin de la preservación anatómica de la laringe (52, 54).

El concepto de preservación laríngea ha creado involuntariamente algunos dilemas terapéuticos. Una preservación orgánica total o parcial, no es siempre una preservación funcional, y las complicaciones tales como disfagia, aspiración, el deterioro de voz, y comprometer la vía aérea no son infrecuentes. Por otra parte, un cuidadoso equilibrio entre los beneficios y las consecuencias de las diversas modalidades de tratamiento sigue siendo difícil de alcanzar, los otorrinolaringólogos se enfrentan al reto de maximizar los resultados terapéuticos y los resultados funcionales sin un exceso de tratamiento, para evitar la toxicidad potencialmente innecesaria (54). Técnicas como la laringectomía total pueden coexistir con otras endoscópicas y laringectomías parciales, así como con las terapias no quirúrgicas.

Sobre la base de las características del tumor y del paciente, el tratamiento para el cáncer de laringe debe individualizarse en el marco de la medicina basada en la evidencia. A través de la utilización juiciosa y la unión de una intervención quirúrgica, radiación y quimioterapia, el nuevo estándar en el tratamiento del cáncer laríngeo debe ser la preservación de la función laríngea en el habla y la deglución, y no sólo la preservación de la estructura (52-56).

Con estas consideraciones en mente, un equipo multidisciplinario quirúrgico de otorrinolaringólogos, oncólogos, radioterapeutas y patólogos, se reúnen todos los lunes en una Comisión de Neoplasias en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Santiago para valorar las posibles alternativas terapéuticas y para participar en el cuidado del paciente con cáncer de laringe y otras localizaciones de la especialidad.

VIII.1. OPCIONES DE TRATAMIENTO

Las indicaciones terapéuticas dependen de:

- La localización tumoral.
- La extensión local (cartílagos, espacios laríngeos, movilidad cordal y aritenoidea).
- La extensión ganglionar.
- El estado general del paciente, su edad, profesión y deseo, después de ser debidamente informado.

TUMORES INCIPIENTES (T1 y T2)

Actualmente la cirugía endoscópica ha alcanzado grandes avances para el tratamiento de los cánceres glóticos. Los resultados oncológicos son comparables a los obtenidos con las técnicas de cirugía por vía externa y la tasa de control local es del orden del 95% (14, 15, 52). Estas técnicas compiten con las de cirugía por vía externa, como la cordectomía, la laringectomía frontolateral y, en cierta medida, la laringectomía frontal anterior.

En los cánceres supraglóticos el uso de la cirugía endoscópica es más controvertida. Se ha logrado unas tasas de control local excelentes para los T1 y para los T2 de aproximadamente un 80-96% (14), pero con radioterapia asociada en algunos casos. Sí la exposición es posible y la realiza un cirujano experto, la cirugía endoscópica constituye una buena alternativa a las técnicas externas. Tras la radioterapia, y para las pequeñas recidivas tumorales, puede proponerse el tratamiento endoscópico con láser de CO₂.

La cirugía por vía externa conserva del todo su puesto como opción terapéutica (aunque han disminuido de modo evidente en beneficio de la cirugía endoscópica) en los cánceres T1-T2 glóticos y supraglóticos, con tasas de control local que supera en mucho el 90% (14).

Las ventajas de la radioterapia en los tumores supraglóticos y glóticos, son la obtención de una elevada tasa de control local, la escasa morbilidad y una buena calidad fonatoria postratamiento, ya que es una técnica aplicable a la gran mayoría de pacientes (incluyendo aquellos donde la cirugía se contraindique). La principal limitación es haberse realizado previamente radioterapia sobre la región cervical. La cirugía se reserva para los casos donde la radiación fracasa o para pacientes que no pueden ser evaluados con facilidad para radioterapia. En muchos centros constituye la opción electiva y desde el punto de vista económico es la opción menos rentable (54).

No solo se indica radioterapia con intención curativa sino también de forma postoperatoria para márgenes quirúrgicos positivos o próximos.

En cambio en los tumores subglóticos es el tratamiento de elección, ya que estas lesiones son inasequibles con cirugía láser. Las lesiones pueden tratarse de forma exitosa con radioterapia sola, para la preservación de la voz normal. La cirugía se reserva para los casos donde la radiación fracasa o para pacientes que no pueden ser evaluados con facilidad para radioterapia. Se reserva la cirugía externa como rescate para los fracasos de la radiación (14).

TUMORES AVANZADOS (T3 y T4)

La preservación laríngea debe ser el objetivo siempre que sea posible. El tratamiento de elección es todavía controvertido, debido a la falta de información fiable de estudios que comparen la cirugía y la radioterapia en cánceres de laringe T3-T4 (55).

En este sentido hay que señalar que no hay estudios que aporten resultados mejores que los que se alcanzan con la cirugía radical (laringectomía total) y radioterapia postoperatoria y que, por lo tanto, la preservación de órgano debe valorarse siempre en la perspectiva de riesgo-beneficio. Especialmente importante es recalcar que la cirugía radical seguida de radioterapia continúa siendo el mejor método para alcanzar un control locorregional en los casos de tumores que afectan al cartílago o con infiltraciones profundas (52).

La probabilidad de curación del cáncer supraglótico avanzado no llega al 50% y se asocia frecuentemente con metástasis cervicales 30-60% de los casos. En el 32% de los casos, hay una implicación patológica, incluso en los pacientes con estadio N0. En tumores en estadio IV, se asocian a metástasis a distancia en el 30% de los casos (52).

El cáncer de glotis avanzado tiene un 30-80% de probabilidad de curación, en función de diferentes factores pronósticos y la elección de un óptimo tratamiento (52).

Los tumores avanzados de la región subglótica frecuentemente tienden a presentar afectación ganglionar, con una probabilidad de aproximadamente 60% (52).

El tratamiento endoscópico carece de indicaciones con intención curativa. Aunque recientemente los estadios III y IV también fueron tratados por medio del láser de dióxido de carbono y se constató que grandes tumores (T3, T4) y los tumores de supraglotis tienen una mayor probabilidad estadísticamente significativa ($p < 0,001$) a sufrir complicaciones postoperatorias (siendo las más frecuentes hemorragias y neumonía por aspiración) (57).

Para los tumores extendidos, es posible, en cambio, proponer una cirugía endoscópica de desobstrucción tumoral, lo que evita la realización de una traqueotomía y permite ganar tiempo para completar el estudio de extensión.

La laringectomía total mantiene todo su rigor, a pesar del desarrollo de los protocolos de conservación laríngea. Está indicada cuando la laringe está fija y el tumor presenta una infiltración profunda y masiva en el espacio preepiglótico, hacia la subglotis o extralaríngea. Se sigue realizando como primera opción

cuando el tumor es obstructivo y/o existen contraindicaciones para la quimioterapia y/o radioterapia. Los resultados de esta cirugía se caracterizan por un buen control local, pero con una supervivencia menos favorable, relacionada con la evolución de la enfermedad (52).

Las principales opciones de preservación de órgano en el cáncer de la laringe en estadios avanzados tenemos:

- T3 que no sean candidatos a cirugía parcial y quieran optar a preservación de órgano (mejores resultados se han obtenido en tumores supraglóticos y que en la extensión subglótica muchos autores creen que la preservación ofrece resultados mediocres) se puede ofrecer diferentes opciones:
 - § Quimioterapia de inducción (convencional o incluyendo nuevos fármacos tipo taxanos) seguida de radioterapia radical en caso de respuesta completa y cirugía radical en caso de respuesta menor.
 - § Quimioterapia y radioterapia seguida de cirugía de rescate en caso de fracaso. Muy utilizada en la actualidad y bien probada en laringe. El inconveniente es la toxicidad y las mayores dificultades en la cirugía de rescate.
 - § Quimioterapia de inducción seguida de quimioterapia y radioterapia concomitante en caso de respuesta completa.

§ Si el paciente no es candidato a quimioterapia (edad avanzada, alteraciones hepáticas severas, etc.), se puede considerar la radioterapia radical.

- En los T4a no está claro cuál es la mejor opción de preservación. Si el paciente quiere optar por intentar un tratamiento conservador, se puede ofrecer las mismas opciones que en el apartado 2, insistiendo en que posiblemente los resultados esperados son claramente inferiores. Cuando el tumor infiltra el cartílago, los resultados de la preservación son pobres, y el mejor tratamiento es la cirugía radical seguida de radioterapia o quimiorradioterapia.
- En los T4b, dado que son tumores no resecables, no se considera la preservación de órgano.

VIII.2. TRATAMIENTO DE ADENOPATIAS CERVICALES:

Asociado al tratamiento del cáncer de laringe, sea por el medio que fuese, hay que afrontar el tratamiento de los ganglios cervicales; ya que el carcinoma de laringe constituye una enfermedad locorregional en cuyo tratamiento debe contemplarse el del tumor primario con el territorio linfático cervical. El

tratamiento del tumor primario sólo resuelve una parte del problema ya que la otra parte lo constituyen las adenopatías cervicales metastásicas.

Las adenopatías metastatizadas suelen responder mal a otros tratamientos que no sea el quirúrgico, por lo que por regla general usamos este.

Ante adenopatías claramente metastatizadas el tratamiento sistemático será el vaciamiento ganglionar cervical, funcional o radical, dependiendo de las características clínicas de los ganglios.

También se pueden hacer los llamados vaciamientos “profilácticos” ó “electivos”. Se llaman así porque se indican en casos que no hay evidencia de metástasis clínica, pero sí probabilidad de que exista patología.

Las indicaciones de los vaciamientos profilácticos dependerá de la localización del tumor, por lo tanto, de su poder metastatizante. En los canceres de glotis, a no ser que estén ya muy evolucionados, no se hacen nunca, porque no suelen metastatizar. Sin embargo, los de supraglotis, son altamente metastatizantes, por lo que en ellos el vaciamiento profiláctico es casi la regla.

Dicho esto, con respecto a los vaciamientos “profilacticos”, algunos los realizan sistemáticamente (58-63), mientras que otros no los realizan nunca (64-67). Los que no los prescriben se basan en que sólo el 18 y 20% de los casos están

metastatizados histológicamente, por lo que se hacen alrededor de un 80% de vaciamientos superfluos. Se comprueba además, que sí en aquellos casos donde no se realizó vaciamiento aparece clínicamente adenopatías metastasicas, el pronóstico vital no empeora siempre que se traten el primer estadio (64, 67).

VIII.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LARINGE RECURRENTE

- Las recidivas locales muy limitadas tras la cirugía con láser CO2 o la cirugía funcional son, a veces susceptibles de tratar de nuevo con cirugía endoscópica.
- Las recidivas locales tras la cirugía endoscópica con láser CO2 o con cirugía convencional funcional pueden resolverse mediante cirugía de rescate, generalmente con laringectomías totales ampliadas, asociadas o no a reconstrucciones con colgajos miocutáneos de pectoral mayor o de dorsal ancho o mediante injertos libres con microanastomosis vasculares. De hecho, con la cirugía de rescate, unidas a la reconstructiva, se logra recuperar a un 40% de los pacientes con recidivas locales limitadas.
- La cirugía de rescate también puede intentarse en los fracasos de radioterapia primaria, pese a los problemas de cicatrización por la desvitalización de los tejidos y la esclerosis vascular tras la irradiación.

- Recidivas locales muy limitadas tras la radioterapia a dosis elevadas pueden ser tratadas de nuevo con una irradiación suplementaria, si bien son pocos los casos que remiten. Ésta puede ser considerada para recurrencias pequeñas postradioterapia, especialmente en pacientes que rechazan o no son candidatos para la cirugía.
- Los pacientes cuya enfermedad no ha respondido a la radioterapia y cirugía combinadas pueden ser, en ocasiones, tratados paliativamente con quimioterapia.

IX-. PRONOSTICO

Los factores pronósticos adversos de mayor importancia en el caso de los cánceres laríngeos son el tamaño tumoral (aumento de T) y las adenopatías metastásicas (N). Otros pueden depender del sexo, edad y estado general, y una variedad de características patológicas del tumor, incluyendo grado y profundidad de la invasión.

El pronóstico para cánceres pequeños de la laringe que no se han propagado a los ganglios linfáticos es muy bueno, con tasas de curación del 75% al 95% dependiendo del lugar de asiento, tamaño tumoral, y grado de infiltración. Aunque la mayoría de las lesiones tempranas pueden curarse por cirugía o radioterapia, la radioterapia puede ser una elección razonable para conservar una buena voz, dejando la cirugía para rescate. Los pacientes con un nivel de hemoglobina anterior a la radiación mayor de 13 gramos por decilitro tienen un control local mayor y tasas mayores de supervivencia que los pacientes anémicos (1).

Las lesiones localmente avanzadas, el pronóstico es desalentador. Especialmente aquellas asociadas a ganglios linfáticos grandes, puesto que se controlan precariamente con cirugía, radioterapia o tratamiento de modalidad

combinada. Pero no solo la existencia de adenopatías tumorales es el factor indicador de pronóstico, también tiene importancia el hecho de que estas adenopatías sufran lo que se denomina rotura capsular, es decir que el ganglio haya diseminado tejido tumoral en los tejidos vecinos. Esto aumenta el riesgo de metástasis a distancia (1, 14, 15).

Hay una correlación entre el tamaño de los ganglios palpables, la invasión y la ruptura capsular. Un ganglio de 2 cm tiene un 62% de posibilidades de estar invadido y solo 25% de rotura capsular. Un ganglio de 3 cm se invade en el 80% y tiene rotura capsular en 50%. Un ganglio fijo tiene la certeza de rotura capsular, independientemente de su tamaño. Las metástasis distantes son relativamente frecuentes aun cuando se controle el tumor primario (14).

Los tumores que han abandonado es estadio inicial, pero que tampoco están muy avanzadas tienen un pronóstico intermedio, dependiendo del sitio, de la etapa T, de la etapa N y del estado general. Las recomendaciones terapéuticas para los pacientes con este tipo de lesiones se basan en una variedad de complejos factores anatómicos, clínicos y sociales que deberán individualizarse y discutirse en consulta multidisciplinaria antes de prescribir una terapia. (1)

Los pacientes que han recibido tratamiento para cánceres laríngeos tienen un riesgo mayor de presentar recidivas en los primeros 2-3 años. Rara vez se presentan recidivas después de 5 años aunque tienen un gran riesgo de padecer

segundos tumores primarios. El seguimiento cercano y regular es crucial para aprovechar al máximo las posibilidades de recuperación (14).

Material y métodos

I-. MATERIAL HUMANO:

I.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio de cohorte clínica retrospectiva. El diseño del estudio se puede englobar dentro de los estudios de cohortes, ya que es de tipo analítico, longitudinal y observacional. Es retrospectivo desde una perspectiva temporal, puesto que cuando se inició la recogida de datos, todos los pacientes ya habían sido valorados por el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Santiago, y diagnosticados de cáncer de laringe.

I.2. POBLACION, AMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

Seleccionamos 571 pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, entre el año 1995 y diciembre del 2008. A todos se les realizó un pormenorizado estudio epidemiológico e histológico. El diagnóstico anatomopatológico fue valorado por el Servicio de Anatomía Patológica (Prof. Forteza) del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

1.3. CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Santiago, entre el mes de enero de 1995 y diciembre del 2008.

1.4. CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes de los que no fue posible disponer de la historia clínica.
- Pacientes que tenían historias clínicas no evaluables.
- Pacientes que fueron diagnosticados y tratados en otro centro hospitalario.

1.5. MATERIAL INSTRUMENTAL:

Para el tratamiento informático del estudio se utilizó un ordenador de marca HP y modelo pavilion zv6000, conjuntamente con los siguientes programas informáticos:

- Procesador de texto y datos: Microsoft Word y Excel para Windows XP de Microsoft Office 2002.
- Programa para recogida y clasificación de datos: FileMaker pro 7.0.
- Programa estadístico: SPSS para Windows XP versión 15 en español.

II-. METODOLOGIA:

II.1. VARIABLES EVALUADAS:

Las variables que se han considerado en el estudio son:

1-.) Datos de filiación:

- Número de paciente.
- Edad.
- Sexo.
- Profesión.
- Dirección.
- Número de teléfono.

2-.) Datos administrativos hospitalarios:

- Número de historia clínica.

3-.) Datos clínicos:

- Fecha del diagnóstico y tratamiento.
- Antecedentes personales.
- Antecedentes familiares.

- Hábito tabáquico: Leve (menos de 10 cigarrillos al día).

Moderado: (entre 10 y 20 cigarrillos al día).

Severo (más de 20 cigarrillos al día).

No fumador.

Desconocido.

- Hábito alcohólico: Leve (menos de 40 g/día).

Moderado: (entre 40 y 80 g/día).

Severo (más de 80 g/día).

No bebedor.

Desconocido.

- Motivo de consulta: Disfonía, disfagia, odinofagia, disnea, otalgia, tumoración cervical, sensación de cuerpo extraño, hemoptisis, tos, hallazgo casual.

- Estado actual: vivo (sano o con enfermedad).

Exitus por la enfermedad.

Exitus por otra causa.

Evolución desconocida.

- Supervivencia: Al año.

A los 3 años.

A los 5 años.

A los 7 años.

A los 10 años.

4-.) Datos relativos a la lesión:

- Localización: Supraglótica.

Glótica.

Subglótica.

Transglótica.

- Histología tumoral.

- Clasificación TNM.

- Estadío tumoral.

5-.) Datos relativos al tratamiento

Cirugía.

Quimioterapia.

Radioterapia.

Asociación entre los anteriores tratamientos.

II.2. CONSIDERACIONES BASICAS PARA EL ANALISIS:

II.2.1. RESPECTO A LA DIVISION TEMPORAL:

Se consideró para un mejor análisis temporal de la serie, los 14 años, que comprende el estudio, desde enero de 1995 hasta diciembre de 2008.

II.2.2. RESPECTO A LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES:

No se han establecido límites para la edad. Los pacientes han sido clasificados en décadas.

Respecto a la profesión de los pacientes, se han agrupado según el sector laboral al que pertenecen.

Al establecer el domicilio de los pacientes se han categorizado según los siguientes criterios:

- Procedencia por área sanitaria.
- Ubicación del domicilio; con respecto a su ubicación geográfica (costa ó interior) y el entorno donde se encuentra (urbano ó rural).

Según la presencia de antecedentes familiares oncológicos, los datos obtenidos se han clasificado según el grado de generación de parentesco que lo presentaban y los órganos que afectaba.

Se ha recogido de igual forma, la presencia de otras patologías distintas al cáncer de laringe y a segundas neoplasia.

Los pacientes que presentaron otras neoplasias diferentes al cáncer de laringe, se agruparon en dos grandes grupos:

- El primero, es el grupo comprendido por aquellos pacientes, que habían presentado una neoplasia previa al diagnóstico de la neoplasia laríngea, en la que esta última se consideraría una segunda neoplasia.
- El segundo grupo lo conforman aquellos pacientes que han presentado una neoplasia posterior al diagnóstico de la neoplasia laríngea; siendo consideradas como el grupo que ha presentado segundas neoplasias.

II.2.3. RESPECTO A LAS CARACTERISTICAS DE LA LESION TUMORAL:

Según la localización, los tumores laríngeos se subdividen en supraglóticos, glóticos, subglóticos y transglóticos. En aquellos pacientes (3 pacientes de nuestra serie) que presentaban dos lesiones neoplásicas laringeas, al momento diagnóstico, se consideró la localización donde se ubicaba la lesión de mayor tamaño.

Se ha utilizado la nomenclatura propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS): Tipos histológicos de tumores del tracto superior y oído, segunda edición 1991) (68) para la histología tumoral.

Respecto al TNM y estadiaje tumoral, los datos se han obtenido de la historia clínica y los informes anatomopatológicos, y se utilizó la clasificación de la Unión internacional contra el cáncer (UICC), en su versión de 2002 y la adaptación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (1). Todos los tumores diagnosticados antes de la fecha de esta clasificación han sido reclasificados de acuerdo a estos criterios. En el caso de diferencias en la clasificación del estadiaje según criterios clínicos y anatomopatológicos, ha prevalecido el criterio último.

II.2.4. RESPECTO A LA SINTOMATOLOGÍA:

Se consideró aquel síntoma ó signo que llevó al paciente a la consulta medica.

II.2.5. RESPECTO A LOS HABITOS TOXICOS:

Se recogieron los datos de cada paciente para un mejor análisis de los hábitos tóxicos, según el consumo de tabaco y alcohol, estableciendo los limites ya descritos en las variables evaluadas.

II.2.6. RESPECTO AL TRATAMIENTO REALIZADO:

Se utilizaron los siguientes tipos de tratamientos: cirugía, quimioterapia, radioterapia, como tratamientos únicos o combinados.

II.2.7. RESPECTO A LA PERSISTENCIA O RECIDIVA TUMORAL:

Se consideró persistencia tumoral cuando apareció nuevamente una lesión en la región laríngea o cervical, confirmada mediante biopsia de la misma, dentro de los 3 primeros meses a partir del tratamiento realizado. En caso de aparecer la

lesión a partir de el cuarto meses desde el tratamiento realizado, se consideró recidiva tumoral.

II.2.8. RESPECTO AL ESTADO ACTUAL Y SUPERVIVENCIA DE CADA PACIENTE:

Se considera la fecha inicial de seguimiento, la fecha en la cual se decide el tratamiento antitumoral, en la Comisión de Neoplasias del Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Todos los pacientes oncológicos, son seguidos en su evolución durante al menos 5 años, con las siguientes consideraciones:

- Se estableció diferencias ante las causas de fallecimiento de los pacientes oncológicos; diferenciando los fallecimientos debidos al tumor ó a otra causa de muerte y señalando cual fue la causa del fallecimiento.
- Se contactó vía telefónica (número telefónico registrado en la Historia Clínica ó en el programa informático de gestión de pacientes IANUS^R), con los familiares de los pacientes que no se conocía su causa de fallecimiento, para averiguar el motivo del mismo.
- Los pacientes oncológicos, de los cuales no se conoce su causa de fallecimiento, se incluyeron en fallecidos a causa del tumoral, sí no se

logró contactar con el familiar, ya que eran 4 pacientes que presentaban un cáncer laríngeo en estadio avanzado.

- Los pacientes fallecidos por segundos tumores, se registraron en fallecidos por causa de otra neoplasia.

Se estudió la supervivencia de los pacientes al año, a los 3 años, a los 5 años, a los 7 años, y a los 10 años; se determinó la supervivencia global (porcentaje de pacientes vivos por cada periodo dividido por el total de casos, sin importar la causa de muerte), la supervivencia libre de enfermedad (el porcentaje de pacientes vivos por cada periodo dividido por el total de pacientes que muere por la enfermedad) y la tasa de supervivencia acumulada según Kaplan-Meier (describe la posibilidad de supervivencia de los intervalos más recientes, multiplicado por los intervalos de supervivencia de los intervalos previos).

II.3. ANALISIS ESTADISTICO:

- Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias.
- Las variables cuantitativas se resumen en su media, mediana y su desviación estándar.
- Se evaluó la asociación de variables cualitativas con el test de Chi cuadrado (X^2) o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.
- Se estimaron las funciones de supervivencia por el método Kaplan-Meier y regresión mediante los modelos Cox, para el análisis de supervivencia según las siguientes variables: supervivencia global, edad, sexo, presencia de antecedentes familiares oncológicos, presencia de otra neoplasia, por T tumoral, presencia de adenopatías cervicales metastásicas (N tumoral), estadio tumoral, localización tumoral, consumo de tabaco y alcohol, y tipo de tratamiento realizado. Se consideraron los resultados estadísticamente significativos, cuando la "p" fue $< 0,05$.

III.1. DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

De una población de 571 pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, entre el año 1995 y diciembre del 2008, se excluyen un total de 4 pacientes debido a que no cumplían los criterios de inclusión:

- 2 pacientes: No se pudo disponer de la historia clínica.
- 2 pacientes: Fueron diagnosticados y tratados en otro centro hospitalario.

Resultados

Resultados

Objetivo 1: Cuantificar y describir las características de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.

I-. ESTUDIO DESCRIPTIVO:

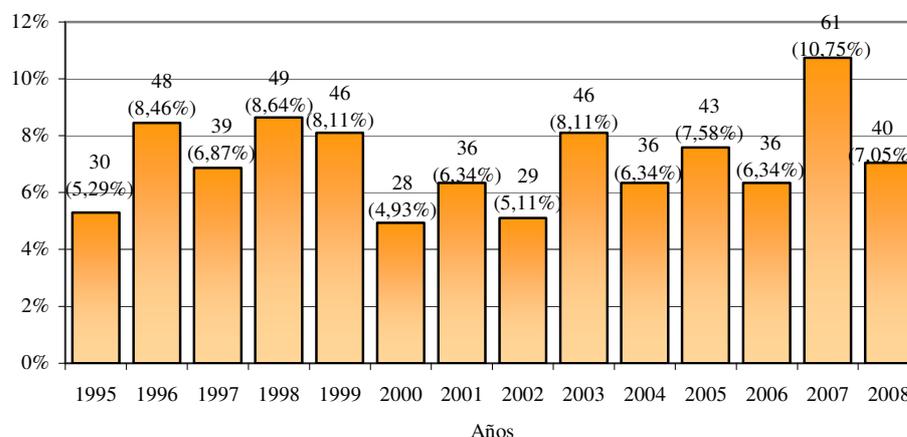
Se estudiaron 567 pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, entre el año 1995 y diciembre del 2008.

La población del estudio se corresponde con el área sanitaria de Santiago de Compostela que ocupa la zona sudoeste de la provincia de La Coruña y la zona nordeste de la provincia de Pontevedra (compuesta por los ayuntamientos de Agolada, Ames, Arzúa, A Baña, Boimorto, Boiro, Boqueixón, Brión, Carnota, Dodro, Mozón, Frades, Lalín, Lousame, Mazaricos, Melide, Mesía, Muros, Negreira, Noia, Ordenes, Oroso, Outes, Padrón, O Pino, Pobra do Caramiñal, Pontecesures, Porto do Son, Rianxo, Ribeira, Rodeiro, Rois, Santa Comba, Santiago de Compostela, Santiso, Silleda, Teo, Toques, Tordoira, Touro, Trazo, Val do Dubra, Valga, Vedra, Vila de Cruces). La población aproximada es de 396.093 habitantes (69), pero debido a las características del Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela como centro de referencia, la población diana puede ampliarse hasta otros lugares de toda Galicia.

I.1 INCIDENCIA:

El período en el que se registra la incidencia de pacientes diagnosticados con cáncer de laringe es amplio, abarca desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre de 2008. Se observa en el gráfico 1, una distribución de la muy heterogénea en el periodo estudiado, con una incidencia media de 40.5 pacientes por año, con rango de 28 a 61 casos anuales durante el periodo estudiado.

Grafico 1: Distribución de la incidencia de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=567).



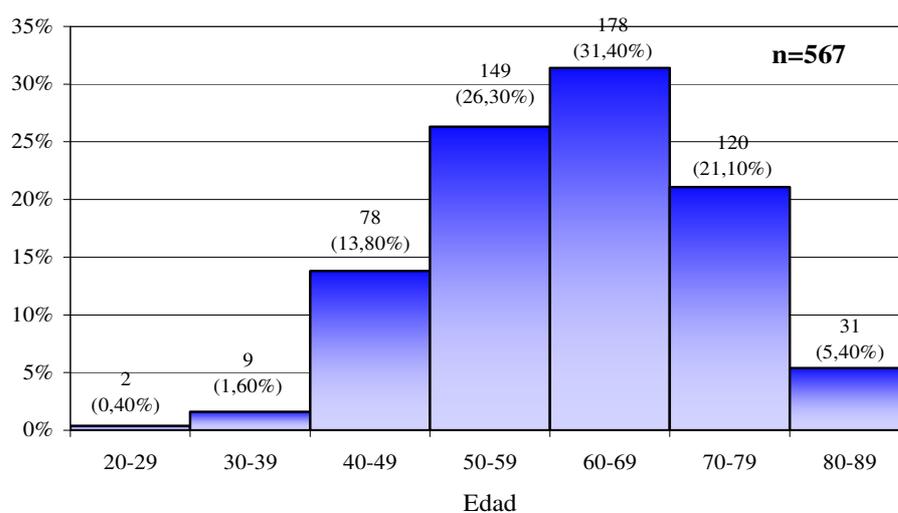
Tomando en cuenta que la población de influencia de nuestro Servicio de Otorrinolaringología es de 396.093 habitantes, podemos establecer una **tasa de incidencia anual de cáncer de laringe de 10.22 casos por 100.000 habitantes.**

I.2. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES:

I.2.1. EDAD:

Tal como se muestra en el grafico 2, la edad de aparición de las neoplasias de laringe es **más frecuente entre los 60-69 años** (séptima década), observada en 31,4% de los pacientes. La edad media de presentación es de 61,71 años, con un rango de edad de 24 a 87 años, una moda de 61 años y una desviación típica de 11,41 años.

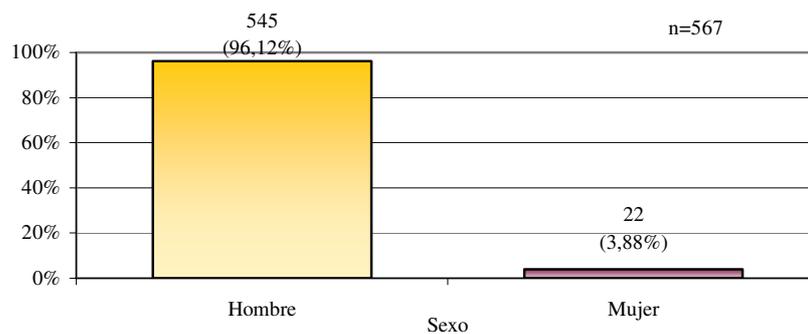
Grafico 2: Distribución según la edad en décadas, de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=567).



I.2.2. SEXO:

De toda la muestra, 545 (96,12%) pacientes eran de sexo masculino y 22 del sexo femenino, con **una relación hombre/mujer aproximada de 25:1** (grafico 3).

Grafico 3: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el sexo, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



I.2.3. PROFESION:

Disponemos de la profesión de los 567 pacientes. Encontramos como profesiones más frecuentes **los marineros (22,9%), labradores (18,85%), albañiles (15,85%)**, el resto se encuentran expresados en la tabla 1.

Tabla 1: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la profesión, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

<i>PROFESION</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>PROFESION</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Marinero	129	22,92	Panadero	2	0,35
Labrador	107	18,85	Periodista	2	0,35
Albañil	86	15,18	Sacerdote	2	0,35
Comerciante	36	4,32	Veterinario	2	0,35
Transportista	25	2,4	Tintorería	2	0,35
Oficios del hogar	18	3,17	Vigilante	2	0,35
Carpintero	18	3,17	Oficinista	2	0,35
Industrial	16	2,82	Abogado	1	0,17
Electricista	14	2,46	Armador de barco	1	0,17
Mínero	13	2,29	Asistente	1	0,17
Camarero	11	1,93	Autoescuela	1	0,17
Mecánico	8	1,41	Barrendero	1	0,17
Funcionario	8	1,41	Cartero	1	0,17
Desempleado	7	1,23	Empresario	1	0,17
Dependiente de banca	5	0,88	Entrenador	1	0,17
Carnicero	4	0,7	Ingeniero	1	0,17
Cantero	4	0,7	Interiorista	1	0,17
Curtidor de pieles	4	0,7	Elaborador de productos químicos	1	0,17
Herrero	4	0,7	Lavandería	1	0,17
Pintor	3	0,52	Maquinista de RENFE	1	0,17
Profesor	3	0,52	Medico	1	0,17
Cocinero	3	0,52	Músico	1	0,17
Celador	2	0,35	Artesano (pulidor de porcelana)	1	0,17
Fontanero	2	0,35	Recolector	1	0,17
Guarda forestal	2	0,35	Sastre	1	0,17
Guardia civil	2	0,35	Zapatero	1	0,17
			Total	567	100

I.2.4. ENTORNO DEMOGRAFICO:

En el grafico 4 podemos observar que **el 92% de los pacientes pertenecen al área sanitaria de Santiago de Compostela** y el 8% restante, a otras áreas sanitarias. De los ayuntamientos pertenecientes al área sanitaria de Santiago de Compostela, encontramos que la mayor parte de los pacientes provenían del ayuntamiento de Santiago de Compostela (15,52%), seguido del de Ribeira (6,70%) (Tabla 2); y de las otras áreas sanitarias (Tabla 3), el mayor número de pacientes provenía del ayuntamiento de Lugo (17,78%).

Grafico 4: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el área sanitaria, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

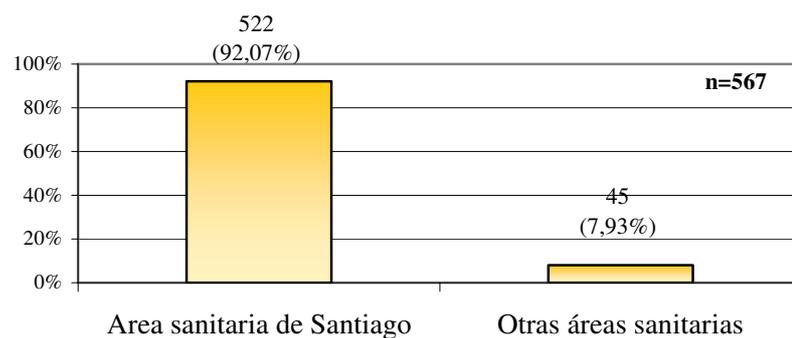


Tabla 2: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe del área sanitaria de Santiago de Compostela, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

<i>LOCALIDAD</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>LOCALIDAD</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Santiago	88	15,52	Valga	7	1,23
Ribeira	38	6,7	O Pino	6	1,05
Noia	22	3,88	Frades	6	1,05
Porto Do Son	20	3,52	Trazo	5	0,88
Lalin	20	3,52	Boqueixon	5	0,88
Estrada	20	3,52	Val Do Dubra	4	0,7
Rianxo	19	3,35	Touro	4	0,7
Boiro	18	3,17	Rois	4	0,7
Ordenes	17	3	Negreira	4	0,7
Muros	17	3	Dodro	4	0,7
Pobra Do Caramiñal	16	2,82	Brion	4	0,7
Teo	15	2,64	Villa Garcia	3	0,53
Padrón	14	2,47	Oroso	3	0,53
Carnota	14	2,47	Tordoira	2	0,35
Ames	14	2,47	Toques	2	0,35
Arzua	13	2,29	Rodeiro	2	0,35
Silleda	11	1,94	Lousame	2	0,35
Outes	11	1,94	Dozon	2	0,35
Melide	11	1,94	Boimorto	2	0,35
Vedra	10	1,76	Corrubedo	1	0,18
Santa Comba	10	1,76	Sigüeiro	1	0,18
Mazaricos	10	1,76	Pontareas	1	0,18
Vila de Cruces	9	1,59	Ponte Cesures	1	0,18
A Baña	9	1,59	Mesia	1	0,18
			Total	522	100

Tabla 3: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe de otras áreas sanitarias, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

LOCALIDAD	f	%
Lugo	8	17,78%
Pontevedra	5	10,10%
Ferrol	4	8,88%
Ourense	4	8,88%
A Coruña	2	4,44%
Monforte	2	4,44%
Sarria	2	4,44%
Barral	1	2,22%
Viveiro	1	2,22%
Caldas de Reis	1	2,22%
Cangas	1	2,22%
Capela	1	2,22%
Carballo	1	2,22%
Cedeira	1	2,22%
Chantada	1	2,22%
Coto de Arriba	1	2,22%
Fisterre	1	2,22%
Lancara (Lugo)	1	2,22%
Mos	1	2,22%
Oriño	1	2,22%
Palas de Rei	1	2,22%
Roxos	1	2,22%
Verin	1	2,22%
Vimianzo	1	2,22%
Burgos (fuera de Galicia)	1	2,22%
	45	100%

En el grafico 5 y 6 recogemos la ubicación topográfica y el entorno del domicilio de cada paciente. Para ello se establece dos grupos: el primer grupo estableciendo sí el domicilio se encuentra en zona costera o del interior (grafico 5); y el segundo grupo estableciendo sí el domicilio se encuentra en un área urbana o rural (grafico 6).

El cáncer de laringe en nuestra serie, el mayor número de pacientes provenían del interior (63,84% de los casos) y de áreas urbana (82% de los casos).

Grafico 5: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la ubicación topográfica del domicilio, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

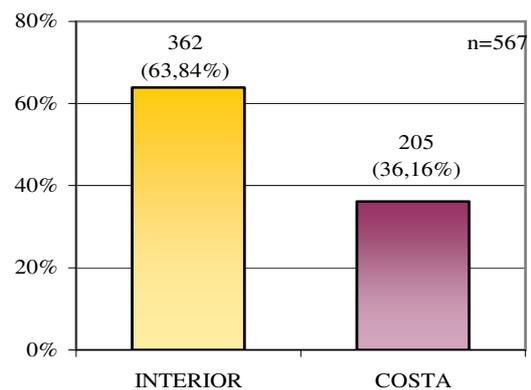
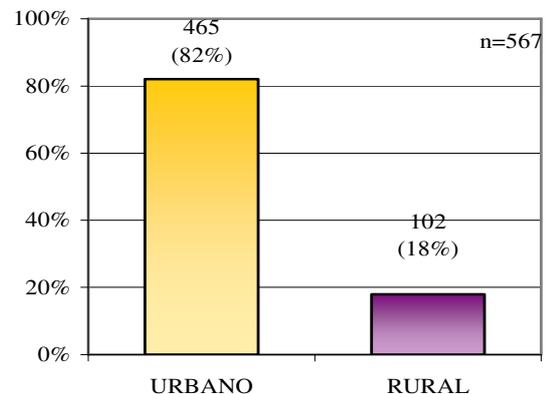


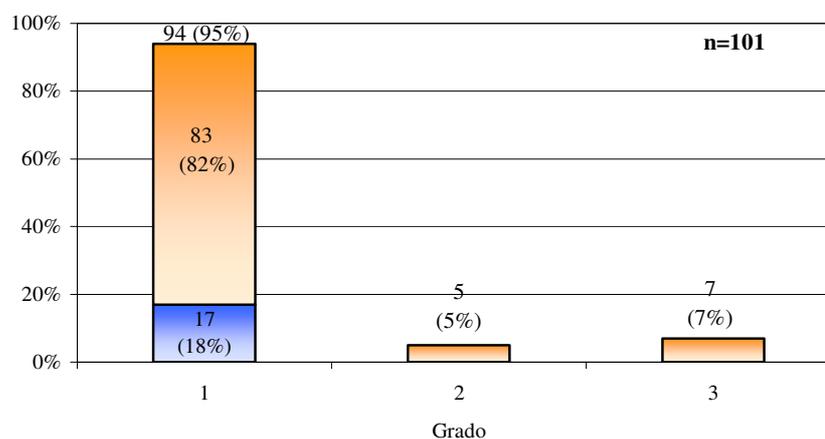
Grafico 6: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el entorno del domicilio, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



I.2.5. PRESENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARACTER ONCOLOGICO:

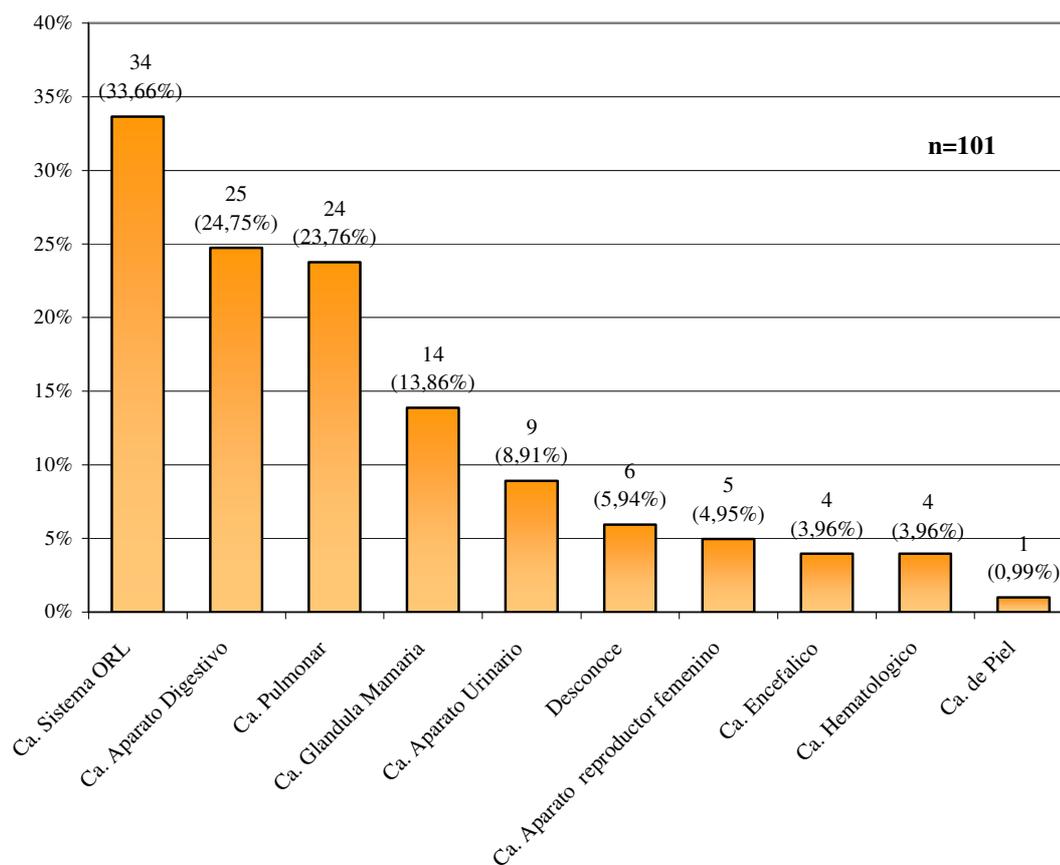
Solo 101 (17,8%) pacientes presentaban antecedentes familiares oncológicos. En el grafico 7 vemos que el 95% presentaban antecedentes familiares oncológicos de primer grado; y de estos, el 18%, presentaban más de un familiar de primer grado con afectación oncológica.

Grafico 7: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la presencia de antecedentes oncológicos, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



En el grafico 8 podemos observar que los pacientes presentaban antecedentes familiares oncológicos, con afectación de los órganos del sistema ORL fueron los más frecuentes (33,66% de los pacientes).

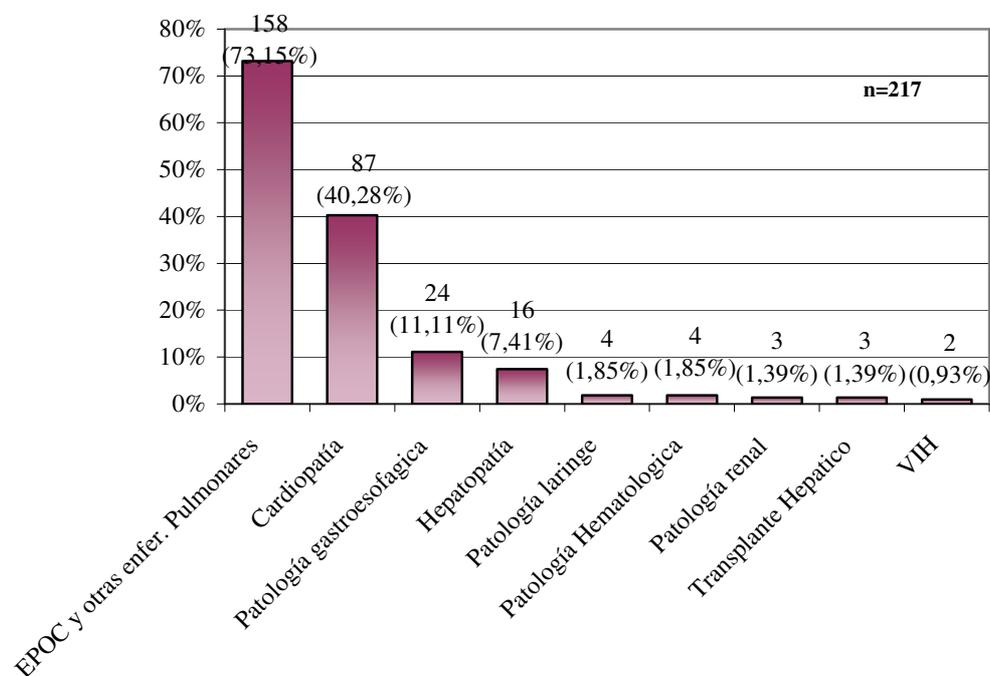
Grafico 8: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la afectación orgánica de los antecedentes familiares oncológicos, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



I.2.6. PRESENCIA DE ANTECEDENTES PERSONALES:

En el grafico 9 vemos que 38,1% de los pacientes presentaban otras patologías distintas al cáncer de laringe y a otras neoplasias; reflejando que aquellos pacientes con **EPOC y otras enfermedades pulmonares fueron más frecuentes (73,15%)**, seguido de los pacientes con patología cardíaca (40,28%).

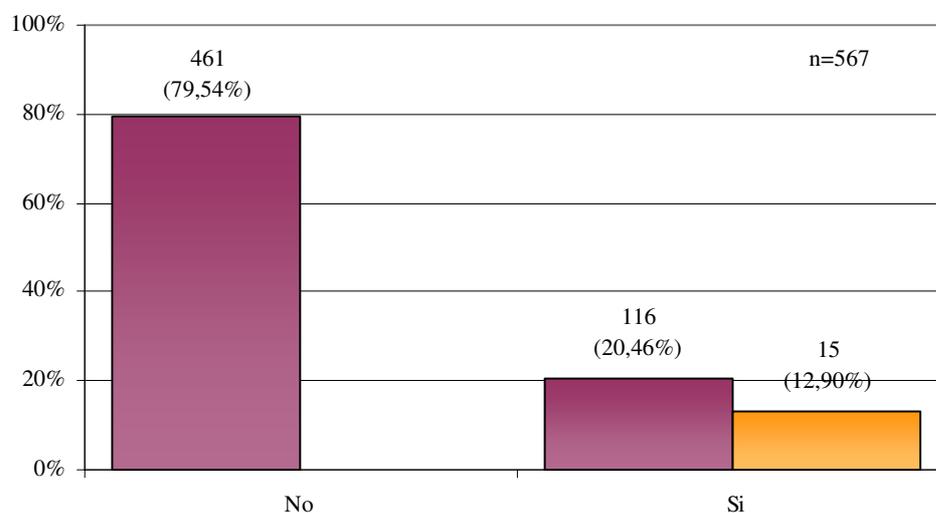
Grafico 9: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la presencia de antecedentes personales no oncológicos, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



I.2.7. PRESENCIA DE OTRAS NEOPLASIA:

El grafico 10 nos muestra los **116 (20,46%)** pacientes presentaban segundas neoplasia diferente al cáncer de laringe, y de estos, el 13% de los pacientes han sido diagnosticados de más de una neoplasia.

Grafico 10: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la presencia de otra lesión neoplásica, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



En la tabla 4 podemos observar un total de 131 tipos de neoplasias diferentes al cáncer de laringe, registrados en los 116 pacientes afectados por otra neoplasia; de los cuales, **56 (9,9%) pacientes presentaban 71 neoplasias que han sido diagnosticadas previas al diagnostico del cáncer de laringe, y 60 (10,6%) pacientes ha padecido de segundos tumores primarios;** afectando a diversos órganos, siendo los órganos del sistema ORL los afectados con mayor frecuencia antes del diagnostico de la neoplasia laríngea y como segundo tumor primario.

Tabla 4: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la presencia de otra lesión neoplásica antes y después del diagnostico y el órgano afectado., en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

<i>Organos Afectados</i>	<i>Antes Dx</i>	<i>Antes Dx %</i>	<i>2º tumor primario</i>	<i>Después Dx %</i>	<i>Total</i>
Ca. Sistema ORL	19	26,76%	26	43,33%	45
Ca. Aparato Urinario	19	26,76%	3	5%	22
Ca. Aparato Digestivo	16	22,53%	5	8,33%	21
Ca. Pulmonar	9	12,67%	24	40%	33
Ca. Hematologico	3	4,22%	0	0%	3
Ca. De Piel	3	4,22%	1	1,66%	4
Ca. Encefalico	1	1,40%	0	0%	1
Ca. Aparato reproductor femenino	1	1,40%	0	0%	1
Ca. Glandula Mamaria	0	0%	1	1,66%	1
Total	71	100%	60	100%	131

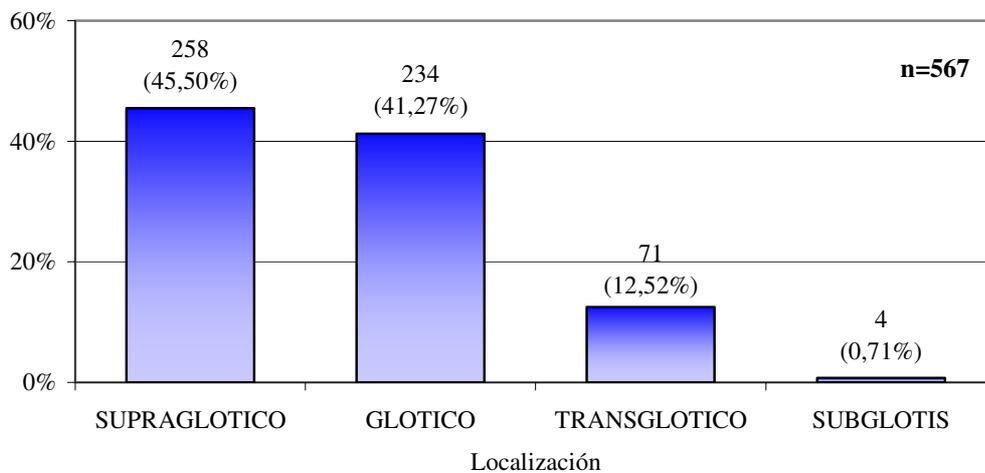
Objetivo 2: *Describir las características de la lesión neoplásica de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.*

II. CARACTERISTICAS DE LA LESION NEOPLASICA:

II.1. LOCALIZACION TUMORAL:

La localización de 567 neoplasias de laringe estudiadas se puede observar en el grafico 11. La localización **más frecuente fue la supraglótica en el 45,5%** de las neoplasias, seguida de la localización glótica en 41,3% de estas.

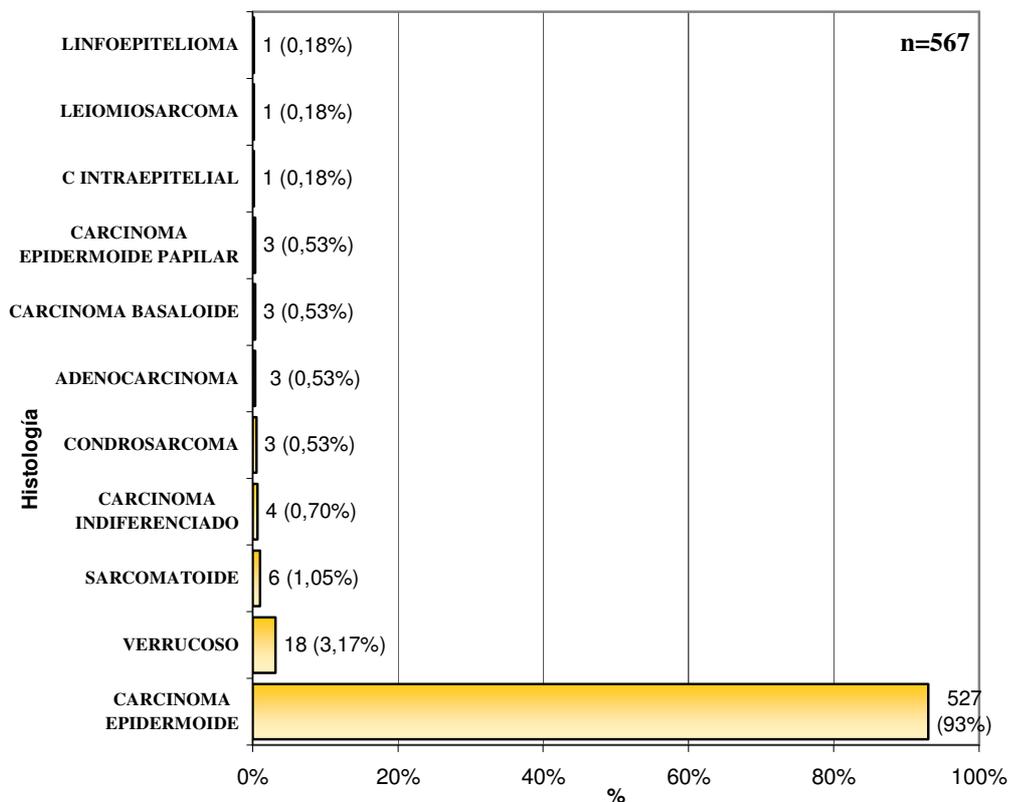
Grafico 11: Distribución de las neoplasias de laringe según la localización de la lesión neoplásica, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



II.2. HISTOLOGIA TUMORAL:

El carcinoma epidermoide fue el patrón histológico más frecuente en nuestra serie observada en el 93% neoplasias, como se encuentra representado en el grafico 12; al igual que otras formas histológicas.

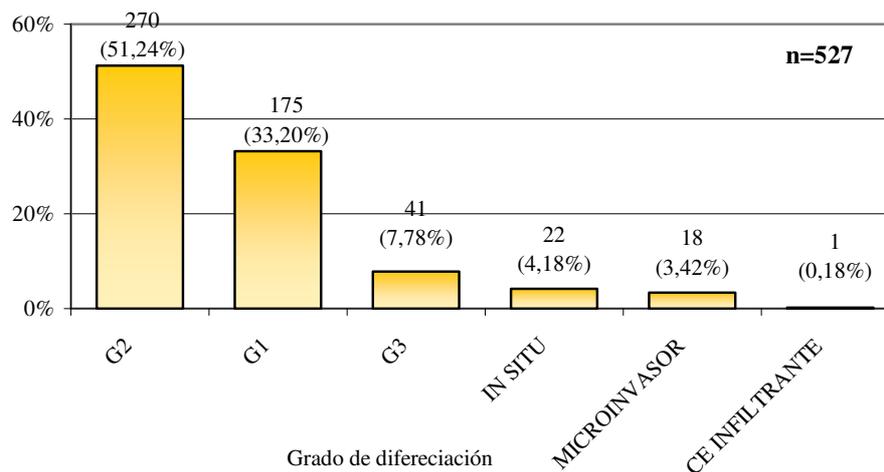
Grafico 12: Distribución de las neoplasias de laringe según la histología de la lesión neoplásica, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



II.2.1. GRADO DE DIFERENCIACION TUMORAL:

Según el grado de diferenciación de los carcinomas epidermoides como se muestra en el grafico 13; basado en el grado de diferenciación celular, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica, el carcinoma epidermoide moderadamente diferenciados (G2) fue el más frecuente en 51,24% de los tumores, seguido del bien diferenciado (G1) en 33,2% de los tumores.

Grafico 13: Distribución de las neoplasias epidermoides de laringe según el grado de diferenciación, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



II.3. CLASIFICACION TNM:

II.3.1. CLASIFICACION T:

En el grafico 14 podemos observar que **los tumores T3 son más frecuentes**. El 25,6% de los tumores se presentaron en T3, el 25,4% en T4, el 23,3% en T2, el 21,9% en T1 y el 3,9% en Tis. Según la subclasificación T4; los T4A predominaron en el 94,4% de los tumores (grafico 15).

Grafico 14: Distribución de las neoplasias de laringe según T (TNM), en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

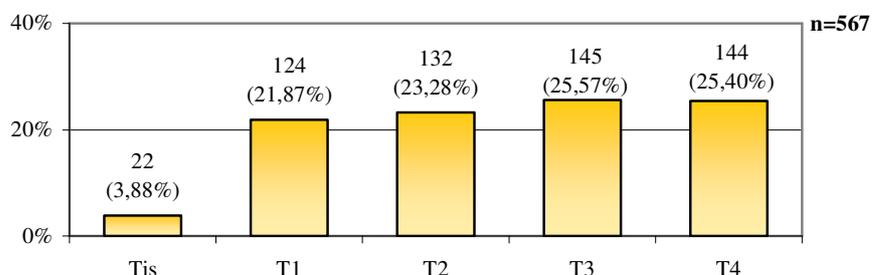
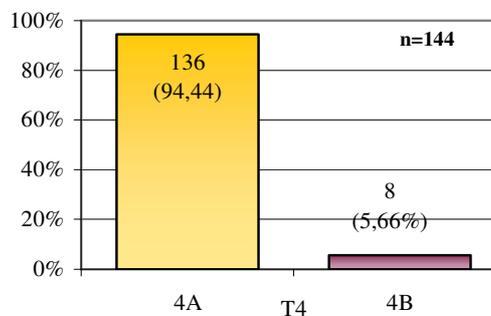


Grafico 15: Distribución de las neoplasias de laringe T4 (TNM), en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



II.3.2. CLASIFICACION N:

Solo 174 (30,7%) pacientes presentaban clínicamente adenopatías cervicales metastásicas. El grafico 16 demuestra que predominaron los N0 en 69,31% casos, seguidos de los N2 en 19,58% casos, los N1 en 7,94%, y los N3 en 3,17%. El grafico 17 muestra las subcategorías N2, los N2A fueron los más frecuentes en 47,75% casos, seguidos de los N2B en 30,63% y N2C en 21,63%.

Grafico 16: Distribución de las neoplasias de laringe según N (TNM), en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

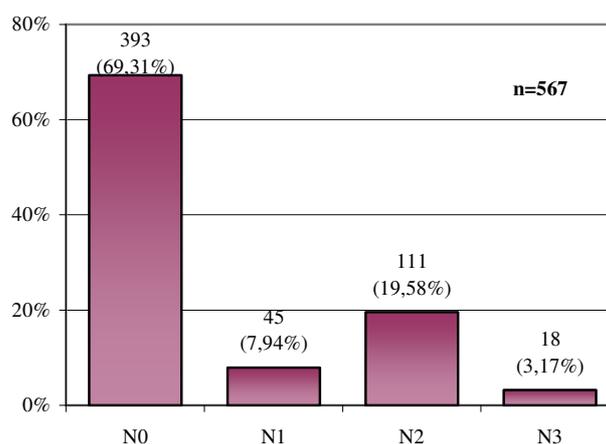
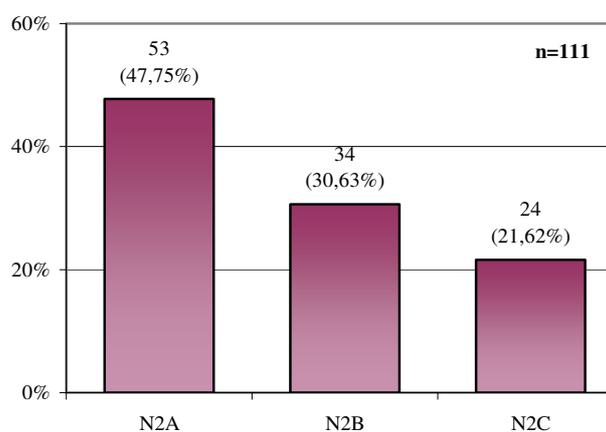


Grafico 17: Distribución de las neoplasias de laringe N2 (TNM), en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



II.3.3. CLASIFICACION M:

El grafico 18 nos muestra que **solo 14 (2,47%) casos presentaban metástasis a distancia** en el momento diagnóstico. La localización más frecuente de las metástasis fue la pulmonar en 78,52% casos, seguida de las hepáticas en 14,28% casos, y en 7,14% casos en la glándula suprarrenal (Grafico 19).

Grafico 18: Distribución de las neoplasias de laringe según la presencia de metástasis, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

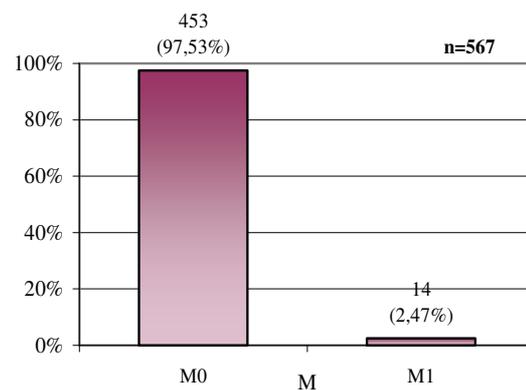
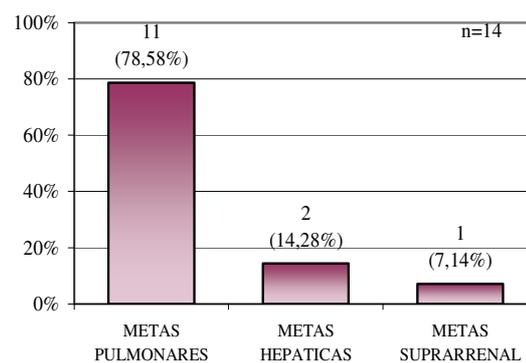


Grafico 19: Distribución según los órganos afectados por las metástasis, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



II.4. ESTADIO TUMORAL:

El estadio IV fue el más frecuente en las neoplasias de laringe, presentandose en el 38,45% de las neoplasias, el 21% en estadio I, el 19% en estadio III, el 17,6% en estadio II y el 3,9% en estadio 0 (grafico 20). De la subcategoría del estadio IV, evidenciamos que el estadio IVa el más frecuente en 89,4% de los tumores, seguido del IVc 5,5% y IVb en 5% (grafico 21).

Agrupando los estadios en dos categorías tenemos:

- Estadios iniciales: comprendidos por los estadios 0, 1 y 2; son un total de 241 (42,51%) pacientes.
- Estadios avanzados: comprendidos por los estadios 3 y 4; son un total de 326 (57,49%) pacientes.

Grafico 20: Distribución de las neoplasias de laringe según el estadio tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

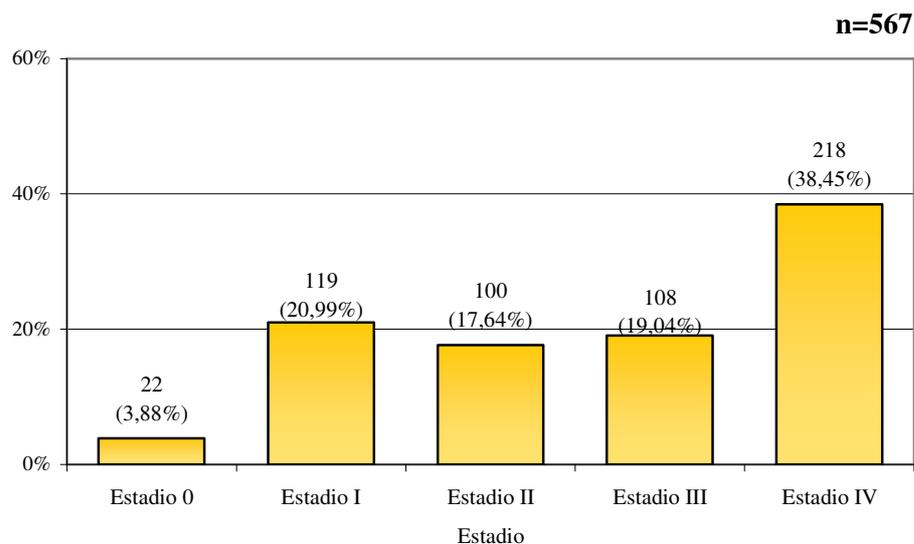
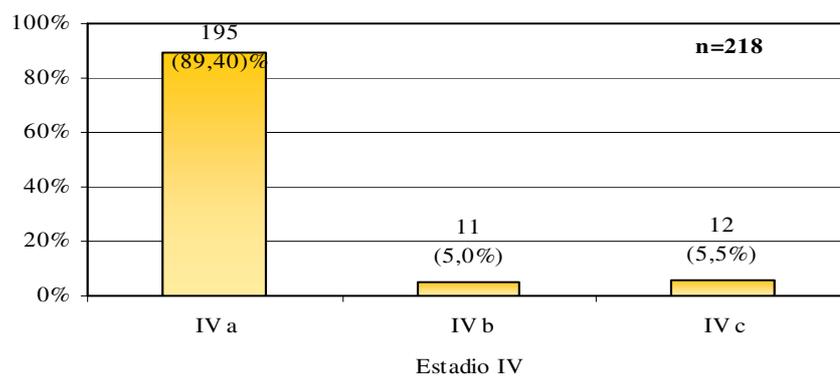
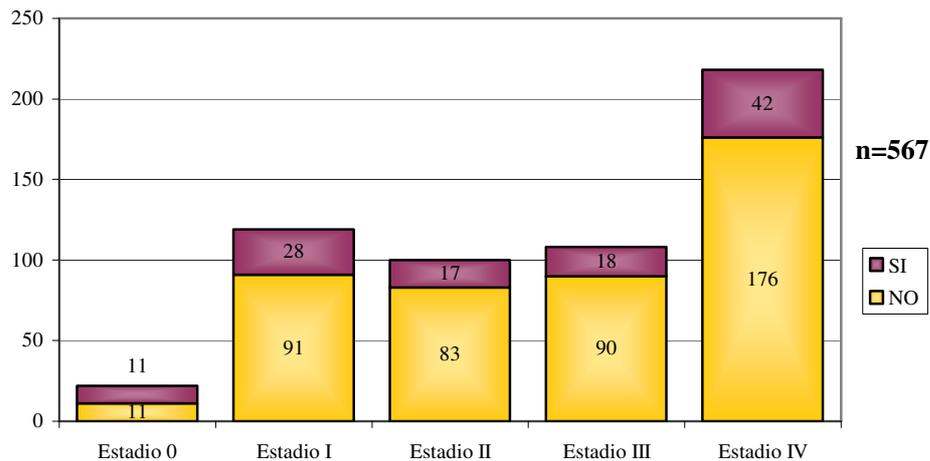


Grafico 21: Distribución de las neoplasias de laringe según el estadio tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



El grafico 22 muestra la relación con la presencia de otra neoplasia y los estadios tumorales; encontramos en el estadio 0, 11 (50%) de 22 pacientes, en el estadio 1: 28 (23,53%) pacientes, estadio 2: 17 (17%) pacientes, estadio 3: 18 (16,67%) pacientes y estadio 4: 42 (23,86%) pacientes.

Grafico 22: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe y la relación con estadio tumoral y presencia de otras neoplasias., en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

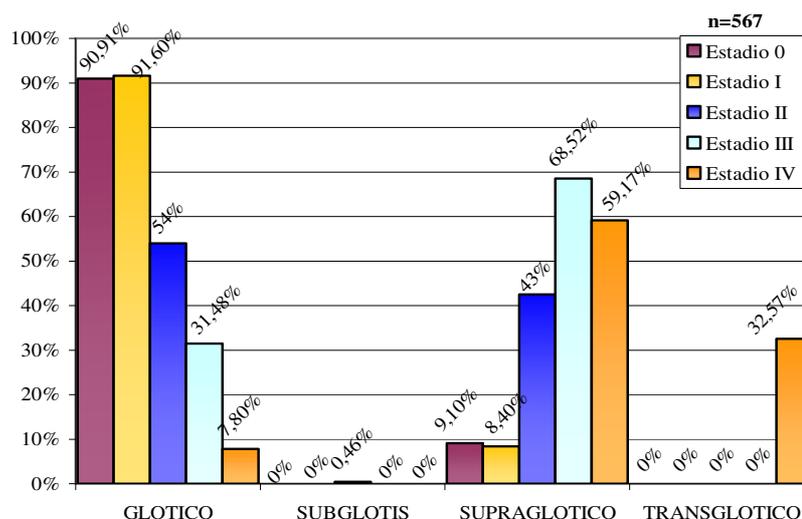


Analizando estas diferencias con la prueba de Chi cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher encontramos diferencias significativas estadísticamente ($X^2=0$).

Como se puede observar en el grafico 23, en la distribución de pacientes en relación al estadio tumoral según la localización, se presentaban de la siguiente forma:

- Estadio 0: 90,90% glóticos y el 9,10% supraglóticos.
- Estadio I: 91,60% glóticos y 8,40% supraglóticos.
- Estadio II: 57% glóticos, 0,46% subglóticos , 42,54 % supraglóticos.
- Estadio III: 31,48% glóticos, 68,52% supraglóticos.
- Estadios IV: 7,80% glóticos, 59,17% supraglóticos y 32,57% transglóticos.

Grafico 23: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe y la relación con estadio tumoral y la localización, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



En resumen, los estadios 0 al igual que los estadios I y II, se localizaban con mayor frecuencia en la región glótica; y los estadios III y IV se localizaban con mayor frecuencia en la región supraglótica.

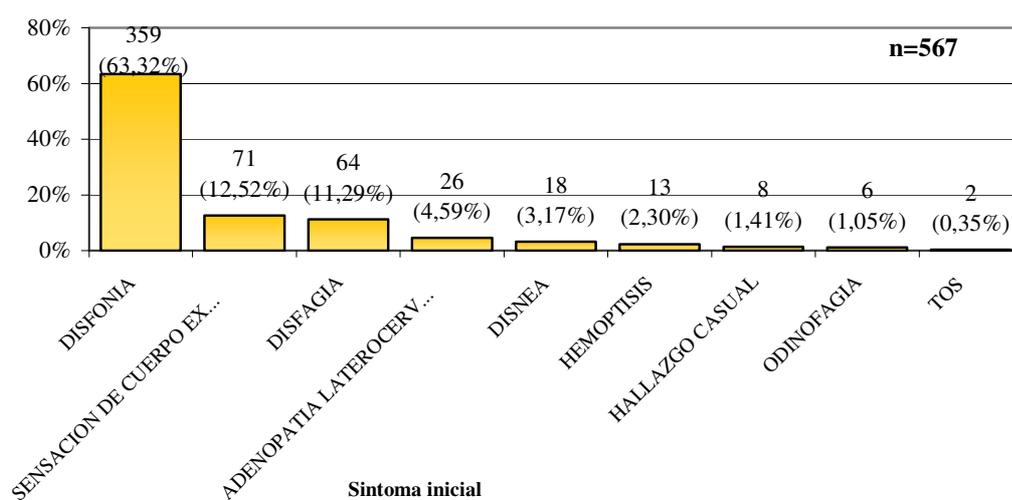
Analizando estas diferencias con la prueba de Chi cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher encontramos diferencias significativas estadísticamente ($X^2=0$).

Objetivo 3: *Conocer la sintomatología inicial de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.*

III. SINTOMATOLOGIA:

La sintomatología inicial la vemos en el grafico 24; donde **la disfonía fue la más frecuente presentándose 63,32% de los casos**, seguido de la sensación de cuerpo extraño en 12,5% de los casos, disfagia en 11,3%, tumoración laterocervical en 4,6%, disnea en 3,17%, hemoptisis en 2,3%, hallazgo casual en 1,41%, odinofagia en 1% y tos en 0,35% de los casos.

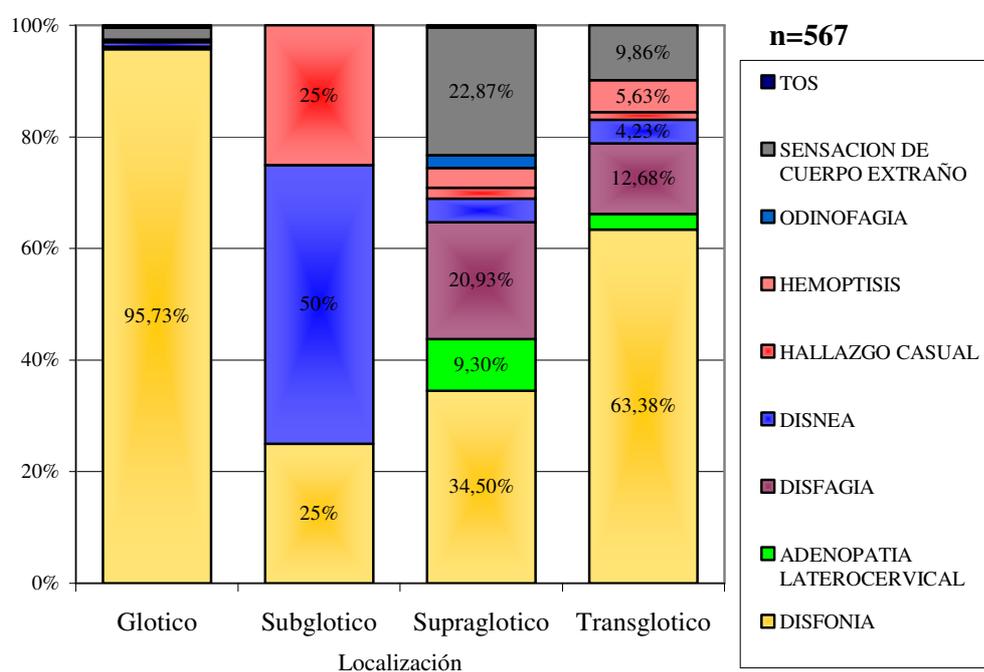
Grafico 24: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según sintomatología inicial de la neoplasia de laringe, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



La sintomatología presente en los pacientes en relación a la localización del tumor, la cual se encuentra representada en el grafico 25, tenemos:

- Tumores glóticos: La disfonía fue el síntoma más frecuente en el 95,7 % de los casos seguida de la sensación de cuerpo extraño en 2,14% de los casos, disnea en el 0,85%, disfagia 0,43% , hallazgo casual en el 0,43% y tos en el 0,43% de los casos.
- Tumores subglóticos: la disnea fue más frecuente en el 50% de los casos, seguida de disfonía en el 25% y hallazgo casual en 25%.
- Tumores supraglóticos: La disfonía fue la más frecuente en el 34,50 % de los casos, seguida de la sensación de cuerpo extraño en 22,87% de los casos, disfagia en 20,93%, tumoración laterocervical en 9,3%, disnea en el 4,26%, hemoptisis en el 3,49%, odinofagia en 2,33%, hallazgo casual en 1,94% y tos en el 0,39% de los casos.
- Tumores transglóticos: La disfonía fue la más frecuente en el 63,38% de los casos, seguida de la disfagia en 12,68%, sensación de cuerpo extraño en 9,86%, hemoptisis en el 5,63%, disnea en el 4,23%, tumoración laterocervical en 2,81%, y hallazgo casual en el 1,40% de los casos.

Grafico 25: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según sintomatología inicial en relación a la localización de la neoplasia de laringe, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



Diferencias que al ser analizadas con la prueba de Chi cuadrado de Pearson, encontramos, diferencias estadísticamente significativas ($X^2=0$).

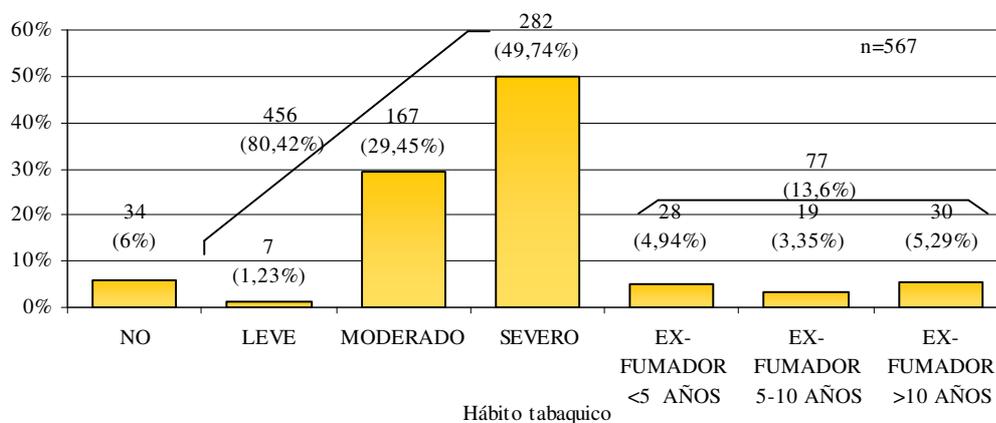
Objetivo 4: *Analizar el consumo de tabaco y/o alcohol en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en la serie de tumores estudiada.*

IV. HABITOS TOXICOS:

IV.1. HABITO TABAQUICO:

En el grafico 26 se puede observar que el 90% de los pacientes eran ó habían sido fumadores. De ellos, el 80,4% fumadores activos y 13,6% exfumadores. El 6% no habían fumado nunca. La mayoría de los pacientes, 49,7% eran fumadores severos, 29,45% fumadores moderados, 1,2% fumadores leves, 4,9% exfumadores <5 años, 3,3% exfumadores 5-10 años y 5,3% exfumadores >10 años.

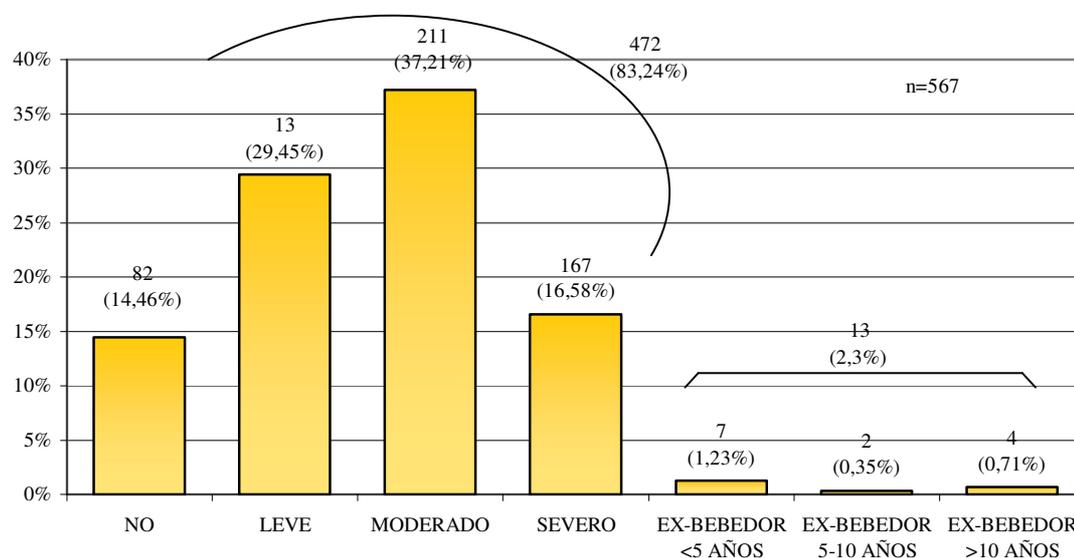
Grafico 26: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el consumo de tabaco, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



IV.2. HABITO ALCOHOLICO:

El 85,49% consumían ó habían consumido alcohol. El 83,2% en el momento del diagnóstico y 2,3% eran exbebedores. El gráfico 27 muestra el consumo de alcohol de los pacientes de la serie estudiada; 37,2% tenían un consumo moderado, 29,5% leve, 16,6% severo, 1,23% exbebedores <5 años, 0,35% exbebedores entre 5-10 años, y 0,71% exbebedores >10 años.

Gráfico 27: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el consumo de alcohol, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



IV.3. ASOCIACION ENTRE EL CONSUMO DE TABACO Y EL CONSUMO DE ALCOHOL:

En la tabla 5 se observa la relación entre el consumo de tabaco y alcohol; expresando el número de pacientes según el consumo de tabaco y alcohol, y el porcentaje que representan dichos pacientes en el grupo de fumadores y bebedores. Para una mayor comprensión de los resultados hemos agrupado los no bebedores en los bebedores leves, los exbebedores en los bebedores severos, y los exfumadores en un solo grupo.

Tabla 5: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la asociación entre el consumo de tabaco y alcohol, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

		Consumo de tabaco					Total
		No	Leve	Moderado	Severo	Ex-fum	
Consumo de Alcohol	Leve	30	6	81	84	46	247
	% (grupo alcohol.)	12,1	2,4	32,8	34,0	18,6	100,0
	% (grupo fum.)	88,2	85,7	48,5	30,0	60,5	43,8
	Moderado	3	1	68	121	18	211
	% (grupo alcohol.)	1,4	0,5	32,2	57,3	8,5	100,0
	% (grupo fum.)	8,8	14,3	40,7	43,2	23,7	37,4
	Severo	1	0	18	75	12	106
	% (grupo alcohol.)	0,9	0,0	17,0	70,8	11,3	100,0
	% (grupo fum.)	2,9	0,0	10,8	26,8	15,8	18,8
	Total	34	7	167	280	76	564
	% (grupo alcohol.)	6,0	1,2	29,6	49,6	13,5	100,0
	% (grupo fum.)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Diferencias que al ser analizadas con la prueba de Chi cuadrado de Pearson, encontramos, diferencias estadísticamente significativas ($X^2=1,32$).

IV.4. EVALUACION DE LOS HABITOS TOXICOS OBSERVADOS EN LAS PROFESIONES MAS FRECUENTEMENTE AFECTADAS DE NUESTRA SERIE:

En la tabla 6 y la tabla 7, se observa el hábito de consumo de tabaco y alcohol respectivamente, que presentaban las profesiones más frecuentemente afectadas de los pacientes de nuestra serie (marineros, labradores y albañiles); señalando que el consumo de tabaco severo y el consumo de alcohol de carácter moderado se observa con mayor frecuencia en las profesiones estudiadas.

Tabla 6: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la asociación entre el consumo de tabaco y la profesión, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

		Hábito Tabáquico					Total
		No fumador	Leve	Moderado	Severo	Exfumador	
Profesión	Marinero	2(1,6%)	1(0,8%)	34(28,1%)	66(51,6%)	25(19,5%)	128(100%)
	Labrador	4(3,8%)	1(0,9%)	32(30,8%)	52(50%)	5(4,8%)	104(100%)
	Albañil	6(7%)	20(23,5%)	31(36,5%)	24(28,2%)	4(4,7%)	85 (100%)

Diferencias que al ser analizadas con la prueba de Chi cuadrado de Pearson, encontramos, diferencias estadísticamente significativas ($X^2=0,54$).

Tabla 7: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según la asociación entre el consumo de alcohol y la profesión, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

		Hábito alcohólico					Total
		No bebedor	Leve	Moderado	Severo	Exbebedor	
Profesión	Marinero	19(14,8%)	41(32%)	44(34,4%)	21(16,4%)	3(2,3%)	128(100%)
	Labrador	11(10,6%)	33(31,7%)	40(38,5%)	15(14,4%)	5(4,8%)	104(100%)
	Albañil	6(7%)	20(23,5%)	31(36,5%)	24(28,2%)	4(4,7%)	85 (100%)

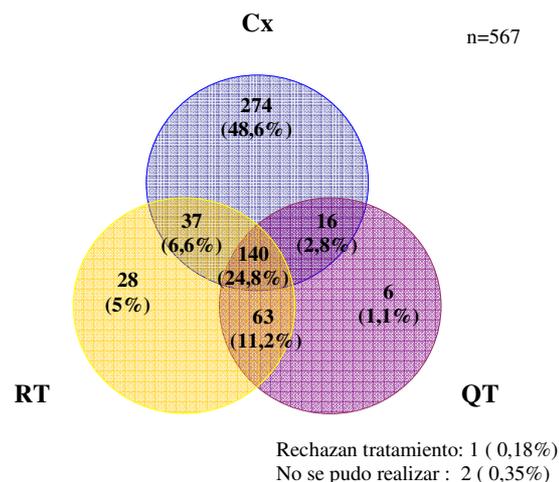
Diferencias que al ser analizadas con la prueba de Chi cuadrado de Pearson, encontramos, diferencias estadísticamente significativas ($X^2=3,22$).

Objetivo 5: *Describir los resultados terapéuticos conseguidos y determinar la presencia de persistencia o recidiva tumoral, en la serie de tumores estudiada.*

V. TRATAMIENTO REALIZADO:

En el grafico 28 se aprecia, que **la opción terapéutica más frecuente fue la quirúrgica en el 48,6% de los pacientes**, seguida de la combinación de cirugía con quimioterapia y radioterapia en 24,8%, quimioterapia y radioterapia en el 11,2%, cirugía y radioterapia en el 6,6%, radioterapia en 5%, cirugía y quimioterapia en 2,8%, quimioterapia en 1,1%; no se pudo realizar tratamiento debido al deterioro del estado general en 0,3% de los casos, y rechaza tratamiento el 0,18% de los casos.

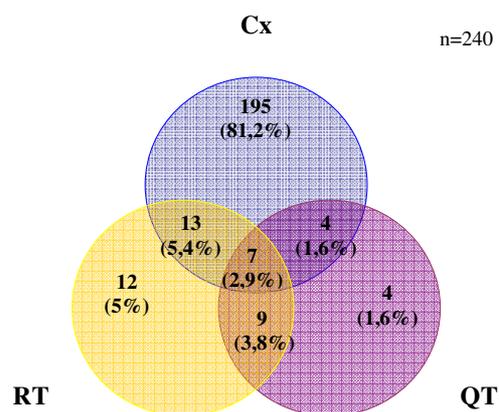
Grafico 28: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el tratamiento realizado, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



V.1. TRATAMIENTO REALIZADO EN ESTADIOS INICIALES:

La opción terapéutica realizada en los estadios iniciales (un total de 241 (42,51%) pacientes), con mayor frecuencia fue el tratamiento quirúrgico en el 91,2% de los pacientes; la cirugía sola en el 79,6% de los pacientes, seguido de cirugía y radioterapia en 5,4%, radioterapia en 5%, quimio y radioterapia en 3,8%, la combinación de cirugía con quimio y radioterapia en 2,9%, cirugía y quimioterapia en 1,6%, quimioterapia en 1,6% de los pacientes; y un paciente rechazó el tratamiento (grafico 29).

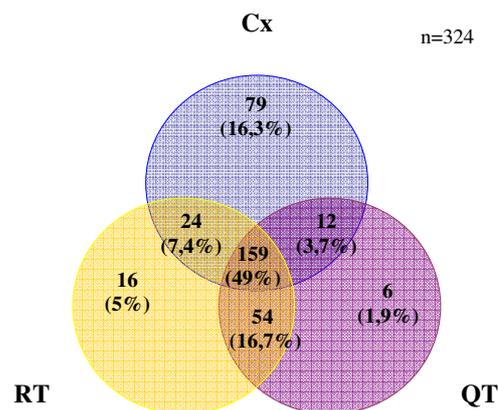
Grafico 29: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el tratamiento realizado en estadios iniciales, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



V.2. TRATAMIENTO REALIZADO EN ESTADIOS AVANZADOS:

La opción terapéutica realizada en los estadios avanzados (un total de 326 (57,49%) pacientes), con mayor frecuencia fue el tratamiento quirúrgico en el 76,5%; la combinación de cirugía con quimio y radioterapia en 49%, la cirugía sola en 16,4% de los pacientes, seguido de, quimio y radioterapia en 16,7%, cirugía y radioterapia en 7,41%, radioterapia en 5%, cirugía y quimioterapia en 3,7%; quimioterapia en 6 1,9% y a dos pacientes no se le pudo realizar tratamiento debido a su estado general (grafico 30).

Grafico 30: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el tratamiento realizado en estadios avanzados, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

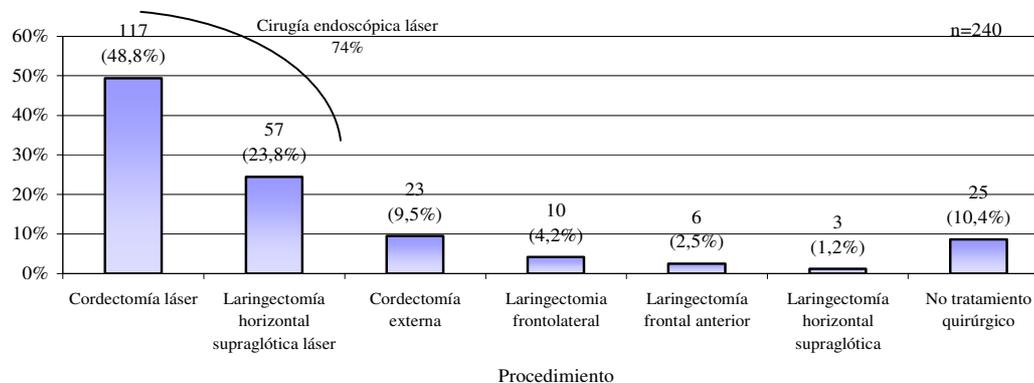


V.3. TIPO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO REALIZADO:

V.3.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO REALIZADO A LOS ESTADIOS INICIALES:

La cirugía endoscópica láser fue el procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia en los estadios iniciales (74% de los casos); se realizó la cordectomía láser en 49,4% de los casos, seguido de la laringectomía horizontal supraglótica láser en 24,54% de los casos, cordectomía externa en 9,5%, laringectomía frontolateral en 4,2%, laringectomía frontal anterior en 2,5%, laringectomía horizontal supraglótica en 1,2%, y no se realizó tratamiento quirúrgico en el 8,7% de los casos.

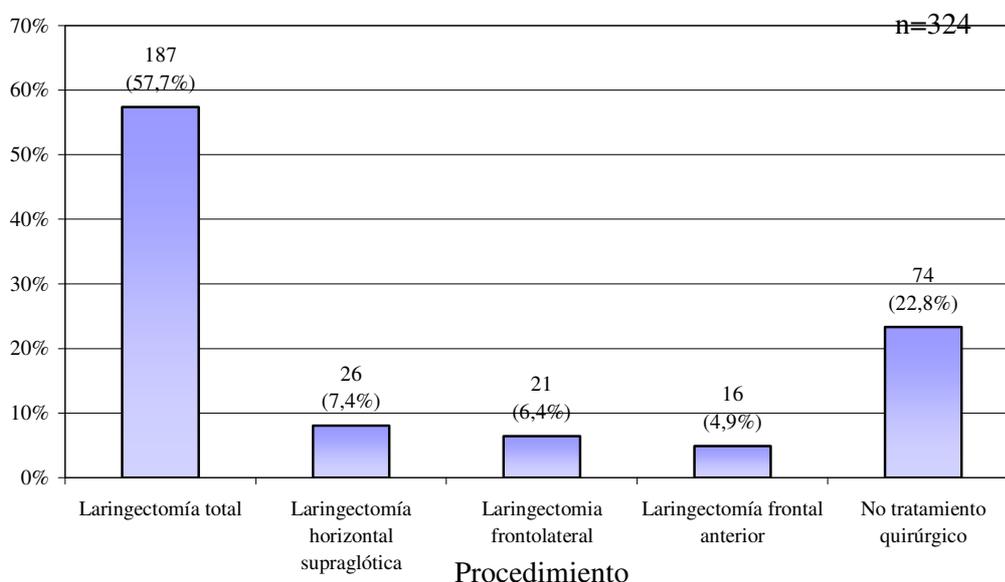
Grafico 31: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en estadios iniciales según el tratamiento quirúrgico realizado, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



V.3.2. TRATAMIENTO QUIRURGICO REALIZADO A LOS ESTADIOS AVANZADOS:

En el grafico 32 podemos observar que el procedimiento más frecuente fue la laringectomía total en el 57,4% de los casos, seguido de la laringectomía horizontal supraglótica en 8%, laringectomía frontolateral 6,4%, laringectomía frontal anterior en 4,9%, y no se realizo tratamiento quirúrgico en el 31,56% de los casos.

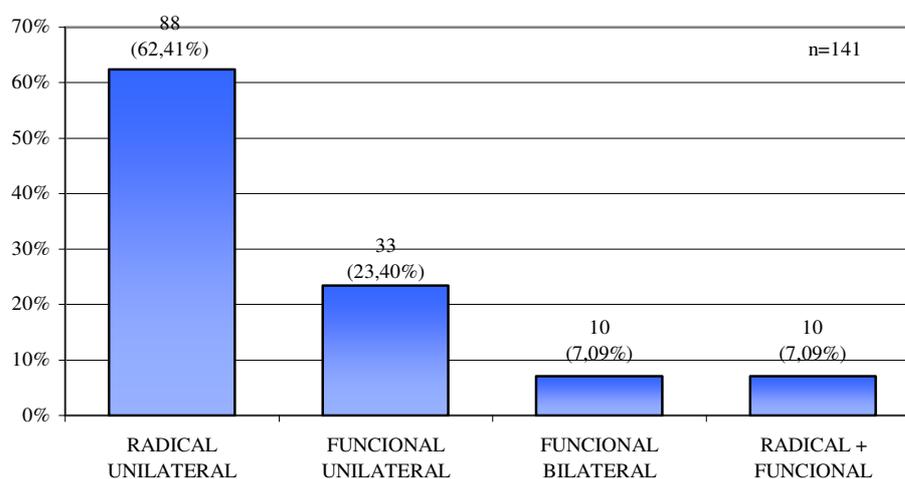
Grafico 32: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en estadio avanzado según el tratamiento quirúrgico realizado, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



V.4. TRATAMIENTO DE LAS ADENOPATIAS CERVICALES METASTASICAS:

Se realizó vaciamiento ganglionar cervical al 24,9% de los pacientes. Como podemos apreciar en el grafico 33, se realizó vaciamiento ganglionar cervical radical unilateral en 62,4% de estos, funcional unilateral en 23,4%, radical + funcional en 7,1% y funcional bilateral en 7,1% (grafico 33).

Grafico 33: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el tipo de tratamiento de las adenopatías cervicales, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



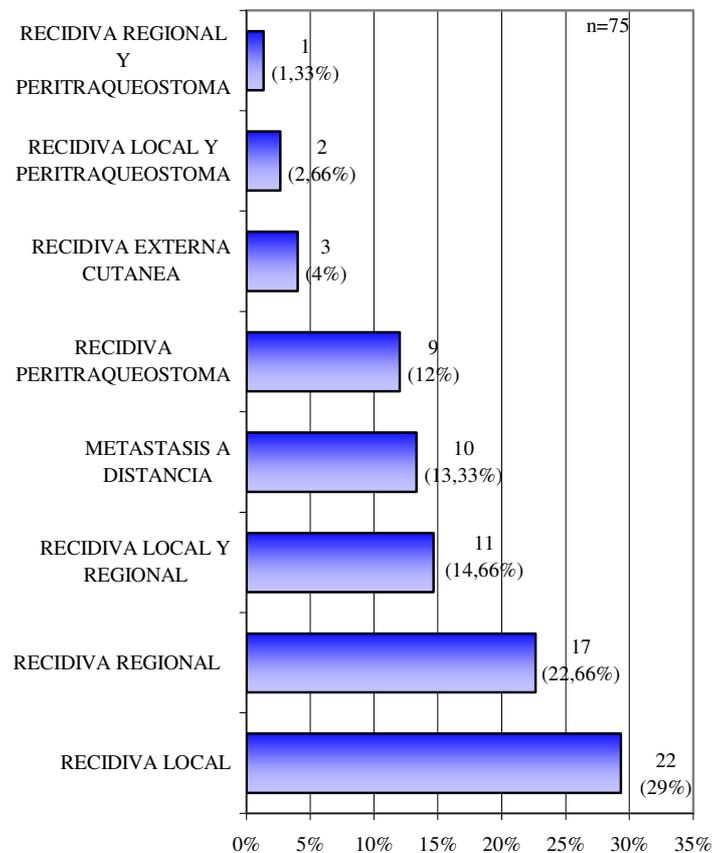
V.5. EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD: PERSISTENCIA TUMORAL, RECIDIVA TUMORAL O METASTASIS A DISTANCIA:

Se evidenció persistencia tumoral en **3,2%** pacientes de los pacientes y **recidiva tumoral en el 13,2%**.

Las recidivas del cáncer de laringe en nuestra serie tienen una media de presentación a los 18,78 meses, con una mediana de 12 meses, es decir, que el 50% de los casos que ha presentado recidiva ha sido al año.

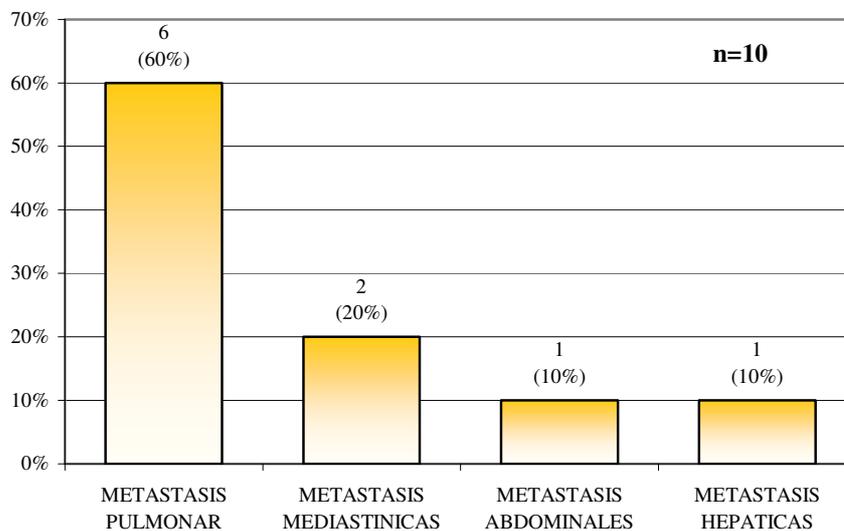
Como podemos observar en el grafico 34 **el tipo de recidiva más frecuente fue la local en el 29% de los pacientes**, recidiva regional en 22,6%, recidiva local y regional en 14,6%, metástasis a distancia en 13,3%, recidiva peritraqueostoma en 12%, recidiva externa cutánea en 4%, recidiva local y peritraqueostoma en 2,6%, y recidiva regional y peritraqueostoma en 1,3%.

Grafico 34 Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el tipo de recidiva tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



Las metástasis a distancia más frecuentes fueron las pulmonares. Se presentaron en el 60% de los pacientes con metástasis, las mediastínicas en 20% y las hepáticas y abdominales en 10% respectivamente (Grafico 35)

Grafico 35: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el tipo de recidiva tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



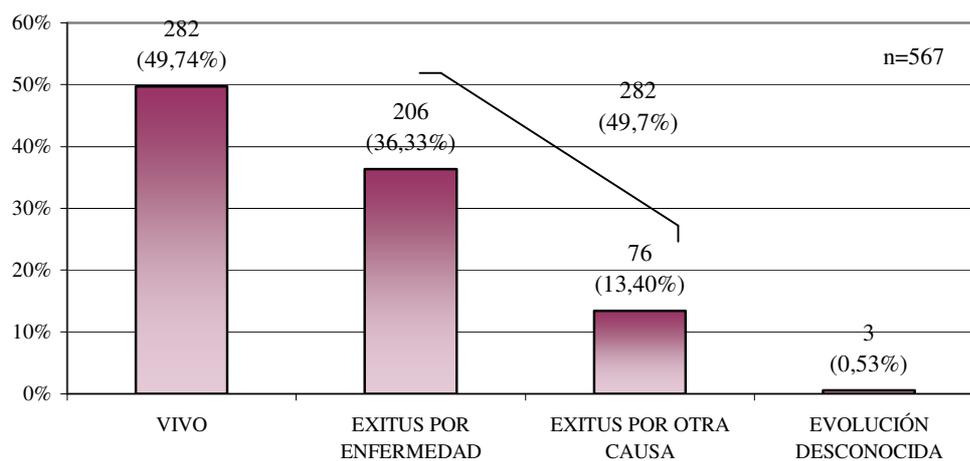
Solo 5 (6,66%) pacientes que presentaron recidivas, volvieron a padecer una nueva recidiva. De estos, 4 (80%) pacientes presentaron recidiva regional, 1 (10%) paciente recidiva local y 1 (10%) paciente recidiva peritraqueostoma.

Objetivo 6: *Analizar el estado actual y conocer la probabilidad de supervivencia global de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008; según la edad, sexo, localización tumoral primaria, TNM y estadio de la lesión de laringe, hábitos tóxicos y tratamiento realizado.*

VI.1. ESTADO ACTUAL:

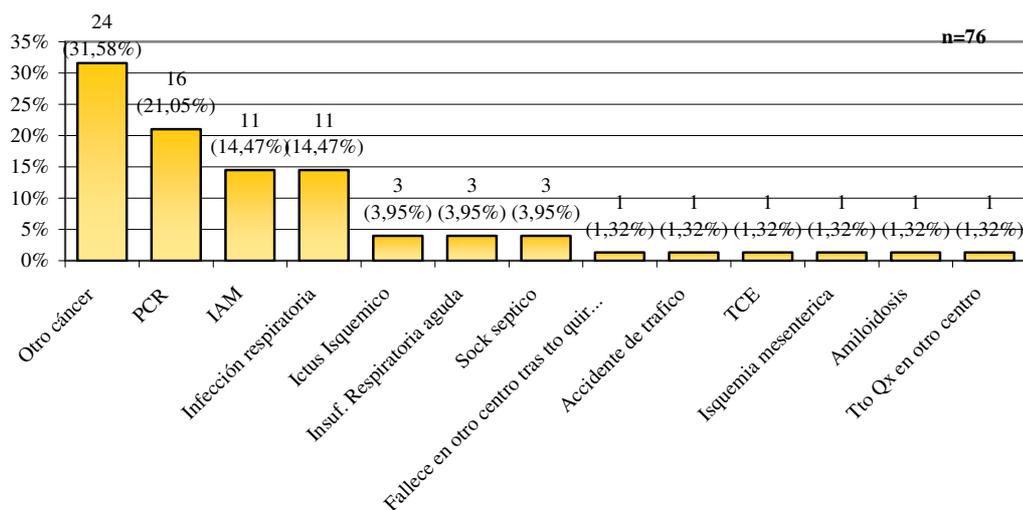
Como se observa en el grafico 36, **probablemente el 49,7% de los pacientes se encuentran vivos**, 49,7% se encuentran fallecidos, de estos el 36,3% fallecieron por la enfermedad y 13,4% por otra causa; y 0,53% se desconoce la evolución.

Grafico 36: Distribución de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe según el estado actual, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



Las causas de la muerte de los 76 pacientes fallecidos por otras causas se encuentran representadas en el grafico 38; siendo **la primera causa de fallecimiento el deterioro general y las complicaciones por otra neoplasia en 31,58%**, parada cardiorrespiratoria en 21,1%, infarto agudo de miocardio (IAM) e infección respiratoria en 14,5% pacientes respectivamente; ictus isquemico, insuficiencia respiratoria aguda y shock séptico en 3,9% pacientes respectivamente; accidente de trafico, traumatismo craneoencefálico (TCE), isquemia mesenterica, amiloidosis y fallecimiento durante el tratamiento quirúrgico en otro centro 1,3% paciente respectivamente.

Grafico 38: Distribución de pacientes según la causa de fallecimiento diferente al cáncer de laringe, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



VI.2. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA:

Se realizó el análisis de supervivencia por el método Kaplan-Meier y regresión mediante los modelos Cox, de los paciente 564 (99,47%) pacientes con evolución conocida, excluyendo por lo tanto 3 (0,53%) pacientes cuya evolución es desconocida.

La proporción de pacientes incluidos en los años de supervivencia estudiados, los podemos observar en la tabla 8.

Tabla 8: Proporción de pacientes incluidos en los años de supervivencia estudiados, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.

	Años					
	0 años	1 año	3 años	5 años	7 años	10 años
Pacientes	567	567	427	348	303	193
(%)	(100%)	(100%)	(76%)	(61,4%)	(53,7%)	(34%)

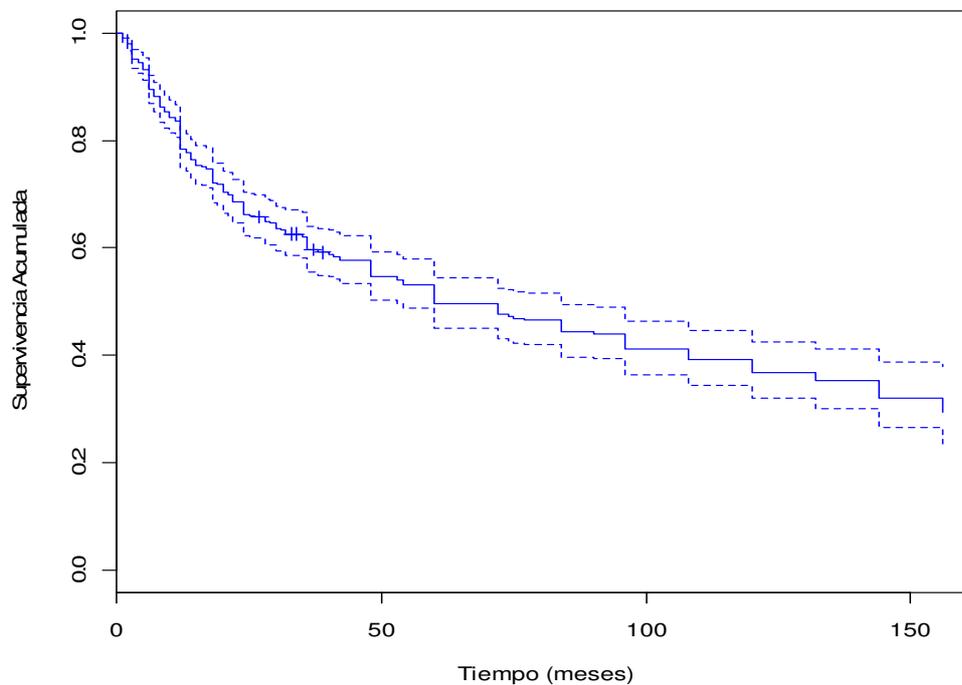
VI.2.1. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL:

Los datos correspondientes al análisis de la supervivencia acumulada según las variables edad, sexo, estadio tumoral, tiempo en meses y localización tumoral, se muestran en la tabla 1 de supervivencia y grafica 1 de supervivencia, obteniendo una supervivencia de la población al año de 78,3%, a los 3 años del 60%, a los 5 años de 50%, a los 7 años de 44,3% y de 36,9% a los 10 años ($p=0$; IC 95% 53-84).

Tabla 1 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según la supervivencia global, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

<i>Años</i>	<i>Vivos</i>	<i>Fallecidos</i>	<i>Supervivencia</i>	<i>IC 95%</i>
0	564	0	100%	1.00-1.00
1	442	118	78,368%	1.749-0.818
2	373	60	66,135%	0.622-0.703
3	338	29	59,93%	0.555-0.641
4	308	20	54,61%	0.503-0.593
5	282	18	50%	0.452-0.544
6	268	6	47,517%	0.431-0.525
7	250	9	44,33%	0.397-0.494
8	232	8	41,134%	0.364-0.464
9	222	4	39,361%	0.345-0.447
10	208	4	36,88%	0.320-0.426
11	198	2	35,11%	0.301-0.412
12	180	3	31,914%	0.265-0.387
13	165	1	29,41%	0.227-0.379

Grafica de supervivencia 1: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según la supervivencia global, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).



En la tabla 1 de mortalidad, podemos observar la distribución de pacientes fallecidos por años, según las 2 principales causas de mortalidad (mortalidad por cáncer de laringe y mortalidad por otra neoplasia).

En la tabla 1 de mortalidad, distribución de pacientes fallecidos por años, según las 2 principales causas de mortalidad (mortalidad por cáncer de laringe y mortalidad por otra neoplasia) (n=282).

<i>Años</i>	<i>Fallecidos</i>	<i>Cáncer de laringe</i>	<i>Otra neoplasia</i>
1	118	79 (67%)	1 (0,85%)
2	60	52 (86,7%)	5 (8,3%)
3	29	20 (69%)	7 (24,1%)
4	20	15 (75%)	5 (25%)
5	18	17 (50%)	1 (5,5%)
6	6	5 (83,3%)	1 (16,4%)
7	9	2 (22,2%)	2 (22,2%)
8	8	2 (25%)	0 (0%)
9	4	2 (50%)	1 (25%)
10	4	2 (50%)	1 (25%)

VI.2.2. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN LA EDAD:

Analizando la edad por años mediante el modelo estadístico de regresión de Cox, se alcanzan valores estadísticamente significativos con una $p < 0.00005$, reportando un **aumento del riesgo de mortalidad de 1,02 veces más por cada año.**

En la tabla 2 de supervivencia y grafica 2 de supervivencia, podemos observar la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según los grupos de edad, encontrando diferencias estadísticamente significativos con una $p < 0.000045$, destacando que los pacientes de la tercera década de la vida tienen una supervivencia del 100% a los 5 años, el grupo de pacientes que compone la cuarta década también mantiene una supervivencia elevada, el grupo de los pacientes de la quinta, sexta, séptima, octava y novena década respectivamente, vemos que la supervivencia disminuye al año, a los 3, 5, 7 y 10 años.

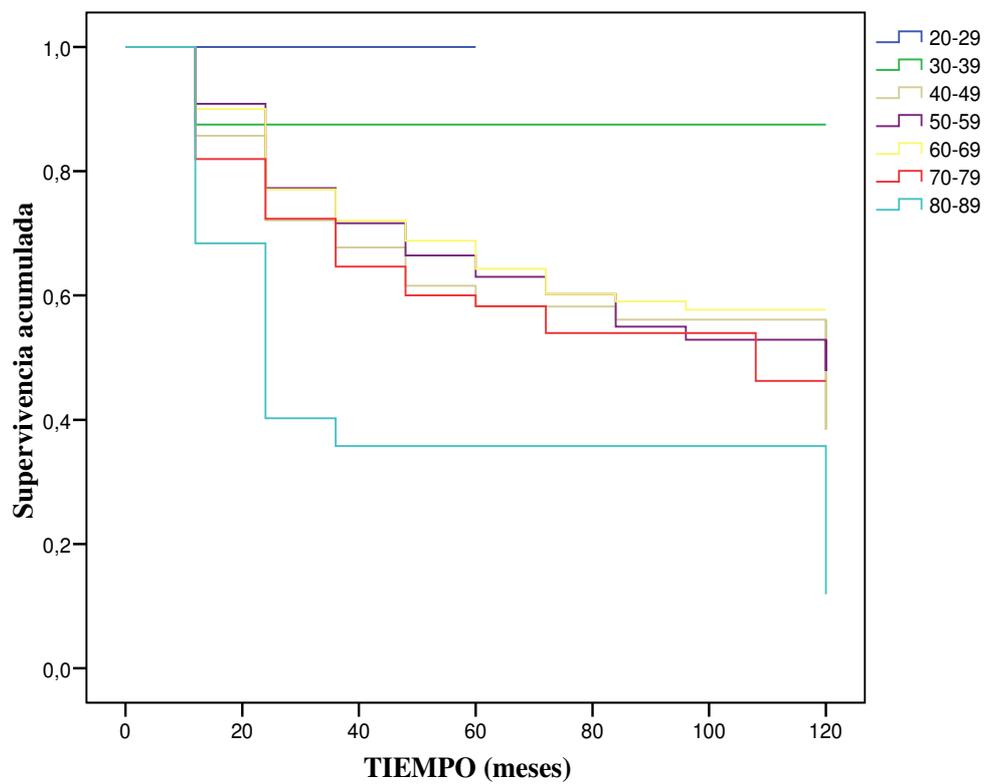
Realizando el análisis mediante el modelo de regresión de Cox encontramos diferencias estadísticamente significativas donde los pacientes de 30-39 años tienen 0,11 veces más riesgo de mortalidad con una $p = 0,03$; los pacientes de 40-49 años tienen 0,42 veces más riesgo de mortalidad con una $p = 0,003$; los pacientes de 50-59 años tienen 0,37 veces más riesgo de mortalidad con una $p = 0,0003$; los pacientes de 60-69 años tienen 0,35 veces más riesgo de mortalidad con una $p = 0,00007$; los

pacientes de 70-79 años tienen 0,46 veces más riesgo de mortalidad con una $p=0,006$; y los pacientes de 80-89 años tienen 0,59 veces más riesgo de mortalidad con una $p=0,005$.

Tabla 2 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según los grupos de edad, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

Años	Pacientes	Años					
		0	1	3	5	7	10
20-29	Vivos	2	2	2	2		
	Fallecidos	0	0	0	0		
	Supervivencia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
30-39	Vivos	8	7	6	4	4	2
	Fallecidos	1	1	1	2	0	2
	Supervivencia	87,5%	87,5%	87,5%	87,5%	87,5%	87,5%
40-49	Vivos	78	65	45	33	26	16
	Fallecidos	11	13	20	12	7	10
	Supervivencia	85,7%	72,1%	61,6%	58,3%	56,1%	52,3%
50-59	Vivos	149	123	72	51	28	20
	Fallecidos	13	26	51	21	23	8
	Supervivencia	90,9%	77,3%	66,5%	60,2%	52,9%	49,6%
60-69	Vivos	178	146	96	67	47	24
	Fallecidos	17	32	50	29	20	23
	Supervivencia	90,0%	77,1%	68,8%	60,2%	57,7%	57,7%
70-79	Vivos	120	82	45	31	20	5
	Fallecidos	20	38	37	14	11	15
	Supervivencia	82,0%	72,3%	60,0%	54,0%	54,0%	46,2%
80-89	Vivos	31	17	7	5	3	2
	Fallecidos	9	14	10	2	2	1
	Supervivencia	68,4%	40,2%	35,8%	35,8%	35,8%	11,9%

Grafica 2 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según los grupos de edad, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).



VI.2.3. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN EL SEXO:

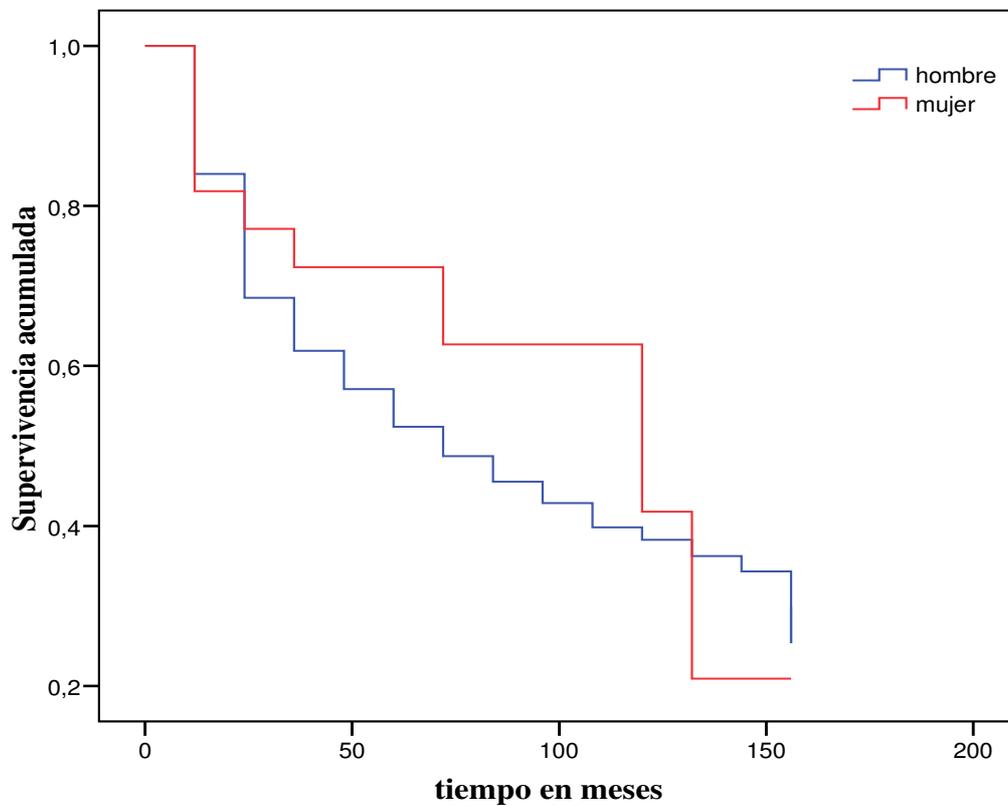
En la tabla 3 de supervivencia y grafica 3 de supervivencia, se muestra la probabilidad acumulada libre de enfermedad según el sexo con una $p=0$, destaca que es mayor la supervivencia en las mujeres al año, a los 3, 5, 7 y 10 años; posiblemente es debido a que el número de hombres es mayor que las mujeres y por otras causas de morbilidad que se encuentran presentes en los hombres asociados a los factores de riesgo.

Analizando la variable sexo por el modelo estadístico de regresión de Cox, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.08$).

Tabla 3 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad por sexo, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008($n=564$).

		<i>Años</i>					
		<i>0</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>5</i>	<i>7</i>	<i>10</i>
Hombres	Vivos	542	424	257	183	124	65
	Fallecidos	84	118	167	74	59	59
	Supervivencia	84,0%	68,5%	57,1%	48,7%	42,8%	36,2%
Mujeres	Vivos	22	18	15	8	4	2
	Fallecidos	4	4	3	4	4	2
	Supervivencia	81,8%	77,1%	72,3%	62,7%	62,7%	20,9%

Grafica 3 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad por sexo, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).



VI.2.4. SUPERVIVENCIA SEGUN LA PRESENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES ONCOLOGICOS:

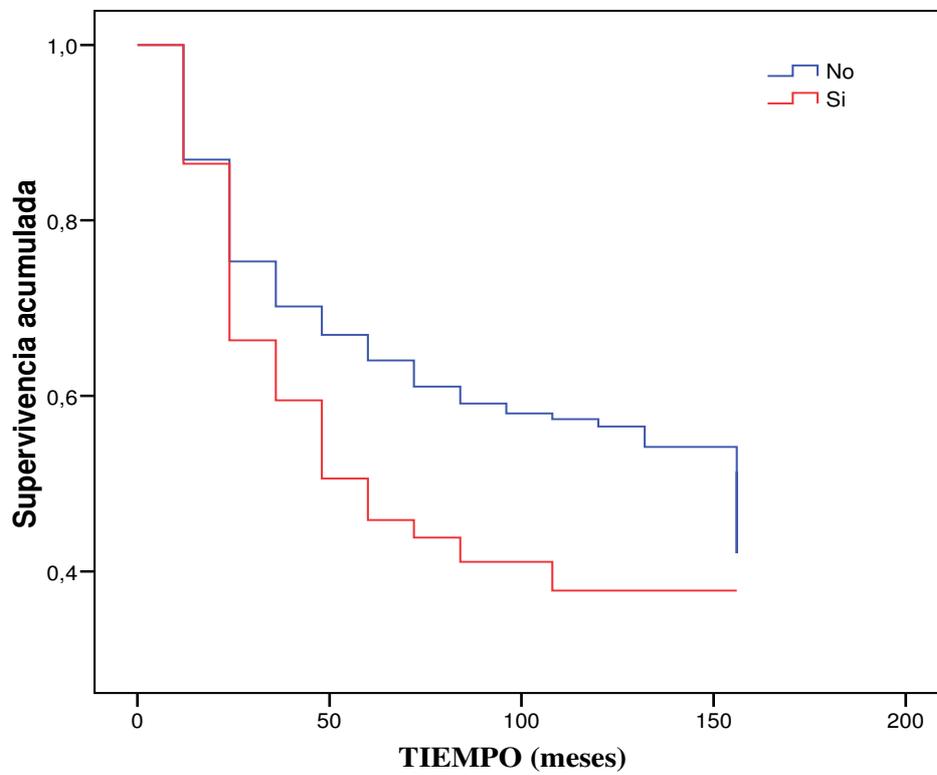
En la tabla de supervivencia 4 y grafica 4 de supervivencia vemos que **los pacientes con antecedentes familiares oncológicos tienen una mortalidad mayor con una $p=0,001$** . Se puede observar que hay una diferencia al año, a los 3, 5,7 y 10 años de un 20% de mortalidad mayor en aquellos pacientes con antecedentes oncológicos.

Al realizar el modelo de regresión de Cox encontramos diferencias estadísticamente significativas con $p=0,014$, que el riesgo aumenta en 0,66 veces en los pacientes con antecedentes familiares oncológicos.

Tabla 4 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad, según la presencia de antecedentes familiares oncológicos, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

		Años					
		Pacientes	0	1	3	5	7
<i>No</i>	Vivos	463	364	231	163	114	58
	Fallecidos	58	99	133	68	49	9
	Supervivencia	86,9%	75,3%	67,0%	61,1%	58,0%	54,2%
<i>Si</i>	Vivos	101	78	41	28	14	9
	Fallecidos	13	23	37	13	14	5
	Supervivencia	86,5%	66,3%	50,6%	43,8%	41,1%	37,8%

Grafica 4 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según la presencia de antecedentes familiares oncológicos, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008(n=564).



VI.2.5. SUPERVIVENCIA SEGUN LA PRESENCIA DE OTRA NEOPLASIA:

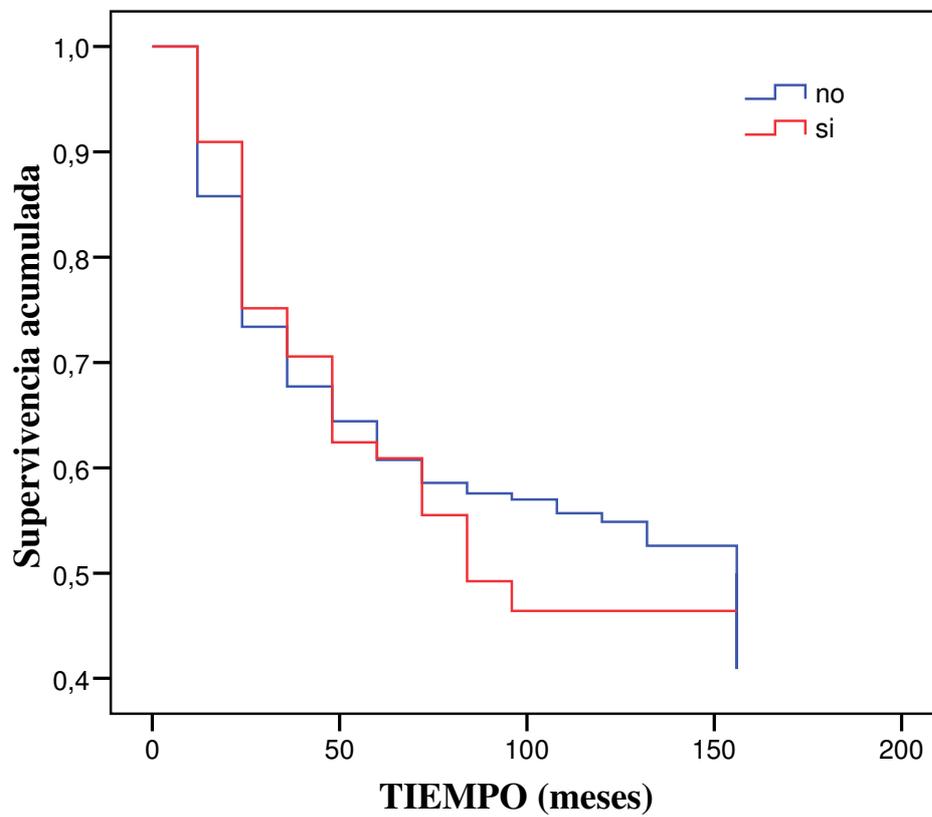
En la tabla de supervivencia 5 y grafica 5 de supervivencia vemos que los pacientes con otras neoplasias tienen una mortalidad similar a los que no presentan con una significancia de $p=0,082$.

Al realizar el modelo de regresión de Cox no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.12$).

Tabla 5 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad, según la presencia de otra neoplasia, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 ($n=564$).

		<i>Años</i>					
		<i>0</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>5</i>	<i>7</i>	<i>10</i>
No	Vivos	448	347	217	154	106	58
	Fallecidos	61	101	130	63	48	48
	Supervivencia	85,8%	73,4%	64,4%	58,6%	57,0%	52,6%
Si	Vivos	116	95	55	37	22	9
	Fallecidos	10	21	40	18	15	13
	Supervivencia	91,0%	75,1%	62,4%	55,5%	46,4%	46,4%

Grafica 5 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según la presencia de otras neoplasias, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).



VI.2.6. SUPERVIVENCIA SEGUN LA LOCALIZACION TUMORAL:

En la tabla 6 de supervivencia y la grafica de supervivencia 6, se muestra la probabilidad acumulada libre de enfermedad según la localización tumoral encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0$), donde **es mayor la supervivencia libre de enfermedad de los tumores glóticos**, al año, a los 3, 5, 7 y 10 años, seguidos de los subglóticos y supraglóticos.

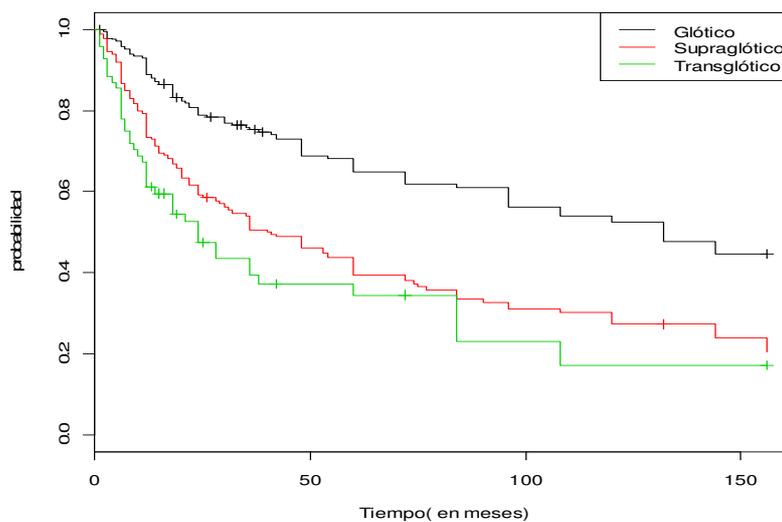
En la grafica de supervivencia 6, debido al pequeño número de casos de pacientes con la lesión en la localización subglótica para el análisis de supervivencia por Kaplan-Maier; los hemos eliminado y tomamos sólo aquellos con la localización glótico supraglótico y transglótico.

Según el modelo de regresión de Cox, tomando de referencia los tumores glóticos, existen diferencias estadísticamente significativas con una $p=0.00000056$, donde la localización supraglótica tiene 2,09 veces más riesgo de mortalidad que los tumores glóticos; mientras que los tumores transglóticos tienen 2,88 veces más riesgo de mortalidad, con una significancia de $p=0.00000019$, por lo que es estadísticamente significativo.

Tabla 6 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad por localización tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

		Años					
Pacientes		0	1	3	5	7	10
Glótico	Vivos	233	203	141	105	74	35
	Fallecidos	16	30	62	36	31	39
	Supervivencia	92,9%	80,7%	72,9%	64,5%	60,4%	51,0%
Supraglótico	Vivos	258	191	106	72	48	31
	Fallecidos	52	67	85	34	24	17
	Supervivencia	79,2%	61,6%	48,9%	39,2%	32,6%	26,7%
Transglótico	Vivos	69	44	22	14	6	1
	Fallecidos	20	25	22	8	8	5
	Supervivencia	69,9%	54,8%	38,2%	34,7%	23,2%	15,4%
Subglótico	Vivos	4	4	3	0	0	0
	Fallecidos	0	1	1	3	0	0
	Supervivencia	100,0%	75,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Grafica 6 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad por localización tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008(n=564)



VI.2.7. SUPERVIVENCIA SEGUN TNM TUMORAL LARINGEA:

VI.2.7.1. SUPERVIVENCIA SEGUN T TUMORAL:

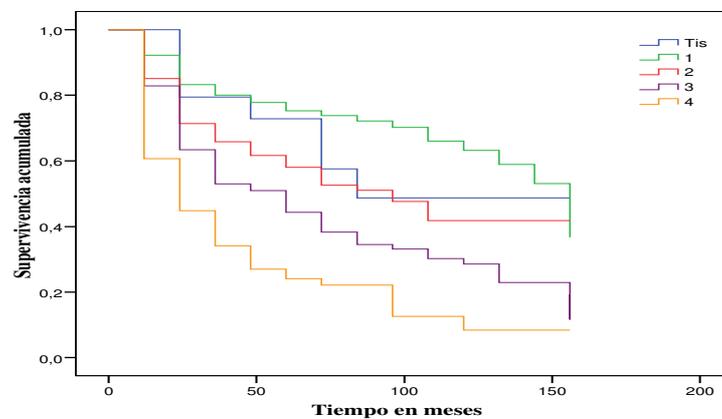
En la tabla 7 de supervivencia y grafica de supervivencia 7 se muestra la probabilidad acumulada libre de enfermedad según T tumoral, encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0$), y destaca que es mayor la supervivencia de los T1 que los Tis, y es debido a que el 50% de los pacientes del grupo de estos que presentaban un tumor in situ, presentaban otra neoplasia; y de forma gradual mientras mayor T tumoral mayor mortalidad.

Según el modelo de regresión de Cox, tomando de referencia los tumores Tis, existen diferencias estadísticamente significativas con una $p=0$, donde los T1 y T2 tienen 0,3 veces más riesgo de mortalidad, los T3 tienen 0,43 veces más riesgo de mortalidad con una significancia de $p=0$, y los T4 tienen 0,7 más riesgo de mortalidad con una $p=0,012$.

Tabla 7 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según T tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

Pacientes		Años					
		0	1	3	5	7	10
Tis	Vivos	22	20	13	10	6	4
	Fallecidos	0	2	7	3	4	2
	Supervivencia	100,0%	80,0%	73,6%	58,1%	49,8%	49,8%
T1	Vivos	123	104	78	63	44	19
	Fallecidos	6	19	26	15	19	25
	Supervivencia	94,9%	87,4%	80,1%	76,4%	73,0%	59,5%
T2	Vivos	132	117	81	53	37	21
	Fallecidos	12	15	36	28	16	16
	Supervivencia	90,80%	77,20%	67,30%	56%	49%	44,10%
T3	Vivos	145	115	62	47	33	21
	Fallecidos	24	30	53	15	14	12
	Supervivencia	83,1%	64,5%	54,7%	42,6%	36,9%	27,5%
T4	Vivos	142	86	38	18	8	2
	Fallecidos	48	56	48	20	10	6
	Supervivencia	65,5%	47,1%	28,5%	24,0%	15,0%	11,3%

Grafica de supervivencia 7 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según T tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).



**VI.2.7.2. SUPERVIVENCIA SEGUN LA PRESENCIA DE
ADENOPATIAS CERVICALES (N TUMORAL):**

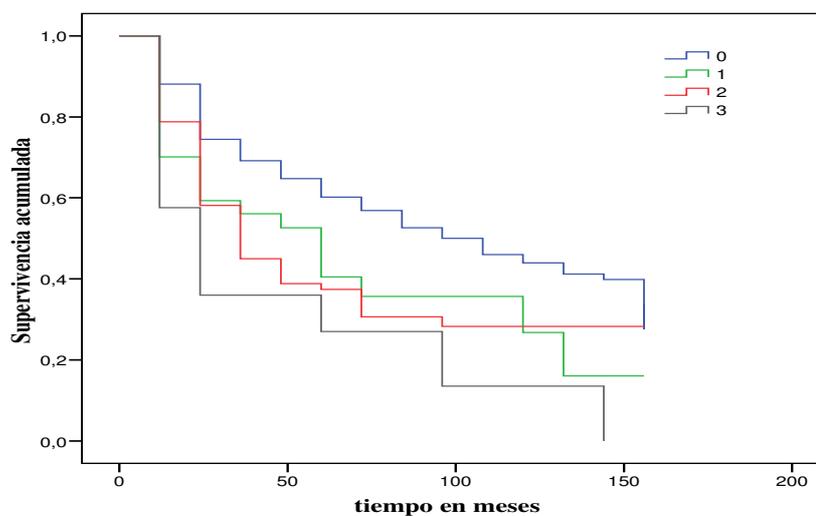
En la tabla 8 de supervivencia y grafica 8 de supervivencia, se muestra la probabilidad acumulada libre de enfermedad según la presencia de adenopatías cervicales (N tumoral), con una significancia estadística de $p=0$, observando que **los pacientes con presencia de adenopatías cervicales, la supervivencia libre de enfermedad es mucho menor que aquellos con ausencia de las mismas.**

Según el modelo de regresión de Cox, tomando de referencia los tumores N0, existen diferencias estadísticamente significativas con una $p=0$, donde la presencia de adenopatías cervicales aumenta 1,4 veces más el riesgo de mortalidad, lo que es estadísticamente significativo.

Tabla 8 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según N tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008(n=564).

		Años					
		0	1	3	5	7	10
N0	Vivos	393	332	229	167	113	57
	Fallecidos	36	61	103	62	54	56
	Supervivencia	90,5%	78,8%	68,2%	59,9%	53,1%	43,8%
N1	Vivos	44	31	15	9	5	3
	Fallecidos	10	13	16	6	4	2
	Supervivencia	76,7%	60,6%	46,6%	23,3%	18,6%	12,4%
N2	Vivos	109	70	26	13	9	7
	Fallecidos	36	39	44	13	4	2
	Supervivencia	66,8%	41,8%	26,9%	24,7%	24,7%	21,8%
N3	Vivos	18	9	2	2	1	0
	Fallecidos	8	9	7	0	1	0
	Supervivencia	54,3%	27,1%	27,1%	13,6%	0,0%	0,0%

Grafica 8 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según N tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008(n=564).



VI.2.8. SUPERVIVENCIA SEGUN ESTADIO TUMORAL:

Realizando el análisis de supervivencia por estadios tumorales, la probabilidad acumulada libre de enfermedad según el estadio tumoral, representada en la tabla 9 de supervivencia y grafica 9 de supervivencia, donde los estadios con mayor supervivencia en nuestra serien son el estadio I, II y 0 en orden de frecuencia, con una significancia de $p=0,00003$.

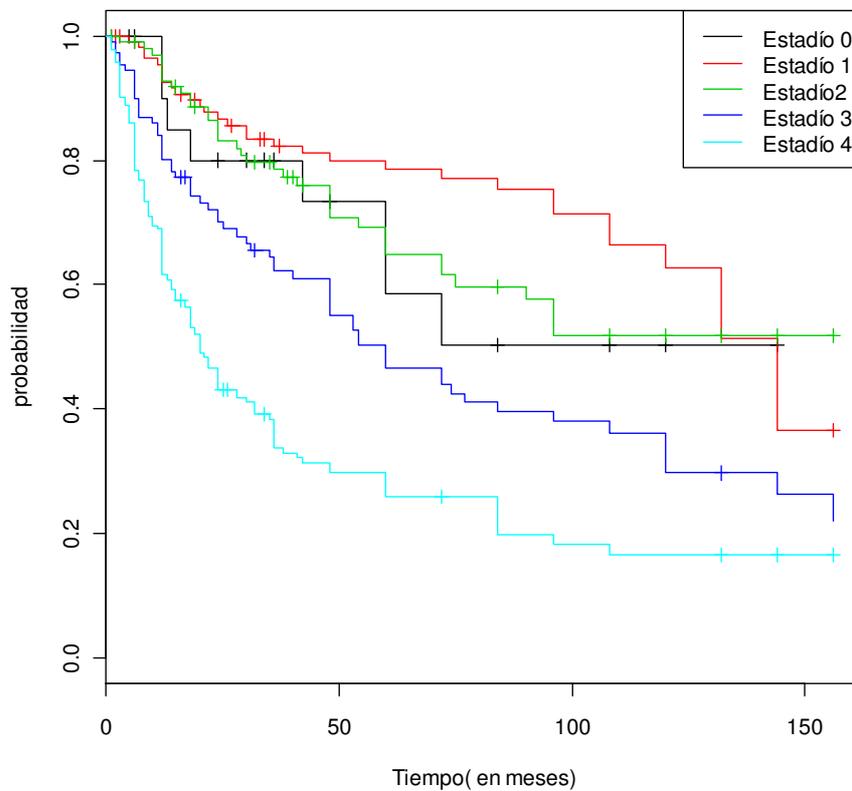
Conviene resaltar la supervivencia del estadio 0, que llega a ser menor que la del estadio I y II, y es debido a que el 50% de los pacientes en estadio 0, presentaban otra neoplasia.

Formalmente con el modelo de regresión de Cox podemos ver la existencia diferencias significativas entre los 4 estadios. Tomando como referencia el estadio 0; el riesgo relativo de mortalidad es de 1.75 veces más de fallecer del estadio 0 al III con una significancia de $p=0,013$ y un riesgo relativo de 3,32 veces más de fallecer en el estadio IV con una significancia de $p=0.00099$.

Tabla 9 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad por estadio tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

		Años					
		0	1	3	5	7	10
0	Pacientes						
	Vivos	22	20	13	10	6	4
	Fallecidos	0	2	7	3	4	2
Supervivencia		100,0%	80,0%	73,6%	58,1%	49,8%	49,8%
I	Pacientes						
	Vivos	118	100	76	62	43	18
	Fallecidos	5	18	24	14	19	25
Supervivencia		95,5%	87,7%	81,2%	78,5%	75,0%	60,5%
II	Pacientes						
	Vivos	100	94	69	47	33	20
	Fallecidos	3	6	25	22	14	13
Supervivencia		97,0%	86,3%	76,0%	64,4%	57,3%	51,2%
III	Pacientes						
	Vivos	108	87	57	41	29	17
	Fallecidos	17	21	30	16	12	12
Supervivencia		84,0%	72,0%	64,3%	46,4%	40,0%	28,5%
IV	Pacientes						
	Vivos	216	141	57	31	17	8
	Fallecidos	65	65	84	26	14	9
Supervivencia		69,3%	47,0%	31,5%	25,3%	19,3%	16,0%

Grafica de supervivencia 9: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad por estadio tumoral, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

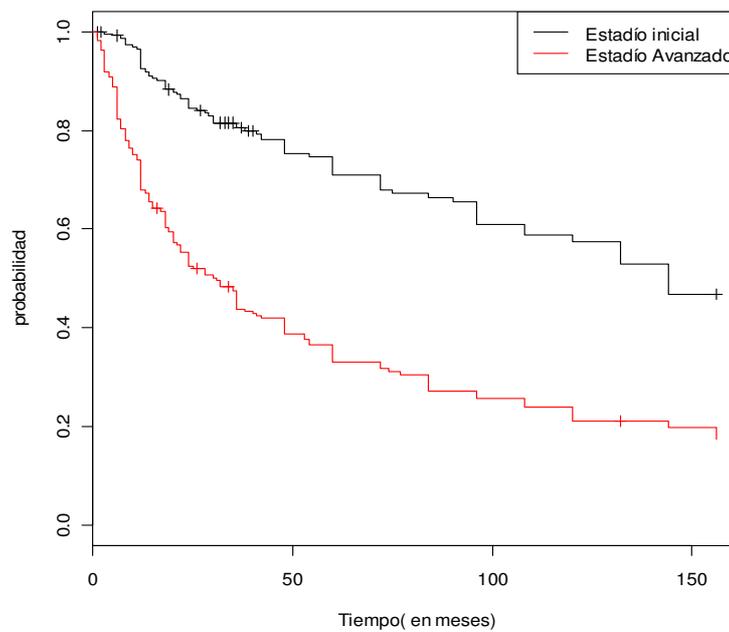


Analizando los estadios iniciales y avanzados, como vemos en la tabla 10 de supervivencia y grafica 10 de supervivencia, que los pacientes con tumores laríngeos en estadios iniciales son los que más sobreviven, con una significancia de $p=0$.

Tabla 10 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad por estadios tumorales iniciales y avanzados, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

		Años					
		0	1	3	5	7	10
Iniciales	Vivos	240	214	158	119	82	42
	Fallecidos	8	26	56	39	37	40
	Supervivencia	96,5%	86,4%	78,2%	70,6%	65,0%	56,1%
Avanzados	Vivos	324	228	114	72	46	25
	Fallecidos	80	96	114	42	26	21
	Supervivencia	74,7%	55,9%	42,2%	33,0%	27,0%	20,6%

Grafica de supervivencia 10: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad por estadios tumorales iniciales y avanzados, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).



VI.2.9. SUPERVIVENCIA SEGUN LOS HABITOS TOXICOS:

VI.2.9.1. SUPERVIVENCIA SEGUN EL CONSUMO DE TABACO:

Realizando el análisis de supervivencia por el consumo de tabaco, como vemos en la tabla de supervivencia 11 y grafica de supervivencia 11, encontramos diferencias estadísticamente significativas con un $p=0$, **los pacientes con cáncer de laringe que no son fumadores tienen menor mortalidad**, y los pacientes exfumadores mayores de 10 años la supervivencia a los 5 años es menor que los otros tipos de hábitos tabaquitos, observándose este mismo suceso en los exfumadores menores de 10 años; y posiblemente se deba a la existencia de otras enfermedades asociadas al consumo excesivo de tabaco.

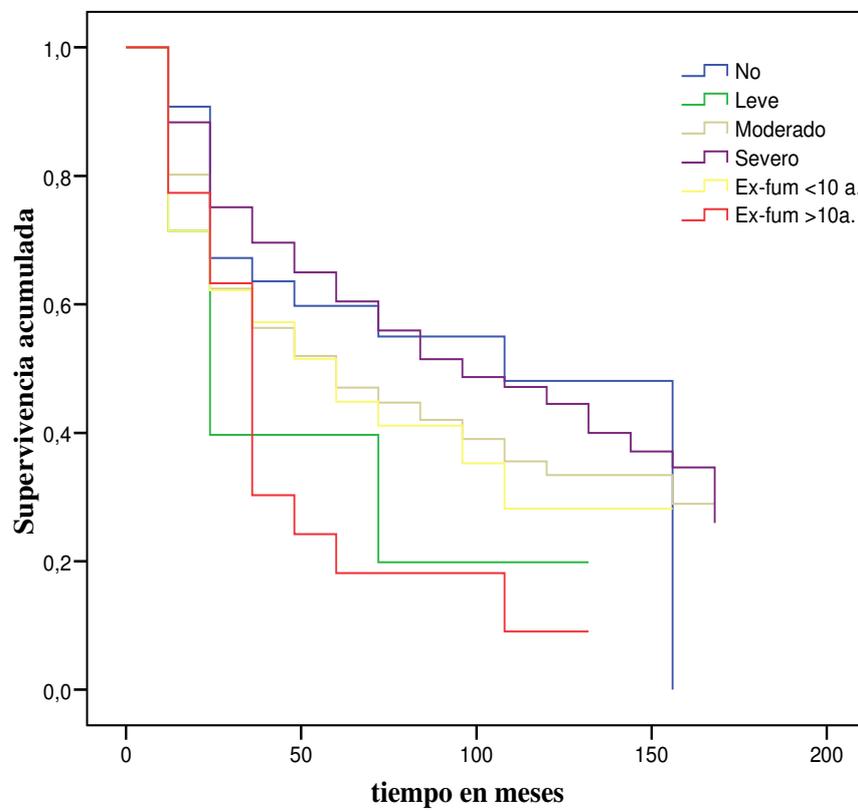
También podemos observar que paradójicamente los fumadores severos tienen mayor supervivencia libre de enfermedad que los fumadores modereados.

Según el modelo de regresión de Cox, tomando de referencia los pacientes con cáncer de laringe no fumadores, encontramos que los exfumadores tanto <10 como >10 años, tienes 5 veces más riesgo de mortalidad con una $p=0.002$, y no hemos encontrando diferencias estadísticamente significativas con respecto a los otros tipos de hábitos de consumo de tabaco.

Tabla 11 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el consumo de tabaco, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

		Años					
		Pacientes	0	1	3	5	7
No	Vivos	34	28	17	14	9	3
	Fallecidos	3	6	11	3	5	6
	Supervivencia	90,7%	67,2%	53,8%	55,0%	55,0%	48,0%
Leve	Vivos	7	5	2	2	1	1
	Fallecidos	2	2	3	0	1	0
	Supervivencia	71,4%	39,7%	39,7%	20,0%	20,0%	20,0%
Moderado	Vivos	167	124	70	45	30	14
	Fallecidos	32	43	54	25	15	16
	Supervivencia	80,2%	62,0%	52,0%	44,7%	39,0%	33,4%
Severo	Vivos	280	236	157	115	77	44
	Fallecidos	32	44	79	42	38	33
	Supervivencia	88,3%	75,0%	65,0%	56,0%	48,7%	40,0%
Exfum<10a	Vivos	47	31	21	12	8	4
	Fallecidos	13	16	10	9	4	4
	Supervivencia	71,4%	62,2%	51,5%	41,1%	35,3%	2,8%
Exfum>10a.	Vivos	29	18	5	3	3	1
	Fallecidos	6	9	13	2	0	2
	Supervivencia	77,4%	63,3%	24,2%	18,2%	18,2%	9,0%

Grafico 11 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el consumo de tabaco, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



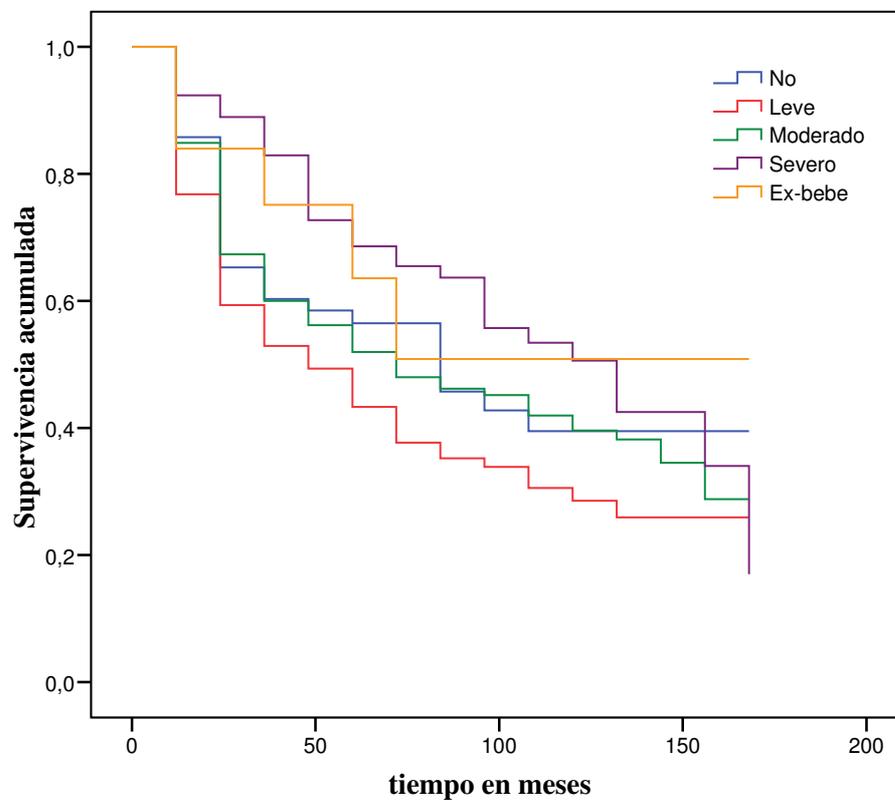
VI.2.9.2. SUPERVIVENCIA SEGUN EL CONSUMO DE ALCOHOL:

En la tabla 12 de supervivencia y grafica 12 de supervivencia, se encuentra representado el análisis de probabilidad libre de enfermedad de los pacientes de nuestra serie según el consumo de alcohol; destacando que aquellos pacientes que no consumen alcohol, un consumo de alcohol moderado, severo y exbebedores tienen mayor supervivencia que los bebedores leves.

Tabla 12 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el consumo de alcohol, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

		Años					
		0	1	3	5	7	10
<i>No</i>	Pacientes						
	Vivos	82	62	35	26	16	6
	Fallecidos	11	20	27	9	10	10
	Supervivencia	86,0%	65,3%	58,5%	56,5%	42,8%	39,5%
<i>Leve</i>	Vivos	165	117	62	40	28	13
	Fallecidos	37	48	55	22	12	15
	Supervivencia	77,0%	59,4%	49,3%	37,7%	33,9%	26,0%
<i>Moderado</i>	Vivos	211	169	100	72	48	31
	Fallecidos	31	42	69	28	24	17
	Supervivencia	85,0%	67,3%	56,2%	48,0%	45,2%	38,2%
<i>Severo</i>	Vivos	93	84	67	48	34	15
	Fallecidos	7	9	17	19	14	19
	Supervivencia	92,4%	89,0%	72,7%	65,5%	55,7%	42,5%
<i>Exbebedor</i>	Vivos	13	10	8	5	2	2
	Fallecidos	2	3	2	3	3	0
	Supervivencia	84,0%	84,0%	75,2%	50,9%	50,9%	50,9%

Grafico 12 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el consumo de alcohol, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008(n=564).



Para el análisis según el modelo de regresión de Cox, hemos agrupado los exbebedores junto los bebedores severos, debido al número de pacientes tan reducido. Y hemos obtenido, tomando de referencia los no bebedores, encontramos diferencias

estadísticamente significativas con una $p=0$ donde los bebedores moderados tienen 2 veces más riesgo de mortalidad y con una $p=0,27$ donde los bebedores severos tienen 1,5 veces más riesgo de mortalidad que los no bebedores, y no encontrando así, diferencias estadísticamente significativas con respecto a los otros tipos de hábitos de consumo de alcohol.

VI.2.9.3. SUPERVIVENCIA SEGUN EL CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL:

En la tabla de supervivencia 13; vemos representado la supervivencia según el consumo de alcohol y tabaco, por los pacientes de nuestra serie, obteniendo una que los grupos siguientes tienen una mayor supervivencia:

- Los que no son fumadores ni bebedores.
- El grupo de fumadores moderados que son bebedores leves y bebedores moderados.
- El grupo de fumadores severos que son bebedores leves, bebedores moderados y bebedores severos.
- El grupo de exfumadores < de 10 años que son no bebedores y bebedores leves.

Según el modelo de regresión de Cox, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con una $p=0.85$.

Tabla 13 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el consumo de alcohol y tabaco, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

<i>Fumadores</i>	<i>Bebedores</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Años</i>					
			<i>0</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>5</i>	<i>7</i>	<i>10</i>
<i>No</i>	<i>No</i>	Vivos	25	20	12	10	6	1
		Fallecidos	3	5	8	2	4	1
		Supervivencia	87,5%	59,9%	59,9%	59,9%	59,9%	49,0%
	<i>Leve</i>	Vivos	5	4	2	2	1	0
		Fallecidos	0	1	2	1	1	1
		Supervivencia	100,0%	75,0%	50,0%	25,0%	25,0%	0,0%
	<i>Moderado</i>	Vivos	3	3	2	2	2	2
		Fallecidos	0	0	1	0	0	0
		Supervivencia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	<i>Severo</i>	Vivos	1	1	1	0	0	0
		Fallecidos	0	0	1	0	0	0
		Supervivencia	100,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<i>Leve</i>	<i>No</i>	Vivos	6	4	2	2	1	1
		Fallecidos	2	2	0	1	0	0
		Supervivencia	66,7%	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%	16,7%
	<i>Leve</i>	Vivos	1	1	0	0	0	0
		Fallecidos	0	0	0	0	0	0
		Supervivencia	100,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<i>Moderado</i>	<i>No</i>	Vivos	16	12	7	6	5	2
		Fallecidos	2	4	5	1	1	3
		Supervivencia	86,7%	70,9%	62,0%	62,0%	62,0%	62,0%
	<i>Leve</i>	Vivos	65	44	21	12	8	4
		Fallecidos	15	21	23	9	4	4
		Supervivencia	75,8%	58,8%	51,8%	41,0%	36,7%	36,7%
	<i>Moderado</i>	Vivos	68	51	30	20	12	5
		Fallecidos	14	17	21	10	8	7
		Supervivencia	78,9%	55,0%	49,5%	42,5%	35,8%	24,6%
	<i>Severo</i>	Vivos	15	15	11	6	4	2
		Fallecidos	0	0	4	5	2	2
		Supervivencia	100,0%	100,0%	57,7%	50,0%	37,5%	37,5%
<i>Exbebedor</i>	Vivos	3	2	1	1	1	1	
	Fallecidos	1	0	1	0	0	0	
	Supervivencia	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	

Resultados

Severo	No	Vivos	23	21	14	9	4	3
		Fallecidos	0	2	7	5	5	1
		Supervivencia	100,0%	80,0%	69,1%	62,9%	31,4%	31,4%
	Leve	Vivos	61	48	29	20	14	6
		Fallecidos	12	13	19	9	6	8
		Supervivencia	80,2%	61,0%	56,7%	46,5%	40,2%	26,0%
	Moderado	Vivos	121	101	61	45	30	22
		Fallecidos	14	20	40	12	12	16
		Supervivencia	88,1%	73,8%	60,7%	50,5%	48,9%	44,6%
	Severo	Vivos	74	66	53	41	29	13
		Fallecidos	6	8	13	12	12	16
		Supervivencia	91,8%	87,4%	77,7%	70,2%	60,6%	45,0%
Exf.<10 a.	No	Vivos	13	7	2	1	1	0
		Fallecidos	5	6	5	1	1	0
		Supervivencia	60,0%	51,4%	40,0%	40,0%	0,0%	0,0%
	Leve	Vivos	13	7	5	2	2	2
		Fallecidos	5	6	2	0	0	0
		Supervivencia	60,0%	51,4%	34,3%	17,1%	17,1%	17,1%
	Moderado	Vivos	12	9	6	4	3	1
		Fallecidos	2	3	3	2	1	2
		Supervivencia	82,6%	64,3%	52,6%	52,6%	52,6%	26,3%
	Severo	Vivos	3	2	2	1	1	0
		Fallecidos	1	1	0	1	0	0
		Supervivencia	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	0,0%
	Exbebedor	Vivos	6	6	6	4	1	1
		Fallecidos	0	0	0	2	3	0
		Supervivencia	100,0%	100,0%	100,0%	75,0%	75,0%	75,0%
Exf. 10-20a.	No	Vivos	5	2	0	0	0	0
		Fallecidos	1	3	2	0	0	0
		Supervivencia	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Leve	Vivos	15	10	3	2	2	0
		Fallecidos	3	5	7	1	0	2
		Supervivencia	78,6%	69,8%	25,1%	25,1%	25,1%	0,0%
	Moderado	Vivos	6	4	1	1	1	0
		Fallecidos	1	2	3	0	0	1
		Supervivencia	81,8%	61,4%	20,5%	20,5%	20,5%	20,5%
	Exbebedor	Vivos	3	2	1	0	0	0
		Fallecidos	1	1	1	0	0	0
		Supervivencia	66,7%	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%

VI.2.10. SUPERVIVENCIA SEGUN EL TRATAMIENTO REALIZADO:

Al realizar el análisis de supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento realizado a los pacientes diagnosticados con cáncer de laringe, como vemos representado en la tabla 14 y grafica 13 de supervivencia, con una significancia de $p=0,003$, obtuvimos **que la opción terapéutica quirúrgica, la cirugía combinada con radioterapia, y la combinación de cirugía con radio y quimioterapia, son las opciones terapéuticas con mayor supervivencia**, al año, a los 3, 5 y 10 años. Señalamos que las otras opciones terapéuticas también presentan un porcentaje elevado de supervivencia pero se ha realizado en menor número de pacientes por lo que no lo señalamos como opción terapéutica con porcentajes de supervivencia certeros.

Debemos resaltar que para este análisis se excluyeron 3 pacientes, debido a que, un paciente rechazo el tratamiento y a otros dos no se pudo realizar debido al estado general en el que se encontraban.

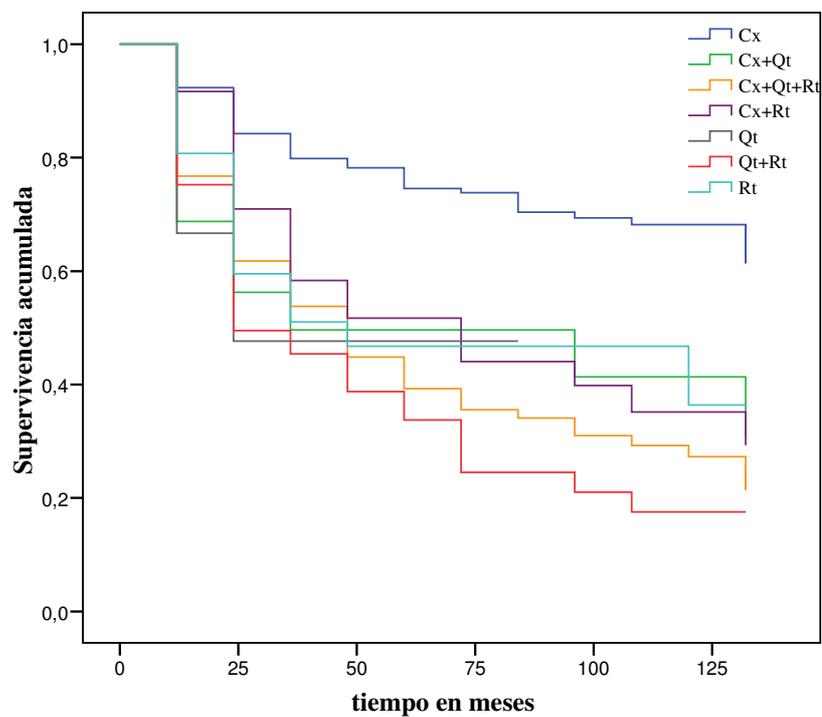
Tabla 14 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento realizado, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).

	Pacientes	Años					
		0	1	3	5	7	10
Cx	Vivos	274	229	155	114	76	37
	Fallecidos	25	45	74	44	38	39
	Supervivencia	92,4%	84,2%	78,2%	73,8%	69,4%	68,2%
Cx+Qt	Vivos	16	11	7	6	6	4
	Fallecidos	0	5	4	1	0	2
	Supervivencia	68,8%	56,3%	49,6%	49,6%	41,4%	31,0%
Cx+QT+Rt	Vivos	140	103	57	34	23	14
	Fallecidos	5	37	46	23	11	9
	Supervivencia	76,7%	61,8%	44,8%	35,5%	31,0%	25,3%
Cx+Rt	Vivos	37	32	18	14	11	6
	Fallecidos	2	5	14	4	3	5
	Supervivencia	91,7%	71,0%	51,7%	44,0%	39,8%	29,3%
Rt+Qt	Vivos	63	43	21	12	7	3
	Fallecidos	5	20	22	9	5	4
	Supervivencia	75,2%	49,5%	38,8%	24,5%	21,0%	17,5%
Qt	Vivos	6	4	2	2	0	0
	Fallecidos	0	2	2	0	0	0
	Supervivencia	66,7%	47,6%	47,6%	47,6%	0,0%	0,0%
Rt	Vivos	28	19	12	9	5	3
	Fallecidos	4	9	7	3	4	2
	Supervivencia	80,8%	59,5%	46,8%	46,8%	46,8%	36,4%

Según el modelo de regresión de Cox, tomando de referencia el tratamiento quirúrgico, existe diferencias estadísticamente significativas con una $p=0.0011$, donde **el tratamiento con quimioterapia y radioterapia tiene 1,7 veces más riesgo de mortalidad que el tratamiento quirúrgico**; y si consideramos una significancia del 90%, es decir $p<0.010$, el tratamiento con radioterapia tiene 1,6 veces más riesgo

de mortalidad que el tratamiento quirúrgico; resultados que obtenemos debido a los pacientes con cáncer de laringe en estadio avanzado, que son inoperables y la opción terapéutica realizada fue la quimioterapia y/o radioterapia.

Grafica 13 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento realizado, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=564).



Analizando la supervivencia por estadios, iniciales y avanzados, obtuvimos los siguientes resultados:

A-) Tratamientos en estadios iniciales:

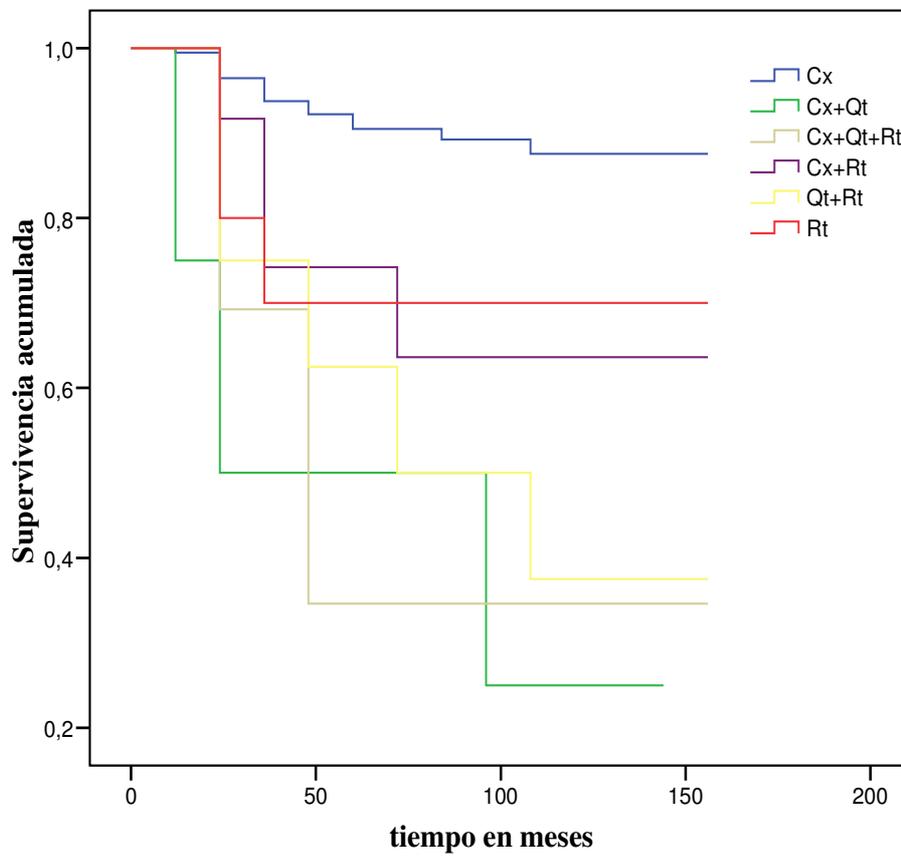
Como se aprecia en la tabla de supervivencia 15 y grafica de supervivencia 14, la probabilidad acumulada libre de enfermedad según el tratamiento realizado en los estadios iniciales, resaltando que el tratamiento quirúrgico combinado con quimioterapia y radioterapia ha sido la opción terapéutica con mayor supervivencia libre de enfermedad, seguida de la combinación quirúrgica con radioterapia, y la quirúrgica.

Según el modelo de regresión de Cox, tomando de referencia el tratamiento quirúrgico, existe diferencias estadísticamente significativas con una $p=0.0410$, donde el tratamiento con cirugía y quimioterapia tiene 3 veces más riesgo de mortalidad que el tratamiento quirúrgico. Riesgo de mortalidad que se ve influenciado por aquellos pacientes que con una neoplasia laríngea en estadio inicial, presentan otra neoplasia.

Tabla 15 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento realizado en estadios iniciales, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=240).

		Años					
		Pacientes	0	1	3	5	7
Cx	Vivos	195	173	131	98	66	32
	Fallecidos	21	22	42	33	32	34
	Supervivencia	99,5%	96,4%	92,2%	90,5%	89,2%	87,5%
Cx+Qt	Vivos	4	3	2	2	2	1
	Fallecidos	1	1	0	0	1	0
	Supervivencia	75,0%	50,0%	50,0%	50,0%	25,0%	25,0%
Cx+QT+Rt	Vivos	7	7	4	2	1	1
	Fallecidos	0	1	3	2	1	0
	Supervivencia	100,0%	69,2%	34,6%	34,6%	34,6%	34,6%
Cx+Rt	Vivos	13	12	8	7	6	3
	Fallecidos	1	1	4	1	1	3
	Supervivencia	100,0%	91,7%	74,2%	63,6%	63,6%	63,6%
Rx+Qt	Vivos	9	8	6	5	4	2
	Fallecidos	1	1	2	1	1	2
	Supervivencia	100,0%	75,0%	62,5%	50,0%	50,0%	37,5%
Rt	Vivos	12	10	7	5	3	3
	Fallecidos	2	2	3	2	2	0
	Supervivencia	100,0%	80,0%	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%

Grafica 14 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento realizado en estadios iniciales, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008.



B-) Tratamientos en estadios avanzados:

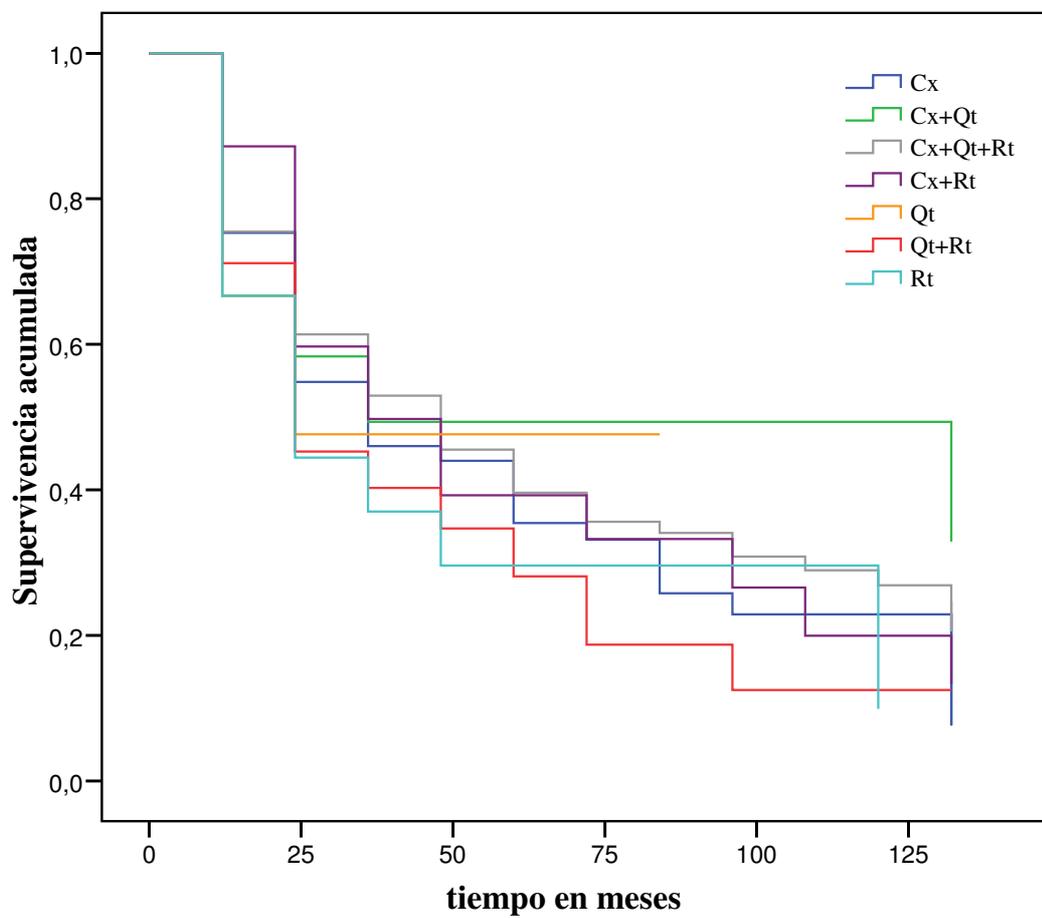
En la tabla de supervivencia 16 y la grafica de supervivencia 15, la probabilidad acumulada libre de enfermedad según el tratamiento realizado en los estadios avanzados, resaltando que el tratamiento quirúrgico combinado con quimio y radioterapia ha sido la opción terapéutica con mayor supervivencia libre de enfermedad, seguida de la opción quirúrgica sola, y la combinación de radioterapia y quimioterapia.

Según el modelo de regresión de Cox, tomando de referencia el tratamiento quirúrgico combinado con quimioterapia y radioterapia, existe diferencias estadísticamente significativas con una $p=0.049$, donde el tratamiento con quimioterapia y radioterapia tiene 1,5 veces más riesgo de mortalidad; hecho que, como es mencionado anteriormente se ve influenciado por aquellos pacientes con una neoplasia laríngea en estadio avanzado.

Tabla 16 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento realizado en estadios avanzados, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=324).

	<i>Pacientes</i>	<i>Años</i>					
		<i>0</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>5</i>	<i>7</i>	<i>10</i>
Cx	Vivos	79	56	24	16	10	5
	Fallecidos	4	23	32	8	6	5
	Supervivencia	75,3%	54,8%	44,0%	33,1%	22,9%	22,9%
Cx+Qt	Vivos	12	8	5	4	4	3
	Fallecidos	4	4	3	1	0	1
	Supervivencia	66,7%	58,3%	49,4%	49,4%	49,4%	32,9%
Cx+QT+Rt	Vivos	133	96	53	32	22	13
	Fallecidos	5	37	43	21	10	9
	Supervivencia	75,5%	61,4%	45,5%	35,6%	30,8%	24,7%
Cx+Rt	Vivos	24	20	10	7	5	3
	Fallecidos	4	4	10	3	2	2
	Supervivencia	87,2%	59,7%	39,3%	33,2%	26,6%	13,3%
Rt+Qt	Vivos	54	35	15	7	3	1
	Fallecidos	15	19	20	8	4	2
	Supervivencia	71,20%	45,30%	34,70%	18,70%	12,50%	12,50%
Qt	Vivos	6	4	2	2	1	0
	Fallecidos	2	2	2	0	1	0
	Supervivencia	66,7%	47,6%	47,6%	47,6%	47,6%	0,00%
Rt	Vivos	16	9	5	4	2	2
	Fallecidos	2	7	4	1	2	0
	Supervivencia	66,7%	44,4%	29,6%	29,6%	29,6%	0,0%

Grafica 15 de supervivencia: Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento realizado en estadios avanzados, en el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS desde 1995 a 2008 (n=324).



Discusión

Discusión

Como ya dijimos, el propósito de este estudio sobre el cáncer de laringe en nuestro Servicio de Otorrinolaringología, es documentar y evaluar su impacto y al mismo tiempo establecer un perfil del paciente que lo padece. No se trata sólo de describir el fenómeno en nuestro medio, sino también es analizar la información obtenida para afianzar, modificar nuestras acciones a la hora de hacer profilaxis, diagnóstico y terapéutica, en los pacientes de nuestra área sanitaria.

Pretendemos en la discusión confrontar los datos globales de nuestra serie, con los publicados por diversos autores, desde el punto de vista epidemiológico. Para ello, la estructuraremos en las siguientes partes:

- I. Discusión del material y métodos.
- II. Discusión de cada objetivo planteado.
- III. Definir el perfil del paciente con diagnóstico de cáncer de laringe en la población del área de influencia del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
- IV. Limitaciones.

I-. DISCUSION DE MATERIAL Y METODOS

Se ha diseñado un estudio retrospectivo, con la característica principal de incluir los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio ORL del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) o en otros servicios ORL que derivaron al paciente al hospital por ser éste centro de referencia, mediante biopsia previa o intraoperatoria positiva para malignidad, han sido valorados, evaluados y tratados en un período de tiempo comprendido desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de Diciembre de 2008.

El diseño del estudio le sitúa entre los estudios analíticos longitudinales observacionales, y más concretamente se puede englobar dentro de los estudios de cohortes. Desde una perspectiva temporal, se trata de un estudio retrospectivo, puesto que cuando se inició la recogida de datos, todos los pacientes ya habían sido diagnosticados de cáncer de laringe. Podría hablarse de un estudio en cierta manera ambispectivo (por ser en parte de carácter prospectivo) porque desde que se comenzó la realización de la nueva base de datos hasta que se cerró la misma, se siguieron recogiendo datos de revisiones de pacientes en las consultas externas de ORL, estando fechada la última de ellas en diciembre de 2008, es decir, 14 años después de haber diagnosticado al primer paciente del estudio.

El propósito de un estudio epidemiológico sobre el cáncer de laringe, no es solo realizar una pura descripción del fenómeno en la población que compone nuestra área

sanitaria, sino también aplicar la información obtenida para realizar medidas preventivas, diagnósticas y analizar las acciones terapéuticas.

Se ha estudiado todos los pacientes con neoplasias laríngeas hasta la actualidad, desde los pacientes complicados hasta los más leves, al igual que en otras publicaciones (6, 9, 10, 13, 71-79); hemos analizado las características de las lesiones neoplásicas, las características de presentación y la evolución a lo largo del tiempo, además de los factores de cada paciente.

Los resultados del estudio pueden ser proyectados e inferidos a la población del área sanitaria de influencia del Complejo Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), debido que es centro de referencia, de los ambulatorios y hospitales comarcales. Al igual manera Martínez y cols. (5), Merino y cols. (71, 72) y Kaiser y cols. (83) proyectan sus resultados al área sanitaria de influencia de su Servicio.

Los pacientes oncológicos en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) son seguidos de por vida, con una periodicidad de 1 mes durante el primer año, cada 2 meses en el segundo año, cada 3 meses en el tercer año, cada 6 meses en el cuarto año y anualmente a partir del quinto año.

En cuanto a la clasificación de la población por grupos de edad, se ha utilizado el mismo criterio que Martínez y cols. (73), Piccirillo (77), Morales y cols. (78), Gleich y cols. (79) y Sabin y cols. (80); todos dividen a los grupos de edad en la muestra cada 10 años. Las razones para emplear esta división se fundamenta en la existencia de diferencias entre cada uno de los grupos, tanto en lo que se refiere a los aspectos biológicos como a hábitos de vida y condicionantes sociales, lo que permitirá discernir sobre la influencia de cada uno en los hechos patológicos o clínicos estudiados.

La clasificación TNM es un sistema de estadificación universalmente usado. Es simple y barato, objetivo, y goza de la fiabilidad que le otorga varias décadas de utilización. En nuestro estudio se utilizó la clasificación TNM de la Unión internacional contra el cáncer (UICC), en su versión de 2002 y la adaptación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (1), puesto que fueron los criterios usados por el Servicio de Otorrinolaringología del CHUS.

En relación a la supervivencia, tal y como ya se especificó, se considera la fecha inicial de seguimiento, la cual se decide el tratamiento antitumoral, como lo hacen Piccirillo (77), Sabin y cols. (80), Chen y cols. (81) y Spector y cols. (82).

II-. DISCUSION POR OBJETIVOS

II.1. Discusión objetivo 1: Cuantificar y describir las características de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.

II.1-. INCIDENCIA DEL CANCER DE LARINGE

La demanda asistencial de los pacientes con neoplasias laríngeas ha ido en aumento, como señalan Martínez y Alvarez (5), el Ministerio de Sanidad y Consumo de España (7), y Leon y cols. (74); indican un aumento en la incidencia, tanto en España como en algunos países europeos, Barnes y cols. (1), Shah (4), Lefebvre y Chevalier (14), Licitra y cols. (15), Maier y cols. (22), Hashibe y cols. (29) y en Sur América, como Cattaruzza y cols. (11).

El aumento de la incidencia del cáncer de laringe no debe explicarse solamente en base a los hábitos tóxicos, sino que también pueden influir otros factores exógenos, tales como medioambientales y laborales. Estos son especialmente importantes en para la prevención y promoción de la salud por ser factores modificables. Según explican algunos autores (15, 73, 74), el aumento en los últimos años en la incidencia de esta patología podría explicarse por diversos factores:

- El avance de la medicina y las técnicas diagnósticas.
- Aumento de la expectativa de vida en nuestro país, lo que aumenta un porcentaje de población de riesgo para desarrollar la neoplasia.
- Desarrollo de las unidades especializadas en otorrinolaringología.
- El aumento del contacto con los factores de riesgo.

En nuestra serie el número de casos tiene una media de 40.5 casos por año, con un rango de 28 a 61 casos anuales; es más elevado que lo que indica Martínez y Alvarez (5) en la provincia de Guadalajara, Merino y cols. (71) en la provincia de Murcia y Keiser y cols. (83) en Segovia. En comparación con un estudio epidemiológico previo de nuestro Servicio realizado entre 1975 y 1994 por Frade y cols. (16) evidenciamos un aumento de la incidencia de cáncer de laringe en nuestra área sanitaria, puesto que se registró una media de 17.15 pacientes con un rango de 4 a 28 casos anuales.

La tasa de incidencia anual de cáncer de laringe calculada para nuestra área, es de 10.22 casos por 100.000 habitantes; tasa que, groseramente estimada, coincide dentro del rango propuesto por autores europeos (1, 3, 14, 15); es más elevada en comparación con la Finlandia (2,6 x 100.000 hab.) según indica Raitiola y cols. (9), casualmente en comparación con otros países según Shah (4). Nuestras cifras son menores que las publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo (7) de 1998 para toda España, que son del 17,31 por 100.000 habitantes y mayores que en otras provincias, como Segovia, que son del 8 por 100.000 habitantes, según Kaiser y cols. (83).

En la tabla 1 se puede observar diferentes tasas de incidencia en la que se incluye la nuestra.

Tabla 1: Diferentes tasas de incidencia en la que se incluye la nuestra.

<i>Autor</i>	<i>País</i>	<i>Año</i>	<i>Incidencia (por 100.000 hab.)</i>
Rattiola y cols.	Finlandia	1999	2,6
Ministerio de Sanidad y Consumo	España	1998	17,31
Jatin Shah	España	2004	>8
	Italia		6,8
	Hungría		6,2
	Brasil		6,1
	Francia		6
	EE.UU(negros)		5,8
	Tailandia	2004	<5
	EE.UU(blancos)		
	India		
	Nueva zelanda		
	China		
	Alemania		
	Filipinas		
	Australia		
Israel			
Inglaterra			
Irlanda			
Costa Rica			
Japón			
Kaiser y cols.	Segovia	1993	8
<i>Mtnez. Capoccioni</i>	<i>Santiago de Compostela</i>	<i>2008</i>	<i>10,22</i>

II.1.2-. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES:

II.1.2.1-. EDAD:

Al igual que indican diversos autores (1, 3, 5, 9, 14-16, 71, 77 y 85), nuestros resultados son similares tanto en la edad media como la década de presentación; la edad media de presentación en nuestra serie, fue de 61,71 años con una desviación típica de 11,41 años; la década de presentación más frecuente en nuestra serie fue la séptima década; aunque algunos otros autores (10, 22, 86) señalan que la edad de presentación más frecuentes es la sexta década de la vida para esta enfermedad.

La edad avanzada ha sido señalada como un factor de riesgo en la etiología del cáncer de laringe (1, 4, 14-15, 74). Pudimos comprobar en nuestra investigación, que el 58% de los pacientes pertenecen al grupo de edad comprendido entre los 60 y 90 años. Esto podría deberse a que algunos factores como el tabaco o el alcohol actúan durante más tiempo cuanto mayor es el paciente.

II.1.2.2-. SEXO:

En nuestra serie el sexo masculino fue el se afectó en el 96% de los casos, estableciendo una relación hombre/mujer aproximada de 25:1, relación que es menor

en comparación con otros estudios epidemiológicos previos de nuestro Servicio (16), series nacionales (74), y mayor que en Europa (10) y America del sur (18, 85).

Este fenómeno podría estar relacionado con el mayor arraigo del varón de algunos hábitos tóxicos como el hábito tabáquico, la ingestión de alcohol y factores de riesgo profesionales.

II.1.2.3-. PROFESION:

El 23% de los pacientes estudiados eran marineros; los siguientes fueron labradores (19%) y los albañiles (15,18%); creemos que la mayor incidencia en estas profesiones se debe a la fuerte incidencia del tabaquismo y del alcoholismo de los que las ejercen, durante sus labores y fuera de ellos, además, de ser unas profesiones que se desenvuelven al aire libre, y están sometidos a cambios de temperaturas, generalmente frías, lo cual les produce estados inflamatorios crónicos de las vías aéreas superiores. A esto se añade el que estas profesiones sean muy frecuentes en nuestro medio; según el Instituto Gallego de Estadística (IGE) (70) en la clasificación de la población ocupada según la profesión para 1996, los trabajadores de la agricultura y de la pesca representan las profesiones con mayor número de personas (28.601 personas), seguido de los trabajadores de la construcción, industrias

manufactureras y minería (27.823 personas), en las comarcas que conforman el área sanitaria de Santiago de Compostela.

En un estudio multicéntrico realizado en el 2003 (35), donde se relacionaba la ocupación y el cáncer de laringe e hipofaringe en Francia, Italia, España y Suiza, se señala que los trabajadores relacionados a la construcción (albañiles, pintores, palistas), al igual que, canteros, trabajadores del metal, barberos, carpinteros, artesanos y carniceros, tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de laringe e hipofaringe. Otros estudios (1, 14, 36, 37 y 87) señalan que los pintores, mecánicos, transportista, soldadores, maquinistas, trabajadores de la goma y trabajadores que durante la realización de su labor, se encuentran expuestos al formaldehído y sustancias bencénicas, también tienen un riesgo más elevado de padecer esta patología; los que ejercen estas profesiones también se encuentran afectadas pero en menor porcentaje, según nuestro estudio.

Estas cifras se han invertido en comparación con los resultados previos de nuestro servicio (16), donde los labradores eran los más afectados, seguido de los marineros.

Debido a la inexistencia de otros estudios epidemiológicos realizados recientemente en España, se nos hace difícil establecer relaciones, con los resultados de otras comunidades.

II.1.2.4-. ENTORNO DEMOGRAFICO:

El 92% de los pacientes que conforman nuestra muestra pertenecen al área sanitaria de Santiago de Compostela y el 8% a áreas sanitarias vecinas, puesto que nuestro Servicio es centro de referencia para el tratamiento del cáncer de laringe.

Debido a la ubicación geográfica de nuestra área sanitaria, podemos establecer una relación de los pacientes según la ubicación topográfica del domicilio, dato que no ha cambiado en comparación al estudio previo en nuestro medio (16), evidenciando que el 64% de los mismos provenían de los ayuntamientos del interior y el 36% de ayuntamientos costeros.

Observamos, que el 82% de los pacientes proviene de áreas urbanas mientras que un 18% viven en áreas rurales, lo que nos reafirma lo descrito en la literatura, que es una patología más frecuente en el ámbito urbano (1, 14-15). En contraposición al estudio previo (16) en donde la procedencia rural era la más frecuentemente. Este fenómeno se debe a la migración de la población desde el campo a la ciudad, que se viene produciendo en las últimas décadas.

Observando en nuestra serie el origen de nuestros pacientes, el mayor número de pacientes con cáncer de laringe vivían en Santiago de Compostela (15,52%), la cual

pertenece a áreas del interior. Las poblaciones que la siguen con un número elevado de pacientes son las poblaciones costeras Ribeira, Noia y Porto Do Son con un porcentaje de pacientes de 6,7%, 4% y 3,5% respectivamente. Esto es debido, a que en éstas se concentra el mayor número de marineros de nuestra área sanitaria.

II.1.2.5-. PRESENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARACTER ONCOLOGICO:

Estudios realizados han encontrado un elevado riesgo para desarrollar carcinomas epidermoides de cabeza y cuello en los individuos con un pariente en primer grado que había tenido algún tipo de cáncer, siendo éste mayor sí este se localizaba en cabeza y el cuello (18).

En el 18% de los pacientes de nuestra muestra, había antecedentes familiares de carácter oncológico. El 94% de ellos presentaban antecedentes oncológicos de primer grado, y de estos, en el 18% había más de un familiar de primer grado; el 5% de segundo grado, y el 7% de tercer grado.

En un estudio realizado por Martínez y cols. sobre la epidemiología del cáncer de laringe en la provincia de Guadalajara (5) señala que el 5,8% de los pacientes de su serie tenían antecedentes familiares de fallecimiento de cáncer de laringe y sólo 11%

de otro tipo de cáncer. Nosotros vimos en nuestra serie que de los pacientes que presentaban antecedentes familiares oncológicos, en el 34% era de los órganos del sistema ORL, el 24,75% del aparato digestivo, el 23,76% del aparato pulmonar, el 13,86% de las glándulas mamarias, 8,91% del aparato urinario, el 4,9% del aparato reproductor femenino, el 3,9% del sistema nervioso central, el 3,9% enfermedad oncológica hematológica, el 0,99% carcinoma de piel. Por último, el 5,94% referían el fallecimiento de algún familiar por cáncer pero desconocían su localización.

II.1.2.1-. PRESENCIA DE ANTECEDENTES PERSONALES:

En un estudio realizado por Martínez-Berganza y cols. (94) se destaca la existencia de patologías previas en el 62,2% de los pacientes estudiados, sobre todo de los aparatos respiratorio y digestivo (49,82%). El 38,1% de los pacientes de nuestra serie presentaba otra patología distinta al cáncer de laringe y a otra neoplasia. Las más frecuentes fueron el EPOC y otras enfermedades pulmonares en 73,15% de ellos, cardiopatía 40,28%, patología gastroesofágica, como por ejemplo ulcus péptico o hernia de hiato, en 11,11%, hepatopatía en 7,41%, patología hematológica no tumoral en 1,85%, patología renal en el 1,39%, trasplante hepático en 1,39% y VIH en 0,93%. Hay que destacar que el 1,85% tenía antecedentes de papilomatosis laríngea ó laringitis crónica, que pueden considerarse lesiones preneoplásicas.

Como es de esperar hay una gran proporción de pacientes con enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías, patología gastroesofágica y hepatopatía (todas ellas ligadas al consumo de tabaco y/o alcohol), quedando en menor proporción las patologías renales, hematológicas y aquellas otras en las que el sistema inmunológico esta deprimido, como es el trasplante hepático y el VIH/SIDA.

En relación con la patología gastroesofágica, señalar también su relación con el cáncer de laringe como ha sido descrito (49, 50). Estas eran patologías diagnosticadas previamente a la aparición de la neoplasia laríngea. En cuanto a la aparición de neoplasias en los pacientes transplantados, en concordancia con otros autores (4, 12, 14, 15 y 48), nosotros creemos que la administración de medicación inmunosupresora, aumenta la susceptibilidad del paciente a padecer neoplasias.

II.1.2.1-. PRESENCIA DE OTRA NEOPLASIA:

En pacientes con cáncer de laringe, sobre todo en los fumadores, los segundos primarios tienen una mayor incidencia en el pulmón, por lo que a estos pacientes es obligado hacerse radiografías de tórax en las revisiones (92).

La actividad carcinogénica del tabaco y el alcohol no desaparece de forma inmediata tras el cese de su consumo. Diversos estudios que analizan el efecto de la

intensidad y duración del consumo de estos tóxicos previamente a la presentación del primer tumor. Estarían relacionados, de forma significativa con la aparición de múltiples tumores en las vías aerodigestivas y otros órganos (26, 88-95). El riesgo para desarrollar otras neoplasias en estos pacientes es el doble de aquellos que no consumen (95). En concordancia con otros autores, además del riesgo de evolución locorregional y visceral, los cánceres de las vías aéreo digestivas superiores, se asocian a menudo a los de otras localizaciones, sobre todo de los que se desarrollan en las mucosas expuestas a las mismas agresiones (60, 61).

En nuestra serie el 10,6% de los pacientes presentaban segundos tumores primarios. Esta cifra es similar a la de otras series (96-98). Estos órganos más afectados por otra neoplasia fueron los del área ORL (43,33%), los aparatos pulmonar (40%) y digestivo (8,33%). Nuestros resultados concuerdan con los de Alvarez y cols. (99) que encuentran en un 47% los que asientan en cabeza y cuello, y un 32% en pulmón. Sin embargo son diferentes a los de Gonzalez-Botas y cols. (98) y De Vergas y cols. (100) que encuentran una proporción mayor de segundos primarios en pulmón.

II.2. Discusión objetivo 2: Describir las características de la lesión neoplásica de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.

III.2.1-. LOCALIZACION TUMORAL:

Igual que otros autores de la literatura española (5, 16, 71-74, 83, 94, 98-101) e internacional (1, 6, 10, 11, 13-15, 85, 88), en lo que refiere a la localización anatómica del cáncer de laringe, la localización más frecuente de las neoplasias en nuestro estudio fue la región supraglótica (45,5%) seguida de la localización glótica (41,3%); el predominio de los tumores supraglóticos se ajusta a lo que ocurre en los países mediterráneos, como ya dijimos anteriormente

Otros autores, por el contrario, encuentran la localización glótica más frecuente (9, 21, 101, 102); hay que señalar que en nuestro Servicio Lechuga y cols. (104), en un estudio previo, reporta un incremento de la localización glótica en los últimos diez años, a diferencia del predominio de la localización supraglótica durante el periodo 1975-1994 señalada por Frade y cols. (16). En la tabla 2 podemos observar los resultados reportados por diferentes autores.

Tabla 2: Localización de la lesión laríngea por diferentes autores.

<i>Series españolas</i>			<i>Series internacionales</i>		
<i>Autor</i>	<i>Localidad</i>	<i>Localización</i>	<i>Autor</i>	<i>País</i>	<i>Localización</i>
Martínez y cols.	Guadalajara	Supraglótica	Rattiola y cols.	Finlandia	Glótica
Kaiser y cols.	Segovia	Supraglótica	Grénman y cols.	Finlandia	Glótica
Frade y cols.	Santiago	Supraglótica	Mäkitie y cols.	Finlandia	Glótica
Merino y cols.	Murcia	Supraglótica	Lefebvre y cols.	Francia	Supraglótica
Gonzalez-Bota y cols.	A Coruña	Supraglótica	Penj y cols.	Francia	Supraglótica
Lechuga y cols.	Santiago	Glótica	Trigg y cols.	EEUU	Supraglótica
Tamarit y cols.	Valencia	Glótica	Cloos y cols.	Holanda	Supraglótica
De Vergas y cols.	Madrid	Supraglótica	Kurtulmaz y cols.	Turquia	Supraglótica
Alvaréz Marcos y cols.	Asturias	Supraglótica	De Stefani y cols.	Uruguay	Supraglótica
Mtnez Alvaréz y cols.	Toledo	Supraglótica			
Dalmau Galofre y cols.	Valencia	Supraglótica			
Mtnez-Berganza y cols.	Zaragoza	Supraglótica			
Mtnez Capoccioni	Santiago	Supraglótica			

III.2.2-. HISTOLOGIA TUMORAL:

Son muchos los estudios (1-15, 18, 22) que avalan que el carcinoma epidermoide es el tipo histológico más frecuente entre las neoplasias laríngeas. Esta evidencia concuerda con nuestros resultados, puesto que el carcinoma epidermoide se presentó en el 93% de los casos.

III.2.3-. GRADO DE DIFERENCIACION TUMORAL:

Lefebvre y Chevalier (14), Licitra y cols. (15), De Vergas y cols. (100) y Dalmau y cols. (101), señalan que los grados de diferenciación más frecuentes son el bien y moderadamente diferenciado respectivamente; en nuestra serie y en concordancia con Martinez-Berganza y cols. (94), el carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado (51,2%) fue el más frecuente, seguido del bien diferenciado (33,2%).

III.2.4-. CLASIFICACION TNM Y ESTADIO TUMORAL:

Según la distribución T tumoral, al igual que las series publicadas por Merino y cols. (71), Chen y cols. (81) y Dalmau y cols. (101), en nuestro estudio obtuvimos que las neoplasias T3 (25.6%) eran las más frecuentes seguidas de las T4 (23,3%). Sin embargo Quer y cols. (105) encuentra que las neoplasias T1 (34%) son las más frecuentes seguidas de las T3 (27%).

Con respecto a la presencia de adenopatías cervicales metastásicas (N), al igual que diversos autores (71, 100-107) encontramos que los N0 (69,31%) eran más frecuentes; pero a diferencia de estos, que señalan los N1 como segundos en frecuencia, en nuestro estudio evidenciamos los N2 (10,6%) y luego los N1 (8%) y N3 (3,2%).

Solo 2,47% de los pacientes presentaron metástasis (M1) en el momento diagnóstico, siendo la localización pulmonar (78,52%) la más frecuente. Esta cifra la presentan en la literatura otros autores (7, 8).

En nuestra serie existe un predominio de los estadios IV y III, son similares a los resultados expuestos en otras series europeas (2, 10, 14, 16, 79) y suramericanas (108) en donde los estadios avanzados predominan sobre los iniciales.

En cuanto a la relación estadio tumoral y la ubicación de la lesión, cabe destacar que en nuestro estudio los tumores de la región glótica se diagnostican en estadios iniciales (0, I y II), en comparación con los supraglóticos que se diagnostican en estadios avanzados (III y IV). Estos datos coinciden con los de la mayoría de los autores que encuentran una alta proporción de diagnóstico en estadio temprano en el carcinoma glótico. Abarcan un rango entre el 44% y el 66%, Trigg y cols. (85) en USA el 44%, Nakayama y cols. en Japón (112) menciona el 48%, y en España Lechuga y cols. (104) con 66,6% y Quer y cols. (105) con 54%. Esto se debe a que el síntoma de inicio (la disfonía) más preocupante que lo inespecífico de la localización supraglótica (parestesia).

La mayoría de los autores (1, 10, 14, 15) coinciden en que se asocia el estadio 0, I y II con la región glótica y los estadios III y IV con la región supraglótica. Trigg y cols. (85) señala 66% de los tumores iniciales glóticos y 29% supraglóticos, y Ritoe y

cols. (113) señala 83,7% de los tumores iniciales eran glóticos y del 25,2% supraglóticos. En nuestro estudio evidenciamos la mayoría (57-91,6%) de los tumores en estadios iniciales en la región glótica y la mayoría (59,2-68,5%) de los tumores en estadio avanzado en la región supraglótica, lo que es similar a las cifras mencionadas.

Sí analizamos el estadio tumoral y la presencia de otra neoplasia, es llamativo que la mitad de los pacientes en estadio 0, presentaban otra lesión neoplásica; hecho que influye en el estudio de la supervivencia de estos pacientes.

Sí comparamos nuestro estudio con el que previamente se llevó a cabo en nuestro Servicio (16), encontramos concordancias y discrepancias que podemos exponer en los siguientes puntos:

- Con respecto a la clasificación T tumoral, al igual que en la presente serie los T3 eran los más frecuentes pero se ha producido un aumento de los T4, lo que ha llevado a los T2 y T1 a un tercer y cuarto lugar en frecuencia.
- Relacionando la clasificación N: los resultados no han variado en comparación con las dos muestras; los N0 eran los más frecuentes seguidos de los N2, N1 y N3 respectivamente.

- Según la clasificación M, actualmente hemos encontrado en el momento del diagnóstico 14 pacientes M1 en comparación a la serie anterior, que solo encontraron un solo paciente.
- En concordancia con el estudio previo, los estadios avanzados son los más frecuentes; los estadios tumorales más frecuentes en la serie anterior fue el estadio III seguido del estadio IV; en cambio, actualmente las neoplasias laríngeas se presentan más frecuentemente en estadio IV y estadio III.

II.3. Discusión objetivo 3: Conocer la sintomatología inicial de de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008.

III.3.1-. SINTOMATOLOGIA:

Como se ha descrito el síntoma de presentación más frecuente del cáncer de laringe es la disfonía (1, 14, 15). En nuestra serie se presentaba en el 63,2% de los casos. Hay que precisar que las alteraciones fonatorias son las más frecuentes, independientemente de donde asiente el tumor cuando vimos al paciente, ya sea en la glotis, supraglótis, u otra localización laríngea. Esto quiere decir, que se trataba de tumores evolucionados (cuando no asentaban en la glotis) y que el paciente, sin duda padeció síntomas previos, a los que no dio importancia. Nuestros datos son similares a los de otras series (10, 13-16, 55, 57, 58, 81), que oscilan entre el 55% y el 70%.

Los tumores supraglóticos no suelen producir síntomas precoces y es la extensión a la glotis lo que nos revela la existencia de tumor. Ello explica el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes presentaban un estadio tumoral avanzado al diagnóstico. En cuanto a los tumores glóticos, su precoz manifestación clínica (disfonía), como consecuencia de la alteración vibratoria de las cuerdas vocales, hace que el diagnóstico se produzca antes. Los tumores subglóticos son muy infrecuentes.

II.4. Discusión objetivo 4: Analizar el consumo de tabaco y/o alcohol en los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en la serie de tumores estudiada.

III.4.1-. HABITOS TOXICOS: HABITO TABAQUICO Y ALCOHOLICO

El consumo de tabaco y de alcohol, se consideran el mayor factor de riesgo para padecer cáncer de laringe. El efecto de estos dos factores sobre la mucosa de la laringe se ha considerado lesivo y fundamental en su etiología (2, 4, 7, 8). Diferentes estudios (1, 4, 11, 16, 17, 24, 25) han demostrado que existe un riesgo elevado para presentar cáncer de laringe en que consumen tabaco de forma moderada o severa, y que son bebedores de alcohol, especialmente sí se hace de manera excesivo.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que el consumo de tabaco reconocido como importante factor predisponente es alto. Hemos encontrado una elevada proporción de fumadores (80,42%). Esto es coherente con los datos de otros autores que encuentran una proporción de fumadores que oscila entre el 87 y el 97% (10, 13, 14, 16, 24, 25, 55, 80).

Hay que resaltar que el 50% de los pacientes fumadores consumían un consumo más de 20 cigarrillos al día. Esto es importante, ya que el riesgo de desarrollar cáncer de laringe presenta una relación directamente proporcional con la cantidad de tabaco consumido y la duración del hábito tabáquico (1, 4, 7, 8, 11, 16, 17, 23, 24, 80).

Como se ha observado (13-33), además del tabaco, el alcohol es un factor de primera importancia en el desarrollo del cáncer de laringe, sobre todo sí se asocia al primero.

Observamos que la tasa de consumo de alcohol en nuestro estudio era del 83,24%. Estas cifras coinciden con lo encontrado por otros, De Vergas y cols. (100) observa que el 85,5% de los pacientes estudiados eran bebedores, Quer y cols. (105) el 84%, Trigg y cols. (85) el 87%, Martínez-Alvarez y cols. (73) el 80%, y en menor porcentaje, Martínez-Berganza y cols. (93) el 69,8%, Martínez y Alvarez (5) el 66,1%, Tamarit y cols. (21) el 65%, Merino y cols. (71) el 60 %, Chen y cols. (81) el 56%, Morales y cols. (114) el 46% y Dalmau y cols. (101) el 33%.

Al igual que Martínez y Alvarez (5), Tamarit y cols. (21), De Vergas y cols. (100), Quer y cols. (105), Martínez-Alvarez y cols. (73), hemos evidenciado que curiosamente los pacientes con un consumo moderado de alcohol, fueron los más afectados.

Por tanto el alcohol constituye también un notable factor de riesgo para el cáncer de laringe, aunque su incidencia e impacto no son tan elevados como los del tabaco.

II.5. Discusión objetivo 5: Describir los resultados terapéuticos conseguidos y determinar la presencia de persistencia o recidiva tumoral, en la serie de tumores estudiada.

II.5.1. TRATAMIENTO REALIZADO:

El manejo correcto de los tumores laríngeos requiere una valoración adecuada de las ventajas e inconvenientes de las distintas opciones terapéuticas.

En la actualidad el médico tiene un amplio espectro de posibilidades quirúrgicas y no quirúrgicas para el manejo de estas neoplasias.

Como ya se ha señalado anteriormente, el tratamiento óptimo para la neoplasia de laringe se debe basar en las características del tumor y del paciente, el tratamiento debe individualizarse en el marco de la medicina basada en la evidencia, teniendo como objetivo la erradicación del tumor y la preservación del órgano y sus funciones (52-56).

Con estas consideraciones en mente, un equipo multidisciplinario quirúrgico de otorrinolaringólogos, oncólogos, radioterapeutas y patólogos, se reúnen todos los lunes en una Comisión de Neoplasias en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Santiago para valorar las posibles alternativas terapéuticas según cada caso.

En concordancia con diversos autores (72, 94, 103, 108, 109) y al igual que en el estudio epidemiológico realizado previamente por Frade y cols. (16) en nuestro servicio, la cirugía (77%) fue la opción terapéutica realizada con mayor frecuencia en los pacientes que componen sus series en estadios iniciales, puesto que nos permite la erradicación tumoral y proporciona la ventaja de preservar la función laríngea.

El tratamiento quirúrgico en los estadios iniciales, por medio de una cirugía endoscópica y realizando la resección tumoral con láser CO₂, como fue propuesto por Jacko y cols. (115) en 1972, y popularizó Zeitels y cols. (116), Steinert y cols. (117) y Eckel y cols. (118), entre otros (119-121), presenta como ventajas una recuperación rápida del paciente, conservación de las funciones laríngeas y ausencia de cicatrices cutáneas. Además los resultados oncológicos son comparables a los obtenidos con las técnicas de cirugía por vía externa y la tasa de control local es del orden del 95% (14, 15, 52).

En nuestra serie, al igual que Lefebvre y Chevalier (14), Licitra y cols. (15), Merino y cols. (72), Lyon y cols. (79), Spector y cols. (82), Nakayama y cols. (112), Martínez-Berganza y cols. (94) y Alvarez Vicent y Sacristán (122), hemos realizado el tratamiento quirúrgico en los estadios iniciales en el 91,2% y en estadios avanzados en el 76,5%.

La opción quirúrgica radical como la laringectomía total fue el procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia en los estadios avanzados (57,4%). Porcentaje menor que otros autores como Merino y cols. (72), que señala un 74%, Spector y cols. (82) un 92,7%, Lyon y cols. (79) un 75%, González-Botas y cols. (98) un 78,2%, Dalmau y cols. (101) un 73%, Lahoz Zamarro y cols. (106) un 80%, y Nakayama y cols. (112) 75%.

Posiblemente se debe esto al elevado número de pacientes que acuden a nuestra consulta con la neoplasia en estadios avanzados y las repercusiones que está tiene en el estado general del paciente.

El vaciamiento ganglionar cervical es el mejor tratamiento cuando existen adenopatías palpables en el tratamiento del cáncer de laringe.

Como se mencionó anteriormente el tratamiento del tumor primario sólo resuelve una parte del problema ya que la otra parte lo constituyen las adenopatías cervicales metastásicas. Ante adenopatías claramente metastátizadas el tratamiento sistemático será el vaciamiento ganglionar cervical, funcional o radical, dependiendo de las características clínicas de los ganglios.

Uno de los mayores dilemas en el tratamiento de los pacientes con un carcinoma laríngeo es el manejo de los de los casos N0. Algunos autores (58-63) señalan que un

número importante de pacientes N0 clínico tienen invasión metastásica linfonodal o micrometástasis en el momento de la cirugía, y que no tratar estos pacientes disminuirá sus posibilidades de supervivencia.

En la experiencia de nuestro Servicio, como señala Soto y cols. (64) y al igual que otros autores (65-67), no realizamos vaciamentos “profilácticos” en los pacientes N0; ya que sólo entre el 18 y 20% de los casos están metastatizados histológicamente, por lo que se hacen alrededor de un 80% de vaciamentos superfluos. Además en aquellos casos en que no se realizó vaciamiento, sí luego aparecen clínicamente adenopatías metastásicas, el pronóstico vital no empeora siempre que se trate en el primer estadio.

Se realizó vaciamiento ganglionar cervical en el 24,9% de los pacientes, un porcentaje mucho menor que lo descrito por otros autores. Merino y cols. (72) señala que ha realizado vaciamiento ganglionar cervical en el 89,5% de los pacientes que componen su serie; Martínez-Berganza y cols. (94) en el 71,51%, Dalmau y cols. (101) en el 57,5%, y Pinilla y cols. (123) en el 31,4% de los casos. En nuestra serie el 30,7% de los pacientes presentaba adenopatías cervicales metastásicas.

Merino y cols. (72), Martínez-Berganza y cols. (94) y Dalmau y cols. (101) realizan el vaciamiento ganglionar funcional unilateral en una proporción de 27-77%, y el vaciamiento ganglionar cervical radical unilateral en un 8-23% de los casos.

Nosotros realizamos el vaciamiento ganglionar cervical radical unilateral en el 62% y el vaciamiento ganglionar funcional unilateral en el 23%.

Siguiendo la evolución de la enfermedad el 3,2% de los pacientes presentó persistencia tumoral y 13,2% recidiva con una media de presentación de 19 meses. Es un porcentaje menor que lo señalado por otros; Merino y cols. (72) evidencia recidiva tumoral en el 22% de los pacientes, González-Botas y cols. (98) en 45% con una media de 36 meses y Lahoz Zamarro y cols. (106) en el 37% con una media de presentación de 12 meses. Diversos autores (14, 15, 71, 81, 97, 101, 103) encuentran las recidivas locales se presentan con mayor frecuencia en una proporción del 12-32% y las regionales en 9-29%. Nosotros hemos evidenciado recidivas locales en un 29% y las regionales en un 22,6%.

La verdadera incidencia de las metástasis regionales no está clara. Es cierto que progresivamente han ido en aumento conforme se han conseguido mejores supervivencias. Frade y cols. (16) evidencia un paciente con metástasis en el momento del diagnóstico y el órgano afectado era el pulmón. En cambio, actualmente encontramos el 13,3% (10 pacientes) y el pulmón es el órgano frecuentemente afectado al igual que lo descrito por otros autores (1, 4, 15). Merino y cols. (72) encuentra el 3,1%, Spector y cols. (82) evidencia el 10%, Lahoz Zamarro y cols. (106) un 35%, Alvi y cols. (124) un 69% y Talmi y cols. (125) un 35,7%.

II.6. Discusión objetivo 6: Analizar el estado actual y conocer la probabilidad de supervivencia global de los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el periodo de 1995 a 2008; según la edad, sexo, localización tumoral primaria, TNM y estadio de la lesión de laringe, hábitos tóxicos y tratamiento realizado.

II.6.1. ESTADO ACTUAL:

En nuestra serie evidenciamos que el 49,7% de los pacientes se encuentran vivos y 49,7% fallecieron. De estos el 36,3% por deterioro del estado general debido a la neoplasia laríngea, siendo está la primera causa de mortalidad en nuestros pacientes; y 13,4% por otra causa, siendo la presencia de otra neoplasia la segunda causa de mortalidad. Datos similares observa Merino y cols. (72), Lyon y cols. (79), Spector y cols. (82) y Trigg y cols. (85).

Martínez-Berganza y cols. (94) encuentra 53,49% de fallecidos debidos a la neoplasia laríngea, siendo las metástasis pulmonares la segunda causa de muerte. Por otras enfermedades reporta un 11% siendo las complicaciones postoperatorias la causa más frecuente. Gonzalez-Botas y cols. (98) observa un 64,7% de fallecimientos debidos a la neoplasia laríngea.

II.6.2. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA:

Uno de los propósitos de este estudio es observar la incidencia de los factores pronóstico que influyen en la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe en nuestra área sanitaria.

Mediante este tipo de análisis podemos conocer cuando se asocia las características del paciente y de la neoplasia laríngea (variables), con la muerte (evento) evitando que los resultados se malinterpreten, al sustraer el efecto de las otras variables incluidas en el modelo de supervivencia; de este modo se establece el peso específico de cada variable de forma independiente con respecto a las otras. Dentro del modelo se incluyeron aquellas variables que era lógico, a priori, que pudieran influir en los resultados. Así se incluyeron la edad, sexo, localización tumoral, clasificación TNM de la lesión, estadio tumoral en el momento del diagnóstico y el tratamiento realizado, por ser factores determinantes en la supervivencia de los pacientes con cáncer (125).

La supervivencia en el cáncer de laringe ha ido en aumento como lo afirman Shah (4), Piccirillo (77) Spector y cols. (82) y Sessions y cols. (127), debido al avance de las técnicas terapéuticas que han permitido seguir con el objetivo de erradicar el

tumor o mantener el control local de la neoplasia, favorecer la calidad de vida y además, cuando es posible, preservar el órgano y sus funciones.

Dicho esto, en lo relativo a la probabilidad acumulada de supervivencia global, en nuestro estudio obtenemos una supervivencia al año de 78,3%, a los 3 años del 60%, a los 5 años de 50%, a los 7 años de 44,3% y de 36,9% a los 10 años ($p=0$; IC 95% 53-84).

Estos resultados son similares a los obtenidos por Okamoto y cols. (128), que evidencian que la supervivencia neta a los 5 años es del 50% y a los 10 años del 31%; Lyon y cols. (79) para los estadios avanzados del carcinoma de laringe describe una supervivencia global del 58% a los 2 años, 47% a los 3 años y 39% a los 5 años; Chen y cols. (81) encuentra 37% de supervivencia global a los 5 años; para Gonzalez-Botas y cols. (98) la supervivencia global es del 87,6% a los 3 años, 83,7% a los 5 años y del 67,5% a los 10 años; y Hall y cols. (129) señalan una supervivencia total a 3 años del 53% y a 5 años del 41%.

En definitiva, al igual que observan otros autores (4, 77, 82, 124) encontramos que la supervivencia global es elevada. Es posible que la valoración individualizada de cada caso por la Comisión de Neoplasias, tenga que ver con el incremento de la supervivencia global.

Por edad, hay una mayor supervivencia a medida que el paciente es más joven, debido a que presentaban neoplasias laríngeas en estadios iniciales. Analizando la edad por años mediante el modelo estadístico de regresión de Cox, se alcanzan valores estadísticamente significativos con una $p < 0.00005$, reportando un aumento del riesgo de mortalidad de 1,02 veces más por cada año. Obtuvimos que los grupos de edad menores a 40 años tienen mayor probabilidad acumulada de supervivencia de que el resto.

Para Shah (4), Cattaruzza y cols. (11), Lefebvre y Chevalier (14), Licitra y cols. (15), Leon y Quer (74), Sabin y cols. (80), Chen y cols. (81), Spector y cols. (82), Cojocariu y cols. (130) y Stephen y cols. (131) la edad es un factor pronóstico y predictivo en la supervivencia del cáncer de laringe. Coinciden que a menor edad mayor es la supervivencia. Tienen un mayor índice supervivencia los pacientes menores de 50 años que el resto de los grupos de edad. Sin embargo Sarini y cols. (132) y Pytyna y cols. (133), no observan diferencias significativas entre las diferentes edades.

Según el sexo, al igual que Piccirillo (77) y Kokoska y cols. (134) no encontramos diferencias estadísticamente significativas que afecten la supervivencia según esta variable. Sin embargo Lohynska y cols. (135) engloba al sexo femenino en el grupo de riesgo en el tratamiento del cáncer de laringe.

La presencia de antecedentes familiares oncológicos es un factor determinante en la probabilidad acumulada de supervivencia en nuestros pacientes con cáncer de laringe. Sufren una mortalidad mayor aquellos que tienen una susceptibilidad genética oncológica. También ha sido visto como factor de riesgo por Shah (4), Cattaruzza y cols. (11), Lefebvre y Chevalier (14), Licitra y cols. (15), pero no como un factor determinante en la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe.

En cambio, al realizar el análisis de probabilidad acumulada de supervivencia según la presencia de otras neoplasias no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, y llama la atención que la segunda causa de mortalidad en nuestra serie sea el deterioro general debido a otra neoplasia; al contrario de Piccirillo (77), Sabin y cols. (80) y Spector y cols. (82) que encuentran una menor supervivencia en los que se presentan otros tumores malignos.

Por localización, hemos encontrado una mayor supervivencia en los tumores glóticos que en el resto, al igual que Raitiola y cols. (9), Chen y cols. (81), Nakayama y cols. (112), Arnold y cols. (136).

Según la clasificación TNM encontramos:

- Diferencias estadísticamente significativas en la categoría T tumoral como factor determinante en la probabilidad de supervivencia, al igual que otros autores como Raittiola y cols. (9), Piccirillo (77), Chen y cols. (81), Paleri y cols. (137). Cuanto más avanzado es el T tumoral mayor es la mortalidad, si exceptuamos a los Tis que tienen una mortalidad mayor que los T1, esto se debe a que el 50% de los pacientes presentaban otras neoplasias.
- Según la presencia de adenopatías cervicales metastásicas (N tumoral) evidenciamos diferencias estadísticamente significativas, porque a medida que es mayor el N tumoral, menor es la supervivencia. Esto coincide con lo descrito por Shah (4), Lefebvre y Chevalier (14), Licitra y cols. (15), Piccirillo (77), Chen y cols. (81), Lahoz Zamarro y cols. (106), Cojocariu y cols. (130) y Paleri y cols. (137).

Con respecto a la probabilidad acumulada de supervivencia según el estadio de la neoplasia laríngea al igual que Piccirillo (77), Lyon y cols. (79), Sabin y cols. (80), Spector y cols. (82), Paleri y cols. (137) y Chen y cols. (138), encontramos que el estadio tumoral es un factor determinante en la supervivencia. A mayor estadio tumoral mayor es la mortalidad. En los estadios avanzados tenemos una

supervivencia a los 3 y 5 años, menor a las publicadas por Lyon y cols. (79) y Spector y cols. (82).

Al analizar los hábitos tóxicos como factores determinantes de la supervivencia de los pacientes que componen nuestra serie, encontramos al igual que Martínez-Berganza y cols. (94) que:

- Los fumadores moderados y severos tienen mayor mortalidad. Como se ha señalado anteriormente el consumo de tabaco es un factor de riesgo archiconocido para el desarrollo del cáncer de laringe pero no se ha relacionado como factor pronóstico de la enfermedad.
- De igual forma sucede con el consumo de alcohol, que es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de laringe. Sin embargo encontramos que los pacientes con un consumo de alcohol leve tienen mayor mortalidad que los bebedores más importantes, y es debido a que los bebedores leves representan el 43% de los fumadores.
- Al estudiar la probabilidad acumulada de supervivencia según el consumo de alcohol y tabaco no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

El tratamiento quirúrgico obtuvo mayor índice de supervivencia según nuestro análisis de probabilidad. Nuestros datos coinciden con los de Lyon y cols. (79).

Al igual que Chen y cols. (138) que señala que la supervivencia en los carcinomas de laringe avanzados aumenta en aquellos pacientes tratados con cirugía radical (laringectomía total) combinada con quimioterapia y radioterapia o con radioterapia sola, hemos encontrado en el análisis de la probabilidad de supervivencia en las opciones terapéuticas de los estadios avanzados diferencias estadísticamente significativas, sin la cirugía combinada con quimioterapia y la cirugía sola tienen mayor supervivencia.

Al igual que Chen y cols. (81) y Spector y cols. (82), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las modalidades de tratamiento en los estadios avanzados. En cambio Nakayama y cols. (112) encuentra unas tasas de supervivencia mayor en los estadios avanzados cuando se realiza una cirugía funcional limitada en comparación a cuando se realiza una cirugía radical como la laringectomía total.

III-. PERFIL DEL PACIENTE CON UNA NEOPLASIA DE LARINGE:

El paciente típico con cáncer de laringe que vive en el área sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago es un varón con una edad comprendida entre los 50 y 70 años.

Estos pacientes generalmente son marineros, labradores o albañiles que viven en un ámbito urbano.

Son fumadores, con un hábito de consumo de tabaco de moderado a severo; al mismo tiempo son pacientes que consumen alcohol de forma moderada a severa.

Sufren enfermedades concomitantes, que como es de esperar en la mayoría de los casos están relacionadas con el tabaquismo y el alcohol. Dicho esto, es importante resaltar que la enfermedad concomitante más frecuente entre estos es la EPOC.

Generalmente acuden a nuestra consulta con una neoplasia laríngea en estadio avanzado, que viene determinado tanto por el tamaño tumoral como por la presencia de adenopatías cervicales metastásicas.

Siendo la disfonía el síntoma que más preocupa a los pacientes, es el que los hace consultar al médico más frecuentemente.

El pronóstico de nuestros pacientes va estar determinado por:

- La edad que presenten al momento diagnóstico.
- 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.
- La modalidad de tratamiento realizada.

IV-. LIMITACIONES:

Lo ideal, en este tipo de trabajos es realizarlos de forma prospectiva contando con cuestionarios confeccionados y cumplimentados previamente “in situ”.

Debemos hacer hincapié en que nuestro estudio es retrospectivo, lo que significa que presenta todas las limitaciones que implican estos diseños. Hemos encontrado serias dificultades en hallar las historias de los pacientes, debido a la falta de informatización de los datos. Las historias presentaban información muy heterogénea debiendo el investigador buscar datos en otras historias, realizar llamadas a familiares de los pacientes ó en algunos realizar el estadio del tumor con los informes reportados por el Servicio de Anatomía patológica y la historia clínica otorrinolaringológica.

No obstante, a pesar de esto, los estudios retrospectivos tienen un gran valor. Primero porque se pueden sacar conclusiones de una gran cantidad de material acumulado. Por otra parte, porque los fallos de recogida de datos, pueden servir para corregirlos en los siguientes revisiones.

Conclusiones

Conclusiones

Conclusiones

PRIMERA: La tasa de incidencia anual de cáncer de laringe en nuestra área sanitaria es de 10.22 casos por 100.000 habitantes.

SEGUNDA: La mayoría de los pacientes con neoplasias de laringe, que actualmente acuden a nuestro Servicio, se encuentran en estadios avanzados.

TERCERA: Por orden de frecuencia, la localización primitiva en el cáncer de laringe es supraglótica seguido de la localización glótica.

CUARTA: En más del 80% de los casos de cáncer de laringe se producen en los fumadores y bebedores.

QUINTA: La supervivencia de nuestros pacientes va estar determinado por:

La edad que presenten al momento diagnóstico.

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.

La modalidad de tratamiento realizada.

Bibliografía

Bibliografía

- 1-. Barnes L., Tse Y., Hunt J., Brandwein-Gensler M., Urken M., Slootweg P., Gale N., Cardesa A., Zidar N., Boffetta P.. Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea. En: Barnes, L., Eveson, J.W., Reichart, P., Sidransky, D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours. 2005. Páginas 109-162.
- 2-. Cancer fact and figures (en línea; citado 10 Feb 2007). American Cancer Society;2006: <http://www.cancer.org/downloads/SIT/CAFF2006PWSecured.pdf>.
- 3-. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, J Clin Pathol 2000;53:164 doi:10.1136/jcp.53.2.164-a.
- 4-. Shah J. Laringe y tráquea. En: Cirugía y oncología de cabeza y cuello. 3ª edición 2004, pp 268-269.
- 5-. Martínez O.F., Álvarez F. Epidemiología del cáncer de laringe en la provincia de Guadalajara. ORL-DIPS. 2002;29:172-9.
- 6-. Penj J., Menegoz F., Lesech J.M., Remontet L., Grosclaude P., Buemi A., et al. Larynx cancer in France : descriptive epidemiology and incidence estimation. Bull Cancer. 2004 (91)363-8.
- 7-. Situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Año 2005. <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
- 8-. Gallus S., Bosetti C., Franceschi S., Levi F., Negri E., La Vecchia C. Laryngeal cancer in women: Tobacco, alcohol, nutritional and hormonal factors. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2003;12:514-7.

- 9-. Raitiola H., Pukander J., Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta Otolaryngol Stockh.* 1999; 119:847-51.
- 10-. Kurtulmaz S., Erkal H., Serin M., Elhan A., Cakmak A. Squamous cell carcinomas of the head and neck: descriptive analysis of 1293 cases. *J Laryngol Otol.* 1997;111:531-5.
- 11-. Cattaruzza M.S., Maisonneuve P., Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *Oral Oncol Eur J Cancer.* 1996;32B:293-305.
- 12-. Prades J. Cáncer de laringe. Factores etiológicos y oncogenes. *ORL-DIPS* 2004;31(1):14-32
- 13-. De Stefani E., Boffetta P., Deneo-Pellegrini H., Brennan P., Correa P., Oreggia F., Ronco A., Mendilaharsu M. Supraglottic and glottic carcinomas: epidemiologically distinct entities?. *Int J Cancer.* 2004 Dec 20;112(6):1065-71.
- 14-. Lefebvre F., Chevalier D. *Cancers du larynx.* EMC (Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-710-A-10, 2005.
- 15-. Licitra L., Bernier J., Grandi C., Locati D., Merlano E., Gatta D., Lefebvre F. Cancer of the larynx. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003 (47);65-80.
- 16-. Frade González C., Soto A., Del Río M., Vélez M., Labella T., Epidemiología del cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaringológica Gallega,* 1994: (2); 9-12.
- 17-. Hoffman H., Porter K, Karnell L., Cooper J., Weber R., Langer C., Ang K., Gay G., Stewart A., Robinson R. Laryngeal cancer in the United States: changes in

demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope*. 2006 Sep;116(9 Pt 2 Suppl 111):1-13.

18-. Wünsch Filho V. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Medical J*. 122(5) 2004. 188-94.

19-. Schlade-Bartusiak K., Stembalska A., Ramsey D. Significant involvement of chromosome 13q deletions in progression of larynx cancer, detected by comparative genomic hybridization *J Appl Genet*. 2005;46(4):407-13.

20-. Lee YC, Marron M, Benhamou S, Bouchardy C, Ahrens W, Pohlman H, Laggiou P, Trichopoulos D, Agudo A, Castellsague X, Bencko V, Holcatova I, Kjaerheim K, Merletti F, Richiardi L, Macfarlane GJ, Macfarlane TV, Talamini R, Barzan L, Canova C, Simonato L, Conway DI, McKinney PA, Lowry RJ, Sneddon L, Znaor A, Healy CM, McCartan BE, Brennan P, Hashibe M. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Dec;18(12):3353-61.

21-. Tamarit J., Carrasco M. Carcinomas supraglóticos y glóticos. Estudio de la incidencia en los últimos 31 años. *Acta Otorrinolaringol Esp*. Dec;58(10) 2007:449-53.

22-. Maier H., Tiisch M. Epidemiology of laryngeal cancer. Results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol Stockh*. 1997;527:160-4.

23-. Bosetti G., Gallus S., Franceschi S., Levi F., Bertuzzi M., Negri E. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. *Br J Cancer*. 2002;87:516-8.

- 24-. Lowry S. Alcoholism in cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1975;85:1275-8.
- 25-. Altieri A., Garavello W., Bosetti C., Gallus S., La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol.* 2005 Nov;41(10):956-65.
- 26-. Saffiotti U., Kaufman D. Carcinogenesis of laryngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 1975;85(3):454-67.
- 27-. La Vecchia C., Zhang Z., Altieri A. Alcohol and laryngeal cancer: an update. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17(2):116-24.
- 28-. Flanders D., Rothman S. Interaction of alcohol and tobacco in laryngeal cancer. *Am J Epidemiol* 1982;115:371-924.
- 29-. Hashibe M., Boffetta P., Zaridze D., Shangina O., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Fabiánová E., Rudnai P., Brennan P. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol.* 2007 Apr 1;165(7):814-20. Epub 2007 Jan.
- 30-. Talamini R., Bosetti C., La Vecchia C., Dal Maso L., Levi F., Bidoli E., Negri E., Pasche C., Vaccarella S., Barzan L., Franceschi S. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2002;13(10):957-64.
- 31-. Severi G., Plesko I., Robertson C., Obsitnikova A., Boyle P. Larynx cancer in Slovakia and the role of anatomical subsites. *Oral Oncol.* 1999 Nov;35(6):564-70.
- 32-. Bofetta P., Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiol* 1990;1:342-8.

- 33-. Lieber C., Garro A., Leo M., Mak K., Worner T. Alcohol and cancer. *Hepatology* 1986;6:1005-19.
- 34-. Lee L., Cheng A., Fang T. High incidence of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan. *Laryngoscope*. 2008;118(1):50-5.
- 35-. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, Estève J, Pisani P, Crosignani P, Raymond L, Zubiri L, Del Moral A, Lehmann W, Donato F, Terracini B, Tuyns A, Merletti F. Occupation and larynx and hypopharynx cancer paolo boffetta: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Cancer Causes and Control*. 2003(14): 203-212.
- 36-. Paquerette G., Leclerc A., et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation: results of case-control study. *Occupational and Environmental Medicine* 1997; 54: 477-82.
- 37-. Laforest L., Luce D. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dust: a case-control study in France. *Occup Environ Med* 2000; 57:767-73.
- 38-. Toral I., Ciliv G., Gursel B., Ozdem C. Androgen receptors in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990;247:244-6.
- 39-. Mattox E., Von Hoff D., McGuire L. Androgen receptors and antiandrogen therapy for laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1984;110:721-4.
- 40-. Estève J., Riboli E., Péquignot G., Terracini B., Merletti F., Crosignani P., Ascunce N., Zubiri L., Blanchet F., Raymond L., Repetto F., Tuyns A. Diet and

cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe. *Cancer Causes Control* 1996;7(2):240-52.

41-. Riboli E., Kaaks R., Esteve J. Nutrition and laryngeal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 147–156.

42-. De Stefani E., Deneo-Pellegrini H., Boffetta P., Ronco A., Aune D., Acosta G., Mendilaharsu M., Brennan P., Ferro G. Dietary patterns and risk of bladder cancer: a factor analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 2008 Jul.

43-. Pelucchi C., Talamini R., Levi F. Fibre intake and laryngeal cancer risk. *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):162-7.

44-. Garavello W., Rossi M. Flavonoids and laryngeal cancer risk in Italy. *Ann Oncol*. 2007 Jun;18(6):1104-9.

45-. Oreggia F., De Stefani E., Boffetta P., Brennan P., Pellegrini H., Ronco A. Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 2001;37:141-5.

46-. Bidoli E., Bosetti C., La Vecchia C., Levi F., Parpinel M., Talamini R., Negri E., Maso L., Franceschi S. Micronutrients and laryngeal cancer risk in Italy and Switzerland: a case control study. *Cancer Causes Control* 2003;14:477-84.

47-. Bosetti C., La Vecchia C., Talamini R., Negri E., Levi F., Dal Maso L., Franceschi S. Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer* 2002;100:355-60.

- 48-. Esteban F., Ruiz-Cabello F., Concha A., Perez-Ayala M., Delgado M., Garrido F. Relationship of 4F2 antigen with local growth and metastatic potencial of squamous cell caqrcinoma of the larynx. *Cancer* 1990;66:1493-8.
- 49-. Qadeer M., Colabianchi N., Is GERD a risk factor for laryngeal cancer?. *Laryngoscope*. 2005 Jul;115(7).
- 50-.Vaezi M., Qadeer M., Lopez R., Colabianchi N. Laryngeal cancer and gastroesophageal reflux disease: a case-control study. *Am J Med*. 2006 Sep;119(9):768-76.
- 51-. Chevalier D., Dubrulle F., Vilette B. Anatomie descriptive, endoscopique et radioloque du larynx. EMC (Elsevier SAS, Paris) Oto-Rhino-laryngologie. E 20-630-A-10,2001, 14p.
- 52-. Pfister D., Laurie S., Weinstein G., Mendenhall W., Adelstein D., Ang K., Clayman G., Fisher S., Forastiere A., Harrison L., Lefebvre J., Leupold N., List M., O'Malley B., Patel S., Posner M., Schwartz M., Wolf G.. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 24. Number 22. August 2006. 3693-3704.
- 53-. Babin E., Lemarchand V., Como F., Edy E. Laryngites chroniques de l'adulte. EMC (Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-645-C-10, 2006.
- 54-. Moore B., Holsinger F., Diaz E., Weber R.. Organ-preservation laryngeal surgery in the era of chemoradiation. *Curr Probl Cancer*. 2005 Jul-Aug;29(4):169-79.

- 55-. Forastiere A., Goepfert H., Maor M., Pajak T., Weber R., Morrison W., Glisson B., Trotti A., Ridge J., Chao C., Peters G., Lee D., Leaf A., Ensley J., Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov 27;349(22):2091-8.
- 56-. Hernández Rubiño A., De la Plata Sánchez C., Sierra Galera G. Indicaciones y planificación del tratamiento. Protocolos de preservación de órgano con quimio-radioterapia. Cirugía radical y parcial de los tumores malignos. Cirugía láser. Capítulo 114. Libro Virtual SEORL. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz Fecha de publicación: 04/04/2007.
- 57-. Bernal-Sprekelsen M, Dazert S, Sudhoff H, Blanch JL, Vilaseca I. Complications of transoral laser surgery for malignant tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngorhinootologie*, 2009 Jan; 88(1):28-34.
- 58-. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE y col. Disección del cuello en el cáncer laríngeo. *J Am Col Surg*, 2008; 207(4):587-593.
- 59-. Rodrigo J.P., Cabanillas R., Franco V., Suárez C.: Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of the N0 neck in T1-T2 unilateral supraglottic cancer. *Head Neck Cancer* 2006.28. 534-539.
- 60-. Fiorella R., Di Nicola V., Fiorella M.L., Russo C.: “Conditional” neck dissection in management of laryngeal carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006. 26. 356-359.

- 61-. Avalos E., Beltran M., Martin A., Perez-Requena J., Porras E., Cordoba J., Carrillo F. Factores de predicción de la invasión ganglionar en el carcinoma de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1998 Aug-Sep;49(6):452-4.
- 62-. Martin Villares C, Poch Broto J, Ortega Medina L, Iglesias Moreno MC, Gonzalez Gimeno MJ. Vaciamiento electivo en cáncer de laringe *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51(5):413-418.
- 63-. Amoros Sebastián L., Carrasco LLatas M., López Molla C., Plá Mocholi A., Ferrer Ramírez M., Estelles Ferriol J., López Martínez R. Tratamiento del cuello N0 en el cáncer supraglótico. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54: 577-583.
- 64-. Soto Varela A., Frade Gonzalez C., Del Rio Valeiras M., Valez Regueiro M., Labella Caballero T. Efficacy of prophylactic elective neck dissection in the treatment of cancer of the larynx. *Revue de laryngologie otologie rhinologie.* 1996 (117). Issue 1 Pg. 41-5.
- 65-. Çağlı S., Yüce I., Yiğitbaşı O.G., Güney E.: Is routine bilateral neck dissection absolutely necessary in the management of N0 neck in patients with supraglottic carcinoma?. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264. 1453-1457.2007; 26. 66-. Rodrigo J.P., Suárez C., Silver C.E., et al: Transoral laser surgery for supraglottic cancer. *Head Neck* 30. 658-666.2008.
- 67-. León X., Juan J., Costey M., Orús C., Venegas M., Quer M. Vaciamientos selectivos en pacientes con metástasis ganglionares clínicas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55:73-80.

- 68-. Shanmugaratnam K., Sobin L. The World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Upper Respiratory Tract and ear: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1993, (71). 2689-2697.
- 69-. Información referente a la población de referencia según los datos del SERGAS(http://www.sergas.es/TSInternet/ConsultaDistXeograficaHosp.servlet?integrado=S&opcion=0&codHosp=150200&nome_hosp=COMPLEXO+HOSPITALARIO+UNIVERSITARIO+DE+SANTIAGO).
- 70-. Información referente a la población ocupada según la profesión (Año 1996), según el Instituto Gallego de Estadística (IGE). (<http://www.ige.eu/igebdt/selector.jsp?COD=224>).
- 71-. Merino E, Hellín D, Girona JC, Arregui M, Jiménez-Cervantes J. Cancer de laringe en Murcia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1994. Jan-Feb;45(1):37-40.
- 72-. Merino E, Hellín D, Rosique M, Amorós LM, Jiménez-Cervantes J. Cáncer de laringe en Murcia (y II). *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1994 Mar-Apr;45(2):93-7.
- 73-. Martínez Alvarez A, Rodríguez Francos MI, Jiménez Antolín J, Menéndez Loras LM, Sánchez Carrión S, Galán Morales J, Galdeano Granda E. Epidemiología y manifestaciones clínicas de los tumores de laringe tratados en el Hospital Virgen de la Salud de Toledo, España. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1996 Mar-Apr;47(2):139-43.
- 74-. Leon X, Quer M, Agudelo D. Influence of age on laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107(2):164-9.
- 75-. Raitiola HS, Pukander JS. Changing trends in the incidence of laryngeal cancer. *Acta Oncol*. 1997;36(1):33-6.

- 76-. Bogado ME, Araya FS, Alonso FT. Análisis de la mortalidad por cáncer laríngeo en Chile (1990-2004). *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007 Oct;58(8):336-40.
- 77-. Piccirillo JF., Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000 Apr;110(4):593-602.
- 78-. Morales Suárez-Varela MM, Llopis González A, Moreno Guillem E, Martínez Selva MI, Vitoria Miñana I, Gisbert V. Hábitos tóxicos en relación con el cáncer de laringe. *Otorrinolaringol Esp.* 1997 Jan-Feb;48(1):45-50.
- 79-. Lyon Gleich LL, Collins CM, Gartside PS, Gluckman JL, Barrett WL, Wilson KM, Biddinger PW, Redmond KP. Therapeutic decision making in stages III and IV head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Jan;129(1):26-35.
- 80-. Sabin SL, Rosenfeld RM, Sundaram K, Har-el G, Lucente FE. The impact of comorbidity and age on survival with laryngeal cancer. *Ear Nose Throat J.* 1999 Aug;78(8):578, 581-4.
- 81-. Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck.* 2001 Jul;23(7):566-72.
- 82-. Spector GJ, Sessions DG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of stage IV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope.* 2004 Aug;114(8):1438-46.
- 83-. Kaiser C, Riva B, Fernández-Quintana G. Incidencia del cáncer de laringe en Segovia (1975-1991). *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1994 Mar-Apr;45(2):99-102.

- 84-. Mendenhall WM, Mancuso AA, Hinerman RW, Malyapa RS, Werning JW, Amdur RJ, Villaret DB. Multidisciplinary management of laryngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2 Suppl):S12-4.
- 85-. Trigg DJ, Lait M, Wenig BL. Influence of tobacco and alcohol on the stage of laryngeal cancer at diagnosis. *Laryngoscope.* 2000 Mar;110(3 Pt 1):408-11.
- 86-. Bogado ME, Araya FS, Alonso FT. Analysis of mortality due to laryngeal cancer in Chile (1994-2004). *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007 Oct;58(8):336-40.
- 87-. Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, Estève J, Belletti I, Raymond L, Troschel L, Pisani P, Zubiri L, Ascunce N, Gubéran E, Tuyns A, Terracini B, Merletti F; Milan JEM Working Group. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control.* 2004 May;15(4):429-30.
- 88-. Cloos J., Braakhuis B.J., Steen I., Copper M.P., de Vries N., Nauta J.J. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors *Int. J. Cancer* 1994 ; 56 : 816-889.
- 89-. Schantz S.P., Spitz M.R., Hsu T.C. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic risk of multiple primary malignancies *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82 : 1773-1775.
- 90-. Day GL, Blot WJ, Shore RE, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Liff JM, Preston-Martin S, Sarkar S, Schoenberg JB. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Jan 19;86(2):131-7.

- 91-. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope*. 1998 Feb;108(2):250-6.
- 92-. Lin K, Snehal GP, Chu PY, Matsuo JM, Singh B, Wong RJ, et al. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck* 2005;27: 1042-1048.
- 93-. León X, Venegas MD, Orús C, López M, García J, Quer M. Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study. *Cancer Causes Control*. Volume 20, Number 5 / julio de 2009.
- 94-. 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 Apr;49(3):206-10.
- 95-. León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 1999 May;21(3):204-10.
- 96-. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, Fu KK. Treatment results and prognostic factors of advanced T3--4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1172-80.
- 97-. Fisher SG, Gao X, Mohideen N, et al. Impact of radiotherapy on second primary cancer risk in patients treated for laryngeal cancer: A population based study (Abstr.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(Suppl. 3):266.

- 98-. González-Botas JH, Vázquez-Barro JC. Carcinoma de laringe estadioIV: Evolución a largo. Acta Otorrinolaringol Esp. 2006 Nov;57(9):419-24.
- 99-. Alvarez Marcos C A; Llorente Pendás J L; Franco Gutiérrez V; Hermsen M A J A; Franco Albalad. Segundos tumores primarios en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. Acta otorrinolaringológica española 2006; 57(10):462-6.
- 100-. De Vergas Gutiérrez J; Brandariz Castelo J A; Galván Parrado A; Sancho Martín I; Gavilanes Plasencia J; Bronchalo Butragueño E; Alvarez Vicent J J. Segundos tumores primarios en pacientes con carcinoma faringolaríngeo.. Acta otorrinolaringológica española 1998;49(6):459-64.
- 101-. 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 Jan-Feb;47(1):43-9.
- 102-. Grénman R, Pekkola-Heino K, Kinnala P. The incidence of laryngeal cancer by anatomical site in south-western Finland. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1996;253(6):377
- 103-. Mäkitie A, Pukander J, Raitiola H, Hyrynkangas K, Koivunen P, Virtaniemi J, Grénman R. Changing trends in the occurrence and subsite distribution of laryngeal cancer in Finland. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1999; 256(6):277-9.
- 104-. Lechuga R, Martín C, Mínguez I, Cajade J, Vélez M, Labella T. Estudio e incidencia del carcinoma de laringe en mujeres. Acta Otorrinolaringol Esp. 2000 Mar;51(2):129-32.

- 105-. Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. Análisis de 2.500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2001 Apr;52(3):201-5.
- 106-. Lahoz Zamarró MT, Martínez Subías J, Galve Royo A, Prieto Andrés P. Mortalidad en el cáncer de laringe en estadios avanzados. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2001 Aug-Sep;52(6):494-500.
- 107-. Pradier R, González A, Matos E, Loria D, Adan R, Saco P, Califano L. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. *Cancer* 1992; 71: 2472-2476.
- 108-. Solano J, Esteban F, Delgado M, González M, Zaragoza L. Malignidad histopatológica y pronóstico del cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997; 48: 375-382.
- 109-. Snow GB, Annyas AA, Slooten E, Bartelink H, Hart A. Prognostic factors of neck node metastases. *Clin Otolaryngol* 1982; 7: 185-192.
- 110-. Traserra J, Orrit J, Romero E. Adenopatías en el cáncer de laringe. En: *Cáncer de laringe. Ponencia Oficial del XVI Congreso Nacional de la SEORL* 1996: 333-349.
- 111-. Contreras JM, Niklitschek E., Paredes A. A; Maass JC. Cáncer laríngeo-hipofaríngeo. Evaluación en el Hospital San Juan de Dios. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2001; 61: 19-30.
- 112-. Nakayama M, Takahashi H, Yao K, Inagi K, Makoshi T, Nagai H, Okamoto M. Limited surgery for cancer of the larynx and hypopharynx: options and consequences. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(547):41-5.

- 113-. Ritoe SC, Krabbe PF, Jansen MM, Festen J, Joosten FB, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2002 Nov;112(11):2002-8.
- 114-. Morales Suárez – Varela M.M., Llopis González A., Moreno Guillem E., Martínez Selva M.I., Vitoria Miñana I., Gisbert V. Hábitos tóxicos en relación con el cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997; 48: 45-50.
- 115-. Jako GJ., Laser surgery of the vocal cords; an experimental study with carbon dioxide lasers on dogs. *Laryngoscope*, 1972; 82:2204-2216.
- 116-. Zeitels SM, Vaughan CW, Domanowski GF. Endoscopic management of early supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990 Dec;99(12):951-6.
- 117-. Steiner W. Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumours of the upper aero-digestive tract. *Adv Otorhinolaryngol*. 1988;39:135-44.
- 118-. Eckel HE, Thumfart W, Jungehülsing M, Sittel C, Stennert E. Transoral laser surgery for early glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(4):221-6.
- 119-. Preuss SF, Cramer K, Klussmann JP, Eckel HE, Guntinas-Lichius O. Transoral laser surgery for laryngeal cancer: outcome, complications and prognostic factors in 275 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Mar;35(3):235-40.
- 120-. Hartl DM, de Monès E, Hans S, Janot F, Brasnu D. Treatment of early-stage glottic cancer by transoral laser resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007 Nov;116(11):832-6.
- 121-. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1786-92.

- 122-. Álvarez Vicent JJ, Sacristán Alonso T, Sociedad Española de Otorrinolaringología y de Patología Cérvico-Facial, Farmacusi. Cáncer de laringe: ponencia oficial del XVI Congreso Nacional. Barcelona: Farma-Cusi; 1996.
- 123-. Pinilla M, González FM, López-Cortijo C, Vicente J, Górriz C, Laguna D, De la Fuente R, Vergara J. Cervical lymph node involvement in laryngeal carcinoma: a retrospective study of 430 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2001 Apr;52(3):213-8.
- 124-. Alvi A, Johnson J. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head and Neck* 1997Sept; 9: 500-505.
- 125-. Talmi Y, Cotlear D, Waller A. Distant metastases in terminal head and neck cancer patients. *The Journal of Laryngology and Otology* 1977; 111: 454-458.
- 126-. Burke H.B., Henson D.E. The American Joint Committee on Cancer: criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer* 1993;72:3131-3135.
- 127-. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope.* 2005 Aug;115(8):1402-10.
- 128-. Okamoto M, Takahashi H, Yao K, Nakayama M, Nagai H, Yoneda S. Head and neck malignancy statistics at Kitasato University. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(547):6-10.
- 129-. Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, Paszat LF, Groome PA, Rohland SL. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2002 Nov;112(11):1988-96.

- 130-. Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Périé S. Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers. *Bull Cancer*. 2009 Apr;96(4):369-78.
- 131-. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope*. 2008 Aug;118(8):1362-71.
- 132-. Sarini J, Fournier C, Lefebvre JL, Bonafos G, Van JT, Coche-Dequéant B. Head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients: a long-term retrospective review of 273 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Sep;127(9):1089-92.
- 133-. Pytynia KB, Grant JR, Etzel CJ, Roberts D, Wei Q, Sturgis EM. Matched analysis of survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck diagnosed before and after 40 years of age. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jul;130(7):869-73.
- 134-. Kokoska MS, Piccirillo JF, Haughey BH. Gender differences in cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995 Jun;104(6):419-24.
- 135-. Lohynska R, Slavicek A, Bahanan A, Novakova P. Predictors of local failure in early laryngeal cancer. *Neoplasma*. 2005;52(6):483-8.
- 136-. Arnold DJ, Funk GF, Karnell LH, Chen AH, Hoffman HT, Ricks JM, Zimmerman MB, Corbae DP, Zhen W, McCulloch TM, Graham SM. Laryngeal cancer cost analysis: association of case-mix and treatment characteristics with medical charges. *Laryngoscope*. 2000 Jan;110(1):1-7.
- 137-. Paleri V, Wight RG, Davies GR. Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer. *Head Neck*. 2003 Dec;25(12):1019-26.

Bibliografía

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