



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Tesis doctoral  
Programa de Cirugía y Ciencias Morfológicas  
Departamento de Cirugía

Tesis presentada por  
M. Victoria Montoro Martínez

# EL PAPEL DE LA LARINGECTOMIA TOTAL EN EL SIGLO XXI

Tesis para la obtención del título de Doctora por la  
Universidad Autònoma de Barcelona

Tutor: Dr. Xavier León i Vintró

Directores: Miquel Quer i Agustí  
Montserrat López Vilas  
Xavier León i Vintró

JUNIO 2019



**TESIS DOCTORAL**

**Programa doctoral en Cirugía y Ciencias Morfológicas**

**Departamento de Cirugía**

**Tesis presentada por:**

**M. VICTÒRIA MONTORO MARTÍNEZ**

**EL PAPEL DE LA LARINGECTOMIA EN EL  
SIGLO XXI**

TESIS PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTORA POR LA  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

**Tutor: Dr. Xavier León i Vintró**

**Directores**

Dr. Miquel Quer i Agustí    Dr. Xavier León i Vintró    Dra. Montserrat López Vilas



## AGRAÏMENTS

Quan vaig començar el projecte de la tesi, recordo fullejar-ne d'altres per fer-me una idea de com l'havia d'estructurar. Sempre parava atenció als agraïments. És curiós, és el primer text que apareix a la tesi i és l'últim apartat que escric! Està clar que no pot ser el primer per que una tesi té tota una història que has de viure i no sempre comença en el mateix moment que prens la decisió de fer-la.

Mentre anava elaborant-la pensava en aquest moment i el veia lluny però alhora fàcil. Potser eren les ganes d'acabar el projecte que m'ho feia veure així. Però arribat el moment, em resulta difícil.

Es complicat demostrar tot el meu agraïment a totes aquelles persones que de forma directa o indirecta m'han ajudat durant aquests 3 anys i no deixar-me cap. El Dr. Xavi León és una d'aquestes persones clau, amb el seu esperit col·laborador i sempre amb paraules d'ànim ha fet que estigui aquí ara. El mateix puc dir del Dr. Miquel Quer i de la Dra. Montse López.

Una altra persona clau, és la Dra. Montse Droguet. Ella ha sigut la meva mentora durant els anys compartits a l'hospital i de fet és gràcies a la seva insistència que finalment vaig decidir iniciar el camí cap al doctorat.

No puc oblidar d'esmenar als meus companys i companyes de Mollet amb els que comparteixo el dia a dia.

Finalment, un record molt especial es mereix la meva família. Ells són els que em coneixen millor i m'aguanten. Gràcies Joan, Mireia, Júlia, Arnau i papa i mama.



## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 RECORDATORIO HISTÓRICO DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 CAMBIOS EN LOS PATRONES DE INCIDENCIA DE LOS CARCINOMAS DE LARINGE E HIPOFARINGE .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3 EVOLUCIÓN EN LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMORES AVANZADOS DE LA LARINGE E HIPOFARINGE.....</b>	<b>21</b>
<b>1.4 MODIFICACIONES EN LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMORES AVANZADOS DE LA LARINGE E HIPOFARINGE.....</b>	<b>35</b>
<b>1.5 RESULTADOS EN PACIENTES CON TUMORES LOCALMENTE AVANZADOS DE LARINGE .....</b>	<b>46</b>
1.5.1 <i>Tumores T3 de la laringe .....</i>	<i>54</i>
1.5.2 <i>Tumores T4 de la laringe .....</i>	<i>58</i>
<b>1.6 FACTORES PRONÓSTICOS. ....</b>	<b>63</b>
<b>1.7 RESULTADOS DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL COMO TÉCNICA DE RESCATE .....</b>	<b>66</b>
<b>2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.....</b>	<b>81</b>
<b>2.1 JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>82</b>
<b>2.2 OBJETIVOS .....</b>	<b>83</b>
<b>3. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>85</b>
<b>3.1 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS CARCINOMAS LOCALMENTE AVANZADOS DE LA LARINGE .....</b>	<b>86</b>
<b>3.2 EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL.....</b>	<b>93</b>
<b>3.3 TÉCNICA DE LARINGECTOMIA TOTAL .....</b>	<b>94</b>
<b>3.4 DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO ESTADÍSTICO .....</b>	<b>95</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>97</b>
<b>4.1 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE LARINGE E HIPOFARINGE LOCALMENTE AVANZADOS DURANTE EL PERIODO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>98</b>
<b>4.2 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LOS TUMORES LOCALIZADOS EN LA LARINGE .....</b>	<b>100</b>
4.2.1 <i>Cambios a lo largo del periodo de estudio de los tratamientos en los pacientes con carcinomas localizados en la laringe.....</i>	<i>100</i>
4.2.2 <i>Tratamiento de las áreas ganglionares en los pacientes con tumores laríngeos....</i>	<i>105</i>
<b>4.3 CARCINOMAS LOCALMENTE AVANZADOS DE LA HIPOFARINGE.....</b>	<b>105</b>
4.3.1 <i>Cambios a lo largo del periodo de estudio de los tratamientos en los pacientes con carcinomas localizados en hipofaringe .....</i>	<i>105</i>
4.3.2 <i>Tratamiento de las áreas ganglionares en los pacientes con tumores de hipofaringe</i>	<i>108</i>
<b>4.4 SUPERVIVENCIA EN LOS TUMORES AVANZADOS DE LA LARINGE E HIPOFARINGE .....</b>	<b>109</b>
<b>4.5 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMAS DE LARINGE .....</b>	<b>110</b>
4.5.1 <i>Cambios en la supervivencia específica de los carcinomas de laringe.....</i>	<i>114</i>
4.5.2 <i>Cambios en la supervivencia libre de recidiva local en carcinomas de laringe .....</i>	<i>116</i>
4.5.3 <i>Cambios en la preservacion de órgano en los carcinomas de laringe .....</i>	<i>123</i>
<b>4.6 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMAS DE HIPOFARINGE .....</b>	<b>126</b>
4.6.1 <i>Cambios en la supervivencia específica en los carcinomas de hipofaringe .....</i>	<i>127</i>
4.6.2 <i>Cambios en la supervivencia libre de recidiva local en los carcinomas de hipofaringe .....</i>	<i>129</i>
4.6.3 <i>Cambios en la preservación de órgano en los carcinomas de hipofaringe .....</i>	<i>131</i>
<b>4.7 EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL.....</b>	<b>133</b>

4.8	SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA DE LOS PACIENTES TRATADOS CON UNA LARINGECTOMÍA TOTAL.....	149
4.9	VARIACIONES EN EL CONTROL LOCAL DE LA ENFERMEDAD A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO .....	152
4.10	COMPARACIÓN DE LA DURACIÓN DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS.....	156
5.	DISCUSIÓN.....	159
5.1	CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	160
5.2	EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS DE LOS TUMORES DE LARINGE E HIPOFARINGE .....	162
5.3	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	167
5.5	SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMAS DE HIPOFARINGE .....	181
5.6	EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL.....	187
6.	CONCLUSIONES.....	193
7.	ANEXOS .....	197
8.	BIBLIOGRAFIA .....	217







# 1.INTRODUCCIÓN

## 1.1 RECORDATORIO HISTÓRICO DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL

A mediados del siglo XIX se iniciaron los primeros pasos en la cirugía de laringe para la extirpación de lesiones tumorales. El abordaje de la laringe se realizaba por vía externa a través de una apertura sobre la laringe o la tráquea que es lo que conocemos como laringofisura. Así, fue Ehrmann <sup>1</sup> quien en 1844 realizó la primera laringofisura para el tratamiento de una tumoración benigna que causaba patología obstructiva. Desde entonces, numerosos cirujanos realizaron dicho procedimiento para el tratamiento del cáncer de laringe, pero los resultados en la mayoría de los casos eran poco satisfactorios en cuanto a la supervivencia. En consecuencia, hacia la segunda mitad del siglo XX la laringofisura fue sustituida por otras técnicas de laringectomía parcial más sofisticadas y que proporcionaban una mayor supervivencia.

El 31 de diciembre de 1873, el Dr. Theodor Cristian Albert Billroth (fig.1) realizó la primera laringectomía total en Viena.



El paciente era un varón de 35 años de apellido Mueller que había consultado meses antes por disfonía y disnea asociada. A partir de una exploración con laringoscopia indirecta, Billroth hizo el diagnóstico de “papilomatosis subglótica”. En noviembre del mismo año se le practicó un curetaje de dichas lesiones bajo anestesia general y una traqueotomía de carácter temporal.

Figura 1. Cristian Albert Billroth (1839-1894)

Pocas semanas más tarde recidivó la clínica respiratoria obstructiva de vías altas evidenciándose en la laringoscopia indirecta un nuevo crecimiento de las lesiones a nivel gloto-subglótico. Billroth, entonces, propuso una reintervención quirúrgica con la intención de ser más exhaustivo. Practicó una laringectomía total con

antisepsia listeriana en un tiempo menor de 2 horas. El paciente permaneció ingresado en la clínica hasta el 3 de marzo de 1874 y sobrevivió a la cirugía 7 meses falleciendo por recurrencia de la enfermedad y metástasis <sup>2</sup>.

Billroth en su primera laringectomía conservó la epiglotis y el hioides, y exteriorizó la faringotomía. Utilizó una cánula diseñada por su asistente Gussembauer (fig.2) que conectaba tráquea con faringe para proteger la vía aérea mediante un sistema valvular y facilitaba la fonación <sup>3</sup>.

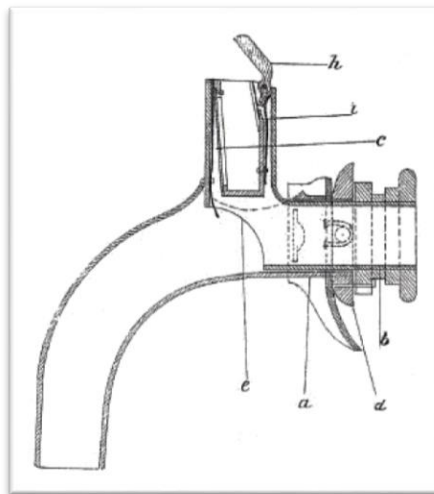


Figura 2. Esquema de la cánula de traqueotomía diseñada por Gussembauer.

Después de esta primera experiencia, Billroth llegó a la conclusión que el tratamiento del cáncer de laringe era más efectivo en fases tempranas de la enfermedad, y que para un mejor control de ésta era conveniente la extirpación de la epiglotis.

Con el tiempo la cirugía fue mejorando en detalles técnicos y un año después, en 1875, Bottini, en Turín (Italia) realizó la primera laringectomía completamente exitosa. El paciente sobrevivió 15 años además de poder desempeñar el oficio de cartero <sup>4</sup>.

En los primeros procedimientos de laringectomía total la separación de la vía aérea del tracto digestivo no era suficientemente eficaz, y esto ocasionaba con frecuencia patologías por broncoaspiración, que en ocasiones era motivo de fallecimiento del paciente.

En 1892, Solis-Cohen ideó el principio de suturar el muñón traqueal a la piel. Esta técnica fue desarrollada posteriormente por Themistocles Gluck (fig.3) y sus colaboradores, particularmente por Sorenson, el cual mejoró la laringectomía separando la tráquea para formar un traqueostoma y cerrando permanentemente la faringe en la misma intervención <sup>5</sup>.

A partir de la mejora en las condiciones quirúrgicas, con la aparición de técnicas seguras de anestesia general y la incorporación de los antibióticos como dos de los avances de mayor trascendencia, la laringectomía total se convirtió a partir de la mitad del siglo XX en el procedimiento de elección para el tratamiento de los tumores de laringe localmente avanzados. Los avances científicos y tecnológicos ocurridos desde entonces han promovido cambios evolutivos en la técnica quirúrgica original que además

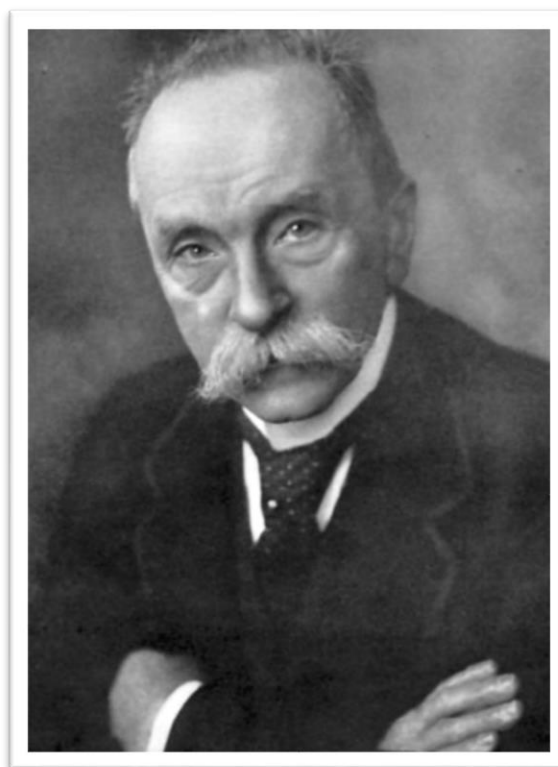


Figura 3. Themistocles Gluck (1853-1942)

de aumentar la seguridad también permiten mejoras en la calidad de vida de las personas laringectomizadas. Una de las innovaciones con más trascendencia fue la incorporación en la década de los 80 de las prótesis fonatorias por Singer y Bloom <sup>6</sup>, que se colocan a nivel de la pared tráqueo-esofágica ya sea en el mismo acto quirúrgico de la laringectomía o bien de forma secundaria. La prótesis permitía aprovechar la potencia del pulmón cuando se ocluía el traqueostoma para producir la voz por vibración de los tejidos blandos de hipofaringe y orofaringe (concepto similar al concebido por Gussenbauer).

La laringectomía total resultaba un procedimiento que conseguía buenos resultados oncológicos a expensas de una notable mutilación. Por este motivo,

con la intención de preservar la función fonatoria y tener una función respiratoria más fisiológica, diferentes autores fueron innovando y realizando cirugías parciales de la laringe para el tratamiento del cáncer. La cirugía parcial de laringe se fundamenta en la diferente compartimentalización de la anatomía de la propia laringe. Unos 5 años después de la primera laringectomía total fue el propio Billroth el que realizó en 1878 la primera hemilaringectomía vertical.

Hacia finales del siglo XX, con los avances tecnológicos y motivados por la línea filosófica de la preservación funcional se empezó a realizar la cirugía láser por abordaje transoral. En un principio, las indicaciones del láser se limitaban al tratamiento de pequeñas lesiones localizadas en la cuerda vocal, pero con el paso de los años y la experiencia adquirida, la cirugía láser transoral ha ampliado su abanico de indicaciones permitiendo amplias resecciones del tejido laríngeo con un buen control hemostático además de permitir conservar, aunque no en grado completo, las funciones fisiológicas de la laringe.

Un paso más en esta línea conservadora fue la aparición en el siglo XX de los protocolos no quirúrgicos para el tratamiento de los tumores de laringe localmente avanzados. Estos protocolos se basan en el uso, combinado o no, de fármacos antineoplásicos y técnicas de irradiación.

Finalmente, el siglo XXI ha supuesto la incorporación de la robótica a la práctica de la cirugía transoral para el tratamiento de lesiones de la laringe y la hipofaringe.

## **1.2 CAMBIOS EN LOS PATRONES DE INCIDENCIA DE LOS CARCINOMAS DE LARINGE E HIPOFARINGE**

La laringe es la localización más frecuente de los tumores malignos de cabeza y cuello, con una elevada variabilidad en función de las localizaciones geográficas, dependiendo en gran medida de la intensidad en el consumo de tabaco y alcohol, que son los agentes promotores más habituales de este tipo de tumor. El estado

español cuenta con una elevada frecuencia de carcinoma de laringe (fig.4), que corresponde a la incidencia de carcinomas de laringe en el sexo masculino <sup>7</sup>.

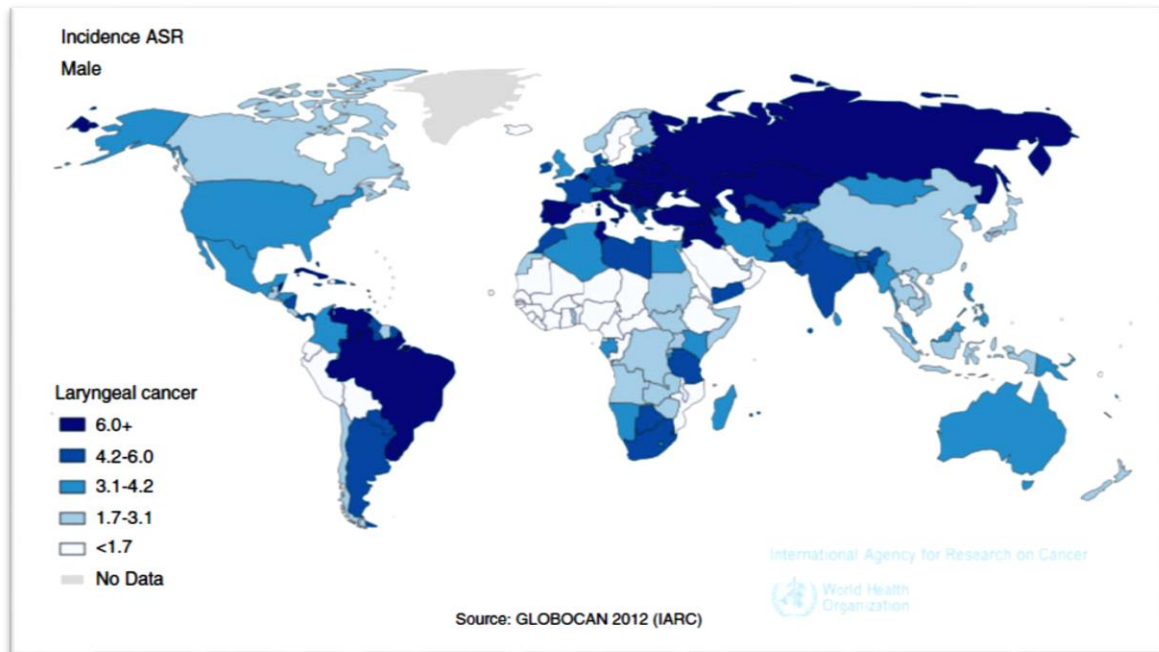


Figura 4. Distribución por regiones del consumo tabaco

Existen evidencias que señalan una tendencia a la disminución de la incidencia de aparición de carcinomas de la laringe e hipofaringe a lo largo de los últimos años, asociada a la reducción en los consumos de tabaco experimentados en diferentes partes del mundo.

En 2005, Carvalho y cols <sup>8</sup> publicaron un extenso análisis de las tendencias en la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello de acuerdo a los datos contenidos en el registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) del NCI (National Cancer Institute) de USA. Se identificaron un total de 96.232 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello diagnosticados en el intervalo 1973-1999 que cumplían los criterios de selección. El siguiente gráfico (fig.5) muestra las tendencias en los valores de incidencia ajustada por 100.000 habitantes para las diferentes localizaciones de cabeza y cuello durante el periodo de estudio en la población de USA.



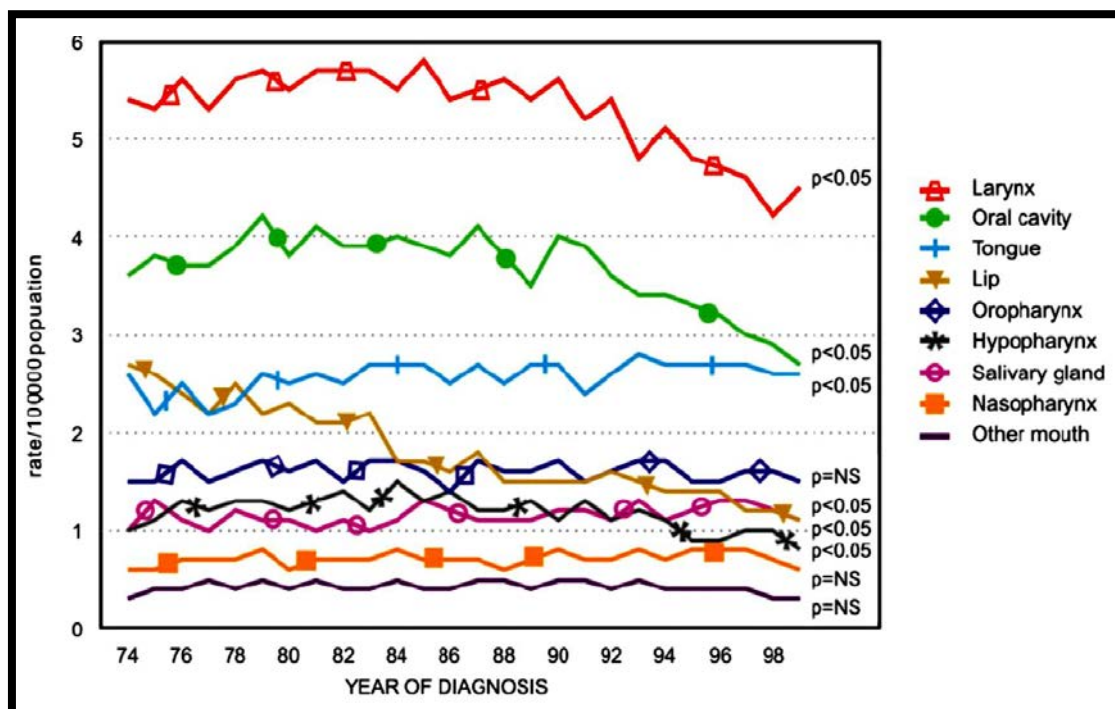


Figura 5. Incidencia ajustada por localización anatómica (Registro SEER de la NCI)

Se produjo una disminución significativa en el caso de los tumores localizados en cavidad oral, labio, laringe e hipofaringe. En el caso de los tumores localizados en cavidad oral las incidencias ajustadas pasaron de 3.6 a 2.7 por 100.000 habitantes/año, mientras que para los tumores laríngeos las incidencias en los periodos extremos pasaron de 5.4 a 4.5 por 100.000 habitantes/año.

Braakhuis y cols <sup>9</sup> analizaron el The Netherlands Cancer Registry en el periodo comprendido entre 1989 a 2006. Se trata de un registro poblacional que cubre la práctica totalidad de la población holandesa. Se estimó el cambio de porcentaje anual de incidencia para los tumores de cabeza y cuello con una tendencia significativa hacia la disminución en la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello para la población masculina, con un APC (*annual percentage rate change*) del -0.6% (IC 95%: -0.9% a -0.3%), en tanto que para la población femenina se produjo un incremento significativo en la incidencia, con un valor del APC del 1.8% (IC 95%: 1.3% a 2.4%).

Concretamente, para los tumores localizados en la laringe se evidenció una disminución en la incidencia correspondiente a la población masculina, con un APC del -2.4%, pero se mantuvo estable en la femenina. En el caso de los

tumores de hipofaringe, la incidencia se mantuvo estable para la población masculina y se incrementó de forma significativa en la femenina. Las figuras 6 y 7 muestran las tendencias en la incidencia ajustada a lo largo del tiempo para las principales localizaciones en cabeza y cuello en función del sexo.

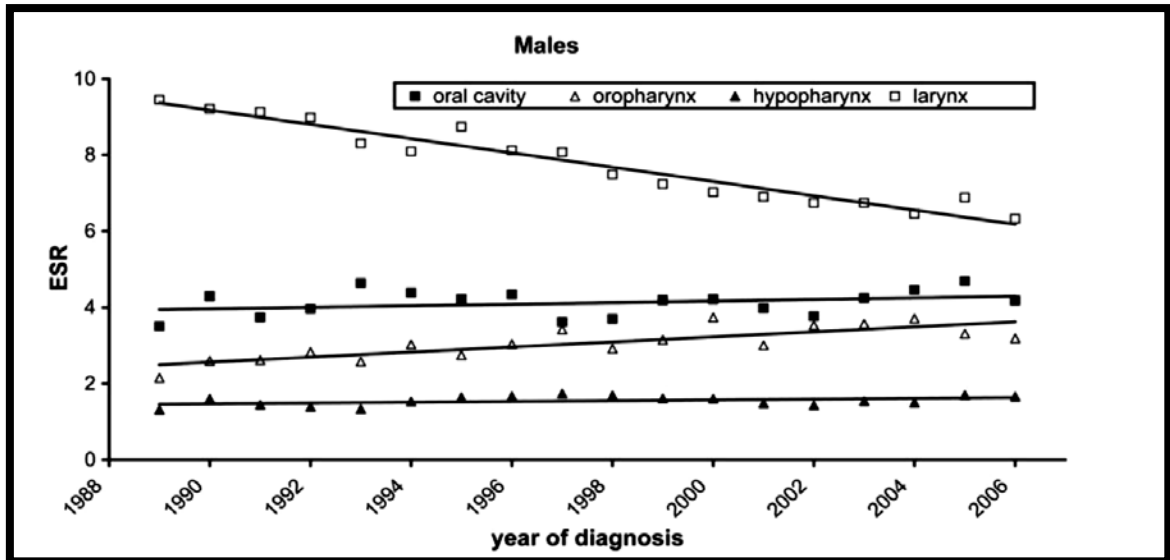


Figura 6. Incidencia ajustada por localización en el tiempo en hombres

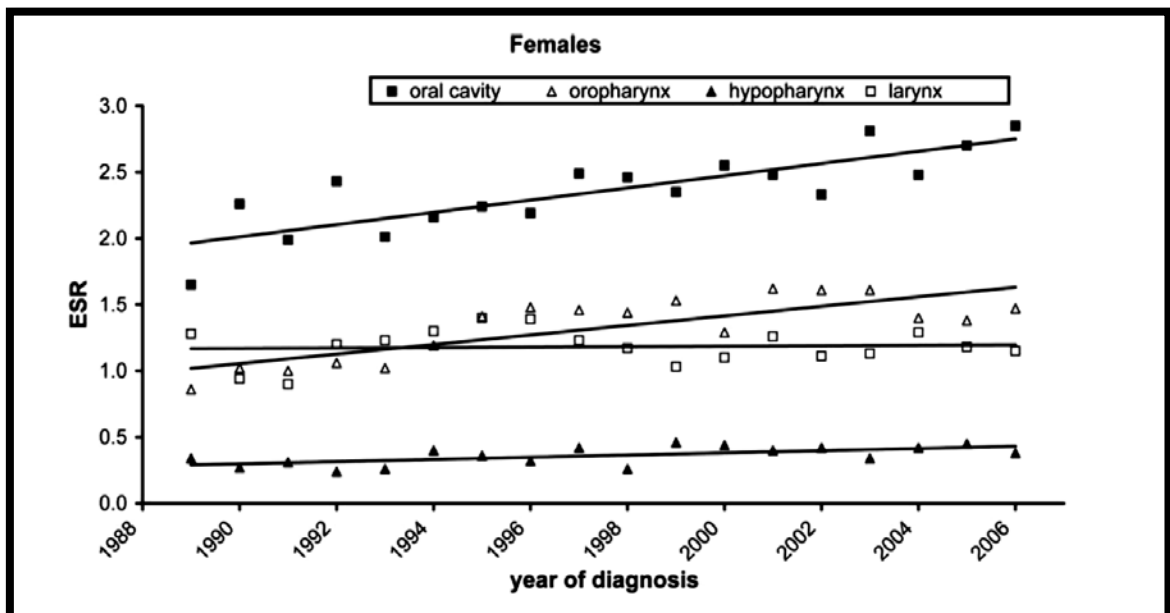


Figura 7. Incidencia ajustada por localización en el tiempo en mujeres

La prevalencia en el consumo de tabaco en España analizada a partir de los datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud revela la existencia de dos tendencias significativas para la población masculina (fig.8): un incremento inicial

en la proporción de población fumadora durante el periodo 1955-1980 (con un valor de cambio en el porcentaje anual de 0.2%), seguido por una tendencia a la disminución en el consumo de tabaco a partir de 1980 (con un valor de APC del -2.1%). En el caso de la población femenina se asiste a un incremento unimodal en la proporción del consumo de tabaco a lo largo del periodo analizado (con un valor de cambio del 6.7%)<sup>10</sup>.

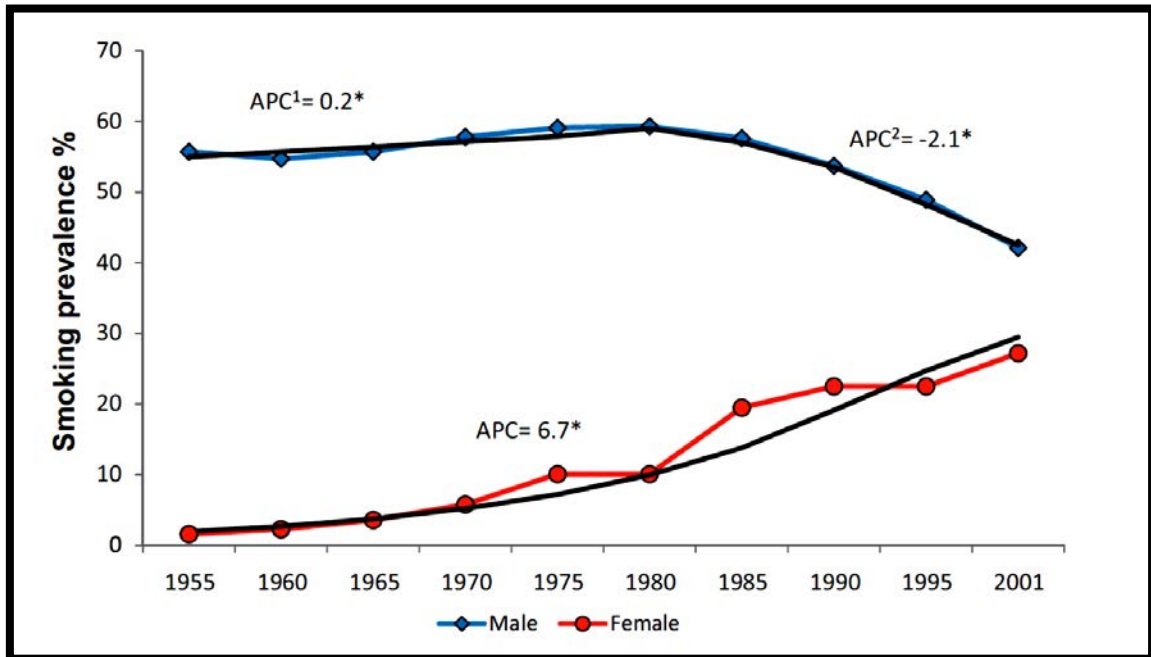


Figura 8. Consumo de tabaco en España

Bezerra de Souza y cols<sup>11</sup> evaluaron los cambios en la tendencia de aparición de carcinomas de la laringe y de hipofaringe en España entre los años 1991-2001. Durante el periodo analizado se habían registrado un total de 10.043 nuevos casos de carcinoma de laringe y 1.433 de hipofaringe. La incidencia de aparición de los carcinomas de laringe e hipofaringe mostró una tendencia significativa hacia la disminución en el caso de la población masculina. Sin embargo, en la población femenina, aun teniendo tasas de incidencia mucho más reducidas, se observó una tendencia moderada hacia el incremento en la incidencia diagnóstica (fig.9).

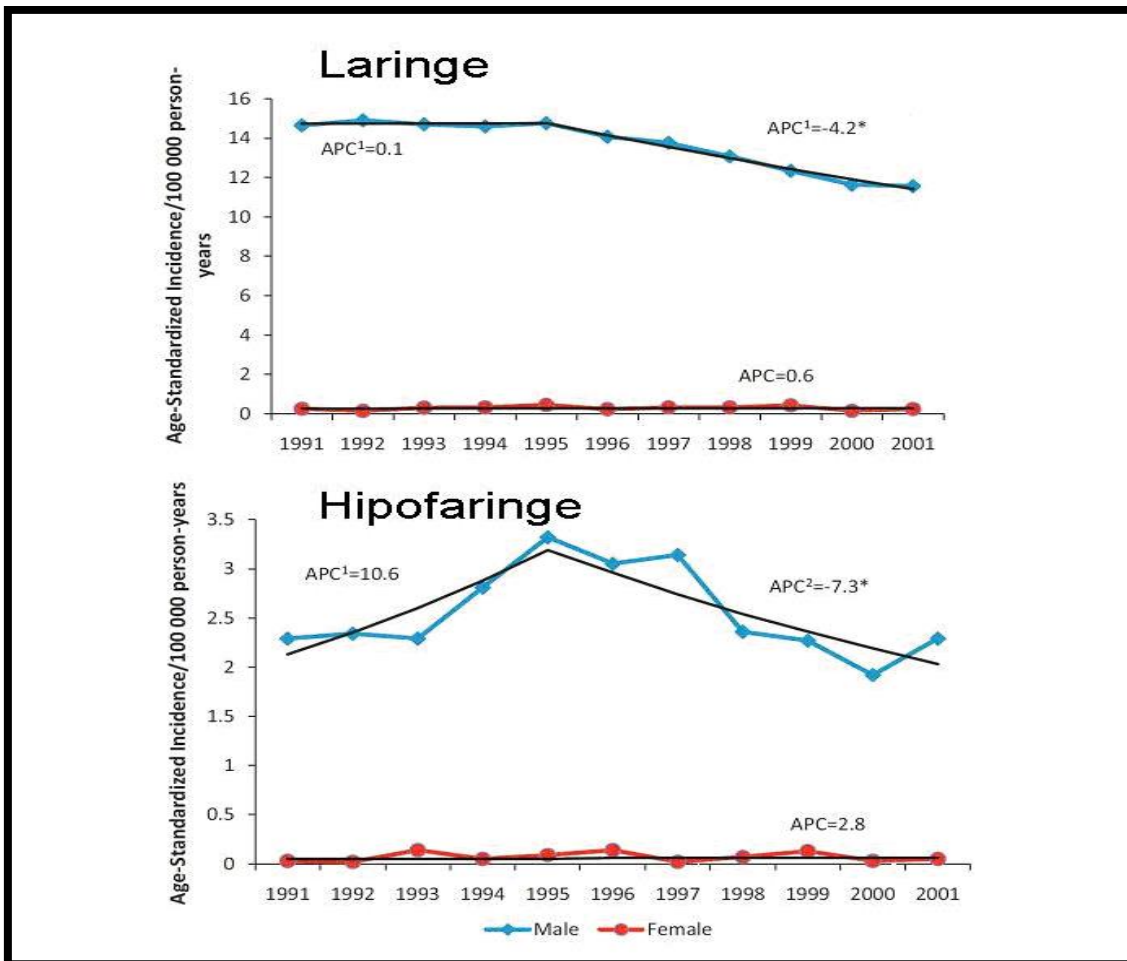


Figura 9. Incidencia carcinomas laringe e hipofaringe

Izarzugaza y cols <sup>12</sup> también alcanzaron unas conclusiones similares al analizar la evolución en la incidencia de los tumores asociados al consumo de tabaco entre 1975-2004 a partir de la información obtenida del registro de tumores poblacionales del estado español. Para los carcinomas de laringe en la población masculina se produjo una tendencia hacia la disminución en la incidencia de aparición cifrada en -1.28% anual, si bien se describieron dos periodos, uno inicial entre 1975-1995 con una disminución moderada en la incidencia (APC de -0.50%, IC 95% de -0.94% a -0.04%), y a partir del 1995 con una disminución más importante (APC -3.13%, IC 95%: -4.01% a -2.25%). Por el contrario, para la población femenina, se contó con un incremento significativo en la incidencia de aparición de los carcinomas de la laringe, con unos valores de APC del 3.95% (IC 95%: 2.73% a 5.18%) (fig. 10).

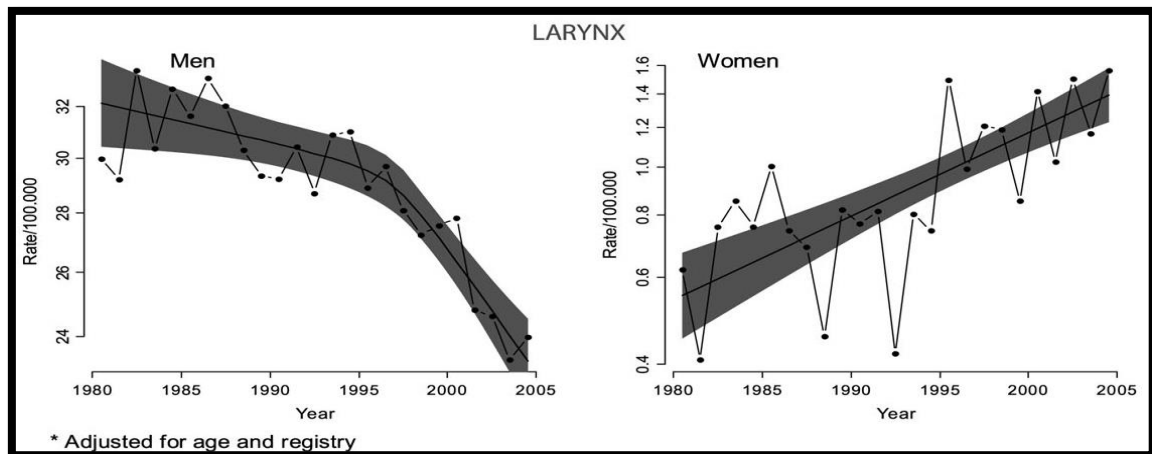


Figura 10. Tendencias en la incidencia de carcinoma de laringe en hombres y mujeres en España.

Finalmente, Bezerra de Sousa y cols <sup>13</sup> llevaron a cabo un ejercicio teórico de predicción de la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello a medio plazo hasta el año 2017 (fig.11). Según sus resultados, la incidencia de los carcinomas de cabeza y cuello en la población masculina contaría con una tendencia descendente. La incidencia ajustada durante el primer periodo sería de 26.13 casos por 100.000 habitantes/año y pasaría a 24.57 durante el periodo 2013-2017. En el caso femenino se produciría una tendencia hacia el incremento de aparición de tumores, pasando de incidencia ajustada de 2.3 casos por 100,000 habitantes año durante el primer periodo a una proyección de 3.51 casos durante el periodo 2013-2017. En consecuencia, el predominio de los carcinomas de cabeza y cuello en varones respecto a las mujeres pasaría de una relación 9.7/1 observada en el periodo 1988-2002 a una relación 5.6/1 durante el periodo 2013-2017. En cuanto a la sublocalización del tumor, para la población masculina se encontró una tendencia a la disminución en la incidencia de aparición de los carcinomas localizados en la laringe y en la hipofaringe, una estabilidad para los tumores de cavidad oral, y una tendencia al incremento en la aparición de los carcinomas de orofaringe. Para el sexo femenino, la predicción sugiere un incremento de la incidencia para la totalidad de las localizaciones (cavidad oral, orofaringe y laringe) excepto para la hipofaringe debido a la imposibilidad de realizar cálculos de proyección por la escasa incidencia de carcinomas en esta localización (fig.12).

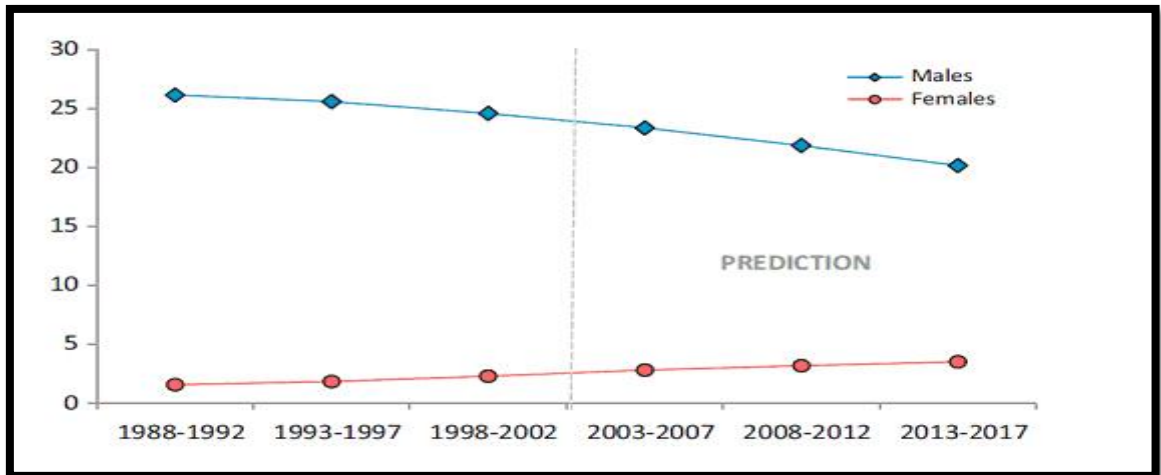


Figura 11. Predicción de la incidencia de carcinomas de cabeza y cuello en hombres y mujeres.

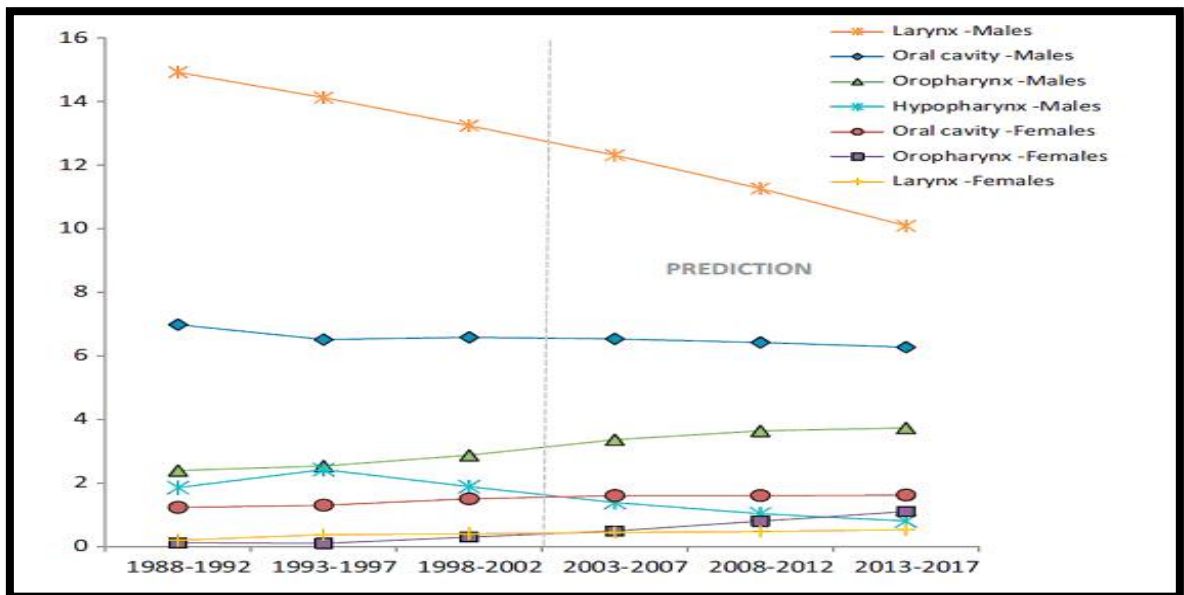


Figura 12. Predicción de la incidencia de carcinomas de cabeza y cuello por localización anatómica y sexo.

### **1.3 EVOLUCIÓN EN LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMORES AVANZADOS DE LA LARINGE E HIPOFARINGE.**

Hasta la década de los 80 la cirugía fue sin duda el protagonista fundamental en el tratamiento de los pacientes con carcinomas avanzados de laringe. El tratamiento clásico de estos tumores comportaba la resección quirúrgica, consistente en la mayoría de las ocasiones en una laringectomía total, si bien en casos seleccionados era factible la realización de técnicas de cirugía parcial, complementada con radioterapia postoperatoria.

En 1981, cuando la laringectomía total era considerada el tratamiento estándar en los tumores avanzados de laringe, McNeil y col <sup>14</sup> publicaron un estudio donde analizaban la actitud frente a la laringectomía total de 37 voluntarios sanos (12 bomberos y 25 ejecutivos), valorando hasta qué punto se encontraban dispuestos a sacrificar supervivencia escogiendo un tratamiento no quirúrgico con el fin de preservar la función laríngea. Un 20% de los encuestados preferirían llevar a cabo un tratamiento con radioterapia con el fin de preservar la función laríngea aún a expensas de un deterioro significativo en la supervivencia. El grupo de bomberos se encontraba dispuesto a sacrificar un  $6\pm 6\%$  de supervivencia con el fin de evitar la laringectomía, frente a un  $17\pm 14\%$  para el grupo de ejecutivos.

En un estudio de características similares realizado en Francia y publicado en 2012, Laccourreye y cols <sup>15</sup> evaluaron las preferencias de tratamiento ante un diagnóstico de carcinoma avanzado de la laringe en 309 voluntarios. Los resultados del estudio referían que, un 12.9% de los encuestados no fueron capaces de determinar una elección de tratamiento. Un 24.6% de los encuestados manifestaron que la supervivencia era su principal preocupación, no sacrificando supervivencia para evitar la realización de una laringectomía total. En el 62.5% de los pacientes que consideraron un intercambio en supervivencia con la finalidad de evitar la laringectomía, el porcentaje promedio de supervivencia que se encontraban dispuestos a sacrificar fue del 33% (rango 5%-100%).

Al llevar a cabo una encuesta similar en 163 otorrinolaringólogos franceses <sup>16</sup>, evaluando el porcentaje de curación que estarían dispuestos a sacrificar con la

finalidad de preservar la laringe, un 42.4% no consideraría aceptable ningún tipo de sacrificio en la supervivencia. Para el grupo de profesionales que aceptaría el intercambio (57.6%), el porcentaje de supervivencia promedio que se aceptaría sacrificar fue del 15%. El porcentaje de otorrinolaringólogos que no considerarían ningún tipo de intercambio se incrementó del 29.3% al 49.5% (P = 0.01) cuando participaban en comités multidisciplinares de decisión oncológica. A medida que se aumentaban los años de práctica profesional, se incrementaba de forma significativa (P=0.03) el porcentaje de supervivencia que los profesionales encuestados se encontraban dispuestos a sacrificar con la finalidad de evitar la cirugía (fig.13).

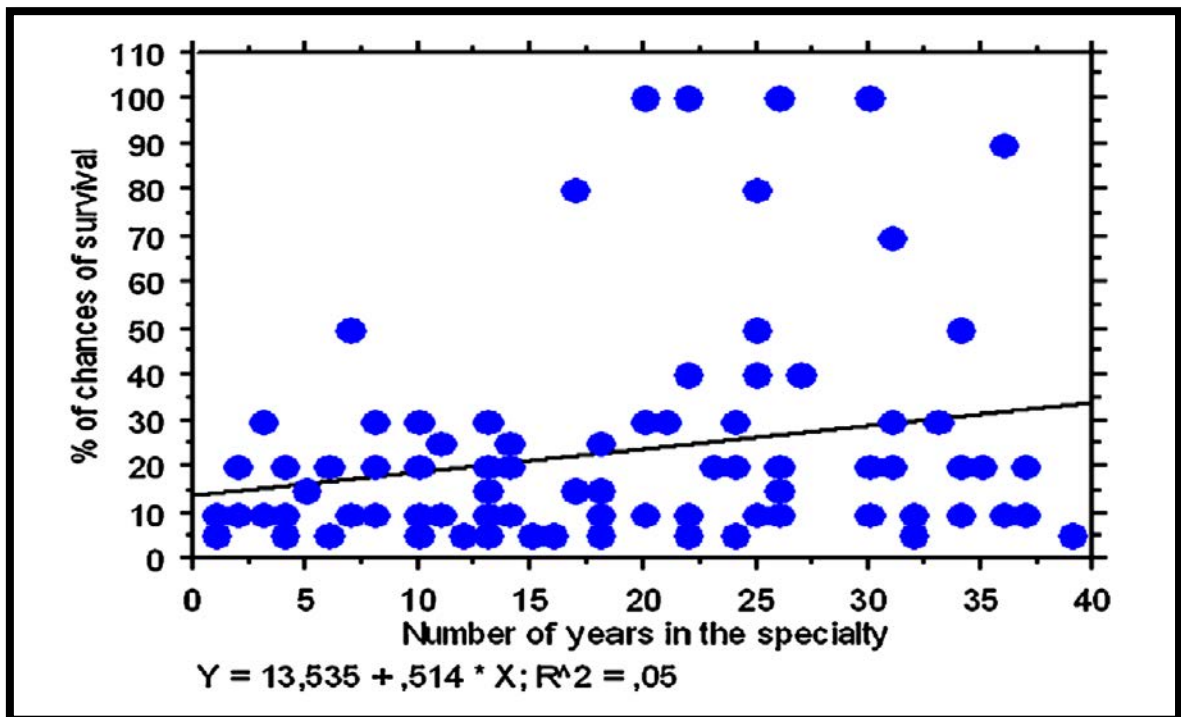


Figura 13. Supervivencia dispuesta a sacrificar por los profesionales para evitar la cirugía en relación a los años de experiencia.

Hamilton y cols <sup>17</sup> realizaron un estudio analizando las preferencias terapéuticas en un grupo de participantes, sin enfermedad oncológica ORL, en cuanto al tratamiento quirúrgico versus al tratamiento de preservación de órgano. Se incluyeron en el estudio 114 participantes divididos en dos grupos: grupo control y grupo de participantes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (personas



con características similares a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello). Se consideraron 4 posibles estados de salud según tratamiento y resultados: laringectomía total con resultado óptimo, laringectomía total con complicaciones, quimio-radioterapia con resultado óptimo y quimio-radioterapia con complicaciones. En la primera parte del estudio se presentó información sobre los diferentes tratamientos y sus resultados a través de material previamente diseñado y consensuado por un grupo de expertos (viñetas, videos y grabaciones). Posteriormente cada participante elegía qué opción terapéutica prefería. Los resultados demostraron que la opción preferida si el resultado es óptimo era la quimio-radioterapia, con un 62% de aceptación. Se llevó a cabo una determinación del parámetro valor de utilidad, situado entre 0 y 1, en el que 0 es asimilable a fracaso terapéutico y 1 a control de la enfermedad. Los valores obtenidos de este parámetro para la quimio-radioterapia con resultado óptimo fueron los más elevados (0.64) seguidos por la laringectomía total con resultado óptimo (0.56). El resultado para la laringectomía con complicaciones (0.33) fue equivalente al de la quimio-radioterapia con complicaciones (0.32). Otra observación que anotaba el estudio era la existencia de grandes variaciones en los requerimientos de supervivencia para cambiar del tratamiento preferido al no preferido. Un 32% no querían ningún cambio de modalidad terapéutica a pesar de que el otro tratamiento le ofreciera mejor resultado en supervivencia. El resto no estaban dispuestos a cambiar de modalidad terapéutica si no se garantizaba una supervivencia 2.5 años superior. El grupo de cirugía como primera opción era el que tenía la frecuencia más alta (37%) de no querer cambiar el tratamiento comparado con un 24% del grupo no quirúrgico como primera opción. La conclusión de este estudio es que los resultados funcionales del tratamiento son un determinante importante a la hora de elegir la modalidad terapéutica.

Concluyendo este apartado, parece que en la decisión terapéutica es tan importante la información clínica facilitada por los profesionales sobre los beneficios y riesgos de cada modalidad terapéutica como conocer las preferencias y los valores de los pacientes, lo que implica una participación activa de la persona en su proceso de enfermedad. De la misma manera, la supervivencia no siempre es un determinante prioritario en la elección del tratamiento.

Por consiguiente, se han planteado diferentes estrategias terapéuticas con el objetivo de conseguir la curación de la enfermedad sin necesidad de cirugía y sin un deterioro de la supervivencia en relación a la que se obtiene con la laringectomía.

Una primera aproximación consiste en realizar un tratamiento exclusivo con radioterapia, rescatando con cirugía a los pacientes que no consigan la curación del tumor tras el tratamiento<sup>18,19</sup>. El principal inconveniente reside en el limitado porcentaje de pacientes que consiguen el control de la enfermedad, con unos resultados de supervivencia y de preservación de órgano inferiores a los obtenidos con otros protocolos terapéuticos.

La aparición de nuevos citostáticos, la mejora en las técnicas de irradiación, y la evidencia de que el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia tenía la capacidad de conseguir respuestas clínicas y la curación de la enfermedad incluso en pacientes con tumores avanzados supuso la integración de estos tratamientos en los protocolos terapéuticos de manejo de los CECC.

La publicación en 1991 del ensayo clínico de los Veterans<sup>20</sup> supuso un punto de inflexión en el tratamiento de los CECC. En dicho ensayo 332 pacientes con cánceres avanzados de laringe candidatos a laringectomía total se dividieron de forma aleatoria en dos grupos: tratamiento estándar con laringectomía total, o bien iniciar el tratamiento con 2 ciclos de quimioterapia de inducción (cisplatino y 5-fluorouracilo). El grupo conservador, si conseguían una respuesta completa o parcial, definida como una reducción tumoral superior al 50%, recibían un tercer ciclo de quimioterapia seguida de radioterapia, y en caso de ausencia de respuesta se trataban con una laringectomía total. Este estudio demostró que en pacientes con carcinomas avanzados de laringe un tratamiento con quimioterapia de inducción seguido de radioterapia tras conseguir un nivel de respuesta adecuado con la quimioterapia conseguía una supervivencia similar a la del tratamiento convencional de cirugía y radioterapia postoperatoria, con el beneficio de permitir la preservación de la laringe en un 64% de los pacientes en el grupo no quirúrgico. La figura 14 muestra la supervivencia global de los pacientes en función de que hubiesen sido asignados a la rama de quimioterapia o a la de cirugía del estudio.

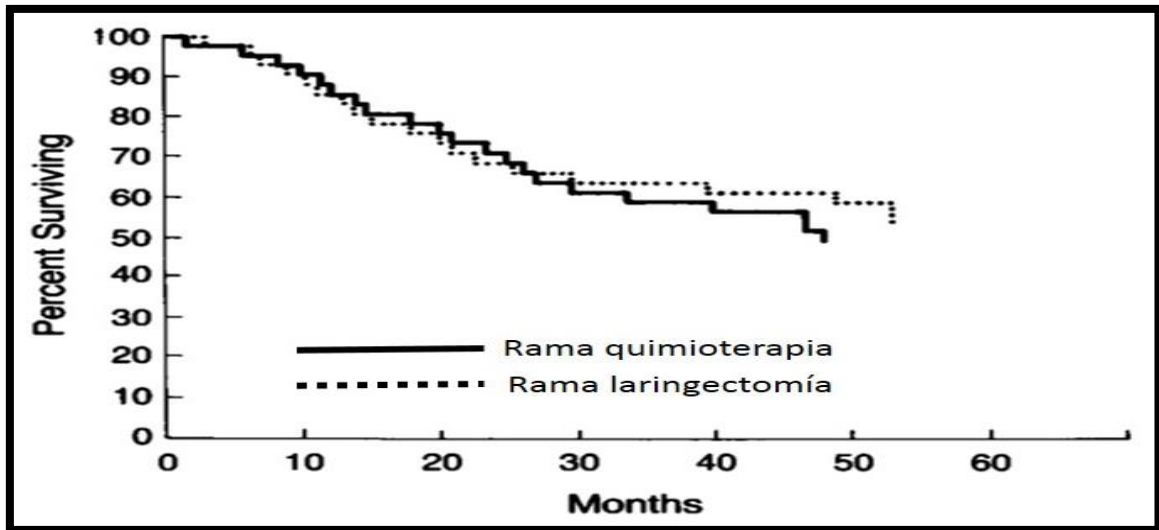


Figura 14. Supervivencia global por rama terapéutica.

Posteriormente, en un ensayo clínico promovido por la EORTC, Lefebvre y cols <sup>21</sup> validaron este concepto en pacientes con tumores avanzados de supraglotis y seno piriforme. Se aleatorizaron 202 pacientes con un esquema similar al propuesto por el ensayo de Veterans, consiguiéndose una preservación de la función laríngea a los 3 y 5 años de un 42% y 35% de los pacientes incluidos en la rama de preservación sin menoscabo de la supervivencia (fig.15).

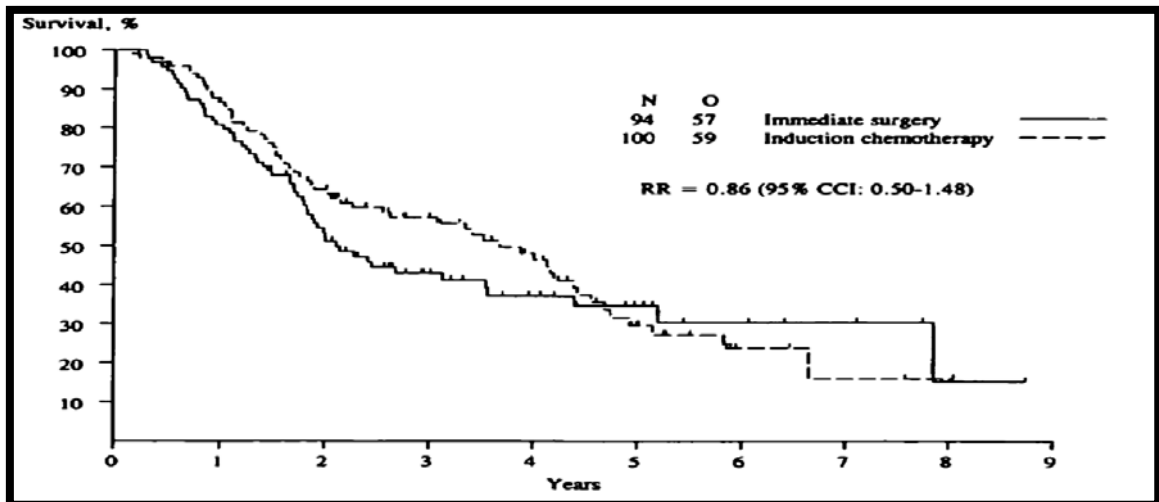


Figura 15. Supervivencia según modalidad terapéutica.

Sin embargo, no todos los ensayos clínicos que se realizaron utilizando la estrategia descrita que incluye el uso de la quimioterapia de inducción para seleccionar el grupo de pacientes tributarios de un tratamiento conservador alcanzaron las mismas conclusiones. Richard y col <sup>22</sup> promovieron un ensayo

clínico en cinco centros franceses donde se aleatorizaron pacientes con tumores T3 de laringe candidatos a una laringectomía total seguida de radioterapia postoperatoria versus un tratamiento conservador con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia en los respondedores y de cirugía en los no respondedores semejante al protocolo del estudio de Veterans. El estudio se cerró tras la inclusión de 68 pacientes en base al escaso reclutamiento y a que se pudo apreciar un deterioro significativo en la supervivencia específica de los pacientes incluidos en la rama de preservación ( $P=0.02$ ) (fig.16).

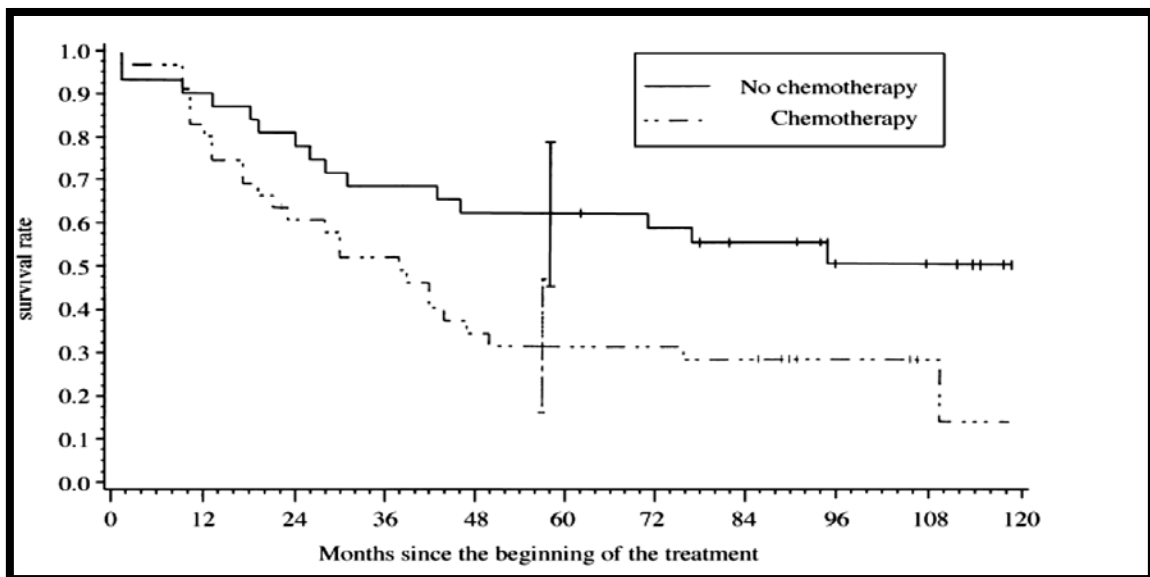


Figura 16. Curvas de supervivencia en el grupo pacientes tratados con QT y en el grupo sin QT.

A partir de estos estudios se desarrollaron los protocolos de preservación de órgano. Inicialmente fueron implementados en pacientes con carcinomas de laringe e hipofaringe y posteriormente extendidos al resto de localizaciones de cabeza y cuello. En ellos se sustituía el tratamiento habitual con cirugía por un tratamiento conservador con radioterapia siempre y cuando se consiguiera una reducción tumoral mayor del 50% tras la administración de quimioterapia de inducción.

El siguiente punto de inflexión en la evolución del tratamiento de los CECC se correspondió con la publicación el año 2000 de un meta-análisis elaborado por Pignon y cols <sup>23</sup> en el que se evaluó la eficacia del tratamiento con quimioterapia y radioterapia frente a un tratamiento con radioterapia exclusiva en pacientes con

tumores avanzados de cabeza y cuello. La principal conclusión extraída de dicho metaanálisis fue que la asociación de quimioterapia mejoraba de forma significativa los resultados de control de la enfermedad conseguidos con el tratamiento exclusivo con radioterapia, con un beneficio en supervivencia de un 4% a los 5 años. El análisis de los datos pudo evidenciar que el beneficio obtenido con la quimioterapia era consecuencia de su administración concomitante con el tratamiento con radioterapia, en tanto que la quimioterapia de inducción o la quimioterapia adyuvante no mejoraron de forma significativa la supervivencia. Por otra parte, diferentes estudios vinieron a señalar que los mejores resultados se conseguían al asociar la radioterapia con el cisplatino como fármaco citostático <sup>24</sup>. En una matización de los resultados del meta-análisis, Monnerat y cols <sup>25</sup> analizaron los resultados obtenidos por la quimioterapia en régimen de inducción en aquellos ensayos que incluyeron combinaciones con cisplatino y 5-fluoruracilo, obteniendo en este caso una mejoría significativa en la supervivencia en relación a los pacientes tratados de forma exclusiva con radioterapia.

En una actualización de los resultados del meta-análisis de Pignon y cols publicado en 2009 <sup>26</sup>, se comprobó la mejoría en la supervivencia con los tratamientos con quimio-radioterapia en relación a la radioterapia exclusiva, mientras que la ganancia en supervivencia que ofrecía la quimioterapia de inducción quedó más limitada (fig.17). Cabe destacar que los resultados de este metaanálisis incluyen tumores avanzados de todas las localizaciones de cabeza y cuello, no siendo exclusivos de la localización en laringe o hipofaringe. Además, no se tuvo en consideración el posible impacto en los resultados que pudo haber ejercido el virus de papiloma humano (HPV), que hoy día se reconoce como un factor pronóstico de primer orden para los pacientes con carcinomas de orofaringe, y además supone un modelo de carcinogénesis diferente al asociado al uso de tabaco y alcohol.

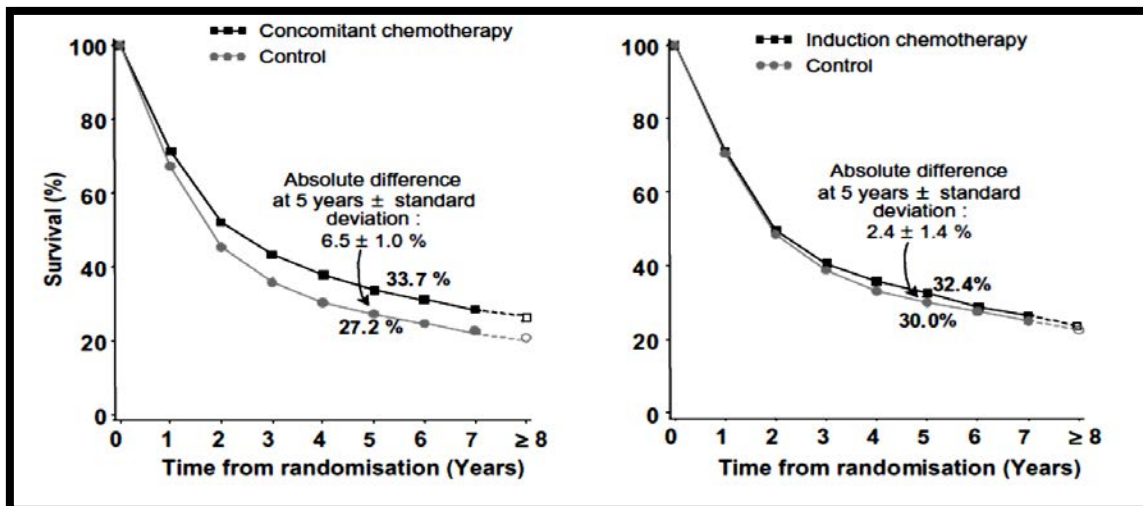


Figura 17. Comparación de supervivencia entre los grupos de QT concomitante, QT inducción y control en meta análisis de Pignon y cols 2009

En el 2003 Forastiere y cols <sup>27</sup> publicaron los resultados de un ensayo clínico en el que se evaluó la capacidad de preservación de órgano en pacientes con carcinomas de laringe candidatos a una laringectomía total. Se comparó un tratamiento con radioterapia exclusiva, quimio-radioterapia concomitante, y quimioterapia de inducción seguida de cirugía o radioterapia en función de la respuesta conseguida. De acuerdo con los resultados, la rama de tratamiento en la que se requirió una menor frecuencia de laringectomías fue la de quimio-radioterapia concomitante, a expensas de una mayor toxicidad (fig.18).

Al analizar como elemento de valoración la supervivencia libre de laringectomía (fig.19), en la que se valoraron como causa de fracaso del tratamiento la realización de una laringectomía o cualquier causa de muerte, no aparecieron diferencias significativas entre los pacientes incluidos en la rama de quimio-radioterapia y la de quimioterapia de inducción, con unas supervivencias libres de laringectomía a los 5 años del 45% y 43%, respectivamente (P=0.49).

En una actualización de los resultados del ensayo clínico publicada en 2012 <sup>28</sup>

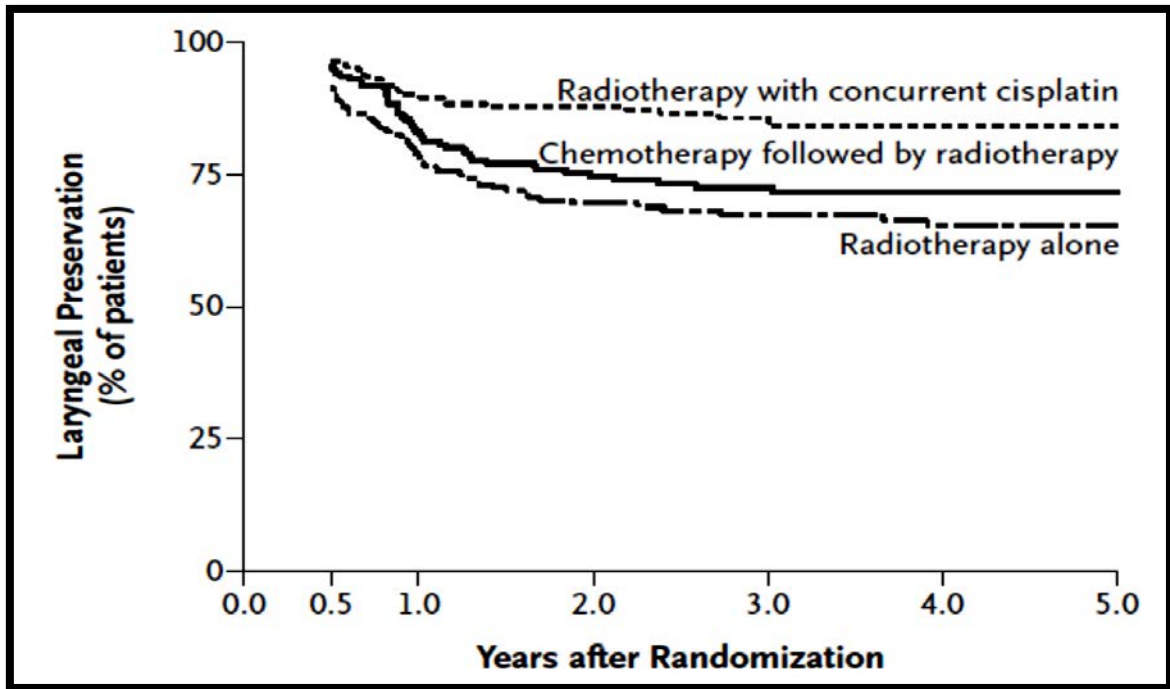


Figura 18. Tasa de preservación de órgano por modalidad terapéutica. Forastiere 2003

se pudo apreciar cómo no existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de laringectomía tal como se había sido definida previamente entre los pacientes tratados con quimioterapia de inducción o quimio-radioterapia concomitante.

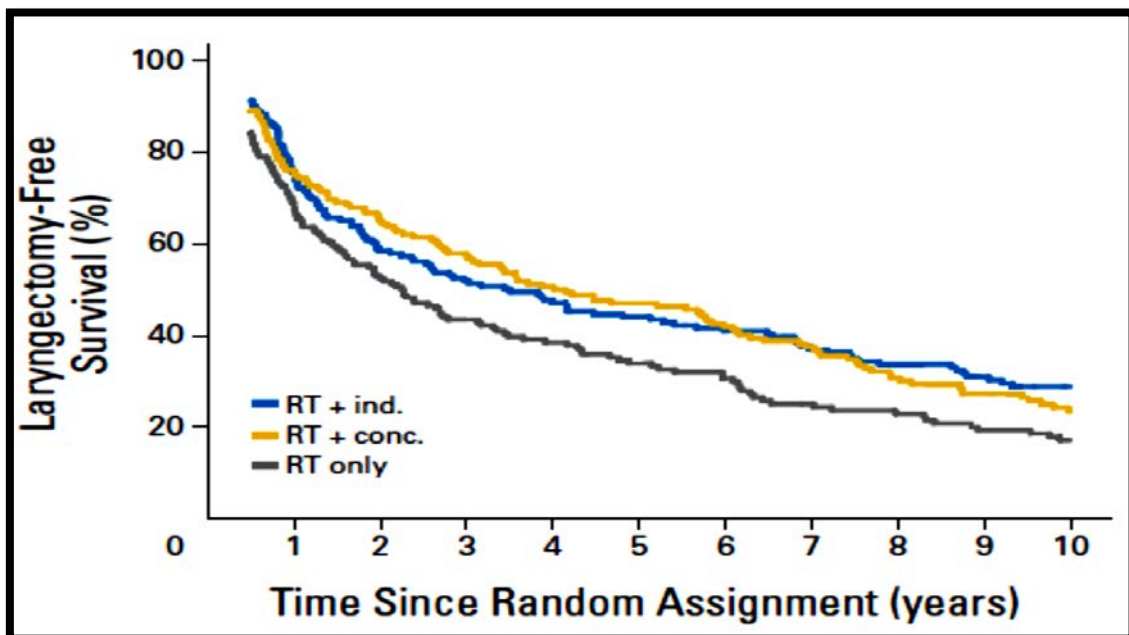


Figura 19. Curvas de supervivencia libre de laringectomía total según modalidad terapéutica.

Sin embargo, la rama de tratamiento en la que la supervivencia global fue inferior correspondió al grupo tratado con quimio-radioterapia concomitante, lo que se atribuyó a la toxicidad tardía asociada a este tipo de tratamientos (fig.20).

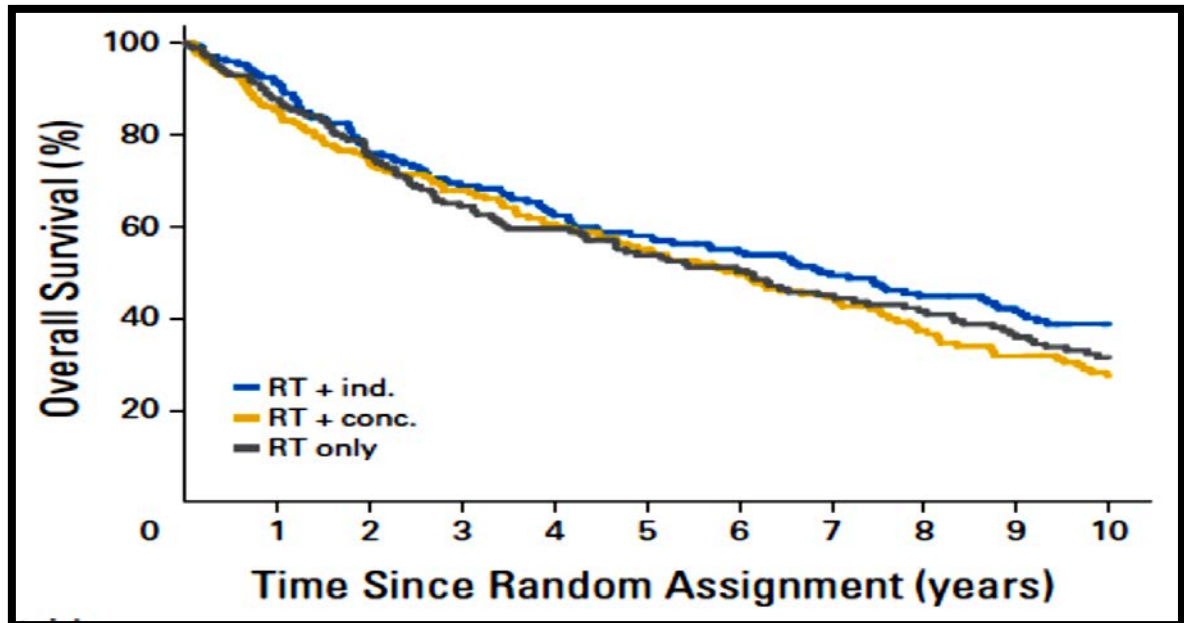


Figura 20. Curvas de supervivencia global según modalidad terapéutica

A raíz de todos estos resultados, la quimio-radioterapia concomitante pasó a ser considerada en muchos centros como el tratamiento de elección para los pacientes con CECC en estadios avanzados, incluyendo los tumores localizados en la laringe y la hipofaringe, y reservando la cirugía como tratamiento inicial para aquellos pacientes que, en base a la localización y extensión de su enfermedad, o por la existencia de comorbilidades, se considere inapropiado el tratamiento con quimio-radioterapia.

A partir de la publicación en el año 2007 de sendos ensayos clínicos elaborados por Vermoken y cols<sup>29</sup> y Posner y cols<sup>30</sup> en los que se analizó la eficacia en la adición de un taxano a los regímenes de inducción clásicos basados en la administración de cisplatino y 5-fluoruracilo, la quimioterapia de inducción volvió a ganar protagonismo. Los resultados de ambos estudios demostraron que la adición de docetaxel mejoró la tasa de respuestas, el control de la enfermedad y la supervivencia en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello tratados con quimioterapia de inducción seguida de un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia. De acuerdo con las conclusiones obtenidas en estos



estudios, la adición de un taxano a la pauta de tratamiento con cisplatino y 5-fluoruracilo pasaría a ser considerado como el mejor régimen de tratamiento para aquellos pacientes considerados candidatos a un tratamiento con quimioterapia de inducción.

El Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC) participó en el desarrollo de la incorporación de los taxanos a las pautas de tratamiento de inducción. En 2005 Hitt y cols <sup>31</sup> publicaron los resultados de un ensayo clínico en el que se comparó una pauta de inducción con cisplatino y 5-fluoruracilo (PF) con otra que incorporaba paclitaxel (TPF) en pacientes con CECC con estadios avanzados. Tras la inducción, los pacientes con una respuesta completa o con una reducción tumoral superior al 80% fueron considerados candidatos a tratamiento con quimio-radioterapia, en tanto que los pacientes con reducciones tumorales inferiores al 80% resecables fueron considerados candidatos a tratamiento quirúrgico. El grupo de pacientes tratados con TPF consiguió una mayor tasa de respuestas completas ( $P < 0.001$ ) y una tendencia hacia una mayor supervivencia ( $P = 0.06$ ), siendo los pacientes con tumores más avanzados considerados como irresecables los que más se beneficiaron del triplete de tratamiento con TPF.

Pointreau y cols <sup>32</sup> incorporaron el tercer fármaco a la estrategia de preservación de órgano basada en la respuesta obtenida tras la administración de la quimioterapia de inducción. Los autores desarrollaron un ensayo clínico en el que evaluaron la eficacia del tratamiento de inducción con TPF (docetaxel/cisplatino/5-fluoruracilo) frente a PF, seguido por radioterapia en caso de respuesta en pacientes con tumores de laringe localmente avanzados candidatos a laringectomía total. El estudio mostró (fig.21) que la rama de TPF contó con una tasa de preservación laríngea a los 3 años del 70.3%, significativamente superior a la obtenida tras la administración de PF, que fue del 57.5% ( $P = 0.03$ ).

Finalmente, la última incorporación relevante al arsenal terapéutico en el tratamiento de los pacientes con CECC ha sido la introducción de fármacos con dianas moleculares específicas. Más de 80% de los CECC sobre expresan el receptor del factor de crecimiento epitelial (epithelial growth factor receptor, EGFR),

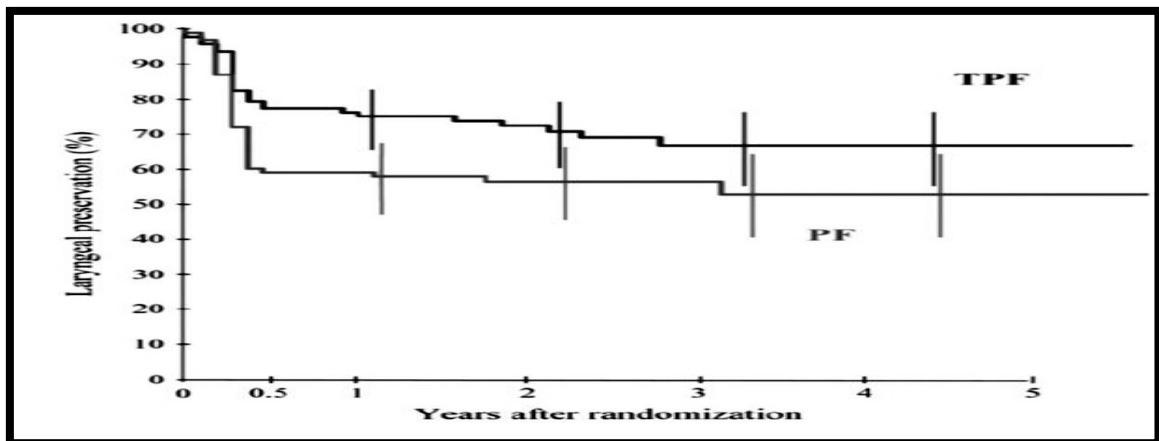


Figura 21. Curvas de supervivencia según fármacos utilizados en la QT inducción.

y la activación de dicho receptor comporta una disminución en la sensibilidad al tratamiento con radioterapia <sup>33</sup>. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal humanizado con capacidad de bloquear el dominio extracelular del EGFR, con capacidad de inducir una radiosensibilización en un modelo experimental de CECC <sup>34</sup>. Bonner y cols <sup>35</sup> presentaron en el año 2006 los resultados de un ensayo clínico en el que se comparó un tratamiento con radioterapia exclusiva versus radioterapia asociada a la administración de cetuximab en pacientes con CECC con estadios avanzados. Con un perfil de toxicidad tolerable, en el que sólo destacó la aparición de una erupción acneiforme y de algún caso de reacción transfusional, el tratamiento con cetuximab consiguió un incremento significativo en el control loco-regional de la enfermedad ( $P=0.005$ ) y en la supervivencia ajustada ( $P=0.0006$ ) (fig.22).

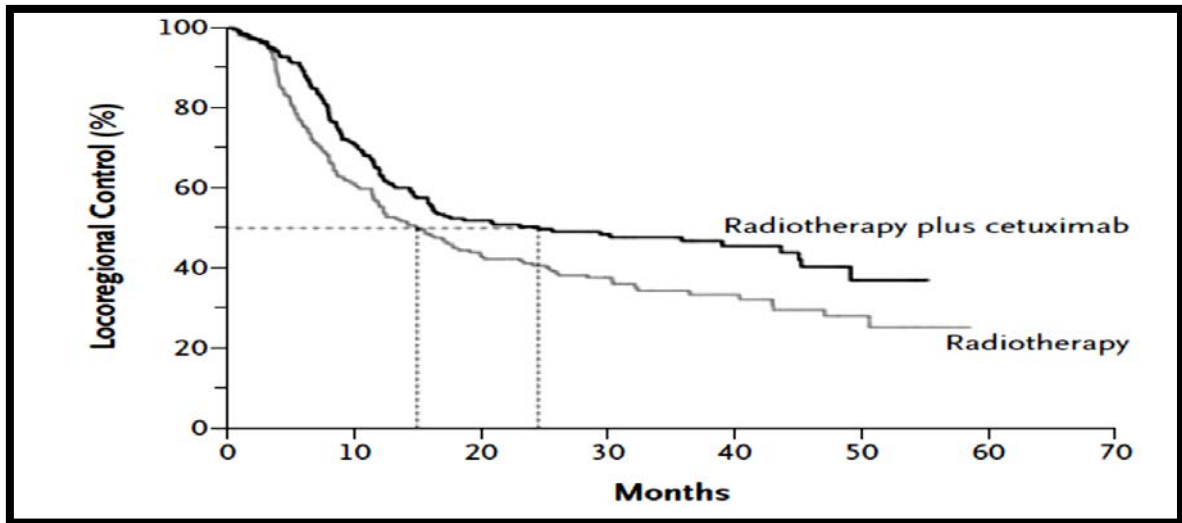


Figura 22. Control local de la enfermedad con o sin cetuximab

Posteriormente, en el 2010, Bonner y cols <sup>36</sup> elaboraron una actualización de los resultados de este ensayo clínico y con una media de seguimiento de 60 meses. Pudo comprobarse como la rama experimental con radioterapia y cetuximab contó con una supervivencia observada significativamente superior a la obtenida en el grupo de pacientes tratados de forma exclusiva con radioterapia. La supervivencia a los 5 años para el grupo de radioterapia exclusiva fue del 36.4%, y para el grupo de radioterapia y cetuximab del 45.6% (P=0.018) (fig.23).

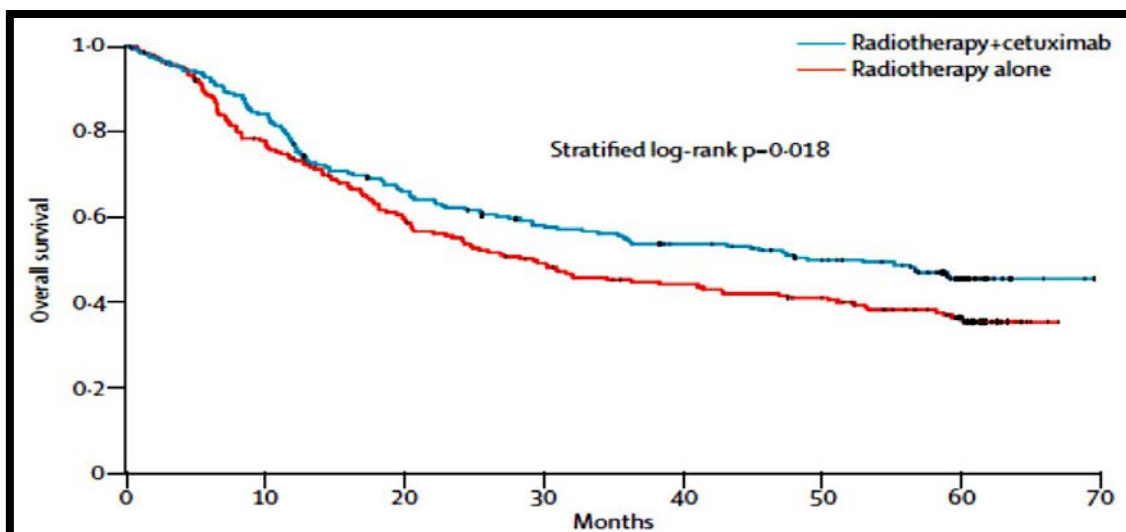


Figura 23. Comparación de supervivencia global según uso de RT con o sin cetuximab

De nuevo cabe destacar que este ensayo clínico incluyó pacientes con tumores de todas las localizaciones dentro de cabeza y cuello, con una elevada proporción

de pacientes con tumores de la orofaringe, y tampoco se incluyó información relativa al estatus HPV de estos pacientes.

Finalmente, en el año 2013 se publicaron los resultados del estudio TREMPIN <sup>37</sup>. El ensayo clínico incluyó 156 pacientes con tumores avanzados de laringe-hipofaringe (estadios III-IV) candidatos a priori a una laringectomía total. Los pacientes iniciaron tratamiento con 3 ciclos de quimioterapia de inducción TPF (docetaxel/cisplatino/5-fluorouracilo). Los pacientes respondedores fueron aleatorizados a una rama de tratamiento con quimio-radioterapia o bio-radioterapia (radioterapia y cetuximab). El porcentaje de recidivas a nivel local a los 18 meses de seguimiento fue del 8.3% en la rama de quimio-radioterapia y del 14.3% en la de bio-radioterapia. No aparecieron diferencias en el porcentaje de preservación de la función laríngea a los 3 meses entre las ramas de quimio-radioterapia y bio-radioterapia (87% y 82%, respectivamente), ni en la supervivencia global (fig. 24).

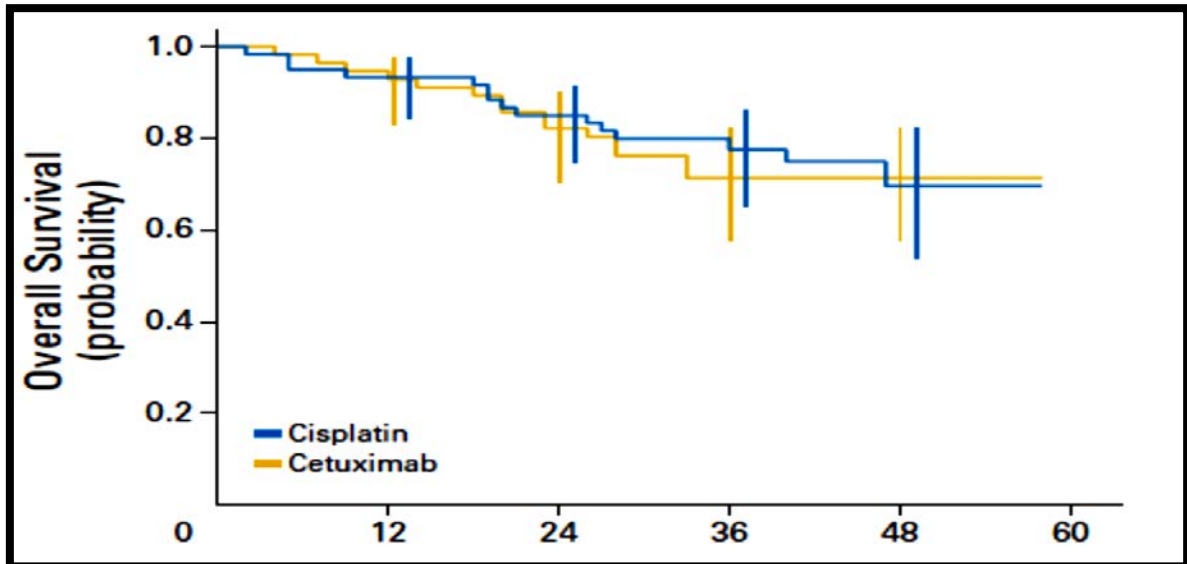


Figura 24. Comparación de supervivencias entre QT con cisplatino y QT con cetuximab.

El cumplimiento del tratamiento y las posibilidades de cirugía de rescate en caso de recidiva loco-regional de la enfermedad fueron superiores en el grupo de pacientes tratados con bio-radioterapia.

#### **1.4 MODIFICACIONES EN LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMORES AVANZADOS DE LA LARINGE E HIPOFARINGE**

En 2006, Chen y cols <sup>38</sup> hipotetizaron con el hecho de que la elección del tratamiento de los tumores avanzados de laringe podía estar influenciada por las nuevas modalidades terapéuticas. Para ello realizaron un estudio retrospectivo y observacional de los pacientes diagnosticados entre los años 1985-2001 de pacientes con tumores en estadio III o IV de laringe registrados en la base de datos de NCDB (National Cancer Database). Se incluyeron un total de 74.345 pacientes, el 45% (33.614) de los cuales eran tumores en estadio III o IV. Además se distinguieron dos periodos de tiempo delimitados por el año en que fue publicado el estudio de la Administración de Veteranos <sup>20</sup>. Así, el primer periodo comprendió los años 1985-1993 y el segundo los años 1994-2001. El estudio planteaba tres objetivos: 1) si había cambios en el uso de la quimio-radioterapia a lo largo del tiempo; 2) si la publicación del estudio de la Administración de Veteranos aceleró esta tendencia; y 3) si se modificaron los tratamientos después de dicha publicación en función del tipo de centro hospitalario, considerando tres tipos según complejidad e instalaciones: hospital comunitario, hospital oncológico y centro de investigación y docencia.

En función de la complejidad de los centros se modificaba el porcentaje de pacientes según el estadio de la enfermedad. Así, los centros menos complejos trataban mayoritariamente pacientes con enfermedad en estadio I y II, mientras que, a mayor complejidad del centro, mayor número de pacientes tratados con estadio avanzado de la enfermedad.

En cuanto al primer planteamiento del estudio, resultaba evidente el aumento de los casos tratados con quimioterapia y radioterapia durante el segundo periodo del estudio en todos los centros (8.3% en 1985 vs 20.8% en 2001), especialmente en los centros oncológicos y los centros de investigación. Por el contrario, los casos de cáncer tratados exclusivamente con radioterapia decrecieron de forma estadísticamente significativa, pasando del 38.9% en 1985 al 23.0% en 2001. Por último, la frecuencia en el uso de laringectomía fue más elevada durante el primer periodo, para descender significativamente en el segundo. No se observaron

diferencias significativas entre los diferentes tipos de centro respecto al uso de las diferentes modalidades terapéuticas (fig.25).

	Community hospital	Community cancer center	Teaching/research facility
Cases during 1985-2001			
Chemo-RT	719 (12.9%) <sup>d</sup>	1554 (13.1%) <sup>c</sup>	2292 (14.2%) <sup>c,d</sup>
Radiation (RT)	1622 (29.0%) <sup>b,d</sup>	3689 (31.0%) <sup>b,c</sup>	4309 (26.7%) <sup>c,d</sup>
Total laryngectomy	2077 (37.1%)	4516 (38.0%)	6189 (38.4%)
Cases during 1985-1993 (1 <sup>st</sup> period)			
Chemo-RT	176 (8.6%)	360 (7.6%) <sup>c</sup>	579 (9.3%) <sup>c</sup>
Radiation (RT)	649 (31.6%)	1576 (33.3%) <sup>c</sup>	1841 (29.6%) <sup>c</sup>
Total laryngectomy	830 (40.4%)	2045 (43.2%) <sup>c</sup>	2515 (40.4%) <sup>c</sup>
Cases during 1994-2001 (2 <sup>nd</sup> period)			
Chemo-RT	543 (15.4%) <sup>d</sup>	1194 (16.7%)	1713 (17.3%) <sup>d</sup>
Radiation (RT)	973 (27.5%) <sup>d</sup>	2113 (29.5%) <sup>c</sup>	2468 (24.9%) <sup>c,d</sup>
Total laryngectomy	1247 (35.3%)	2471 (34.5%) <sup>c</sup>	3674 (37.1%) <sup>c</sup>

NOTE. Less common treatment types are not included in this table. They are chemotherapy only (n = 2565, 7.1%), partial laryngectomy (n = 1796, 5.0%), and other surgery (n = 2707, 7.5%).

<sup>a</sup>National Cancer Database.

<sup>b</sup>Community hospital vs community cancer center, *P* value < 0.01.

<sup>c</sup>Community cancer center vs teaching/research facility, *P* value < 0.01.

<sup>d</sup>Teaching research facility vs community hospital, *P* value < 0.01.

Figura 25. Tratamiento inicial de los tumores avanzados de laringe por categoría de hospital extraído de NCDB. Chen 2006.

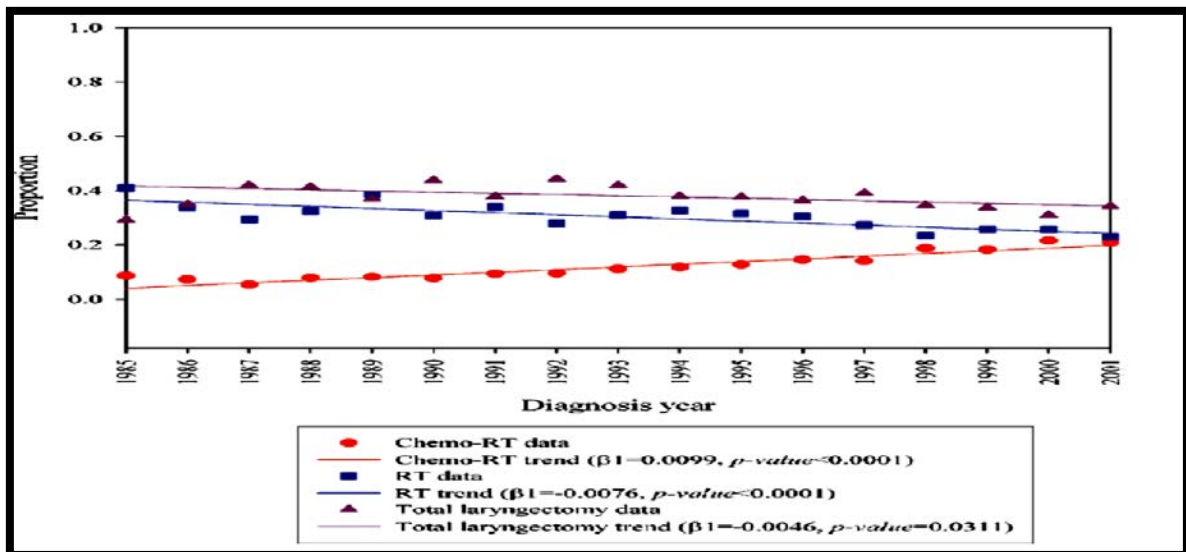


Figura 26. Tendencias en el tratamiento de tumores localmente avanzados, 1985-2001, NCDB, n=35.921. Chen 2006.

El estudio de Chen y cols demostró una tendencia a un incremento progresivo del tratamiento con quimioterapia y radioterapia, y un descenso del uso de la radioterapia como tratamiento exclusivo y de la laringectomía total como primera opción terapéutica (fig.26).

En un estudio posterior de los mismos autores publicado en 2011 <sup>39</sup>, se analizó un intervalo de tiempo más prolongado, entre 1985-2007. El diseño del estudio fue similar al realizado anteriormente, y pretendía describir las tendencias de las diferentes estrategias terapéuticas para los tumores avanzados de laringe, y cuál era la supervivencia a los 4 años de los pacientes sometidos a cirugía versus preservación de órgano. El estudio también analizó si las variables sociodemográficas como la raza, posesión de seguro médico y tipo de seguro, y el nivel de estudios académicos, podían influir en la elección de una modalidad terapéutica.

El estudio demostró un cambio muy significativo en el uso de la quimioterapia y radioterapia, pasando de una tasa del 10% a principios de 1985 a un 46% en el 2007, además de sobrepasar en el 2004 a la laringectomía para convertirse en el tratamiento más común de los tumores avanzados de laringe (fig.27). La opción quirúrgica como tratamiento de primera opción quedó relegada a un tercio de las personas con tumores avanzados de laringe. Respecto a los determinantes sociodemográficos que pueden influir en la elección del tratamiento, el estudio concluyó que la raza negra, el bajo nivel de estudios, la carencia de seguro médico o bien un seguro médico público (Medicaid) fueron factores favorecedores para la elección de un tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, el estudio presenta una serie de limitaciones por carencia de información de variables en la NCBD: falta de información sobre cuál es la información que se aporta al paciente sobre las diferentes modalidades terapéuticas y el razonamiento que hay detrás de estas recomendaciones; ausencia de información sobre el estado clínico del paciente y sus preferencias; ausencia de datos sobre las complicaciones secundarias al tratamiento y las causas de fallecimiento. Las características del sistema nacional de salud americano, que básicamente es un modelo liberal con un bajo porcentaje de sistema público, pueden condicionar la asistencia y la práctica médica. Además, la información sobre el estatus social del paciente se obtuvo de forma indirecta y no individualizada. La NCBD sólo recoge información del 70% de los hospitales americanos y por tanto no están representados todos los patrones de población norteamericana.

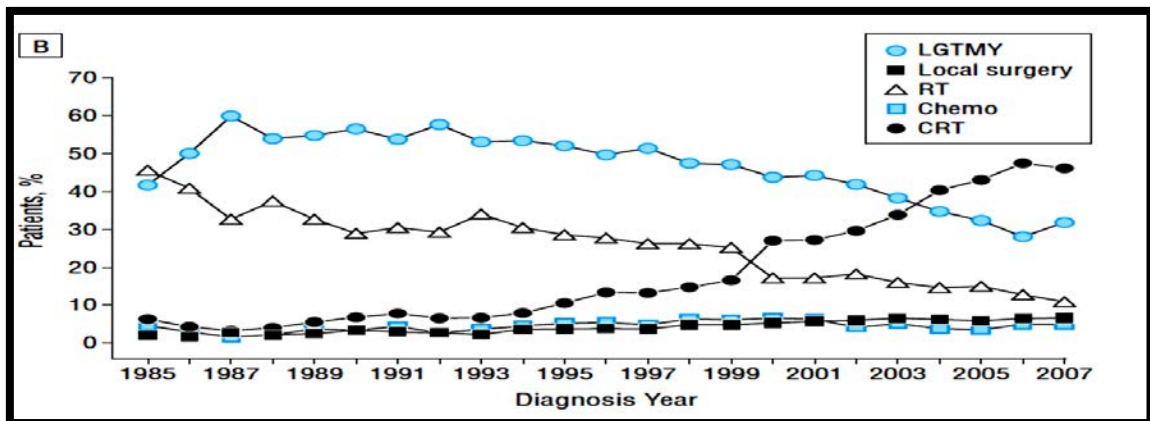


Figura 27. Tendencias en el tratamiento de pacientes con cáncer laríngeo avanzado, National Cancer Database 1985-2007. Chemo: quimioterapia; CRT: quimioterapia y radioterapia; LGTMY: laringectomía; RT: radioterapia.

En cuanto a la supervivencia a los 4 años, el grupo de pacientes tratados con cirugía alcanzó una supervivencia del 51%, 48% para el grupo de quimioterapia y radioterapia, y 38% para los tratados sólo con radioterapia.

Los autores reconocen que la elección de la modalidad terapéutica es un proceso complejo tanto para los profesionales como para los pacientes, en el cual se deben tener en cuenta, además de los condicionantes clínicos y sociales, las preferencias personales. Ninguno de los protocolos terapéuticos está exento de complicaciones, algunas de ellas de consideración importante que pueden alterar de forma permanente y significativa la calidad de vida de las personas e incluso reducir la supervivencia.

Estos cambios en cuanto a los protocolos de tratamiento conducen a una centralización de las cirugías. Gourin y cols <sup>40</sup> pudieron establecer cómo a lo largo del tiempo los centros con un mayor volumen de pacientes tendieron a incrementar el porcentaje de pacientes tratados de forma quirúrgica (fig.28).



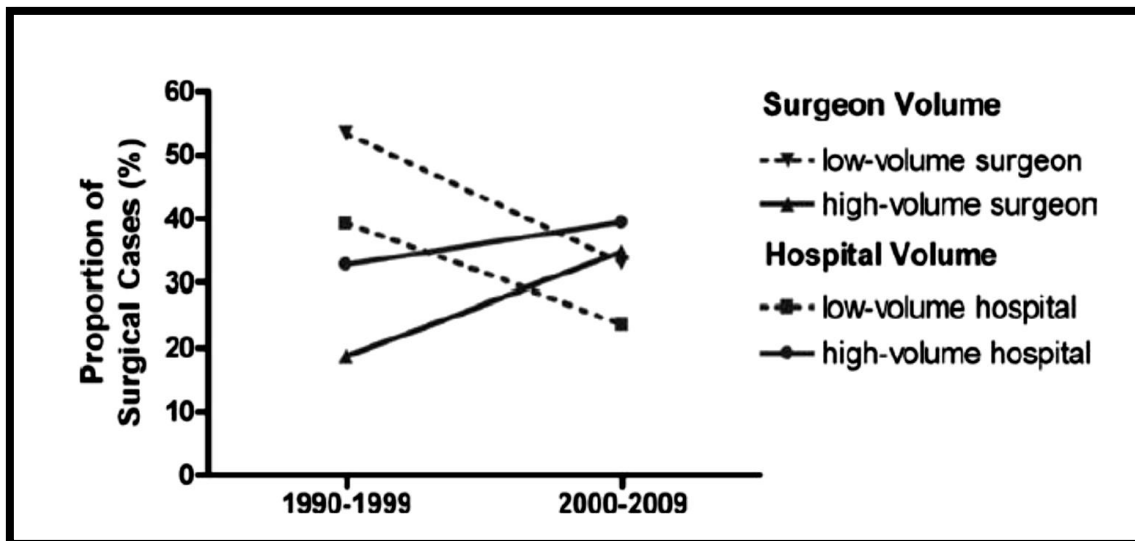


Figura 28. Tendencias en porcentaje de casos tratados por volumen de cirujías y de hospital

Las cirugías realizadas en los centros con un mayor volumen quirúrgico contaron con una menor frecuencia de aparición de complicaciones y unos periodos de ingreso hospitalario más reducidos <sup>41,42</sup>. Además, Chen y cols <sup>43</sup> describieron un beneficio en cuanto a supervivencia para los pacientes con tumores avanzados de la laringe tratados en centros universitarios y de investigación con un elevado volumen de pacientes.

En cuanto a la laringectomía total como técnica quirúrgica utilizada en el tratamiento inicial de los tumores de laringe e hipofaringe, o como cirugía de rescate, Maddox y cols <sup>44</sup> describieron una disminución en la cifra total de procedimientos proporcionalmente mayor a la disminución en la incidencia de aparición de tumores en estas localizaciones, lo que viene a indicar la existencia de cambios en los patrones de tratamiento. A partir de un estudio poblacional utilizando datos del Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample (HCUP-NIS) de USA entre 1997-2008, pudieron determinar una disminución en el número de laringectomías totales realizadas de un 48%.

Unos resultados similares en relación a la disminución en el número de laringectomías totales (fig.29) realizadas en USA fueron obtenidos por Orosco y cols <sup>45</sup>, que pudieron determinar la concentración de estos procedimientos en centros con un elevado volumen. La figura 30 muestra la disminución progresiva

en el número de centros que llevan a cabo la realización de laringectomías totales de forma ocasional.

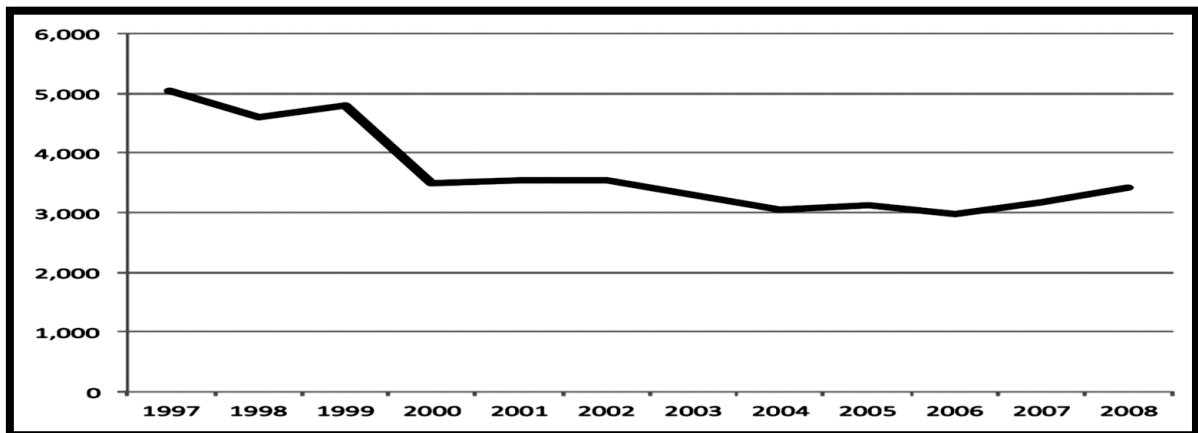


Figura 29. Evolución en el tiempo del número total de laringectomías totales realizadas

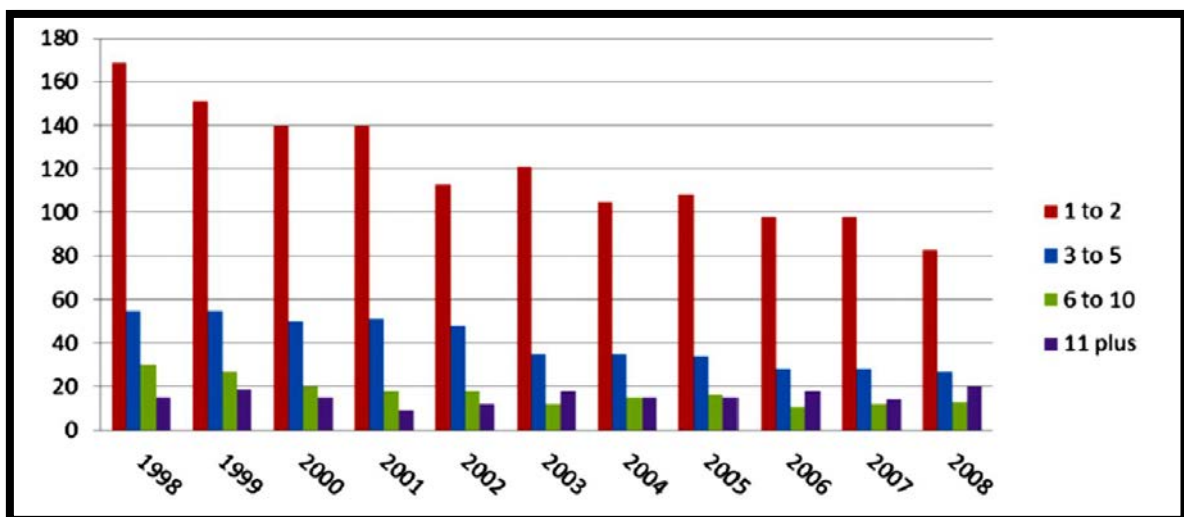


Figura 30. Distribución por volumen de casos de laringectomías por hospital. Número de hospitales que realizan varios casos por año.

En un estudio realizado en hospitales californianos durante el periodo 1996-2010, Verma y cols <sup>46</sup> alcanzaron las mismas conclusiones. Disminuyó el número absoluto de laringectomías realizadas (fig.31). Por otro lado, el periodo medio de ingreso hospitalario se incrementó, al igual que el uso de colgajos y gastrostomías. Los autores atribuyen estas modificaciones al hecho de que una proporción importante de las laringectomías realizadas se llevaron a cabo en el contexto de cirugía de rescate, que entraña una mayor morbilidad.

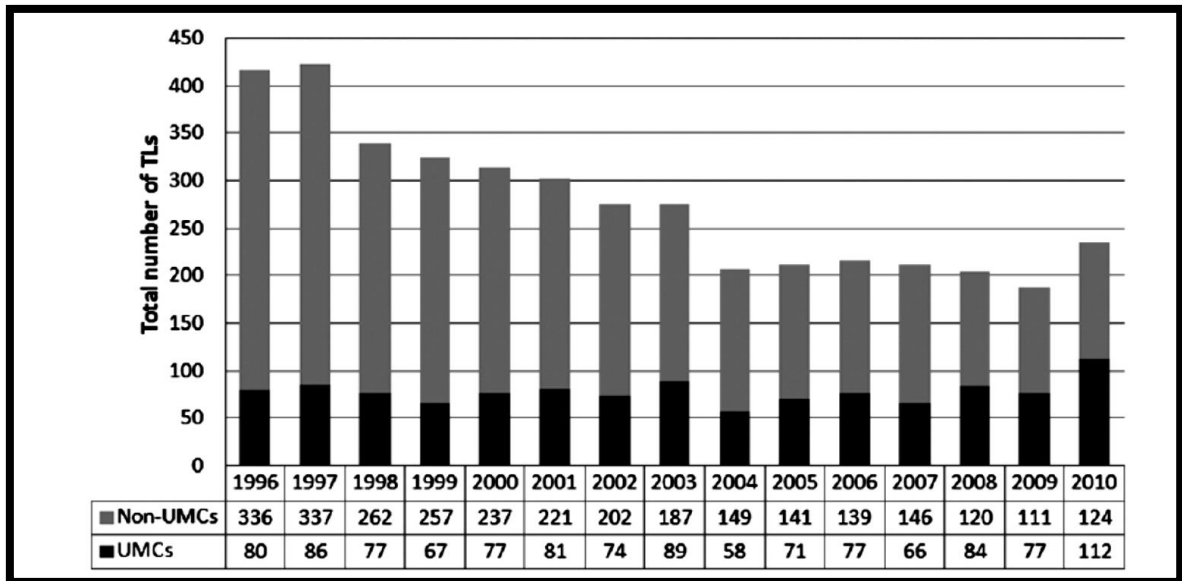


Figura 31. Número de LTs realizadas en California, entre 1996 y 2010. UMC (Uuniversity Medical Center).

Timmermans y col <sup>47</sup> publicaron en 2015 un estudio sobre las tendencias en el tratamiento y la supervivencia en el cáncer avanzado de laringe en Holanda durante el periodo 1991-2010. Para ello utilizaron la base de datos del Registro de Cáncer de Holanda (NCR) y el registro nacional histo/citopatológico de la Fundación privada PALGA. Se analizaron un total de 3.754 pacientes. De ellos 2.072 eran T3 y 1.722 T4. Se clasificaron las laringectomías totales realizadas como primarias, de rescate o por disfunción laríngea. Se observó una tendencia a la reducción en el número total de laringectomías totales a lo largo de los años a expensas de una disminución en el número de laringectomías primarias, en tanto que las laringectomías de rescate o por disfunción laríngea permanecieron estables (fig.32).

Para los pacientes con tumores T3, la modalidad más frecuente de tratamiento primario fue la radioterapia, que se incrementó a lo largo del periodo de estudio, básicamente a expensas de una disminución en los tratamientos quirúrgicos, en tanto que la proporción de pacientes tratados con quimio-radioterapia, si bien se incrementó durante la parte media del periodo estudiado, permaneció relativamente estable (fig.33).

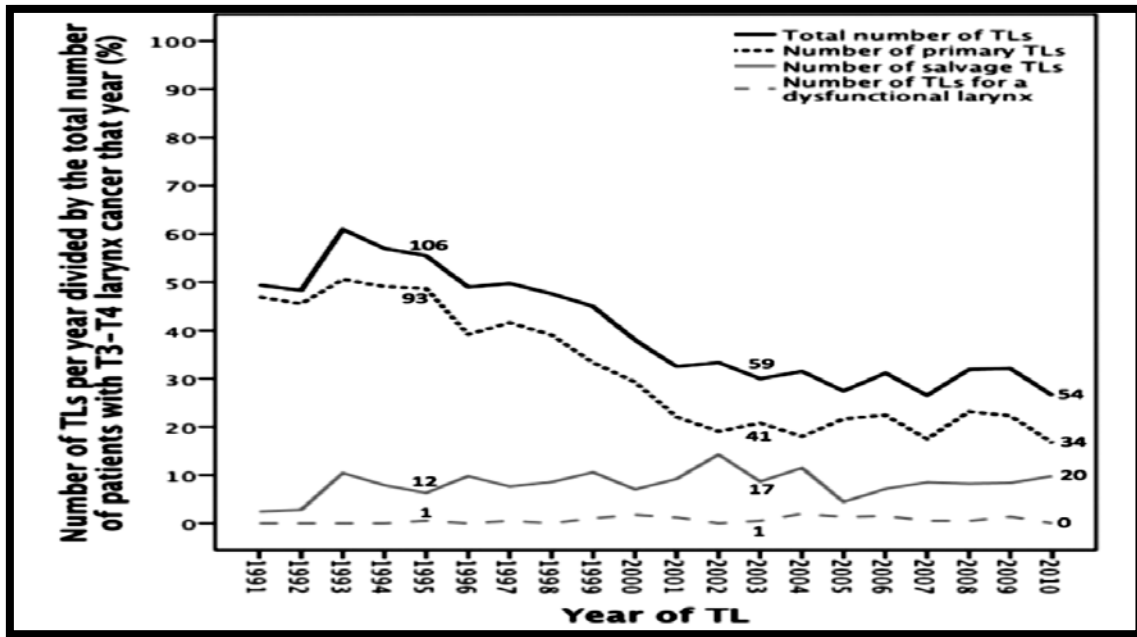


Figura 32. Número total de LT. Las líneas indican el número total de LT y por indicación (LTprimaria, LTrescate y LT por disfunción laríngea) como el porcentaje de pacientes con T3 y T4 de laringe entre los años 1991-2010 (n3794; número total absoluto entre los años 1995, 2003 y 2010). Timmermans 2015.

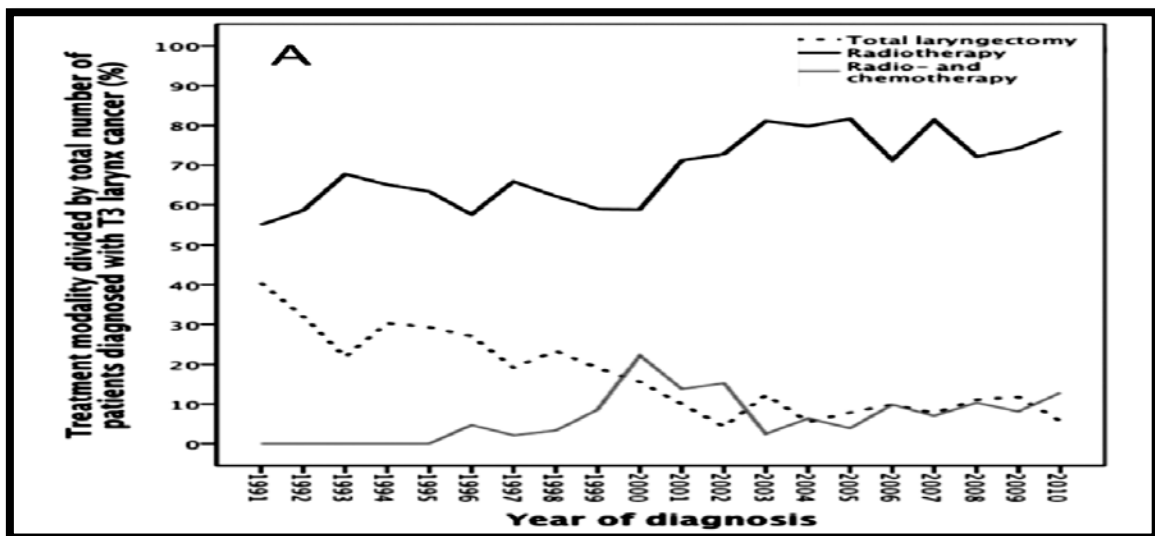


Figura 33. Modalidades terapéuticas para T3 cáncer laríngeo desde 1991 a 2010 (tratamiento primario dividido por el número total de pacientes diagnosticados de T3 laringe, en %). Timmermans 2015.

Para los tumores T4, durante la parte inicial del estudio el tratamiento primario más utilizado fue la cirugía, pero disminuyó a lo largo del periodo de estudio, con un incremento de la radioterapia y la quimio-radioterapia (fig.34).

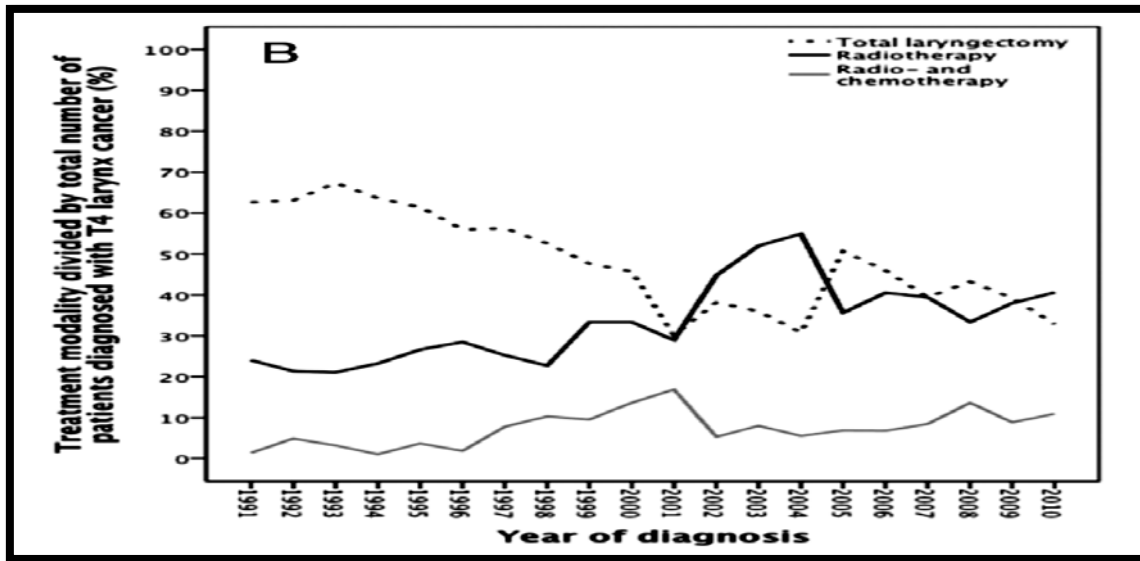


Figura 34. Modalidades terapéuticas para T4 cáncer laríngeo desde 1991 a 2010 (tratamiento primario dividido por el número total de pacientes diagnosticados de T4 laríngeo, en %). Timmermans 2015.

Con relación a la supervivencia (fig.35), los T3 alcanzaron una supervivencia global a los 5 años incluyendo todas las modalidades terapéuticas del 44%, y los T4 un 39%. No se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes con tumores T3 al analizar la supervivencia por modalidad terapéutica (laringectomía 49%, radioterapia 47% y quimio-radioterapia 45%).

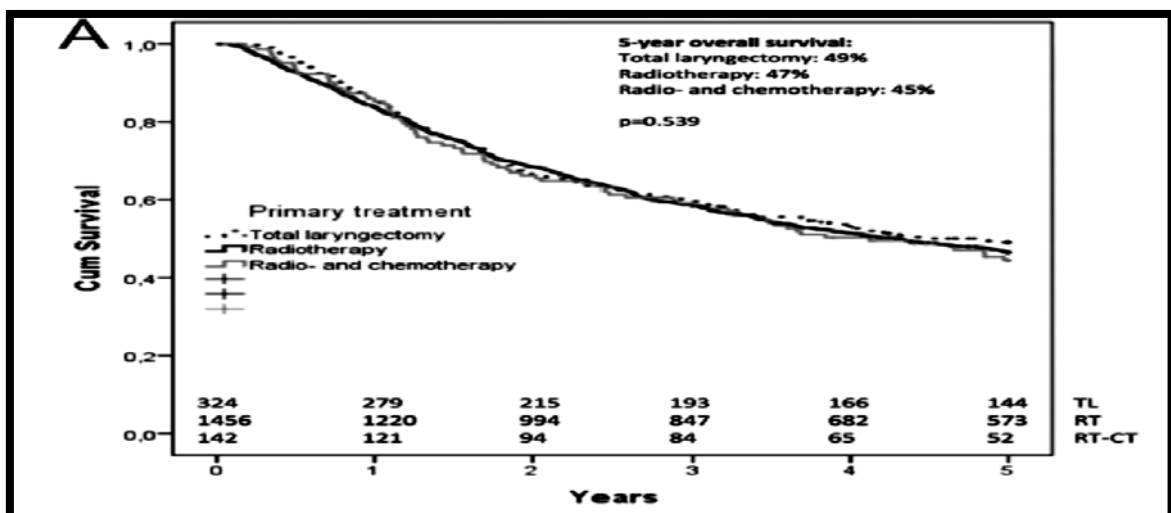


Figura 35. Supervivencia global para T3 laríngeo por modalidad terapéutica: LT (n=324), radioterapia (RT; n=1456), y RT combinada con QT (n=142). Timmermans 2015.

Sin embargo, en el grupo de pacientes con tumores T4 sí que se encontraron diferencias al analizar la supervivencia por modalidad. La laringectomía con

radioterapia postoperatoria fue la modalidad de tratamiento con una mejor supervivencia (49%), mientras que la radioterapia sola alcanzó un 34% y la quimio-radioterapia un 42% (fig.36).

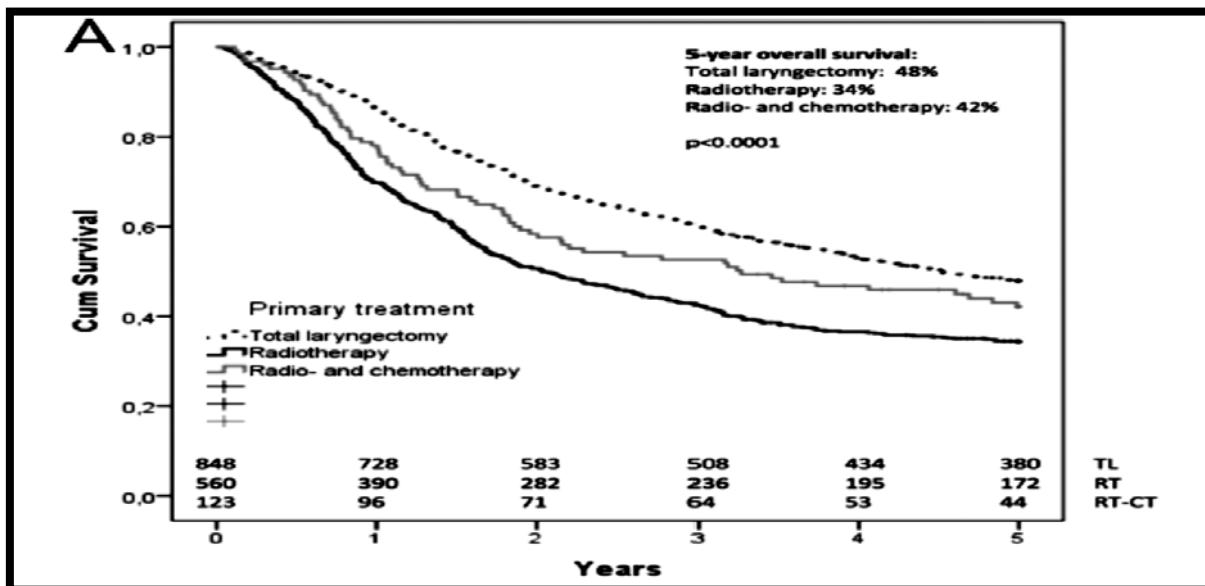


Figura 36. Supervivencia global para T4 larínge por modalidad terapéutica: LT (n=848), RT(n=560), y RT con QT (n=123). Timmermans 2015

Llama la atención la escasa proporción de pacientes tratados con quimio-radioterapia en esta serie, cuando éste es el tratamiento de preservación considerado como de elección para los pacientes con tumores de cabeza y cuello avanzados en muchas guías. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento del cáncer de laringe en Holanda está centralizado a 8 centros y que el estándar de radioterapia es el hiperfraccionamiento, que ha demostrado en diferentes estudios que ofrece mejores resultados que la RT convencional tanto en el control de la enfermedad como en la supervivencia <sup>48</sup>.

Según Leblanc y cols <sup>49</sup>, la disminución en el porcentaje de pacientes con tumores avanzados de laringe tratados de forma quirúrgica tendría una repercusión en los resultados conseguidos. Los autores compararon los resultados obtenidos en una cohorte de pacientes con tumores avanzados de laringe, que recibieron tratamiento con una laringectomía total en el 25.3% de las ocasiones, con los obtenidos a nivel nacional en la cohorte NCDB, que recibieron tratamiento

quirúrgico en el 11.2% de casos ( $P < 0.001$ ). Aparecieron diferencias significativas en la supervivencia entre ambos grupos para los pacientes con tumores con estadio IV (figura 37).

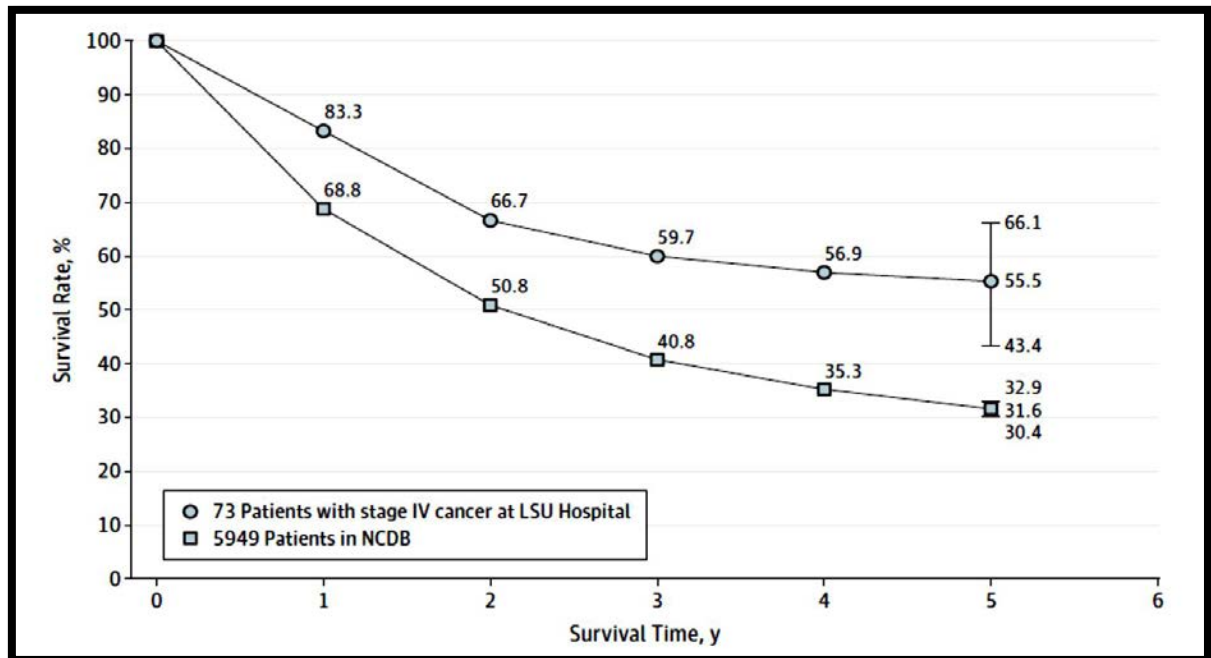


Figura 37. Comparación de la supervivencia del cáncer de laringe observado entre el Hospital de la Universidad de Louisiana (LSU, 1998-2007) y el NCDB (2003-2005). Leblanc.

Al igual que lo que sucede en el caso de la laringe, existen evidencias que señalan que el porcentaje de pacientes con carcinomas de hipofaringe tratados de forma quirúrgica ha venido disminuyendo de forma progresiva a lo largo de los últimos años. En el estudio realizado por Newmanns y cols<sup>50</sup> en 2015 a partir de la base de datos SEER se analizaron un total de 6.647 pacientes con carcinoma de hipofaringe tratados durante el periodo 1973-2003, se pudo identificar este cambio descrito en las tendencias de tratamiento. Se observó un incremento significativo en el uso de la radioterapia (incluyendo la quimio-radioterapia) y una disminución en el porcentaje de pacientes tratados de forma exclusiva con cirugía, mientras que el porcentaje de pacientes tratados con una combinación de cirugía y radioterapia permaneció estable (fig.38).

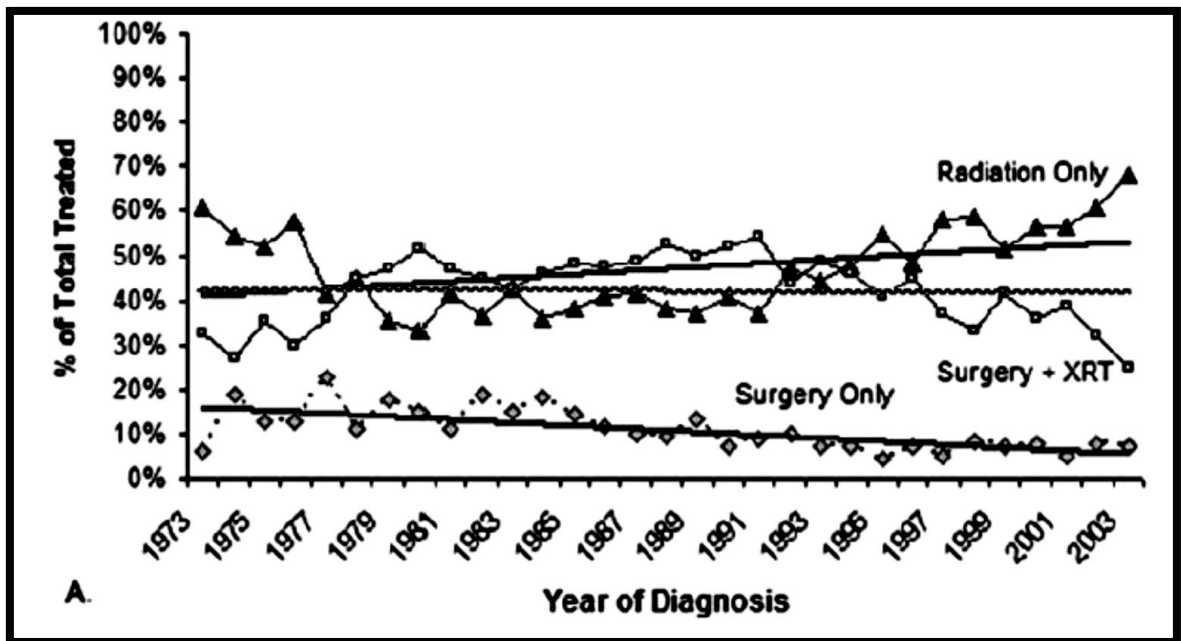


Figura 38. Cambios en el tiempo de las indicaciones terapéuticas primarias en el cáncer de hipofaringe. El uso de RT como tratamiento primario ha aumentado en los últimos 13 años ( $P < 0.0001$ ). Newman 2015.

## 1.5 RESULTADOS EN PACIENTES CON TUMORES LOCALMENTE AVANZADOS DE LARINGE

A pesar de las modificaciones en los protocolos de tratamiento de los pacientes con tumores avanzados de laringe e hipofaringe, la laringectomía total sigue siendo una cirugía indicada y realizada de forma frecuente en nuestro entorno. En un estudio realizado a partir de los datos incluidos en el Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria (CMBD), una base de datos que recoge datos clínicos y administrativos que se obtienen al alta hospitalaria de la totalidad de pacientes tratados en la red de hospitales generales del Sistema Nacional de Salud del estado español, la cifra de laringectomías totales realizadas durante el periodo 2006-2011 fue de 8,071, lo que se corresponde con un total de 1.345 laringectomías anuales <sup>51</sup>.

Son muy numerosos los estudios que analizan los resultados obtenidos en pacientes con tumores avanzados de laringe e hipofaringe. El siguiente histograma (fig.39) muestra el número de publicaciones en las que aparece el término laringectomía total.



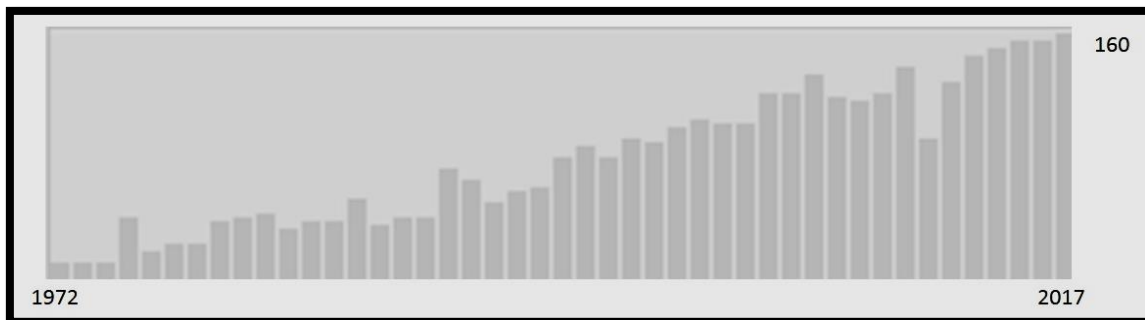


Figura 39. Número de publicaciones anuales sobre laringectomía total

Realizar una revisión exhaustiva de los resultados obtenidos con esta técnica quirúrgica y de las opciones de tratamiento en los pacientes con tumores avanzados de laringe-hipofaringe se escapa de los objetivos planteados en la realización de presente estudio. Sin embargo, pretendemos llevar a cabo una revisión de los estudios más relevantes publicados en los últimos años en los que se analiza el papel actual de la laringectomía en el contexto del manejo de los pacientes con tumores de localización laríngea e hipofaríngea.

Chen y cols <sup>52</sup> analizaron los datos del NCDB, un registro hospitalario esponsorizado por el American College of Surgeons y la American Cancer Society. Se incluyeron en el estudio 7,019 pacientes con carcinomas avanzados de la laringe (estadios III-IV), clasificándolos en función de que hubiesen recibido un tratamiento con laringectomía total y tratamiento adyuvante, radioterapia o combinaciones de quimioterapia y radioterapia. Considerando el global de pacientes, los tratamientos con cirugía tuvieron una mejor supervivencia en comparación con la radioterapia (HR 1.6) o quimioterapia/radioterapia (HR 1.3) ( $P < 0.001$ ). Para los pacientes con tumores estadio III, no existieron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes tratados con cirugía y los tratados con quimioterapia/radioterapia (HR 1.15,  $P = 0.09$ ), en tanto que los tratados con radioterapia exclusiva tuvieron una peor supervivencia (HR 1.59,  $P < 0.001$ ). En el caso de los pacientes con tumores con estadio IV, tanto los pacientes tratados con quimioterapia/radioterapia (HR 1.43,  $P < 0.001$ ) como los tratados con radioterapia (HR 1.61,  $P < 0.001$ ) contaron con una disminución en la supervivencia con relación a los pacientes tratados con cirugía.

Karlsson y cols <sup>53</sup> evaluaron los resultados de un estudio multicéntrico en el que se analizaron pacientes con tumores en estadios avanzados de laringe (estadios III-IV) tratados en un centro sueco y otro escocés durante el periodo 1998-2008. En el estudio se incluyeron un total de 176 pacientes (37% pacientes con tumores estadio III y 63% con tumores estadio IV), pero de éstos un 6.8% presentaban tumores localmente iniciales (T1-T2). Los pacientes recibieron un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia (78.5% de los pacientes con tumores estadio III y 37.8% de los pacientes con tumores estadio IV), o laringectomía total (21.5% de los pacientes con tumores estadio III y 62.2% de los pacientes con tumores estadio IV). Los resultados de un análisis univariante evidenciaron que las variables relacionadas con un empeoramiento de la supervivencia específica fueron la presencia de afectación ganglionar y el tratarse de un tumor estadio IV. Sin embargo, en el análisis multivariante la única variable relacionada con la supervivencia fue el que el paciente contase con un tumor estadio IV (HR 2.11, P=0.010). No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función del tipo de tratamiento realizado ni para los pacientes con tumores con estadio III (P=0.865) ni con tumores estadio IV (P=0.181). Las figuras 40 y 41 muestran las curvas de supervivencia de los pacientes con tumores con estadios III y IV en función del tipo de tratamiento realizado.

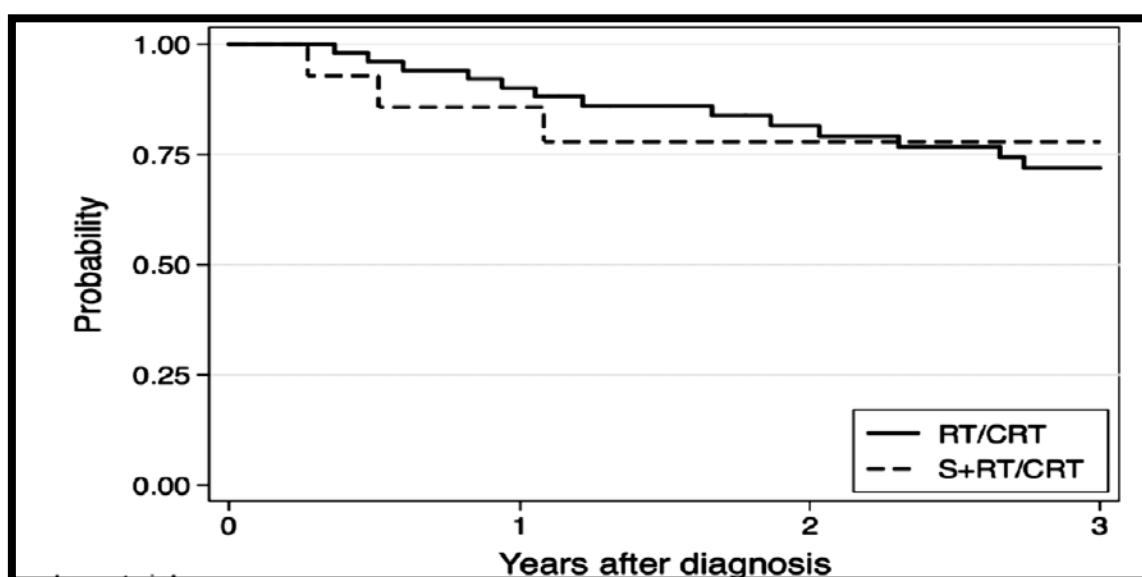


Figura 40. Estimación Kaplan-Meier de la supervivencia específica en función del tratamiento (RT/CRT or S ± RT/CRT) en pacientes con estadio III de enfermedad. RT = radioterapia, CRT = quimioradioterapia S = cirugía. Karlsson 2014.

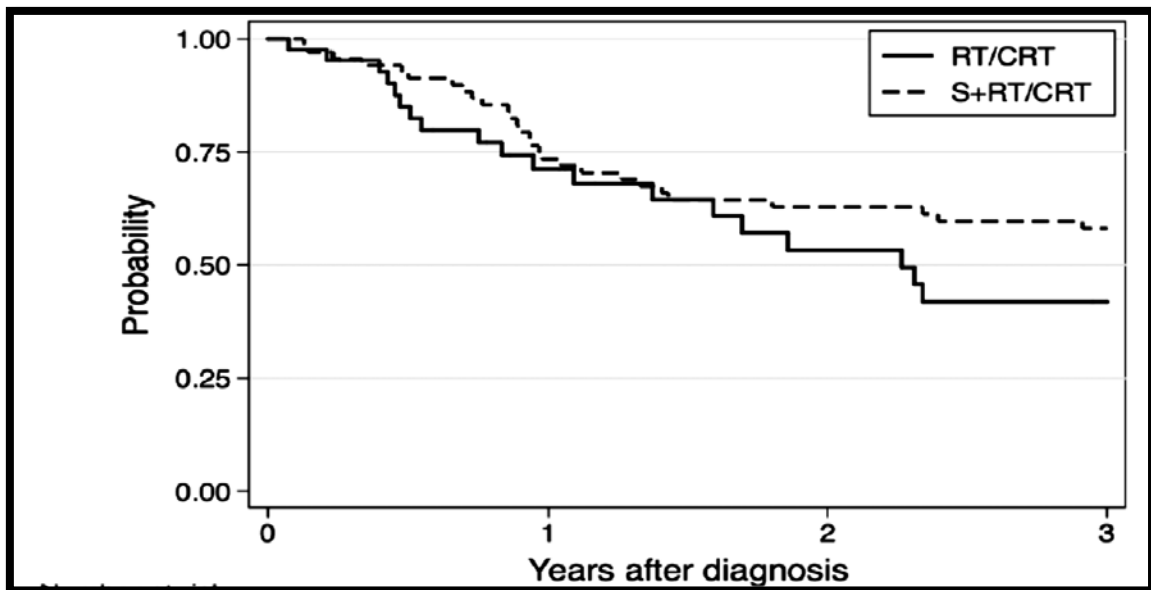


Figura 41. Estimación Kaplan–Meier de la supervivencia específica en función del tratamiento (RT/CRT or S ± RT/CRT) en pacientes con estadio IV de enfermedad. RT = radioterapia, CRT = quimioradioterapia S = cirugía. Karlsson 2014.

Una de las conclusiones obtenidas por los autores es que la elección del tratamiento no influye en la supervivencia de los pacientes, si bien debe tenerse en cuenta que se trata de una exposición de resultados clínicos sin una asignación aleatoria de tratamientos, con lo que existe un evidente sesgo de selección del tipo de tratamiento realizado en función de las características del tumor y del paciente.

En un estudio de características similares Scherl y cols <sup>54</sup> alcanzaron unas conclusiones diferentes. Los autores estudiaron una muestra de 463 pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4a) de laringe (n=211) e hipofaringe (n=252) tratados con quimio-radioterapia (n=227) o laringectomía total ± tratamiento adyuvante (n=236). Se clasificaron los pacientes en función de la existencia o no de infiltración cartilaginosa. Los pacientes con tumores de localización hipofaríngea contaron con una mayor inclinación a seguir un tratamiento quirúrgico. No se apreciaron diferencias significativas en la supervivencia global en función de la categoría de extensión local del tumor para los pacientes tratados con cirugía, independientemente de la presencia o no de infiltración cartilaginosa (fig.42).

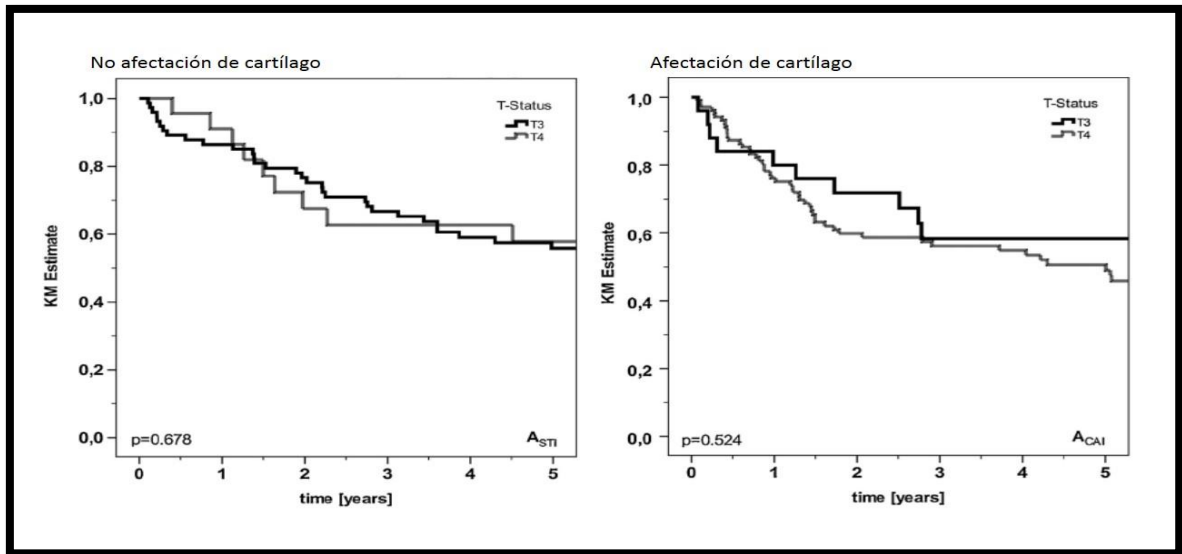


Figura 42. Supervivencia media a los 5 años en T3 y T4a de cáncer hipofaringe/laringe con o sin invasión de cartilago y tratados con cirugía ±(Q)RT(método Kaplan-Meier). Scherl 2017.

Por el contrario, para el grupo de pacientes tratados con quimio-radioterapia la supervivencia conseguida en los tumores T3 fue significativamente superior a la correspondiente a los tumores T4, independientemente de la existencia de infiltración a nivel del cartilago (fig.43).

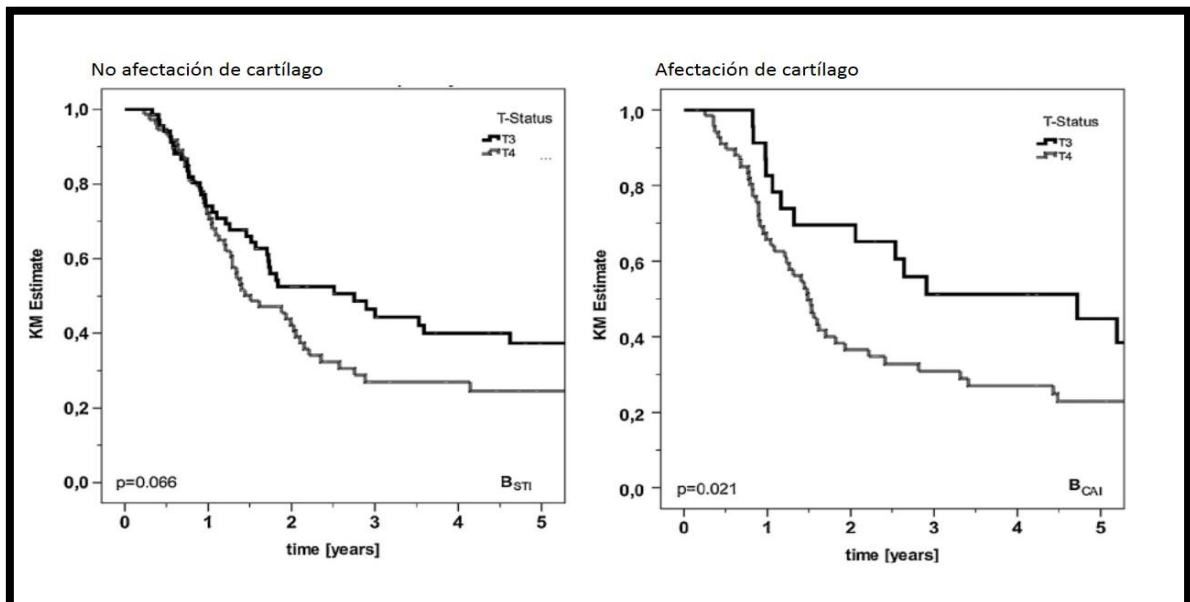


Figura 43. Supervivencia media a los 5 años en T3 y T4a de cáncer hipofaringe/laringe con o sin invasión de cartilago y tratados con QRT (método Kaplan-Meier). Scherl 2017.

Asimismo, se pudo apreciar como la supervivencia específica fue superior para los pacientes tratados de forma quirúrgica, independientemente de la presencia de afectación cartilaginosa (fig.44).

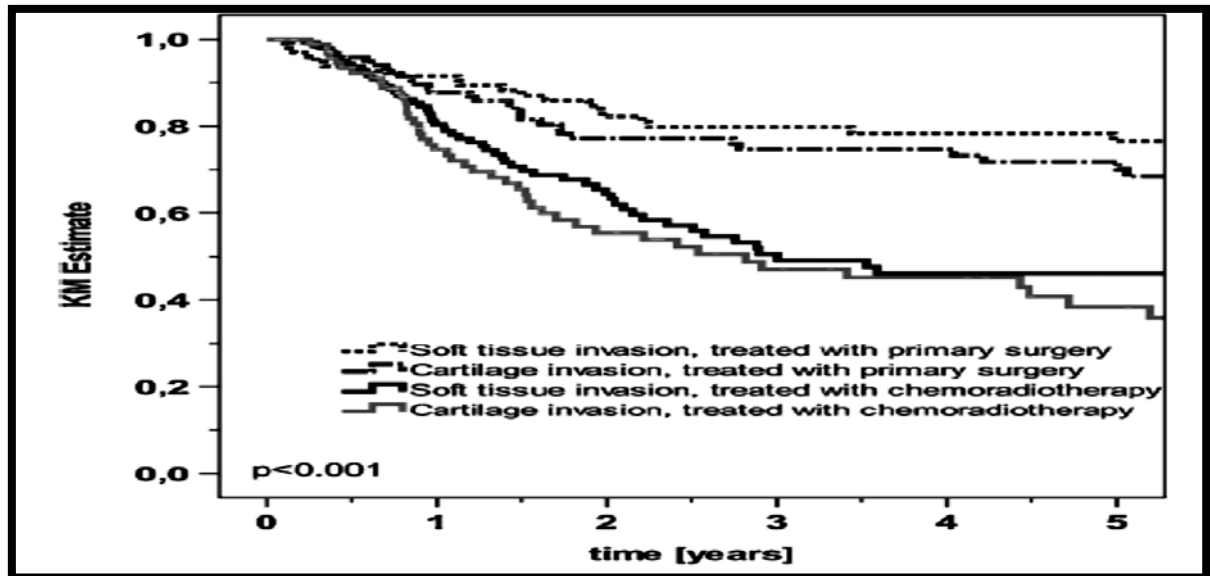


Figura 44. Comparación de la supervivencia específica a los 5 años en pacientes con cáncer de laringe/hipofaringe con invasión del cartílago tratados inicialmente con cirugía ± QRT versus QRT primaria (Kaplan-Meier). Scherl 2017

A partir de un análisis del Alberta Cancer Registry (Canadá), Dziegielewski y cols<sup>55</sup> analizaron la supervivencia global de los pacientes con tumores localmente avanzados de laringe (T3-T4) en función del tipo de tratamiento realizado. Se evaluaron un total de 258 pacientes. La supervivencia global a los 2 y 5 años para los pacientes T3 tratados con una laringectomía y tratamiento adyuvante fue del 89% y 70%, para los tratados con radioterapia del 48% y 18%, y para los tratados con quimio-radioterapia del 66% y 52%, respectivamente. Los hazard ratios para los pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia con relación a los pacientes quirúrgicos fueron de 3.1 ( $P < 0.001$ ) y 2.6 ( $P = 0.004$ ), respectivamente. La supervivencia global a los 2 y 5 años para los pacientes con tumores T4a tratados con cirugía fue 60% y 49%, para los tratados con radioterapia del 12% y 5%, y los de quimio-radioterapia del 32% y 16%, respectivamente. Los hazard ratios para los pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia con relación a los pacientes quirúrgicos fueron de 4.9 ( $P < 0.001$ ) y 2.3 ( $P = 0.04$ ), respectivamente. De acuerdo con estos resultados, y en vista del beneficio en supervivencia obtenido en los pacientes tratados de forma quirúrgica, los autores

cuestionan la validez de las guías clínicas actuales, que priman los tratamientos conservadores frente a la cirugía.

Leong y cols <sup>56</sup> presentaron los resultados de 71 pacientes tratados con una laringectomía total durante el periodo 1995-2008 en un centro hospitalario de Staffordshire (Inglaterra). Un 54% de los pacientes presentaban tumores localizados en la laringe y un 46% en la hipofaringe. La cirugía fue utilizada como tratamiento de rescate tras una recidiva local en el 25% de los pacientes. La mediana de supervivencia global de los pacientes incluidos en el estudio fue de 42.4 meses (IC 95% 37.0-47.9 meses). Considerando el global de pacientes, no existieron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad en función de la localización del tumor en laringe o hipofaringe ( $P=0.540$ ). Sin embargo, al considerar sólo los pacientes tratados con una cirugía de rescate, los pacientes con tumores de hipofaringe contaron con una supervivencia significativamente inferior ( $P=0.011$ ) (fig.45).

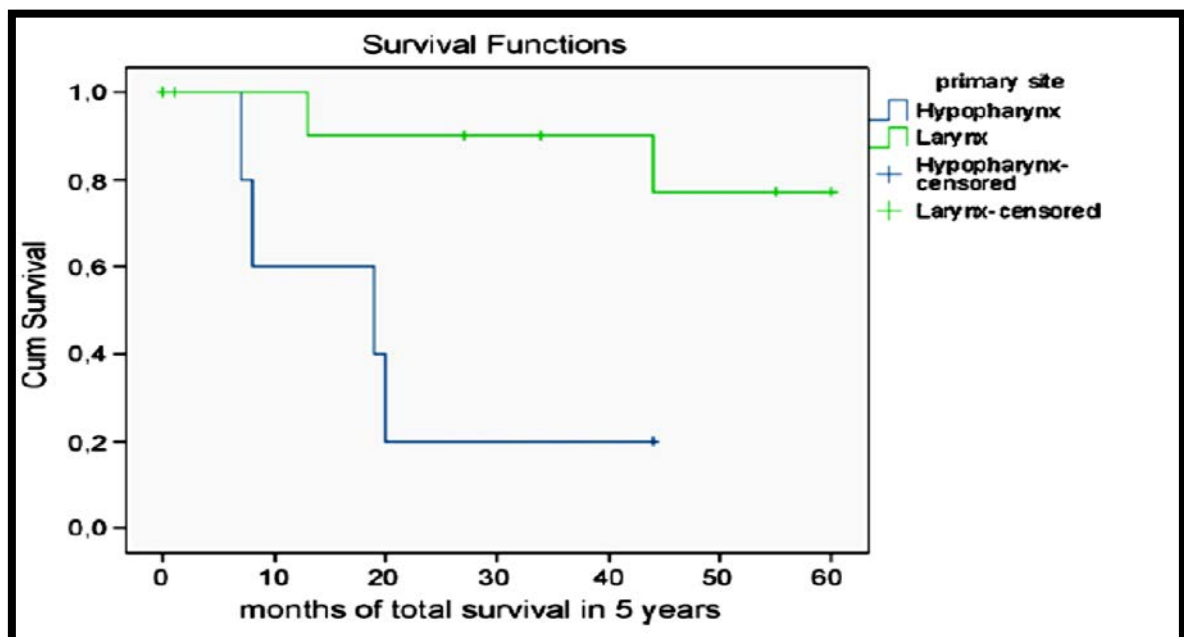


Figura 45. Comparación de las supervivencias específicas para pacientes con cáncer de hipofaringe versus cáncer de laringe ( $P=0.090$ ). Leong 2012.

En nuestro entorno, Rodrigo y cols <sup>57</sup> publicaron en 2015 los resultados obtenidos con la laringectomía total en una serie de 80 pacientes con carcinomas de la laringe T3 ( $n=51$ , 64%) y T4a ( $n=29$ , 36%) tratados de forma primaria con cirugía durante el periodo 1998-2006. Un 25% de los pacientes recibieron tratamiento con

radioterapia postoperatoria. Durante el seguimiento 20 pacientes (25%) presentaron una recidiva local y/o regional y 4 (5%) desarrollaron metástasis a distancia. Veinte pacientes (25%) fallecieron a causa del tumor y 15 (19%) por causas no relacionadas. La supervivencia específica para la enfermedad para el total de la serie fue del 77% a los 3 años y del 72% a los 5 años. La supervivencia global fue del 71% a los 3 años y del 55% a los 5 años. Por estadios, la supervivencia específica para la enfermedad a los 5 años fue del 78% para los pacientes en estadio III y del 48% para los pacientes en estadio IV. Las variables asociadas con una menor supervivencia específica para la enfermedad fueron la presencia de metástasis ganglionares clasificadas como N2-N3 ( $p=0.005$ ), la presencia de invasión extracapsular ( $P=0,018$ ) y el estadio tumoral IV ( $p = 0,009$ ). Apareció una asociación casi significativa con la categoría de extensión local T4 ( $p=0.068$ ). En el análisis multivariante la única variable que mostró una relación significativa con la supervivencia específica para la enfermedad fue la presencia de metástasis ganglionares N2- N3 ( $P=0.008$ ; HR 3.36; IC 95%: 1.38-8.19). La figura 46 muestra las curvas de supervivencia específica para los pacientes incluidos en el estudio en función de la categoría de extensión local del tumor.

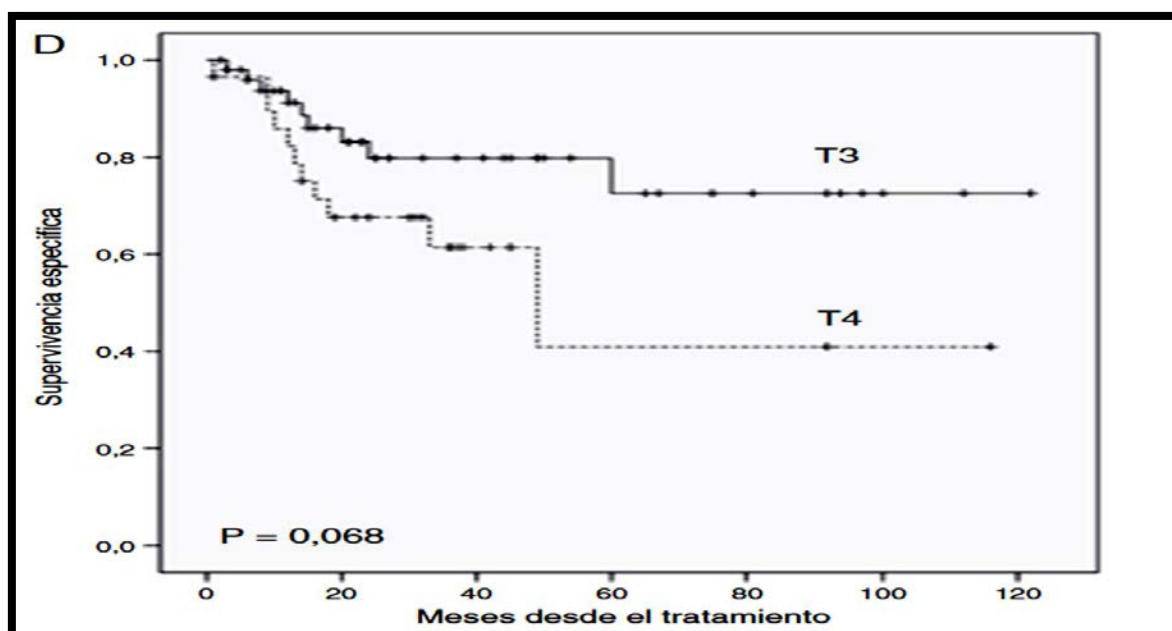


Figura 46. Gráfico de supervivencia por clasificación del Tamaño tumoral (método Kaplan-Meier). Rodrigo 2015.

### 1.5.1 Tumores T3 de la laringe

Son varios los estudios publicados a lo largo de los últimos años que analizan los resultados obtenidos en pacientes con tumores de laringe T3. Al-Gilani y cols <sup>58</sup> revisaron los resultados correspondientes a los casos incluidos en la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) de pacientes con tumores T3 de localización glótica diagnosticados durante el periodo 1992-2010. Se analizaron un total de 451 pacientes, con un predominio masculino (85.8%) y una edad media de 74.3 años (rango intercuartil 70.4-80.6 años), de los cuales 258 no recibieron tratamiento quirúrgico, 75 sólo cirugía y 118 cirugía y tratamiento adyuvante. La supervivencia global a los 5 años para los pacientes no tratados con cirugía fue del 36%, para los tratados con sólo cirugía del 41%, y para los tratados con cirugía y tratamiento adyuvante del 41% (figura 47)

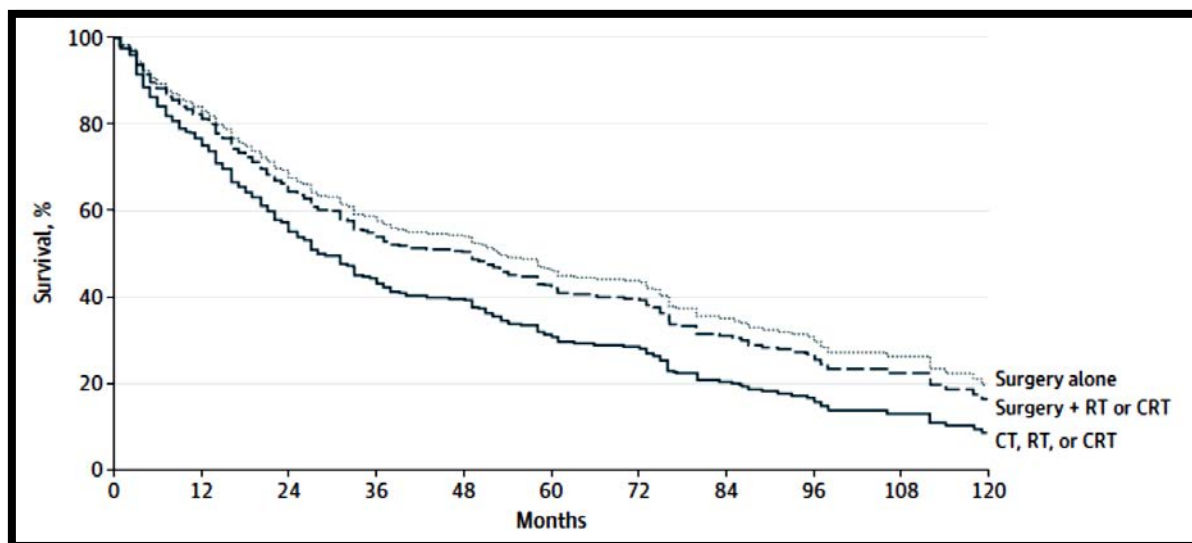


Figura 47. Supervivencia global según modalidad terapéutica en T3 laringe. Al-Gilani 2016.

Los resultados del estudio multivariante evidenciaron que, en comparación con los pacientes no tratados de forma quirúrgica, los pacientes tratados sólo con cirugía contaron con una reducción en la mortalidad de cualquier causa del 32%, y los pacientes tratados con cirugía y tratamiento adyuvante del 25%. Otras variables que se relacionaron con la supervivencia fueron la afectación ganglionar, la existencia de comorbilidades y la edad.



En otra serie de publicación reciente, Fuller y cols <sup>59</sup> analizaron los resultados obtenidos con los tumores T3 de laringe tratados en el MD Anderson Cancer Center (Texas, USA) durante el periodo 1985-2011. Se estudiaron un total de 412 pacientes, con una mayoría de casos localizados en la supraglotis (73%). Los pacientes recibieron un tratamiento con intención de preservación de órgano en 287 ocasiones (69.6%), con uso de quimioterapia de inducción, (n=53), quimio-radioterapia (n=87), quimioterapia de inducción y quimio-radioterapia (n=26), o radioterapia como tratamiento exclusivo (n=121). De los 125 pacientes tratados con una laringectomía total, una mayoría recibieron un tratamiento adyuvante con radioterapia (n=113) o quimio-radioterapia (n=5). La supervivencia global a los 5 y 10 años fue del 56% y 35%, y la supervivencia específica del 69% y 61%, respectivamente. La figura 48 muestra la supervivencia específica (DSS), la supervivencia específica de causa no tumoral (NCCSS) y la supervivencia global (OS) de la cohorte de pacientes estudiada.

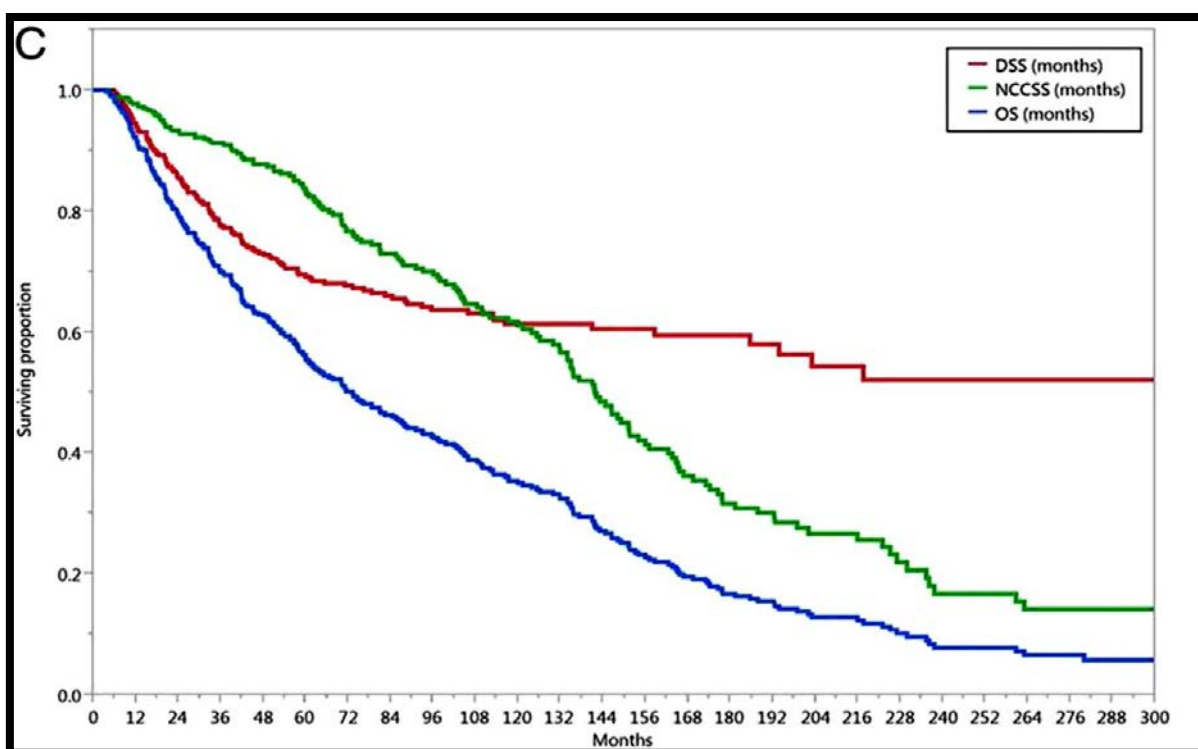


Figura 48. Curvas de supervivencia específica (DSS), supervivencia no cáncer específica (NCCSS) y supervivencia media (OS). (n=412) (Kaplan-Meier). 2016.

Según los resultados de un análisis multivariante, las variables que se relacionaron con una mejor supervivencia global de los pacientes fueron el uso de quimioterapia (HR=0.66; p=0.003), la edad inferior a 60 años (HR=0.48; p=0.0001), un índice ECOG <2 (HR=5 0.57; p=0.03), la ausencia de adenopatías metastásicas (HR=0.69; p=0.002), y la localización a nivel glótico (HR=0.54; p=0.0003).

Con relación a los tipos de tratamiento, la mediana de supervivencia de los pacientes tratados con preservación con cualquier forma de quimioterapia fue de 102 meses, significativamente superior que la de los pacientes tratados con radioterapia (61 meses) o con cirugía (53 meses) (p=0.006). Las cifras de supervivencia global a los 5 y 10 años de los pacientes tratados con preservación con quimioterapia fueron del 67% y 43%, para los pacientes tratados con radioterapia del 50% y 35%, y para los pacientes tratados con cirugía del 46% y 25%, respectivamente. La siguiente figura 49 muestra las curvas de supervivencia específica para los pacientes en función del tipo de tratamiento (preservación con quimioterapia **LP-CRT**; radioterapia **LP-RT**, cirugía **TL-PORT**).

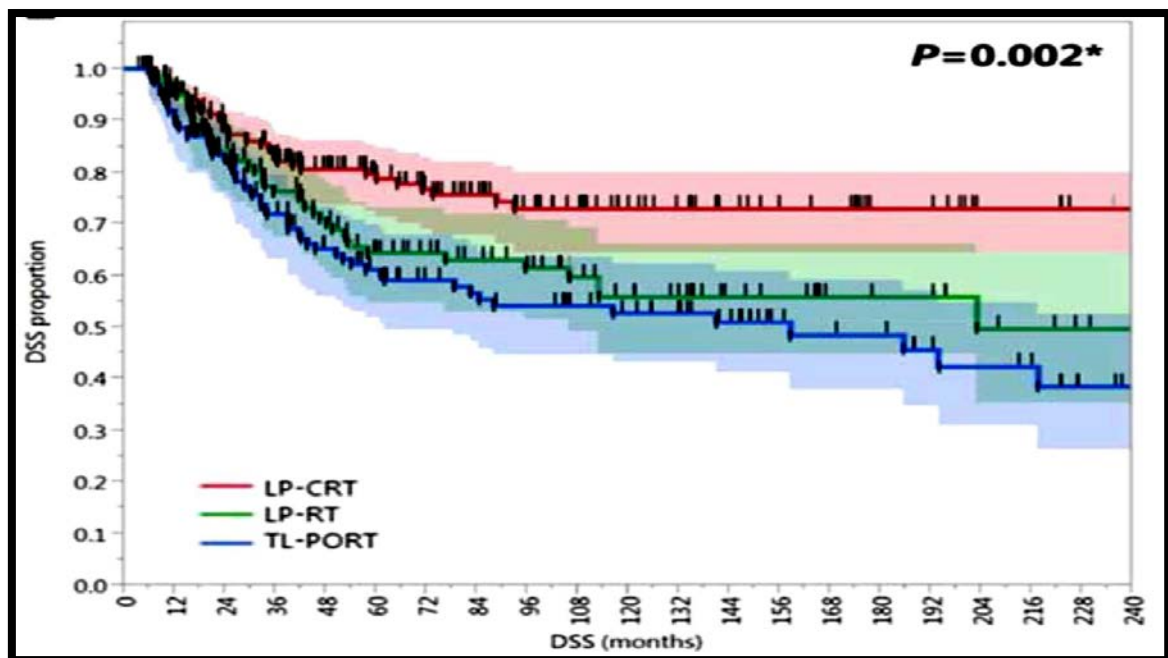


Figura 49. Curvas de supervivencia específica en pacientes tratados según estrategia terapéutica: **LP-CRT** (Preservación larínge con QT inducción y/o QRT concurrente), **LP-RT** exclusiva y **TL-PORT** (Laringectomía total con RT postoperatoria).

En los pacientes no tratados de forma quirúrgica se analizaron los resultados funcionales considerando la supervivencia libre de laringectomía de rescate y la supervivencia libre de disfunción laríngea, y en que se consideró como evento la laringectomía de rescate, cualquier causa de muerte, y la traqueotomía y gastrostomía. La figura 50 A muestran la supervivencia libre de laringectomía en función del tipo de tratamiento de preservación (con quimioterapia vs radioterapia aislada). En relación con la supervivencia libre de disfunción laríngea (fig.50 C), aparecieron diferencias significativas en función del tratamiento, a favor del grupo de pacientes tratados con quimioterapia.

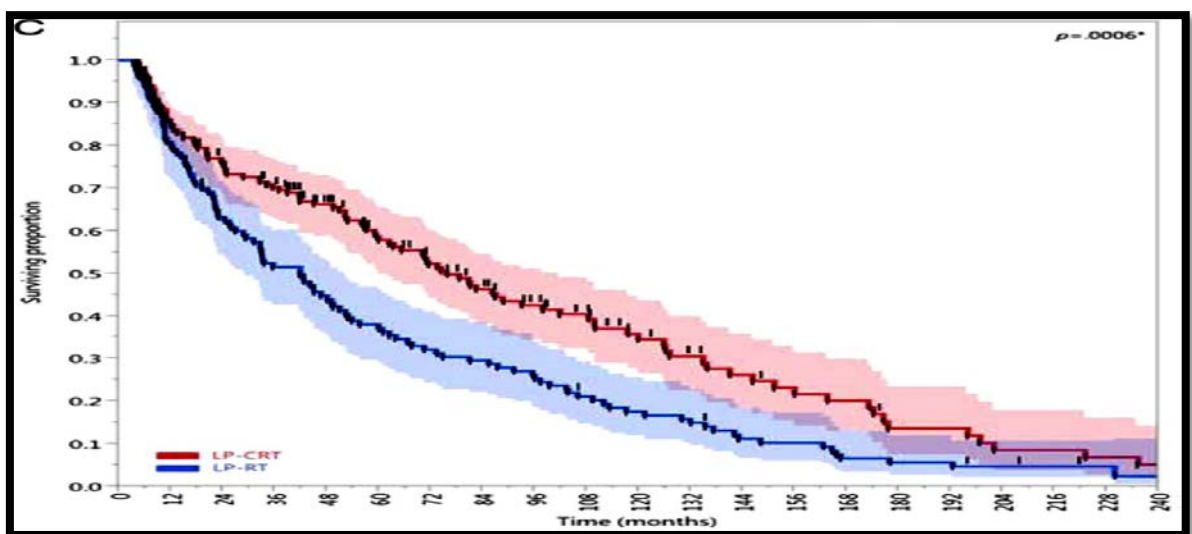
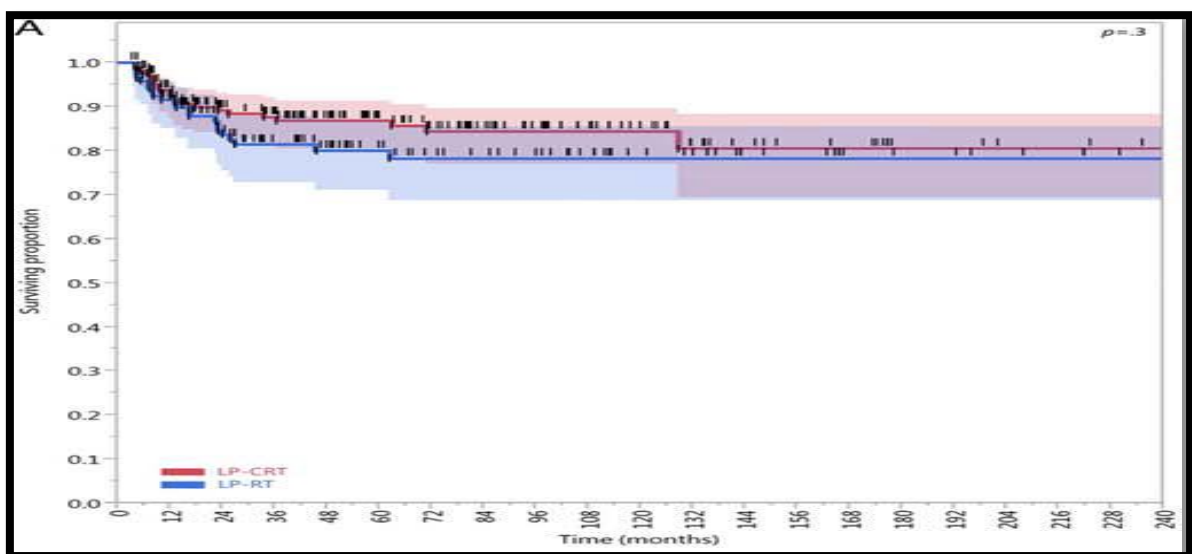


Figura 50. **A** Curvas de tiempo libre de laringectomía. **C** Curvas de tiempo libre para disfunción faringolaríngea. Las curvas (método Kaplan-Meier) son calculadas para pacientes tratados con diferentes protocolos de preservación (n=287): LP-CRT (QT inducción y/o QRT concomitante) versus LP-RT (RT exclusiva). Sombreado de colores representa el intervalo de confianza 95%; líneas verticales cortas la fecha corregida; asteriscos indican significant log-rank p values.

Apareció una tendencia no significativa en relación con una mejora progresiva en la supervivencia global en función de la década de tratamiento. La supervivencia global a los 5 años para los pacientes tratados en 1980s, 1990s y 2000s fue del 46%, 54% y 65% respectivamente (P=0.1) (fig.51).

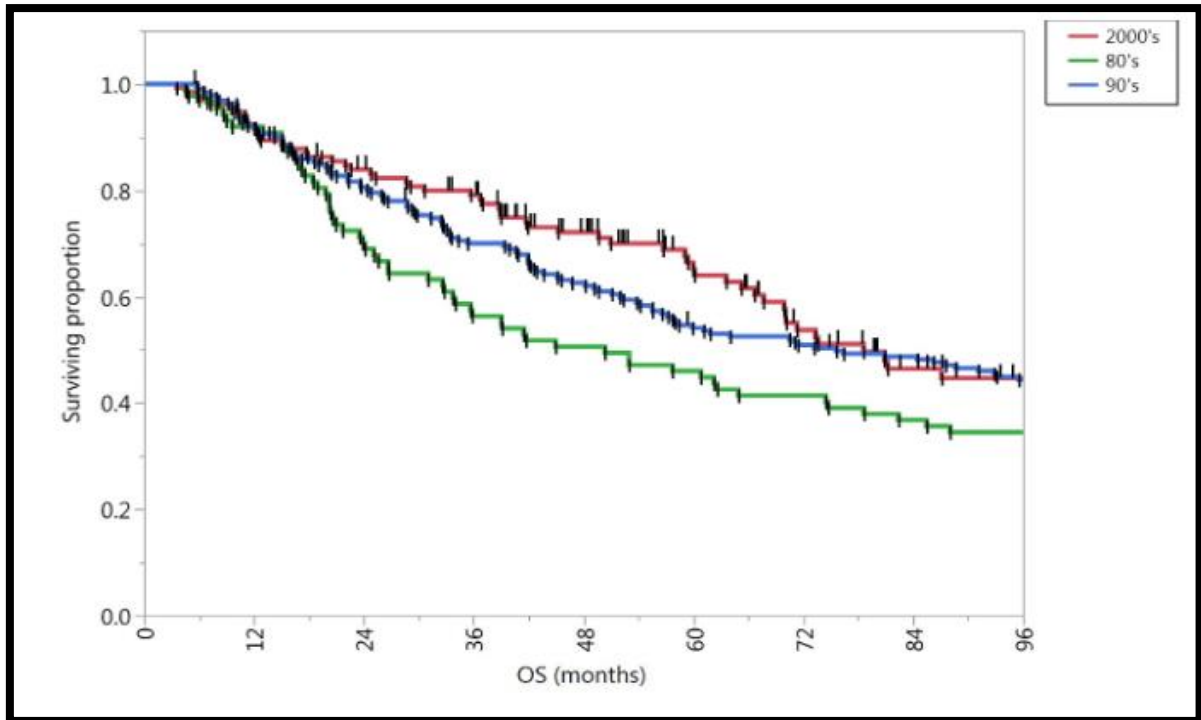


Figura 51. Curvas de supervivencia global por décadas. Fuller 2016.

De acuerdo con los autores, los tratamientos de preservación basados en la quimioterapia contaron con un mejor resultado oncológico y funcional que los conseguidos con los tratamientos de radioterapia exclusiva o cirugía.

### 1.5.2 Tumores T4 de la laringe

En el caso de los tumores de laringe T4a las guías clínicas recomiendan el llevar a cabo una laringectomía total complementada con un tratamiento adyuvante con radioterapia o quimio-radioterapia en base a que el control de la enfermedad conseguido con los tratamientos de preservación es limitado y a los malos resultados obtenidos con las cirugías de rescate <sup>60</sup>. En un comentario editorial realizado por Kerry P. Olsen en 2010 <sup>61</sup> se argumenta a favor de llevar a cabo una

cirugía como tratamiento inicial en los pacientes con tumores localmente avanzados (T4a) de la laringe.

Patel y cols <sup>62</sup> estudiaron una cohorte de 34 pacientes con tumores T4a por infiltración cartilaginosa localizados en la laringe (n=29) o hipofaringe (n=5) y tratados con quimio-radioterapia (n=21) o laringectomía total (n=13), complementada con radioterapia postoperatoria en 8 casos durante el periodo 2003-2009. De los pacientes tratados de forma conservadora se produjo una persistencia o recidiva local del tumor en 6 ocasiones, en tanto que en el grupo de pacientes tratados con cirugía ningún paciente sufrió la recidiva del tumor a nivel local. La supervivencia global de los pacientes tratados con quimio-radioterapia fue inferior (fig.52), si bien dado lo limitado de la muestra estudiada las diferencias no alcanzaron la significación estadística (P=0.08).

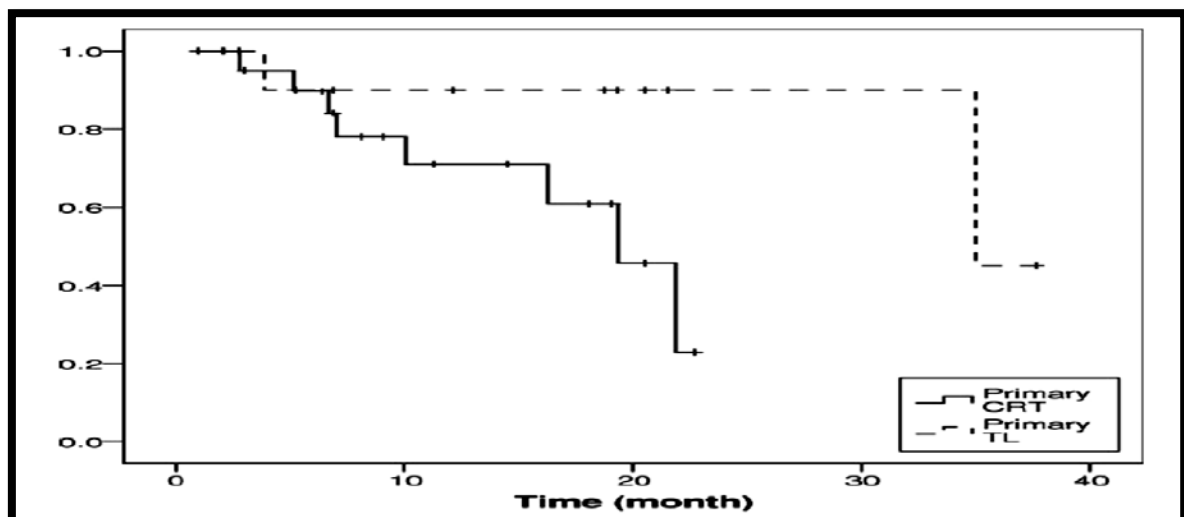


Figura 52. Comparación supervivencia entre LT y QT-RT. Patel 2011.

Grover y cols <sup>63</sup> analizaron los resultados obtenidos del National Cancer Database, una base de datos dependiente del American College of Surgeons y la American Cancer Society y que se nutre de más de 1.500 instituciones de los USA, en relación al tratamiento de los pacientes con tumores T4a de laringe. Se compararon en el estudio los pacientes tratados con una laringectomía total con tratamiento adyuvante con radioterapia o quimio-radioterapia en relación con los pacientes tratados con quimio-radioterapia durante el periodo 2002-2011. Quedaron excluidos del estudio los pacientes tratados exclusivamente con radioterapia o con cirugía sin tratamiento adyuvante. Se analizaron un total de 616

pacientes incluidos en el grupo de preservación laríngea con quimio-radioterapia (64%) y 353 pacientes tratados con cirugía (36%). Las variables que se relacionaron con la elección de un tratamiento de preservación fueron la presencia de afectación ganglionar avanzada y la localización supraglótica del tumor. Los pacientes tratados en centros con un alto volumen de casos tuvieron una mayor probabilidad de recibir un tratamiento quirúrgico de la enfermedad. Se pudo apreciar una disminución significativa en el porcentaje de pacientes tratados de forma quirúrgica a lo largo del periodo de estudio (2003 vs 2006, 49.5% vs 27.0%, OR 0.36, IC 95% 0.24-0.54,  $P < 0.001$ ).

La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con una laringectomía total fue de 61 meses, frente a 39 meses en el caso de los pacientes tratados con quimio-radioterapia ( $P < 0.001$ ). De acuerdo con el resultado de un estudio multivariante, los pacientes tratados con protocolos de preservación tuvieron una peor supervivencia global (HR 1.31, IC 95%: 1.10-1.57,  $P = 0.003$ ). La figura 53 muestra las curvas de supervivencia global dependiendo del tipo de tratamiento realizado para los pacientes incluidos en el estudio.

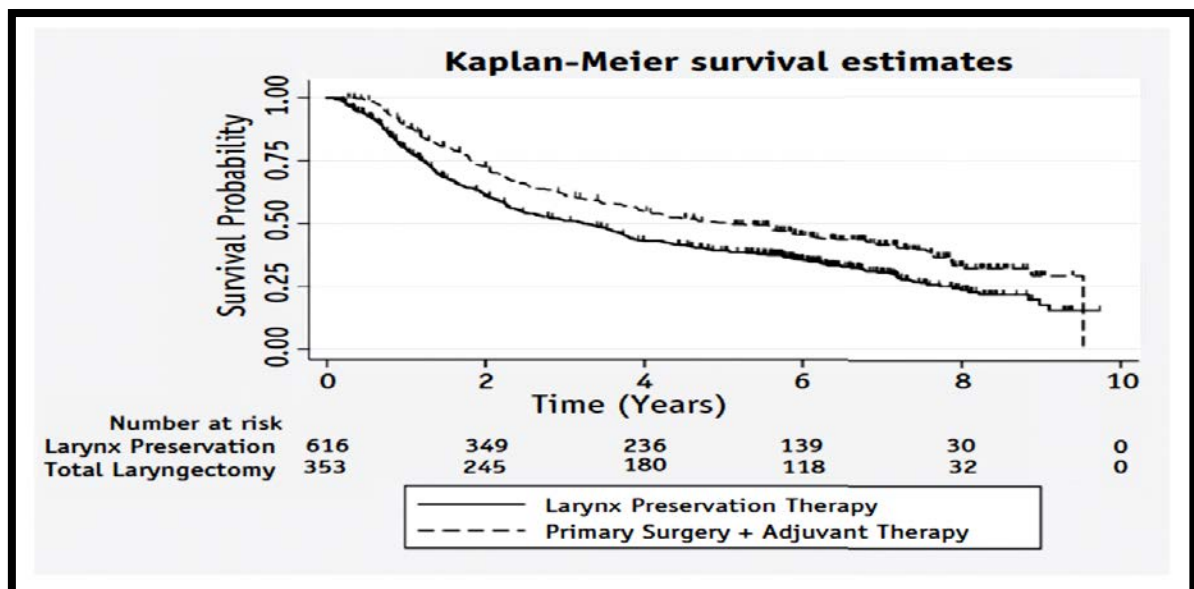


Figura 53. Comparación de la supervivencia entre LT y preservación de la laringe. Grover 2015

Gorphe y cols <sup>64</sup> estudiaron los resultados obtenidos en el Instituto Gustave Roussy (París) en pacientes con tumores de laringe T4a tratados durante el

periodo 2001-2013 con una laringectomía total y tratamiento adyuvante. Se incluyeron en el estudio 100 pacientes, mayoritariamente con tumores de localización glótica (71%) y la ausencia de afectación ganglionar clínica (N0, 63%). Un total de 44 pacientes recibieron un tratamiento adyuvante con radioterapia y 42 con quimio-radioterapia. La mediana de supervivencia global fue de 71 meses. Los factores que se asociaron a un empeoramiento de la supervivencia fueron la presencia de invasión perineural (presente en 31% de casos), la afectación ganglionar (53% de caso) y la presencia de adenopatías con ruptura capsular (34% de casos). Según un estudio multivariante, la única variable que se relacionó con un empeoramiento de la supervivencia específica y el control loco-regional de la enfermedad fue la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular. La figura 54 muestra las curvas de supervivencia libres de recidiva loco-regional en función de la existencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular.

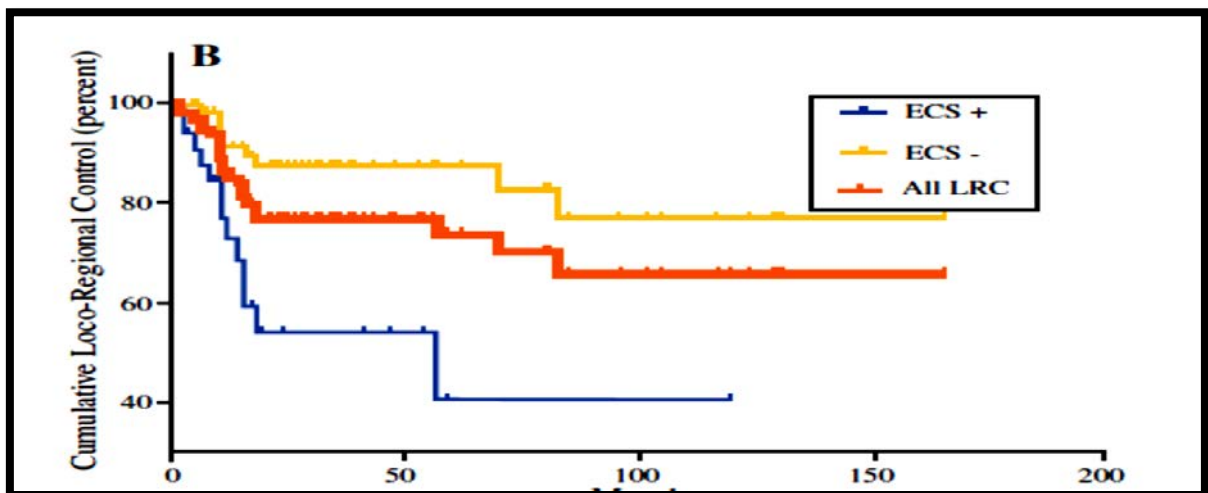


Figura 54. Curvas de supervivencia libre de recidiva locoregional si existe ruptura capsular ganglionar (ECS). Gorphe 2016.

Choi y cols <sup>65</sup> analizaron los resultados obtenidos en pacientes con carcinomas de laringe T4a con infiltración del cartílago tratados en siete instituciones de la Republica de Korea durante el periodo 2000-2012. Se reclutaron para el estudio 89 pacientes, de los cuales 53 (59.6%) fueron tratados con una laringectomía total, recibiendo un tratamiento adyuvante con radioterapia o quimio-radioterapia 21 pacientes, y 36 pacientes (40.4%) un tratamiento con intención de preservación basado en el uso de radioterapia o quimio-radioterapia. El



porcentaje de recidiva loco-regional para los pacientes tratados inicialmente con una laringectomía fue significativamente inferior que el correspondiente a los pacientes no quirúrgicos (20.8% vs 61.5%,  $P=0.021$ ). La mediana de supervivencia de los pacientes tratados de forma quirúrgica fue de 87.2 meses, frente a los 31.3 meses en el grupo de pacientes que recibieron un tratamiento conservador ( $P=0.032$ ). La figura 55 muestra las curvas de supervivencia en función del tipo de tratamiento realizado.

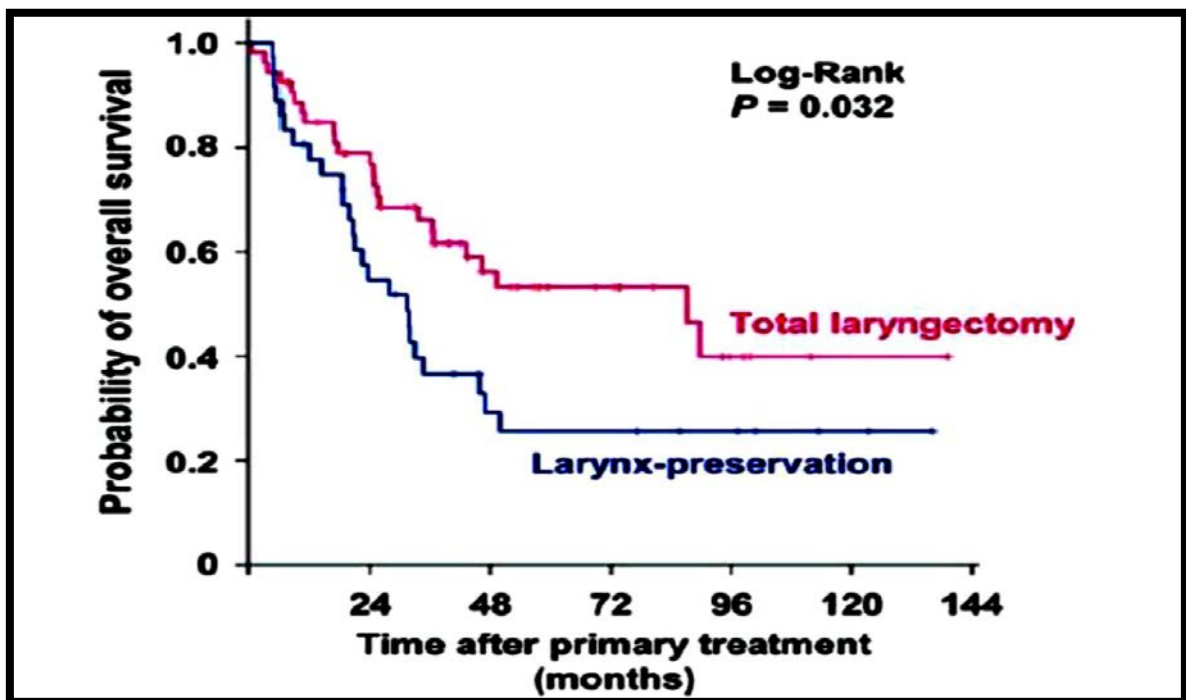


Figura 55. Supervivencia en función de la modalidad terapéutica. Choi 2016.

Estos resultados contrastan con los obtenidos por el grupo de la Universidad de Chicago, en que el control loco-regional y la probabilidad de preservación de la laringe obtenida con quimio-radioterapia fueron muy superiores. Knab y cols <sup>66</sup> presentaron en 2008 los resultados obtenidos en una cohorte de 32 pacientes con tumores de laringe clasificados como T4 tratados con un tratamiento de quimio-radioterapia con una pauta modificada, con paclitaxel/hidroxiurea/5-fluor-uracilo concomitante durante el periodo 1996-2002. Con un seguimiento medio de 43 meses el porcentaje de control loco-regional a los 4 años fue del 71%, la supervivencia específica del 67% y la supervivencia libre de laringectomía del 86%, requiriéndose la realización de laringectomías de rescate como consecuencia de la recidiva local de la enfermedad sólo en 4 ocasiones. Cabe



destacar que, en esta serie, la mayoría de los pacientes (90.6%) presentaron tumores de localización supraglótica.

Francis y cols <sup>67</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura de los resultados obtenidos en pacientes con tumores laríngeos T4. Analizaron los resultados de 24 trabajos, y pudieron determinar que la supervivencia global a los 2 y 5 años fue del 56.4% y 42.9%. Para los pacientes tratados de forma quirúrgica esta supervivencia fue del 68.2% y 46%, para los tratados con quimio-radioterapia del 57.1% y 43.5%, y finalmente para los tratados con radioterapia del 38.2% y 16.6%.

## **1.6 FACTORES PRONÓSTICOS.**

Bassheet y cols <sup>68</sup> publicaron recientemente los resultados de un estudio retrospectivo en el que analizaban los factores relacionados con la recidiva local del tumor en pacientes tratados con una laringectomía total durante el periodo 1996-2011 en un centro universitario. Se incluyeron en el estudio un total de 75 pacientes, en los cuales la laringectomía fue el tratamiento inicial del tumor en 25 ocasiones y un tratamiento de rescate en 50 pacientes, tras el fracaso local de un tratamiento previo con radioterapia (n=33) o quimio-radioterapia (n=17). Apareció una recidiva local del tumor en 25 ocasiones (33.3%), en 14 casos localizada a nivel del estoma y en 13 a nivel de la faringe/base de lengua. Los resultados de un análisis univariante mostraron que las variables relacionadas con la recidiva fueron el antecedente de traqueotomía previa (P=0.04), unos márgenes de resección positivos (P=0.001) y la invasión linfovascular (P=0.002). La figura 56 muestra la supervivencia libre de recidiva local en función del estatus de los márgenes de resección.

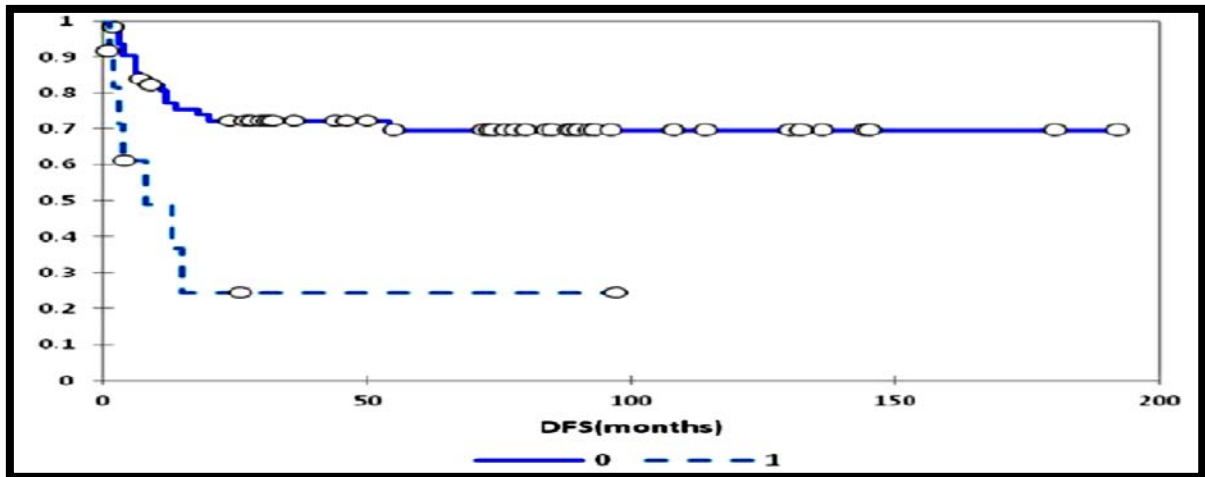


Figura 56. Supervivencia libre de recidiva local según márgenes de resección ( 0=negativos , 1=positivos). Basheeth 2015.

Las variables relacionadas con la recidiva en el estoma fueron la traqueotomía previa ( $P=0.03$ ) y la afectación ganglionar ( $P=0.04$ ). La figura 57 muestra la supervivencia libre de recidiva en el estoma traqueal en función de la traqueotomía previa.

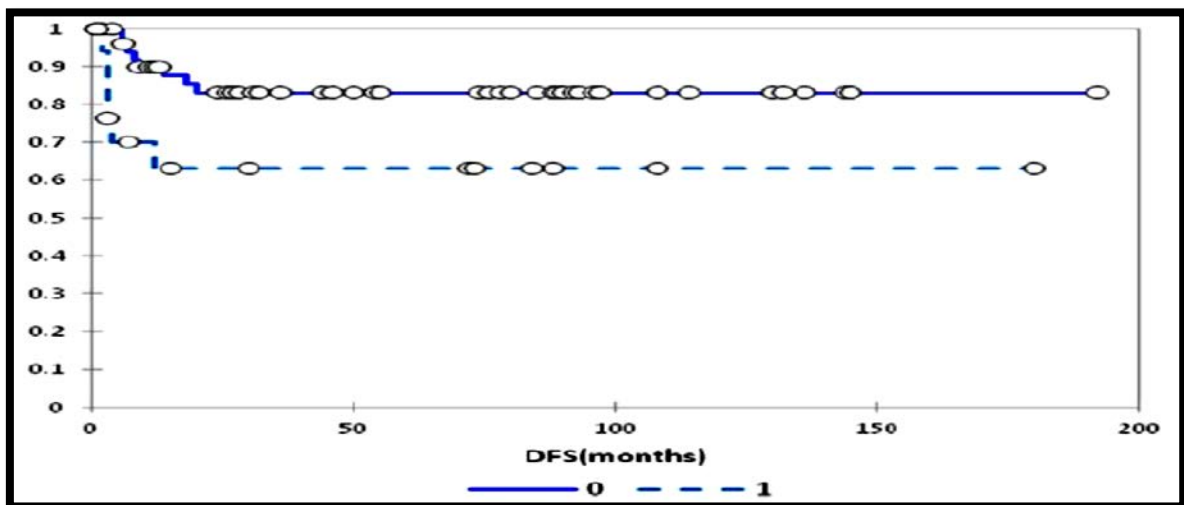


Figura 57. Supervivencia libre de recidiva local en función de traqueotomía previa (0=no traqueotomía, 1=traqueotomía). Basheeth 2015

Finalmente, las variables relacionadas con la recidiva local a nivel de faringe/base de lengua fueron los márgenes de resección positivos ( $P<0.001$ ) y la presencia de invasión linfovascular ( $P=0.009$ ).

Destaca que la localización del tumor primario o su extensión local, o que se tratase de un tratamiento inicial o de rescate no fueron variables que se relacionasen de forma significativa con el control local de la enfermedad.

En cuanto a la relación entre la traqueotomía previa y la recidiva del tumor a nivel del estoma existe una notable discrepancia en la literatura, con estudios a favor de la existencia de dicha relación <sup>69,70</sup>, y estudios que cuestionan la relación causal entre la traqueotomía y la recidiva <sup>71-73</sup>. No obstante, sí que existe consenso en la relación existente entre la presencia de márgenes positivos y el fracaso en el control local de la enfermedad <sup>74,75</sup>.

Pezier y cols <sup>76</sup> evaluaron las variables con capacidad pronóstica asociadas a la realización de laringectomías totales simples o ampliadas con faringectomía en una cohorte de 60 pacientes. Se trataba de cirugías realizadas en el contexto del tratamiento inicial de la enfermedad durante el periodo 2003-2010. Las variables que se relacionaron de forma significativa con un empeoramiento de la supervivencia específica fueron la afectación ganglionar, la infiltración cohesiva, la presencia de ruptura capsular, la infiltración tiroidea y la presencia de adenopatías metastásicas en las cadenas recurrenciales. Por otro lado, la localización del tumor, la categoría de extensión local o la traqueotomía previa no fueron variables que se relacionaran de forma significativa con la supervivencia.

Un elemento para considerar que puede contar con impacto en el control de la enfermedad y en la supervivencia es el volumen terapéutico de los centros en los que se lleva a cabo el tratamiento de los pacientes con tumores avanzados de la laringe. Akman y cols <sup>77</sup> evaluaron un total de 253 pacientes con tumores de laringe tratados mayoritariamente con una laringectomía total (n=220, 87%) en función de que recibieran tratamiento en un hospital universitario, centros con experiencia en cirugía oncológica, o por equipos sin experiencia que realizan este tipo de cirugía de forma ocasional. De acuerdo con sus resultados, las variables que en un estudio multivariante se relacionaron con el control loco-regional de la enfermedad fueron el estadiaje clínico del tumor (P=0.002), la existencia de extensión subglótica (P=0.039), y el volumen terapéutico del centro (P=0.031). El control loco-regional a los 5 años para el grupo de pacientes tratados en un

hospital universitario fue del 95%, en un centro con experiencia en cirugía oncológica del 89%, y en centros sin experiencia del 80%.

Chen y cols <sup>43</sup> llegaron a unas conclusiones similares en una revisión de los resultados obtenidos en un total de 19.326 pacientes con tumores avanzados de la laringe (estadios III-IV) tratados durante el periodo 1996-2002 incluidos en el National Cancer Database. El recibir un tratamiento oncológico, ya fuera quirúrgico o con quimio-radioterapia en un centro universitario con un elevado volumen terapéutico se asoció con un incremento significativo de la supervivencia, al igual de lo que sucedía en el caso del tratamiento de pacientes con tumores iniciales de la laringe <sup>78</sup>.

## **1.7 RESULTADOS DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL COMO TÉCNICA DE RESCATE**

Un porcentaje cada vez más elevado de las laringectomías totales realizadas en la actualidad tienen como indicación el control local de la enfermedad tras una recidiva local en pacientes tratados previamente con un tratamiento conservador, ya sea cirugía parcial, radioterapia o quimio-radioterapia, y en los que no se considera adecuada la realización de cirugías parciales como técnicas de rescate.

En el 2003 Weber y cols <sup>79</sup> publicaron los resultados obtenidos mediante cirugía de rescate tras recidiva local en pacientes incluidos en el ensayo clínico liderado por Forastiere y cols <sup>28</sup> en que se evaluaba la capacidad de diferentes estrategias terapéuticas -quimioterapia de inducción, quimio-radioterapia o radioterapia exclusiva- en pacientes con tumores avanzados de laringe candidatos a un tratamiento quirúrgico con laringectomía total. De un total de 517 pacientes evaluables, 129 (25%) requirieron de la práctica de una laringectomía total de rescate. El porcentaje de pacientes tratados mediante una laringectomía de rescate fue del 31% para los pacientes que siguieron un tratamiento inicial con radioterapia (n=172), del 28% para los pacientes que iniciaron el tratamiento con quimioterapia de inducción (n=173), y del 16% para los pacientes tratados con quimio-radioterapia (n=172). No existieron diferencias significativas en el

porcentaje de complicaciones por la laringectomía de rescate en función de la estrategia terapéutica utilizada, aunque sí se acepta un aumento aceptable de la morbilidad. Igualmente, no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia tras la laringectomía total de rescate en función del tratamiento inicial, tal como muestra la figura 58 ( $p=0.73$ ). La supervivencia a los 2 años (Fig.58) para los pacientes tratados con quimioterapia de inducción fue del 69%, para los tratados con quimio-radioterapia del 71%, y para los tratados con radioterapia del 76%.

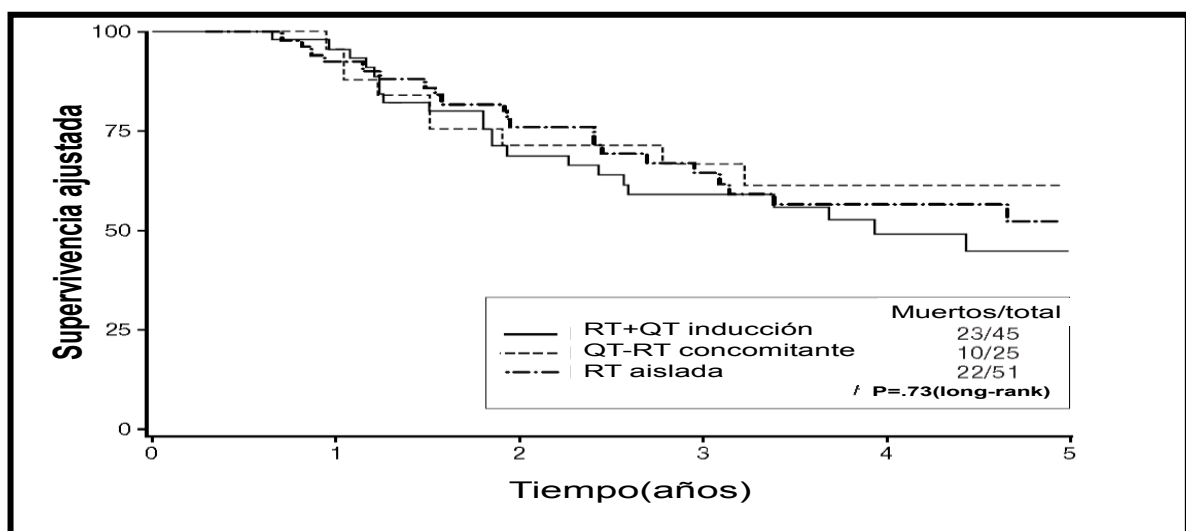


Figura 58. Supervivencia ajustada por modalidad terapéutica Weber 2003.

Van der Putten y cols<sup>80</sup> analizaron los resultados de 120 laringectomías de rescate realizadas en pacientes tratados con radioterapia, encontrando unos porcentajes de supervivencia ajustada a los 5 años del 57%, con unas cifras de control local, regional y a distancia después de la laringectomía del 70%, 79% y 86% respectivamente. Los resultados de un estudio multivariante demostraron que la única variable que se relacionó de forma significativa con la supervivencia fue el estatus de los márgenes de resección.

El mismo grupo evaluó posteriormente los resultados de la cirugía de rescate obtenidos en pacientes con carcinomas de laringe o hipofaringe tratados con quimio-radioterapia<sup>81</sup>. De un total de 60 pacientes con una recidiva loco-regional de la enfermedad, sólo fueron considerados candidatos a tratamiento de rescate

22 (36.6%). En 15 pacientes el tratamiento consistió en una laringectomía total con vaciamiento ganglionar, y los 7 casos restantes con una recidiva exclusiva a nivel regional se trataron con cirugía sobre las áreas ganglionares. En los casos de laringectomía, un 74% de los pacientes contaron con unos márgenes de resección libres, un 13% los márgenes eran cercanos y otro 13% con márgenes positivos. La supervivencia libre de enfermedad loco-regional a los 5 años fue del 54%, con una supervivencia global del 35%.

En otro estudio en el que se analizaron las variables relacionadas con el control de la enfermedad en pacientes tratados con una laringectomía de rescate, Wulff y cols <sup>82</sup> estudiaron 147 pacientes tratados durante el periodo 2001-2010, con una supervivencia específica desde la realización de la laringectomía del 54.9% (fig.59).

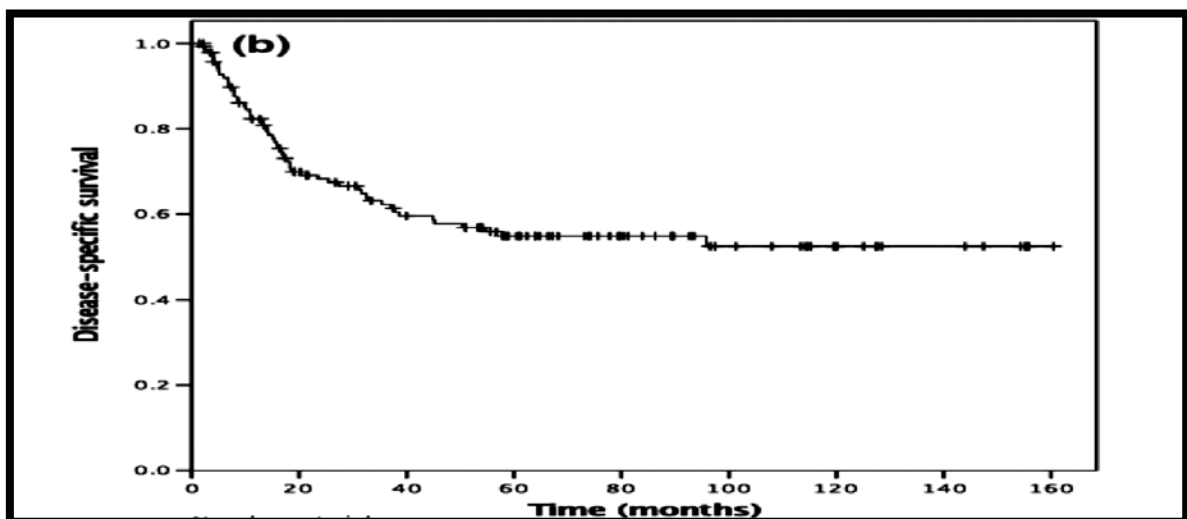


Figura 59. Supervivencia específica tras laringectomía de rescate. Wulff 2017.

Los márgenes de resección se encontraron libres de neoplasia en el 73.2% de los casos, cercanos en el 17.6% de casos, y positivos en el 9.2%. Se consiguió el control de la enfermedad con cirugía en sólo uno de los pacientes con márgenes positivos, falleciendo el resto como consecuencia del tumor. De los pacientes con márgenes cercanos se produjo una recidiva en el 52% de las ocasiones. Los factores que se relacionaron con la supervivencia específica fueron la afectación ganglionar y el estatus de los márgenes de resección.

Sandulache y cols <sup>83</sup> evaluaron un total de 218 pacientes sometidos a una laringectomía total de rescate y tratados previamente con radioterapia (73%) o quimio-radioterapia (27%) durante el periodo 1994-2014 en el MD Anderson Cancer Center, con un predominio de tumores de localización glótica (68%), de tumores iniciales T1-T2 (70%), y sin afectación ganglionar inicial (89%). Clasificaron a los pacientes en función del diagnóstico de la recidiva dentro de los 2 primeros años de seguimiento (n=150) o con posterioridad (n=68). En el 50% de los pacientes se realizaron vaciamientos cervicales uni o bilaterales, siendo positivos en 23 ocasiones, con un porcentaje de metástasis ganglionares ocultas del 5%. Los márgenes de resección aparecieron positivos en un 7% de las ocasiones. La supervivencia libre de recidiva a los 2 y 5 años de realizada la cirugía de rescate fue del 72% y 65%, respectivamente. En un análisis multivariante, las variables que se relacionaron con la recidiva de la enfermedad fueron la afectación ganglionar (HR 3.19, IC 95%: 1.72-5.93, P=0.001) y un intervalo libre de recidiva inferior a los 2 años (HR 0.30, IC 95%; 0.15-0.62, P=0.001).

Recientemente, Birkeland y cols <sup>84</sup> analizaron un total de 244 pacientes tratados en la Universidad de Michigan durante el periodo 1998-2015 con una laringectomía de rescate tras radioterapia o quimio-radioterapia. La supervivencia específica a los 5 años fue del 68% (IC 95% 61-75%) (fig.60).

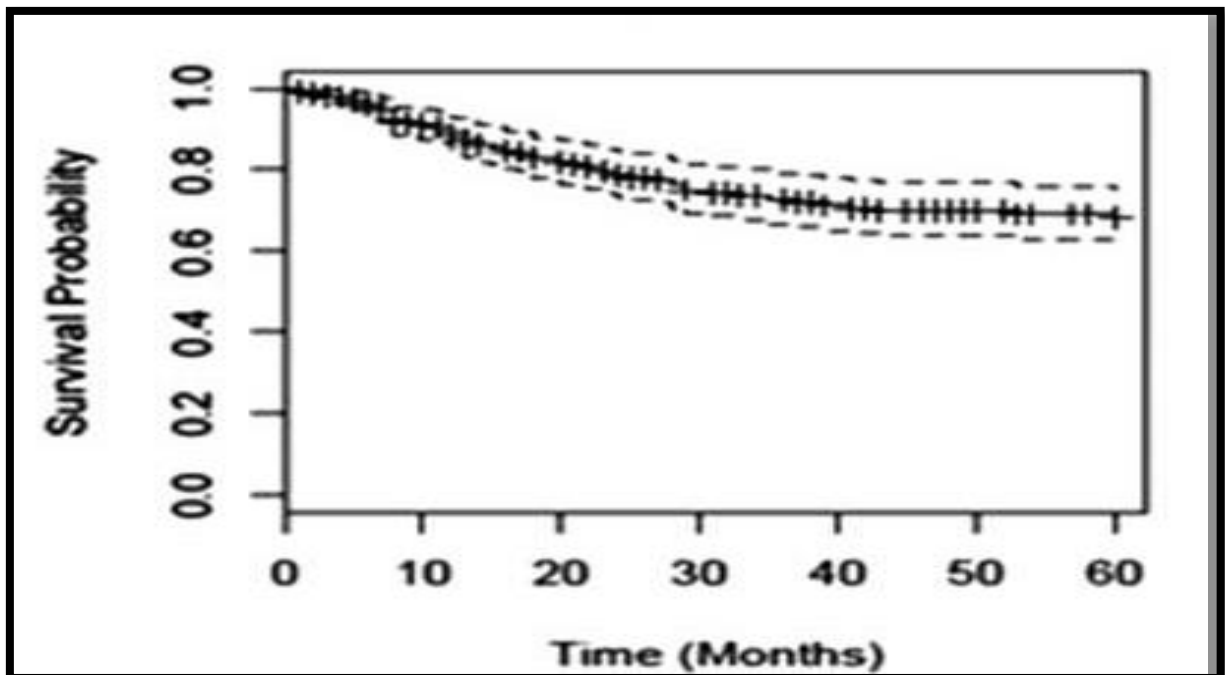


Figura 60. Supervivencia específica a los 5 años (n 244). Bikerland 2017.

En el análisis multivariante realizado, las variables relacionadas con la supervivencia específica fueron la presencia de recidiva regional (HR 3.26, IC 95%: 1.83.-5.78) y un estadio inicial de la enfermedad superior a I. La mortalidad operatoria a los 30 días para la cohorte de pacientes intervenidos fue del 5%, en ocasiones relacionada con la aparición de fístulas faringocutáneas, que contaron con un porcentaje del 34%.

Si bien una mayoría de los estudios que han analizado el control de la enfermedad obtenido con las laringectomías de rescate ofrecen unas cifras de supervivencia alrededor del 50% o superiores, existen autores que han descrito peores resultados. Young y cols <sup>85</sup> encontraron unos bajos porcentajes de supervivencia (fig.61) tras una laringectomía de rescate en pacientes tratados con radioterapia (n=16) o quimio-radioterapia (n=4).



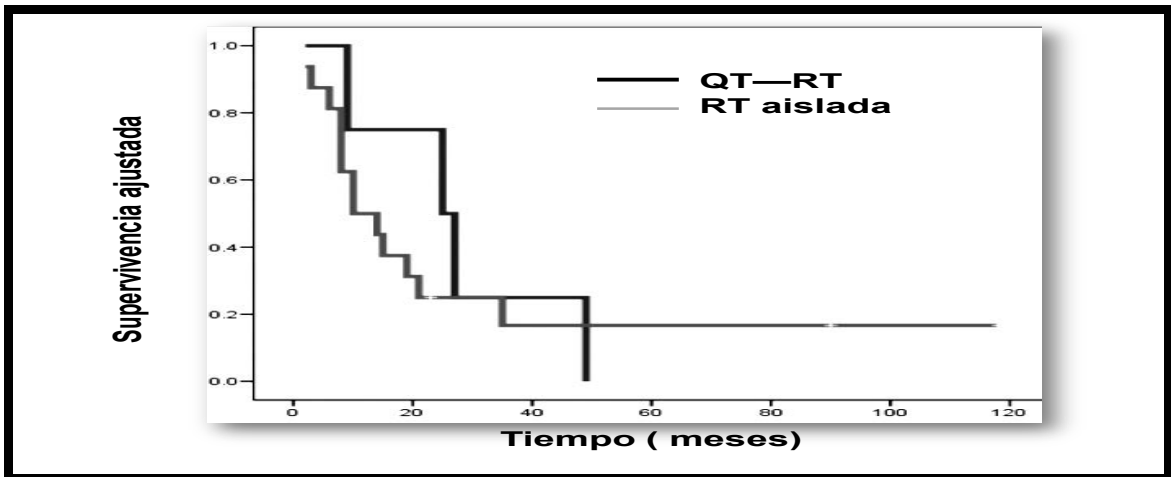


Figura 61. Supervivencia grupo QT-RT versus RT aislada (n 20). Young 2008.

Cabe destacar que, de acuerdo con los autores, sólo un 7% del total de laringectomías en su centro fueron realizadas como técnicas de rescate, lo que puede que justifique los malos resultados oncológicos alcanzados.

Por su parte, Relic y cols <sup>86</sup> describieron igualmente unos pobres resultados en supervivencia específica en un grupo de 15 pacientes tratados con una laringectomía total de rescate tras el fracaso local de un tratamiento con quimioterapia de inducción y radioterapia. Un 86% de los pacientes presentaron una recidiva loco-regional del tumor tras la cirugía de rescate. La figura 62 muestra la curva de supervivencia tras la laringectomía total para este grupo de pacientes.

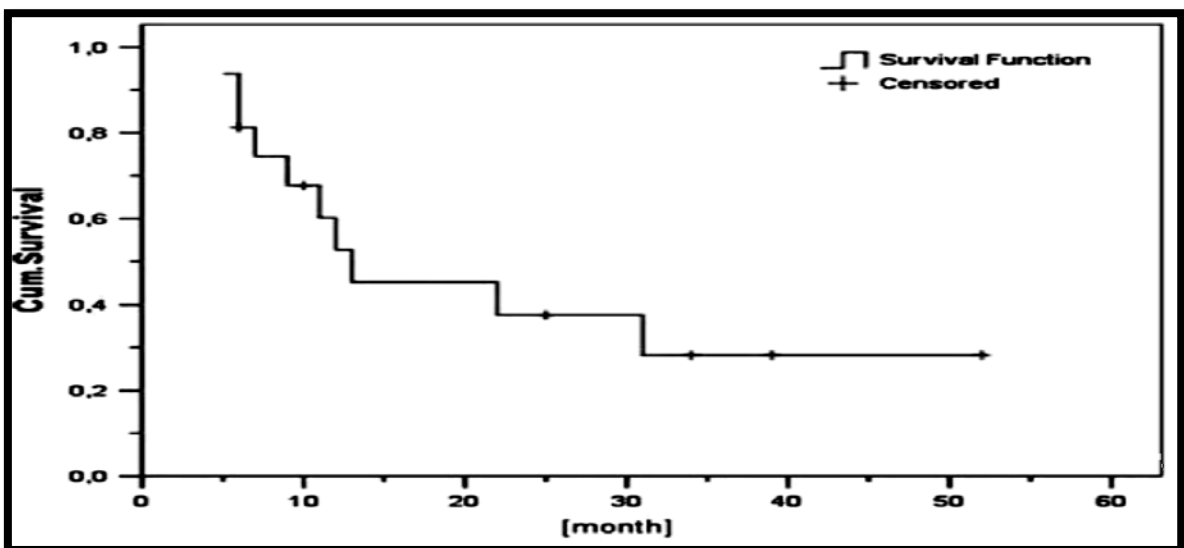


Figura 62. Supervivencia específica tras LT rescate (n =15). Relic 2009.

## **1.8. RESULTADOS EN PACIENTES CON CARCINOMAS DE HIPOFARINGE.**

A diferencia de lo que sucede con los carcinomas de laringe que son numerosas las publicaciones de los resultados conseguidos con la realización de laringectomías en el manejo de estos pacientes con tumores avanzados de la laringe como tratamiento inicial o como cirugía de rescate, los datos publicados con relación al uso de laringectomías y laringofaringectomías para el tratamiento de pacientes con tumores de hipofaringe a lo largo de los últimos años son mucho más limitados.

Chu y cols <sup>87</sup> presentaron los resultados conseguidos con cirugía en una cohorte de 94 pacientes con carcinomas de hipofaringe tratados durante el periodo 1986-1995 en un centro de Taiwan. El tratamiento consistió en una cirugía parcial en el 13% de los casos, y una laringectomía total con faringectomía parcial o total con o sin esofagectomía en el 87% restante. Las categorías de extensión local de los tumores incluidos en el estudio fueron T2 (11%), T3 (51%) y T4 (38%). Un 68% de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia. La supervivencia específica a los 5 años fue del 60%, y la supervivencia global del 47%. Las variables que se relacionaron de forma significativa con un empeoramiento de la supervivencia específica fueron la realización de biopsia cervical de forma previa a la cirugía, la afectación de más de una sublocalización dentro de la hipofaringe, la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular, y un nivel bajo de las adenopatías metastásicas.

Recientemente, García-Cabo y cols <sup>88</sup> presentaron los resultados obtenidos con laringectomía como tratamiento inicial de pacientes con carcinomas de hipofaringe localmente avanzados (T3-T4) tratados en el Hospital Central de Asturias durante el periodo 1998-2012. Se excluyeron los pacientes que requirieron un colgajo regional o libre, por lo que el estudio se limitó a pacientes tratados con una laringectomía total con faringectomía parcial. Se analizaron un total de 59 pacientes con tumores T3 (56%) y T4a (44%). Un 81% de los

pacientes presentaron afectación ganglionar a nivel patológico (pN+). Se llevó a cabo tratamiento adyuvante con radioterapia postoperatoria en el 66% de los casos. La tasa de infección de la herida cervical alcanzó el 63% y, concretamente, en un 53% de los casos en forma de fistula faringo-cutánea. Un 29% de los pacientes presentaron una recidiva loco-regional de la enfermedad, y un 17% metástasis a distancia, falleciendo el 47.5% de los pacientes como consecuencia de la evolución del tumor. La supervivencia específica para los pacientes con tumores estadio III fue del 68% y para los pacientes con tumores estadio IV del 38% (fig.63).

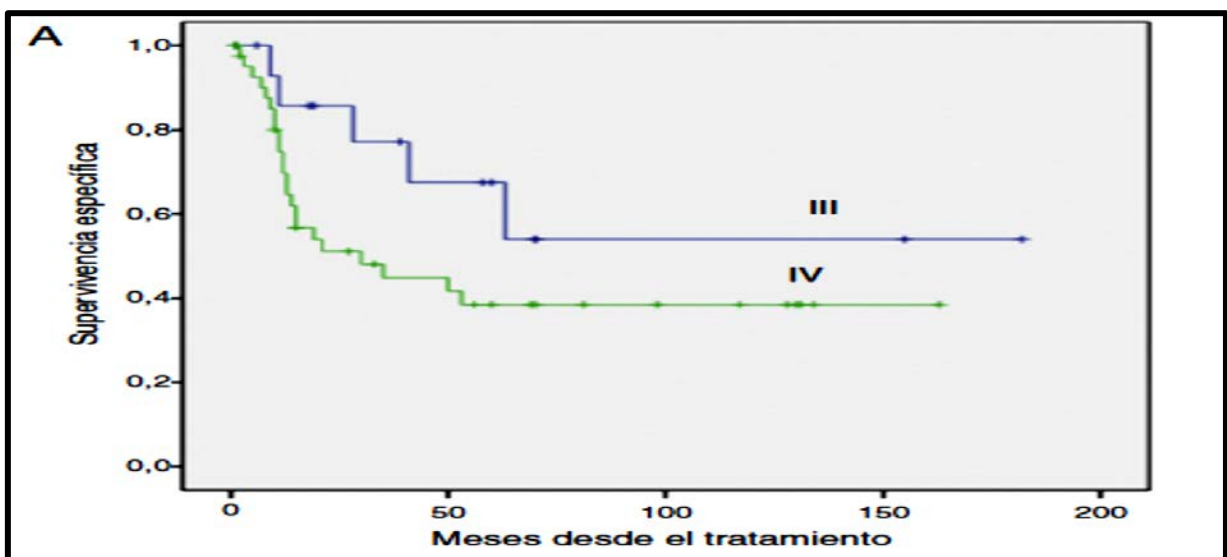


Figura 63. Supervivencia específica para tumores de hipofaringe estadio III vs estadio IV (n 59). García-Cabo 2017.

Las variables asociadas con menor supervivencia específica en el análisis univariante fueron la clasificación del tumor como T4a ( $P=0.191$ ), la presencia de metástasis ganglionares clasificadas como N2 y N3 ( $P=0.003$ ), la invasión extracapsular ( $P<0.001$ ) y la infección posquirúrgica ( $P=0.015$ ). En el estudio multivariante, sólo la presencia de invasión extracapsular (HR 5.48, IC 95%: 2.45-12.28,  $P < 0,001$ ) y la infección quirúrgica (HR 3.88, IC 95%: 1.53-9.79;  $P=0.004$ ) se asociaron de forma significativa con una menor supervivencia específica.

Existen una serie de publicaciones que analizan los resultados conseguidos con protocolos de preservación en pacientes con tumores de hipofaringe, comparándolos en muchas ocasiones con los obtenidos con el tratamiento quirúrgico. En el momento de interpretar los resultados debe tenerse en cuenta

que en la mayoría de las ocasiones se trata de estudios retrospectivos sin una asignación aleatoria del tipo de tratamiento, con la consiguiente posibilidad de sesgos muy importantes en la elección del tipo de terapia en función de las características del tumor y de los pacientes.

El único ensayo clínico que ha comparado a partir de una asignación aleatoria el tratamiento quirúrgico con un protocolo de preservación basado en quimioterapia de inducción en pacientes con carcinomas de hipofaringe fue el realizado por la EORTC (ensayo EORTC 24891)<sup>21</sup>, en el que se incluyeron pacientes con carcinomas de seno piriforme (n=152, 78%) y de repliegue aritenoepiglótico (n=42, 22%), y que fue uno de los ensayos en que se ha basado la estrategia de preservación a partir del tratamiento con quimioterapia de inducción. En 2012 los autores presentaron una actualización de los resultados del ensayo clínico, publicado originalmente en 1996<sup>89</sup>. No aparecieron diferencias en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global (fig.64) en función de la rama de tratamiento.

El fracaso de un porcentaje elevado de los pacientes incluidos en el estudio fue como consecuencia de una diseminación a distancia de la enfermedad. La figura 65 muestra las incidencias acumuladas de fracaso a nivel loco-regional o a distancia en función del tipo de tratamiento realizado.

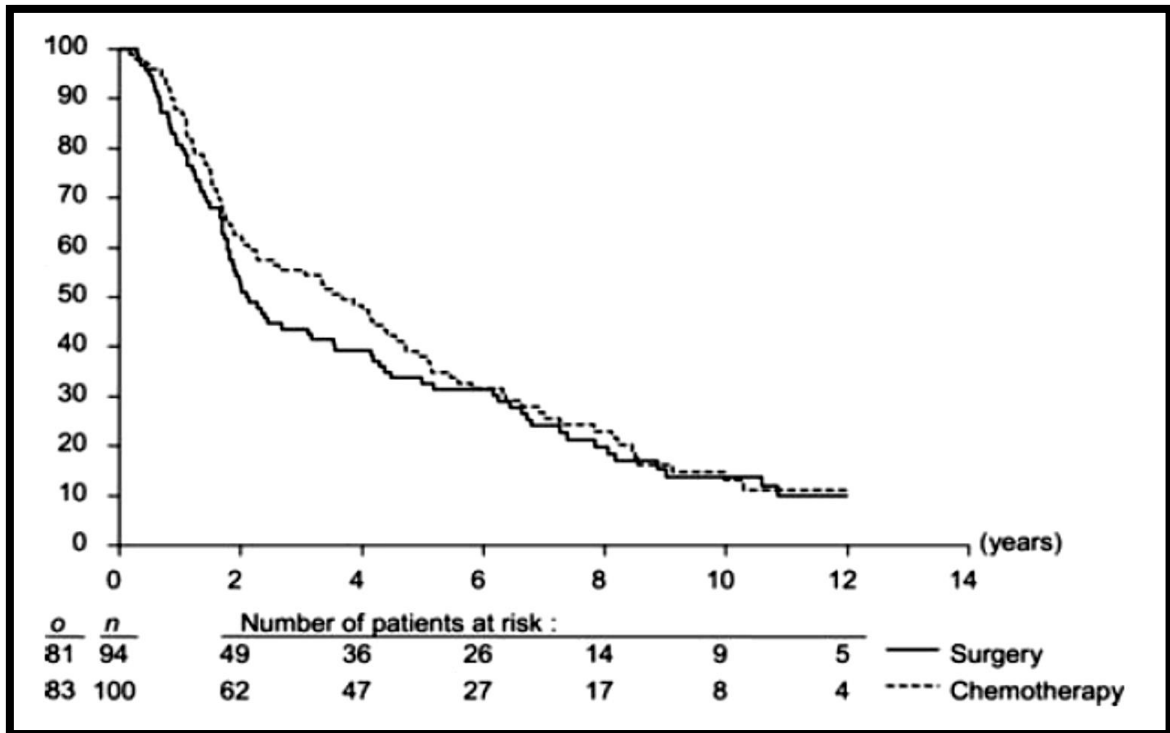


Figura 64. Supervivencia global por modalidad terapéutica. Lefebvre 1996.

El porcentaje de aparición de metástasis a distancia en la rama de pacientes tratados con cirugía fue superior al de los pacientes que iniciaron tratamiento con quimioterapia de inducción, sin bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística (36.2% vs 28.0%,  $p=0.14$ ).

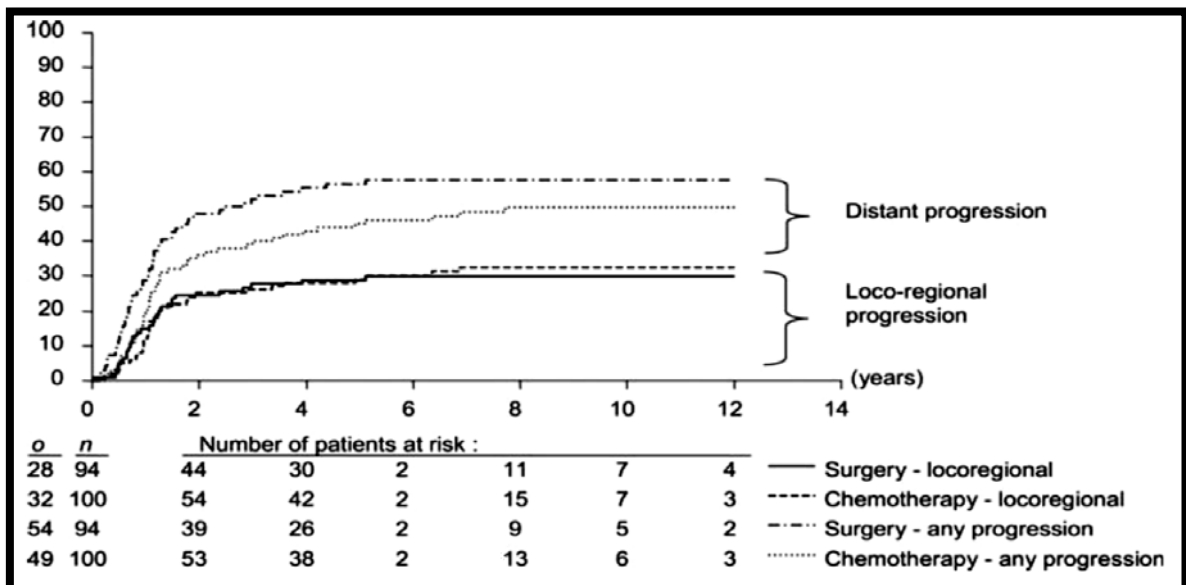


Figura 65. Incidencias acumuladas de fracaso de control locoregional vs a distancia en función de modalidad terapéutica. Lefebvre 1996.

Otros estudios en los que no se procedió a una asignación aleatoria de tratamiento alcanzaron unos resultados similares, no encontrando diferencias significativas en la supervivencia al comparar pacientes tratados con cirugía y tratamiento adyuvante con pacientes tratados de forma conservadora con diferentes combinaciones de radioterapia y quimioterapia como es el estudio de Lee y cols<sup>90</sup>. Aquí se analizaron pacientes con carcinomas de hipofaringe localmente avanzados (T3-T4) tratados durante el periodo 1995-2004 con cirugía y radioterapia (n=44) o con quimio-radioterapia (n=30), sin que existiesen diferencias significativas en la distribución de las categorías T y N entre los grupos de tratamiento. No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia global o específica en función del tipo de tratamiento realizado. La figura 66 muestra las curvas de supervivencia global en función de que el paciente hubiese seguido un tratamiento con cirugía (SRT) o con quimio-radioterapia (CCRT).

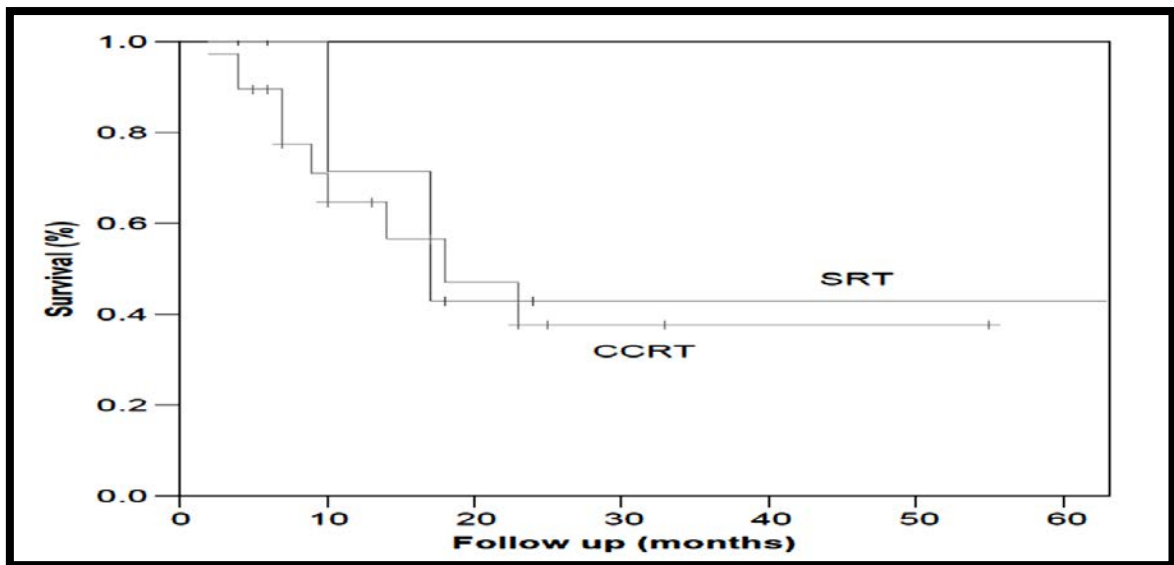


Figura 66. Curvas de supervivencia global por modalidad terapéutica (SRT cirugía; CCRT quimioradioterapia). Lee 2008.

En un estudio de características similares, Kim y cols<sup>91</sup> evaluaron 91 pacientes con carcinomas de hipofaringe con estadios avanzados (III-IV), si bien incluyeron pacientes con enfermedad local con categorías T1 (n=8) y T2 (n=26), y que recibieron tratamiento con cirugía y radioterapia adyuvante (n=57) o quimio-radioterapia (n=34). Los tratamientos quirúrgicos consistieron en cirugías parciales en 17 ocasiones. Las razones de elección del tratamiento se basaron en la edad, las comorbilidades y las preferencias del paciente. No existieron

diferencias entre los grupos de tratamiento en función de la extensión local ( $p=0.342$ ) o regional ( $p=0.618$ ) de la enfermedad. De las ocho recidivas loco-regionales en el grupo de quimio-radioterapia se llevó a cabo una cirugía de rescate en siete ocasiones, consiguiéndose el control de la enfermedad en seis casos. La supervivencia específica a los 5 años (fig.66) para el grupo de pacientes tratados con cirugía (SRT) fue del 52.7%, y para el grupo de quimio-radioterapia (CRT) del 51.0%, sin que apareciesen diferencias significativas en función del tipo de tratamiento (fig.67,  $p=0.991$ ).

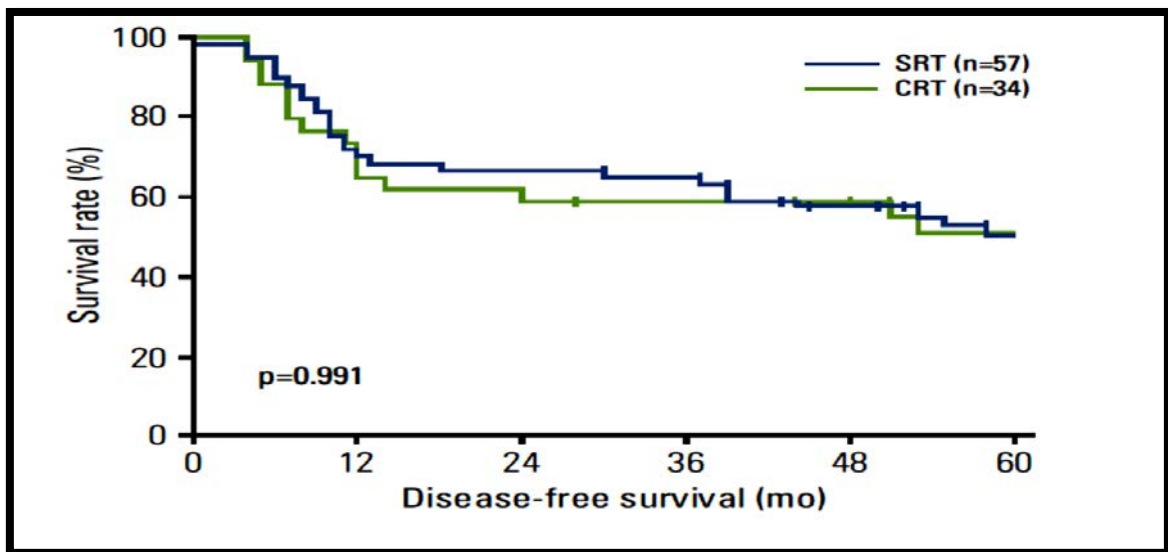


Figura 67. Supervivencia específica por modalidad terapéutica (SRT cirugía; CRT quimioradioterapia). Kim 2016.

Bussu <sup>92</sup> presentó los resultados obtenidos en el tratamiento de carcinomas de hipofaringe en dos centros italianos que seguían diferentes estrategias basadas en cirugía o quimio-radioterapia durante el periodo 2004-2011. Se incluyeron un total de 127 pacientes de todas las categorías de tumor, salvo los pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico (T4b). Un total de 65 pacientes fueron tratados con cirugía, de los cuales 15 consistieron en una cirugía parcial, y 62 pacientes recibieron un tratamiento con quimio-radioterapia. No aparecieron diferencias significativas en los resultados de supervivencia específica en función del tipo de tratamiento realizado (fig.68,  $p=0.38$ ).

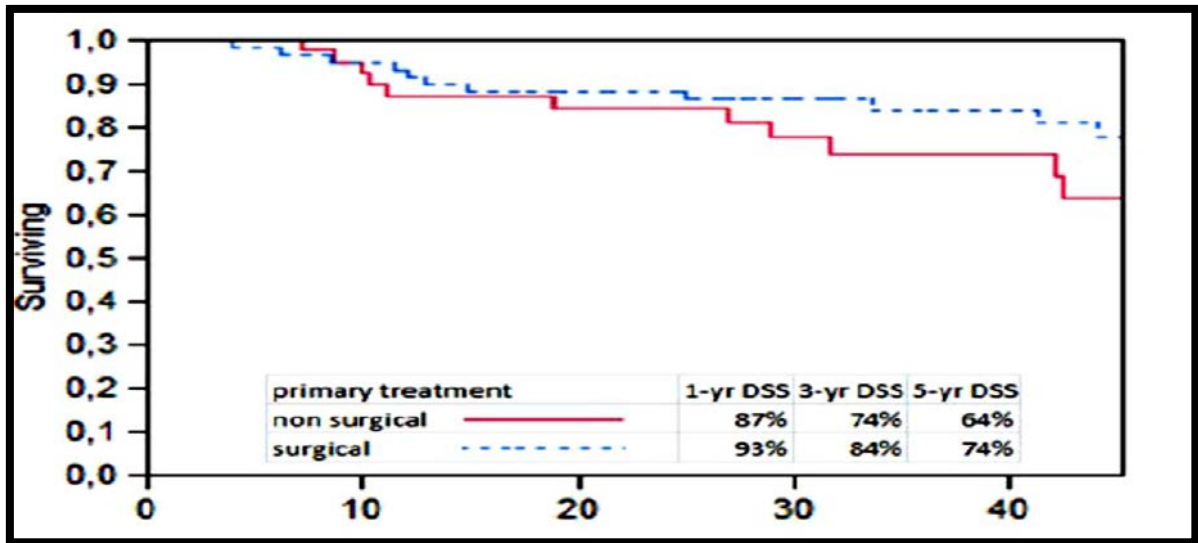


Figura 68. Supervivencia específica por modalidad terapéutica (p=0,38). Bussu

Finalmente, Reis y cols <sup>93</sup> presentaron los resultados obtenidos en una cohorte de 144 pacientes con carcinomas de hipofaringe con estadios avanzados (III-IV) tratados en un centro portugués durante el periodo 2006-2012, de los cuales 63 (43.8%) fueron tratados con cirugía seguida de radioterapia adyuvante, y 81 (56.3%) con radioterapia radical en el contexto de protocolos de preservación, con una mayoría de estos pacientes (n=73) recibiendo un tratamiento con quimio-radioterapia. No existieron diferencias en la supervivencia libre de recidiva en función del tipo de tratamiento (fig.69).

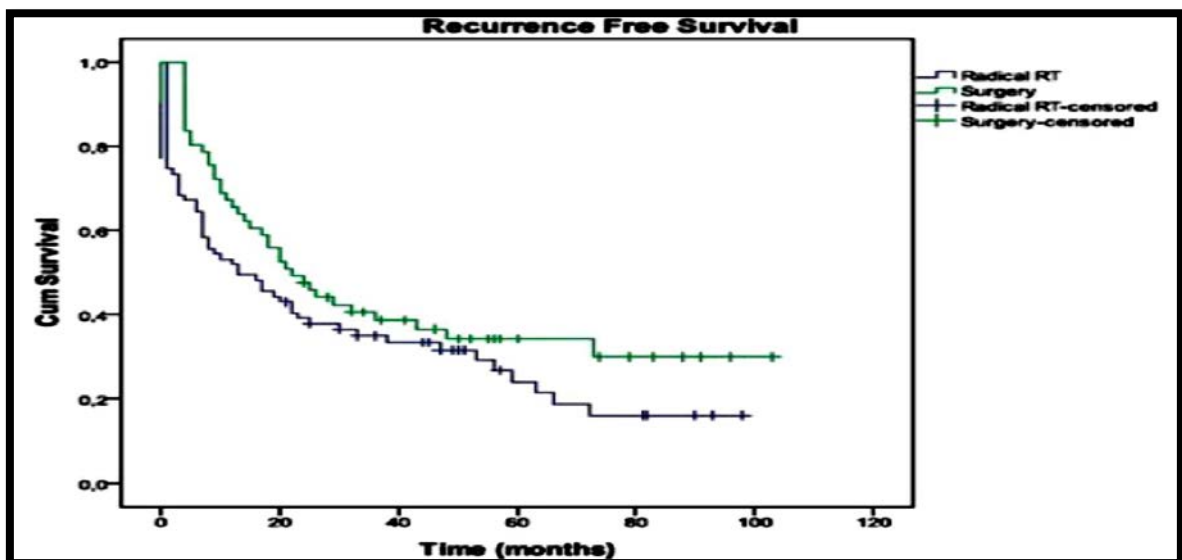


Figura 69. Supervivencia libre de recidiva según modalidad terapéutica.



La supervivencia libre de recidiva a los 2 y 5 años fue del 42.8% (46.7% para los pacientes con tumores III y 41.5% para los pacientes con tumores estadio IV), y 28.5% (35.0% para el estadio III y 26.6% para el estadio IV), respectivamente.



## **2.JUSTIFICACION Y OBJETIVOS**

## 2.1 JUSTIFICACIÓN

La laringectomía total sigue siendo un tratamiento eficaz para el manejo de los pacientes con carcinomas localmente avanzados de la laringe e hipofaringe a pesar de las alteraciones funcionales que provoca. Por este motivo, a lo largo de las últimas décadas, la laringectomía total se ha venido sustituyendo por protocolos alternativos de tratamiento no quirúrgico basados en el uso secuencial o simultáneo de radioterapia y quimioterapia. Fuera de los ensayos clínicos que han comparado los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico frente a los protocolos de preservación, es limitada la información existente en la literatura de la rentabilidad oncológica de ambas modalidades de tratamiento en la práctica clínica habitual.

Por otra parte, la laringectomía total como tratamiento de rescate aparece como la única opción terapéutica en una elevada proporción de pacientes con tumores de laringe e hipofaringe recidivados localmente. Existen pocos estudios en la bibliografía que comparen la laringectomía total primaria con la laringectomía total de rescate.

## 2.2 OBJETIVOS

Los objetivos globales del presente estudio son el determinar la existencia de cambios en los protocolos de tratamiento inicial en los pacientes con carcinomas escamosos localmente avanzados de laringe e hipofaringe en nuestro centro a los largo de las últimas décadas, así como analizar el rendimiento oncológico de la técnica de la laringectomía total.

Como objetivos concretos del presente estudio se plantean:

1. Evaluar la existencia de modificaciones en los patrones de tratamiento de los pacientes con carcinomas localmente avanzados de laringe o hipofaringe a los largo de las ultimas décadas en nuestro centro.
2. Analizar la presencia de diferencias en los valores de supervivencia específica en relación con los protocolos de tratamietno inicial para los pacientes con carcinomas localmente avanzados de laringe e hipofaringe.
3. Determinar el porcentaje de pacientes con tumores avanzados de laringe e hipofaringe en los cuales se consiguió la preservación de la función laríngea, así como las variables relacionadas con dicha preservación.
4. Cuantificar el porcentaje de pacientes tratados con una laringectomia total que consiguieron el control local de la enfermedad en función de la indicación del tratamiento (tratamiento primario versus cirugía de rescate) y de la extensión de la cirugía (laringectomia total simple versus ampliada).
5. Analizar las variables relacionadas con el control local de la enfermedad en los pacientes tratados con una laringectomia total.
6. Analizar la existencia de diferencias según la modalidad de laringectomia utilizando lo periodos promedio de ingreso hospitalario como medida indirecta de complejidad quirúrgica y morbilidad asociada.



## **3.MATERIAL Y METODOS**

### **3.1 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS CARCINOMAS LOCALMENTE AVANZADOS DE LA LARINGE**

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva del tratamiento de los pacientes con tumores localmente avanzados de la laringe e hipofaringe diagnosticados y tratados en el Hospital de Sant Pau (Barcelona) durante el periodo 1985-2017. La totalidad de pacientes fueron evaluados en un Comité Oncológico de Tumores de Cabeza y Cuello. La información necesaria para la realización del presente estudio se obtuvo de los datos incluidos en una base de datos que, de forma prospectiva, incluye datos epidemiológicos, antecedentes clínicos, la extensión del tumor, el tipo de tratamiento realizado, y el seguimiento de la totalidad de pacientes con un tumor maligno de cabeza y cuello <sup>94</sup>.

Los criterios de inclusión para esta parte del estudio fueron:

- ✓ Diagnóstico histológico de carcinoma escamoso infiltrante.
- ✓ Localización del tumor a nivel de laringe, seno piriforme o área retrocricoidea.
- ✓ Haber completado el tratamiento oncológico en el Hospital de Sant Pau durante el periodo 1985-2017.
- ✓ Contar con una categoría de extensión local del tumor T3 o T4 de acuerdo con los criterios definidos por la clasificación TNM vigentes en el momento del diagnóstico y tratamiento del tumor.

Durante dicho periodo se diagnosticaron en nuestro centro un total de 3.293 pacientes con tumores localizados en la laringe (n=2.790) o la hipofaringe (n=503), de los cuales el 99.2% eran carcinomas escamosos. Inicialmente se incluyeron en el estudio 977 pacientes con carcinomas de laringe y 320 pacientes con carcinomas de hipofaringe localmente avanzados (T3-T4).

Se excluyeron del estudio un total de 51 pacientes que no completaron el tratamiento del tumor en el Hospital de Sant Pau, y 11 pacientes que no habían completado su secuencia terapéutica en el momento de la realización del presente estudio.



Se incluyeron en el estudio un total de 1.235 pacientes (927 pacientes con tumores localizados en la laringe y 308 pacientes con tumores localizados en la hipofaringe). Como características epidemiológicas de los pacientes se consideraron la edad en el momento del diagnóstico del tumor, el sexo, los antecedentes en los consumos de tabaco y alcohol, y el estado general medido mediante el índice de Karnofsky. Dada la interacción entre los consumos de tabaco y alcohol, se procedió a categorizar a los pacientes en función del antecedente en consumo de tóxicos como ausencia de consumo, consumo moderado (menos de 20 cigarrillos/día y/o menos de 80 gr de alcohol/día), y consumo severo (más de 20 cigarrillos/día o más de 80 gr de alcohol/día).

La tabla 1 muestra las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el presente estudio en función de la localización del tumor primario.

		Total	Laringe	Hipofaringe	P
<b>Edad años (media/d.s.)</b>		61.8/10.8	62.6/10.8	59.3/10.7	0.0001
<b>Sexo</b>	Masculino	1184 (95.9%)	890 (96.0%)	294 (95.5%)	0.672
	Femenino	51 (4.1%)	37 (4.0%)	14 (4.5%)	
<b>Tóxicos</b>	No	31 (2.5%)	27 (2.9%)	4 (1.3%)	0.272
	Moderado	145 (11.7%)	112 (12.1%)	33 (10.7%)	
	Severo	1059 (85.7%)	788 (85.0%)	271 (88.0%)	
<b>Karnofsky</b>	90%	874 (70.8%)	659 (71.1%)	215 (69.8%)	0.755
	80%	271 (21.9%)	199 (21.5%)	72 (23.4%)	
	≤70%	90 (7.3%)	69 (7.4%)	21 (6.8%)	

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes del estudio

Los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe tuvieron una tendencia a contar con una menor edad. No existieron diferencias significativas en relación con el sexo, el consumo de tóxicos o el estado general de los pacientes en función de la localización de tumor primario. En la tabla 2 se muestra la

distribución de los pacientes de acuerdo con características del tumor, como la categoría de extensión local y regional, y el grado de diferenciación histológica.

		Total	Laringe	Hipofaringe	P
T	T3	882 (71.4%)	723 (78.0%)	159 (51.6%)	0.0001
	T4	353 (28.6%)	204 (22.0%)	149 (48.4%)	
N	N0	657 (53.2%)	571 (61.6%)	86 (27.9%)	0.0001
	N1	199 (16.1%)	142 (15.3%)	57 (18.5%)	
	N2	308 (24.9%)	173 (18.7%)	135 (43.8%)	
	N3	71 (5.7%)	41 (4.4%)	30 (9.7%)	
Grado	Bien dif	89 (7.2%)	71 (7.7%)	18 (5.8%)	0.563
	Mod dif	994 (80.5%)	742 (80.0%)	252 (81.8%)	
	Mal dif	152 (12.3%)	114 (12.3%)	38 (12.4%)	

Tabla 2. Distribución de los pacientes por las características del tumor

Los tumores localizados en la hipofaringe tuvieron una categoría de extensión local y regional de la enfermedad más avanzada que la de los tumores de localización laríngea, en tanto que no aparecieron diferencias significativas en cuanto al grado histológico de los tumores en función de la localización.

Los tumores de la laringe se localizaron a nivel de supraglotis en 491 ocasiones (53.0%) y a nivel de glotis (incluyendo 21 tumores subglóticos y 187 transglóticos) en 436 ocasiones (47.0%). Dadas las posibles diferencias en cuanto a las características epidemiológicas y de la extensión tumoral, se evaluaron las diferentes variables en función de la sublocalización del tumor.

La tabla 3 muestra las características epidemiológicas en función de la sublocalización tumoral para los tumores laríngeos.

		Supraglotis	Glottis	P
Edad años (media/d.s.)		61.5/9.8	63.8/11.7	0.001
Sexo	Masculino	476 (96.9%)	414 (95.0%)	0.122
	Femenino	15 (3.1%)	22 (5.0%)	
Tóxicos	No	3 (0.6%)	24 (5.5%)	0.0001
	Moderado	39 (7.9%)	73 (16.7%)	
	Severo	449 (91.4%)	339 (77.8%)	
Karnofsky	90%	358 (72.9%)	301 (69.0%)	0.285
	80%	102 (20.8%)	97 (22.2%)	
	≤70%	31 (6.3%)	38 (8.8%)	

Tabla 3. Características epidemiológicas de los pacientes con carcinoma de laringe por sublocalización.

Los pacientes con tumores de la supraglotis tuvieron una tendencia a tener menor edad y un mayor consumo de tóxicos que los pacientes con tumores localizados en la glottis. Igualmente, se analizaron las categorías de extensión local y regional del tumor y el grado de diferenciación histológico en función de la localización en la laringe (tabla 4).

		Supraglotis	Glottis	P
T	T3	410 (83.5%)	313 (71.8%)	0.0001
	T4	81 (16.5%)	123 (28.2%)	
N	N0	227 (46.2%)	344 (78.9%)	0.0001
	N1	98 (20.0%)	44 (10.1%)	
	N2	134 (27.3%)	39 (8.9%)	
	N3	32 (6.5%)	9 (2.1%)	
Grado	Bien dif	27 (5.5%)	44 (10.1%)	0.001
	Mod dif	389 (79.2%)	353 (81.0%)	
	Mal dif	75 (15.3%)	39 (8.9%)	

Tabla 4. Características del tumor por sublocalización laríngea

Los tumores de localización supraglótica tuvieron una menor categoría de extensión local, una mayor afectación a nivel ganglionar, y un menor grado de diferenciación histológica.

En cuanto a los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe, en 257 ocasiones (83.4%) lo hicieron a nivel de los senos piriformes, y en 51 casos (16.6%) a nivel del área retrocricoides. La tabla 5 muestra las características de los pacientes con tumores en la hipofaringe en función de su sublocalización.

		Hipofaringe	Retrocricoides	P
Edad años (media/d.s.)		59.0/10.9	60.6+/9.4	0.329
Sexo	Masculino	247 (96.1%)	47 (92.2%)	0.261
	Femenino	10 (3.9%)	4 (7.8%)	
Tóxicos	No	1 (0.4%)	3 (5.9%)	0.016
	Moderado	26 (10.1%)	7 (13.7%)	
	Severo	230 (89.5%)	41 (80.4%)	
Karnofsky	90%	158 (72.0%)	30 (58.8%)	0.115
	80%	57 (22.2%)	15 (29.4%)	
	≤70%	15 (5.8%)	6 (11.8%)	
T	T3	135 (52.5%)	24 (47.1%)	0.475
	T4	122 (47.5%)	27 (52.9%)	
N	N0	64 (24.9%)	22 (43.1%)	0.052
	N1	50 (19.5%)	7 (13.7%)	
	N2	115 (44.7%)	20 (39.2%)	
	N3	28 (10.9%)	2 (3.9%)	
Grado	Bien dif	15 (5.8%)	3 (5.9%)	0.116
	Mod dif	206 (80.2%)	46 (90.2%)	
	Mal dif	36 (14.0%)	2 (3.9%)	

Tabla 5: Características epidemiológicas de los pacientes con carcinoma de hipofaringe por sublocalización

Los pacientes con tumores de localización retrocricoides tuvieron una tendencia a contar con una menor carga de tóxicos y menor grado de afectación regional, si bien las diferencias con los pacientes con tumores localizados en el seno piriforme fueron poco relevantes.

Se procedió a categorizar los pacientes de acuerdo con los quinquenios de diagnóstico, agrupando los pacientes diagnosticados y tratados durante el periodo 2016-2017 con los del quinquenio 2011-2015.

Se analizó el tipo de tratamiento inicial realizado sobre la localización primaria del tumor considerando las siguientes categorías de tratamiento:

- ✓ Paliativo
- ✓ Cirugía parcial ± (quimio-)radioterapia postoperatoria
- ✓ Cirugía radical ± (quimio-)radioterapia postoperatoria
- ✓ Radioterapia
- ✓ Quimioterapia de inducción + (quimio-)radioterapia
- ✓ Quimioterapia de inducción + cirugía ± (quimio-)radioterapia postoperatoria
- ✓ Quimio-radioterapia (incluyendo bio-radioterapia)

Para los pacientes tratados con intención radical se agruparon los tratamientos realizados a nivel de la localización primaria del tumor, considerando dos categorías de tratamiento:

- ✓ Quirúrgico, incluyendo
  - Cirugía parcial ± (quimio-)radioterapia postoperatoria
  - Cirugía radical ± (quimio-)radioterapia postoperatoria
  - Quimioterapia de inducción + cirugía ± (quimio-)radioterapia postoperatoria
- ✓ No quirúrgico, Incluyendo
  - Radioterapia
  - Quimioterapia de inducción + (quimio-)radioterapia
  - Quimioterapia de inducción + cirugía ± (quimio-)radioterapia postoperatoria

Se analizó además el tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares. Se categorizó el tratamiento realizado a nivel regional como:

- ✓ Paliativo
- ✓ Quirúrgico: vaciamiento cervical uni o bilateral ± (quimio-) radioterapia (se incluyeron los pacientes tratados con un vaciamiento cervical tras un tratamiento conservador sobre la localización primaria del tumor)
- ✓ No quirúrgico: (quimio-)radioterapia
- ✓ No tratamiento

Se llevó a cabo un estudio inicial comparando las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio en función de la cronología del diagnóstico. Se valoró la existencia de modificaciones en el tipo de tratamiento realizado a lo largo del periodo de estudio. Estas determinaciones se llevaron a cabo de forma independiente para los pacientes con tumores localizados en la laringe y la hipofaringe.

Se procedió a continuación a valorar los resultados de supervivencia específica, control local de la enfermedad y preservación de órgano en función del tipo de tratamiento y considerando el periodo en el cual se llevó a cabo el mismo.

Se consideró como preservación de órgano el control local de la enfermedad con tratamiento conservador o cirugía parcial en ausencia de recidiva local de la enfermedad, con una laringe funcionante, y en ausencia de fallecimiento como consecuencia de la evolución a nivel local, regional o a distancia.

Se evaluó la existencia de cambios en la supervivencia libre de enfermedad a lo largo del periodo de estudio considerando el tipo de tratamiento realizado. Igualmente, estas determinaciones se llevaron a cabo de forma independiente para los pacientes con tumores localizados en la laringe y la hipofaringe.

### **3.2 EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL**

En esta parte del estudio se determinó la eficacia terapéutica de la laringectomía total en función de las características del paciente, considerando tanto la categoría de extensión local del tumor, como su localización, la extensión de la exéresis, así como si el procedimiento quirúrgico se utilizó como el tratamiento inicial del tumor o como un tratamiento de rescate tras el fracaso a nivel local de un tratamiento previo.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes tratados con una laringectomía total o una laringectomía total ampliada realizada con intención de tratamiento radical, realizada durante el periodo 1985-2015, y que constase con un periodo mínimo de seguimiento de 2 años. Durante dicho periodo se realizaron un total de 1.031 laringectomías totales. Se excluyeron 38 casos en los que la laringectomía total se llevó a cabo para el tratamiento de tumores malignos con una anatomía patológica diferente a la de carcinoma escamoso (10 carcinomas adenoides quísticos, 3 carcinomas mucoepidermoides, 8 adenocarcinomas, 6 sarcomas, y 11 tumores malignos con otras histologías).

En 8 ocasiones la laringectomía total se asoció a una esofagectomía. Dadas las diferencias en las técnicas de reconstrucción, estos casos asociados fueron excluidos del presente estudio. Se excluyeron además del estudio un total de 22 pacientes para los cuales no se dispuso de un intervalo de seguimiento adecuado. Ninguno de estos pacientes excluidos contaba con enfermedad activa con fecha del último control.

En el grupo de pacientes tratados con una laringectomía total como tratamiento inicial del tumor se diferenció entre aquellos casos en los que la cirugía se llevó a cabo como tratamiento de un primer tumor, y aquellos casos en los que el tratamiento se realizó para el control de una segunda neoplasia de cabeza y cuello localizada a nivel de la laringe o hipofaringe, habiendo recibido previamente el paciente un tratamiento con cirugía o radioterapia a nivel cervical.

Se consideraron como variables relacionadas con el control de la enfermedad la localización del tumor, la categoría en el análisis patológico de extensión local y regional, y el estatus de los márgenes de resección. Para los pacientes tratados

con una cirugía de rescate se consideró además la categoría de extensión local inicial del tumor, el tipo de tratamiento inicial, y el intervalo entre el tumor inicial y el tratamiento de rescate.

Como medida indirecta de la complejidad de la cirugía y de la morbilidad asociada al tratamiento se empleó la duración del ingreso hospitalario. Se dispuso de información relativa a la duración de dicho ingreso para los pacientes intervenidos a partir del año 1997. Se llevó a cabo una comparación de las duraciones del periodo de ingreso en función del tipo de cirugía realizado (laringectomía total versus laringectomía total ampliada), así como en función de la indicación quirúrgica (tratamiento inicial del tumor versus cirugía de rescate).

### **3.3 TÉCNICA DE LARINGECTOMIA TOTAL**

En la totalidad de ocasiones la técnica de la cirugía consistió en una laringectomía total con resección de la musculatura infrahioidea y el hioides (laringectomía en campo ancho), ampliada cuando fue necesario en función de la localización primaria y la extensión del tumor.

Para la mayoría de los pacientes tratados con una laringectomía total simple se realizó un cierre primario de la mucosa de hipofaringe con sutura reabsorbible (Dexon or Vycril). A partir del año 2008 y, a criterio del cirujano responsable, se realizó ocasionalmente una sutura mecánica de la hipofaringe mediante Endo-Gia. Para los pacientes tratados con una laringectomía total con faringectomía parcial, en función de la extensión de la resección, la reconstrucción de la hipofaringe se realizó mediante una sutura directa de la mucosa hipofaríngea, o mediante la incorporación de un colgajo miocutáneo de pectoral mayor (PMMF) suturado al remanente de mucosa hipofaríngea. La totalidad de casos de laringectomía total con faringectomía circular se reconstruyeron suturando piel libre sobre el plano prevertebral y utilizando un PMMF para la reconstrucción de las paredes laterales y anterior de la hipofaringe según la técnica descrita por Fabian <sup>95</sup>. A partir del año 1993 en la totalidad de ocasiones en las que se utilizaron PMMF en la reconstrucción de hipofaringe se colocó un Montgomery Salivary By-Pass Tube tal y como se describe en León y cols <sup>96</sup>.



Para los pacientes sin antecedentes de tratamiento previo con radioterapia la profilaxis antibiótica no se utilizó de forma rutinaria en el postoperatorio. Para los pacientes previamente irradiados o en casos de laringectomía ampliada con faringectomía se mantuvo la profilaxis antibiótica hasta el cuarto día postoperatorio. Se inició la alimentación enteral por sonda nasogástrica en el primer día postoperatorio. En ausencia de complicaciones de la herida, la sonda nasogástrica se retiró en el 7º día postoperatorio en los pacientes no irradiados y en el 12º en aquellos que habían recibido radioterapia previamente o en los cuales se utilizó un colgajo miocutáneo de pectoral mayor para la reconstrucción de la hipofaringe.

### **3.4 DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO ESTADÍSTICO**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de las características de los pacientes. La comparación entre las variables cualitativas se realizó mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en función de las condiciones de aplicación. La relación entre variables continuas y cualitativas se evaluó mediante la prueba t-student para muestras independientes.

Los cálculos de supervivencia se llevaron a cabo con el método actuarial de Kaplan-Meier, utilizando el test log-rank en la comparación de las curvas de supervivencia. Para los estudios multivariantes se utilizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Se utilizó una técnica de partición recursiva CRT (Classification and Regression Trees) para clasificar a los pacientes en función del control conseguido con los tratamientos quirúrgicos en función de las diferentes variables potencialmente relacionadas.

El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 17.0.



## 4. RESULTADOS

#### 4.1 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE LARINGE E HIPOFARINGE LOCALMENTE AVANZADOS DURANTE EL PERIODO DEL ESTUDIO

La tabla 6 muestra la distribución en el número de pacientes con tumores localmente avanzados de la laringe e hipofaringe incluidos en el estudio en función del quinquenio en que recibieron el tratamiento.

Se pudo observar una disminución progresiva en el número de casos incidentes a lo largo del periodo de estudio.

Año		Localización		Total
		Laringe	Hipofaringe	
1985-1990		231	72	303
		24,9%	23,4%	24,5%
1991-1995		169	61	230
		18,2%	19,8%	18,6%
1996-2000		175	53	228
		18,9%	17,2%	18,5%
2001-2005		137	49	186
		14,8%	15,9%	15,1%
2006-2010		115	37	152
		12,4%	12,0%	12,3%
2011-2017		100	36	136
		10,8%	11,7%	11,0%
<b>Total</b>		927	308	1235
		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 6. Distribución pacientes según localización tumoral y periodo de estudio

Con relación a la intencionalidad del tratamiento, un total de 107 pacientes (8.7%) no recibieron tratamiento con intención radical. De estos, 70 iniciaron un tratamiento con quimioterapia, en tanto que 37 no recibieron ningún tipo de tratamiento oncológico activo, siendo tratados únicamente con medidas de soporte.

Existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que no siguieron un tratamiento radical en función de la localización primaria del tumor.

El porcentaje de pacientes tratados de forma paliativa para los tumores localizados en la laringe fue del 6.6%, en tanto que en el caso de los pacientes con tumores de hipofaringe ascendió al 14.9% (P=0.0001).

En primer lugar, se analizó la existencia de cambios en la proporción de pacientes tratados de forma paliativa a lo largo del periodo de estudio.

No se apreciaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes tratados con intención paliativa a lo largo del periodo de estudio (P=0.898) (tabla 8). A partir de este momento, se incluyeron en el análisis de los cambios en los patrones de tratamiento tan sólo a los pacientes tratados con intención radical.

Año		Intención de tratamiento		Total
		Paliativo	Radical	
1985-1990		22	281	303
		7,3%	92,7%	100,0%
1991-1995		23	207	230
		10,0%	90,0%	100,0%
1996-2000		22	206	228
		9,6%	90,4%	100,0%
2001-2005		15	171	186
		8,1%	91,9%	100,0%
2006-2010		13	139	152
		8,6%	91,4%	100,0%
2011-2017		12	124	136
		8,8%	91,2%	100,0%
<b>Total</b>		107	1128	1235
		8,7%	91,3%	100,0%

Tabla 8. Distribución pacientes según intención terapéutica y periodo de estudio

## 4.2 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LOS TUMORES LOCALIZADOS EN LA LARINGE

### 4.2.1 Cambios a lo largo del periodo de estudio de los tratamientos en los pacientes con carcinomas localizados en la laringe

En primer lugar, se analizó la existencia de modificaciones en los tipos de tratamiento efectuados en los pacientes con tumores localizados en la laringe tratados con intención radical a lo largo del periodo de estudio (tabla 9).

Existieron cambios en los tratamientos realizados a lo largo del periodo estudiado. Las modificaciones más notables fueron la disminución en el número de pacientes tratados de forma directa con cirugía a partir del primer quinquenio, siendo esta reducción máxima durante el periodo 1991-2005, con un incremento a partir del año 2006; la disminución en el uso de la quimioterapia de inducción a partir del año 2000; y el incremento correspondiente en el porcentaje de pacientes tratados con quimio-radioterapia de forma directa a partir de dicha fecha.

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
Cirugía parcial +/- RT	1 0,4%	9 5,7%	16 9,8%	6 4,7%	5 4,9%	1 1,1%	38 4,4%
Cirugía radical +/- RT o QT-RT	109 49,8%	38 24,1%	36 22,1%	29 22,7%	40 38,8%	40 42,1%	292 33,7%
RT	10 4,6%	10 6,3%	9 5,5%	7 5,5%	12 11,7%	1 1,1%	49 5,7%
QT + RT o QT-RT	53 24,2%	66 41,8%	68 41,7%	48 37,5%	24 23,3%	20 21,1%	279 32,2%
QT + Cirugía +/- RT o QT-RT	46 21,0%	35 22,2%	34 20,9%	27 21,1%	16 15,5%	2 2,1%	160 18,5%
QRT-RT	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	11 8,6%	6 5,8%	31 32,6%	48 5,5%
<b>Total</b>	219 100%	158 100%	163 100%	128 100%	103 100%	95 100%	866 100%

Tabla 9. Distribución por modalidades terapéuticas con intención radical según quinquenios en T laringe

Posteriormente, se analizaron los cambios en los patrones de tratamiento considerando de forma independiente los pacientes con tumores de localización glótica y supraglótica (tablas 10 y 11).

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
<b>Cirugía parcial +/- RT</b>	1 0,8%	8 10,0%	16 16,7%	5 9,4%	5 8,8%	1 2,6%	36 7,9%
<b>Cirugía radical +/- RT o QT-RT</b>	45 34,4%	13 16,3%	12 12,5%	7 13,2%	15 26,3%	10 26,3%	102 22,4%
<b>RT</b>	7 5,3%	2 2,5%	9 9,4%	2 3,8%	5 8,8%	1 2,6%	26 5,7%
<b>QT + RT o QT-RT</b>	46 35,1%	38 47,5%	42 43,8%	23 43,4%	17 29,8%	13 34,2%	179 39,3%
<b>QT + Cirugía +/- RT o QT-RT</b>	32 24,4%	19 23,8%	17 17,7%	10 18,9%	10 17,5%	0 ,0%	88 19,3%
<b>QT-RT</b>	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	6 11,3%	5 8,8%	13 34,2%	24 5,3%
<b>Total</b>	131 100,0%	80 100,0%	96 100,0%	53 100,0%	57 100,0%	38 100,0%	455 100,0%

Tabla 10. Distribución por modalidades terapéuticas según quinquenios en tumores de supraglotis

Los tumores de localización supraglótica contaron con una mayor probabilidad de ser considerados candidatos a cirugía parcial, en tanto que el porcentaje de pacientes tratados con una laringectomía total como tratamiento inicial fue inferior al observado con los pacientes con tumores de localización glótica. En general, los patrones de cambio se mantuvieron al considerar de forma independiente los tumores localizados a nivel supraglótico o glótico.

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
Cirugía parcial +/- RT	0 ,0%	1 1,3%	0 ,0%	1 1,3%	0 ,0%	0 ,0%	2 ,5%
Cirugía radical +/- RT o QT-RT	64 72,7%	25 32,1%	24 35,8%	22 29,3%	25 54,3%	30 52,6%	190 46,2%
RT	3 3,4%	8 10,3%	0 ,0%	5 6,7%	7 15,2%	0 ,0%	23 5,6%
QT + RT o QT-RT	7 8,0%	28 35,9%	26 38,8%	25 33,3%	7 15,2%	7 12,3%	100 24,3%
QT + Cirugía +/- RT o QT-RT	14 15,9%	16 20,5%	17 25,4%	17 22,7%	6 13,0%	2 3,5%	72 17,5%
QT-RT	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	5 6,7%	1 2,2%	18 31,6%	24 5,8%
Total	88	78	67	75	46	57	411
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 11. Distribución por modalidades terapéuticas según quinquenios en tumores de glotis

Se analizaron también de forma independiente los cambios en los tipos de tratamiento en función de la extensión local del tumor en el momento del diagnóstico (tablas 12 y 13).



	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
Cirugía parcial +/- RT	1 ,6%	8 6,6%	16 11,6%	6 6,3%	5 6,1%	1 1,4%	37 5,4%
Cirugía radical +/- RT o QT-RT	101 57,1%	24 19,7%	27 19,6%	15 15,6%	26 31,7%	17 24,3%	210 30,7%
RT	7 4,0%	7 5,7%	8 5,8%	6 6,3%	12 14,6%	0 ,0%	40 5,8%
QT + RT o QT-RT	36 20,3%	59 48,4%	64 46,4%	42 43,8%	21 25,6%	20 28,6%	242 35,3%
QT + Cirugía +/- RT o QT-RT	32 18,1%	24 19,7%	23 16,7%	17 17,7%	14 17,1%	2 2,9%	112 16,4%
QT-RT	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	10 10,4%	4 4,9%	30 42,9%	44 6,4%
Total	177	122	138	96	82	70	685
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 12. Distribución por modalidades terapéuticas según quinquenios en los T3 de laringe

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
Cirugía parcial +/- RT	0 ,0%	1 2,8%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 ,6%
Cirugía radical +/- RT o QT-RT	8 19,0%	14 38,9%	9 36,0%	14 43,8%	14 66,7%	23 92,0%	82 45,3%
RT	3 7,1%	3 8,3%	1 4,0%	1 3,1%	0 ,0%	1 4,0%	9 5,0%
QT + RT o QT-RT	17 40,5%	7 19,4%	4 16,0%	6 18,8%	3 14,3%	0 ,0%	37 20,4%
QT + Cirugía +/- RT o QT-RT	14 33,3%	11 30,6%	11 44,0%	10 31,3%	2 9,5%	0 ,0%	48 26,5%
QT-RT	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 3,1%	2 9,5%	1 4,0%	4 2,2%
Total	42	36	25	32	21	25	181
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 13. Distribución por modalidades terapéuticas según quinquenios en los T4 de laringe

Con relación a los tumores T3 cabe destacar el elevado porcentaje de pacientes que fueron considerados candidatos a un tratamiento con quimio-radioterapia concomitante a partir del año 2011. En el caso de los pacientes con tumores T4 se pudo observar una disminución progresiva en el porcentaje de pacientes que iniciaron un tratamiento con quimioterapia de inducción, y un incremento en el número de pacientes que fueron considerados candidatos a tratamiento con cirugía. Agrupando los tratamientos quirúrgicos versus los no quirúrgicos, se llevó a cabo un estudio de tendencias a lo largo del periodo de estudio (tabla 14).

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
Tratamiento quirúrgico	156 71,2%	82 51,9%	86 52,8%	62 48,4%	61 59,2%	43 45,3%	490 56,6%
Tratamiento no quirúrgico	63 28,8%	76 48,1%	77 47,2%	66 51,6%	42 40,8%	52 54,7%	376 43,4%
Total	219 100,0%	158 100,0%	163 100,0%	128 100,0%	103 100,0%	95 100,0%	866 100,0%

Tabla 14. Distribución por modalidades terapéuticas agrupadas (grupo quirúrgico y no quirúrgico) según quinquenios en los tumores de laringe

Se pudo observar una disminución en el porcentaje global de tratamientos quirúrgicos a partir del año 1991, y a partir de dicha fecha se evidencia una distribución relativamente constante con un cierto predominio en el uso de los tratamientos de preservación no quirúrgicos.

#### 4.2.2 Tratamiento de las áreas ganglionares en los pacientes con tumores laríngeos

Un componente importante en el manejo de los pacientes con carcinomas de la laringe, especialmente en el caso de los pacientes con tumores localizados a nivel de la supraglotis, es el tratamiento de las áreas ganglionares. Se llevó a cabo un análisis de los tratamientos realizados a nivel ganglionar (tabla 15), pudiendo observarse que no existieron diferencias en la distribución del tipo de tratamiento realizado a nivel ganglionar a lo largo del periodo de estudio ( $p=0.169$ ).

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
No tratamiento	8 3,7%	3 1,9%	2 1,2%	6 4,7%	2 1,9%	2 2,1%	23 2,7%
Cirugía +/- RT o QT-RT	102 46,6%	80 50,6%	91 55,8%	64 50,0%	65 63,1%	44 46,3%	446 51,5%
RT o QT-RT	109 49,8%	75 47,5%	70 42,9%	58 45,3%	36 35,0%	49 51,6%	397 45,8%
Total	219 100,0%	158 100,0%	163 100,0%	128 100,0%	103 100,0%	95 100,0%	866 100,0%

Tabla 15. Distribución de los tratamientos de las áreas ganglionares en pacientes con tumores de laringe.

### 4.3 CARCINOMAS LOCALMENTE AVANZADOS DE LA HIPOFARINGE

#### 4.3.1 Cambios a lo largo del periodo de estudio de los tratamientos en los pacientes con carcinomas localizados en hipofaringe

Igualmente, para los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe se analizó la existencia de modificaciones en los tipos de tratamiento utilizados a lo largo del periodo de estudio (tabla 16).

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
Cirugía radical +/- RT o QT-RT	6 9,7%	4 8,2%	2 4,7%	7 16,3%	9 25,0%	9 31,0%	37 14,1%
RT	2 3,2%	1 2,0%	1 2,3%	1 2,3%	0 ,0%	1 3,4%	6 2,3%
QT + RT o QT-RT	26 41,9%	26 53,1%	22 51,2%	23 53,5%	13 36,1%	9 31,0%	119 45,4%
QT + Cirugía +/- RT o QT-RT	28 45,2%	18 36,7%	18 41,9%	10 23,3%	6 16,7%	2 6,9%	82 31,3%
QT-RT	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	2 4,7%	8 22,2%	8 27,6%	18 6,9%
Total	62 100,0%	49 100,0%	43 100,0%	43 100,0%	36 100,0%	29 100,0%	262 100,0%

Tabla 16. Distribución por modalidades terapéuticas según quinquenios en tumores de hipofaringe

Al igual que lo que sucedía con los tumores de localización laríngea, se observó una tendencia a la disminución en el uso de la quimioterapia de inducción a partir del año 2006, con un incremento en los tratamientos con quimio-radioterapia y cirugía como tratamiento inicial.

Se analizaron las tendencias en los tipos de tratamiento realizado en función de la categoría de extensión local del tumor (tablas 17 y 18).

En el análisis de estos resultados destaca el cambio de tendencia experimentado en el manejo de los pacientes con tumores T4, con una sustitución de la quimioterapia de inducción como tratamiento inicial en una gran mayoría de pacientes hasta el año 2006 por un tratamiento directo con cirugía en el periodo final del estudio.

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
Cirugía radical +/- RT o QT-RT	5 20,0%	4 13,8%	0 ,0%	6 22,2%	4 22,2%	3 14,3%	22 15,6%
RT	1 4,0%	1 3,4%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 4,8%	3 2,1%
QT + RT o QT-RT	8 32,0%	15 51,7%	13 61,9%	17 63,0%	7 38,9%	8 38,1%	68 48,2%
QT + Cirugía +/- RT o QT-RT	11 44,0%	9 31,0%	8 38,1%	3 11,1%	2 11,1%	1 4,8%	34 24,1%
QT-RT	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 3,7%	5 27,8%	8 38,1%	14 9,9%
Total	25 100,0%	29 100,0%	21 100,0%	27 100,0%	18 100,0%	21 100,0%	141 100,0%

Tabla 17. Distribución por modalidades terapéuticas según quinquenios en los T3 de hipofaringe

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
Cirugía radical +/- RT o QT-RT	1 2,7%	0 ,0%	2 9,1%	1 6,3%	5 27,8%	6 75,0%	15 12,4%
RT	1 2,7%	0 ,0%	1 4,5%	1 6,3%	0 ,0%	0 ,0%	3 2,5%
QT + RT o QT-RT	18 48,6%	11 55,0%	9 40,9%	6 37,5%	6 33,3%	1 12,5%	51 42,1%
QT + Cirugía +/- RT o QT-RT	17 45,9%	9 45,0%	10 45,5%	7 43,8%	4 22,2%	1 12,5%	48 39,7%
QT-RT	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 6,3%	3 16,7%	0 ,0%	4 3,3%
Total	37 100,0%	20 100,0%	22 100,0%	16 100,0%	18 100,0%	8 100,0%	121 100,0%

Tabla 18. Distribución por modalidades terapéuticas según quinquenios en los T4 de hipofaringe

Agrupando los tratamientos, se pudo observar una tendencia a lo largo del periodo de estudio hacia la disminución en el porcentaje de pacientes con tumores localmente avanzados de hipofaringe que recibieron un tratamiento de tipo quirúrgico (tabla 19).

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
Tratamiento quirúrgico	34 54,8%	22 44,9%	20 46,5%	17 39,5%	15 41,7%	11 37,9%	119 45,4%
Tratamiento no quirúrgico	28 45,2%	27 55,1%	23 53,5%	26 60,5%	21 58,3%	18 62,1%	143 54,6%
Total	62 100,0%	49 100,0%	43 100,0%	43 100,0%	36 100,0%	29 100,0%	262 100,0%

Tabla 19. Distribución por modalidades terapéuticas agrupadas en grupo quirúrgico y no quirúrgico según quinquenios en los tumores de hipofaringe

#### 4.3.2 Tratamiento de las áreas ganglionares en los pacientes con tumores de hipofaringe

No existieron diferencias en la distribución del tipo de tratamiento realizado a nivel ganglionar a lo largo del periodo de estudio (P=0.261) (tabla 20).

	Año						Total
	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2017	
No tratamiento	0 ,0%	1 2,0%	0 ,0%	3 7,0%	1 2,8%	0 ,0%	5 1,9%
Cirugía +/- RT o QT-RT	35 56,5%	28 57,1%	24 55,8%	21 48,8%	18 50,0%	11 37,9%	137 52,3%
RT o QT-RT	27 43,5%	20 40,8%	19 44,2%	19 44,2%	17 47,2%	18 62,1%	120 45,8%
Total	62 100,0%	49 100,0%	43 100,0%	43 100,0%	36 100,0%	29 100,0%	262 100,0%

Tabla 20. Distribución de los tratamientos de las áreas ganglionares en pacientes con tumores de hipofaringe.

#### 4.4 SUPERVIVENCIA EN LOS TUMORES AVANZADOS DE LA LARINGE E HIPOFARINGE

Se procedió a realizar una evaluación en la existencia de cambios en la supervivencia específica de los pacientes con carcinomas de laringe e hipofaringe a lo largo del periodo de estudio. En el anexo se adjuntan los resultados de un estudio en el que se evaluaron las modificaciones en el tratamiento de 830 pacientes con carcinomas de laringe T3-T4 tratados en el Hospital de Sant Pau durante el periodo 1985-2014 (anexo1). En dicho estudio se analizó la supervivencia conseguida considerando tres periodos de 10 años (1985-1994, 1995-2004, y 2005-2014), pudiendo constatar la existencia de cambios significativos en la supervivencia que se atribuyeron en parte a la existencia de variaciones en los protocolos de tratamiento a lo largo del periodo de estudio (fig.70).

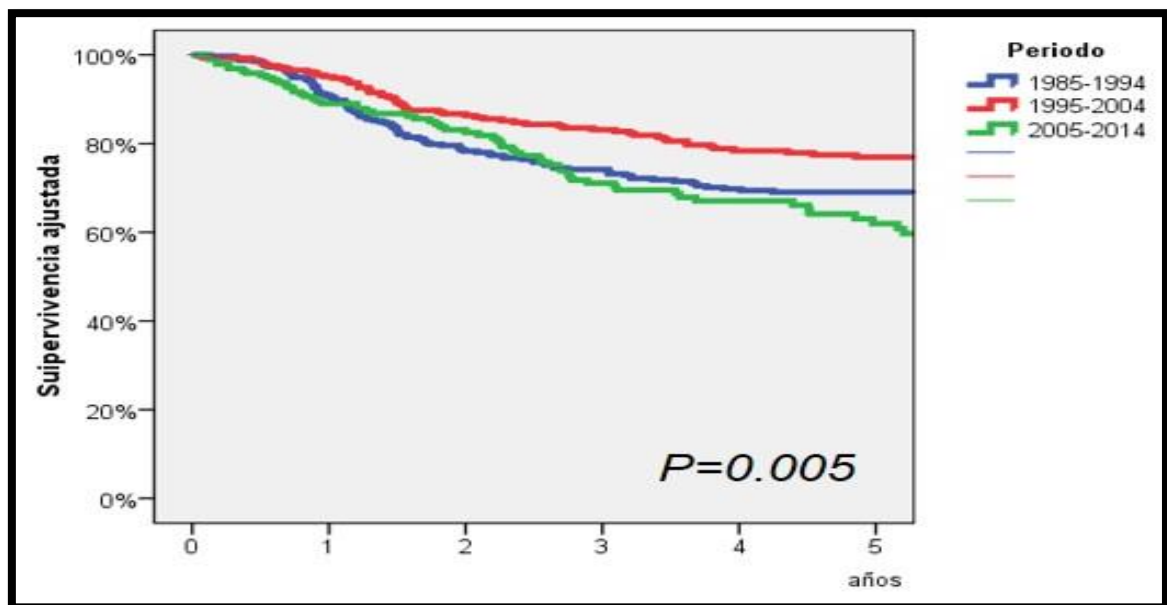


Figura 70. Supervivencia global en los tumores avanzados de laringe e hipofaringe en los 3 periodos del estudio

Tal como se ha establecido al analizar las modificaciones en los tratamientos realizados en el manejo de los pacientes con carcinomas avanzados de la laringe e hipofaringe, los cambios en los protocolos de tratamiento no se corresponden con una cronología predeterminada, con una periodicidad fija. Para los pacientes con tumores localizados en la laringe se podrían definir tres etapas:

- 1985-1990: predominio de tratamiento quirúrgico inicial
- 1991-2005: tratamiento inicial con quimioterapia de inducción seguida de cirugía o radioterapia en función de la respuesta
- 2006-2017: introducción de la quimio-radioterapia concomitante como tratamiento inicial en sustitución de la quimioterapia de inducción y recuperación del tratamiento quirúrgico inicial

En el caso de los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe se apreciaron dos etapas:

- 1985-2005: tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de cirugía o radioterapia en función de la respuesta
- 2006-2017: tratamiento con quimio-radioterapia concomitante o con cirugía como tratamiento inicial, disminuyendo el porcentaje de pacientes tratados con quimioterapia de inducción

Para la evaluación de la existencia de modificaciones en los patrones de supervivencia específica a lo largo del periodo de estudio utilizamos los periodos definidos por los tipos de protocolo utilizado en el tratamiento de los pacientes.

#### **4.5 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMAS DE LARINGE**

Se incluyeron en esta parte del estudio los pacientes con carcinomas de laringe localmente avanzados (T3-T4) tratados con intención radical durante el periodo 1985-2015, y que contaron con un seguimiento mínimo de 2 años. Del conjunto de 853 pacientes con tumores de laringe tratados con intención radical un total de 11 no contaron con un periodo de seguimiento mínimo, y fueron excluidos. Un total de 842 pacientes con carcinomas de la laringe cumplieron con los criterios para ser incluidos en esta parte del estudio.



Se procedió en primer lugar a comparar las características de los pacientes en función de la etapa cronológica en la que se llevó a cabo el tratamiento (tablas 21 y 22).

		1985-1990	1991-2005	2006-2015	P
Local.	Supraglotis	131 (60.1%)	228 (50.9%)	91 (51.7%)	0.072
	Glottis	87 (39.9%)	220 (49.1%)	85 (48.3%)	
T	T3	176 (80.7%)	357 (79.7%)	140 (79.5%)	0.942
	T4	42 (19.3%)	91 (20.3%)	36 (20.5%)	
N	N0	147 (67.4%)	277 (61.8%)	108 (61.4%)	0.0001
	N1	35 (16.1%)	79 (17.6%)	17 (9.7%)	
	N2	25 (11.5%)	77 (17.2%)	50 (28.4%)	
	N3	11 (5.0%)	15 (3.3%)	1 (0.6%)	
Grado	Bien dif	29 (13.3%)	22 (4.9%)	15 (8.5%)	0.001
	Mod dif	155 (71.1%)	373 (83.3%)	138 (78.4%)	
	Mal dif	34 (15.6%)	53 (11.8%)	23 (13.1%)	

Tabla 21. Características epidemiológicas de los pacientes con tumores de laringe según periodo

		1985-1990	1991-2005	2006-2015	P
<b>Edad años (media/d.s.)</b>		60.4/9.9	62.6/10.9	64.8/10.8	0.0001
<b>Sexo</b>	Masculino	213 (97.7%)	430 (96.0%)	168 (95.5%)	0.428
	Femenino	5 (2.3%)	18 (4.0%)	8 (4.5%)	
<b>Tóxicos</b>	No	4 (1.8%)	15 (3.3%)	6 (3.4%)	0.813
	Moderado	27 (12.4%)	52 (11.6%)	23 (13.1%)	
	Severo	187 (85.8%)	381 (85.0%)	147 (83.5%)	
<b>Karnofsky</b>	90%	154 (70.6%)	346 (77.2%)	118 (67.0%)	0.005
	80%	51 (23.4%)	86 (19.2%)	39 (22.2%)	
	≤70%	13 (6.0%)	16 (3.6%)	19 (10.8%)	

Tabla 22. Características de los tumores de laringe según periodo

Se pudo apreciar un incremento progresivo en la edad media de los pacientes, contando los pacientes diagnosticados en el periodo final del estudio con una tendencia a tener un peor estado general según el índice de Karnofsky y una mayor incidencia de afectación ganglionar. Como es lógico, aparecieron diferencias significativas en el tipo de tratamiento realizado en función del periodo cronológico (P=0.0001) (tabla 23).

	Periodo			Total
	1985-1990	1991-2005	2006-2015	
Cirugía parcial +/- RT	1 0,5%	30 6,7%	6 3,4%	37 4,4%
Cirugía radical +/- RT o QT-RT	107 49,1%	102 22,8%	66 37,5%	275 32,7%
RT	10 4,6%	25 5,6%	13 7,4%	48 5,7%
QT + RT o QT-RT	55 25,2%	187 41,7%	47 26,7%	289 34,3%
QT + Cirugía +/- RT o QT-RT	45 20,6%	93 20,8%	17 9,7%	155 18,4%
QT-RT	0 0,0%	11 2,5%	27 15,3%	38 4,5%
<b>Total</b>	218 100,0%	448 100,0%	176 100,0%	842 100,0%

Tabla 23. Distribución por modalidades terapéuticas según periodo (p=0,0001)

Agrupando los tipos de tratamiento (quirúrgico versus no quirúrgico) se pudieron apreciar diferencias entre los periodos estudiados (P=0,0001) (tabla 24).

		Periodo			Total
		1985-1990	1991-2005	2006-2015	
	Cirugía	153 70,2%	225 50,2%	89 50,6%	467 55,5%
	No cirugía	65 29,8%	223 49,8%	87 49,4%	375 44,5%
<b>Total</b>		218 100,0%	448 100,0%	176 100,0%	842 100,0%

Tabla 24. Distribución por modalidades terapéuticas agrupadas en tratamientos quirúrgicos vs no quirúrgicos (p=0,0001)

#### 4.5.1 Cambios en la supervivencia específica de los carcinomas de laringe

En general se pueden considerar dos periodos, hasta el año 1990 en el que el tratamiento predominante fue el quirúrgico, y a partir de entonces el tratamiento de los pacientes se repartió de forma equitativa entre tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos, considerando en todo momento que hacemos referencia sólo al tratamiento inicial del tumor, sin tomar en consideración posibles tratamientos de rescate.

La figura 71 muestra las curvas de supervivencia específica en función del periodo de tratamiento.

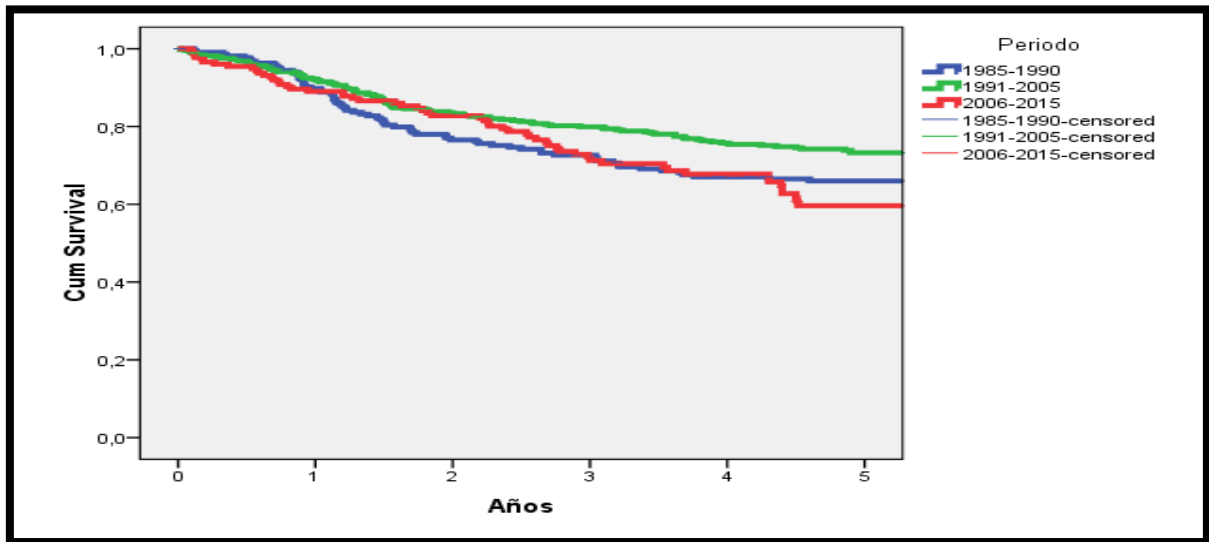


Figura 71. Supervivencia específica en función del periodo de tratamiento.( $p=0.024$ )

Existieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función del periodo de tratamiento ( $p=0.024$ ). La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes tratados durante el periodo 1985-1990 fue del 66.0% (IC 95%: 59,5-72,5%), para los tratados durante el periodo 1991-2005 del 73.2% ( IC 95%: 68,9-77,5%), y para los tratados durante el periodo 2006-2015 del 59.6% (IC 95%:51,0-68,2%).

Los pacientes tratados con esquemas de tratamiento inicial que incluyeron la cirugía contaron con una supervivencia específica significativamente superior a la de los pacientes no quirúrgicos ( $p=0.009$ ) (fig.72).

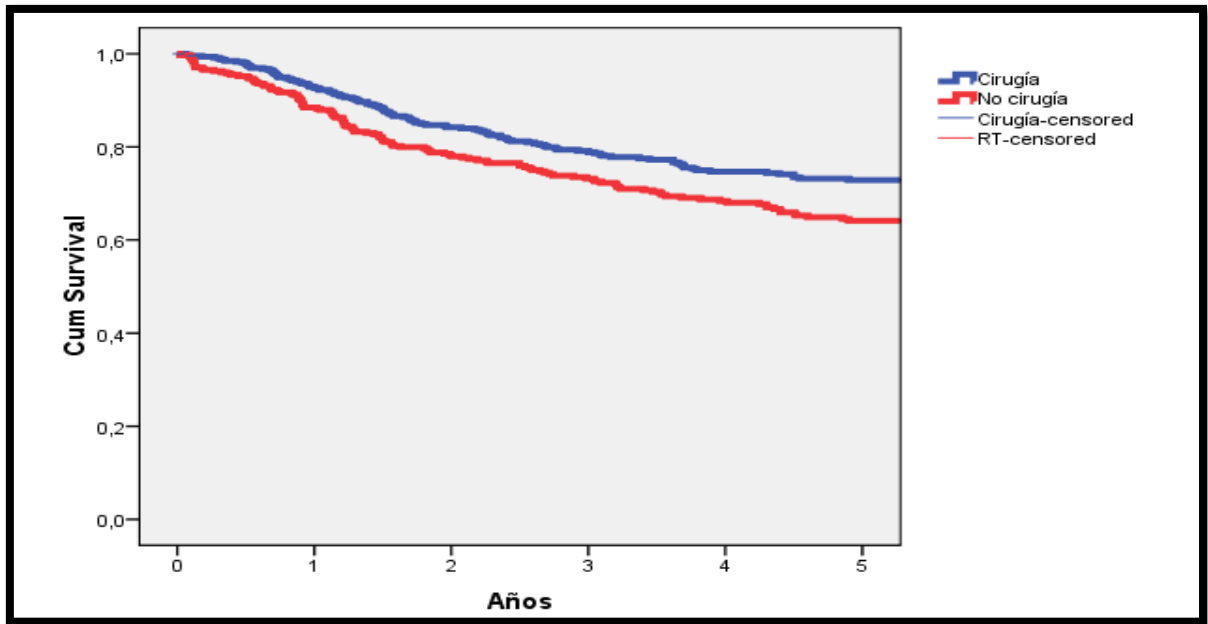


Figura 72. Supervivencia específica en función del protocolo terapéutico.(p=0.009)

La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes que recibieron cirugía dentro del esquema inicial de tratamiento fue del 72.9% (IC 95%:68,6-77,2%) y la de los pacientes tratados de forma conservadora fue del 64.1% (IC 95%:59,0-69,2%). La figura 73 muestra las supervivencias conseguidas con los diferentes tipos de tratamiento realizados.

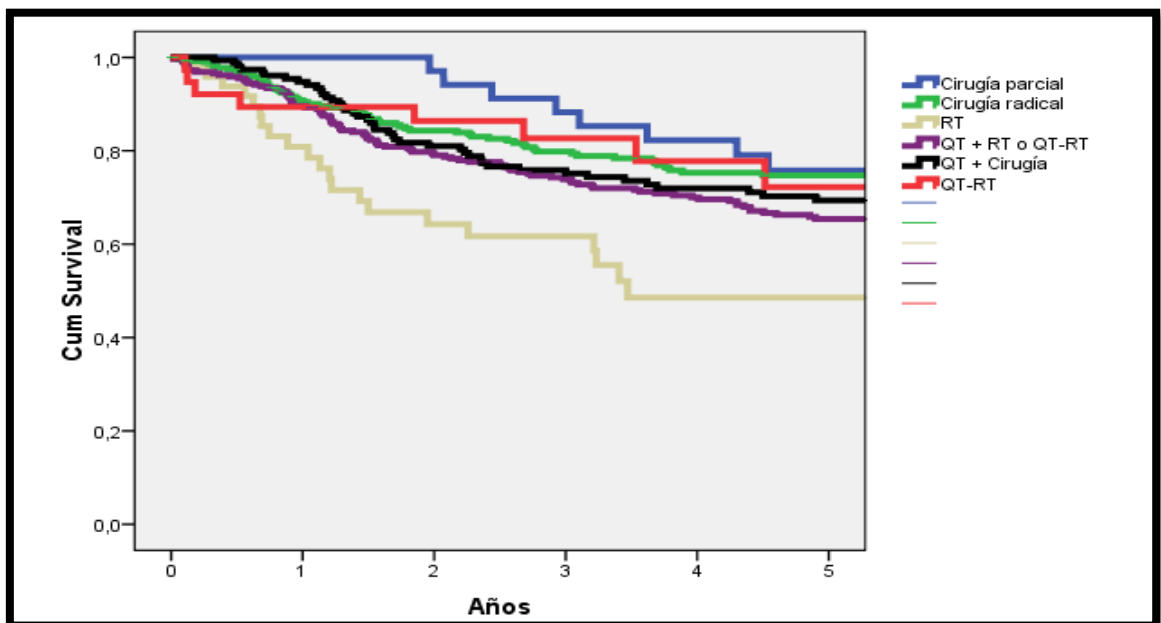


Figura 73. Supervivencia específica en función del periodo de tratamiento y de la modalidad terapéutica (RT p=0.004; resto p=0.203)

La supervivencia a los 5 años para los pacientes tratados con cirugía parcial fue del 75.8% (IC 95% 61,1-90,5%), para los tratados con una laringectomía del 74.7% (IC 95%: 69,0-80,4%), con radioterapia exclusiva del 48.6% (IC 95%:32,5-64,7%), con quimioterapia de inducción seguida de tratamiento conservador del 65.4% (IC 95%: 59,7-71,1%), con quimioterapia de inducción seguida de cirugía del 69.4% (IC 95%: 61,8-77,0%), y finalmente los tratados con quimio-radioterapia del 72.2% (IC 95%: 54,6-89,8%). Existieron diferencias significativas en la supervivencia a expensas del grupo de pacientes tratados con radioterapia exclusiva, que contaron con un peor pronóstico ( $p=0.004$ ). Excluyendo a estos pacientes, no aparecieron diferencias en la supervivencia específica en función del tipo de tratamiento utilizado ( $p=0.203$ ).

#### 4.5.2 Cambios en la supervivencia libre de recidiva local en carcinomas de laringe

El objetivo del tratamiento inicial sobre la localización primaria del tumor es conseguir el control local de la enfermedad. Durante el periodo de seguimiento un total de 158 pacientes (18.8%) sufrieron una recidiva del tumor a nivel local.

En la figura 74 se muestra el control local de la enfermedad en función del periodo de diagnóstico y tratamiento del tumor.

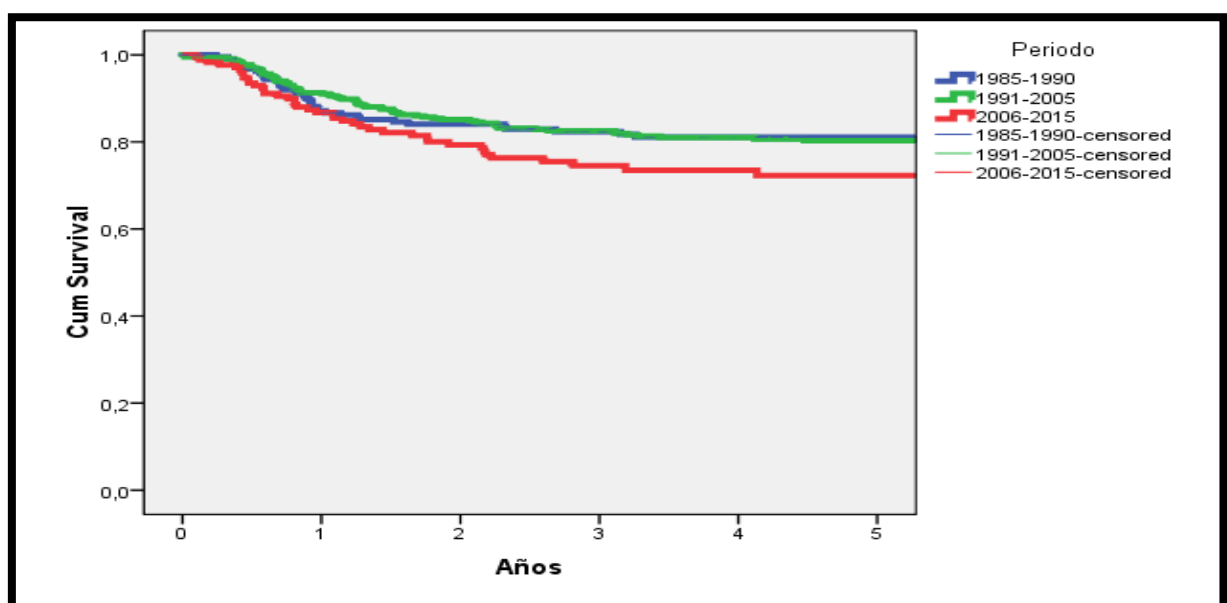


Figura 74. Control local de la enfermedad en función del periodo de tratamiento ( $p=0.069$ ).

Apareció una tendencia que no alcanzó la significación estadística según la cual los pacientes tratados durante el periodo 2006-2015 tuvieron un peor control local de la enfermedad tras el tratamiento inicial ( $p=0.069$ ). La supervivencia libre de recidiva local a los 5 años para los pacientes tratados durante el periodo 1985-1990 fue del 81.1% (IC 95%: 75,6-86,6%), para los tratados durante el periodo 1991-2006 del 80.3% (IC 95%: 76,0-84,6%), y para los tratados durante el periodo 2006-2015 del 72.3% (IC 95%: 64,9-79,7%).

Existieron diferencias significativas en el control local de la enfermedad en función del tipo de tratamiento empleado ( $p=0.0001$ ), tal como se refleja en la figura 75.

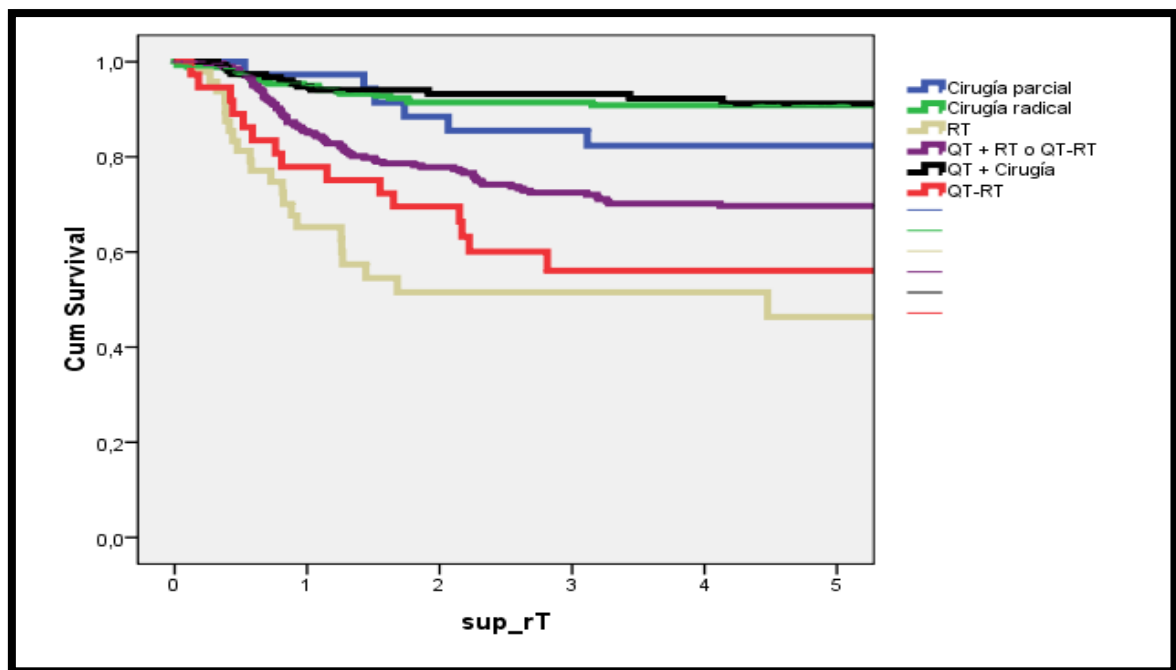


Figura 75. Control local de la enfermedad en función del tipo de tratamiento ( $p=0.0001$ )

Los mejores resultados se consiguieron con la cirugía radical (laringectomía total) como tratamiento inicial, con una supervivencia libre de recidiva local a los 5 años del 90.9% (IC 95%: 87,2-94,6%), y con el tratamiento de quimioterapia de inducción seguida de cirugía, con supervivencias a los 5 años del 91.2% (IC 95%: 86,3-96,1%) . Para los pacientes tratados con cirugía parcial el control local a los 5 años fue del 82.3% (IC 95%: 69,4-95,2%), para los tratados con quimioterapia de inducción seguida de tratamiento conservador del 69.7% (IC 95%: 64,0-

75,4%), para los pacientes tratados con quimio-radioterapia del 56.1% (IC 95%: 39,0-73,2%), y para los tratados con radioterapia exclusiva del 46.4% (IC 95%: 29,5-63,3%).

Estas tendencias en el control local de la enfermedad se pudieron apreciar en los pacientes con tumores T3, y aun de forma más manifiesta con los tumores T4 (fig.76 y 77).

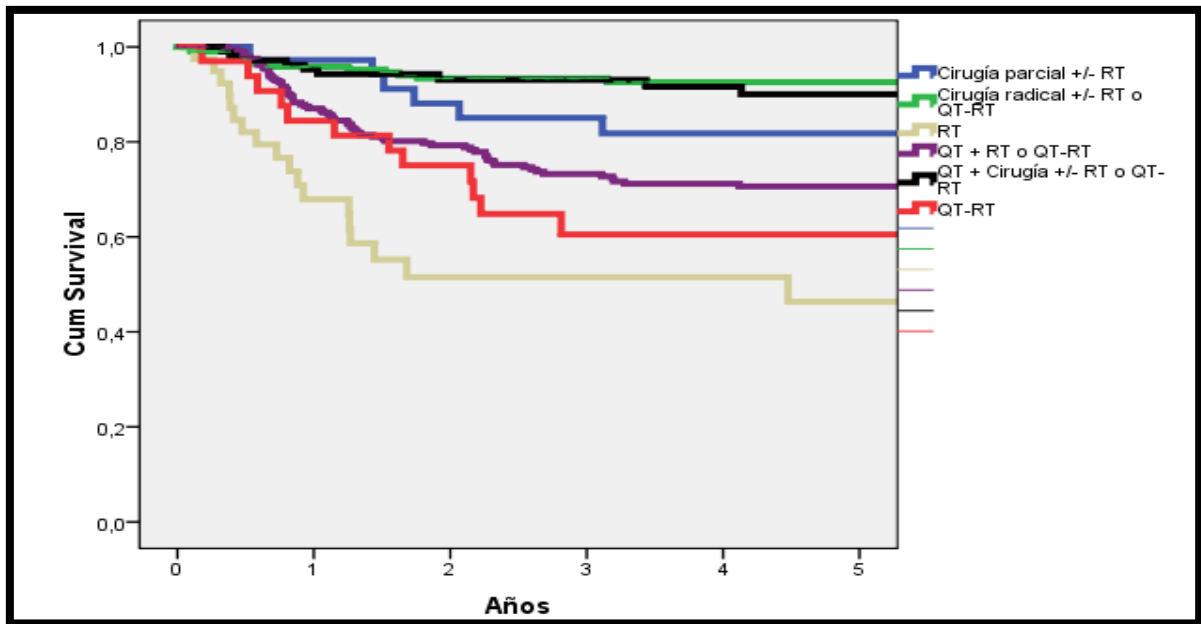


Figura 76. Control local de la enfermedad en función de la modalidad terapéutica y del tamaño tumoral (T3) (p=0.0001)

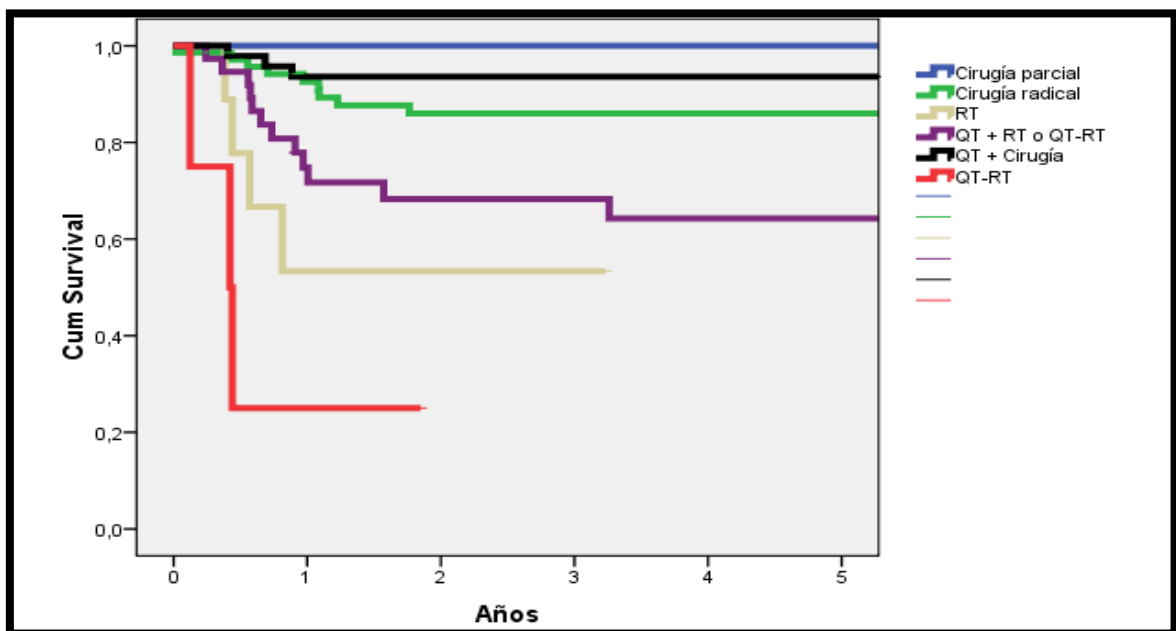


Figura 77. Control local de la enfermedad en función de la modalidad terapéutica y del tamaño tumoral (T4) (p=0.0001)



Se mantuvieron estas diferencias en los patrones de control local de la enfermedad al considerar de forma independiente a los pacientes en función de su localización en la laringe (fig.78 y 79).

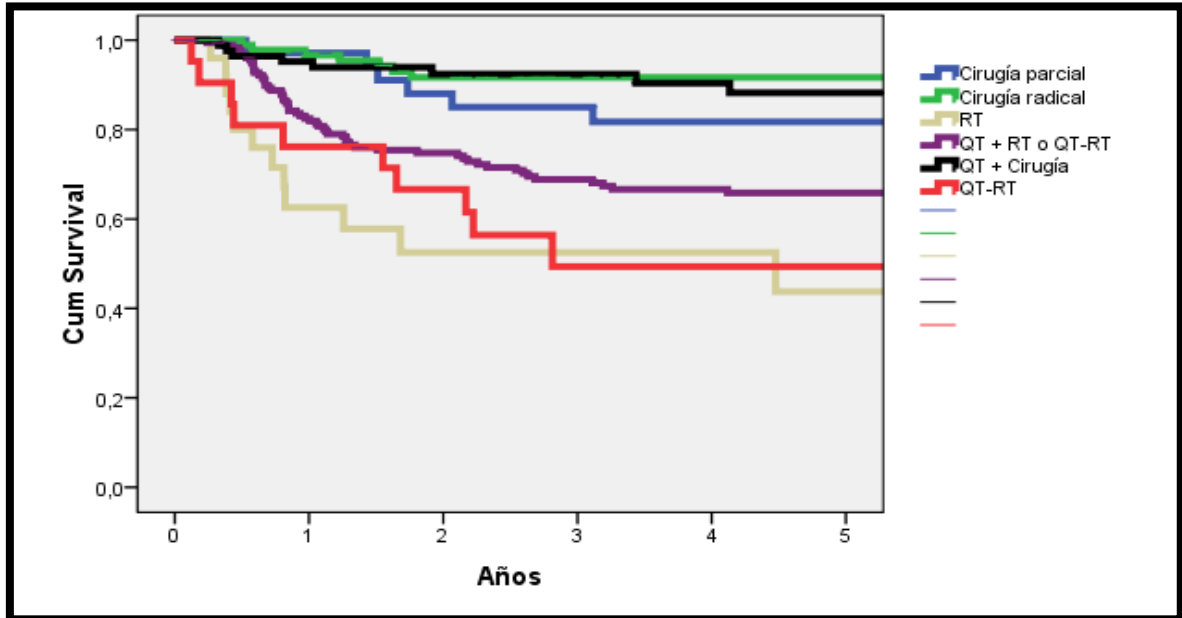


Figura 78. Control local de la enfermedad en función de la modalidad terapéutica y de la localización del tumor (supraglotis) ( $p=0.0001$ )

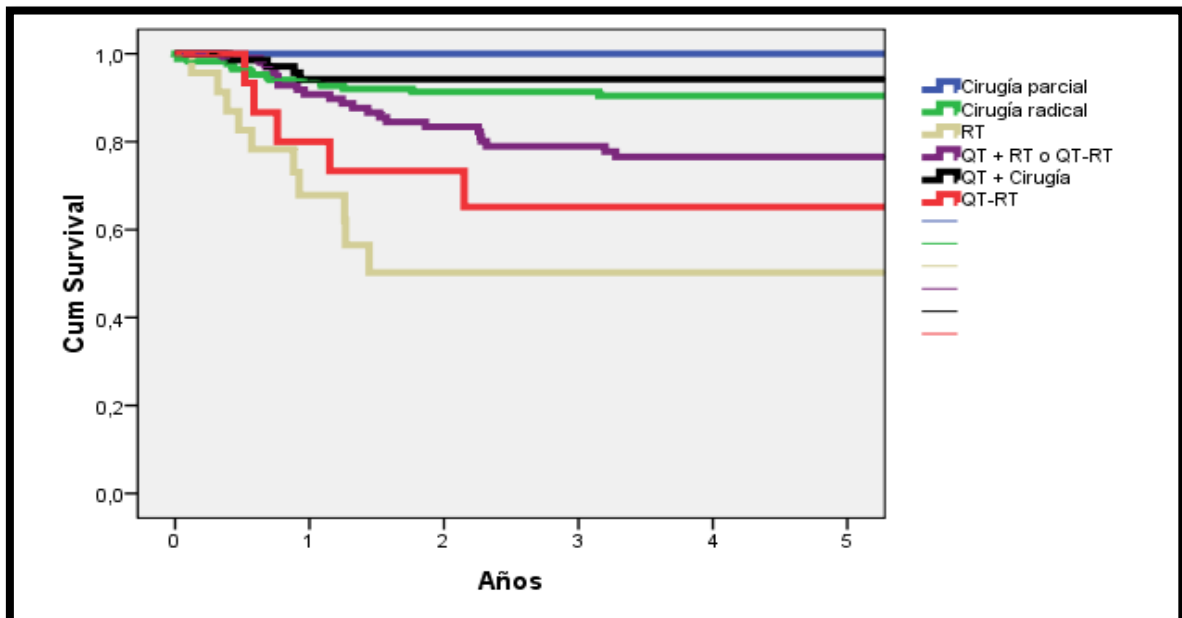


Figura 79. Control local de la enfermedad en función de la modalidad terapéutica y de la localización del tumor (glotis) ( $p=0.0001$ ).

Se analizó a continuación el control local de la enfermedad considerando el periodo de tratamiento (figura 80 A, B, C)

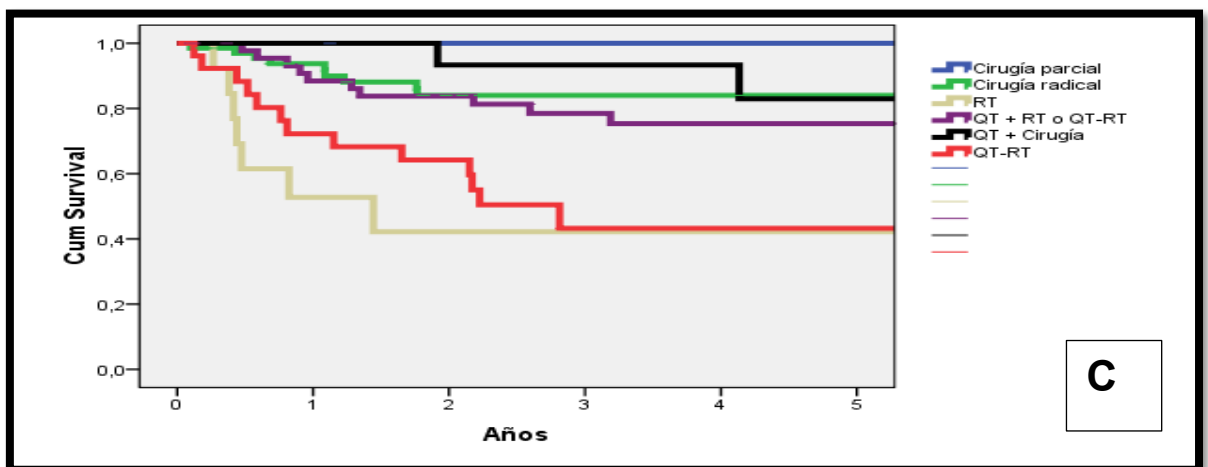
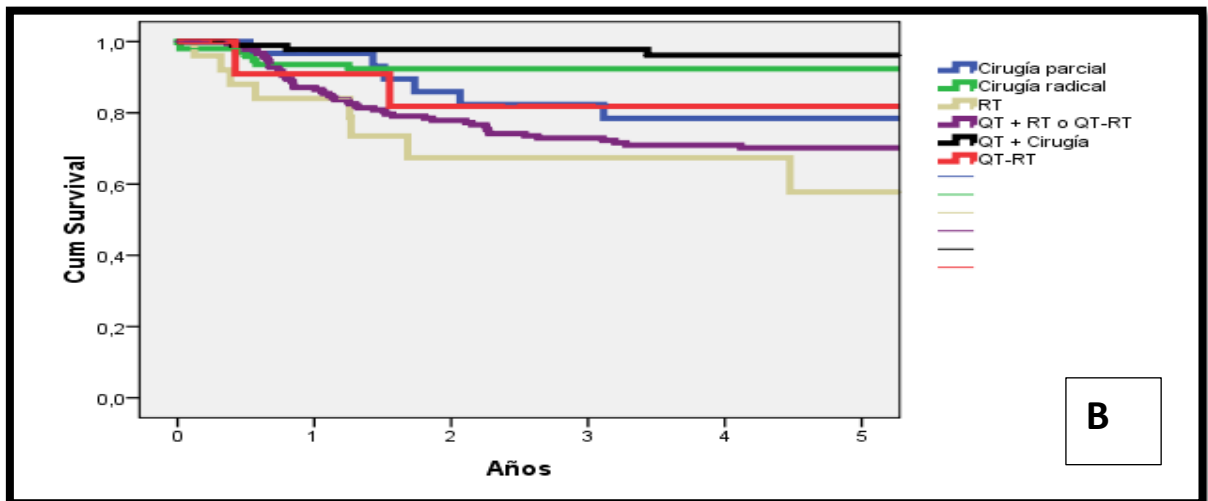
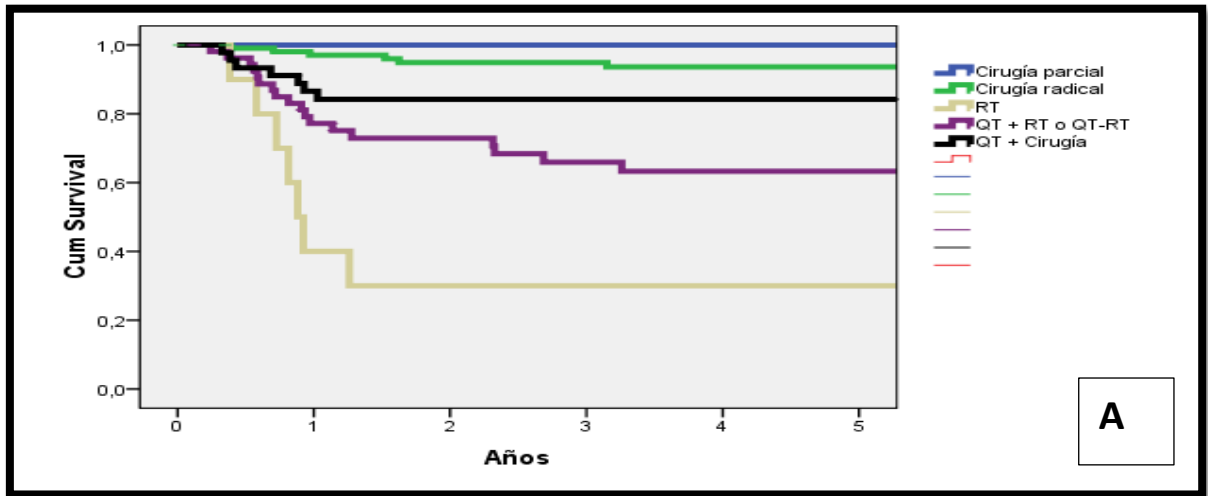


Figura 80. Control local de la enfermedad en función de la modalidad terapéutica y del periodo de tiempo (A 1985-1990; B 1991-2005; C: 2006-2015).

Si bien se mantuvo en general la jerarquía en cuanto al control local de la enfermedad con los diferentes tipos de tratamiento, cabe destacar una menor diferencia entre los resultados conseguidos con los diferentes tratamientos en los pacientes tratados durante el intervalo 1991-2005, y el escaso control local conseguido con el tratamiento inicial con quimio-radioterapia durante el último periodo.

Para descartar la existencia de variaciones en las características de los pacientes a lo largo del periodo de estudio, se llevó a cabo una comparación en la distribución de variables con capacidad de influir en el control de la enfermedad en función del periodo de tratamiento (tabla 25).

		1985-1990	1991-2005	2006-2015	P
T	T3	176 (80.7%)	357 (79.7%)	140 (79.5%)	0.942
	T4	42 (19.3%)	91 (20.3%)	36 (20.5%)	
N	N0	147 (67.4%)	277 (61.8%)	108 (61.4%)	0.318
	N+	71 (32.6%)	171 (38.2%)	68 (38.6%)	
Local.	Supraglotis	131 (60.1%)	228 (50.9%)	91 (51.7%)	0.072
	Glottis	87 (39.9%)	220 (49.1%)	85 (48.3%)	

Tabla 25. Distribución de variables potencialmente influyentes en pacientes con carcinomas de laringe

No aparecieron diferencias significativas en la categoría de extensión local ( $p=0,942$ ), regional ( $p=0,318$ ) o sublocalización del tumor ( $p=0,072$ ) en los pacientes tratados durante los diferentes periodos.

Finalmente, se efectuó un análisis multivariante (tabla 26) considerando como variable dependiente el control local de la enfermedad, y como variables independientes la extensión local del tumor, la existencia de metástasis ganglionares, la localización del tumor primario, el tipo de tratamiento realizado agrupando los pacientes tratados con cirugía parcial y laringectomía como tratamiento inicial, y el periodo en el cual se llevó a cabo el tratamiento.

		HR	IC 95%	P
T	T3	1		
	T4	1.41	0.94-2.11	0.094
N	N0	1		
	N+	1.32	0.93-1.85	0.122
Localización	Supraglotis	1		
	Glottis	0.80	0.56-1.14	0.223
Tratamiento	Cirugía	1		
	RT	7.87	4.47-13.86	0.0001
	QT + RT	3.22	2.05-5.05	0.0001
	QT + Cirugía	0.77	0.39-1.54	0.473
	QT-RT	5.06	2.60-9.83	0.0001
Periodo	1985-1990	1		
	1991-2005	0.74	0.49-1.10	0.147
	2006-2015	1.06	0.66-1.69	0.789

Tabla 26. Análisis multivariante. Variable dependiente: control local de la enfermedad en pacientes con cáncer de laringe

De acuerdo con los resultados del estudio multivariante, la única variable que se relacionó con el control local de la enfermedad fue el tipo de tratamiento realizado. Considerando como categoría de referencia a los pacientes tratados con cirugía como el tratamiento inicial, los pacientes tratados con radioterapia exclusiva tuvieron un riesgo 7.87 veces superior de contar con una recidiva local, los pacientes tratados con quimio-radioterapia un riesgo 5.06 veces superior, y los tratados con quimioterapia de inducción seguida de tratamiento conservador un riesgo 3.22 veces superior. Los únicos pacientes en los que no aparecieron diferencias en el control local de la enfermedad con relación a los tratados inicialmente con cirugía fueron aquellos que recibieron un tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de cirugía. A destacar que el periodo en el que se realizó el tratamiento no apareció como una variable relacionada con el control local de la enfermedad en el estudio multivariante.

Se repitió el análisis multivariante considerando en este caso la supervivencia específica como variable dependiente (tabla 27). Al considerar la supervivencia específica como la variable dependiente, las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia fueron la categoría de extensión local de la enfermedad, la afectación regional, el tratamiento exclusivo con radioterapia, y haber recibido tratamiento durante el periodo 1991-2005. Los pacientes tratados durante dicho periodo contaron con un menor riesgo de fallecer como

consecuencia de la evolución del tumor que el resto de los pacientes (HR 0.65, IC 95% 0.48-0.89, P=0.008).

		HR	IC 95%	P
T	T3	1		
	T4	1.47	1.03-1.91	0.030
N	N0	1		
	N+	2.38	1.79-3.16	0.0001
Localización	Supraglotis	1		
	Glottis	0.85	0.63-1.13	0.276
Tratamiento	Cirugía	1		
	RT	2.83	1.72-4.64	0.0001
	QT + RT	1.26	0.91-1.75	0.160
	QT + Cirugía	1.03	0.70-1.53	0.847
	QT-RT	0.94	0.44-2.01	0.949
Periodo	1985-1990	1		
	1991-2005	0.65	0.48-0.89	0.008
	2006-2015	1.01	0.70-1.45	0.951

Tabla 27. Análisis multivariante. Variable dependiente: supervivencia específica en pacientes con cáncer de laringe.

#### 4.5.3 Cambios en la preservación de órgano en los carcinomas de laringe

De acuerdo con los criterios definidos previamente, un 27.4% de los pacientes (n=231) consiguieron preservar la función laríngea. Existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que consiguieron la preservación en función de la extensión local del tumor, su localización y el estado general según el índice de Karnofsky.

		Preservación	No preservación	P
Localización	Supraglotis	140 (31.1%)	310 (68.9%)	0.010
	Glottis	91 (23.2%)	301 (76.8%)	
T	T3	211 (31.4%)	462 (68.6%)	0.0001
	T4	20 (11.8%)	149 (88.2)	
N	N0	150 (28.2%)	382 (71.8%)	0.517
	N+	81 (26.1%)	229 (73.9%)	
Karnofsky	90%	208 (33.7%)	410 (66.3%)	0.0001
	≤80%	23 (10.3%)	201 (89.7%)	

Tabla 28. Distribución de las indicaciones de preservación vs no preservación en función de la categoría de extensión locoregional, localización y estado general.

Los pacientes con tumores localizados en la supraglotis, con una extensión del tumor T3, y con un mejor estado general medido de acuerdo con el índice de Karnofsky contaron con una mayor probabilidad de preservar la función laríngea. Considerando sólo los tratamientos en los que era posible la preservación, la siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de pérdida de la función laríngea para los pacientes incluidos en el estudio.

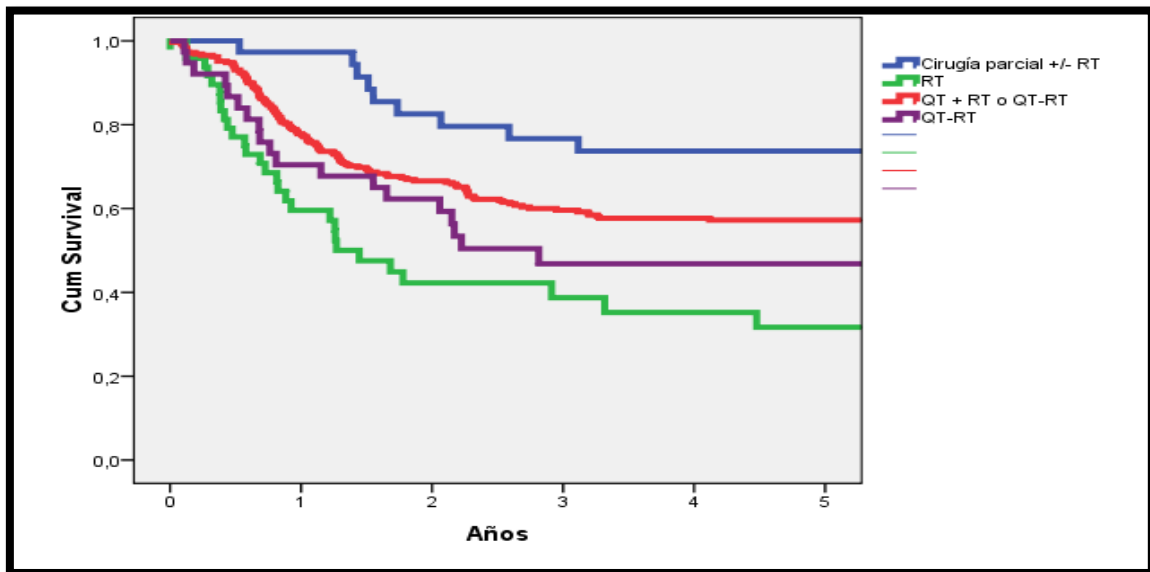


Figura 81. Supervivencia libre de pérdida de la función laríngea por modalidad terapéutica (p=0.199)

Existieron diferencias significativas en la supervivencia con preservación de la función laríngea en función del tipo de tratamiento. La mejor supervivencia con preservación de la función laríngea la consiguieron los pacientes tratados con cirugía parcial, en tanto que la peor correspondió a los pacientes tratados con radioterapia de forma exclusiva. A destacar que la capacidad de preservación del tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de tratamiento conservador con radioterapia o quimio-radioterapia fue superior a la conseguida con el tratamiento de quimio-radioterapia (supervivencia libre de pérdida de la función laríngea a los 5 años del 55.7% versus 46.8%, respectivamente), si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística (P=0.199).

Considerando el global de pacientes, existieron diferencias en la supervivencia libre de pérdida de la función laríngea en función del periodo en el que se llevó a cabo el tratamiento (figura 82).

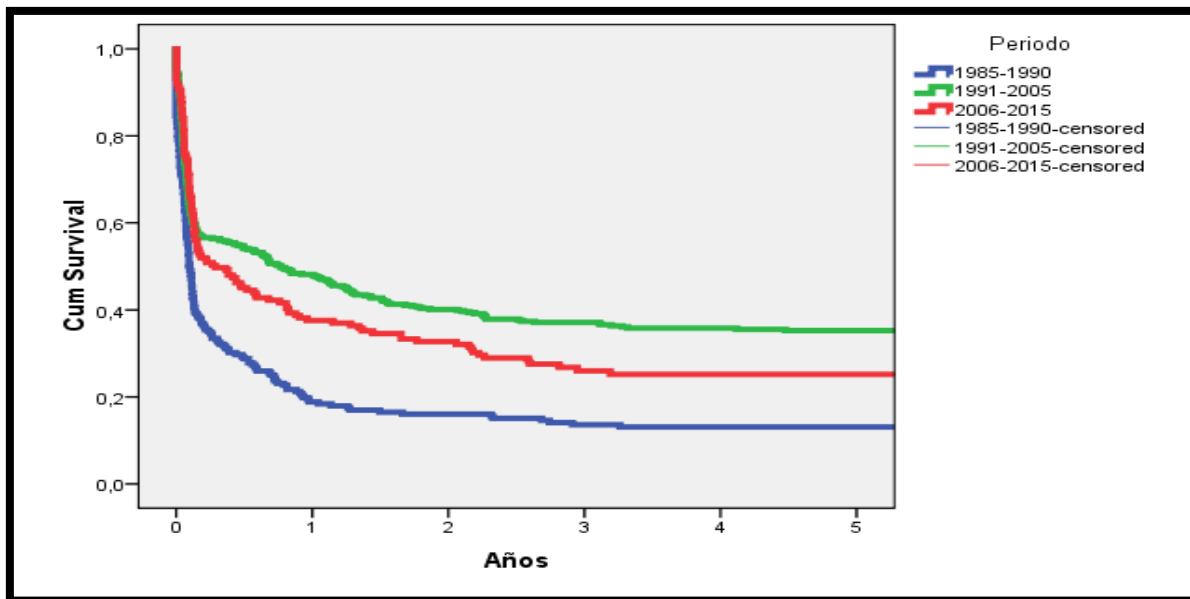


Figura 82. Supervivencia libre de pérdida de la función laríngea en función del periodo del estudio ( $p=0.049$ )

Los pacientes que contaron con un mayor porcentaje de preservación fueron los tratados durante el periodo 1991-2005 ( $p=0.049$ ).

Se llevó a cabo un estudio multivariante incluyendo sólo los pacientes tratados con protocolos de preservación no quirúrgica (excluyendo los pacientes tratados con cirugía parcial y cirugía radical) y considerando como variable dependiente la preservación de la función laríngea. (tabla 29).

Las variables que se relacionaron de forma más significativa con la posibilidad de preservación fueron la afectación regional y el tipo de tratamiento. Los pacientes tratados con quimioterapia de inducción seguida de tratamiento conservador contaron con una mayor probabilidad de conseguir la preservación de la función laríngea. De acuerdo con los resultados del modelo, los pacientes tratados durante el periodo 1991-2005 contaron también con una ventaja marginal ( $P=0.049$ ) en la posibilidad de preservación.

		HR	IC 95%	P
T	T3	1		
	T4	1.50	0.98-2.27	0.056
N	N0	1		
	N+	1.77	1.27-2.47	0.001
Localización	Supraglotis	1		
	Glottis	0.85	0.60-1.22	0.395
Tratamiento	RT	1		
	QT + RT	0.43	0.28-0.66	0.0001
	QT-RT	0.64	0.34-1.18	0.157
Periodo	1985-1990	1		
	1991-2005	0.66	0.44-0.9	0.049
	2006-2015	0.95	0.59-1.52	0.839

Tabla 29. Analisis multivariante protocolos de preservación no quirúrgicos. Variable dependiente: preservación de la función laríngea

#### 4.6 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMAS DE HIPOFARINGE

Durante el periodo 1985-2015 del estudio se trataron un total de 253 pacientes con carcinomas de hipofaringe con intención radical y con un seguimiento mínimo de 2 años. En el caso de los pacientes con tumores de hipofaringe, se distinguieron dos etapas de acuerdo con los protocolos de tratamiento utilizados: una primera etapa entre 1985-2005 con un predominio en el uso de la quimioterapia de inducción, y una segunda etapa a partir del año 2006 con la introducción de la quimio-radioterapia y la cirugía como tratamientos iniciales.

La tabla 30 muestra el tipo de tratamiento empleado en función de la etapa de tratamiento de los pacientes incluidos en esta parte de estudio.



		Año		Total
		1985-2005	2006-2015	
	Cirugía radical +/- RT o QT-RT	18 9,4%	15 24,2%	33 13,0%
	RT	3 1,6%	1 1,6%	4 1,6%
	QT + RT o QT-RT	96 50,3%	22 35,5%	118 46,6%
	QT + Cirugía +/- RT o QT-RT	73 38,2%	8 12,9%	81 32,0%
	QT-RT	1 ,5%	16 25,8%	17 6,7%
<b>Total</b>		191 100,0%	62 100,0%	253 100,0%

Tabla 30. Distribución por modalidades terapéuticas según periodo de tiempo del estudio

#### 4.6.1 Cambios en la supervivencia específica en los carcinomas de hipofaringe

La figura 83 muestra las curvas de supervivencia específica para los pacientes con carcinomas de hipofaringe en función del tipo de tratamiento.

Existieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función del tipo de tratamiento empleado ( $P=0.032$ ). Los peores resultados se obtuvieron con los pacientes tratados exclusivamente con radioterapia, que fallecieron en la totalidad de ocasiones antes de completar los 2 primeros años de seguimiento.

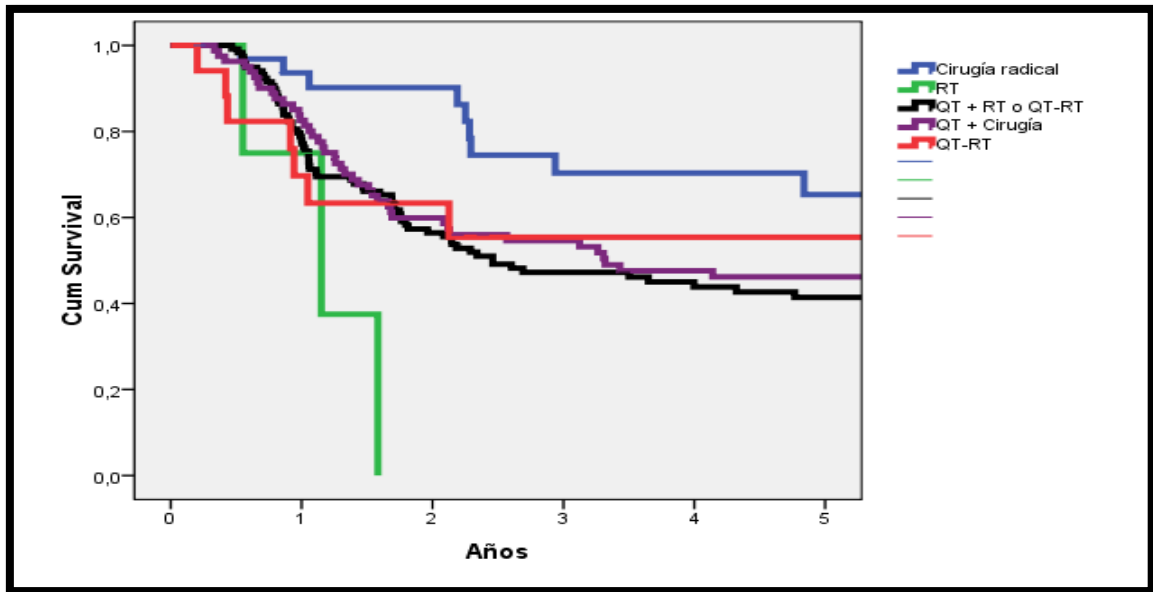


Figura 83. Supervivencia específica de los carcinomas de hipofaringe en función del tratamiento ( $p=0.032$ )

Si se excluyen los pacientes tratados de forma exclusiva con radioterapia, no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función del tipo de tratamiento empleado ( $P=0.095$ ). La mejor supervivencia la obtuvieron aquellos pacientes tratados inicialmente con cirugía (laringo-faringectomía).

No existieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función de la etapa del estudio durante la cual los pacientes recibieron el tratamiento ( $P=0.371$ ) (figura 84).

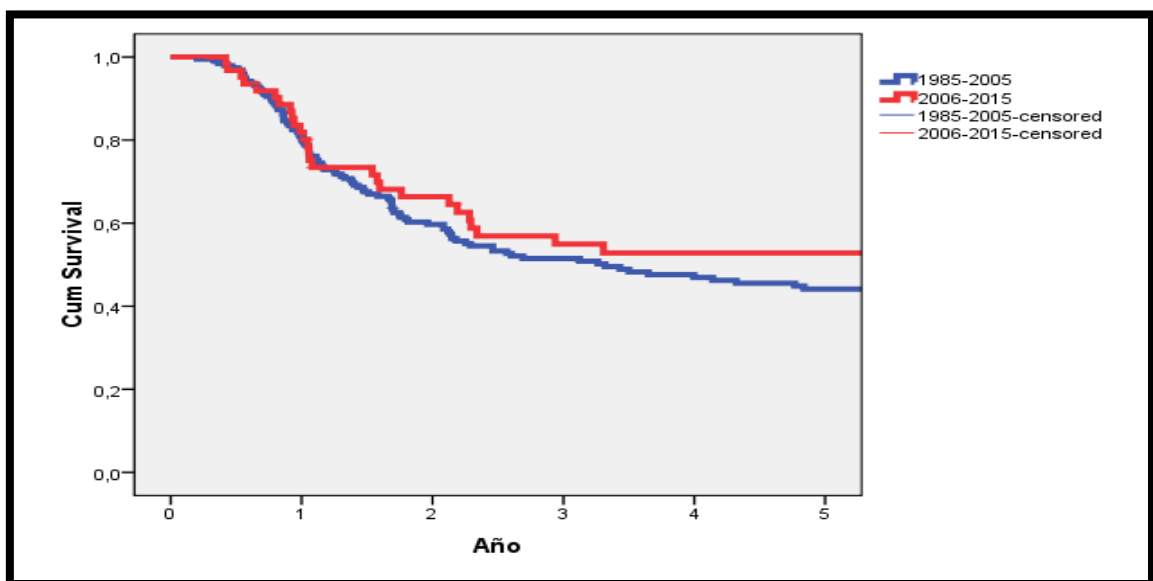


Figura 84. Supervivencia específica de los carcinomas de hipofaringe en función del periodo de tratamiento ( $P=0.371$ )

La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes tratados durante el intervalo 1985-2005 fue del 44.1% (IC 95%: 36,7-51,5%), y para los pacientes tratados durante el intervalo 2006-2015 del 52.8% (IC 95%: 39,7-65,9%).

#### 4.6.2 Cambios en la supervivencia libre de recidiva local en los carcinomas de hipofaringe

La figura 85 muestra las curvas de supervivencia libre de recidiva local para los pacientes con carcinomas de hipofaringe en función del tipo de tratamiento empleado.

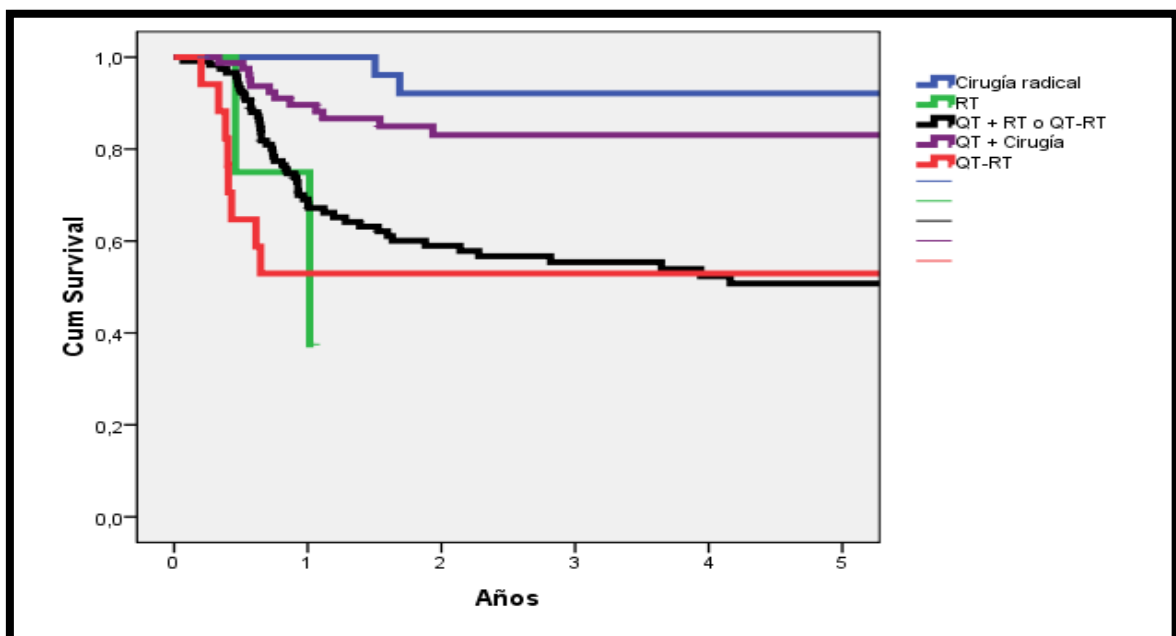


Figura 85. Supervivencia libre de recidiva local en función del tratamiento ( $p=0.0001$ ).

Existieron diferencias altamente significativas en el control local de la enfermedad en función del tipo de tratamiento inicial ( $P=0.0001$ ), pudiendo observarse cómo el control local conseguido con los tratamientos quirúrgicos fue muy superior al obtenido al realizar un tratamiento inicial conservador no quirúrgico.

Estas diferencias en los resultados en función del tipo de tratamiento tuvieron una cierta traducción en las supervivencias libres de recidiva local en función de la época en que se llevó a cabo el tratamiento (fig.86).

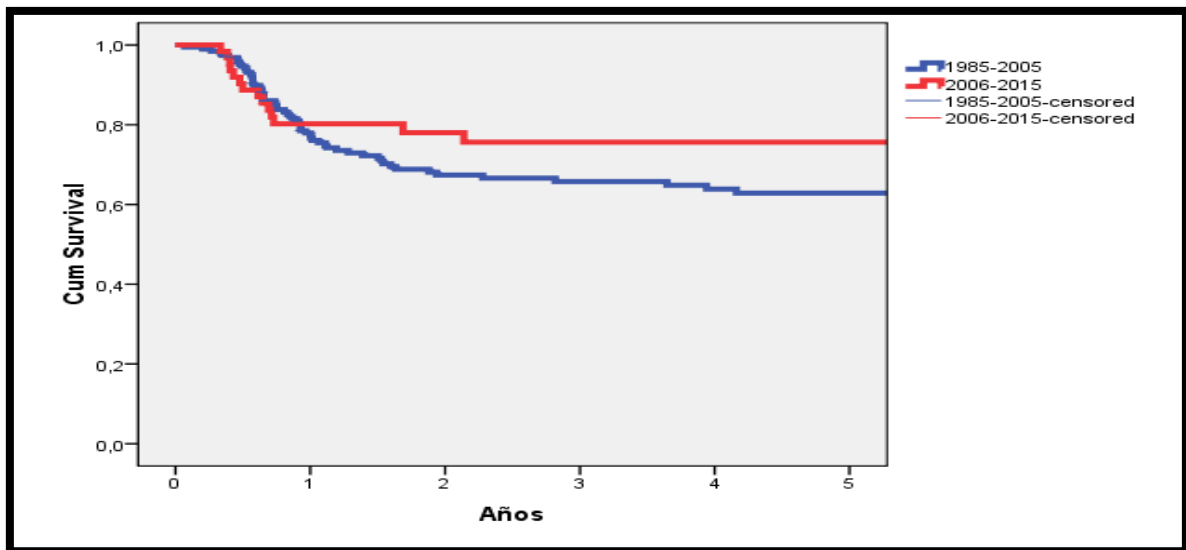


Figura 86. Supervivencia libre de enfermedad local según periodo de tratamiento ( $p=0.224$ )

Los pacientes tratados durante el periodo 2005-2015 contaron con un mejor control local de la enfermedad, pero sin que las diferencias llegaran a alcanzar la significación estadística ( $P=0.224$ ).

Al realizar un estudio multivariante (tabla 31) considerando la supervivencia libre de recidiva local como la variable dependiente, se pudo observar que la categoría de extensión local del tumor, y el tipo de tratamiento empleado fueron variables que se relacionaron de forma significativa con el control local de la enfermedad.

		HR	IC 95%	P
T	T3	1		
	T4	2.95	1.77-4.92	0.0001
N	N0	1		
	N+	0.86	0.51-1.43	0.861
Tratamiento	Cirugía	1		
	RT	13.07	1.77-96.18	0.012
	QT + RT	7.05	1.67-29.72	0.008
	QT + Cirugía	1.58	0.34-7.33	0.558
	QT-RT	31.54	6.08-163.53	0.0001
Periodo	1985-2005	1		
	2006-2015	0.44	0.19-1.04	0.064

Tabla 31. Análisis multivariante: Variable dependiente: supervivencia libre de recidiva local en T. hipofaringe

Cabe destacar cómo todos los protocolos que no incluyeron un tratamiento quirúrgico en el manejo inicial del tumor primario supusieron un incremento significativo en el riesgo de recidiva del tumor a nivel local.

#### 4.6.3 Cambios en la preservación de órgano en los carcinomas de hipofaringe

El porcentaje de pacientes con preservación de la función laríngea fue del 20.2% (n=51). La figura 87 muestra las curvas de supervivencia libre de pérdida de la función laríngea en función del tipo de tratamiento realizado, excluyendo los pacientes tratados con cirugía dentro del protocolo terapéutico inicial.

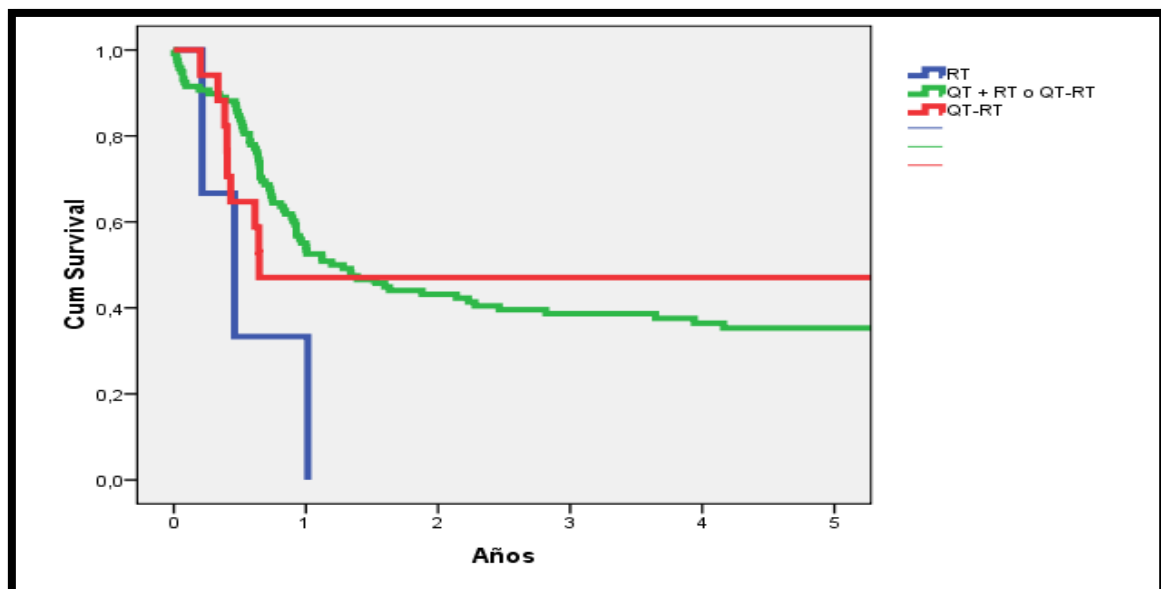


Figura 87. Supervivencia libre de pérdida de la función laríngea en función del tratamiento (excluyendo protocolos quirúrgicos iniciales) (p=0.103).

No se consiguió la preservación en ninguno de los pacientes tratados de forma exclusiva con radioterapia. No existieron diferencias significativas en el porcentaje de preservación entre los pacientes tratados con quimioterapia de inducción seguida de un tratamiento conservador y los tratados directamente con quimiorradioterapia (p=0.103).

Considerando el global de pacientes, los pacientes tratados a partir del año 2006 contaron con una tendencia significativa a contar con un porcentaje de preservación superior (p=0.018) (fig.88).

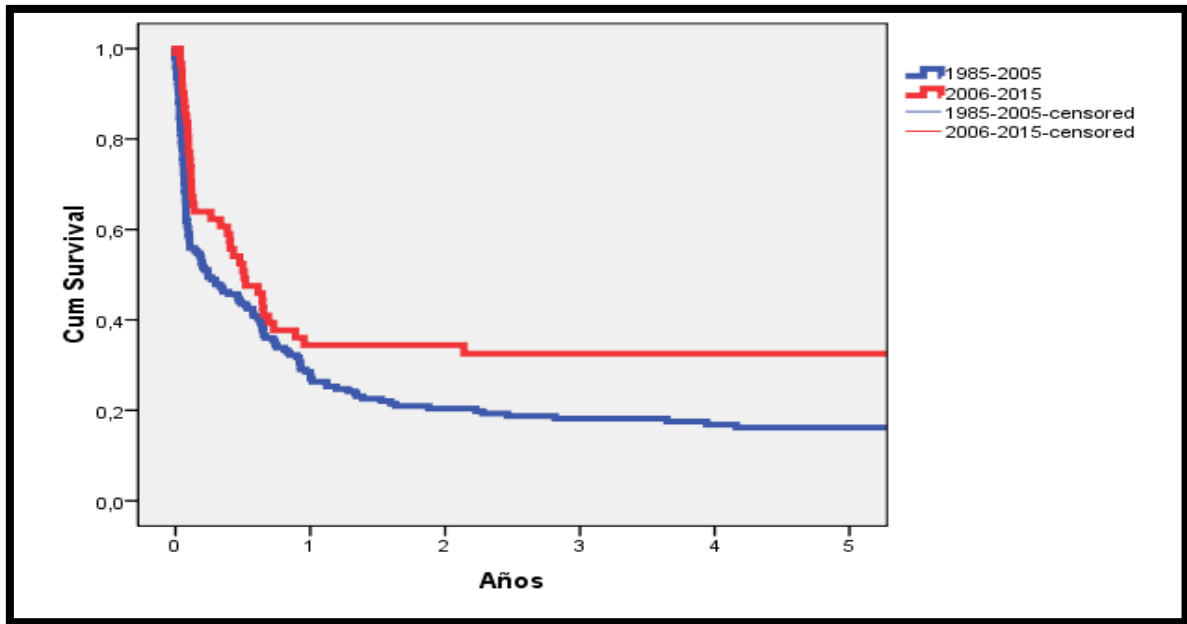


Figura 88. Porcentaje de preservación de la función laríngea en función del periodo de tratamiento (p=0.018).

Los resultados de un estudio multivariante (tabla 32) en que se incluyeron sólo los pacientes que no recibieron un tratamiento quirúrgico mostraron que la única variable que se relacionó de forma significativa con la posibilidad de preservación laríngea fue la categoría de extensión local del tumor.

		HR	IC 95%	P
T	T3	1		
	T4	2.04	1.30-3.21	0.002
N	N0	1		
	N+	1.55	0.92-2.62	0.097
Tratamiento	RT	1		
	QT + RT	0.46	0.14-1.52	0.207
	QT-RT	0.97	0.21-4.33	0.969
Periodo	1985-2005	1		
	2006-2015	0.58	0.29-1.15	0.121

Tabla 32. Análisis multivariante. Posibilidad de preservación de órgano en las modalidades no quirúrgicas como tratamiento inicial

#### 4.7 EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL

En esta parte del estudio se evalúa la eficacia terapéutica de la laringectomía total en el tratamiento de los pacientes con carcinomas de la laringe e hipofaringe, tanto como tratamiento inicial o como terapéutica de rescate tras el fracaso de un tratamiento previo.

Durante el periodo de estudio se llevaron a cabo un total de 691 laringectomías totales dentro del esquema terapéutico inicial y 272 como tratamientos de rescate. La siguiente tabla detalla las características epidemiológicas de los pacientes en los cuales se llevó a cabo este tipo de cirugía.

		Inicial	Rescate	P
<b>Edad años (media/d.s.)</b>		61.8/10.9	61.7/10.6	0.888
<b>Sexo</b>	Masculino	667 (96.5%)	262 (96.3%)	0.878
	Femenino	24 (3.5%)	10 (3.7%)	
<b>Tóxicos</b>	No	19 (2.7%)	5 (1.8%)	0.085
	Moderado	75 (10.9%)	43 (15.8%)	
	Severo	597 (86.4%)	224 (82.4%)	

Tabla 33. Características epidemiológicas de los pacientes tratados con laringectomía total

No aparecieron diferencias significativas en las características epidemiológicas de los pacientes en función del tipo de cirugía realizado.

La tabla 34 muestra la extensión de la cirugía realizada en función de la indicación de la cirugía como tratamiento inicial o como cirugía de rescate.

En el momento de analizar los resultados se diferenciaron dos tipos de cirugía: por un lado, las laringectomías totales simples, y por otro las laringectomías totales ampliadas, incluyendo la resección de hipofaringe, base de lengua y partes blandas prelaríngeas.

		Tipo de cirugía		Total
		Tratamiento inicial	Tratamiento de rescate	
	LT simple	432 62,5%	215 79,0%	647 67,2%
	LT + faringectomía parcial	155 22,4%	32 11,8%	187 19,4%
	LT + faringectomía total	44 6,4%	7 2,6%	51 5,3%
	LT + glosectomía	49 7,1%	12 4,4%	61 6,3%
	LT cuadrada	11 1,6%	6 2,2%	17 1,8%
Total		691 100,0%	272 100,0%	963 100,0%

Tabla 34. Tipo de laringectomía según momento de tratamiento

En 272 ocasiones las cirugías fueron llevadas a cabo como tratamiento de rescate tras el fracaso a nivel local de un tumor previo. La siguiente tabla muestra la localización, extensión local del tumor inicial y el tipo de tratamiento inicial realizado en los pacientes que requirieron una cirugía de rescate.

Localización	Orofaringe	14 (5.1%)
	Hipofaringe	25 (9.2%)
	Supraglotis	83 (30.5%)
	Glottis	150 (55.1%)
cT inicial	T1	73 (26.8%)
	T2	104 (38.2%)
	T3	77 (28.3%)
	T4	18 (6.6%)
Tratamiento	Cirugía ± radioterapia	21 (7.7%)
	Radioterapia	229 (84.2%)
	Quimio-radioterapia	22 (8.1%)

Tabla 35. Características oncológicas de los pacientes tratados con LT rescate.

Entre las cirugías parciales cuya recidiva requirió de un rescate con una laringectomía total se incluyeron 8 laringectomías supraglóticas, 3 hemilaringectomías, 2 laringectomías supracricoideas, y 8 resecciones endoscópicas láser.



La tabla 36 muestra la distribución de determinadas características oncológicas en los pacientes tratados con una laringectomía total simple como son la localización del tumor primario, la extensión local y regional de la enfermedad de acuerdo con los resultados anatomopatológicos, el estatus de los límites de resección, el uso previo a la cirugía de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia de inducción, o el uso de tratamiento adyuvante postoperatorio con radioterapia o quimio-radioterapia. Se compararon las características correspondientes a estas variables considerando la indicación del tratamiento quirúrgico (inicial versus rescate), así como el tipo cirugía (laringectomía total simple versus ampliada).

		LT inicial	LT Rescate	P
Localización	Glottis	255 (59.0%)	145 (67.4%)	0.004
	Supraglottis	177 (41.0%)	70 (32.6%)	
pT	pT0	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0001
	pT1	12 (2.8%)	15 (7.0%)	
	pT2	83 (19.2%)	76 (35.3%)	
	pT3	194 (44.9%)	70 (32.6%)	
	pT4	143 (33.1%)	52 (24.2%)	
pN	pN0	304 (70.4%)	187 (87.0%)	0.0001
	pN1	50 (11.6%)	7 (3.3%)	
	pN2	69 (16.0%)	20 (9.3%)	
	pN3	9 (3.7%)	1 (0.5%)	
Márgenes	Negativos	402 (93.1%)	188 (87.4%)	0.014
	Cercanos	14 (3.2%)	7 (3.3%)	
	Positivos	16 (3.7%)	20 (9.3%)	
QT previa	No	325 (75.2%)	211 (98.1%)	0.0001
	Sí	167 (24.8%)	4 (1.9%)	
Trat adyuvante	No	143 (33.1%)	198 (92.1%)	0.0001
	RT	274 (63.4%)	15 (7.0%)	
	QT-RT	15 (3.5%)	2 (0.9%)	

Tabla 36. Características oncológicas de los pacientes tratados con una laringectomía total simple

Existieron diferencias significativas para todas las variables analizadas. Las cirugías realizadas como tratamiento inicial tuvieron una menor proporción de tumores glóticos, una categoría de extensión local (pT) y regional (pN) más elevada, una menor proporción de márgenes de resección próximos o afectados, y una mayor proporción de pacientes tratados con quimioterapia de inducción de forma previa a la cirugía, y de tratamiento adyuvante postoperatorio con

radioterapia o quimio-radioterapia. Se analizaron las características oncológicas de los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada.

		LT ampliada inicial	LT ampliada rescate	P
Localización	Glotis	27 (10.4%)	5 (8.8%)	0.025
	Supraglotis	86 (33.2%)	22 (38.6%)	
	Hipofaringe	132 (51.0%)	21 (36.8%)	
	Orofaringe	14 (5.4%)	9 (15.8%)	
pT	pT0	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0.002
	pT1	11 (4.3%)	3 (5.3%)	
	pT2	20 (7.7%)	13 (22.8%)	
	pT3	108 (41.7%)	12 (21.1%)	
	pT4	120 (46.3%)	28 (49.1%)	
pN	pN0	94 (36.3%)	37 (64.9%)	0.001
	pN1	35 (13.5%)	6 (10.5%)	
	pN2	116 (44.8%)	11 (19.3%)	
	pN3	14 (5.4%)	3 (5.3%)	
Márgenes	Negativos	212 (81.9%)	36 (63.2%)	0.002
	Cercanos	17 (6.6%)	4 (7.0%)	
	Positivos	30 (11.6%)	17 (29.8%)	
QT previa	No	95 (36.7%)	54 (94.7%)	0.0001
	Sí	164 (63.3%)	3 (5.3%)	
Trat adyuvante	No	49 (18.9%)	52 (91.2%)	0.0001
	RT	195 (75.3%)	4 (7.0%)	
	QT-RT	15 (5.8%)	1 (1.8%)	

Tabla 37. Características oncológicas de los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada

En comparación con los pacientes tratados con una laringectomía total simple, en los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada destaca, como es de esperar, una mayor proporción de tumores localizados en los senos piriformes, una mayor proporción de pacientes con afectación ganglionar, con afectación de los márgenes de resección, y un mayor uso de los tratamientos de inducción y adyuvantes en el caso de los pacientes tratados de forma inicial. Al comparar los resultados obtenidos en los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada en función del tipo de cirugía (tratamiento inicial versus rescate) se mantuvieron en gran medida las diferencias aparecidas en los pacientes tratados con una laringectomía total simple.

En dos pacientes tratados con una laringectomía de rescate no apareció evidencia de tumor en la pieza de resección. Un caso se correspondió con una recidiva local en un carcinoma de supraglotis tratado inicialmente con cirugía parcial y que recibió tratamiento previo a la laringectomía con quimioterapia, y el segundo caso se tomó la decisión de llevar a cabo la cirugía de rescate a partir del resultado de un PET realizado a los 3 meses de fin del tratamiento con quimiorradioterapia y que resultó ser un falso positivo.

El objetivo del tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor es conseguir el control local de la enfermedad. Durante el periodo de seguimiento, un total de 138 pacientes (14.3%) sufrieron una recidiva del tumor a nivel local. Las figuras (89 y 90) muestran las curvas de supervivencia libre de recidiva local de la enfermedad tras la laringectomía total para los pacientes tratados con una laringectomía total simple o una laringectomía ampliada en función de la indicación del procedimiento (tratamiento inicial versus recidiva).

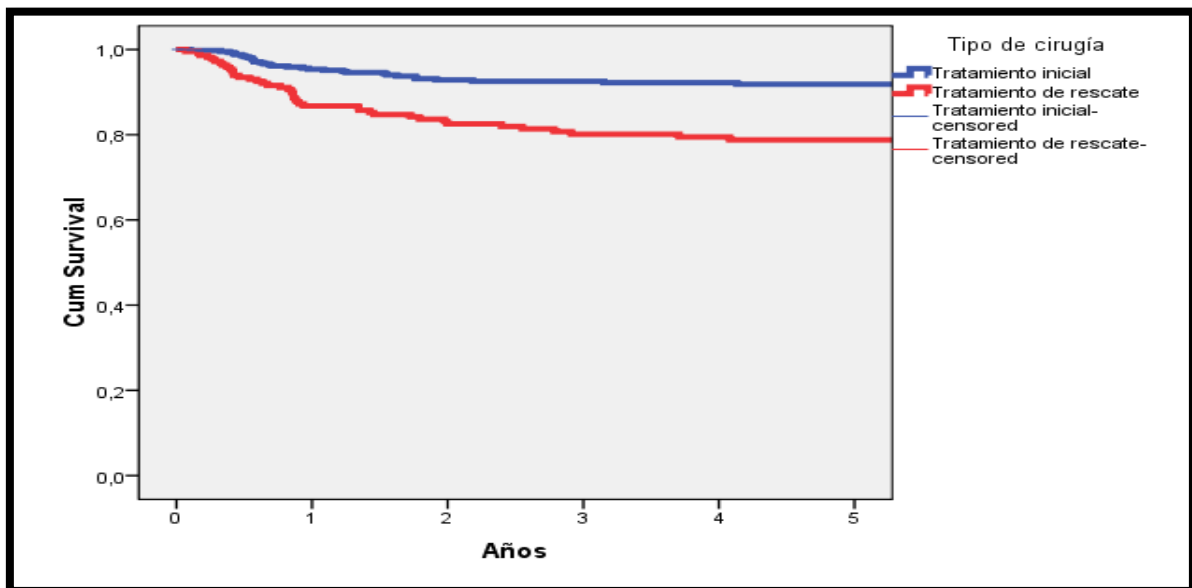


Figura 89. Supervivencia libre de recidiva local tras laringectomía total simple ( $p=0.0001$ )

El control local de la enfermedad a los 5 años con la laringectomía total simple como tratamiento inicial de la enfermedad fue del 91.8% (IC 95%: 89,1-94,5%), en tanto que para los pacientes en los que la laringectomía se utilizó como tratamiento de rescate disminuyó al 78.8% (IC 95%: 73,1-84,5%). Existieron

diferencias significativas en el control local de la enfermedad en función de la indicación del tratamiento ( $p=0.0001$ ).

De los pacientes recidivados tras una laringectomía total simple, sólo dos pacientes en los cuales la laringectomía se indicó como tratamiento inicial pudieron ser rescatados, falleciendo el resto como consecuencia de la evolución de la enfermedad.

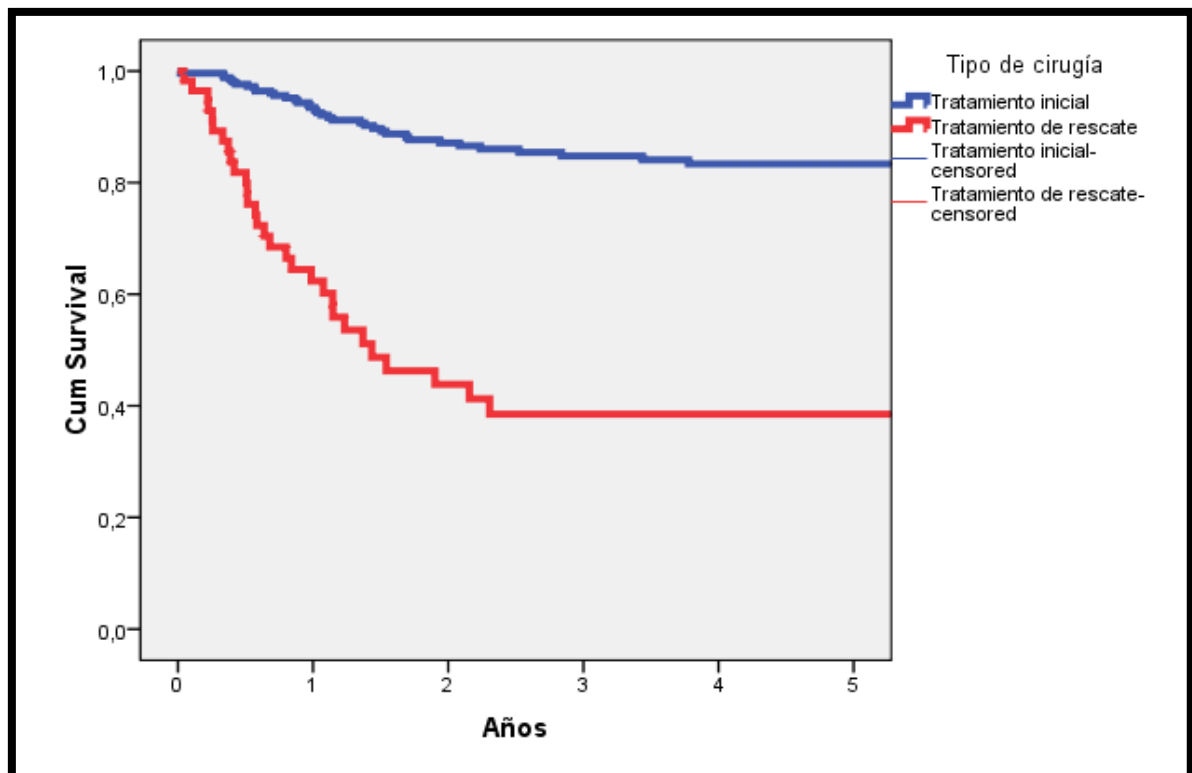


Figura 90. Supervivencia libre de recidiva local tras laringectomía total ampliada ( $p=0.0001$ )

En el caso de las laringectomías totales ampliadas, las diferencias en función de la indicación de la cirugía aún se hicieron más manifiestas. La supervivencia a los 5 años libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento inicial de la enfermedad fue del 83,3% (IC 95%: 78,2-88,4%), en tanto que cuando este tipo de cirugía se empleó como tratamiento de rescate fue del 38,5% (IC 95% 24,2-52,8%) ( $p=0.0001$ ).

Dos pacientes tratados con una laringectomía total ampliada que recidivaron a nivel local pudieron ser rescatados con una nueva cirugía, falleciendo el resto como consecuencia de la evolución de la enfermedad.

Se llevó a cabo un estudio multivariante en el que se consideró la supervivencia libre de recidiva local como variable dependiente, y como variables independientes la localización del tumor, la categoría de extensión local y regional de la enfermedad, el estatus de los márgenes de resección, el uso de tratamiento adyuvante postoperatorio, el tipo de indicación quirúrgica (tratamiento inicial versus rescate) y el tipo de cirugía (laringectomía total simple versus ampliada). Las piezas negativas (pT0) y con carga tumoral escasa (pT1) se agruparon con los tumores pT2. Los pacientes con afectación ganglionar (pN+) se agruparon en una única categoría.

		HR	IC 95%	P
Localización	Glotis	1		
	Supraglotis	0.93	0.59-1.47	0.773
	Hipofaringe	0.87	0.47-1.60	0.660
	Orofaringe	2.18	1.13-4.20	0.020
Márgenes	Negativos	1		
	Cercanos	1.43	0.65-3.15	0.363
	Positivos	2.83	2.47-5.93	0.0001
pT	pT1-2	1		
	pT3	1.59	0.94-2.69	0.080
	pT4	2.35	1.41-3.90	0.001
pN	pN0	0		
	pN+	2.33	1.58-3.43	0.0001
Cirugía	LT simple	1		
	LT ampliada	1.90	1.22-2.96	0.004
Indicación	Trat inicial	1		
	Rescate	2.85	1.82-4.47	0.0001
Trat adyuvante	No	1		
	RT	0.45	0.28-0.72	0.001
	QT-RT	0.33	0.12-0.86	0.029

Tabla 38. Análisis multivariante. Variable dependiente: supervivencia libre de enfermedad

De acuerdo con los resultados de este estudio multivariante, las variables que se relacionaron con un empeoramiento en la supervivencia libre de recidiva local fueron la localización del tumor a nivel de la orofaringe, la existencia de unos márgenes afectados, los tumores con una extensión tumoral pT4-rpT4 o con afectación regional, el tratarse de laringectomías ampliadas, indicadas como tratamiento de rescate, y que no recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía.

Un análisis de partición recursiva, en el que se incluyeron como variables independientes las variables incluidas en el análisis multivariante y como variable dependiente el control local de la enfermedad clasificó a los pacientes en función de la existencia de un margen de resección positivo, y para los pacientes con un margen positivo en función del uso de tratamiento adyuvante (fig.91).

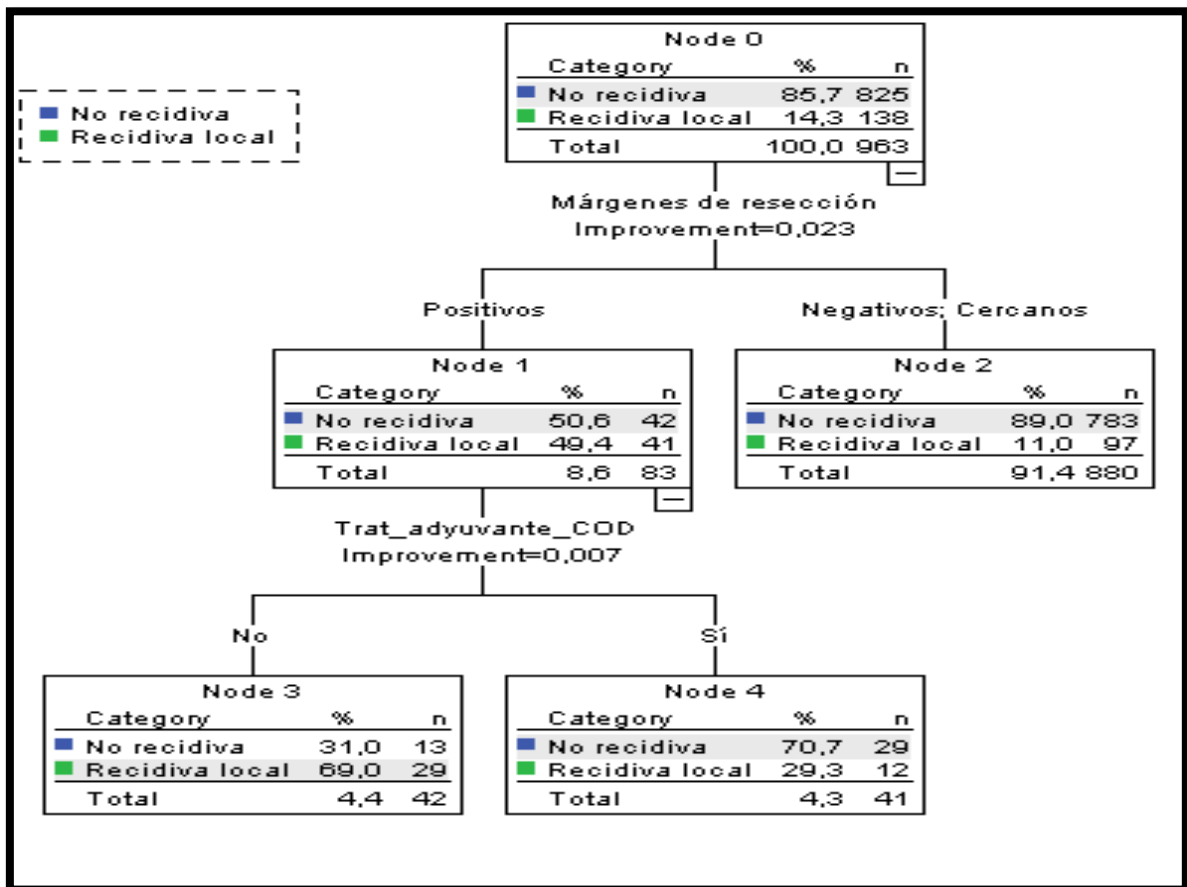


Figura 91. Árbol de clasificación en relación al control local de la enfermedad

La figura 92 muestra las curvas de supervivencia libre de recidiva local de acuerdo con los nodos terminales obtenidos con el árbol de clasificación.

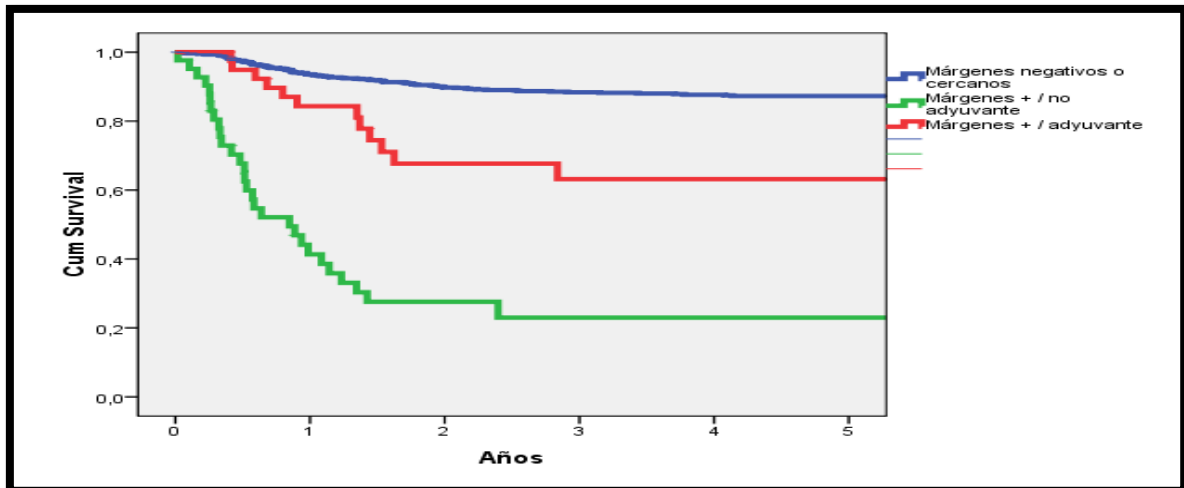


Figura 92. Supervivencia libre de recidiva local en función de la afectación de los márgenes y tratamiento adyuvante ( $p < 0.0001$ )

Las siguientes figuras (93, 94, 95 96) muestran las curvas de supervivencia en función de la categoría de extensión local del tumor para los pacientes tratados con una laringectomía total simple o ampliada, considerando además si se trataba de una cirugía dentro del esquema de tratamiento inicial o de rescate.

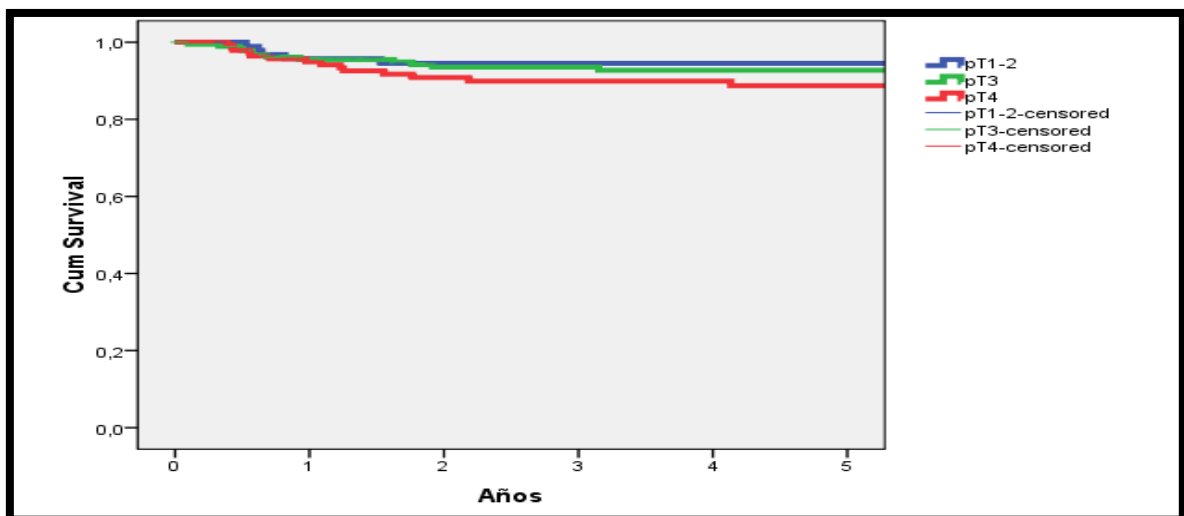


Figura 93. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial ( $p = 0.333$ )

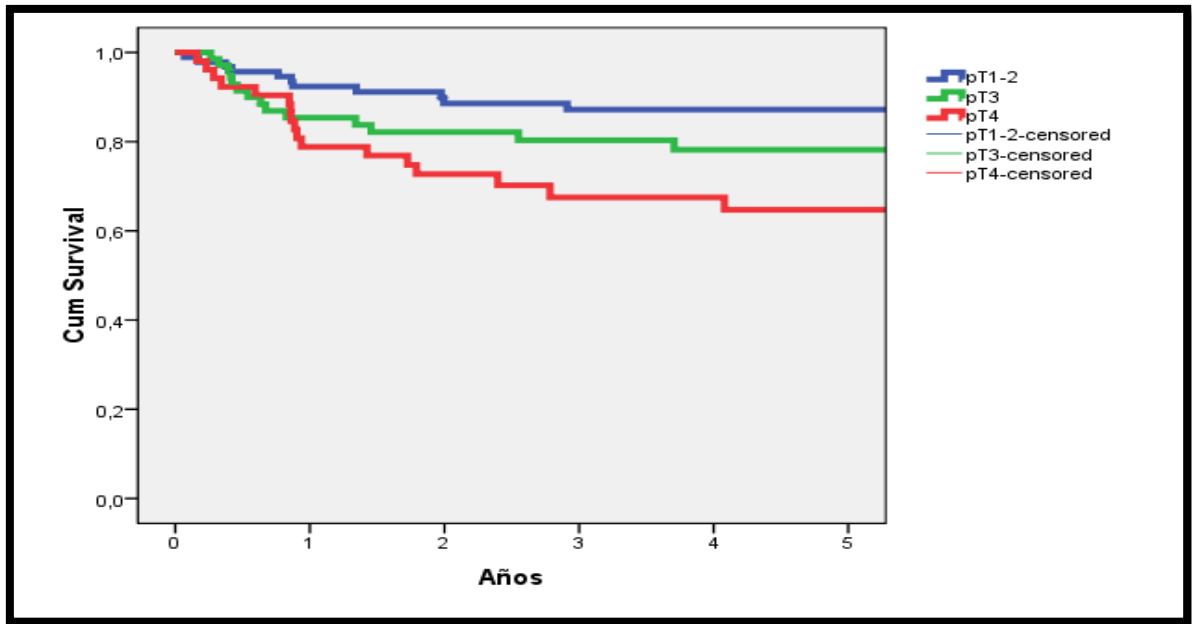


Figura 94. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento de rescate ( $p=0.012$ )

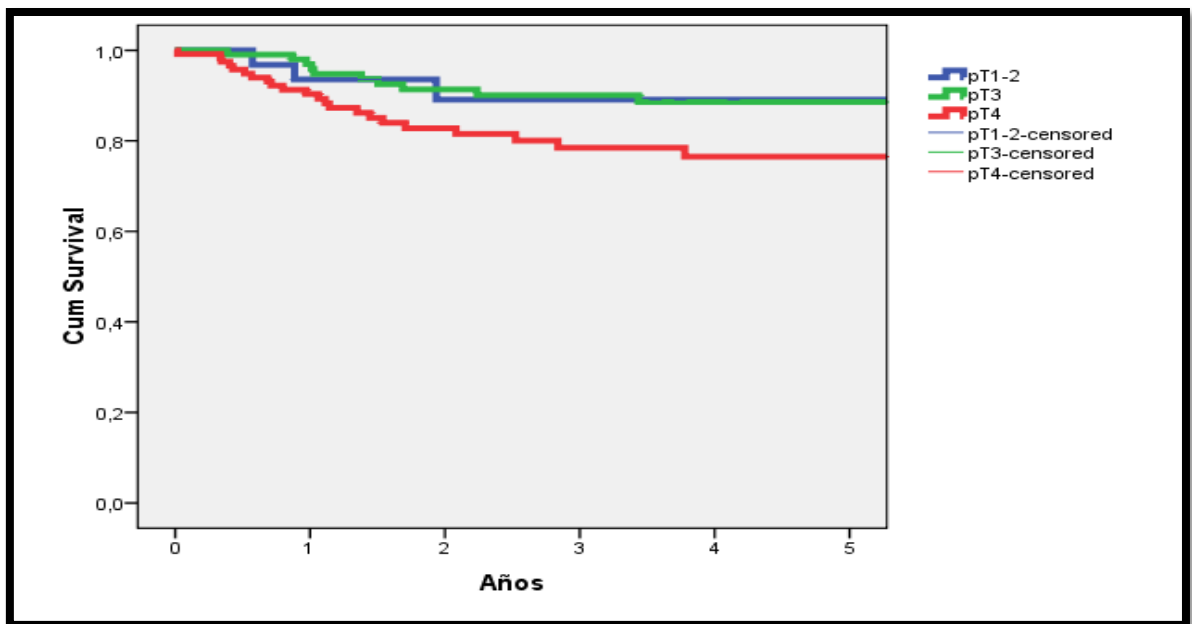


Figura 95. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento inicial ( $p=0.059$ )



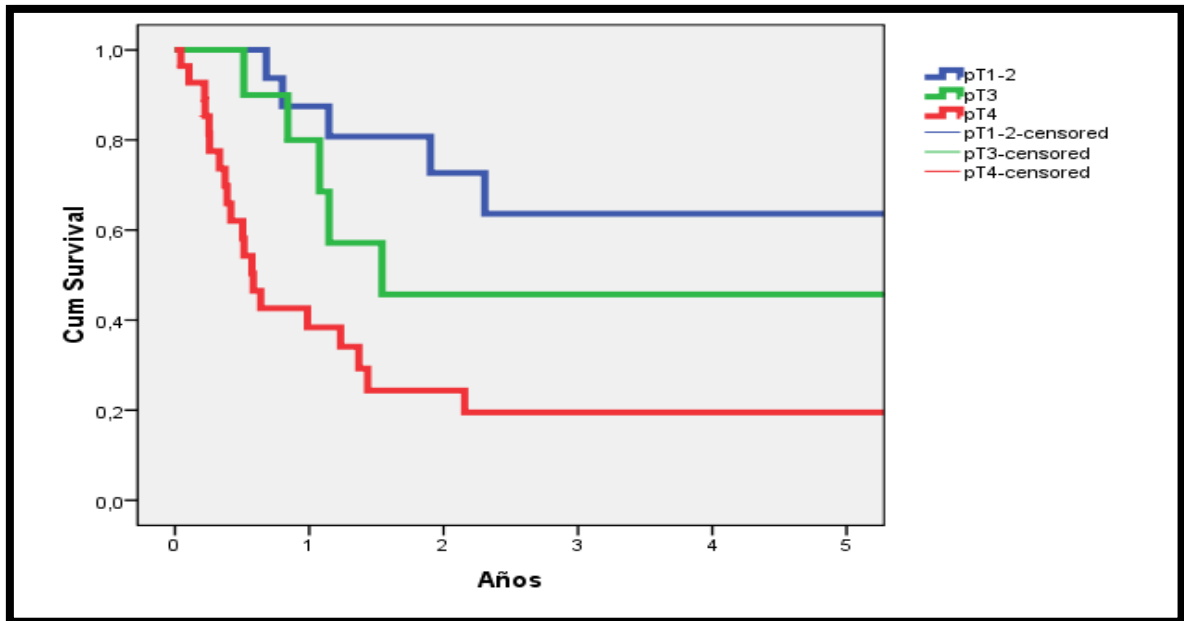


Figura 96. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento de rescate ( $p=0.001$ )

Tal como puede apreciarse, la categoría de extensión local contó con importancia pronóstica en los pacientes tratados con cirugía de rescate. Cabe señalar que, para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial, si bien se mantuvo una disminución ordenada del control local de la enfermedad a medida que progresaba la extensión del tumor, las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

La existencia de unos márgenes de resección positivos apareció como una variable con una marcada capacidad pronóstica, especialmente en el caso de los tratamientos de rescate (fig.97, 98, 99 y 100) tanto en el grupo de pacientes tratados con una laringectomía total simple como los tratados con una laringectomía ampliada.

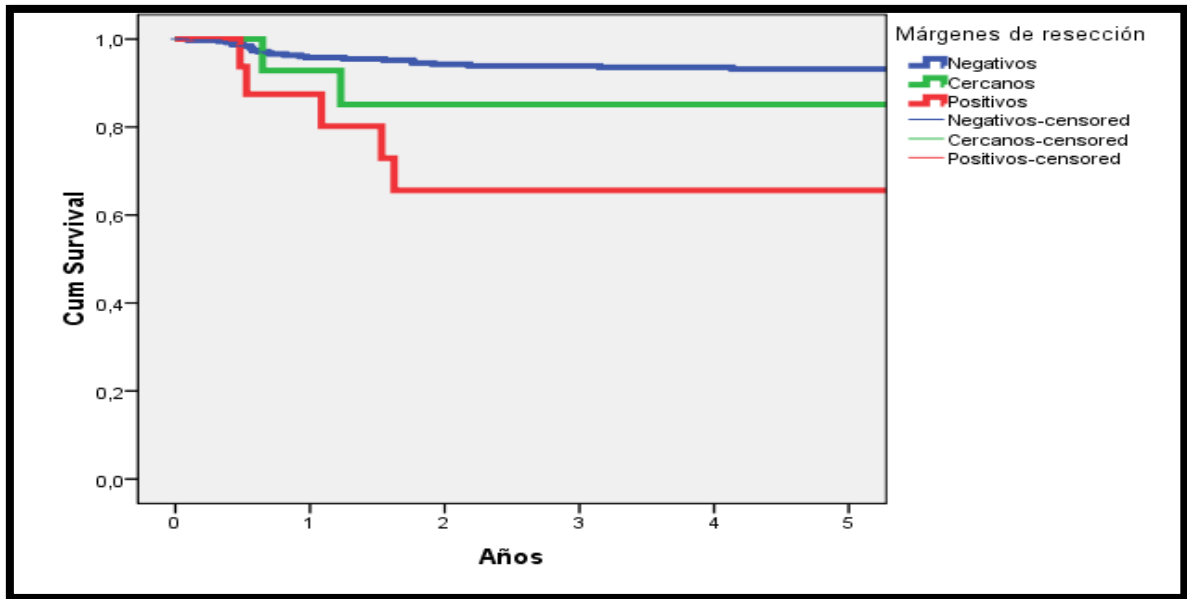


Figura 97. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial ( $p=0.0001$ )

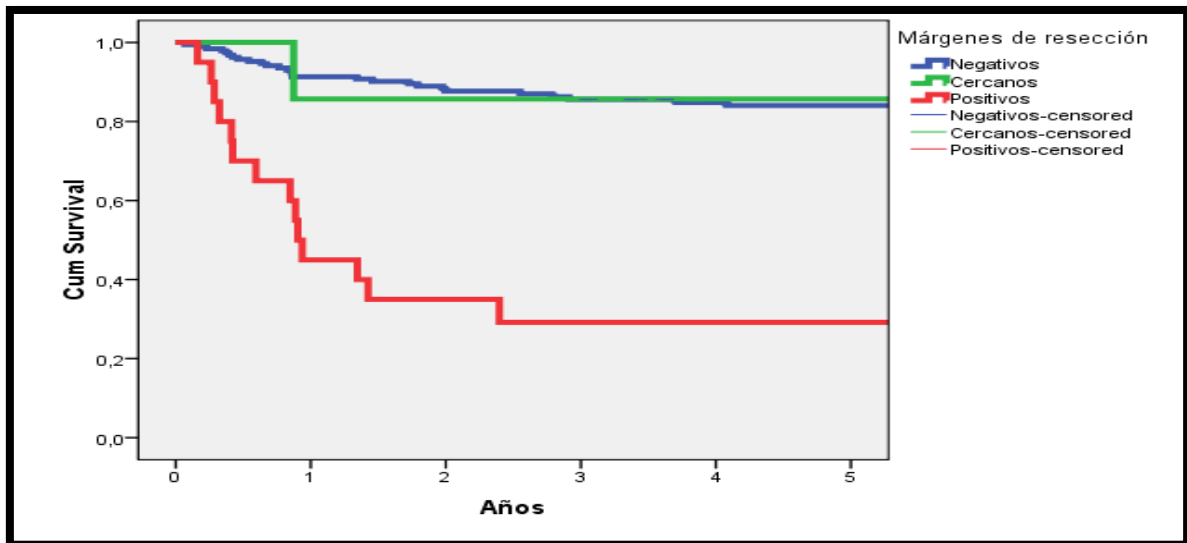


Figura 98. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento de rescate ( $p=0.0001$ )

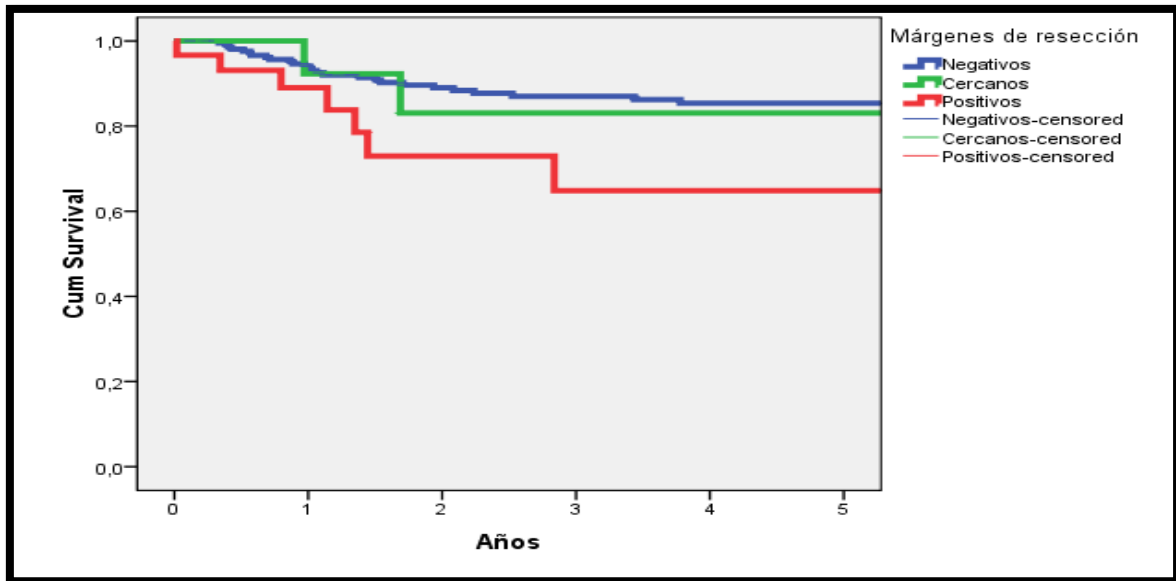


Figura 99. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento inicial ( $p=0.056$ )

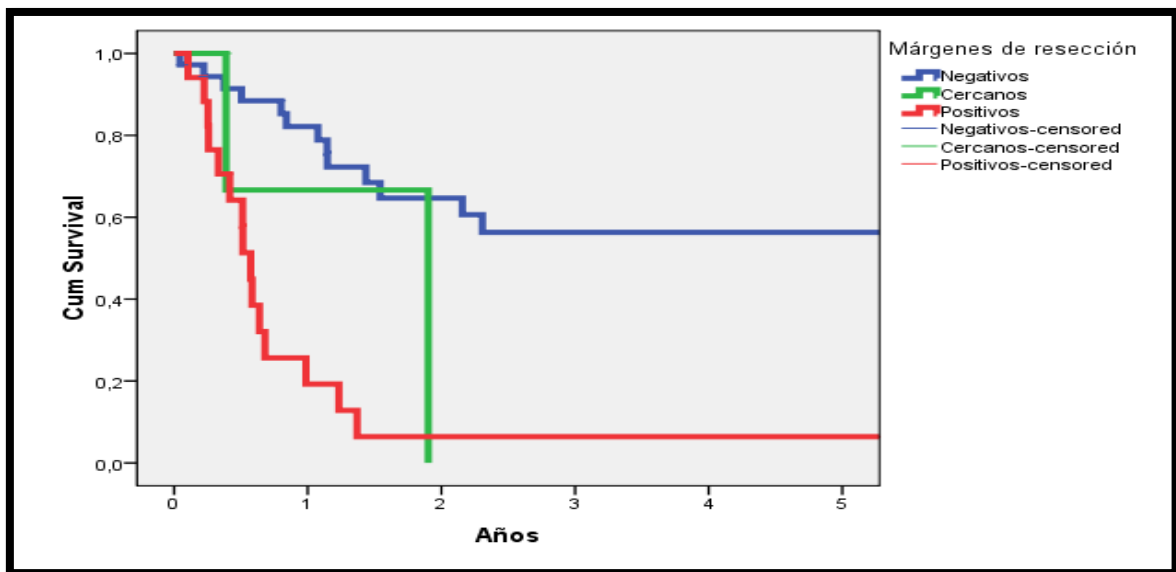


Figura 100. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento de rescate ( $p=0.0001$ )

Para evaluar la trascendencia del tratamiento adyuvante en casos con márgenes positivos o cercanos, se evaluó el control local de la enfermedad en aquellos pacientes tratados con una laringectomía total simple o ampliada en el contexto del tratamiento inicial del tumor con compromiso patológico de los márgenes de resección (n=77) en función de que no hubiesen recibido tratamiento adyuvante (n=24), recibieran tratamiento adyuvante con radioterapia (n=45) o con quimiorradioterapia (n=8). Existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva local en función del uso de tratamiento adyuvante ( $p=0.044$ ) (fig.101).

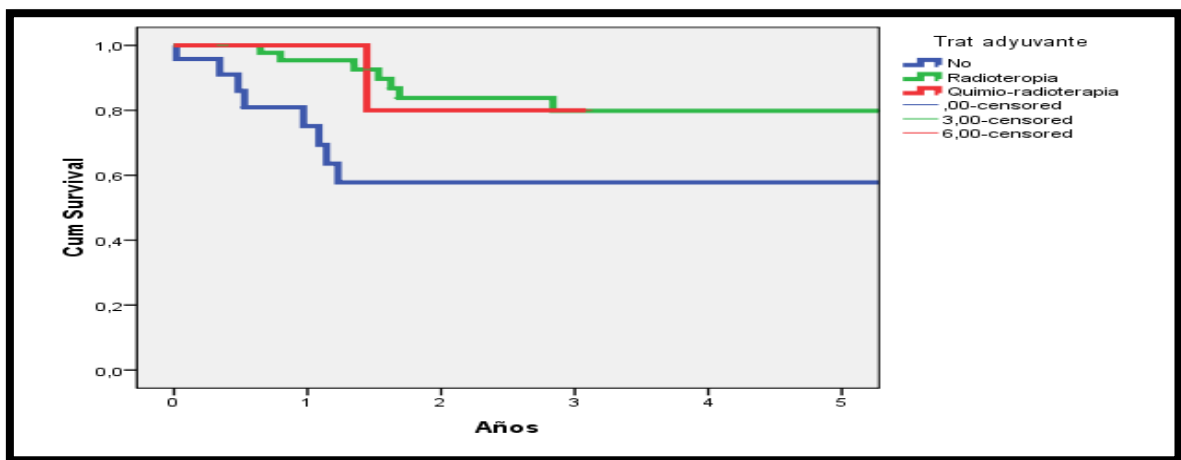


Figura 101. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total simple o ampliada como tratamiento inicial ( $p=0.044$ )

Para los pacientes tratados con una cirugía de rescate las posibilidades de tratamiento de rescate fueron mucho más limitadas, ya que una gran mayoría recidivaron tras un tratamiento previo con radioterapia. De los 48 pacientes con márgenes positivos o cercanos sólo 10 recibieron un tratamiento adyuvante con radioterapia (n=9) o quimio-radioterapia (n=1), sin que este tratamiento modificase de forma significativa el control final de la enfermedad ( $p=0.604$ ) (fig.102).

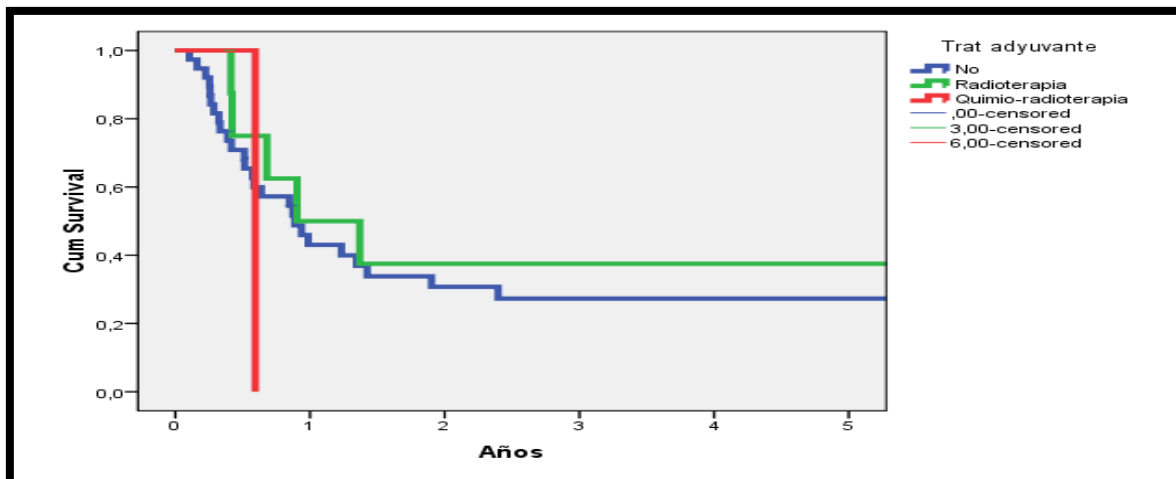


Figura 102. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total simple o ampliada como tratamiento de rescate ( $p=0.604$ ).

Entre los motivos que podrían justificar la ausencia de uso de tratamiento adyuvante ante la presencia de unos márgenes de resección afectos se encontraría el que la cirugía laríngea se realizara en pacientes con el antecedente de un tumor previo de cabeza y cuello tratado con radioterapia.

De los pacientes tratados con una laringectomía total simple o ampliada como tratamiento inicial un 12.0% contaban con el antecedente de un tumor previo a nivel de cabeza y cuello, lo que podría limitar las posibilidades terapéuticas. Las figuras 103 y 104 muestran la supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total en función de que el paciente contase o no con el antecedente de un tumor previo a nivel de cabeza y cuello.

Los pacientes con el antecedente de un tumor previo a nivel de cabeza y cuello mostraron una disminución en el control local de la enfermedad. Estos resultados vendrían a expresar la existencia de limitaciones en las posibilidades terapéuticas como consecuencia de los tratamientos previos.

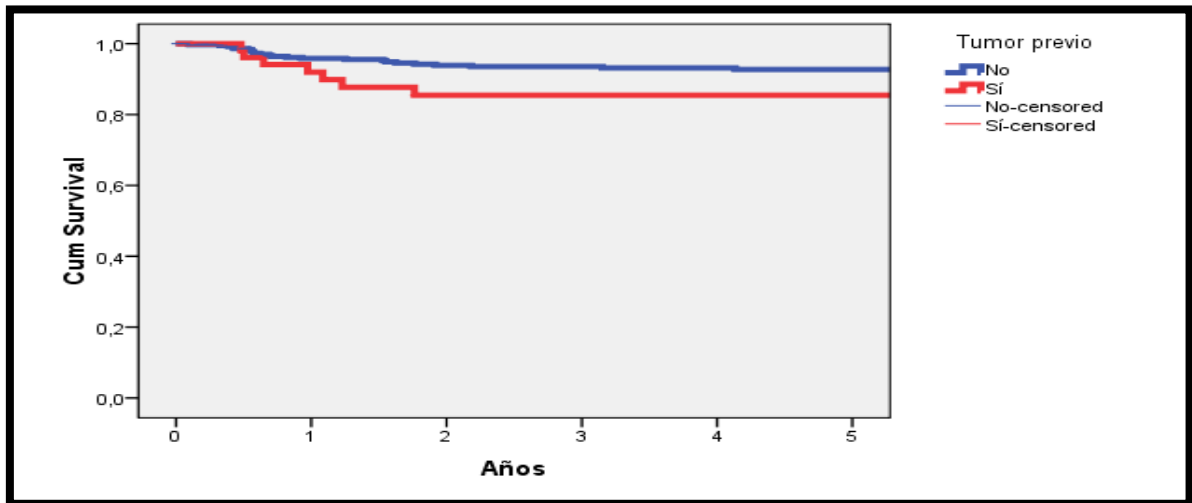


Figura 103. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial ( $p=0.065$ )

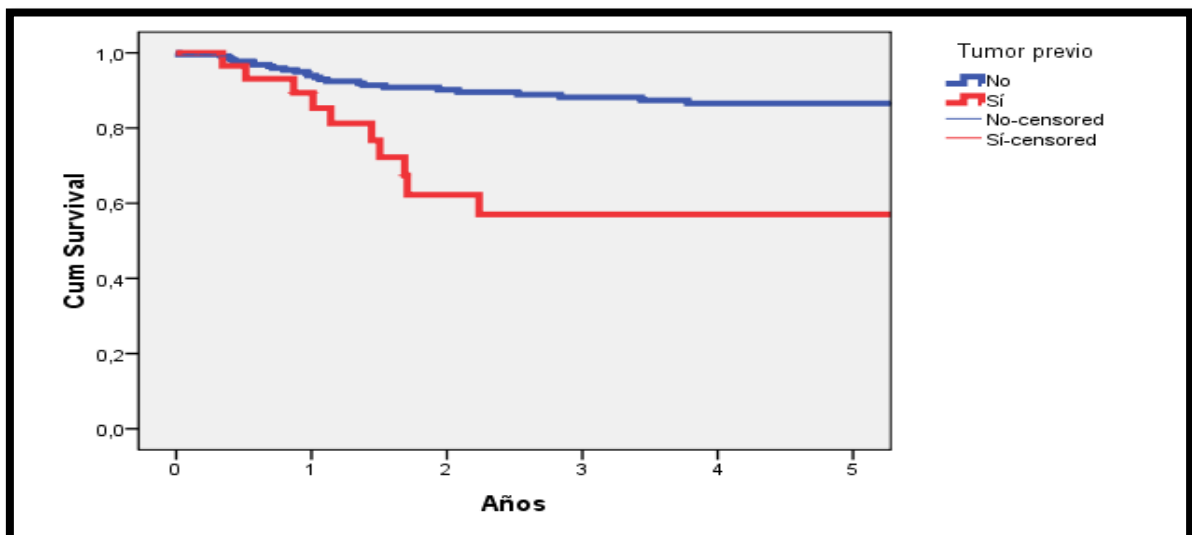


Figura 104. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento inicial ( $p=0.0001$ )

De los 691 pacientes tratados con una laringectomía total simple o ampliada como tratamiento inicial del tumor, el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante postoperatorio en aquel grupo en que el tumor que indicó la laringectomía fue el primer tumor de cabeza y cuello ( $n=608$ ) fue de 79.4%, en tanto que para el grupo de pacientes con antecedente de un tumor previo de cabeza y cuello fue del 19.3% ( $P=0.0001$ ).

#### 4.8 SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA DE LOS PACIENTES TRATADOS CON UNA LARINGECTOMÍA TOTAL

Además del control local de la enfermedad, tanto el control de las áreas ganglionares como la posible aparición de metástasis a distancia son elementos que disminuyen la supervivencia de los pacientes tratados con una laringectomía total. Las siguientes figuras 105 y 106 muestran las curvas de supervivencia específica de los pacientes tratados con una laringectomía total en función del tipo de cirugía realizado (laringectomía total simple versus ampliada) y la indicación de la cirugía (tratamiento inicial versus rescate).

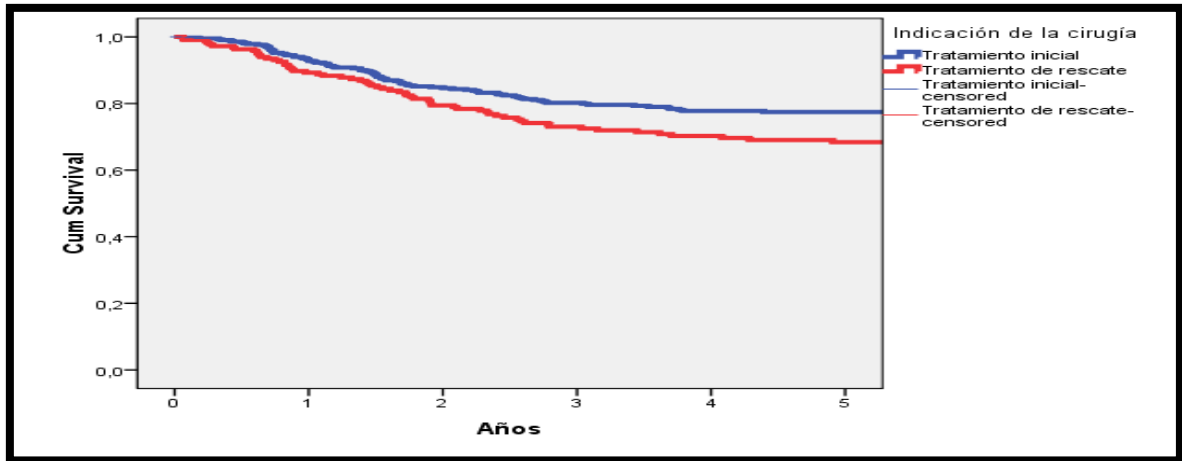


Figura 105. Supervivencia específica para los pacientes tratados con una laringectomía total simple ( $p=0.029$ ).

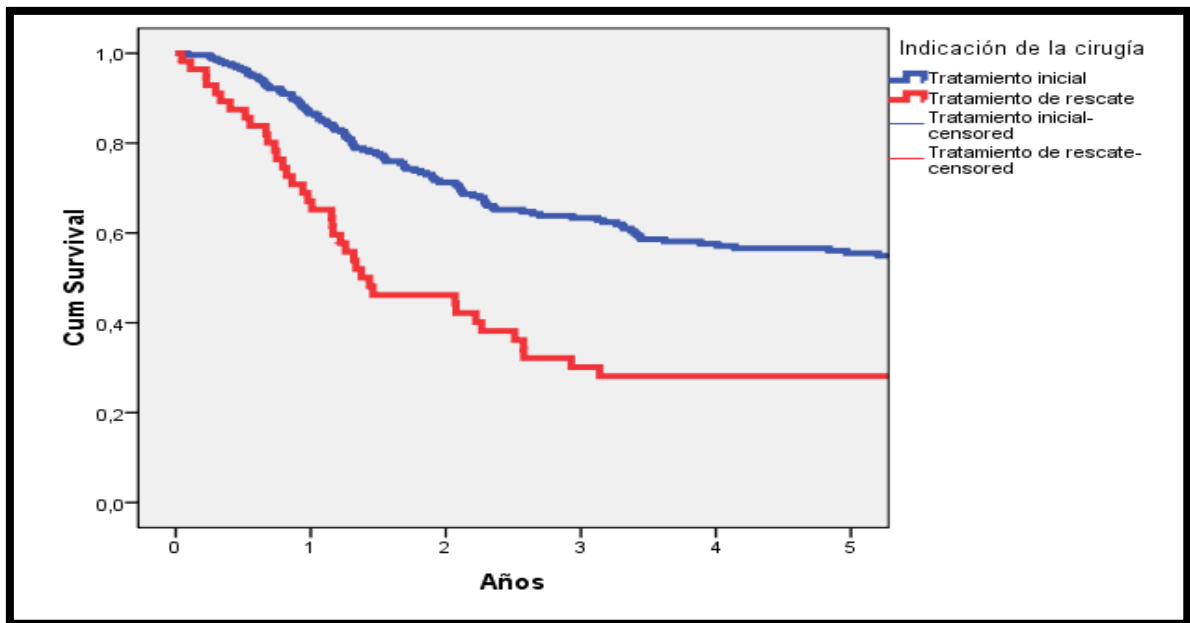


Figura 106. Supervivencia específica para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada ( $p=0.0001$ )

La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial fue del 77.4% (IC 95%: 73,3-81,5%), y para los pacientes en los que la laringectomía fue un tratamiento de rescate fue del 69.0% (IC 95%: 62,5-75,5%). En el caso de las laringectomías totales ampliadas la supervivencia específica a los 5 años en el caso del tratamiento inicial fue de 55.5% (IC 95%; 49,0-62,0%), y en las cirugías de rescate del 28.1% (IC 95%: 15,8-40,4).

Se repitió el estudio multivariante, considerando en este caso como variable dependiente la supervivencia específica.



		HR	IC 95%	P
Localización	Glottis	1		
	Supraglottis	1.26	0.93-1.72	0.132
	Hipofaringe	1.21	0.80-1.82	0.361
	Orofaringe	1.51	0.86-2.64	0.147
Márgenes	Negativos	1		
	Cercanos	1.95	1.21-3.15	0.006
	Positivos	2.92	2.14-399	0.0001
pT	pT1-2	1		
	pT3	1.23	0.87-1.74	0.235
	pT4	1.81	1.28-2.55	0.001
pN	pN0	0		
	pN+	3.40	2.60-4.45	0.0001
Cirugía	LT simple	1		
	LT ampliada	1.53	1.13-2.08	0.006
Indicación	Trat inicial	1		
	Rescate	1.78	1.29-2.46	0.0001
Trat adyuvante	No	1		
	RT	0.60	0.44-0.82	0.002
	QT-RT	0.69	0.40-1.19	0.188

Tabla 39. Estudio multivariante. Variable dependiente: supervivencia específica.

De acuerdo con los resultados de este estudio multivariante, las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia específica fueron: la afectación ganglionar (pN+), la presencia de márgenes positivos o cercanos en la pieza de resección, la modalidad de laringectomía total (LT ampliada), la indicación de la laringectomía (LT rescate), la realización de tratamiento adyuvante (RT) y la categoría de extensión local del tumor (pT4). Sin embargo, la localización del tumor no resultó ser una variable con significación estadística relacionada con la supervivencia específica.

#### 4.9 VARIACIONES EN EL CONTROL LOCAL DE LA ENFERMEDAD A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO

La totalidad de las cirugías incluidas en el presente estudio se realizaron a lo largo de un periodo de 30 años. Se analizó la existencia de modificaciones en el control local de la enfermedad durante el periodo de estudio. Se consideraron las tres décadas. Las siguientes tablas (40, 41 y 42) muestran la distribución de las diferentes modalidades de laringectomías (simple o ampliadas) en función de la indicación (primaria, rescate o total) y por periodos del estudio.

Laringectomías iniciales		Periodo de tratamiento			Total
		1985-1995	1996-2005	2006-2015	
Tipo de Laringectomía Total	LT simple	241 62,6% 55,8%	112 61,5% 25,9%	79 63,7% 18,3%	432 62,5% 100%
	LT + faringectomía parcial	94 24,4% 60,7%	32 17,6% 20,6%	29 23,4% 18,7%	155 22,4% 100%
	LT + faringectomía total	16 4,2% 36,4%	24 13,2% 54,5%	4 3,2% 9,1%	44 6,4% 100%
	LT + glosectomía	29 7,5% 59,2%	10 5,5% 20,4%	10 8,1% 20,4%	49 7,1% 100%
	LT cuadrada	5 1,3% 45,5%	4 2,2% 36,4%	2 1,6% 18,1%	11 1,6% 100%
Total		385 100% 55,7%	182 100% 26,4%	124 100% 17,8%	691 100% 100%

Tabla 40. Distribución de las LT primarias según periodo del estudio

Laringectomías rescate		Periodo de tratamiento			Total
		1985-1995	1996-2005	2006-2015	
Tipo de Laringectomía Total	LT simple	86 81,8% 40%,0%	85 78,0% 39,5%	44 75,9% 20,5%	215 79,0% 100%
	LT + faringectomía parcial	11 10,5% 34,4%	13 11,8% 40,6%	8 13,8% 25,0%	32 11,8% 100%
	LT + faringectomía total	4 3,8% 57,1%	3 2,8% 42,9%	0 0,0% 0,0%	7 2,6% 100%
	LT + glosectomía	3 2,9% 25%	5 4,6% 41,7%	4 6,9% 33,3%	12 4,4% 100%
	LT cuadrada	1 1,0% 16,7%	3 2,8% 50%	2 3,4% 33,3%	6 2,2% 100%
Total		105 100% 38,6%	109 100% 40,1%	58 100% 21,3%	272 100% 100%

Tabla 41. Distribución de las LT rescate según periodo del estudio

Laringectomías totales		Periodo de tratamiento			Total
		1985-1995	1996-2005	2006-2015	
Tipo de Laringectomía Total	LT simple	327 66,7% 50,5%	197 67,7% 30,5%	123 67,6% 19,0%	647 67,2% 100%
	LT + faringectomía parcial	105 21,4% 56,1%	45 15,6% 24,1%	37 20,3% 19,8%	187 19,4% 100%
	LT + faringectomía total	20 4,1% 39,2%	27 92,7% 52,9%	4 2,2% 7,9%	51 5,3% 100%
	LT + glosectomía	32 6,6% 52,5%	15 5,1% 24,6%	14 7,7% 22,9%	61 6,3% 100%
	LT cuadrada	6 1,2% 35,3%	7 2,4% 41,2%	4 2,2% 23,5%	17 1,8% 100%
Total		490 100% 50,9%	291 100% 30,2%	182 100% 18,9%	963 100% 100%

Tabla 42. Distribución del total de LT según periodo del estudio

Las siguientes figuras (107,108,109,110) muestran las curvas de supervivencia libre de recidiva local para los diferentes tipos de cirugía en función de la década en la que se llevó a cabo el tratamiento.

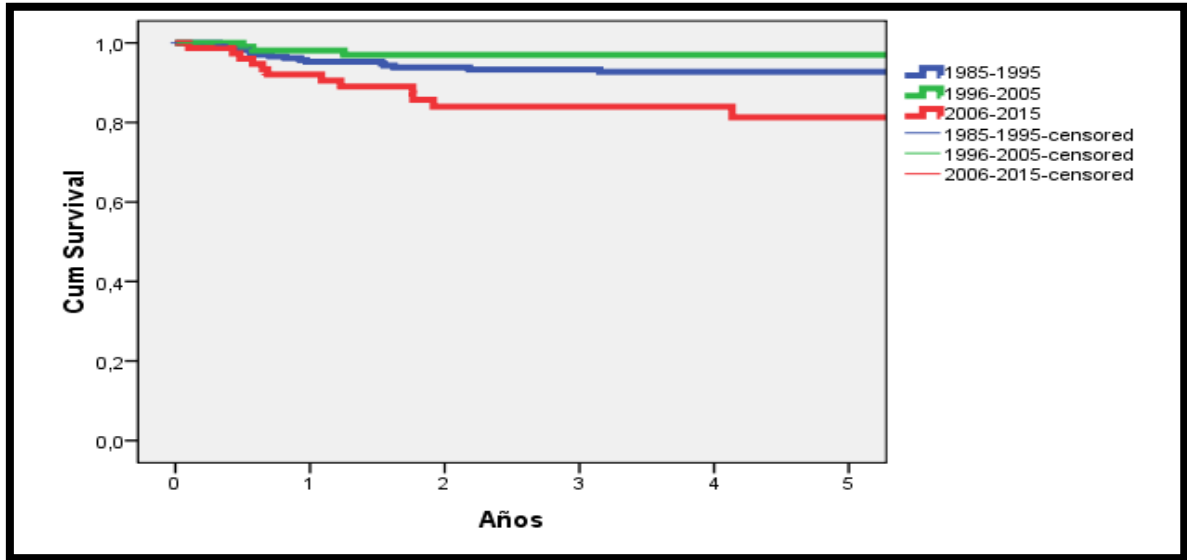


Figura 107. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial (P=0.002)

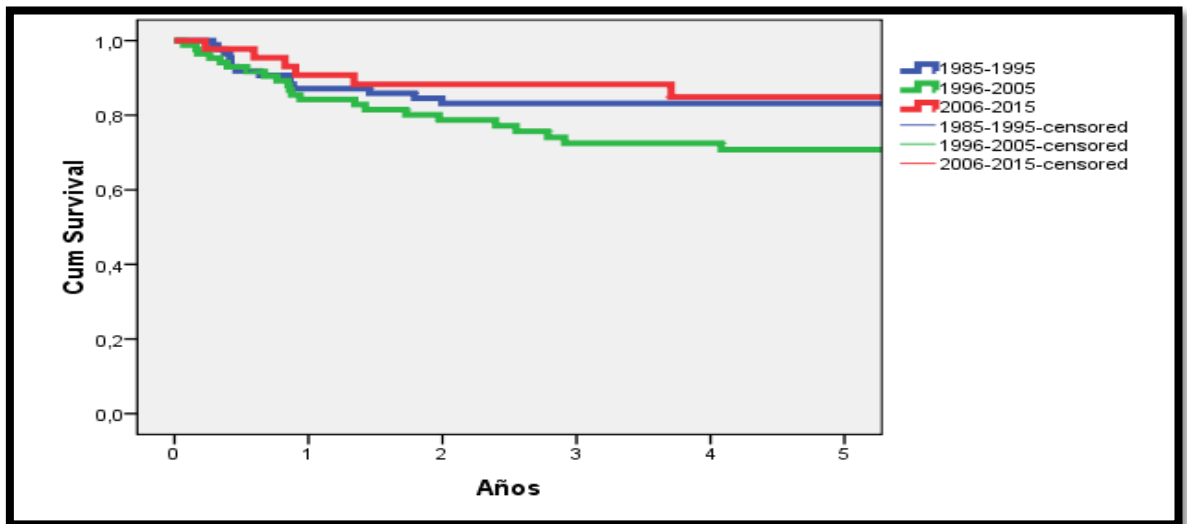


Figura 108. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento de rescate (P=0.138)

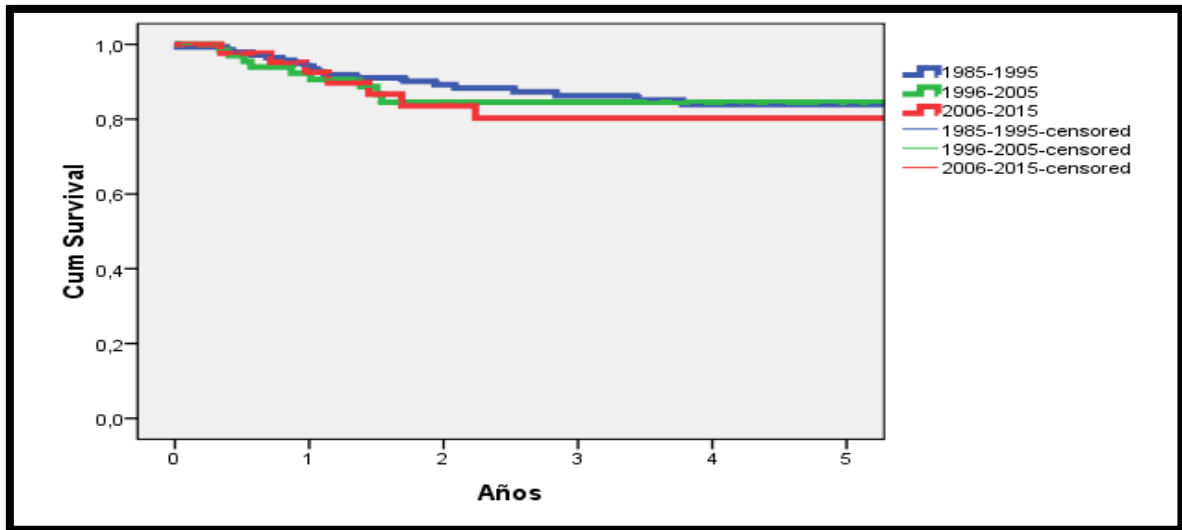


Figura 109. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento inicial (P=0.800)

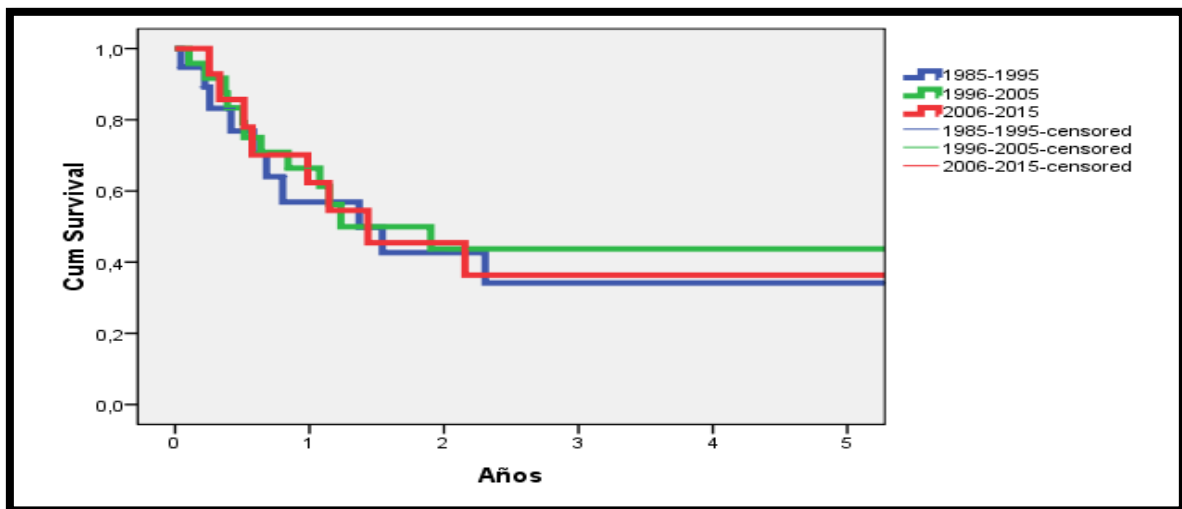


Figura 110. Supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento de rescate (P=0.906)

Sólo aparecieron diferencias en el control local en el caso de los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial, para los cuales los pacientes intervenidos durante la última década contaron con un peor control local de la enfermedad.

Se evaluó la categoría de extensión local de la enfermedad para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial en función del periodo de tratamiento, y pudo observarse cómo los pacientes tratados a lo largo de la última década contaban con un incremento en el porcentaje de casos pT4, lo

que podría justificar el empeoramiento en la supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados durante dicho periodo.

		Periodo de estudio			Total
		1985-1995	1996-2005	2006-2015	
	pT1-2	73 30,3%	15 13,4%	7 8,9%	95 22,0%
	pT3	103 42,7%	54 48,2%	37 46,8%	194 44,9%
	pT4	65 27,0%	43 38,4%	35 44,3%	143 33,1%
<b>Total</b>		241 100,0%	112 100,0%	79 100,0%	432 100,0%

Tabla 43. Distribución del tamaño tumoral por estudio anatomopatológico postIQ

#### 4.10 COMPARACIÓN DE LA DURACIÓN DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS

La base de datos incluyó información de la duración de los ingresos hospitalarios de las cirugías realizadas a partir del año 1997.

La duración del ingreso hospitalario puede ser considerada como una medida indirecta de la complejidad de la cirugía. Las siguientes figuras (111,112) muestran la distribución de los periodos de ingreso correspondientes a las laringectomías en función del tipo de cirugía realizado (laringectomía total simple versus ampliada) y la indicación del tratamiento quirúrgico (tratamiento inicial versus rescate).

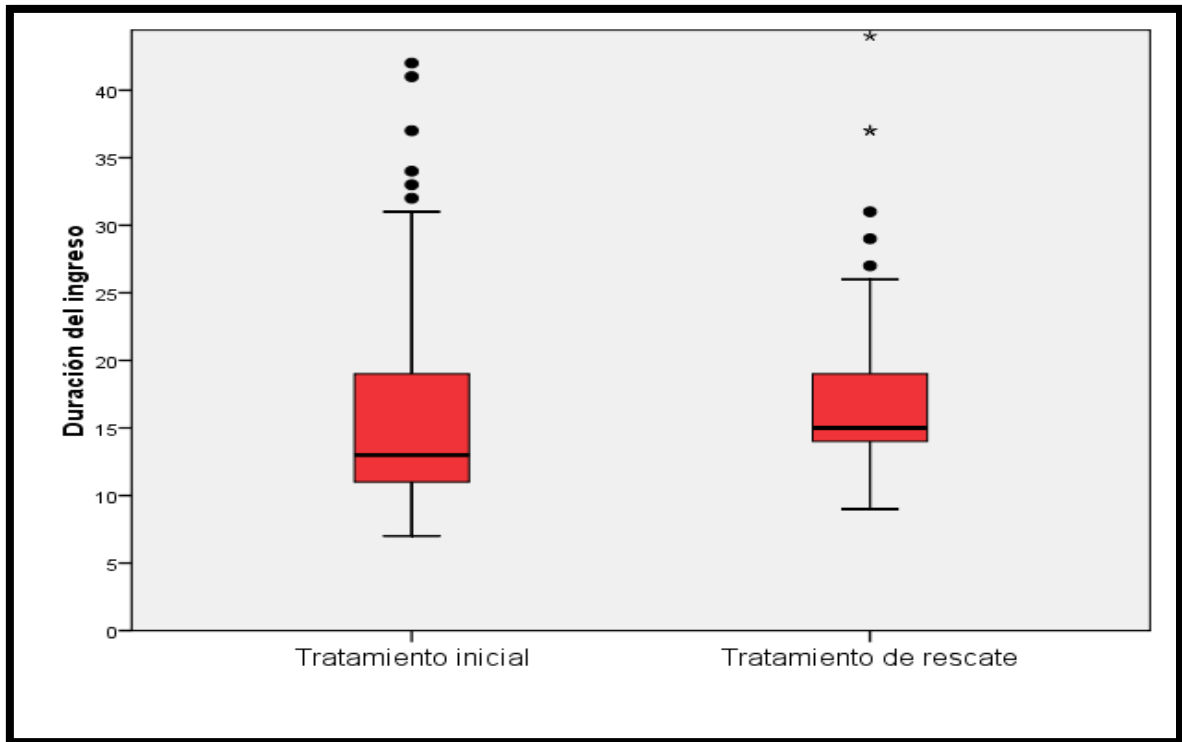


Figura 111. Duración de ingreso hospitalario para las laringectomías totales simples ( $p=0.007$ ).

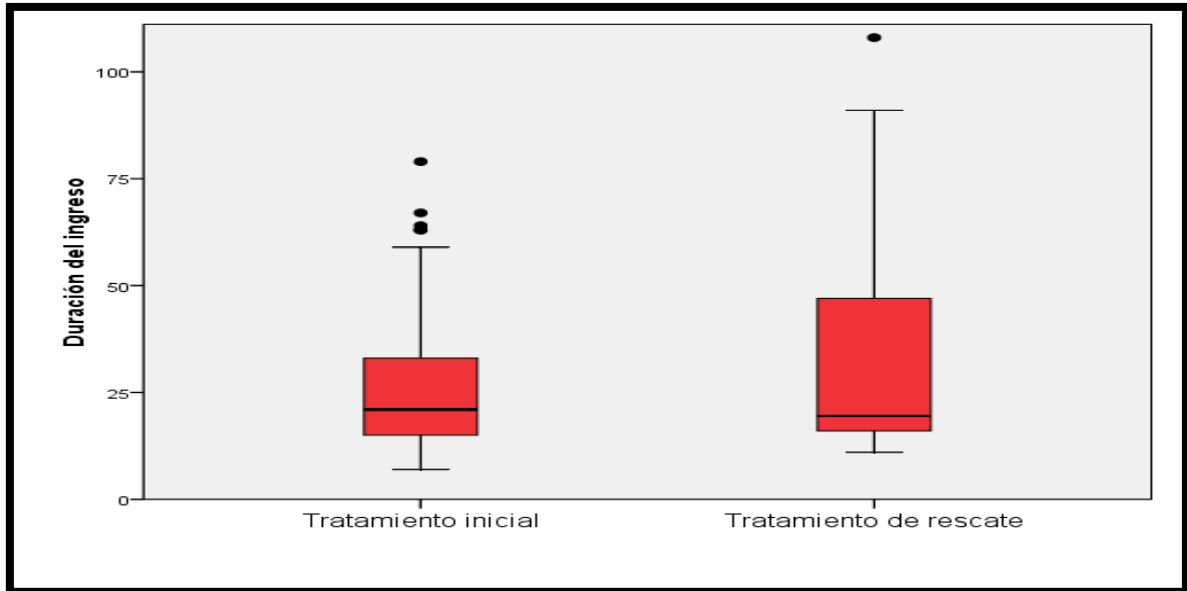


Figura 112. Duración de ingreso hospitalario para las laringectomías totales ampliadas ( $p=0.011$ ).

La tabla 44 muestra las medias, desviación estándar y medianas de los periodos de ingreso correspondientes a los diferentes tipos de cirugía realizados.

	Media	Dv. estándar	Mediana
LT simple / tratamiento inicial	17.6	12.2	13
LT simple / rescate	22.7	18.6	15
LT ampliada / tratamiento inicial	26.1	15.2	21
LT ampliada / rescate	38.1	40.0	19.5

Tabla 44. Estancia hospitalaria según tipo de procedimiento quirúrgico y periodo del estudio

Como conclusión del análisis de dichos datos, los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial de la enfermedad contaron con unos periodos de ingreso inferiores que los tratados con una cirugía de rescate ( $P=0.007$ ). Igualmente, los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento inicial tuvieron unos periodos de ingreso inferiores que aquellos pacientes en los que el procedimiento se empleó como técnica de rescate ( $P=0.011$ ).

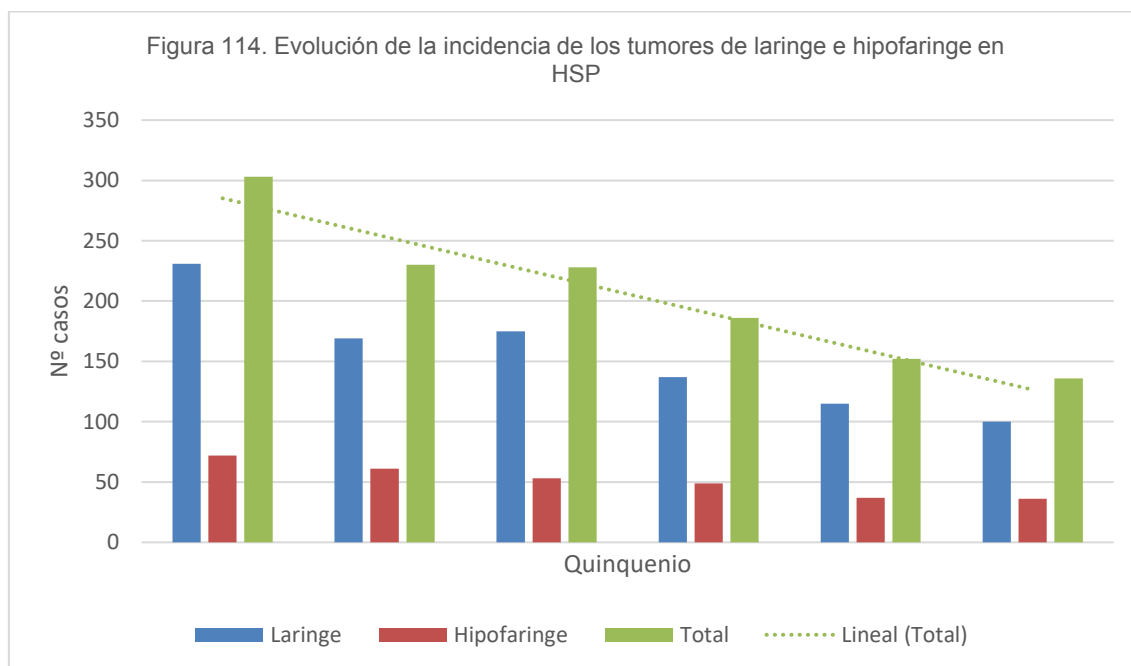


## 5.DISCUSIÓN

## 5.1 CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS

España es uno de los países occidentales con una de las tasas de incidencia de carcinoma de la vía aerodigestiva superior más elevadas probablemente ocasionada por el elevado consumo de tóxicos en nuestra población como son el tabaco y el alcohol. De todas maneras, en las últimas décadas y gracias a las campañas promovidas por las autoridades sanitarias para la reducción del consumo de tabaco, se ha observado un descenso en la incidencia de estos tumores como así lo reflejan en sus estudios diferentes autores <sup>8,12,13</sup>.

Esta reducción en la incidencia del cáncer de laringe e hipofaringe también se identifica en la exposición de este trabajo (fig.114), aunque esta observación debe tener en consideración que las cifras proceden de una base de datos hospitalaria y no poblacional<sup>a</sup>.



Por otro lado, los tumores de faringe y laringe siguen siendo tumores predominantes en el sexo masculino, aunque con una tendencia no estadísticamente significativa a aumentar en las mujeres, fenómeno explicado por la más tardía incorporación de la mujer al consumo de tabaco. Probablemente, en

<sup>a</sup> Tabla 6 del apartado de 4.1 Resultados

las próximas décadas el escenario será diferente y tendremos una distribución más equitativa entre ambos sexos.

En un estudio reciente en el que se analizaron los cambios en las características epidemiológicas de los pacientes con un CECC tratados en nuestro centro a lo largo de los últimos 30 años además de, esta disminución en la incidencia de aparición de tumores y el incremento en el porcentaje de pacientes del sexo femenino, se pudo observar una tendencia hacia el incremento en la edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico, así como en el porcentaje de pacientes diagnosticados con tumores en estadio inicial <sup>97</sup>.

Al analizar de forma específica si este incremento en la edad aparecía también en aquellos pacientes tratados con una laringectomía total, pudimos comprobar que la edad media de los pacientes se incrementó de forma significativa a lo largo del periodo de estudio, pasando de los 60.4 años para los pacientes tratados durante el periodo 1985-1995, a los 62.1 años en los tratados durante los años 1996-2005, y alcanzando los 65.1 años en los del periodo 2006-2015 ( $P < 0.0001$ ).

A lo largo de las últimas décadas se ha venido incrementando la esperanza de vida de la población española. Según datos del INE, la esperanza de vida al nacimiento de los hombres ha pasado de 74,4 años en 1994 a 80,4 años en 2016, y el de las mujeres, de 81,6 años en 1994 a 85,9 años en 2016 <sup>98</sup>. Teniendo en cuenta el hecho de que la probabilidad de aparición de tumores se incrementa a medida que aumenta la edad, se puede considerar que el aumento progresivo en la edad media de nuestros pacientes sería en gran medida un reflejo de esta tendencia hacia la mayor longevidad de la población.

## **5.2 EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS DE LOS TUMORES DE LARINGE E HIPOFARINGE**

Actualmente en el tratamiento del cáncer de laringe e hipofaringe podemos diferenciar dos grandes líneas estratégicas: los protocolos quirúrgicos y los protocolos no quirúrgicos. En fases precoces de la enfermedad los protocolos de tratamiento están claramente definidos y reconocidos en la literatura. El objetivo del tratamiento en los tumores iniciales (cT1, cT2 y algunos cT3 en función de la localización del tumor), es conseguir el control de la enfermedad con una preservación de la función laríngea. Esto se puede conseguir tanto con un tratamiento basado en la radioterapia como con técnicas de cirugía parcial<sup>99</sup>. Las técnicas de abordaje transoral con láser y las posibilidades que ofrece la cirugía robótica permiten una preservación de la laringe con una funcionalidad altamente aceptable en la mayoría de las ocasiones.

Sin embargo, no ocurre lo mismo en el manejo terapéutico de los tumores localmente más avanzados de laringe e hipofaringe (cT3 y cT4). Cuál es el tratamiento de elección para este grupo de pacientes, candidatos a priori a una laringectomía total, sigue generando controversia en la literatura, y éste, en parte, es el motivo del presente estudio. Variables como la localización y sublocalización anatómica, el estadiaje de la enfermedad, la edad, la existencia de comorbilidad, la experiencia de los profesionales y las preferencias de los pacientes hacen que el proceso de decisión terapéutica sea complejo.

Durante gran parte del siglo XX el tratamiento por excelencia de los tumores avanzados de laringe e hipofaringe fue el abordaje quirúrgico, especialmente la laringectomía total. La laringectomía total demostraba unos buenos resultados oncológicos en cuanto a supervivencia, pero comportando la pérdida de la voz laríngea y la necesidad de un estoma traqueal permanente, lo que supone una limitación en la calidad de vida de estas personas. Estas secuelas originan cambios personales y sociolaborales con un importante deterioro en la calidad de vida percibida por paciente y familia. Por todo esto, los profesionales, movidos por la baja satisfacción en la calidad de vida expresada por los pacientes laringectomizados, empezaron a cuestionarse otras posibilidades terapéuticas que permitieran una preservación del órgano y, por tanto, de su función.

La publicación del estudio de los veteranos en 1991 así como el ensayo EORTC liderado por Lefebvre <sup>20,21</sup> supusieron un punto de inflexión en el manejo de estos pacientes, dando entrada en el organigrama terapéutico a los protocolos de preservación de órgano como tratamientos de primera línea.

La conclusión alcanzada por estos estudios fue que el tratamiento conservador con radioterapia, en aquellos pacientes con una respuesta adecuada al tratamiento con quimioterapia de inducción, conseguía la posibilidad de preservar el órgano y la función laríngea en un porcentaje significativo de pacientes sin deteriorar la supervivencia conseguida con la laringectomía total y radioterapia postoperatoria que era el tratamiento convencional hasta entonces.

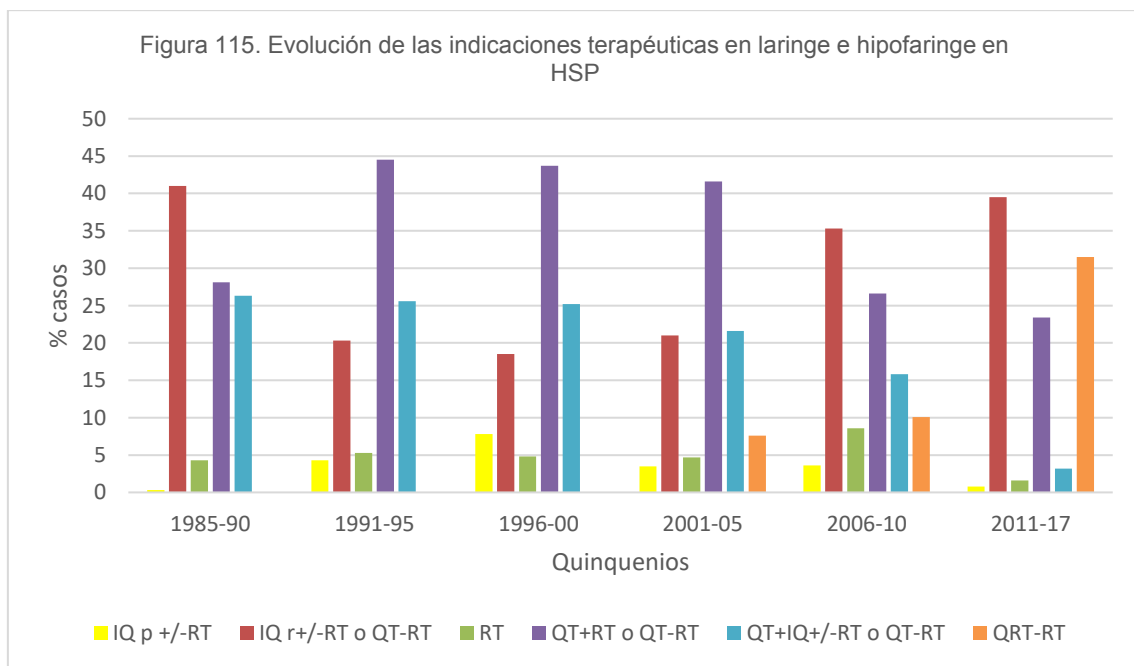
Posteriormente, en los inicios del siglo XXI, a partir del análisis de los resultados de estudios que comparaban el tratamiento de radioterapia con el del quimio-radioterapia concomitante<sup>26,100</sup>, se estableció como tratamiento de elección no quirúrgico para los pacientes con CECC en estadios avanzados el tratamiento con quimio-radioterapia, si bien, también se aceptaba el papel de la quimioterapia de inducción basada en platino en el manejo de los pacientes con tumores avanzados de la laringe en un contexto de preservación funcional. En este sentido, un ensayo clínico que contó con una gran trascendencia fue el desarrollado por Forastiere y cols (28), que posicionó el tratamiento de quimio-radioterapia como el de elección en pacientes con tumores avanzados de laringe. Las conclusiones iniciales alcanzadas en cuanto a los mejores resultados obtenidos por la quimio-radioterapia frente a los tratamientos de quimioterapia de inducción en relación a la preservación funcional y la supervivencia global fueron posteriormente matizadas en estudios de actualización (29).

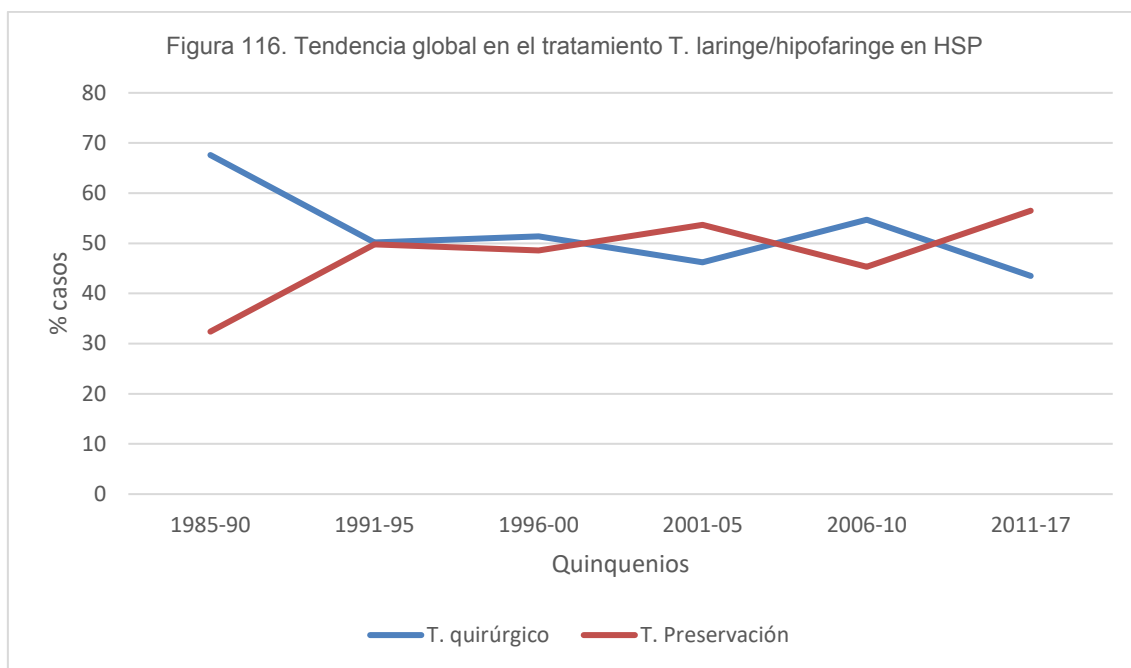
Finalmente, a partir de la publicación de los resultados del estudio TREMLIN (38), se incorporó a los protocolos de preservación el tratamiento con bio-radioterapia (radioterapia combinada con cetuximab) como una alternativa al tratamiento con quimio-radioterapia basada en el uso de platinos.

En este contexto, la influencia de estos estudios se reflejó en un cambio en las indicaciones terapéuticas seguidas en el servicio de ORL del Hospital de Sant Pau. En relación a los pacientes con carcinomas avanzados de la laringe se

podieron observar tres etapas en función de los tipos de tratamiento realizados: un periodo inicial entre los años 1985-1994 en el predominaron los tratamientos quirúrgicos, un segundo periodo entre 1991-2005 en el que el tratamiento predominante incluyó el uso de quimioterapia de inducción, y una tercera etapa entre 2006-2017 en el que se produjo un cambio en los protocolos de tratamiento conservador, sustituyéndose el tratamiento de quimioterapia de inducción por un tratamiento de quimio-radioterapia.

Las siguientes figuras (115,116) muestran la distribución de los tratamientos a lo largo del tiempo de los pacientes tratados en nuestro centro, pudiéndose observar como a partir del año 1990 existió una paridad entre el global de pacientes tratados de forma quirúrgica y no quirúrgica, con una tendencia a la disminución en el uso de la cirugía a lo largo de las etapas finales del periodo estudiado.





Estas modificaciones en los patrones de tratamiento, con una disminución en el porcentaje de pacientes con tumores avanzados de laringe o hipofaringe tratados con una laringectomía como tratamiento quirúrgico inicial, han sido también observadas por otros autores<sup>38,39,44,46,47,50</sup>. De este modo, los protocolos de preservación de la función laríngea basados en el tratamiento con quimioterapia de inducción, quimio-radioterapia o bio-radioterapia se han ido generalizando.

Tang y cols<sup>101</sup> han publicado recientemente un meta-análisis en el que se analizan los resultados correspondientes a estudios en los que se incluyen pacientes con tumores de laringe localmente avanzados T3-T4 y que comparan los resultados obtenidos con un tratamiento quirúrgico consistente en una laringectomía total versus los resultados de los protocolos no quirúrgicos. Quince estudios cumplieron con los criterios de selección, incluyendo 6288 pacientes (2696 pacientes a los que se les realizó una laringectomía primaria y 3592 pacientes a los que se les realizó una terapia primaria de preservación de órgano no quirúrgica). Apareció una diferencia significativa entre los grupos con respecto a la supervivencia global a favor del grupo de pacientes tratados de forma quirúrgica (HR 0,71; IC 95%: 0,57-0,89, p = 0,003) (fig.113).

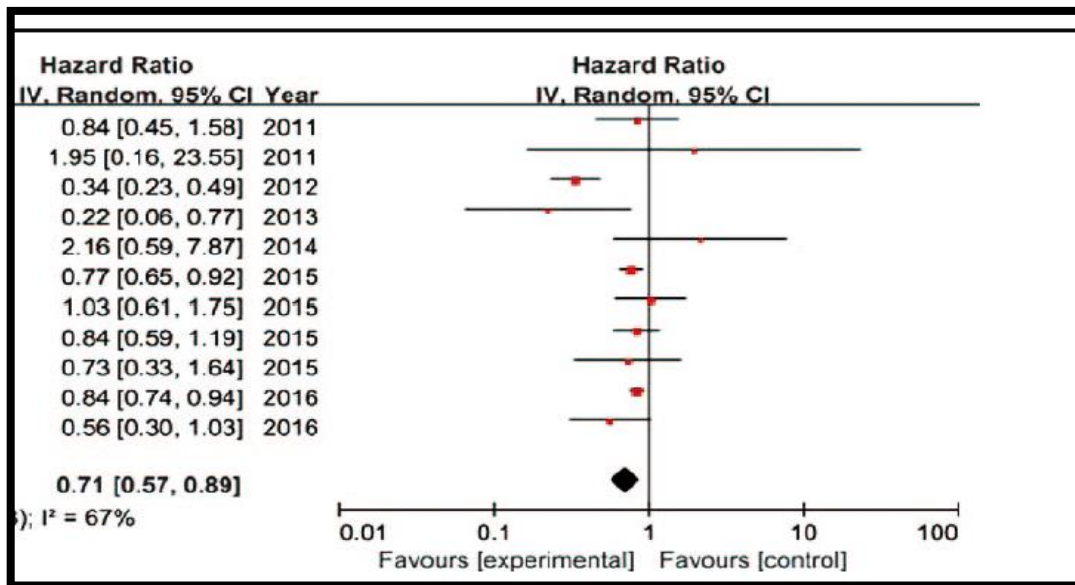


Figura 113. Forest-plot correspondiente al meta-análisis de Tang. Peor supervivencia en T3 laringe con protocolo de preservación.

Sin embargo, un análisis de subgrupos encontró que la supervivencia global no fue significativamente peor en los pacientes con cáncer de laringe T3 que recibieron un tratamiento primario de preservación en comparación con los pacientes que se sometieron a una laringectomía (HR 0,96; IC 95%: 0,45-2,03, p = 0,91).

Cuatro estudios reportaron la cifra de supervivencia específica. Según los resultados del meta-análisis, los pacientes tratados con una laringectomía contaron con una supervivencia específica mejor (HR 0,47; IC 95%: 0,25-0,88, p = 0,02) que los pacientes tratados con una preservación de órgano no quirúrgica (fig.114).

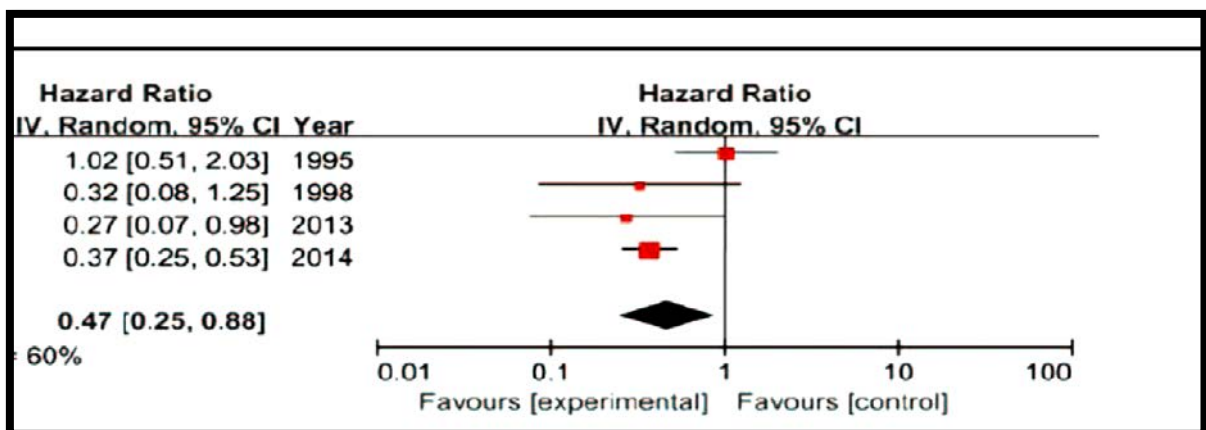


Figura 114. Forest-plot correspondiente al meta-análisis de Tang. Mejor supervivencia específica en grupo quirúrgico.



Recientemente, y a partir de los resultados conseguidos en el presente estudio, publicamos los resultados obtenidos al analizar los cambios en los tratamientos en los pacientes con carcinomas localmente avanzados de laringe (anexo2) en nuestro centro a lo largo de los últimos 30 años, incluyendo a los pacientes tratados durante el periodo 1985-2014<sup>102</sup>. Tal como ha quedado establecido, el principal hallazgo fue la disminución progresiva en el uso de la cirugía como primera modalidad de tratamiento en el paciente con cáncer laríngeo localmente avanzado

Como resultado de la implementación de las estrategias de preservación de órgano, el porcentaje de pacientes sometidos a cirugía como la modalidad de tratamiento inicial disminuyó progresivamente, pasando del 62.5% en el período inicial (1985–1994) al 50.5% en el último período (2005–2014). Sin embargo, esta modificación en el uso de la cirugía como tratamiento inicial no afectó de manera uniforme a todos los pacientes. Mientras que los casos quirúrgicos para tumores T3 disminuyeron de 63.5% en el período inicial a 42.6% en el último período, se observó una tendencia inversa para los tumores T4. Las indicaciones quirúrgicas para los tumores T4 crecieron del 58.8% en el período inicial al 80.5% en el último período.

### **5.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

Tradicionalmente, la evaluación de los resultados terapéuticos ha consistido en el análisis de la supervivencia obtenida sin tener en consideración aspectos de carácter más cualitativo. En la sociedad actual, el concepto de calidad de vida comienza a posicionarse por delante de la supervivencia o “cantidad de vida”. Además, el fácil y rápido acceso a la información (con el riesgo de desinformación) que ofrecen las nuevas tecnologías promueven un cambio de paradigma. El nuevo escenario sitúa a los profesionales a trabajar de forma multi y transdisciplinar y hace necesaria una participación más activa del individuo en su proceso de enfermedad empoderándolo en la toma de decisiones compartidas. Por tanto, aspectos como las preferencias individuales, el impacto sobre la calidad de vida, e incluso el coste del tratamiento (aspecto importante en la sostenibilidad

del sistema nacional de salud) son otros parámetros a tener en consideración en el análisis de los resultados.

En esta línea, hay diferentes estudios en los que se analiza de forma teórica el intercambio entre supervivencia y posibilidad de preservar la laringe, es decir, el sacrificio de supervivencia con tal de evitar la laringectomía total. Se concluye que una mayoría de la población estaría dispuesta a aceptar una reducción en la posibilidad de curación a expensas de tener la opción de preservar la función laríngea (14,15).

Está ampliamente estudiado que variables como el tamaño tumoral, la presencia de enfermedad regional y la localización del tumor influyen de manera directa en el pronóstico de la enfermedad. Pero estas mismas variables generan controversia en cuanto a la elección de la modalidad terapéutica inicial. Los avances en la investigación traslacional y la experiencia acumulada por los clínicos favorecen que el camino del tratamiento del cáncer sufra cambios continuamente

Por otra parte, ha ganado importancia el concepto de que el objetivo no debe ser el conseguir la preservación de un órgano, si no la preservación de la función ejercida por dicho órgano. Este hecho es especialmente relevante en un órgano con funciones diversas como es la laringe, que debe conservar su capacidad de protección de la vía respiratoria, mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea y su función fonatoria. Para ello se requiere, además de una conservación de los elementos anatómicos estructurales, una preservación de la funcionalidad de los mismos. Se han elaborado documentos de consenso a partir de la opinión de expertos que han propuesto cuales deberían ser los objetivos a conseguir con los tratamientos de preservación. A partir de estos trabajos se ha elaborado el concepto de supervivencia libre de disfunción laringo-esofágica, que sería el objetivo del tratamiento conservador, definido como un resultado combinado que incluye como elementos definitorios la muerte, recidiva local, la realización de una laringectomía total o parcial, y la necesidad de traqueostomía o nutrición enteral más de dos años después de realizado el tratamiento <sup>21,103</sup>.

En consecuencia, se puede afirmar que los T3 tanto de laringe como de hipofaringe permiten un abanico más amplio de posibilidades terapéuticas conservadoras o quirúrgicas; mientras que la tendencia en los T4 en general en la última década es a ofrecer un procedimiento quirúrgico radical como tratamiento inicial. Por tanto, parece que la laringectomía total, casi olvidada como tratamiento de primera elección durante las últimas 2 décadas, recobra las primeras posiciones en los protocolos terapéuticos muy probablemente relacionado con unos mejores resultados en supervivencia.

Por otra parte, una proporción de pacientes que inician el tratamiento con técnicas conservadoras ya sea cirugía parcial o tratamientos con radioterapia o quimio-radioterapia, sufrirán una recidiva del tumor a nivel local. Ante estas situaciones, en la mayoría de las ocasiones la alternativa terapéutica más apropiada es la realización de una cirugía de rescate.

En todo paciente con una recidiva local de un carcinoma de laringe o hipofaringe tributario de una cirugía de rescate lo primero que se plantea es si dicha recidiva es tributaria de una cirugía parcial, ya sea a partir de un abordaje transoral o abierto. Casos seleccionados de pacientes con recidivas locales, habitualmente en pacientes con tumores iniciales, son tributarios de este tipo de tratamiento<sup>103,104</sup>. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones en las que se produce una recidiva local de un tumor localmente avanzado la única opción terapéutica pasa a ser una laringectomía total.

La laringectomía total como procedimiento de rescate ha ganado protagonismo de manera paralela a la generalización de los protocolos de preservación, tratándose del elemento terapéutico que permite que no se produzca un deterioro significativo en la supervivencia específica o en la supervivencia global de los pacientes incluidos en estos protocolos de preservación en relación con los resultados obtenidos con una cirugía radical como tratamiento inicial (80-94).

Recientemente realizamos una revisión de los resultados obtenidos con la laringectomía total como tratamiento de rescate<sup>105</sup> (anexo 2). De los 254 pacientes incluidos en este estudio con tumores iniciales localmente avanzados (cT3-4) y tratados de forma no quirúrgica, un 25.2% de los pacientes recidivaron

de forma exclusiva a nivel local. En ausencia de tratamiento de rescate, es previsible que una gran mayoría de estos pacientes hubiesen fallecido como consecuencia de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, la adición de la cirugía de rescate consiguió el control final de la enfermedad en un 55% del total de pacientes recidivados, colocando las cifras de supervivencia específica finales a un nivel similar al que obtienen los tratamientos quirúrgicos iniciales (fig.115).

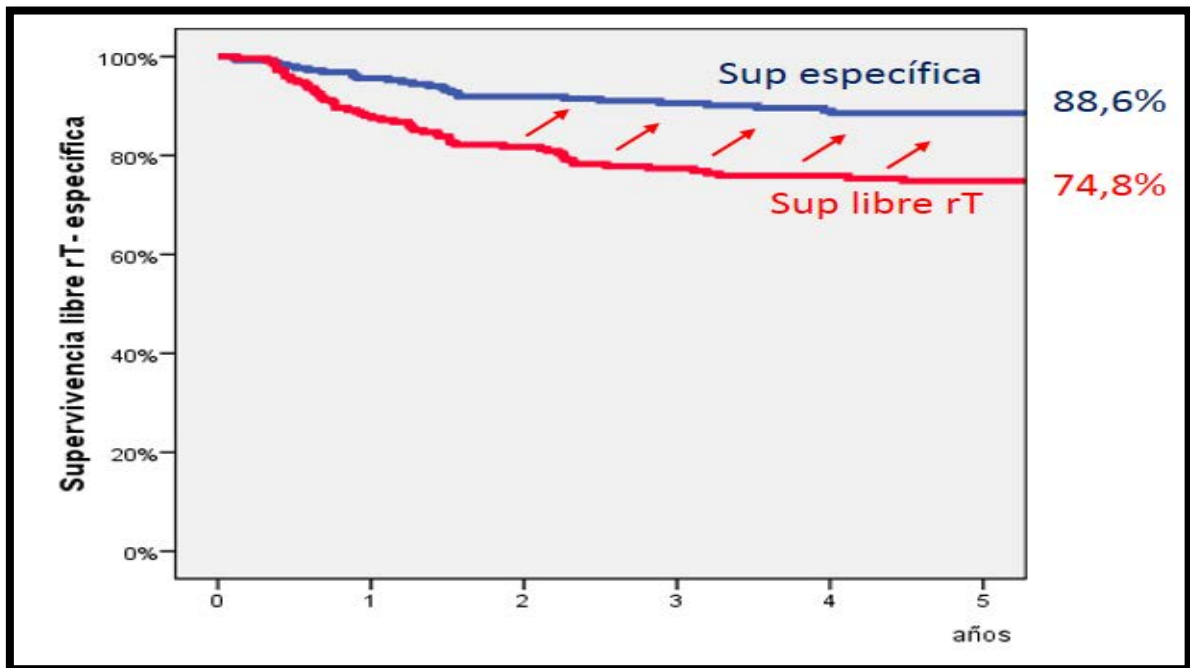


Figura 115. Supervivencia específica final en pacientes con recidiva local de la enfermedad tras tratamiento de rescate

La laringectomía de rescate aparece pues como el elemento que consigue sostener los niveles de supervivencia específica y global obtenidos por los tratamientos de preservación. Por tanto, en ausencia de las cirugías de rescate las tasas de supervivencia quedarían muy por debajo de las que se obtienen con los tratamientos quirúrgicos como opción terapéutica inicial.

## 5.4 SUPERVIVENCIA DE LOS TUMORES DE LARINGE EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO

De acuerdo con los resultados de este estudio, la supervivencia específica para los tumores de laringe mostró diferencias significativas en los diferentes periodos del estudio. Tal como se ha expuesto anteriormente, existieron diferencias en los tipos de tratamiento utilizados a lo largo del periodo de estudio. Al dividir a los pacientes en función de los protocolos de tratamiento más utilizados, se contemplaron tres etapas: una inicial (1985-1990) en la que predominaron los tratamientos quirúrgicos, una intermedia (1991-2005) con una proporción elevada de pacientes que iniciaron tratamiento con quimioterapia de inducción y una final (2006-2015) en la que se introdujo la quimio-radioterapia. Se pudo observar que la etapa en la que se consiguieron unos mejores resultados en cuanto a supervivencia específica fue durante el periodo 1991-2005, en el que el tratamiento de preservación se basó en el uso de la quimioterapia de inducción.

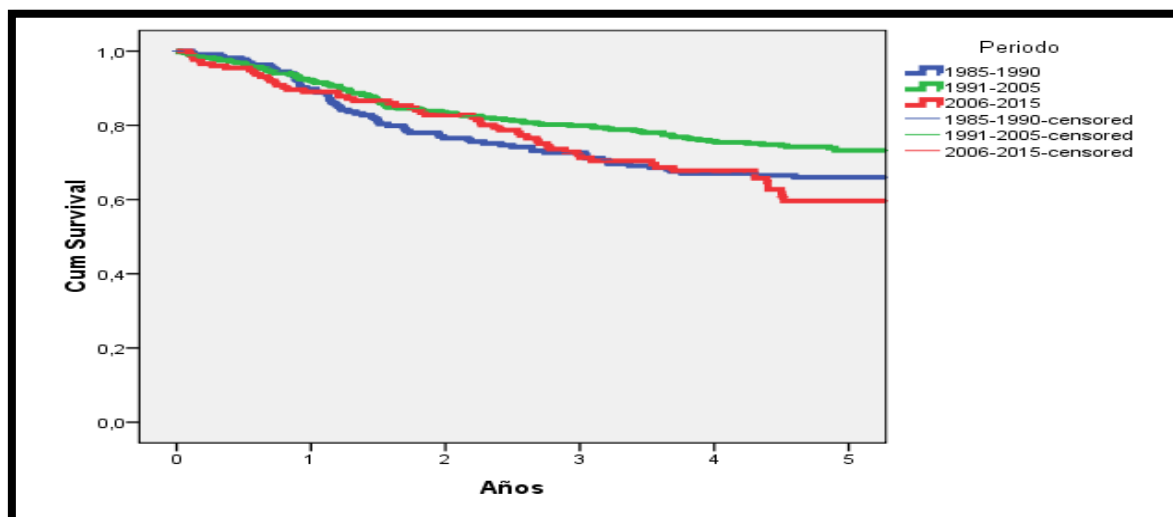


Figura 116. Supervivencia específica en función del periodo de tratamiento. ( $p=0,024$ )

Creemos que los cambios en los protocolos de tratamiento pueden ser responsables de esta disminución en la supervivencia específica evidenciada a lo largo de la última etapa del periodo de tratamiento analizado por dos razones: el

sesgo de selección de los pacientes quirúrgicos y el uso intensivo de quimio-radioterapia.

En el momento de plantear el protocolo terapéutico a los pacientes del estudio existió un sesgo en la atribución de tratamientos. Los pacientes con mal estado general, edad avanzada y con presencia de comorbilidades no fueron candidatos a tratamiento conservador. Tampoco se incluyeron en los protocolos de preservación a los pacientes con tumores más avanzados (T4). Y, por último, los pacientes que iniciaron un protocolo con quimioterapia de inducción pero que no consiguieron una reducción tumoral adecuada, tratándose de tumores biológicamente más agresivos y potencialmente de peor pronóstico, también quedaron excluidos del protocolo de preservación. Como consecuencia de todos estos factores, en la actualidad el grupo de candidatos a cirugía en nuestro centro incluye pacientes con peor pronóstico: pacientes con peor estado general, con tumores más avanzados y biológicamente más agresivos. A pesar de este sesgo negativo, resultó, en cuanto al control local de la enfermedad, que los pacientes con tumores T3 tratados inicialmente con laringectomía total lograran tasas de supervivencia específica similares a los tratados no quirúrgicamente, y significativamente mayores en el caso de los tumores T4. Por consiguiente, esto explicaría la peor supervivencia de los pacientes tratados en el último período del estudio por la disminución en el número de pacientes tratados de forma inicial con una laringectomía total.

La sustitución como estrategia de preservación del tratamiento de quimioterapia de inducción por un tratamiento con quimioradioterapia es el otro elemento diferencial relevante entre los periodos 1995-2004 y 2005-2014. La principal ventaja de la quimioterapia de inducción es la posibilidad de predecir la respuesta a la radioterapia. Los tumores con una buena respuesta a la quimioterapia de inducción se consideran buenos candidatos para la preservación, mientras que los tumores con reducción tumoral insuficiente o con progresión se tratan con cirugía agresiva y radiación posoperatoria. La preservación de órganos con quimio-radioterapia no permite este ajuste de la estrategia de tratamiento en función de la respuesta individual al tratamiento. Los tumores con una baja

sensibilidad a la radioterapia se tratan con la misma estrategia que aquellos con una alta sensibilidad. Esto puede explicar una mayor tasa de recurrencias locales.

La figura 117 muestra las curvas de supervivencia libres de recidiva local para los pacientes tratados con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (n=278) en relación con los pacientes tratados con quimiorradioterapia (n=39).

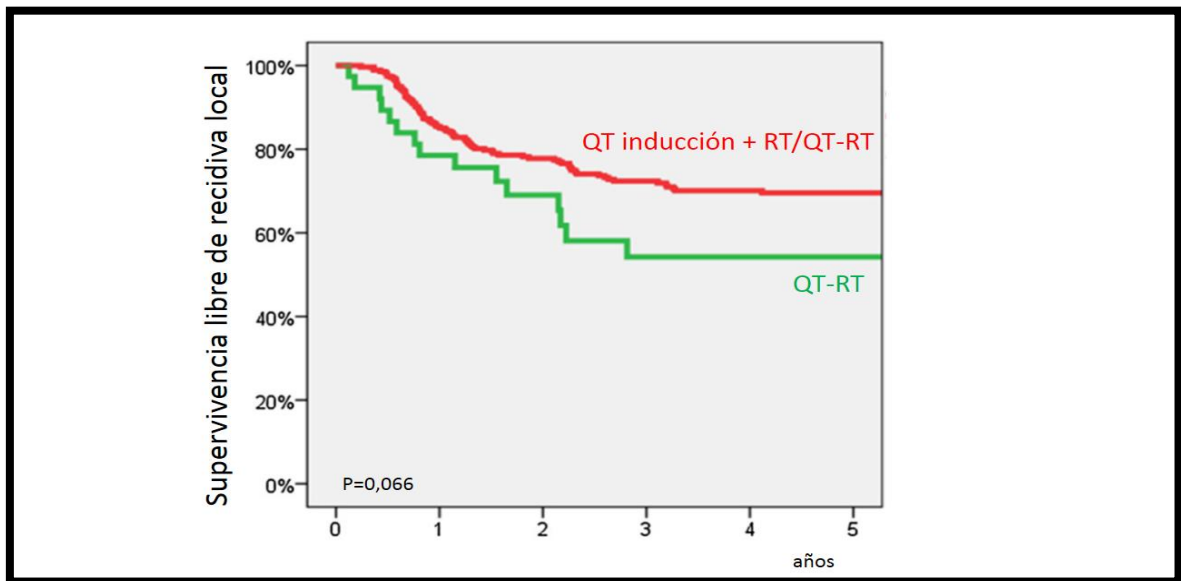


Figura 117. Supervivencia libre de recidiva local en función del tratamiento conservador (p=0.066)

Se puede apreciar cómo los pacientes tratados con quimioterapia de inducción y radioterapia tuvieron una tendencia manifiesta a contar con un mejor control local de la enfermedad (P=0.066). La modificación en la estrategia de preservación experimentada a lo largo de los últimos años con una sustitución de los tratamientos de inducción por la quimiorradioterapia es otro de los factores que podría justificar la caída en las cifras de supervivencia ajustada correspondientes al último periodo del estudio.

Otra apreciación resultante del estudio es que los pacientes tratados con algún tratamiento quirúrgico en el esquema terapéutico inicial contaban con una mejor supervivencia que el resto (Fig.118).

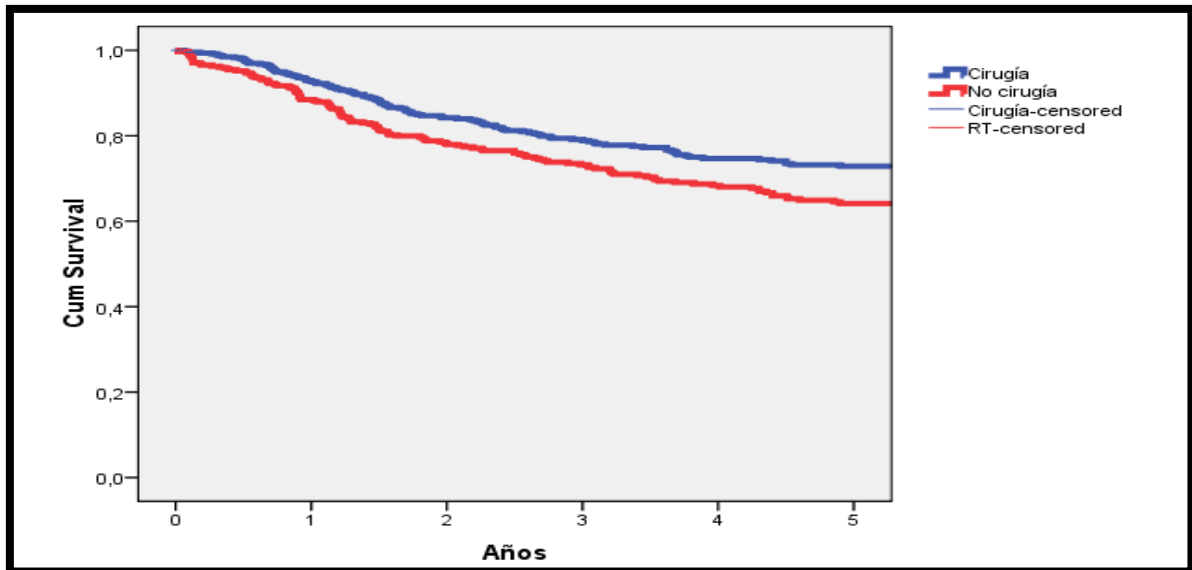


Figura 118. Supervivencia específica en función del protocolo terapéutico. (p=0.009)

En esta línea, Hoffman <sup>106</sup> en un estudio longitudinal realizado a partir de la NCDB entre los años 1985-2001 con una inclusión de 158.426 casos concluyó que la supervivencia del cáncer de laringe ha sufrido un empeoramiento a lo largo de las últimas décadas posiblemente condicionado por los cambios en los protocolos terapéuticos, con un incremento progresivo de los pacientes incluidos en protocolos de preservación. La supervivencia a los 5 años en la década de los 80 fue superior (68,1%) a la obtenida en la década de los 90 (64,7%), coincidiendo con un aumento de los protocolos no quirúrgicos (fig.119,120).



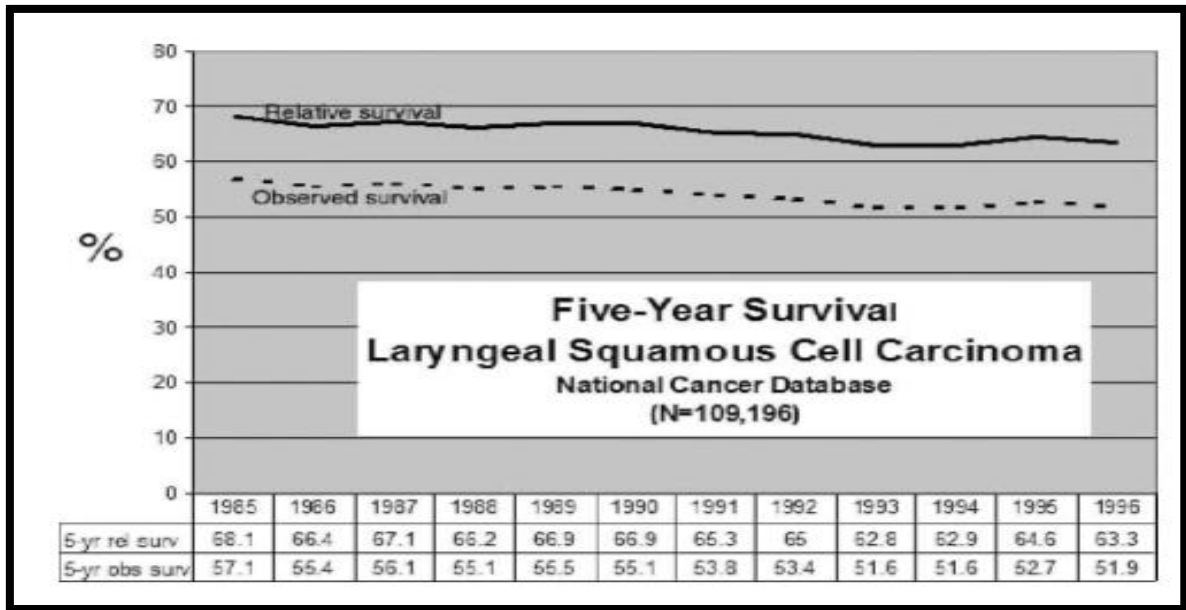


Figura 119.. Evolución de la supervivencia desde 1985 hasta 1996 según NCDB. Hoffman

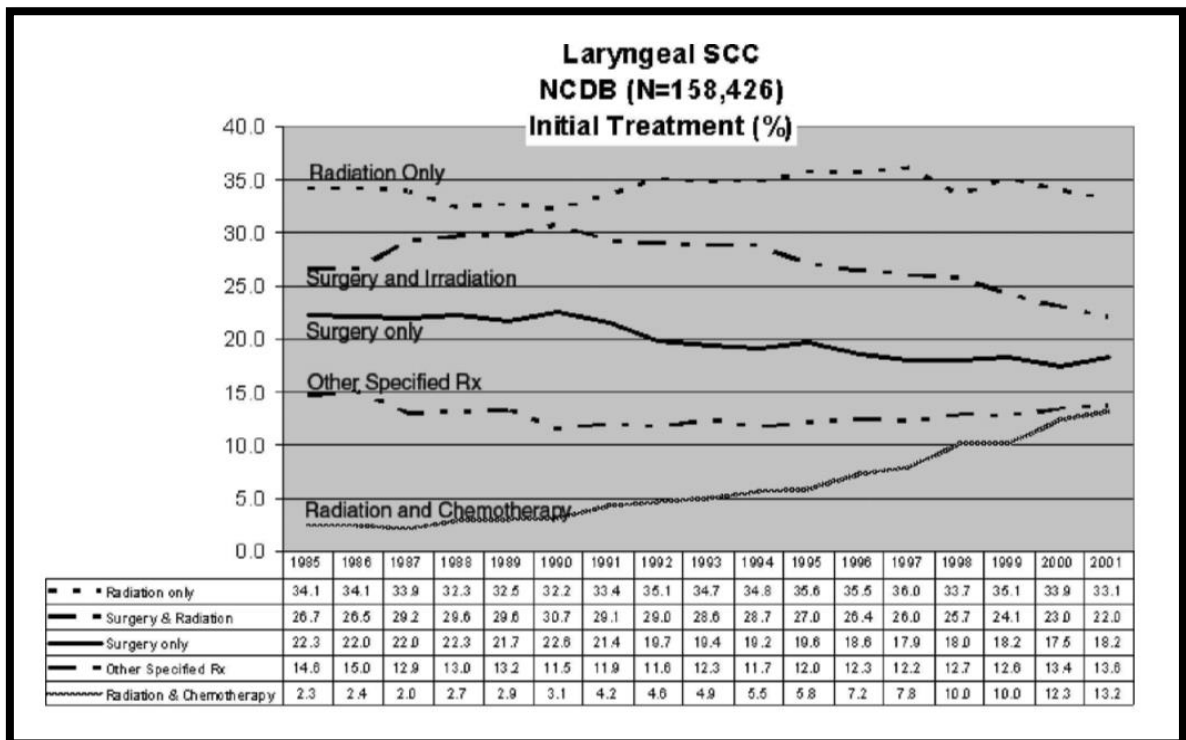


Figura 120. Evolucion de las tendencias en el tratamiento inicial del cáncer de laringe según NCDB entre 1985-2001.Hoffman

En otro estudio realizado con datos del NCDB, Chen y cols alcanzaron unas conclusiones similares<sup>39</sup>. Los pacientes tratados con una laringectomía total contaron con una mayor probabilidad de supervivencia en comparación con los

tratados con radioterapia o quimio-radioterapia ( $P < 0.001$ ). Entre los pacientes con tumores en estadio III, la laringectomía total y la quimio-radioterapia tuvieron unos resultados similares en la supervivencia (cada uno mostró un aumento de la supervivencia en comparación con la radioterapia exclusiva), mientras que la laringectomía total se asoció con una supervivencia significativamente mayor que la quimio-radioterapia o la radioterapia entre los pacientes con tumores en estadio IV ( $P < 0.001$ ).

Paralelamente, Kerry Olsen<sup>61</sup> publicó en el año 2009 un análisis en el que atribuía la ausencia de mejoría en el pronóstico de los pacientes visto en estudios poblacionales realizados a lo largo de las últimas décadas en USA al incremento en el uso de tratamientos no quirúrgicos en los pacientes con tumores avanzados de la laringe. De acuerdo con el autor, los pacientes con un tumor cT4 serían tributarios de un tratamiento quirúrgico, consistente en una laringectomía total simple o ampliada. Para los pacientes con tumores cT3 y aritenoides móviles, incluyéndose en este grupo una gran cantidad de pacientes con carcinomas localizados en la supraglotis, existirían numerosas opciones de conservación quirúrgica que proporcionan excelentes resultados oncológicos, conservan la función laríngea y no requieren una laringectomía total. Otra alternativa para estos pacientes sería la opción de quimio-radioterapia o radioterapia. Para los pacientes con tumores cT3 con una verdadera fijación de la cuerda vocal, aún se desconoce la mejor forma de tratamiento. Para estos pacientes, a menudo se proponen tratamientos de quimioterapia de inducción o de quimio-radioterapia con un seguimiento cercano. Sin embargo, según el autor, en esta situación se requeriría una discusión honesta y franca con el paciente acerca de las incógnitas existentes en relación a la equivalencia entre los tratamientos de preservación y la cirugía. A este respecto, Olsen encuentra a faltar la existencia de un ensayo clínico aleatorizado que incluya tan sólo a pacientes cT3 por fijación de la cuerda vocal como el único método para poder comparar los resultados oncológicos ofrecidos por los tratamientos de preservación, así como los beneficios funcionales a largo plazo de la quimioterapia y la radioterapia frente al tratamiento con cirugía.

Los resultados del presente estudio estarían en la línea de lo expresado por Olsen, en el sentido de que, si bien el control local de la enfermedad fue siempre

superior en el caso de los pacientes tratados con cirugía, la adición de los tratamientos de rescate hacía que no aparecieran diferencias significativas en la supervivencia específica en función de un tipo de tratamiento quirúrgico-no quirúrgico en los pacientes con tumores cT3 (P=0.153) (fig.121).

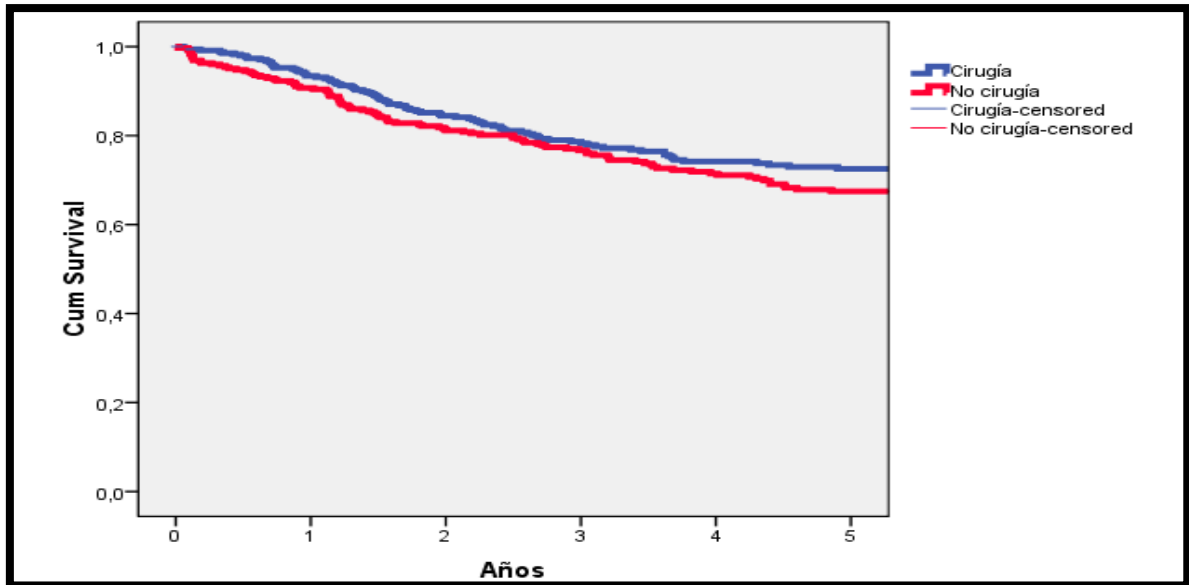


Figura 121. Supervivencia específica en cT3 laríngeos función del protocolo terapéutico (p=0.153).

Por el contrario, la utilización de protocolos de tratamiento no quirúrgicos en los pacientes con tumores cT4 sí que supuso un deterioro significativo en la supervivencia (P<0.0001).

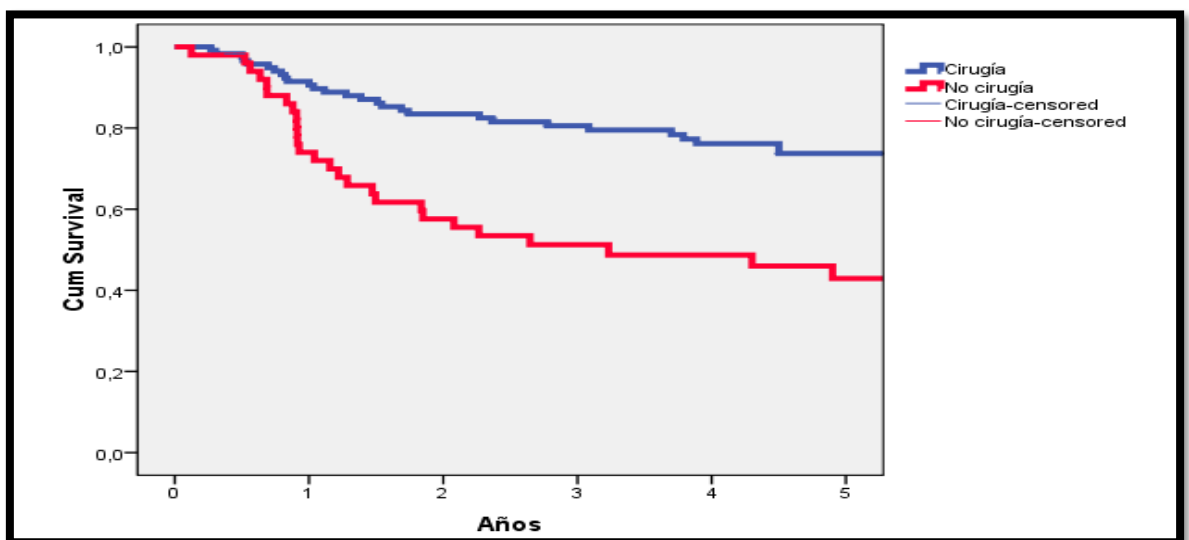


Figura 122. Supervivencia específica en cT4 de laringe en función dl protocolo terapéutic0 (p=0.0001)

En relación a los tratamientos no quirúrgicos, al realizar un análisis individualizado por modalidad terapéutica no se evidenciaron diferencias significativas entre los tratamientos con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia o quimio-radioterapia y los tratamientos de quimio-radioterapia como primera maniobra terapéutica, en tanto que, al igual que lo manifestado por otros autores<sup>27,99</sup>, la efectividad oncológica de ambos tipos de tratamiento fue superior a la obtenida con el tratamiento exclusivo con radioterapia. Debe tenerse en consideración que la asignación de tratamientos en nuestro caso no se realizó de forma aleatoria, existiendo un sesgo de selección en contra de los pacientes tratados con radioterapia, que incluyó al grupo de pacientes más frágiles y no tributarios de un tratamiento con quimioterapia.

En relación a las posibilidades de preservación, un 27.4% de la totalidad de pacientes con tumores avanzados de laringe consiguieron una preservación funcional, incluyendo en el concepto de preservación tanto aspectos oncológicos (ausencia de recidiva local y de muerte relacionada con la evolución del tumor) como funcionales (ausencia de laringectomía, traqueostomía o nutrición enteral). Cabe destacar que, a diferencia de la definición de preservación establecida por el grupo de expertos que se ha comentado anteriormente, en este estudio se consideró como una causa de fracaso en la preservación sólo la muerte del paciente como consecuencia de la evolución del tumor (mortalidad específica), en tanto que otros autores incluyen en este concepto la totalidad de fallecimientos (mortalidad global).

Las posibilidades de preservación fueron superiores para los pacientes con tumores de localización supraglótica, con una extensión local más limitada (cT3) y con un buen estado general (índice de Karnofsky del 90%). De los pacientes tratados sin cirugía, la máxima preservación la consiguieron los pacientes tratados inicialmente con quimioterapia de inducción, que consiguieron unas tasas de preservación superiores a las alcanzadas por los pacientes tratados con quimio-radioterapia como tratamiento inicial, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística (supervivencia libre de pérdida de función laríngea a los 5 años del 55.7% para los pacientes tratados con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia o quimio-radioterapia, versus 46.8% para los tratados con

quimio-radioterapia,  $P=0.199$ ). De nuevo, se piensa que la capacidad que tiene la quimioterapia de inducción de discriminar aquellos pacientes asequibles al control de la enfermedad favorecería estos resultados. El hecho de no incluir en la comparación a los pacientes tratados con quimioterapia de inducción y que no consiguieron una reducción tumoral adecuada tras la administración de la quimioterapia, pasando entonces a cirugía, comporta la introducción de un sesgo de selección en contra de los resultados obtenidos en los pacientes tratados de forma directa con quimio-radioterapia.

La figura 123 muestra la supervivencia libre de pérdida de la función laríngea en función de que los pacientes hubiesen iniciado la secuencia terapéutica con quimioterapia de inducción (seguida de cirugía en 155 ocasiones o de tratamiento conservador en 289 casos), o bien en pacientes tratados directamente con quimio-radioterapia ( $n=38$ ).

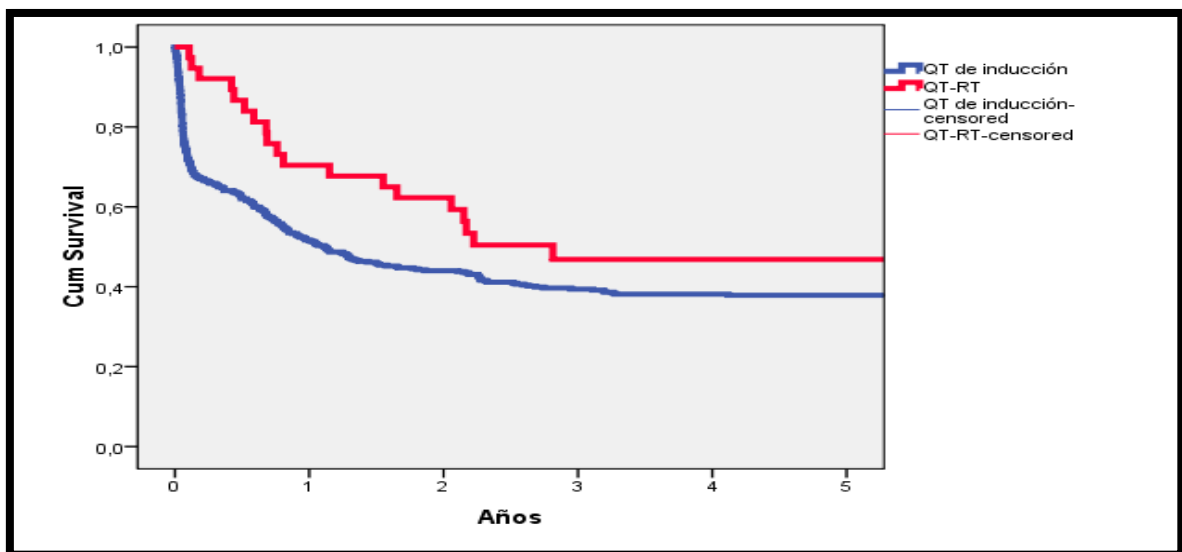


Figura 123. Supervivencia específica libre de disfunción laríngea en función del tipo de tratamiento ( $p=0.067$ )

Tal como se puede apreciar, en este caso la supervivencia libre de pérdida de la función favoreció a los pacientes que iniciaron un tratamiento con quimio-radioterapia, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $P=0.067$ ).

De acuerdo con los resultados de un análisis multivariante realizado tan sólo en el grupo de pacientes en los que se llevó a cabo un tratamiento no quirúrgico, las variables que se relacionaron con un incremento en la supervivencia libre de pérdida de función laríngea<sup>b</sup> fueron el tratamiento con quimioterapia de inducción (P=0.0001), y de forma marginal la categoría de extensión local del tumor cT3 (P=0.056) y el haber llevado a cabo el tratamiento durante los años 1991-2005 (P=0.049), que tal como se ha establecido es el periodo en el que se realizaron de forma preferente los tratamientos de inducción.

Resulta lógico pensar que los tumores más avanzados con frecuencia ocasionen un compromiso de la vía aerodigestiva superior con una mayor alteración de la funcionalidad laríngea, y en consecuencia puedan requerir una traqueostomía y/o alimentación enteral. La existencia del antecedente de traqueostomía o nutrición enteral ha sido utilizada por algunos autores como una variable cuya presencia indica la conveniencia de llevar a cabo una laringectomía total. De acuerdo con este concepto, Mendenhall y cols<sup>107</sup> recomiendan cirugía radical seguida de radioterapia postoperatoria en los T4, especialmente cuando hay compromiso de la vía aérea porque los resultados con RT exclusiva son pobres y normalmente ocasionan una disfunción laríngea. Otros autores como Wagner y Stenson<sup>108,109</sup> en sus estudios publicados ambos en el 2012 también llegan a la conclusión que tanto la traqueostomía como la necesidad de sonda de alimentación previa al inicio del tratamiento o durante el mismo son indicadores de una futura disfunción faringolaríngea. Así, pacientes portadores de traqueostomía o de sonda de alimentación enteral tendrán peor resultado funcional con los protocolos de preservación de órgano. Estos autores recomiendan además realizar un estudio de la funcionalidad de la vía aerodigestiva superior previa a la decisión terapéutica.

---

<sup>b</sup>Tabla 29 del apartado de Resultados.

## 5.5 SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMAS DE HIPOFARINGE

Dentro de los carcinomas de cabeza y cuello, los de localización hipofaríngea son los que cuentan con un peor pronóstico. Las causas que justifican esta pobre supervivencia dependen tanto de las características de los pacientes (elevada proporción de consumos severos de tabaco y alcohol y mayor carga de morbilidad asociada), como de las características oncológicas de los tumores y el diagnóstico más tardío (preferentemente en estadios avanzados)<sup>110</sup>. En un estudio epidemiológico llevado a cabo en 2.500 pacientes de nuestro centro, los carcinomas de hipofaringe fueron los que contaron con una mayor proporción de pacientes diagnosticados en fases localmente avanzadas de la enfermedad (T3-T4) y con una afectación regional (N+). Como consecuencia, un 90% de los pacientes con carcinomas de hipofaringe se presentaron como tumores avanzados (estadios III-IV) en el momento del diagnóstico<sup>111</sup>.

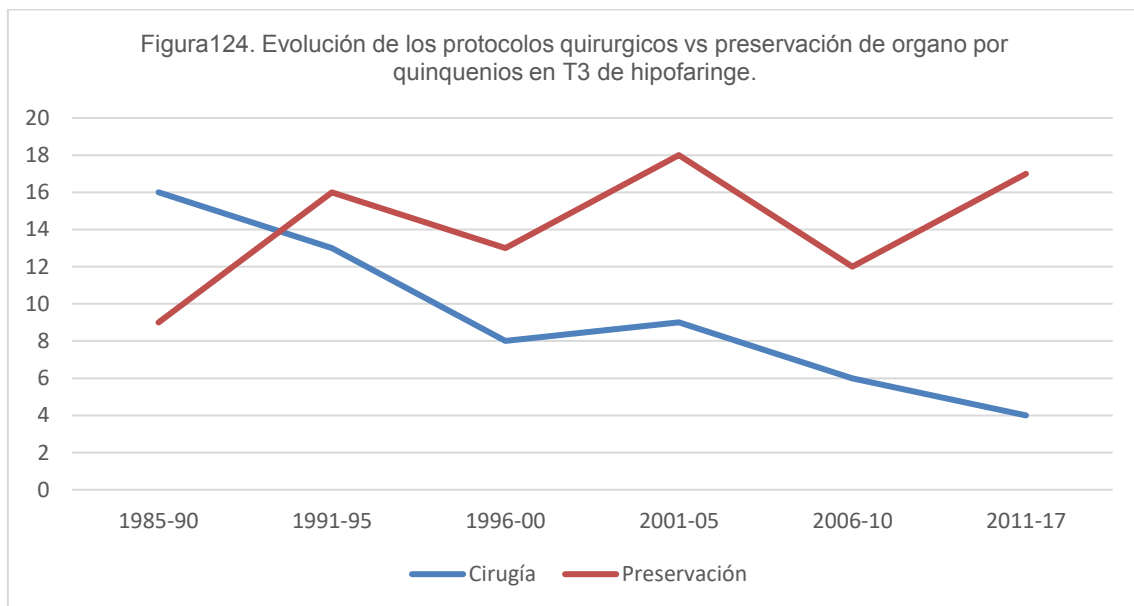
Para los pacientes con tumores localmente avanzados de hipofaringe (cT3-T4), las alternativas de tratamiento incluyen la cirugía, habitualmente una laringofaringectomía, seguida de un tratamiento adyuvante con radioterapia o quimio-radioterapia, o bien combinaciones de radioterapia y quimioterapia en diferentes secuencias<sup>112</sup>. Estudios poblacionales han demostrado una tendencia hacia una disminución en la proporción de pacientes con carcinomas de hipofaringe tratados de forma quirúrgica y un incremento en el uso de tratamientos de radioterapia y quimioterapia<sup>50,113</sup>.

Al analizar los valores de supervivencia obtenidos por otros autores que evalúan los resultados en pacientes con tumores avanzados de hipofaringe debe tenerse en cuenta que la mayoría de las series analizan pacientes con tumores con estadios avanzados (estadios III-IV), incluyendo pacientes con tumores T1-T2 con afectación regional, que tienen un manejo oncológico diferente al de los pacientes con tumores localmente avanzados<sup>91,114-116</sup>. Es reducido el número de estudios que limitan el análisis a pacientes con tumores T3-T4<sup>88,114,115</sup>.

Un porcentaje elevado de pacientes iniciaron la secuencia terapéutica con quimioterapia. La principal ventaja de la quimioterapia de inducción es que permite discriminar, en función del grado de respuesta conseguido, el grupo de

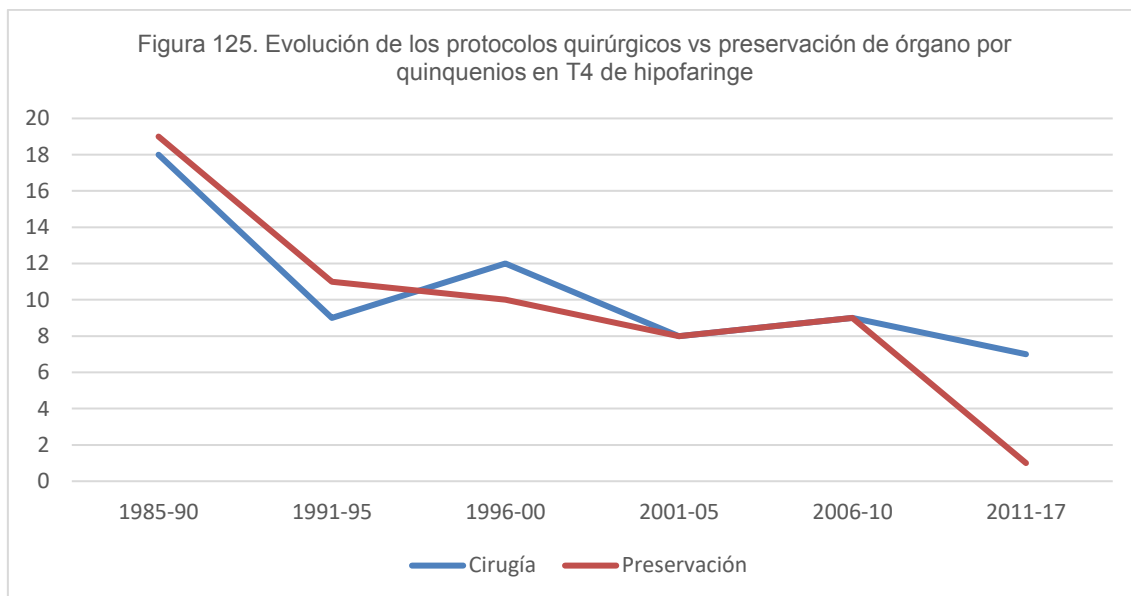
pacientes candidatos a un tratamiento conservador no quirúrgico. Además, en este grupo de pacientes con una elevada carga de tumor a nivel ganglionar, se ha comprobado su utilidad en la disminución de la incidencia de aparición de metástasis a distancia<sup>117</sup>.

Al considerar las modificaciones en los protocolos de tratamiento a lo largo del periodo de estudio se puede apreciar una tendencia contraria en función de la categoría de extensión local del tumor. Para los pacientes con tumores T3 se observó un incremento a lo largo del tiempo en la utilización de los tratamientos no quirúrgicos, en tanto que para los pacientes con tumores T4 observamos una tendencia contraria, con un incremento en el porcentaje de pacientes en los cuales se llevó a cabo cirugía. Las figuras 124 y 125 muestran el porcentaje de pacientes que fueron tratados de forma quirúrgica o preservación a lo largo del periodo de estudio en función de la categoría de extensión local del tumor<sup>c</sup>.



<sup>c</sup> Tablas 17 y 18 del apartado Resultados





Si comparamos los resultados en función de las modalidades de tratamiento (cirugía versus preservación), una de las conclusiones del estudio es que el control local de la enfermedad obtenido con el tratamiento quirúrgico fue significativamente superior al conseguido con el tratamiento de preservación. Sin embargo, considerando la posibilidad de llevar a cabo cirugías de rescate y el fracaso a nivel regional y a distancia, este mejor control local de la enfermedad para los pacientes tratados con cirugía sólo se reflejó en la supervivencia específica para los pacientes con tumores T4 de hipofaringe. Los pacientes con tumores T4 tratados de forma quirúrgica contaron con una supervivencia específica significativamente superior a la de los pacientes tratados de forma no quirúrgica (46,0 versus 29.8%,  $p = 0,005$ ).

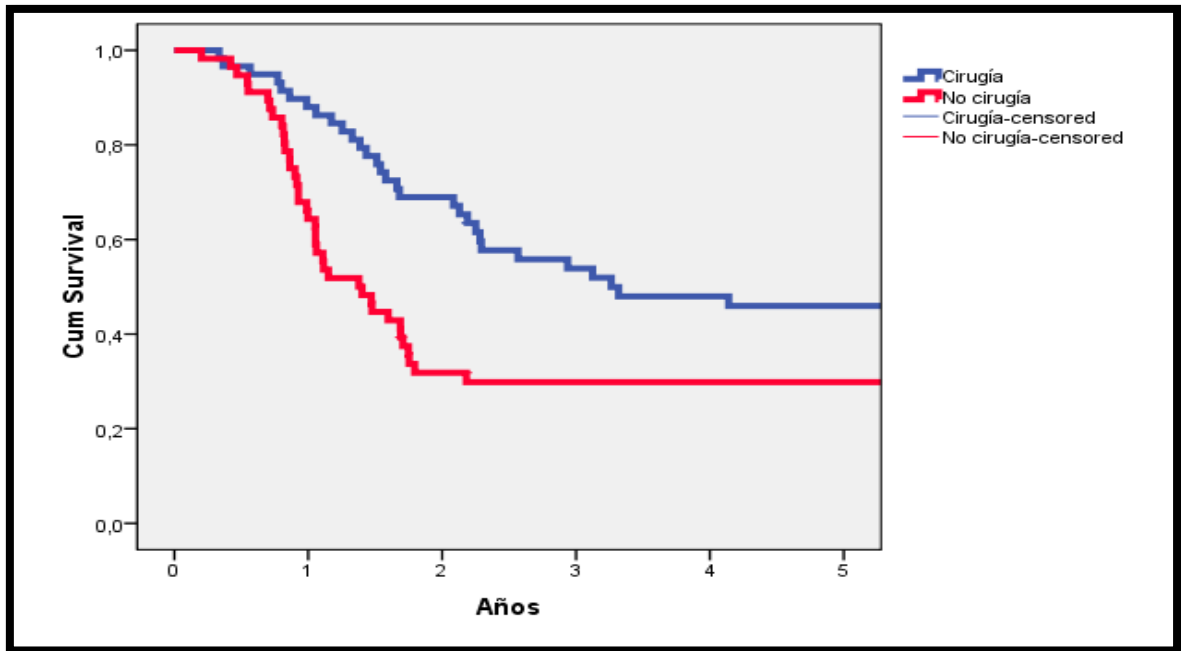


Figura 126. Supervivencia específica de T4 de hipofaringe en función del tipo de tratamiento inicial ( $p=0.005$ )

Por el contrario, al igual que lo que sucedió en el caso de los pacientes con tumores de laringe T3, no aparecieron diferencias en la supervivencia específica para los pacientes con tumores T3 de hipofaringe en función del tipo de tratamiento (57.6% para los tratados con cirugía inicial versus 49.3% para los tratados de forma no quirúrgica,  $p = 0,555$ ).

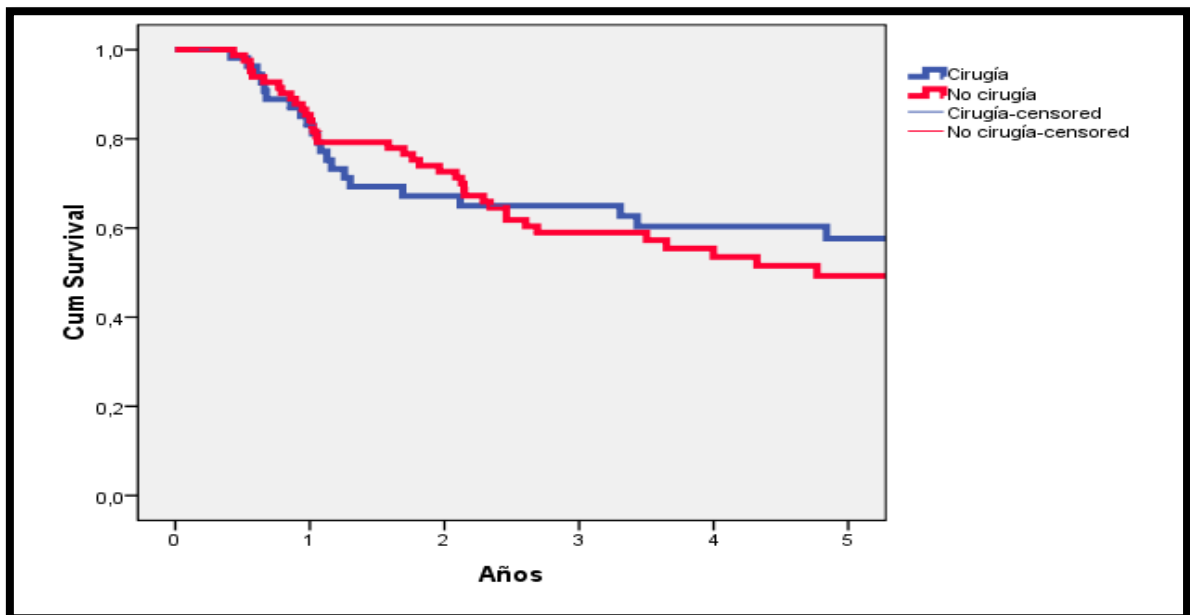


Figura 127. Supervivencia específica para los T3 hipofaringe en función del tipo de tratamiento ( $p=0.555$ )

Uno de los motivos que podría justificar el mal resultado obtenido en los tumores T4 de hipofaringe tratados con radioterapia/ quimio-radioterapia sería la inclusión en este grupo de pacientes con tumores más avanzados y considerados irresecables (T4b), que contarían con un peor pronóstico inicial y muy limitadas posibilidades de rescate en caso de persistencia o recidiva de la enfermedad. Dada la naturaleza retrospectiva del presente estudio, no contamos con información relativa a la categorización de los pacientes T4 en función de su resecabilidad.

Diferentes autores han comparado los resultados obtenidos en pacientes con tumores avanzados de hipofaringe tratados con cirugía o con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia<sup>118</sup> o quimioradioterapia<sup>91-93</sup>, sin encontrar diferencias en la supervivencia. Por el contrario, Tsou et al<sup>119</sup> encontraron un beneficio significativo en la supervivencia específica para los pacientes con carcinomas avanzados de hipofaringe tratados con cirugía en relación con los que recibieron un tratamiento con quimio-radioterapia. Bozec et al<sup>120</sup> notificaron una reducción significativa en la supervivencia de los pacientes con tumores T4 de hipofaringe incluidos en protocolos de preservación, por lo que recomiendan el tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes.

Al analizar las conclusiones obtenidas en estos estudios que comparan los resultados de la cirugía con tratamientos no quirúrgicos, debe tenerse en cuenta que no se trata de ensayos clínicos, sino de una exposición de resultados obtenidos de forma retrospectiva de cohortes de pacientes con tumores avanzados de hipofaringe sin una asignación aleatoria de tratamiento, tal como sucede en el presente estudio. Igualmente, Roux et al<sup>121</sup> llegaron a la conclusión que la cirugía es el procedimiento que ofrece una mejor supervivencia global, específica y libre de recidiva local para los T4 de laringe e hipofaringe.

Al analizar las posibilidades de preservación en función del tipo de tratamiento conservador los resultados fueron similares a los obtenidos al analizar los pacientes con carcinomas localizados en la laringe. El tratamiento que contó con un peor control local de la enfermedad fue la radioterapia exclusiva. Los pacientes tratados con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia o quimio-radioterapia fueron los que contaron con una mayor probabilidad de preservación.

De todas formas, debe tenerse en cuenta, al igual que hicimos al analizar los resultados de la laringe, la existencia del sesgo que supone el que los pacientes tratados con quimioterapia de inducción y que no consiguieron una respuesta satisfactoria pasaron a tratamiento quirúrgico.

Si se analiza la supervivencia libre de pérdida de la función laríngea comparando los pacientes que iniciaron tratamiento con quimioterapia (seguida de radioterapia o quimio-radioterapia en 118 pacientes, y de cirugía en 81) con los pacientes tratados con quimio-radioterapia como tratamiento inicial (n=17), se pudo observar cómo el tratamiento con quimio-radioterapia obtuvo unos resultados más satisfactorios, con unas diferencias en el margen de la significación estadística (P=0.050).

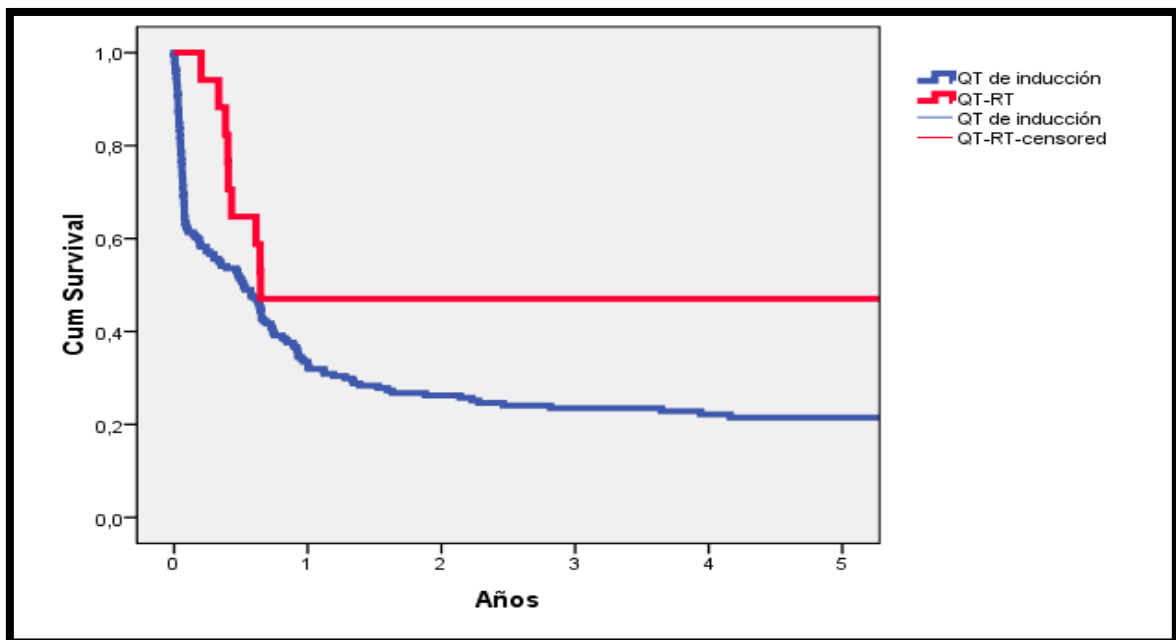


Figura 128. Supervivencia libre de disfunción laríngea en función de la modalidad terapéutica (p=0.050).

Para los pacientes con tumores localmente avanzados de hipofaringe, a lo largo del periodo de estudio se produjeron en nuestro centro cambios en los protocolos de tratamiento. Se disminuyó el porcentaje de pacientes tratados con cirugía, se modificaron las pautas de quimioterapia con la incorporación de nuevos fármacos como el docetaxel y el cetuximab y la aparición de nuevas técnicas de planificación 3 D y de IMRT en la radioterapia. Estas mejoras supusieron un incremento progresivo en el control loco-regional de la enfermedad, si bien con una escasa traducción en la supervivencia específica final.

## 5.6 EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA LARINGECTOMÍA TOTAL

Podemos clasificar la laringectomía en función del motivo primario en oncológicas y no oncológicas. Dentro de las oncológicas estaría la laringectomía total primaria y la laringectomía de rescate, y entre las no oncológicas, se encontrarían las laringectomías realizadas por disfunción secundaria a problemas de broncoaspiración y/o condronecrosis del esqueleto laríngeo.

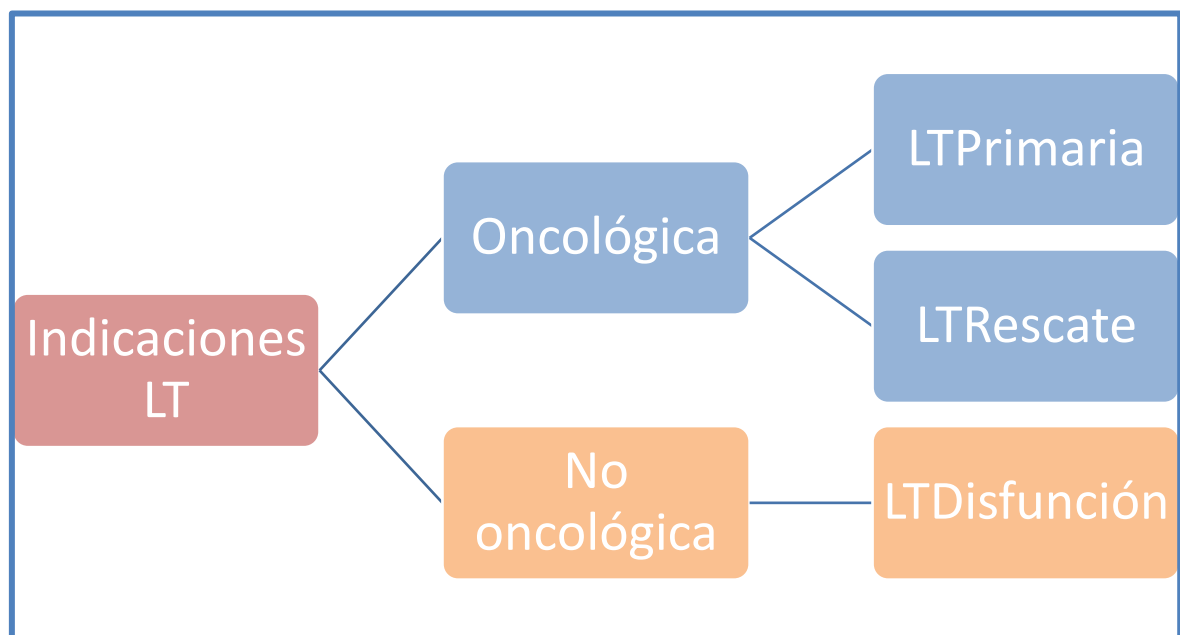


Figura 129. Clasificación de las indicaciones de laringectomía total.

Por otra parte, en función de la extensión de la cirugía podemos clasificar a las laringectomías totales como simples, cuando tan sólo se lleva a cabo una extirpación de la laringe, o ampliadas, en aquellos casos en que la exéresis incluye estructuras adyacentes como la faringe o los tejidos blandos pre-laríngeos.

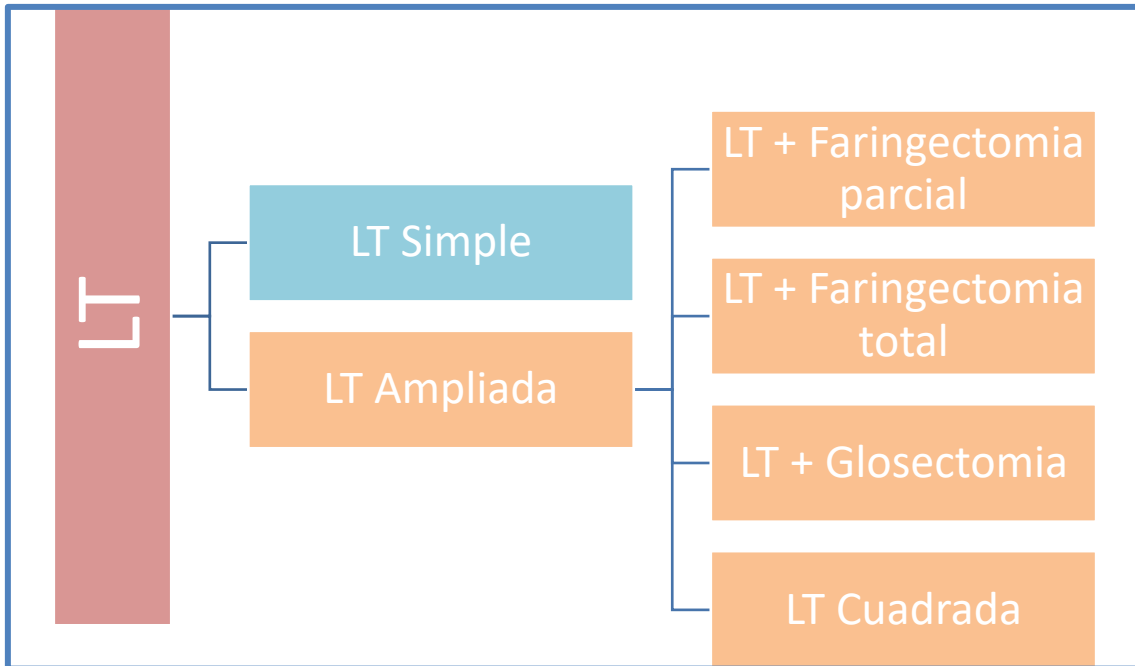


Figura 130. Tipos de laringectomía total.

Tal como hemos indicado previamente, después de la publicación de los ensayos clínicos que indicaron que la combinación de quimioterapia y radioterapia conseguía una preservación de la función laríngea en un elevado porcentaje de pacientes con carcinomas avanzados de la laringe o hipofaringe sin comprometer la supervivencia, el uso de la laringectomía total como tratamiento inicial para estos pacientes se ha venido reduciendo de forma significativa. Este cambio en el paradigma de tratamiento para el cáncer laríngeo avanzado ha llevado a que en muchos centros la mayoría de los pacientes en los últimos años reciban tratamiento con diferentes combinaciones de quimioterapia y radioterapia.

En consecuencia, hay pocas series publicadas recientemente sobre carcinomas laríngeos tratados con una laringectomía total, y la mayoría de los casos incluyen un alto porcentaje de pacientes en los que la cirugía se lleva a cabo como tratamiento de rescate después del fracaso del control local de la enfermedad post tratamiento de preservación.

Recientemente Rodrigo y cols <sup>57</sup> publicaron los resultados obtenidos en pacientes tratados con una laringectomía total como el tratamiento inicial de los tumores localmente avanzados de la laringe T3-T4, encontrando un control loco-regional del tumor del 75% y una supervivencia específica a los años del 72%. Las

variables que se relacionaron con la supervivencia fueron la afectación regional y la presencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular. Los pacientes con tumores localmente más avanzados (T4) tuvieron una tendencia a contar con una peor supervivencia, pero sin que las diferencias alcanzasen la significación estadística.

De acuerdo con nuestros resultados, la supervivencia específica a los 5 años para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial del tumor fue del 77.4%, y en caso de tratarse de una laringectomía total ampliada fue del 55.5%. Cabe destacar que en el caso de las laringectomías totales ampliadas, un porcentaje importante de pacientes contaban con un tumor primario localizado en la hipofaringe, localización que intrínsecamente cuenta con un peor pronóstico, tal como señalan otros autores <sup>122</sup>.

Es limitada la bibliografía de estudios que comparen la eficacia terapéutica de la laringectomía total como indicación primaria versus cirugía de rescate.

Uno de los resultados más destacables de nuestro estudio hace referencia a la diferencia en los resultados finales de una misma técnica quirúrgica como es la laringectomía total en función de que su indicación sea el tratamiento primario del tumor o una técnica de rescate tras la recidiva local de un tumor tratado previamente con cirugía parcial o radioterapia.

La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como cirugía de rescate tras la recidiva local en pacientes tratados previamente con cirugía parcial o radioterapia/quimio-radioterapia fue del 69.0%, y para los tratados con una laringectomía total ampliada del 28.1%, existiendo diferencias significativas en los resultados oncológicos para ambos tipos de procedimiento (laringectomía total simple y ampliada) en función de que su indicación fuese el tratamiento inicial del tumor o una cirugía de rescate ( $P=0.029$  y  $P=0.0001$ , respectivamente).

Diferentes estudios han analizado los resultados oncológicos conseguidos con una laringectomía total de rescate, obteniéndose unos valores de supervivencia específica que en la mayoría de las series se sitúan en el rango del 50-70%<sup>79,80,82-</sup>

<sup>84,86,123–126</sup>. Otros autores han encontrado unas cifras de supervivencia más reducidas, posiblemente debido a la inclusión en el grupo de pacientes tratados con una laringectomía de rescate de tumores localizados en la hipofaringe, que contarían con un peor pronóstico de la enfermedad<sup>86,127</sup>.

Entre las variables que se han relacionado con un empeoramiento de la supervivencia tras la realización de una laringectomía total de rescate destacan la localización hipofaríngea del tumor inicial <sup>81,82,86,126,127</sup>, un intervalo de tiempo reducido entre el tratamiento inicial y la realización de la cirugía de rescate<sup>82,83</sup> el antecedente de traqueotomía previo a la laringectomía<sup>128</sup>, la extensión local avanzada del tumor inicial<sup>82,84,126</sup> o de la recidiva<sup>82,84,124,126,128–130</sup>, y la existencia simultánea de una recidiva regional<sup>82–84,119,120,124</sup>. A nivel patológico, las variables que se han encontrado relacionadas con la el control de la enfermedad han sido la afectación patológica de los márgenes de resección<sup>80,82–84,123,124,130,131</sup>, y la existencia de invasión linfovascular o perineural <sup>123,131,132</sup>.

Al analizar nuestros pacientes, los resultados de un estudio multivariante mostraron que las variables que se relacionaron con un deterioro en la supervivencia específica de los pacientes tratados con una laringectomía total fueron la existencia de unos márgenes de resección positivos o cercanos, una categoría de extensión local del tumor avanzada (pT4), la afectación regional (pN+), el tratarse de una laringectomía total ampliada, y que la indicación de la cirugía fuese un tratamiento de rescate.

En un estudio de partición recursiva se demostró como el estatus de los márgenes de resección fue la variable con una capacidad pronóstica más importante en relación al control local de la enfermedad. Este resultado confirma la importancia pronóstica de los márgenes de resección tanto en el contexto de las cirugías como tratamiento inicial del tumor <sup>133</sup>, como en las cirugías de rescate <sup>134</sup>.

La mayoría de las series que evalúan los resultados obtenidos con una laringectomía total de rescate incluyen mayoritariamente pacientes tratados inicialmente con radioterapia o quimioradioterapia. Virgilio y cols <sup>132</sup> realizaron un estudio en 35 pacientes tratados con una laringectomía de rescate tras una



recidiva tras resección endoscópica láser o una laringectomía supracricoidea. De acuerdo con sus resultados, la única variable que se relacionó de forma significativa con el control final de la enfermedad fue el tipo de tratamiento inicial, contando con un peor pronóstico los pacientes tratados inicialmente con una laringectomía supracricoidea.

Un elemento a tener en cuenta en el momento de realizar una cirugía de rescate, especialmente en aquellos pacientes tratados con radioterapia o quimioradioterapia, es que la valoración de la extensión de la recidiva puede ser difícil como consecuencia de cambios inflamatorios asociados a los tratamientos previos. Con frecuencia la recidiva aparece a nivel submucoso, pudiendo consistir en múltiples focos microscópicos no detectables en los estudios de imagen y con una mayor tendencia a la aparición de infiltración perineural <sup>135</sup>. Además, en caso de afectación de los márgenes de resección en la cirugía de rescate, los tratamientos previos impiden o limitan en muchas ocasiones la realización de tratamientos adyuvantes con radioterapia o quimioradioterapia, tal como se haría en el caso de un compromiso de los márgenes de resección si la cirugía fuese la maniobra terapéutica inicial. Por consiguiente, la cirugía de rescate debe plantear una resección amplia de los tejidos potencialmente afectados por la recidiva, asegurando en casos de duda la bondad de los márgenes de resección siempre que sea posible mediante el uso de biopsias intraoperatorias.

Los avances en la investigación traslacional y la experiencia acumulada por los clínicos favorecen que el camino del tratamiento del cáncer sufra cambios continuamente.

Los protocolos de preservación han promovido un cambio de escenario desplazando la cirugía radical como primera línea de tratamiento para los tumores más voluminosos (T4) de laringe e hipofaringe y dando aparición a la cirugía de rescate de las recidivas. Ambas cirugías, aunque técnicamente sean la misma, las secuelas inducidas por la radioterapia sobre los tejidos hacen que se consideren procedimientos diferentes. El riesgo o incidencia de complicaciones intra y postoperatorias es más elevado en la laringectomía de rescate respecto a la primaria. Igualmente, resulta lógico pensar que la supervivencia libre de enfermedad es más elevada en los procedimientos primarios.



## **6.CONCLUSIONES**

1. A lo largo de los últimos años se han producido modificaciones significativas en nuestro centro en los protocolos de tratamiento de los pacientes con carcinomas de laringe e hipofaringe localmente avanzados. En el caso de los pacientes con tumores de laringe o hipofaringe T3 se produjo una disminución en el porcentaje de pacientes tratados de forma quirúrgica, y una sustitución progresiva de los protocolos de preservación basados en la respuesta a la respuesta a la quimioterapia de inducción por los protocolos de preservación con QT-RT. Para los pacientes con tumores de laringe o hipofaringe T4 se incrementó a lo largo del periodo del estudio el porcentaje de pacientes tratados de forma quirúrgica.
2. Los pacientes con tumores de laringe o hipofaringe en los cuales el esquema de tratamiento inicial incluyó la laringectomía total contaron con una supervivencia específica significativamente superior. La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes con tumores laríngeos tratados de forma quirúrgica fue del 72.9%, frente al 64.1% para los tratados de manera no quirúrgica. La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes con tumores hipofaríngeos tratados de forma quirúrgica fue del 51.3% frente al 41,7% para los tratados de manera no quirúrgica.
3. El porcentaje de pacientes con tumores localmente avanzados que consiguieron la preservación de la función laríngea fue del 24.7% para los tumores laríngeos y del 20.2% en el caso de los pacientes con tumores de hipofaringe. Las variables a favor de la preservación de la laringe en el caso de los pacientes con tumores laríngeos fueron la localización del tumor (supraglotis), su extensión local (T3) y el estado general (Karnofsky >80%). En el caso de los pacientes con tumores de hipofaringe la única variable relacionada con la preservación fue la categoría local del tumor.
4. La supervivencia libre de recidiva local a los 5 años para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial fue del 91.8%, y en aquellos casos en que se trató de una cirugía de rescate fue del 78.1%. Para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada las cifras de supervivencia libre de recidiva local fueron del 83.3% y 38.5%, respectivamente.

5. Las variables que se relacionaron con el control local de la enfermedad en los pacientes tratados con una laringectomía total fueron la localización primaria del tumor, el estatus de los márgenes de resección, la categoría de extensión local del tumor, la existencia de afectación ganglionar, que se tratase de una laringectomía total simple o ampliada, así como si la indicación de la cirugía era tratamiento inicial del tumor o una cirugía de rescate.
6. El promedio en los periodos de ingreso hospitalario para los pacientes tratados con una laringectomía total simple como tratamiento inicial fue de 17.6 días, y de 22,7 días en casos de cirugía de rescate. Para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada estos periodos promedio de ingreso fueron de 26.1 y 38.1 días, respectivamente.




## 7. ANEXOS

## Anexo 1



## Modifications in the treatment of advanced laryngeal cancer throughout the last 30 years

Jacinto García Lorenzo<sup>1</sup>  · Victoria Montoro Martínez<sup>3</sup> · Antonio Rigo Quera<sup>1</sup> · Alberto Codina Aroca<sup>1</sup> · Montserrat López Vilas<sup>1</sup> · Miquel Quer Agustí<sup>1</sup> · Xavier León Vintro<sup>1,2</sup>

Received: 28 February 2017 / Accepted: 8 June 2017 / Published online: 17 June 2017  
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

**Abstract** In the last decades, the treatment schemes for patients with locally advanced laryngeal cancer have changed significantly. These changes may have an impact in the survival of these patients. Our objective is to review the treatments administered to patients with locally advanced larynx tumors during a period of 30 years in our institution and to evaluate the prognostic impact of the changes in treatment protocols. Retrospective analysis of a cohort of 830 consecutive patients with T3 or T4 laryngeal carcinomas diagnosed and treated between 1985 and 2014 with a minimum follow-up of 1.5 years. During the study period, we witnessed a reduction in surgery as the initial treatment, as well as a substitution of induction chemotherapy by chemoradiotherapy as an organ preservation strategy. For patients with T3 tumors, there were no differences in cancer-specific survival by type of treatment, while patients with T4 tumors treated surgically showed significantly better survival than those treated with preservation strategies. Patients treated in the last decade (2005–2014) showed worse cancer-specific survival than those treated in the previous decade (1995–2004). The multivariate analysis showed significant differences in cancer-specific survival for larger tumors, positive nodal extension, and treatment with radiotherapy alone. The main

changes in the management of advanced laryngeal carcinomas are the implementation of organ preservation strategies that reduce the use of surgery and the progressive of chemoradiotherapy as a standard treatment. These changes may have had a negative impact in survival of these patients.

**Keywords** Total laryngectomy · Radiotherapy · Induction chemotherapy · Chemoradiotherapy · Organ preservation · Larynx cancer · Cancer survival

### Introduction

The treatment of locally advanced laryngeal cancer has changed significantly in the last decades. Until the 1980s, the standard treatment for locally advanced laryngeal cancer consisted on total laryngectomy followed by post-operative radiotherapy depending on the pathological results. This aggressive approach yielded satisfactory survival results, but induced lifelong sequelae, such as the loss of laryngeal phonation, and the creation of a permanent cervical stoma.

The next decades brought diverse strategies that tried to avoid the mutilation of surgery while maintaining disease control and final survival. These strategies mainly based on the combined use of chemotherapy and radiotherapy coined the term 'organ preservation treatment'. Two main strategies were initially devised: the use of induction chemotherapy with cisplatin/5-fluorouracil to differentiate those patients eligible for a preservative treatment with radiotherapy [1, 2] and the use of concomitant chemoradiotherapy as a radical treatment [3]. More recently, taxanes were added to induction chemotherapy regimens [4] and monoclonal antibodies such as cetuximab replaced

✉ Jacinto García Lorenzo  
jgarcial@santpau.cat

<sup>1</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, c/Mas Casanovas 90, 08041 Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, Spain

<sup>3</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Mollet, Mollet del Vallés, Spain

cytostatic drugs in concomitant schemes with radiotherapy [5].

All these changes set a very complex scenario for treatment selection, where the same tumor can be approached with many different strategies. Several studies, both in the USA [6, 7] and in Europe [8], pointed out the presence of substantial modifications in the treatment protocols of locally advanced laryngeal cancer during the past decades, with a progressive decrease in the use of surgery and the corresponding increase of organ preservation strategies.

On the other hand, population studies have showed a progressive increase in survival for most head and neck squamous cell carcinomas over the last 30 years, except for patients with laryngeal cancer [9, 10]. Some authors have attributed this worsening in the prognosis of patients with laryngeal cancer to the generalization of non-surgical treatments in advanced tumors [11].

The objective of our study is to review the treatments offered to patients with locally advanced laryngeal cancer (T3–T4) in our institution in the last 30 years, and evaluate the existence of treatment-related variations in the prognosis of these patients during this time.

## Methods

We conducted a retrospective study based on a database that prospectively collects data of patients diagnosed and treated of a head and neck cancer in our department from 1985 [12]. We included patients with locally advanced laryngeal tumors (T3–T4) treated with radical intention diagnosed between 1985 and 2014 and with a minimum follow-up of 1.5 years after the end of treatment. The Institutional Tumor Board evaluated all the patients at diagnosis and proposed a treatment according to institutional protocols and to the characteristics of the patient.

During the study period, we diagnosed 898 patients with T3–T4 laryngeal cancer. We excluded 57 patients that received palliative treatment only, and 11 patients lost to follow-up before 1.5 years after the end of treatment.

We classified patients per the type of treatment administered to the primary tumor location: surgery alone, surgery with adjuvant chemoradiotherapy, induction chemotherapy followed by surgery (with or without adjuvant chemoradiotherapy), radiotherapy alone, induction chemotherapy followed by radiotherapy, induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy, and chemoradiotherapy alone. We included bioradiotherapy (radiotherapy cetuximab) in the chemoradiotherapy group. For the analysis, the treatments were grouped in three categories: (1) surgery (including patients that received induction chemotherapy or adjuvant chemoradiotherapy);

(2) radiotherapy (including patients treated with radiotherapy alone or radiotherapy after induction chemotherapy); and (3) chemoradiotherapy (including patients treated with chemoradiotherapy alone or chemoradiotherapy after induction chemotherapy). Surgical treatments consisted in 429 total laryngectomies, 95 extended total laryngectomies, and 36 partial laryngeal surgeries.

We carried out elective treatment for the neck in cN0 patients with the same treatment modality applied in the primary location.

For cN+ patients treated surgically, we performed uni- or bilateral neck dissections according to the regional extent of the disease, complemented with adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy depending on the pathologic analysis.

For the cN+ patients treated with radiotherapy or chemoradiotherapy, we performed completion neck dissections according to clinic, radiologic, or metabolic response. We performed a neck dissection in 37 patients treated with radiotherapy or chemoradiotherapy.

We classified the patients in three groups depending on the date of diagnosis: 1985–1994, 1995–2004, and 2005–2014. We analyzed the treatment modality and the cancer-specific survival depending on the diagnostic period. Table 1 shows the main characteristics of the 830 patients included in the study by chronologic group.

During the follow-up period 227, patients (26.9%) died as a consequence of their laryngeal cancer. At study closure, six patients were alive with a cancer recurrence. For the purposes of survival calculations, we considered these patients as dead as a consequence of the tumor on the date of the last follow-up control.

We used Chi-square test and ANOVA test to compare qualitative and quantitative variables, respectively. We performed a multivariate analysis using Cox proportional hazards model. We used Kaplan–Meier method for survival calculations and the log-rank test to compare survival curves.

## Results

Overall survival, cancer-specific survival, and local control rates in our series were in the range of those published in the literature [1–6]. These results are shown in Table 2.

We observed a significant decrease in the use of surgery as primary treatment modality in recent years. Table 3 shows the distribution of treatment modalities by chronologic group. There was a significant trend to decrease the use of surgery as the initial treatment and a substitution of radiotherapy for concomitant chemoradiotherapy as organ preservation treatment ( $P = 0.0001$ ).

**Table 1** Clinical characteristics of the patients included in the study by chronological period

	Chronological period			P
	1985–1994	1995–2004	2005–2014	
Age (years)				
Mean/SD	61.0/9.8	63.5/10.9	64.2/11.2	0.003
Sex				
Male (n = 800)	331 (97.6%)	282 (95.6%)	187 (95.4%)	0.272
Female (n = 30)	8 (2.4%)	13 (4.4%)	9 (4.6%)	
Tumor location				
Supraglottis (n = 440)	197 (58.1%)	142 (48.1%)	101 (51.5%)	0.038
Glottis (n = 390)	142 (41.9%)	153 (51.9%)	95 (48.5%)	
Local extension				
T3 (n = 662)	271 (79.9%)	236 (80.0%)	155 (79.1%)	0.964
T4 (n = 168)	68 (20.1%)	59 (20.0%)	41 (20.9%)	
Nodal spread				
N0 (n = 527)	221 (65.2%)	182 (61.7%)	124 (63.3%)	0.658
N+ (n = 303)	118 (34.8%)	113 (38.3%)	72 (36.7%)	
Total	339 (40.8%)	295 (35.6%)	196 (23.6%)	

**Table 2** 5-year overall survival (OS), 5-year cancer-specific survival (CSS), and local control (LC) of the patients for every treatment used

	OS % (95% CI)	CSS % (95% CI)	LC % (95% CI)
Surgery	54.2 (49.5–58.9)	73.9 (69.6–78.2)	90.1 (87.2–93.0)
Radiotherapy	51.8 (45.9–57.7)	66.1 (60.2–72.0)	64.3 (58.2–70.4)
Chemoradiotherapy	68.9 (58.3–79.5)	71.6 (60.4–82.8)	68.7 (58.3–79.1)

**Table 3** Treatments by chronological period

	Chronological period		
	1985–1994	1995–2004	2005–2014
Surgery (n = 98)	21 (6.2%)	36 (12.2%)	41 (20.9%)
Surgery + RT/CRT (n = 181)	112 (33.0%)	36 (12.2%)	33 (16.8%)
CT + surgery + RTCRT (n = 186)	79 (23.3%)	82 (27.8%)	25 (12.8%)
RT (n = 48)	17 (5.0%)	16 (5.4%)	15 (7.7%)
CT + RT (n = 229)	110 (32.4%)	101 (34.2%)	18 (9.2%)
CT + CRT (n = 49)	0 (0%)	13 (4.4%)	36 (18.4%)
CRT (49)	0 (0%)	11 (3.7%)	28 (14.3%)
Total (n = 830)	339 (100%)	295 (100%)	196 (100%)
Surgery (n = 465)	212 (62.5%)	154 (52.2%)	99 (50.5%)
RT (n = 277)	127 (37.5%)	117 (39.7%)	33 (16.8%)
CRT (n = 88)	0 (0%)	24 (8.1%)	64 (32.7%)
Total (n = 830)	339 (100%)	295 (100%)	196 (100%)

CT induction chemotherapy, RT radiotherapy, CRT chemoradiotherapy

Table 4 shows the treatment modality administered per local extension category at diagnosis. We observed a decrease in the proportion of patients with T3 tumors treated with surgery or radiotherapy during the last period of study and a corresponding increase in the use of chemoradiotherapy. On the contrary, for patients with T4

tumors, we observed an increase in the proportion of patients eligible for surgery.

Finally, we analyzed the distribution of treatment modalities per location of the primary tumor (Table 5). Again, we observed a progressive substitution of surgery and radiotherapy by chemoradiotherapy for advanced



**Table 4** Treatments by chronological period per tumor local extension

	1985–1994	1995–2004	2005–2014
<b>T3 tumors</b>			
Surgery (347)	172 (63.5%)	109 (46.2%)	66 (42.6%)
RT (n = 239)	99 (36.5%)	109 (46.2%)	31 (20.0%)
CRT (n = 76)	0 (0%)	18 (7.8%)	58 (37.4%)
Total (n = 662)	271 (100%)	236 (100%)	155 (100%)
<b>T4 tumors</b>			
Surgery (n = 118)	40 (58.8%)	45 (76.3%)	33 (80.5%)
RT (n = 38)	28 (41.2%)	8 (13.6%)	2 (4.9%)
CRT (n = 12)	0 (0%)	6 (10.2%)	6 (14.6%)
Total (n = 168)	68 (100%)	59 (100%)	41 (100%)

RT radiotherapy, CRT chemoradiotherapy

**Table 5** Treatments by chronological period per tumor location

	1985–1994	1995–2004	2005–2014
<b>Supraglottic tumors</b>			
Surgery (n = 216)	110 (55.8%)	64 (45.1%)	42 (41.6%)
RT (n = 169)	87 (44.2%)	65 (45.8%)	17 (16.8%)
CRT (n = 55)	0 (0%)	13 (9.2%)	42 (41.6%)
Total (n = 440)	197 (100%)	142 (100%)	101 (100%)
<b>Glottic tumors</b>			
Surgery (n = 249)	102 (71.8%)	90 (58.8%)	57 (60.0%)
RT (n = 108)	40 (28.2%)	52 (34.0%)	16 (16.8%)
CRT (n = 33)	0 (0%)	11 (7.2%)	22 (23.2%)
Total (n = 390)	142 (100%)	153 (100%)	95 (100%)

RT radiotherapy, CRT chemoradiotherapy

supraglottic cancers. Interestingly, surgery remained the preferred treatment modality for glottic cancer throughout the study period. The organ preservation treatments for this group also evolved from radiotherapy alone to chemoradiotherapy.

We analyzed cancer-specific survival per treatment modality for every local extension category. There were no significant differences in survival depending on treatment for T3 cancer patients (Fig. 1a,  $P = 0.551$ ). Inversely, T4 cancer patients treated surgically showed significantly higher cancer-specific survival than the rest of T4 patients (Fig. 1b,  $P < 0.0001$ ).

Figure 2 shows cancer-specific survival for patients with locally advanced laryngeal cancer per chronological group. There were significant differences in survival depending on the period of treatment ( $P = 0.005$ ). Patients treated during the middle period (1995–2004) had the highest survival, while patients treated in the last period (2005–2014) had the lowest cancer-specific survival. We also analyzed the cancer-specific survival per chronologic period for every

local extension category and for every location of the primary tumor. The results of these analyses did not add any important data to the analysis of the whole sample (data not shown).

We conducted a multivariate analysis including the location of the tumor, the local extension category, the presence of nodal disease, the treatment modality, and the chronologic period as dependent variables and cancer-specific survival as the independent variable (Table 6). Patients T4 tumors (OR 1.52, 95% CI 1.12–2.08,  $P = 0.007$ ) and patients with nodal disease at diagnosis (OR 2.30, 95% CI 1.74–3.04,  $P = 0.0001$ ) had a higher risk of cancer-related mortality.

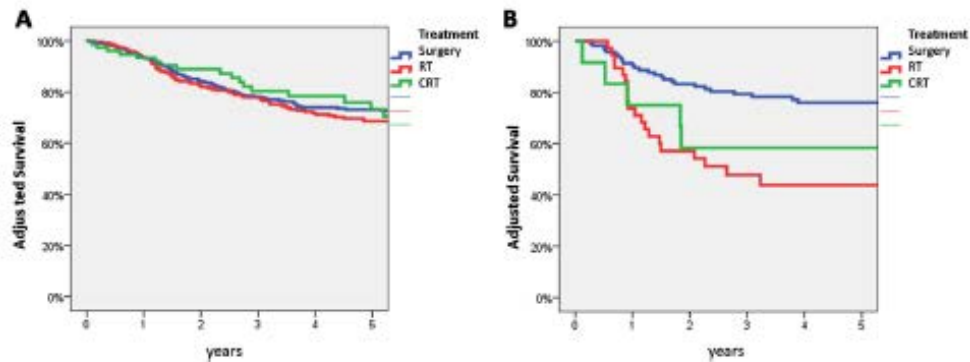
Patients treated with radiotherapy (with or without induction chemotherapy) showed increased cancer-related mortality (OR 1.40, 95% CI 1.05–1.86,  $P = 0.03$ ) compared with the patients treated surgically. On the other hand, there were no significant differences between chemoradiotherapy and surgery (OR 0.84, 95% CI 0.52–1.38,  $P = 0.511$ ). Comparing to the patients treated during the first period (1985–1994), patients treated during the middle period (1995–2004) showed a better survival (OR 0.68, 95% CI 0.49–0.94,  $P = 0.019$ ), while patients treated in the last period had the highest risk of tumor-related death (OR 1.38, 95% CI 0.98–1.96,  $P = 0.065$ ).

## Discussion

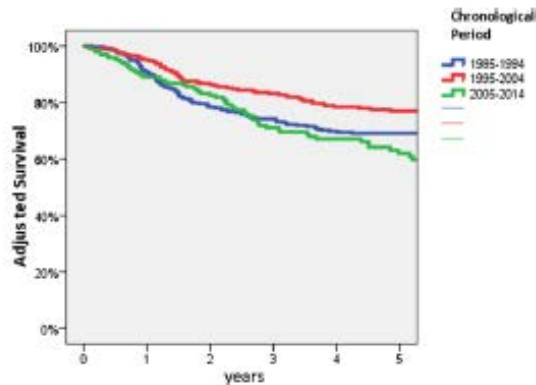
We present the results of a retrospective review of advanced laryngeal cancer patients treated at a tertiary hospital during the last 30 years. In this long period, the management of these patients has changed greatly, but unlike other cancer locations, the final survival of these patients has not improved significantly.

The first element to consider after the analysis of our data is the decrease in the number of patients with laryngeal cancer treated in our center. As shown in Table 1, the total number of patients treated in the first decade of the study was 339 patients, dropped to 295 in the second decade, and sank to less than 200 patients in the last decade. During all this time, the population attended by our hospital did not change significantly. We think that this decrease parallels the trend in the reduction of laryngeal cancer incidence rates across our country evidenced by epidemiologic studies [13], probably related to the decrease in tobacco use especially in men [14].

Our main finding is the progressive decrease in the use of surgery as first treatment modality in the locally advanced laryngeal cancer patient. Other authors have found the same results [6–8]. We implemented organ preservation strategies for patients potentially eligible to a total laryngectomy in the 1990s [15]. After the clinical trial



**Fig. 1** Disease-specific survival per treatment modality for patients with T3 tumors (a) or T4 tumors (b)



**Fig. 2** Disease-specific survival per chronologic period

by Forastiere et al. [3] in 2003, we progressively replaced induction chemotherapy regimens by concomitant chemoradiotherapy.

As a result of the implementation of these organ preservation strategies, the percentage of patients undergoing surgery as the initial treatment modality has progressively decreased from 62.5% in the initial period (1985–1994) to 50.5% in the last period (2005–2014).

However, this modification in the use of surgery as the initial treatment did not affect evenly to all the patients. While surgical cases for T3 tumors drop from 63.5% in the initial period to 2.6% in the last period, an inverse trend was observed for T4 tumors. Surgical indications for T4 tumors grow from 58.8% in the initial period to 80.5% in the last period.

There is a controversy in the literature about the best treatment for locally advanced laryngeal cancers. On one side, evidence from clinical trials did not show differences in survival for patients treated with induction chemotherapy and radiotherapy versus surgery [1]. Moreover, there are no trials comparing surgery versus chemotherapy in

**Table 6** Multivariate study

	OR	IC 95% OR	P
<b>Location</b>			
Supraglottis	1		
Glottis	0.86	0.64–1.15	0.323
<b>Local extension</b>			
T3	1		
T4	1.52	1.12–2.08	0.007
<b>Nodal spread</b>			
N0	1		
N+	2.30	1.74–3.04	0.0001
<b>Treatment</b>			
Surgery	1		
RT	1.40	1.05–1.86	0.03
CRT	0.84	0.52–1.38	0.511
<b>Period</b>			
1985–1994	1		
1995–2004	0.68	0.49–0.94	0.019
2005–2014	1.38	0.98–1.96	0.065

these patients. On the other side, evidence from observational studies in the clinical setting showed a better survival for patients treated surgically compared with various combinations of radiotherapy and chemotherapy [16–20]. Similarly, cancer-specific survival was superior for patients treated with surgery as compared to the non-surgical patients in our series. This difference was largely dependent on T4 tumors, where this difference achieved statistical significance (Fig. 2b).

Analyzing survival results per chronologic period, we noted that cancer-specific survival for the last period (2005–2014) was significantly lower than the middle period (1995–2004). We believe that the changes in the treatment protocols may be responsible for this paradoxical



effect for two reasons: the selection bias of the surgical patients and the intensive use of chemoradiotherapy.

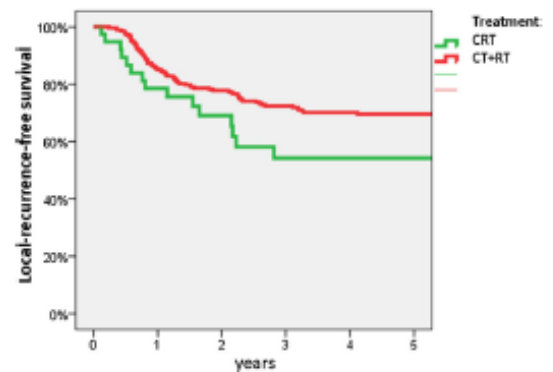
In the clinical setting, the selection of treatments is not homogeneous. In general, patients with a worse general condition, elderly, and with comorbidities are not considered eligible to a preservative treatment and undergo surgical treatment. The same is true for patients with T4 tumors. Patients treated with induction chemotherapy treatment that does not achieve an adequate tumor reduction are also considered for surgery. These cases are considered biologically more aggressive tumors. Therefore, nowadays, the patients treated surgically have a potential worse prognosis: worse general condition, more advanced tumors, and biologically more aggressive tumors.

Despite this negative bias, patients treated initially with surgery achieved similar cancer-specific survival rates than those treated non-surgically in the case of T3 tumors and significantly higher in the case of T4 tumors. The decrease in the number of patients treated initially with surgery could be one of the reasons for the worse survival of the patients treated in the last period.

The second reason that may account for the decrease in survival in the later period (2005–2014) is the evolution of the organ preservation strategy. We progressively switched from the use of induction chemotherapy to concomitant chemoradiotherapy as a standard organ preservation treatment. The main advantage of induction chemotherapy is the possibility to predict the response to radiotherapy. Tumors with a good response to induction chemotherapy are considered good candidates for preservation, while tumors with stable disease or progression are treated with aggressive surgery and postoperative radiation. Organ preservation with chemoradiotherapy does not allow this adjustment of the treatment strategy based on individual response to therapy. Tumors with a low sensitivity to radiotherapy are treated with the same strategy than those with a high sensitivity. This may account for a higher rate of local recurrences.

Figure 3 shows local-recurrence-free survival curves for patients treated with induction chemotherapy followed by radiotherapy ( $n = 278$ ), compared with patients treated with chemoradiotherapy ( $n = 39$ ). We can appreciate how patients treated with induction chemotherapy and radiotherapy showed a trend to a better local-recurrence-free survival ( $P = 0.066$ ).

Forastiere et al. [21] published an update of their 2003 clinical trial with a 10-year follow-up. Despite the differences were not statistically significant, patients treated with induction chemotherapy achieved the best overall survival, disease-specific survival, and laryngectomy-free survival rates compared to the other experimental branches (chemoradiotherapy and radiotherapy alone.)



**Fig. 3** Local-recurrence-free survival for patients treated with induction chemotherapy followed by radiotherapy (QT + RT) and for patients treated with concomitant chemoradiotherapy

In the absence of new clinical trials, the role of induction chemotherapy in the management of patients with locally advanced laryngeal cancer eligible for a total laryngectomy must still be elucidated.

One of the purposes of keeping a database with information of the treatments is to allow a critical analysis of the results obtained in a single institution. However, it must be emphasized that this analysis is retrospective and lacks the strength of prospective randomized clinical trials.

We think that our results raise new questions about the role of chemoradiotherapy as the initial treatment of the patients with locally advanced laryngeal tumors eligible for organ preservation and, at the same time, confirm the predominant role of surgery in the initial treatment of patients with T4 tumors.

## Conclusion

Along the last decades, we have witnessed substantial modifications in the treatment strategies of patients with advanced laryngeal cancer. The main changes are the generalization of organ preservation strategies that avoid radical surgery and the substitution of induction chemotherapy for chemoradiotherapy. These modifications might have influenced the decrease in survival observed in patients with locally advanced cancer in the last years and call for further studies to find the best organ preservation strategy in this setting.

## Compliance with ethical standards

**Funding** This study was funded by a Grant of the Instituto de Salud Carlos III (FIS P11401918). European Regional Development Fund (ERDF), A Way to Build Europe.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** For this type of study, formal consent is not required.

**Research involving human participants and/or animals** This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

## References

1. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (1991) Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324:1685–1690
2. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Salmoud T (1996) Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 88:890–899
3. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W et al (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349:2091–2098
4. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J et al (2009) Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101:498–506
5. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C et al (2013) Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPILIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 31:853–859
6. Chen AY, Fedewa S, Zhu J (2011) Temporal trends in the treatment of early and advanced-stage laryngeal cancer in the United States, 1985–2007. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:1017–1024
7. Verma SP, Mahboubi H (2014) The changing landscape of total laryngectomy surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150:413–418
8. Timmermans AJ, van Dijk BA, Overbeek LJ, van Velthuisen MF, van Tinteren H, Hilgers FJ et al (2016) Trends in treatment and survival for advanced laryngeal cancer: a 20-year population-based study in The Netherlands. *Head Neck* 38(Suppl. 1):E1247–E1255
9. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP (2005) Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 114:806–816
10. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ et al (2006) Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 116:1–13
11. Olsen KD (2010) Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 32:1–7
12. León X, Orús C, Quer M (2002) Diseño, mantenimiento y explotación de una base de datos oncológica para pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Acta Otorinolaringol Esp* 53:185–190
13. de Souza DL, Pérez MM, Curado MP (2011) Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiol* 35:510–514
14. Fernandez E, Schiaffino A, Borrás JM, Shafey O, Villalbí JR, La Vecchia C (2003) Prevalence of cigarette smoking by birth cohort among males and females in Spain, 1910–1990. *Eur J Cancer Prev* 12:57–62
15. de Andrés L, Brunet J, López-Pousa A, Burgués J, Quer M, León X et al (1995) Function preservation in stage III squamous laryngeal carcinoma: results with an induction chemotherapy protocol. *Laryngoscope* 105:822–826
16. Dziegielewski PT, O’Connell DA, Klein M, Fung C, Singh P, Alex Mlynarek M et al (2012) Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 41(Suppl. 1):S56–S64
17. Karlsson TR, Al-Azzaawe M, Aziz L, Hurman D, Finizia C (2014) Survival outcome depending on different treatment strategies in advanced stages III and IV laryngeal cancers: an audit of data from two European centres. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:547–554
18. Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA, Porubsky ES (2009) The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 119:1312–1317
19. Rosenthal DI, Mohamed AS, Weber RS, Garden AS, Sevak PR, Kies MS et al (2015) Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: a 3-decade survey. *Cancer* 121:1608–1619
20. Vengalil S, Giuliani ME, Huang SH, McNiven A, Song Y, Xu W et al (2016) Clinical outcomes in patients with T4 laryngeal cancer treated with primary radiotherapy versus primary laryngectomy. *Head Neck* 38(Suppl. 1):E2035–E2040
21. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF et al (2013) Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31(7):845–852





## **Anexo 2**



ARTÍCULO ORIGINAL

## Resultados oncológicos de la laringectomía de rescate en pacientes con carcinomas escamosos de laringe

Xavier León<sup>a,b,\*</sup>, Victoria Montoro<sup>c</sup>, Carlota Rovira<sup>a</sup>, Eduard Neumann<sup>a</sup>,  
Montserrat López<sup>a</sup>, Jacinto García<sup>a</sup> y Miquel Quer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Mollet, Mollet del Vallès, Barcelona, España

Recibido el 11 de noviembre de 2018; aceptado el 7 de enero de 2019

### PALABRAS CLAVE

Laringectomía total;  
Cirugía de rescate;  
Carcinoma de laringe;  
Recidiva local;  
Radioterapia

### Resumen

**Objetivo:** Analizar los resultados oncológicos conseguidos con una laringectomía total como cirugía de rescate en pacientes con carcinomas escamosos de la laringe.

**Material y métodos:** Revisión retrospectiva de una cohorte de 241 pacientes tratados con una laringectomía total tras una recidiva local de la enfermedad. El tratamiento inicial recibido por los pacientes fue de radioterapia (n = 201; 83,4%), quimiorradioterapia (n = 19; 7,9%), o una cirugía parcial (n = 21; 8,7%).

**Resultados:** La laringectomía total como cirugía de rescate consiguió el control local de la enfermedad en el 81,3% de las ocasiones, con una supervivencia específica a los 5 años del 65,3%. Las variables relacionadas con la supervivencia específica en un estudio univariante fueron la localización del tumor, la extensión local del tumor inicial y de la recidiva, los márgenes de resección, y el estatus patológico de los vaciamentos cervicales. De acuerdo con los resultados de un análisis multivariante, las variables que se relacionaron con la supervivencia fueron el estatus de los márgenes de resección, la presencia de una recidiva regional simultánea y la extensión local de la recidiva.

**Conclusiones:** La supervivencia específica a los 5 años de los pacientes tratados con una laringectomía total de rescate fue del 65,3%. Las variables que se relacionaron con el control final de la enfermedad fueron el estatus de los márgenes de resección, la presencia de una recidiva regional simultánea y la extensión local de la recidiva.

© 2019 Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xleon@santpau.cat (X. León).

<https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.01.001>

0001-6519/© 2019 Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: León X, et al. Resultados oncológicos de la laringectomía de rescate en pacientes con carcinomas escamosos de laringe. Acta Otorrinolaringol Esp. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.01.001>

**KEYWORDS**

Total laryngectomy;  
Salvage surgery;  
Laryngeal carcinoma;  
Local recurrence;  
Radiotherapy

**Oncological results of salvage laryngectomy in patients with laryngeal carcinoma****Abstract**

**Objective:** To analyse the oncological results of a salvage total laryngectomy in patients with a laryngeal carcinoma.

**Material and methods:** Retrospective review of a cohort of 241 patients treated with a salvage laryngectomy after a local recurrence. The initial treatment received by these patients was radiotherapy (n = 201, 83.4%), chemoradiotherapy (n = 19, 7.9%), and partial surgery (n = 21, 8.7%),

**Results:** Total laryngectomy as salvage treatment achieved local control of the disease in 81.3% of cases, with a 5-year specific survival of 65.3%. The variables related with specific survival in a univariate analysis were the location of the primary tumour, the local extension of the initial tumour and of the recurrence, the resection margins, and the pathological status of the neck dissections. According to the results of a multivariate analysis, the variables related to specific survival were the status of the resection margins, the presence of simultaneous regional recurrence, and the local extension of the recurrence.

**Conclusion:** The 5-year specific survival of patients treated with a salvage laryngectomy was 65.3%. The variables related with the control of the disease were the status of the resection margins, the presence of simultaneous regional recurrence and the local extension of the recurrence.

© 2019 Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Tras el tratamiento inicial con radioterapia, quimiorradioterapia o con cirugía parcial, una proporción variable de pacientes con carcinomas de laringe sufren una recidiva del tumor a nivel local. En ocasiones seleccionadas en las que la extensión local del tumor y las características del paciente lo permiten el tratamiento de elección es la realización de cirugías parciales de rescate, ya sea a partir de un abordaje transoral<sup>1</sup> o mediante técnicas de cirugía abierta<sup>2</sup>, obteniendo unos resultados oncológicos y funcionales satisfactorios. Sin embargo, en una proporción muy elevada de ocasiones la laringectomía total aparece como la única opción de rescate razonable.

El objetivo del presente estudio es llevar a cabo una evaluación de los resultados oncológicos conseguidos con una laringectomía total de rescate en pacientes con carcinomas de la laringe con una recidiva local del tumor tras un tratamiento previo con radioterapia, quimiorradioterapia o cirugía parcial, así como analizar factores pronósticos relacionados con el control final de la enfermedad en este grupo de pacientes.

**Material y métodos**

El presente estudio se llevó a cabo de forma retrospectiva a partir de datos incluidos en una base de datos que de forma prospectiva recoge información relativa a las características oncológicas, terapéuticas y seguimiento de la totalidad de pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en nuestro centro desde 1985<sup>3</sup>.

Se incluyeron en el estudio la totalidad de pacientes con un carcinoma escamoso localizado en la laringe y que recibieron un tratamiento con una laringectomía total de rescate tras el fracaso a nivel local de un tratamiento previo realizado con intención radical durante el periodo 1985-2015. Durante dicho periodo, un total de 244 pacientes fueron tratados con una laringectomía total de rescate. Se excluyeron 3 pacientes que, en ausencia de una nueva recidiva de la enfermedad, no completaron un periodo mínimo de seguimiento de 2 años desde la realización de la cirugía de rescate. El presente estudio se llevó a cabo en una cohorte de 241 pacientes tratados con una laringectomía total de rescate y que contaron con un periodo mínimo de seguimiento de 2 años.

El tratamiento inicial de los pacientes consistió en radioterapia en 201 ocasiones (83,4%), quimiorradioterapia en 19 (7,9%), o una cirugía parcial en 21 (8,7%). En 16 pacientes tratados con radioterapia se efectuó un primer intento de rescate con cirugía parcial tras la recidiva local de forma previa a la realización de la laringectomía total de rescate (12 cordectomías, 3 laringectomías supraglóticas y una laringectomía supracricoidea). Seis pacientes (2,5%) recibieron un tratamiento con quimioterapia previo a la realización de la laringectomía de rescate.

La cirugía de rescate utilizada consistió en una laringectomía total simple en 212 pacientes (88%), una laringectomía total ampliada con una faringectomía parcial en 23 (9,5%), y una laringectomía total ampliada con la exéresis de la piel cervical anterior (laringectomía total cuadrada) en 6 (2,5%). Se llevaron a cabo vaciamientos cervicales de forma simultánea a la laringectomía en 192 pacientes (79,7%), unilaterales en 88 ocasiones (36,5%) y bilaterales en 104 (43,2%). En 49

Cómo citar este artículo: León X, et al. Resultados oncológicos de la laringectomía de rescate en pacientes con carcinomas escamosos de laringe. Acta Otorrinolaringol Esp. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.01.001>



pacientes (20,3%), todos ellos sin evidencia clínica o radiológica de afectación cervical, la laringectomía no se asoció a cirugía ganglionar. Las causas por las cuales no se realizaron vaciamentos en estos pacientes fueron el antecedente de una cirugía ganglionar previa (n= 18), el tratarse de tumores glóticos de extensión limitada (n= 23), y el mal estado general del paciente (n= 8). En 37 pacientes (15,4%) los vaciamentos cervicales mostraron la presencia de una recidiva regional simultánea a la recidiva local (rpN+). En un caso en el que el paciente no había sido tratado con cirugía ganglionar asociada a la laringectomía se produjo una recidiva regional aislada. A efectos de valoración del estatus ganglionar de las áreas cervicales, este paciente fue incluido con el grupo de pacientes rpN+. Tras la realización de la laringectomía de rescate un total de 19 pacientes (7,8%) recibieron un tratamiento adyuvante con radioterapia (n= 14) o quimiorradioterapia (n= 5).

Se llevó a cabo una evaluación de la supervivencia específica desde la fecha de realización de la laringectomía total de rescate. En los pacientes en los cuales el tratamiento de rescate no consiguió el control de la enfermedad se analizó la causa responsable del fracaso terapéutico (nueva recidiva local, recidiva regional o a distancia de la enfermedad).

Se analizó la relación entre la supervivencia específica y variables como la edad y sexo de los pacientes, la localización y extensión local del tumor primario, el tipo de tratamiento inicial, el intervalo entre el tratamiento inicial y la realización de la cirugía de rescate, la extensión local de la recidiva (rpT), el estatus de los márgenes de resección y la existencia de una recidiva regional simultánea en el momento de realización de la laringectomía de rescate (rpN). Se consideró como margen cercano la presencia de infiltración tumoral a menos de 5 mm del margen de resección. La **tabla 1** muestra las características de los pacientes incluidos en el presente estudio de acuerdo con las variables consideradas en el análisis de la supervivencia.

Se realizó un estudio multivariante considerando la supervivencia específica como la variable dependiente, e incluyendo en el análisis aquellas variables que se relacionaron con la supervivencia específica en el estudio univariante.

Se efectuó un análisis de partición recursiva incluyendo como variable dependiente el fracaso en el control de la enfermedad, y como variables independientes aquellas que aparecieron relacionadas con la supervivencia específica en el análisis univariante.

Para evaluar la existencia de cambios en los resultados oncológicos en función de la cronología a lo largo del periodo de estudio se evaluó la supervivencia específica considerando las 3 décadas a lo largo de las cuales se llevaron a cabo los tratamientos (1985-1995, 1996-2005 y 2006-2015).

Para analizar la relación entre variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en función de las condiciones de aplicación. La estimación de la supervivencia se llevó a cabo con el método actuarial de Kaplan-Meier, utilizando el método log-rank en la comparación de las curvas de supervivencia. Para los estudios multivariantes se utilizaron el modelo de riesgos proporcionales de Cox o una regresión logística. El análisis de partición recursiva se llevó a cabo utilizando el modelo CRT (Classification & Regression Tree).

**Tabla 1** Características de los pacientes incluidos en el estudio

	N (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	234 (97,1)
Femenino	7 (2,9)
<b>Edad</b>	
< 55	63 (26,1)
55-65	80 (33,2)
65-75	69 (28,6)
> 75	29 (12)
<b>Localización</b>	
Supraglotis	83 (34,4)
Glotis	158 (65,6)
<b>T inicial</b>	
T1-2	169 (70,1)
T3-4	72 (29,9)
<b>Tratamiento inicial</b>	
Cirugía parcial ± radioterapia	21 (8,7)
Radioterapia	201 (83,4)
Quimiorradioterapia	19 (7,9)
<b>Intervalo a la recidiva</b>	
< 1 año	104 (43,2)
años	72 (29,9)
> 2 años	65 (27)
<b>rpT</b>	
rpT2	92 (38,2)
rpT3	78 (32,4)
rpT4	71 (29,5)
<b>Márgenes</b>	
Negativos	210 (87,1)
Cercanos	8 (3,3)
Positivos	23 (9,5)
<b>rpN</b>	
rpN0	203 (84,2)
rpN+	38 (15,8)

El estudio contó con la aprobación del Comité de Revisión Institucional del centro, y se realizó de acuerdo con los principios señalados en la Declaración de Helsinki.

## Resultados

Durante el periodo de seguimiento, un total de 77 pacientes (32%) fallecieron como consecuencia de la evolución de la enfermedad. La **figura 1** muestra la curva de supervivencia específica correspondiente a los pacientes incluidos en el estudio. La supervivencia específica a los 5 años de realizada la laringectomía total de rescate fue del 65,3% (IC 95%: 59,1-65,5%). La **tabla 2** muestra los valores de la supervivencia específica a los 5 años en función de las diferentes variables analizadas. Las variables que se relacionaron con un empeoramiento significativo de la supervivencia en el estudio univariante fueron la localización del tumor, la extensión local del tumor inicial y de la recidiva, los

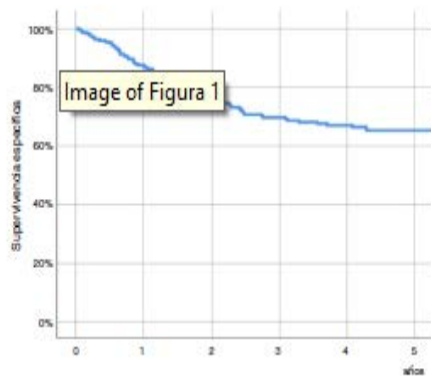


Figura 1 Supervivencia específica tras la realización de la laringectomía total de rescate.

Tabla 2 Supervivencia específica a los 5 años en función de diferentes variables clínicas y anatomopatológicas

	Sup (IC 95%)	p
<b>Sexo</b>		
Masculino	64,2% (57,8-70,6%)	0,085
Femenino	100%	
<b>Edad</b>		
< 55	61,4% (49,1-73,7%)	0,070
55-65	72,0% (61,9-82,1%)	
65-75	55,5% (43,0-68,0%)	
> 75	79,9% (63,9-95,9%)	
<b>Localización</b>		
Supraglotis	45,1% (33,4-56,8%)	0,0001
Glottis	75,7% (68,7-82,7%)	
<b>T inicial</b>		
T1-2	71,4% (64,2-78,6%)	0,0001
T3-4	51,2% (39,1-63,3%)	
<b>Tratamiento inicial</b>		
Cirugía parcial ± RT	52,6% (29,9-75,3%)	0,250
Radioterapia	67,3% (60,5-74,1%)	
Quimiorradioterapia	59,9% (36,4-83,4%)	
<b>Intervalo a la recidiva</b>		
< 1 año	69,3% (60,1-78,5%)	0,680
1-2 años	63,0% (51,3-74,7%)	
> 2 años	60,5% (47,4-73,6%)	
<b>rpT</b>		
rpT2	79,7% (71,1-88,3%)	0,0001
rpT3	63,6% (52,3-74,9%)	
rpT4	48,6% (36,3-60,9%)	
<b>Márgenes</b>		
Negativos	72,7% (66,3-79,1%)	0,0001
Cercanos	37,5% (4,0-71,0%)	
Positivos	13,0% (0,0-26,7%)	
<b>rpN</b>		
rpN0	72,6% (66,2-79%)	0,0001
rpN+	26,9% (12,2-41,6%)	

Tabla 3 Estudio multivariante considerando la supervivencia específica como variable dependiente

	HR (IC 95%)	p
<b>Localización</b>		
Supraglotis	1	0,049
Glottis	0,59 (0,34-0,99)	
<b>T inicial</b>		
T1-2	1	0,611
T3-4	1,14 (0,68-1,91)	
<b>rpT</b>		
rpT2	1	0,216
rpT3	1,48 (0,79-2,75)	
rpT4	2,09 (1,12-3,89)	
<b>Márgenes</b>		
Negativos	1	0,014
Cercanos	3,23 (1,26-8,26)	
Positivos	4,85 (2,73-8,61)	
<b>rpN</b>		
rpN0	1	0,0001
rpN+	4,79 (2,93-7,83)	

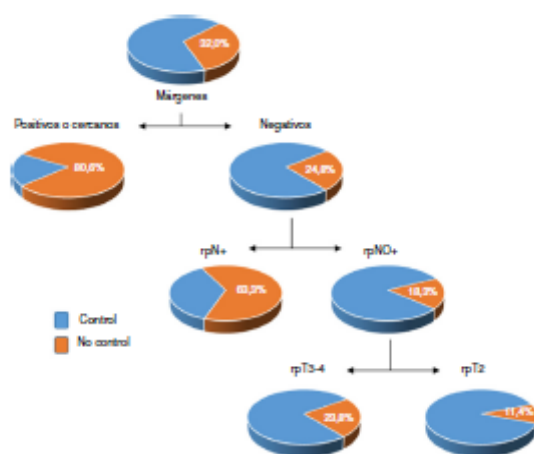
márgenes de resección y el estatus patológico de los vaciamentos cervicales. Los pacientes con tumores supraglóticos, con una extensión local avanzada tanto del tumor local como de la recidiva, con márgenes positivos o cercanos, y con metástasis ganglionares contaron con una peor supervivencia específica.

De acuerdo con los resultados del análisis multivariante (tabla 3), las variables que se relacionaron de forma independiente con un empeoramiento de la supervivencia específica fueron la extensión local de la recidiva rpT4, la existencia de unos márgenes de resección positivos o cercanos y la presencia de una recidiva ganglionar simultánea (rpN+).

La causa final del fracaso terapéutico fue una nueva recidiva del tumor a nivel local en 45 ocasiones (19 casos de recidiva en el estoma traqueal y 26 de recidiva a nivel cervical), 12 casos como consecuencia de una recidiva a nivel regional, y 20 casos debidos a la aparición de metástasis a distancia en ausencia de enfermedad locoregional. La laringectomía total de rescate consiguió el control a nivel local de la enfermedad en un 81,3% de las ocasiones. La tabla 1 del material suplementario muestra el porcentaje de pacientes que consiguió el control local de la enfermedad en función de las diferentes variables clínicas y patológicas analizadas. Las variables que se relacionaron de forma significativa con la recidiva local de la enfermedad tras la laringectomía de rescate fueron la extensión local avanzada del tumor inicial (T3-T4), la extensión local de la recidiva (rT3-rT4), unos márgenes de resección positivos o cercanos, y la existencia de una recidiva regional simultánea (rpN+). De acuerdo con los resultados de una regresión logística (tabla 2 del material suplementario), las variables que se asociaron de forma significativa con la recidiva del tumor a nivel local fueron los márgenes de resección positivos (OR: 12,01; IC 95%: 4,29-33,55; p=0,0001) y la existencia de una recidiva regional simultánea (OR: 2,50; IC 95%: 1,03-6,06; p=0,042).

Cómo citar este artículo: León X, et al. Resultados oncológicos de la laringectomía de rescate en pacientes con carcinomas escamosos de laringe. Acta Otorrinolaringol Esp. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.01.001>





**Figura 2** Árbol de clasificación obtenido con el análisis de partición recursiva considerando la supervivencia específica como la variable dependiente.

No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia en función de la década en la que se llevó a cabo el tratamiento a lo largo del periodo de estudio ( $p=0,364$ ) (figura 1 del material suplementario).

La figura 2 muestra el árbol de clasificación obtenido con el análisis de partición recursiva considerando la supervivencia específica como la variable dependiente. El primer nivel de clasificación se estableció en base al estatus de los márgenes de resección. Para los pacientes con unos márgenes de resección negativos el modelo llevó a cabo una partición en función de la presencia de una recidiva regional simultánea (rpN). Finalmente, para los pacientes sin afectación regional (rpN0), aparecieron diferencias en función de la extensión local de la recidiva (rpT). De acuerdo con los nodos terminales obtenidos con el modelo de partición recursiva, se definieron 4 categorías con un riesgo diferenciado de fracaso terapéutico: grupo 1: márgenes positivos o cercanos ( $n=31$ ); grupo 2: márgenes negativos/rpN+ ( $n=30$ ); grupo 3: márgenes negativos/rpN0/rpT3-4 ( $n=101$ ); grupo 4: márgenes negativos/rpN0/rpT2 ( $n=79$ ). La figura 3 muestra las curvas de supervivencia específica en función de las categorías definidas con el análisis de partición recursiva ( $p=0,0001$ ).

## Discusión

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, la supervivencia específica a los 5 años para los pacientes con un carcinoma de la laringe tratados con una laringectomía total fue del 65,3%. Los factores pronósticos que contaron con una mayor trascendencia fueron el estatus de los márgenes de resección, la presencia de una recidiva regional simultánea y la extensión local de la recidiva.

No todos los casos de muerte derivada del tumor fueron consecuencia del fracaso en el control local de la enfermedad con la laringectomía de rescate. De acuerdo con nuestros resultados, un 58% de los fallecimientos asociados al tumor fueron consecuencia de una nueva recidiva del tumor a nivel local, ya fuese a nivel del estoma

traqueal o de la faringe. El resto de muertes tumorales fueron causadas por una recidiva regional (16%) o la aparición de metástasis a distancia (26%). La laringectomía total de rescate consiguió el control de la enfermedad a nivel de la localización primaria del tumor en un 81,3% de las ocasiones.

Diferentes estudios han analizado los resultados oncológicos conseguidos con una laringectomía total de rescate, obteniéndose unos valores de supervivencia específica que en la mayoría de las series se sitúan en el rango del 50-70%<sup>4-12</sup>. Otros autores han encontrado unas cifras de supervivencia más reducidas, posiblemente debido a la inclusión en el grupo de pacientes tratados con una laringectomía de rescate de tumores localizados en la hipofaringe, que contarían con un peor pronóstico de la enfermedad<sup>13,14</sup>.

Entre las variables que se han relacionado con un empeoramiento de la supervivencia tras la realización de una laringectomía total de rescate destacan la localización hipofaríngea del tumor inicial<sup>4,8,13-15</sup>, un intervalo de tiempo reducido entre el tratamiento inicial y la realización de la cirugía de rescate<sup>8,10</sup>, el antecedente de traqueotomía previo a la laringectomía<sup>16</sup>, la extensión local avanzada del tumor inicial<sup>4,8,11</sup> o de la recidiva<sup>4-6,8,11,16,17</sup>, y la existencia simultánea de una recidiva regional<sup>5,8-11,16</sup>. A nivel patológico, las variables que se han encontrado relacionadas con el control de la enfermedad han sido la afectación patológica de los márgenes de resección<sup>5,7-10,16-18</sup> y la existencia de invasión linfovascular o perineural<sup>9,18</sup>.

La mayoría de las series que evalúan los resultados obtenidos con una laringectomía total de rescate incluyen mayoritariamente pacientes tratados inicialmente con radioterapia o quimiorradioterapia. De Virgilio et al.<sup>19</sup> realizaron un estudio en 35 pacientes tratados con una laringectomía de rescate tras una recidiva tras resección endoscópica láser o una laringectomía supracricóidea. De acuerdo con sus resultados, la única variable que se relacionó de forma significativa con el control final de la enfermedad fue el tipo de tratamiento inicial, contando con un peor pronóstico los pacientes tratados inicialmente con una laringectomía supracricóidea.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis univariante de nuestra cohorte de pacientes, las variables relacionadas con un empeoramiento de la supervivencia específica fueron la localización supraglótica del tumor, una extensión local avanzada del tumor inicial o de la recidiva, el hallazgo en el estudio patológico de unos márgenes de resección positivos o cercanos y la presencia de una recidiva regional simultánea. Al realizar el análisis multivariante tanto la localización como la extensión del tumor primario perdieron su capacidad pronóstica. El riesgo de afectación ganglionar en el momento del rescate (rpN+) fue superior para el grupo de pacientes con tumores localizados en la supraglótis (22,9% rpN+ en los pacientes con tumores supraglóticos, versus 11,4% en los tumores de localización glótica,  $p=0,019$ ), lo que justifica la pérdida de la capacidad pronóstica de la localización primaria del tumor a favor de la mayor capacidad pronóstica de la afectación ganglionar. Por otra parte, los pacientes con tumores localmente más avanzados en el momento del diagnóstico inicial contaron también con recidivas más extensas, justificando la pérdida de la capacidad pronóstica de la extensión inicial del tumor a favor de la extensión local de la recidiva en el estudio multivariante.

Cómo citar este artículo: León X, et al. Resultados oncológicos de la laringectomía de rescate en pacientes con carcinomas escamosos de laringe. Acta Otorrinolaringol Esp. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.01.001>

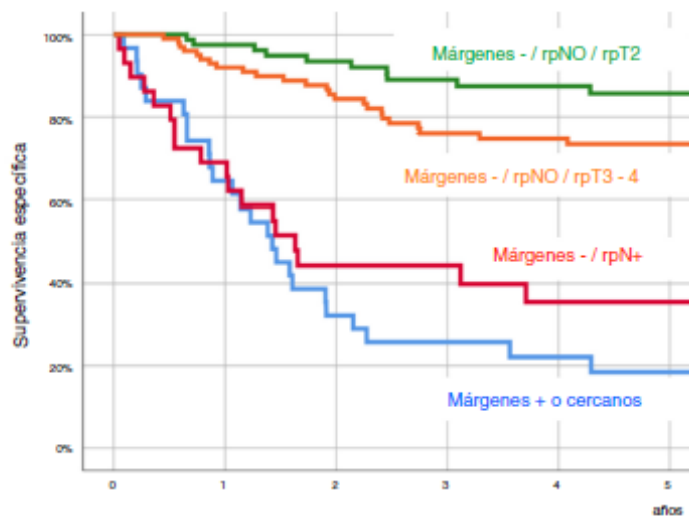


Figura 3 Supervivencia específica en función de las categorías obtenidas con el análisis de partición recursiva.

Los resultados obtenidos con el análisis de partición recursiva mostraron que el orden jerárquico en la capacidad pronóstica con relación al control de la enfermedad estaría ocupado en primer lugar por el estatus de los márgenes de resección. Este resultado confirma la importancia pronóstica de los márgenes de resección en el contexto de las cirugías de rescate<sup>20</sup>.

Un elemento a tener en cuenta en el momento de realizar una cirugía de rescate, especialmente en aquellos pacientes tratados con radioterapia o quimiorradioterapia, es que la valoración de la extensión de la recidiva puede ser difícil como consecuencia de cambios inflamatorios asociados a los tratamientos previos. Con frecuencia la recidiva aparece a nivel submucoso, pudiendo consistir en múltiples focos microscópicos no detectables en los estudios de imagen y con una mayor tendencia a la aparición de infiltración perineural<sup>21</sup>. Además, en caso de afectación de los márgenes de resección en la cirugía de rescate, los tratamientos previos impiden o limitan en muchas ocasiones la realización de tratamientos adyuvantes con radioterapia o quimiorradioterapia, tal como se haría en el caso de un compromiso de los márgenes de resección si la cirugía fuese la maniobra terapéutica inicial. Por consiguiente, la cirugía de rescate debe plantear una resección amplia de los tejidos potencialmente afectados por la recidiva, asegurando en casos de duda la bondad de los márgenes de resección siempre que sea posible mediante el uso de biopsias intraoperatorias.

Para los pacientes con márgenes negativos, el análisis de partición recursiva clasificó a los pacientes de acuerdo con la existencia de una afectación regional simultánea. La presencia de una recidiva regional asociada a la recidiva local se ha comprobado como un potente factor pronóstico en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello<sup>20,22</sup>. En los pacientes con carcinomas de laringe candidatos a una cirugía de rescate en los que se asocia una recidiva ganglionar (rcN+), no existe duda en la indicación de vaciamentos cervicales con una finalidad terapéutica. Sin embargo, no existe unanimidad con relación a cuál es

el mejor tratamiento para los pacientes con una recidiva local en los que la exploración física y las pruebas de imagen no evidencian enfermedad metastásica a nivel de las áreas ganglionares (rcN0). Con los argumentos de que el porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares ocultas es reducido, que la realización de vaciamentos cervicales de forma electiva incrementa el riesgo de complicaciones quirúrgicas y que en caso de una recidiva regional diferida sería posible conseguir el control de la enfermedad con una cirugía ganglionar de rescate, algunos autores abogan por no realizar vaciamentos cervicales en los pacientes con carcinomas de laringe crN0 candidatos a cirugía de rescate<sup>23-25</sup>. Por el contrario, otros autores consideran que el riesgo de metástasis ganglionares ocultas justificaría el llevar a cabo de forma sistemática vaciamentos electivos a todos los pacientes candidatos a una laringectomía total de rescate<sup>26-28</sup>, o a aquellos pacientes con tumores de localización supraglótica o con recidivas localmente avanzadas (rT3-T4)<sup>29-31</sup>.

Recientemente hemos realizado un estudio para valorar la conveniencia de llevar a cabo vaciamentos de forma electiva a los pacientes con una recidiva local de un carcinoma de cabeza y cuello sin afectación ganglionar clínica o por imagen (rcN0) candidatos a una cirugía de rescate<sup>32</sup>. De acuerdo con nuestros resultados la frecuencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas justificaría la realización de vaciamentos de forma electiva en los pacientes con tumores localizados a nivel de la supraglotis y en aquellos casos con tumores avanzados (rpT3-T4) independientemente de la localización del tumor.

Sin embargo, con el objetivo de minimizar la morbilidad asociada al tratamiento de rescate, parece razonable considerar la posibilidad de evitar la realización de vaciamentos electivos en pacientes frágiles, sin una afectación ganglionar inicial (cN0), que no cuenten con evidencia de afectación regional en el momento de la recidiva (rcN0), y que hayan recibido un tratamiento previo con radioterapia sobre las áreas ganglionares.



Los resultados de sendos estudios realizados en pacientes con recidivas locales de carcinoma de laringe sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad ganglionar (crNO) candidatos a laringectomía han mostrado que el valor predictivo negativo de la PET-TC no es lo suficientemente elevado para discriminar aquellos pacientes tributarios de un vaciamiento electivo<sup>33,34</sup>, por lo que su uso por el momento no parece una estrategia adecuada para discriminar los pacientes candidatos a un vaciamiento cervical electivo.

Finalmente, para los pacientes con márgenes negativos y sin afectación regional, la supervivencia específica se vio influenciada por la extensión de la recidiva, contando los pacientes con una recidiva local más avanzada (rpT3-4) con un peor pronóstico. Varios autores han relacionado la supervivencia específica tras la laringectomía total de rescate con la extensión del tumor a nivel local<sup>4-6,8,11,16,17</sup>.

El presente estudio cuenta como limitación su carácter retrospectivo, por lo que no ha sido posible analizar variables con una posible implicación pronóstica como son la presencia de infiltración perineural o linfovascular, o la importancia de la traqueotomía previa a la realización de la laringectomía total. Sin embargo, analiza una serie amplia de pacientes tratados en una única institución con datos obtenidos de forma prospectiva, lo que asegura la calidad de la información analizada.

## Conclusión

De acuerdo con nuestros resultados, la laringectomía total como cirugía de rescate tras una recidiva local en pacientes con carcinomas localizados en la laringe es una técnica que cuenta con una elevada rentabilidad oncológica, consiguiendo el control local de la enfermedad en un 81,3% de las ocasiones y una supervivencia específica a los 5 años del 65,3%. Las variables que se relacionaron con el control final de la enfermedad fueron el estatus de los márgenes de resección, la presencia de una recidiva regional simultánea, y la extensión local de la recidiva.

## Financiación

Este estudio ha sido financiado con una beca del Plan Estatal de I+D+I del Instituto de Salud Carlos III (cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional -FEDER-, A Way to Build Europe; FIS 14-01819 a XL).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2019.01.001>.

## Bibliografía

1. Quer M, León X, Orús C, Venegas P, López M, Burgués J. Endoscopic laser surgery in the treatment of radiation failure of early laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2000;22:520-3.
2. León X, López M, García J, Viza I, Orús C, Quer M. Supracricoid laryngectomy as salvage surgery after failure of radiation therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:809-14.
3. León X, Orús C, Quer M. Diseño, mantenimiento y explotación de una base de datos oncológica para pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002;53:185-90.
4. Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, Huber A, Schmid S. Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:1473-7.
5. Fowler BZ, Muller S, Chen AY, Johnstone PA. Factors influencing long-term survival following salvage total laryngectomy after initial radiotherapy or conservative surgery. *Head Neck*. 2006;28:99-106.
6. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle JO, et al. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:59-66.
7. Van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Rietveld DH, Buter J, Eerenstein SE, et al. Salvage laryngectomy: Oncological and functional outcome. *Oral Oncol*. 2011;47:296-301.
8. Wulff NB, Andersen E, Kristensen CA, Sørensen CH, Charabi B, Homøe P. Prognostic factors for survival after salvage total laryngectomy following radiotherapy or chemoradiation failure: A 10-year retrospective longitudinal study in eastern Denmark. *Clin Otolaryngol*. 2017;42:336-46.
9. Fletcher KT, Gal TJ, Ebelhar AJ, Valentino J, Brill YM, Dressler EV, et al. Prognostic indicators and survival in salvage surgery for laryngeal cancer. *Head Neck*. 2017;39:2021-6.
10. Sandulache VC, Vandelaar LJ, Skinner HD, Cata J, Hutcheson K, Fuller CD, et al. Salvage total laryngectomy after external-beam radiotherapy: A 20-year experience. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1962-8.
11. Birkeland AC, Beesley L, Bellile E, Rosko AJ, Hoesli R, Chinn SB, et al. Predictors of survival after total laryngectomy for recurrent/persistent laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2017;39:2512-8.
12. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: The Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:44-9.
13. Clark JR, de Almeida J, Gilbert R, Irish J, Brown D, Neligan P, et al. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy: Analysis and outcome. *Head Neck*. 2006;28:671-7.
14. Relic A, Scheich M, Stapf J, Voelter C, Hoppe F, Hagen R, et al. Salvage surgery after induction chemotherapy with paclitaxel/cisplatin and primary radiotherapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1799-805.
15. Putten L, Bree R, Doornaert PA, Buter J, Eerenstein SE, Rietveld DH, et al. Salvage surgery in post-chemoradiation laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: Outcome and review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35:162-72.
16. Birkeland AC, Rosko AJ, Beesley L, Bellile E, Chinn SB, Shuman AG, et al. Preoperative tracheostomy is associated with poor disease-free survival in recurrent laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157:432-8.



17. Davidson J, Keane T, Brown D, Freeman J, Gullane P, Irish J, et al. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:420-4.
18. Scharpf J, Ward M, Adelstein D, Koyfman S, Li M. Elucidation of salvage laryngectomy pathologic and clinical variables to guide further treatment intensification investigation. *Laryngoscope.* 2018;128:823-30.
19. De Virgilio A, Greco A, Bussu F, Gallo A, Rosati D, Kim SH, et al. Salvage total laryngectomy after conservation laryngeal surgery for recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36:373-80.
20. Hamoir M, Holvoet E, Ambroise J, Lengelé B, Schmitz S. Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: Oncologic outcome and predictors of disease free survival. *Oral Oncol.* 2017;67:1-9.
21. Zbären P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: Analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck.* 2007;29:26-32.
22. Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas - stratification for postsalvage survival. *Head Neck.* 2010;32:139-47.
23. Bohannon IA, Desmond RA, Clemons L, Magnuson JS, Carroll WR, Rosenthal EL. Management of the N0 neck in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2010;120:58-61.
24. Basheeth N, O'Leary G, Sheahan P. Elective neck dissection for N0 neck during salvage total laryngectomy: Findings, complications, and oncological outcome. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139:790-6.
25. Deganello A, Meccariello G, Bini B, Paiar F, Santoro R, Mannelli G, et al. Is elective neck dissection necessary in cases of laryngeal recurrence after previous radiotherapy for early glottic cancer? *J Laryngol Otol.* 2014;128:1089-94.
26. Wax MK, Touma BJ. Management of the N0 neck during salvage laryngectomy. *Laryngoscope.* 1999;109:4-7.
27. Amit M, Hilly O, Leider-Trejo L, Popovtzer A, Gutfeld O, Shvero J, et al. The role of elective neck dissection in patients undergoing salvage laryngectomy. *Head Neck.* 2013;35:1392-6.
28. Koss SL, Russell MD, Leem TH, Schiff BA, Smith RV. Occult nodal disease in patients with failed laryngeal preservation undergoing surgical salvage. *Laryngoscope.* 2014;124:421-8.
29. Yao M, Roebuck JC, Holsinger FC, Myers JN. Elective neck dissection during salvage laryngectomy. *Am J Otolaryngol.* 2005;26:388-92.
30. Hilly O, Gil Z, Goldhaber D, Amit M, Biadsee A, Popovtzer A, et al. Elective neck dissection during salvage total laryngectomy - a beneficial prognostic effect in locally advanced recurrent tumours. *Clin Otolaryngol.* 2015;40:9-15.
31. Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG, Prince ME, Wolf GT, et al. Occult nodal disease prevalence and distribution in recurrent laryngeal cancer requiring salvage laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154:473-9.
32. Pedemonte G, Esteller E, Villatoro JC, Costa JM, Valero C, Quer M, et al. Elective neck dissection during salvage surgery after radiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38:86-93.
33. Gilbert MR, Branstetter BF4th, Kim S. Utility of positron-emission tomography/computed tomography imaging in the management of the neck in recurrent laryngeal cancer. *Laryngoscope.* 2012;122:821-5.
34. Rosko A, Birkeland A, Shuman A, Prince M, Bradford C, Wolf G, et al. Positron emission tomography-CT prediction of occult nodal metastasis in recurrent laryngeal cancer. *Head Neck.* 2017;39:980-7.



## **8. BIBLIOGRAFIA**

1. Ehrmann C. *Histoire Des Polyps Du Larynx*. Strasnourg, France; 1850.
2. Shedd DP, Fuchshuber P DM. *Billroth's Meaning to the Head and Neck Surgeon*. : Shedd DP. Pittsburgh, PA: The American Head and Neck Society; 1999.
3. Stell PM. The first laryngectomy. *J Laryngol Otol*. 1975;89(353-8).
4. N W. *An Illustrated History*. London: Butterworths; 1990.
5. Folz BJ, Silver CE, Rinaldo A FA. Themistocles Gluck: biographic remarks emphasising his contributions to laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(8):1175-1179. doi:10.1007/s00405-011-1595-x
6. Singer MI; Blom ED. An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1980;89:529-533.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S MC, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide. GLOBOCAN.
8. Carvalho AL. Carvalho AL. *Int J Cancer* 2005;114:806-816. *Int J Cancer*. 2005;114:806-816.
9. BJM. B. Oral Oncology. *Oral Oncol*. 2009;45:e85-e89.
10. Fernandez E. Fernandez E. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:57-62. *Eur J Cancer*. 2003;12:57-62.
11. de Souza DL, Pérez MM CM. Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(4):328-333. doi:10.1016/j.canep.2011.02.003
12. Izarzugaga MI. *Annals Oncology*. *Ann Oncol*. 2010;21(3):iii52-iii60.
13. de Souza DL, Pérez MM CM. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(6):510-514. doi:10.1016/j.canep.2011.02.012.
14. McNeil BJ, Weichselbaum R PS. Speech and survival: tradeoffs between

- quality and quantity of life in laryngeal cancer. *New England J Med*. 1981;305:982-987.
15. Laccourreye O, Malinvaud D, Holsinger FC, Consoli S, Ménard M BP. Trade-off between survival and laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: the otorhinolaryngology patient's perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(9):570-575.
  16. Laccourreye O, Malinvaud D, Ménard M, Consoli S, Giraud P BP. Otorhinolaryngologists' personal treatment preferences (total laryngectomy or laryngeal preservation) when faced with advanced stage laryngeal cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131(6):339-343. doi:10.1016/j.anorl.2014.01.006.
  17. Hamilton DW, Bins JE, McMeekin P, Pedersen A3, Steen N, De Soyza A, Thomson R, Paleri V WJ. Quality compared to quantity of life in laryngeal cancer: A time trade-off study. *Head Neck*. 2016;38(1):E631-7. doi:10.1002/hed.24061. Epub 2015 Jun 15.
  18. Jørgensen K, Godballe C, Hansen O, Bastholt L. Cancer of the larynx: Treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. *Acta Oncol (Madr)*. 2002;41(1):69-76. doi:10.1080/028418602317314091
  19. Mendenhall WM. T3-4 Squamous Cell Carcinoma of the Larynx Treated With Radiation Therapy Alone. 2000;4(4):262-269.
  20. Wolf GT;Fisher SG;Hong WK;Hillman R;Spaulding M;Laramore GE;Endicott JW;McC... Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *Am J Otolaryngol*. 1991;12(4):243. doi:10.1016/0196-0709(91)90133-Z
  21. Lefebvre J-L, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud T. Larynx Preservation in Piriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(13):890-899. doi:10.1093/jnci/88.13.890
  22. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of

- induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol.* 1998;34(3):224-228. doi:10.1016/S1368-8375(97)00090-0
23. Pignon J., Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Cancer/Radiothérapie.* 2001;5(2):201-202. doi:10.1016/S1278-3218(00)00073-1
24. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck.* 2001;23(7):579-589. doi:10.1002/hed.1081
25. Monnerat C, Faivre S, Temam S, Bourhis J, Raymond E. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *Ann Oncol.* 2002;13(7):995-1006. doi:10.1093/annonc/mdf172
26. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4-14. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.014
27. Arlene A. F. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/af93a86c31516c7d5b7e5469176968dc>. Accessed May 6, 2018.
28. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-852. doi:10.1200/JCO.2012.43.6097
29. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.*

2007;357(17):1695-1704. doi:10.1056/NEJMoa071028

30. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *Miami (LER, AMM Charlottesv (RBC, PWR N Engl J Med.* 2007;17357:1705-1715.
31. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8636-8645.  
doi:10.1200/JCO.2004.00.1990
32. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):498-506.  
doi:10.1093/jnci/djp007
33. Bonner JA, Maihle NJ, Folven BR, Christianson TJH, Spain K. The interaction of epidermal growth factor and radiation in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines with vastly different radiosensitivities. *Int J Radiat Oncol.* 1994;29(2):243-247. doi:10.1016/0360-3016(94)90269-0
34. Harari PM, Huang S-M. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation. *Int J Radiat Oncol.* 2001;49(2):427-433. doi:10.1016/S0360-3016(00)01488-7
35. Bonner JA, Harari PM GJ. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567-578.  
[https://catalog.uab.cat/iii/encore/plus/C\\_\\_Sradiotherapy plus cetuximab for carcinoma of head\\_\\_Orightrresult\\_\\_U\\_\\_X0?lang=cat&link=https%3A%2F%2Flogin.are.uab.cat%2Flogin%3Furl%3Dhttp%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26site%3Deds-li](https://catalog.uab.cat/iii/encore/plus/C__Sradiotherapy+plus+cetuximab+for+carcinoma+of+head__Orightrresult__U__X0?lang=cat&link=https%3A%2F%2Flogin.are.uab.cat%2Flogin%3Furl%3Dhttp%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26site%3Deds-li). Accessed May 6, 2018.
36. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and

- survival. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):21-28. doi:10.1016/S1470-2045(09)70311-0
37. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction Chemotherapy Followed by Either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):853-859. doi:10.1200/JCO.2012.42.3988
  38. Chen AY, Schrag N, Hao Y, et al. Changes in treatment of advanced laryngeal cancer 1985-2001. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2006;135(6):831-837. doi:10.1016/j.otohns.2006.07.012
  39. Chen AY. Temporal Trends in the Treatment of Early- and Advanced-Stage Laryngeal Cancer in the United States, 1985-2007. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2011;137(10):1017. doi:10.1001/archoto.2011.171
  40. Gourin CG, Forastiere AA, Sanguineti G, Marur S, Koch WM, Bristow RE. Volume-based trends in laryngeal cancer surgery. *Laryngoscope*. 2011;121(1):77-84. doi:10.1002/lary.21393
  41. Gourin CG, Forastiere AA, Sanguineti G, Koch WM, Marur S, Bristow RE. Impact of surgeon and hospital volume on short-term outcomes and cost of laryngeal cancer surgical care. *Laryngoscope*. 2011;121(1):85-90. doi:10.1002/lary.21348
  42. Gourin CG, Frick KD. National trends in laryngeal cancer surgery and the effect of surgeon and hospital volume on short-term outcomes and cost of care. *Laryngoscope*. 2012;122(1):88-94. doi:10.1002/lary.22409
  43. Chen AY, Fedewa S, Pavluck A, Ward EM. Improved survival is associated with treatment at high-volume teaching facilities for patients with advanced stage laryngeal cancer. *Cancer*. 2010;116(20):4744-4752. doi:10.1002/cncr.25364
  44. Maddox PT, Davies L. Trends in total laryngectomy in the era of organ preservation: A population-based study. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2012;147(1):85-90. doi:10.1177/0194599812438170



45. Orosco RK, Weisman RA, Chang DC, Brumund KT. Total laryngectomy: National and regional case volume trends 1998-2008. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2013;148(2):243-248.  
doi:10.1177/0194599812466645
46. Verma SP, Mahboubi H. The changing landscape of total laryngectomy surgery. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2014;150(3):413-418. doi:10.1177/0194599813514515
47. Timmermans AJ, van Dijk BAC, Overbeek LIH, et al. Trends in treatment and survival for advanced laryngeal cancer: A 20-year population-based study in The Netherlands. *Head Neck*. 2016;38(S1):E1247-E1255.  
doi:10.1002/hed.24200
48. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368(9538):843-854. doi:10.1016/S0140-6736(06)69121-6
49. LeBlanc BJ, Shi R, Mehta V, Mills G, Ampil F, Nathan CAO. Improvements in survival and disparities for advanced-stage laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2015;141(2):169-173.  
doi:10.1001/jamaoto.2014.2998
50. Newman JR, Connolly TM, Illing EA, Kilgore ML, Locher JL, Carroll WR. Survival trends in Hypopharyngeal cancer: A population-based review. *Laryngoscope*. 2015;125(3):624-629. doi:10.1002/lary.24915
51. León Vitró X. Original article: Surgical Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas in Spain During the 2006–2011 Period. *Acta Otorrinolaringol (English Ed)*. 2015;66(2):98.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/611418bffdecb44f66898d707a1270e2>.  
Accessed May 5, 2018.
52. Chen AY, Halpern M. Factors Predictive of Survival in Advanced Laryngeal Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2007;133(12):1270.  
doi:10.1001/archotol.133.12.1270
53. Karlsson TR, Al-Azzawe M, Aziz L, Hurman D, Finizia C. Survival outcome

- depending on different treatment strategies in advanced stages III and IV laryngeal cancers: An audit of data from two European centres. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(3):547-554. doi:10.1007/s00405-013-2657-z
54. Scherl C, Mantsopoulos K, Semrau S, et al. Management of advanced hypopharyngeal and laryngeal cancer with and without cartilage invasion. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(3):333-339. doi:10.1016/j.anl.2016.08.002
  55. Dziegielewski PT. Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4A laryngeal cancer: A population-based analysis of survival. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2012;41(SUPPL. 1):S56. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/86faa70b41ba688ab36f09dad04f648a>. Accessed May 5, 2018.
  56. Leong SC, Kartha SS, Kathan C, Sharp J, Mortimore S. Outcomes following total laryngectomy for squamous cell carcinoma: One centre experience. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012;129(6):302-307. doi:10.1016/j.anorl.2011.10.012
  57. Rodrigo JP, López F, Llorente JL, Álvarez-Marcos C, Suárez C. Resultados de la laringectomía total en carcinoma localmente avanzado de laringe en la era de la organopreservación. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;66(3):132-138. doi:10.1016/j.otorri.2014.06.001
  58. Al-Gilani M, Andrew Skillington S, Kallogjeri D, Haughey B, Piccirillo JF. Surgical vs Nonsurgical treatment modalities for T3 glottic squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2016;142(10):940-946. doi:10.1001/jamaoto.2016.1609
  59. Fuller CD. Long-term outcomes after multidisciplinary management of T3 laryngeal squamous cell carcinomas: Improved functional outcomes and survival with modern therapeutic approaches. *HEAD NECK-JOURNAL Sci Spec HEAD NECK*. 2016;38(12):1739. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/678e66fa1ebb311a38b360a8809c21ef>. Accessed May 5, 2018.

60. Pfister DG. Head and Neck Cancers, Version 1.2015 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr CANCER Netw*. 2015;13(7):847. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/c3e758e6e68d8fb457a4c596b8ab90aa>. Accessed May 5, 2018.
61. Kerry D. O. REEXAMINING THE TREATMENT OF ADVANCED LARYNGEAL CANCER. *Head*. 2010;32(1):1. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/e40340fe16a1cd8fc262bd092e916656>. Accessed May 5, 2018.
62. Patel UA, Howell LK. Local response to chemoradiation in T4 larynx cancer with cartilage invasion. *Laryngoscope*. 2011;121(1):106-110. doi:10.1002/lary.21181
63. Grover S, Swisher-Mcclure S, Mitra N, et al. Total laryngectomy versus larynx preservation for T4a larynx cancer: Patterns of care and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(3):594-601. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.03.004
64. Gorphe P, Matias M, Moya-Plana A, et al. Results and Survival of Locally Advanced AJCC 7th Edition T4a Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Treated with Primary Total Laryngectomy and Postoperative Radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2596-2601. doi:10.1245/s10434-016-5217-0
65. Choi YS. Comparison of the therapeutic effects of total laryngectomy and a larynx-preservation approach in patients with T4a laryngeal cancer and thyroid cartilage invasion: A multicenter retrospective review. *HEAD NECK- JOURNAL Sci Spec HEAD NECK*. 2016;38(8):1271. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/5ba604126b17eb5c082ac3fecac01ac8>. Accessed May 5, 2018.
66. Knab BR, Salama JK, Solanki A, et al. Functional organ preservation with definitive chemoradiotherapy for T4 laryngeal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1650-1654. doi:10.1093/annonc/mdn173
67. Francis E, Matar N, Khoueir N, Nassif C, Farah C, Haddad A. T4a laryngeal cancer survival: Retrospective institutional analysis and systematic review.

- Laryngoscope*. 2014;124(7):1618-1623. doi:10.1002/lary.24557
68. Basheeth N. Oncologic outcomes of total laryngectomy: Impact of margins and preoperative tracheostomy. *Head Neck*. 2015;37(6):862.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/a214110a67b05e550c697946d51708cb>.  
Accessed May 5, 2018.
  69. Imauchi Y, Ito K, Takasago E, Nibu KI, Sugasawa M, Ichimura K. Stomal recurrence after total laryngectomy for squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2002;126(1):63-66.  
doi:10.1067/mhn.2002.121515
  70. F E. Risk factors involved in stomal recurrence following laryngectomy. *J Laryngol Otol*. 1993;107(6):527.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/253342b47ffd2f5fac610f0c8a8e63d2>.  
Accessed May 5, 2018.
  71. RA W. Stomal recurrence following laryngectomy: a critical evaluation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88(Pt 1):855.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/6707abc189f0f85f97359579be978ed8>.  
Accessed May 5, 2018.
  72. J R. Stomal recurrence after laryngectomy: interrelated risk factor study. *Otolaryngol Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 1990;103(5 (Pt 1)):805.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/73bb2a892128c780e075caee5d4922ff>.  
Accessed May 5, 2018.
  73. P Z. Stoma recurrence after laryngectomy: an analysis of risk factors. *Otolaryngol Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 1996;114(4):569.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/b3324fed0736f32c783e6604fc9c40f8>.  
Accessed May 5, 2018.
  74. DG S. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1402.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/c2fb20eaaf231eb14b0e63f827b00293>.

Accessed May 5, 2018.

75. JJ M. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg*. 1992;164(6):682.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/0be4f99bd9b871aa61b947f479af6d75>.  
Accessed May 5, 2018.
76. Pezier TF. Factors predictive of outcome following primary total laryngectomy for advanced squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(9):2503.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/4ef4e6e1e03203fa4d5e3fc7390c5cc6>.  
Accessed May 5, 2018.
77. Akman FC, Dag N, Ataman OU, et al. The impact of treatment center on the outcome of patients with laryngeal cancer treated with surgery and radiotherapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2008;265(10):1245-1255.  
doi:10.1007/s00405-008-0664-2
78. Chen AY. IMPACT OF TREATING FACILITIES' VOLUME ON SURVIVAL FOR EARLY-STAGE LARYNGEAL CANCER. *HEAD NECK-JOURNAL Sci Spec HEAD NECK*. 2009;31(9):1137.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/916430519fbf952091ffa45a5b89fbd8>.  
Accessed May 6, 2018.
79. Randal S. W. Outcome of Salvage Total Laryngectomy Following Organ Preservation Therapy: The Radiation Therapy Oncology Group Trial 91-11. *Arch Otolaryngol - Head*. 2003;129(1):44.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/03a69d1bb72feb0da5476e305c9b861a>.  
Accessed May 6, 2018.
80. Van Der Putten L, De Bree R, Kuik DJ, et al. Salvage laryngectomy: Oncological and functional outcome. *Oral Oncol*. 2011;47(4):296-301.  
doi:10.1016/j.oraloncology.2011.02.002
81. Putten L, Bree R, Doornaert PA, et al. Salvage surgery in post-chemoradiation laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: outcome and review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(3):162-172.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26246660>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4510934>.

82. Wulff NB, Andersen E, Kristensen CA, Sørensen CH, Charabi B, Homøe P. Prognostic factors for survival after salvage total laryngectomy following radiotherapy or chemoradiation failure: a 10-year retrospective longitudinal study in eastern Denmark. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(2):336-346. doi:10.1111/coa.12726
83. Sandulache VC. Salvage total laryngectomy after external-beam radiotherapy: A 20-year experience. *Head Neck*. 2016;38:E1962. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/4f79ae57bcaf492b7992f8ea698a3201>. Accessed May 6, 2018.
84. Birkeland AC, Beesley L, Bellile E, et al. Predictors of survival after total laryngectomy for recurrent/persistent laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2017;39(12):2512-2518. doi:10.1002/hed.24918
85. Young VN, Mangus BD, Bumpous JM. Salvage laryngectomy for failed conservative treatment of laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2008;118(9):1561-1568. doi:10.1097/MLG.0b013e31817c1321
86. Relic A, Scheich M, Stapf J, et al. Salvage surgery after induction chemotherapy with paclitaxel/cisplatin and primary radiotherapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2009;266(11):1799-1805. doi:10.1007/s00405-009-0946-3
87. P C. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx after surgical treatment. *Ann Otol Rhinol*. 2008;117(3):201. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/0f5c4751100e823a8d80b1a58bf9c41d>. Accessed May 6, 2018.
88. García-Cabo Herrero P. Results of total laryngectomy as treatment for locally advanced hypopharyngeal cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017;68(6):328. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/74dc2a5516a0b22be911d3e1f73e792e>.

Accessed May 6, 2018.

89. Lefebvre J-L, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2708-2714. doi:10.1093/annonc/mds065
90. Lee M-S, Ho H-C, Hsiao S-H, Hwang J-H, Lee C-C, Hung S-K. Treatment results and prognostic factors in locally advanced hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(1):103-109. doi:10.1080/00016480701387116
91. Kim JW, Kim MS, Kim S-H, et al. Definitive Chemoradiotherapy Versus Surgery Followed by Adjuvant Radiotherapy in Resectable Stage III/IV Hypopharyngeal Cancer. *Cancer Res Treat*. 2016;48(1):45-53. doi:10.4143/crt.2014.340
92. Bussu F, Mura F, Micciché F, et al. Oncologic outcome of hypopharyngeal carcinoma treated with different modalities at 2 different university hospitals. *Head Neck*. 2016;38(4):606-612. doi:10.1002/hed.23938
93. Reis I, Aguiar A, Alzamora C, et al. Locally advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma: single-institution outcomes in a cohort of patients curatively treated either with or without larynx preservation. *Radiol Bras*. 2016;49(1):21-25. doi:10.1590/0100-3984.2015.0018
94. León X, Orús C, Quer M. Diseño, mantenimiento y explotación de una base de datos oncológica para pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2002;53(3):185-190. doi:10.1016/S0001-6519(02)78299-X
95. Fabian RL. PECTORALIS MAJOR MYOCUTANEOUS FLAP RECONSTRUCTION OF THE LARYNGOPHARYNX AND CERVICAL ESOPHAGUS. *Laryngoscope*. 1988;98(11):1227-1231. doi:10.1288/00005537-198811000-00014
96. León X, Quer M, Burgués J. Montgomery® Salivary Bypass Tube in the Reconstruction of the Hypopharynx Cost-Benefit Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(9):864-868. doi:10.1177/000348949910800908

97. León X, López M, García J, et al. Características epidemiológicas de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Resultados de un registro hospitalario. *Acta Otorrinolaringológica Española*. August 2018. doi:10.1016/j.otorri.2018.05.006
98. Instituto Nacional de Estadística [consultado 6 May 2018]. [http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout.Title](http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout.Title).
99. Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation? *Head Neck*. 2004;26(2):127-135. doi:10.1002/hed.10361
100. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta analyses of updated individual data. *Lancet*. 2000;355(9208):949-955. <http://proquest.umi.com.library.capella.edu/pqdweb?index=0&did=51586916&SrchMode=1&sid=1&Fmt=4&VInst=PROD&VType=PQD&RQT=309&VName=PQD&TS=1279826825&clientId=62763>.
101. Tang Z-X, Gong J-L, Wang Y-H, et al. Efficacy comparison between primary total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer A meta-analysis. 2018. doi:10.1097/MD.0000000000010625
102. García Lorenzo J, Montoro Martínez V, Rigo Quera A, et al. Modifications in the treatment of advanced laryngeal cancer throughout the last 30 years. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(9):3449-3455. doi:10.1007/s00405-017-4639-z
103. León X, López M, García J, Viza I, Orús C, Quer M. Supracricoid laryngectomy as salvage surgery after failure of radiation therapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2007;264(7):809-814. doi:10.1007/s00405-007-0259-3
104. Quer M, León X, Orús C, Venegas P, López M, Burgués J. Endoscopic



- laser surgery in the treatment of radiation failure of early laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2000;22(5):520-523. doi:10.1002/1097-0347(200008)22:5<520::AID-HED13>3.0.CO;2-K
105. León X, Montoro V, Rovira C, Neumann E, López M, García J QM. Resultados oncológicos de la laringectomía de rescate en pacientes con carcinomas escamosos de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2019.
  106. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: Changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope*. 2006;116(9 SUPPL. 2):1-13. doi:10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26
  107. Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, Amdur RJ, Mancuso AA. Definitive Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx. *Cancer Control*. 2016;23(3):208-212. doi:10.1177/107327481602300303
  108. Wagner MM, Curé JK, Caudell JJ, et al. Prognostic significance of thyroid or cricoid cartilage invasion in laryngeal or hypopharyngeal cancer treated with organ preserving strategies. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):219. doi:10.1186/1748-717X-7-219
  109. V; SKERCEL. Chemoradiation for patients with large-volume laryngeal cancers. *Head Neck*. 2012;34(8):1162-1167. [https://cataleg.uab.cat/iii/encore/plus/C\\_\\_SChemoradiation for patients with large-volume laryngeal cancers.\\_\\_\\_Orightresult\\_\\_U\\_\\_X0?lang=cat&link=https%3A%2F%2Flogin.are.uab.cat%2Flogin%3Furl%3Dhttp%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dtrue](https://cataleg.uab.cat/iii/encore/plus/C__SChemoradiation for patients with large-volume laryngeal cancers.___Orightresult__U__X0?lang=cat&link=https%3A%2F%2Flogin.are.uab.cat%2Flogin%3Furl%3Dhttp%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dtrue). Accessed May 27, 2018.
  110. Hall SF. The Natural History of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Hypopharynx. *Laryngoscope*. 2008;118(8):1362. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/24dea4cfe5a1ac76a015f6072ef74488>. Accessed April 14, 2019.
  111. Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. Análisis de 2.500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española*.

- 2001;52(3):201-205. doi:10.1016/S0001-6519(01)78198-8
112. Takes RP, Strojan P, Silver CE, et al. Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: The declining use of open surgery. Eisele DW, ed. *Head Neck*. 2012;34(2):270-281. doi:10.1002/hed.21613
113. Petersen JF, Timmermans AJ, van Dijk BAC, et al. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(1):181-189. doi:10.1007/s00405-017-4766-6
114. Yoon MS. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and fluorouracil for locally advanced hypopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(5):590.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/e2fa871ce99e3fcbfc54b9fb35895be0>.  
Accessed April 17, 2019.
115. Taguchi T. Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(6):1147.  
<http://mendeley.csuc.cat/fitxers/dfa671b606d3f23350c934629b54265e>.  
Accessed April 14, 2019.
116. Liu SA, Tung KC, Cheng CC, Chiu YT. The impact of different closure materials on pharyngeal wound healing: an experimental animal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(2):227-231. doi:10.1007/s00405-007-0431-9
117. Ma J, Liu Y, Huang X-L, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: A meta-analysis. *Oral Oncol*. 2012;48(11):1076-1084. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.06.014
118. Vandersteen C, Benezery K, Chamorey E, et al. Contemporary therapeutic management of locally advanced hypopharyngeal cancer: oncologic and functional outcomes – a report on 100 cases. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(2):193-200. doi:10.3109/00016489.2014.968673

119. Tsou Y-A, Lin M-H, Hua C-H, et al. Survival outcome by early chemoradiation therapy salvage or early surgical salvage for the treatment of hypopharyngeal cancer. 2007. doi:10.1016/j.otohns.2007.07.022
120. Bozec A, Benezery K, Ettaiche M, et al. Induction chemotherapy-based larynx preservation program for locally advanced hypopharyngeal cancer: oncologic and functional outcomes and prognostic factors. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(10):3299-3306. doi:10.1007/s00405-016-3919-3
121. Roux M, Dassonville O, Ettaiche M, Chamorey E, Poissonnet G BA. Original article: Primary total laryngectomy and pharyngolaryngectomy in T4 pharyngolaryngeal cancers: Oncologic and functional results and prognostic factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017;134(3):151-154. [https://catalog.uab.cat/iii/encore/plus/C\\_\\_Soverall survival in larynx and hypopharynx cancer\\_\\_Orightresult\\_\\_U\\_\\_X0?lang=cat&link=https%3A%2F%2Flogin.are.uab.cat%2Flogin%3Furl%3Dhttp%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26site%3Deds-li](https://catalog.uab.cat/iii/encore/plus/C__Soverall survival in larynx and hypopharynx cancer__Orightresult__U__X0?lang=cat&link=https%3A%2F%2Flogin.are.uab.cat%2Flogin%3Furl%3Dhttp%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26site%3Deds-li). Accessed May 28, 2018.
122. Woodard TD, Oplatek A, Petruzzelli GJ. Life After Total Laryngectomy. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2007;133(6):526. doi:10.1001/archotol.133.6.526
123. Fletcher KT, Gal TJ, Ebelhar AJ, et al. Prognostic indicators and survival in salvage surgery for laryngeal cancer. *Head Neck*. 2017;39(10):2021-2026. doi:10.1002/hed.24860
124. Fowler BZ, Muller S, Chen AY, Johnstone PAS. Factors influencing long-term survival following salvage total laryngectomy after initial radiotherapy or conservative surgery. *Head Neck*. 2006;28(2):99-106. doi:10.1002/hed.20297
125. Ganly I. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2006;132(1):59. <http://mendeley.csuc.cat/fitxers/8d1fddae1f2d8821eca2502c4ff8016a>. Accessed April 14, 2019.

126. Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, Huber A, Schmid S. Salvage Surgery After Failure of Nonsurgical Therapy for Carcinoma of the Larynx and Hypopharynx. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2000;126(12):1473. doi:10.1001/archotol.126.12.1473
127. Clark JR, de Almeida J, Gilbert R, et al. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy: Analysis and outcome. *Head Neck*. 2006;28(8):671-677. doi:10.1002/hed.20428
128. Birkeland AC, Rosko AJ, Beesley L, et al. Preoperative Tracheostomy Is Associated with Poor Disease-Free Survival in Recurrent Laryngeal Cancer. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2017;157(3):432-438. doi:10.1177/0194599817709236
129. Ganly I, Patel S, Matsuo J, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer*. 2005;103(10):2073-2081. doi:10.1002/cncr.20974
130. Davidson J, Keane T, Brown D, et al. Surgical Salvage After Radiotherapy for Advanced Laryngopharyngeal Carcinoma. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1997;123(4):420-424. doi:10.1001/archotol.1997.01900040056009
131. Scharpf J, Ward M, Adelstein D, Koyfman S, Li M. Elucidation of salvage laryngectomy pathologic and clinical variables to guide further treatment intensification investigation. *Laryngoscope*. 2018;128(4):823-830. doi:10.1002/lary.26782
132. Salvage total laryngectomy after conservation laryngeal surgery for recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(5). [https://cataleg.uab.cat/iii/encore/plus/C\\_\\_Ssalvage total de virgilio\\_\\_Orighresult\\_\\_U\\_\\_X0?lang=spe&link=https%3A%2F%2Flogin.are.uab.cat%2Flogin%3Furl%3Dhttp%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26site%3Deds-live%26db%3Dedspsc%26AN%3D000392919900003&suite=def](https://cataleg.uab.cat/iii/encore/plus/C__Ssalvage total de virgilio__Orighresult__U__X0?lang=spe&link=https%3A%2F%2Flogin.are.uab.cat%2Flogin%3Furl%3Dhttp%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26site%3Deds-live%26db%3Dedspsc%26AN%3D000392919900003&suite=def). Accessed April 23, 2019.
133. Tassone P, Savard C, Topf MC, et al. Association of Positive Initial Margins

With Survival Among Patients With Squamous Cell Carcinoma Treated With Total Laryngectomy. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2018;144(11):1030.

doi:10.1001/jamaoto.2018.1095

134. Hamoir M, Holvoet E, Ambroise J, Lengelé B, Schmitz S. Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: Oncologic outcome and predictors of disease free survival. 2017.

doi:10.1016/j.oraloncology.2017.01.008

135. Zbären P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: Analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck.* 2007;29(1):26-32. doi:10.1002/hed.20502