

TESIS DOCTORAL



**SISTEMA EXPERTO DE AYUDA A LA
PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA
DE LOS CARCINOMAS
EPIDERMOIDES DE LARINGE**

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

DOCTORANDO: MARÍA MATA FERRÓN

DIRECTORES: D. JAVIER ESQUIVIAS LÓPEZ-CUERVO

D. JOSE MANUEL BENITEZ SÁNCHEZ

GRANADA 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Mata Ferrón
D.L.: GR 2169-2012
ISBN: 978-84-9028-097-3

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**SISTEMA EXPERTO DE AYUDA A LA PREDICCIÓN DE LA
SUPERVIVENCIA DE LOS CARCINOMAS EPIDERMÓIDES
DE LARINGE**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Mata Ferrón

Bajo la dirección de los doctores

Javier Esquivias López-Cuervo y Jose Manuel Benítez Sánchez

Granada, 2012

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

D. JAVIER ESQUIVIAS LÓPEZ-CUERVO, Facultativo Especialista de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de la Nieves de Granada.

D. JOSE MANUEL BENITEZ SANCHEZ, Profesor del Departamento de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial de la E.T.S. de Ingeniería Informática de la Universidad de Granada

CERTIFICAN:

Que **Dña. MARÍA MATA FERRÓN**, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado, bajo nuestra dirección y supervisión, el trabajo de investigación titulado: **“SISTEMA EXPERTO DE AYUDA A LA PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS CARCINOMAS EPIDERMÓIDES DE LARINGE”**, para optar al grado académico de DOCTOR cumpliendo todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como **TESIS DOCTORAL**.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, se expide el presente certificado en:

Granada, Enero 2012.

Fdo. Dr. Javier Esquivias López Cuervo

Fdo. Dr. Jose Manuel Benítez Sánchez

A mis padres, hermanos y

Jose Ignacio.

AGRADECIMIENTOS

-En primer lugar quiero agradecerle al Dr. Francisco Fernández- Nogueras Jiménez el ánimo que me ha dado para poder realizar esta tesis. Gracias a su apoyo incondicional y a su esfuerzo ha podido llevarse a cabo este proyecto.

-Gracias a mis directores de tesis, al Dr. Javier Esquivias López-Cuervo por introducirme en el campo de los sistemas expertos y al Dr. Jose Manuel Benítez Sánchez por aportar el enfoque y los conocimientos informáticos que han sido necesarios para esta tesis.

-Agradecerle a D. Manuel Parra Royón todo el esfuerzo realizado en el diseño del sistema experto y la paciencia que ha tenido al trabajar conmigo.

-A todos mis compañeros del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada cuya aportación personal y profesional me ha permitido realizar de esta tesis y formarme como médico especialista.

-Dar las gracias a mis padres por apoyarme siempre en mi profesión, ayudarme a mirar siempre hacia delante e inculcarme los valores del trabajo y el esfuerzo.

-Por último, mi más sincero agradecimiento a Jose Ignacio por ayudarme día a día en mi trabajo, darme todo su cariño y animarme en cada segundo de nuestro tiempo a realizar esta tesis.

ÍNDICE I

- 1. INTRODUCCIÓN-22**
 - 1.1. Etiología del carcinoma epidermoide de laringe-23
 - 1.2. Incidencia-26
 - 1.3. Clasificación y estadificación-27
 - 1.4. Compartimentos de la laringe-33
 - 1.5. Evaluación clínica y técnicas diagnósticas-34
 - 1.6. Anatomía patológica-37
 - 1.7. Evolución-39
 - 1.8. Factores pronósticos-41
 - 1.9. Inteligencia Artificial-74
- 2. JUSTIFICACIÓN-87**
- 3. HIPOTESIS-89**
- 4. OBJETIVOS-91**
- 5. MATERIAL Y MÉTODOS-93**
 - 5.1. Sistema experto de ayuda a la predicción de la supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe (SEAPSCEL)-94
 - 5.2. Diseño del estudio de validación del SEAPSCEL-119
 - 5.3. Recogida de datos de la población-121
 - 5.4. Estudio descriptivo de la población estudiada-124
 - 5.5. Construcción de los modelos de aprendizaje automático-129
- 6. RESULTADOS-130**
 - 6.1. Resultados del SEAPSCEL-131
 - 6.2. Resultados de los métodos de aprendizaje automático-149
- 7. DISCUSIÓN-150**
 - 7.1. Factores más influyentes en el pronóstico del carcinoma epidermoide de laringe: rasgos y reglas del SEAPSCEL-151
 - 7.2. Construcción del SEAPSCEL-158
 - 7.3. Estudio en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe-159
 - 7.4. Validación del SEAPSCEL-166
 - 7.5. Resultados-167
- 8. CONCLUSIONES-170**
- 9. PROYECTOS FUTUROS-172**
- 10. BIBLIOGRAFÍA-174**
- 11. ANEXO 1. FORMULARIO RECOGIDA DE DATOS-198**
- 12. ANEXO 2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA-202**

ÍNDICE II

- 1. INTRODUCCIÓN-22**
 - 1.1. ETIOLOGÍA DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE LARINGE-23**
 - 1.1.1. Tabaco-23
 - 1.1.2. Alcohol-23
 - 1.1.3. Asbestos y otras sustancias de exposición laboral-23
 - 1.1.4. Radiación-24
 - 1.1.5. Vitaminas y factores alimentarios-24
 - 1.1.6. Virus-24
 - 1.1.7. Reflujo gastroesofágico-24
 - 1.1.8. Envejecimiento-24
 - 1.1.9. Factores genéticos-25
 - 1.2. INCIDENCIA-26**
 - 1.3. CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN-27**
 - 1.3.1. Clasificación de los tumores de laringe-27
 - 1.3.1.1. Introducción. Concepto-27
 - 1.3.1.2. Objetivos-27
 - 1.3.1.3. Clasificación TNM-27
 - 1.3.1.4. Clasificación TNM: subtipos-32
 - 1.4. COMPARTIMENTOS DE LA LARINGE-33**
 - 1.5. EVALUACIÓN CLÍNICA Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS-34**
 - 1.5.1. Sintomatología-34
 - 1.5.1.1. Sintomatología del cáncer glótico-34
 - 1.5.1.2. Sintomatología del cáncer supraglótico-34
 - 1.5.1.3. Sintomatología del cáncer subglótico-34
 - 1.5.1.4. Sintomatología del cáncer transglótico-35
 - 1.5.2. Exploración-35
 - 1.5.3. Estudio radiológico-35
 - 1.5.4. Estudio anatomopatológico-36
 - 1.6. ANATOMÍA PATOLÓGICA-37**
 - 1.6.1. Lesiones precancerosas-37
 - 1.6.2. Tumores malignos de laringe-37
 - 1.6.2.1. Carcinoma epidermoide o escamoso-37
 - 1.6.2.2. Otros carcinomas de laringe-38
 - 1.7. EVOLUCIÓN-39**
 - 1.7.1. Fase latente o subclínica-39
 - 1.7.2. Fase clínica local-39
 - 1.7.3. Fase de extensión regional-39
 - 1.7.4. Fase de metástasis a distancia-40

- 1.8. FACTORES PRONÓSTICOS-41
 - 1.8.1. Edad-42
 - 1.8.2. Comorbilidad-42
 - 1.8.2.1. Definición de comorbilidad-42
 - 1.8.2.2. Índices de comorbilidad-42
 - 1.8.2.3. Índice de Charlson-43
 - 1.8.2.3.1. Sistema de puntuación-44
 - 1.8.2.3.2. Condiciones comórbidas-45
 - 1.8.2.3.3. Modificaciones al Índice de Charlson-47
 - 1.8.2.3.4. Ejemplos de puntuación-47
 - 1.8.3. Localización del tumor laríngeo-48
 - 1.8.4. Anatomía patológica del tumor primario-48
 - 1.8.5. Tratamiento del cáncer de laringe-50
 - 1.8.5.1. Tratamiento quirúrgico del cáncer de laringe-50
 - 1.8.5.1.1. Tratamiento endoscópico del cáncer de laringe-50
 - 1.8.5.1.2. Cirugía parcial abierta del cáncer de laringe glótico-51
 - 1.8.5.1.3. Cirugía parcial abierta del cáncer de laringe supraglótico-53
 - 1.8.5.1.4. Cirugía subtotal de cánceres del reborde-53
 - 1.8.5.1.5. Laringectomías totales-54
 - 1.8.5.2. Tratamiento con radioterapia del cáncer de laringe-55
 - 1.8.5.2.1. Cáncer de laringe supraglótico-55
 - 1.8.5.2.2. Cáncer de laringe glótico-56
 - 1.8.5.2.3. Cáncer de laringe subglótico-57
 - 1.8.5.3. Preservación de órgano en el cáncer de laringe-58
 - 1.8.6. Márgenes quirúrgicos en la laringectomía-64
 - 1.8.7. Tratamiento quirúrgico del cuello-64
 - 1.8.8. Anatomía patológica del vaciamiento cervical-69
 - 1.8.9. Postoperatorio-70
 - 1.8.9.1. Hemorragia-70
 - 1.8.9.1.1. Hemorragia en el postoperatorio inmediato-71
 - 1.8.9.1.2. Hemorragia en el postoperatorio tardío-71
 - 1.8.9.2. Fístulas salivares faríngeas y faringostomas-71
 - 1.8.9.3. Necrosis cervical e infección-72
 - 1.8.9.4. Linforragia-72
 - 1.8.10. Evolución tumoral-73
- 1.9. INTELIGENCIA ARTIFICIAL-74
 - 1.9.1. Sistemas expertos-74
 - 1.9.1.1. Objetivos generales de un sistema experto-76

1.9.1.2.	Características de los sistemas expertos-76
1.9.1.3.	Estructura de un sistema experto-77
1.9.1.4.	Construcción de un sistema experto-77
1.9.1.4.1.	Base de conocimiento-78
1.9.1.4.2.	Adquisición del conocimiento-78
1.9.1.4.3.	Representación del conocimiento-79
1.9.1.4.4.	Como se trata la incertidumbre-79
1.9.1.4.5.	Motor de inferencia-80
1.9.1.4.6.	Justificación-82
1.9.1.5.	Sistemas expertos en Medicina-82
1.9.2.	Aprendizaje automático-83
1.9.2.1.	Problemas de clasificación-84
1.9.2.2.	Redes neuronales artificiales-85
1.9.2.3.	Maquinas de vectores soporte-86
2.	JUSTIFICACIÓN-87
3.	HIPOTESIS-89
4.	OBJETIVOS-91
5.	MATERIAL Y MÉTODOS-93
5.1.	SISTEMA EXPERTO DE AYUDA A LA PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE LARINGE (SEAPSCEL)-94
5.1.1	Estructura del SEAPSCEL-94
5.1.1.1.	Conjuntos de rasgos-95
5.1.1.2.	Rasgos-95
5.1.1.3.	Imágenes-99
5.1.1.4.	Reglas-114
5.1.1.5.	Pesos-114
5.1.1.6.	Correlación de los pesos del SEAPSCEL con la supervivencia-116
5.1.2.	Funcionamiento del SEAPSCEL-117
5.2.	VALIDACIÓN DEL SEAPSCEL-119
5.2.1.	Objetivo-119
5.2.2.	Diseño del estudio, población y ámbito-119
5.2.3.	Criterios de inclusión-119
5.2.4.	Criterios de no inclusión-120
5.2.5.	Criterios de exclusión-120
5.3.	RECOGIDA DE DATOS DE LA POBLACIÓN-121
5.3.1.	Anatomía patológica-121

5.3.2. Clasificación pTNM-121	
5.3.3. Variables evaluadas-122	
5.3.4. Hoja de recogida de datos-123	
5.3.5. Consideraciones éticas-123	
5.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA-124	
5.4.1. Descripción de la muestra-124	
5.5. CONSTRUCCIÓN DE LOS MODELOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO-129	
6. RESULTADOS-130	
6.1. RESULTADOS DEL SEAPSCEL-131	
6.1.1. Valoración de los errores del SEAPSCEL-132	
6.1.1.1. Edad y sexo-134	
6.1.1.2. Comorbilidad-134	
6.1.1.3. Grado de diferenciación tumoral-135	
6.1.1.4. Tratamiento-136	
6.1.1.5. Márgenes quirúrgicos-137	
6.1.1.6. Tratamiento complementario a la cirugía-138	
6.1.1.7. Localización tumoral-139	
6.1.1.8. Tamaño tumoral (T)-140	
6.1.1.9. Metástasis ganglionares cervicales (N)-141	
6.1.1.10. Tratamiento cervical-142	
6.1.1.11. Tipo de tratamiento cervical-143	
6.1.1.12. Anatomía patológica del vaciamiento ganglionar cervical-144	
6.1.1.13. Postoperatorio-145	
6.1.1.14. Evolución tumoral-146	
6.1.1.15. Supervivencia-147	
6.2. RESULTADOS DE LOS MÉTODOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO-149	
7. DISCUSIÓN-150	
7.1. FACTORES MÁS INFLUYENTES EN EL PRONÓSTICO DEL CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE LARINGE: RASGOS Y REGLAS DEL SEAPSCEL-151	
7.1.1. Edad-151	
7.1.2. Comorbilidad-152	
7.1.3. Grado de diferenciación tumoral-152	
7.1.4. Tratamiento del tumor primario-153	
7.1.5. Bordes de resección quirúrgica del tumor primario-153	
7.1.6. Tratamientos previos al tratamiento quirúrgico (QT y/o RT)-153	
7.1.7. Tratamientos posteriores al tratamiento quirúrgico (QT y/o RT)-153	
7.1.8. Postoperatorio de la cirugía del tumor primario-154	

7.1.9.	Localización del tumor primario-154
7.1.10.	TNM-154
7.1.11.	Tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos cervicales-155
7.1.12.	Anatomía patológica del vaciamiento cervical-155
7.1.13.	Evolución tumoral-156
7.2.	CONSTRUCCIÓN DEL SEAPSCEL-158
7.3.	ESTUDIO EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMOIDE DE LARINGE-159
7.3.1.	Variables estudiadas-159
7.3.2.	Estudio descriptivo de la población estudiada-160
7.3.2.1.	Edad y sexo-160
7.3.2.2.	Tabaco y alcohol-160
7.3.2.3.	Comorbilidad-160
7.3.2.4.	Tratamiento del tumor primario-160
7.3.2.5.	Tratamiento de los ganglios linfáticos cervicales-165
7.3.2.6.	Localización tumoral-162
7.3.2.7.	Clasificación TNM-162
7.3.2.8.	Estadio Tumoral-163
7.3.2.9.	Histología-163
7.3.2.10.	Grado de diferenciación tumoral-163
7.3.2.11.	Bordes de resección quirúrgica del tumor primario-163
7.3.2.12.	Postoperatorio del tumor primario-164
7.3.2.13.	Evolución tumoral-165
7.3.2.14.	Supervivencia y exitus-165
7.4.	VALIDACIÓN DEL SEAPSCEL-166
7.5.	RESULTADOS-167
7.5.1.	Resultados del SEAPSCEL-167
7.5.1.1.	Valoración de los errores del SEAPSCEL-167
7.5.2.	Resultados del Aprendizaje Automático-169
8.	CONCLUSIONES-170
9.	PROYECTOS FUTUROS-172
10.	BIBLIOGRAFÍA-174
11.	ANEXO 1. FORMULARIO RECOGIDA DE DATOS-198
12.	ANEXO 2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA-202
12.1.	DISTRIBUCIÓN ANUAL-203
12.2.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN-204
12.2.1.	Edad y sexo-204

- 12.2.2. Tabaco y alcohol-204
- 12.2.3. Comorbilidad-204
- 12.3. TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO-207
 - 12.3.1. Tratamiento quirúrgico-207
 - 12.3.2. Tratamiento mixto-209
 - 12.3.3. Tratamiento no quirúrgico-209
- 12.4. TRATAMIENTO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES-211
- 12.5. LOCALIZACIÓN TUMORAL-214
- 12.6. CLASIFICACIÓN TNM-215
- 12.7. ESTADIO TUMORAL-217
- 12.8. HISTOLOGÍA-218
- 12.9. GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL-219
- 12.10. BORDES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL TUMOR PRIMARIO-220
- 12.11. POSTOPERATORIO DE TUMOR PRIMARIO-221
- 12.12 EVOLUCIÓN TUMORAL-222
- 12.13 SUPERVIVENCIA-223
- 12.14. EXITUS LETALIS Y CAUSA-224

ÍNDICE TABLAS

- Tabla 1.3a.** Clasificación TNM del cáncer de laringe (UICC, AJCC, 2002)-29

- Tabla 1.3b.** Agrupación por estadios de la AJCC-31

- Tabla 1.8a:** Comparación de diferentes índices y escalas de comorbilidad según Hall-43

- Tabla 1.8b.** Puntuación de las condiciones comórbidas del Índice de Charlson-45

- Tabla 1.8c.** Correspondencia de los puntos del IC con el nivel de comorbilidad-47

- Tabla 1.8d.** Impacto del fenotipo en el pronóstico del carcinoma de laringe-49

- Tabla 1.8f.** Protocolo de tratamiento del cáncer de laringe según el estadio tumoral-62

- Tabla 1.8g.** Clasificación de los niveles ganglionares cervicales-66

- Tabla 1.8h.** Relación de las estructuras cervicales con sus áreas de drenaje linfático-67

- Tabla 1.8i.** Clasificación de los vaciamentos ganglionares cervicales-68

- Tabla 5.1a.** Equivalencia de la probabilidad de supervivencia a los 5 años con los valores que se le asignan a los rasgos del SE-116

- Tabla 5.1c.** Página de inicio del SEAPSCEL-118

- Tabla 5.4a.** Tabla de pacientes con carcinoma epidermoide de laringe incluidos en el estudio (N=100)-125

- Tabla 6.1b.** Tabla de los pacientes cuya supervivencia no ha sido estimada correctamente por el SEAPSCEL (N=13)-133

- Tabla 12.1a.** Distribución anual de los pacientes incluidos en el estudio del SE-203

- Tabla 12.2a.** Distribución de pacientes incluidos en el estudio según los rangos de edad establecidos-204

ÍNDICE FIGURAS

-Figura 1.8e. Esquema general del protocolo de preservación de órgano usando quimioterapia de inducción y radioterapia o cirugía-61

-Figura 5.1b. Esquema de la probabilidad de supervivencia a los 5 años con los valores que se le asignan a los rasgos del SE-116

-Figura 6.1a. Resultados de la supervivencia (intervalos) estimada por el SEAPSCEL y sus errores (N=100)-132

-Figura 6.1c. Distribución porcentual de la comorbilidad de los errores del SEAPSCEL (N=13)-134

-Figura 6.1d. Distribución porcentual del grado de diferenciación tumoral de los errores del SEAPSCEL (N=13)-135

-Figura 6.1e. Distribución porcentual del tratamiento de los errores del SEAPSCEL (N=13)-136

-Figura 6.1f. Distribución porcentual de los márgenes quirúrgicos de los errores del SEAPSCEL que han sido tratados quirúrgicamente (N=10)-137

-Figura 6.1g. Distribución porcentual del tratamiento (QT y/o RT) previo o posterior a la cirugía de los errores del SEAPSCEL (N=10)-138

-Figura 6.1h. Distribución porcentual de la localización tumoral en los errores del SEAPSCEL (N=13)-139

-Figura 6.1i. Distribución porcentual del tamaño tumoral (T) de los errores del SEAPSCEL (N=13)-140

-Figura 6.1j. Distribución porcentual de las metástasis cervicales (N) de los errores del SEAPSCEL (N=13)-141

-Figura 6.1k. Distribución porcentual del tratamiento cervical ganglionar de los errores del SEAPSCEL (N=13)-142

-Figura 6.1l. Distribución porcentual de los tipos de tratamiento cervical ganglionar de los errores del SEAPSCEL (N=11)-143

-Figura 6.1m. Distribución porcentual de la anatomía patológica del vaciamiento cervical de los errores del SEAPSCEL (N=13)-144

-Figura 6.1n. Distribución porcentual del postoperatorio de los errores del SEAPSCEL (N=10)-145

-Figura 6.1o. Distribución porcentual de la evolución de los errores del SEAPSCEL (N=13)-146

-Figura 6.1p. Supervivencia ≥ 5 años de los errores del SEAPSCEL (N=13)-147

-Figura 6.1q. Distribución porcentual de la supervivencia estimada de los errores del SEAPSCEL (N=13)-148

-Figura 7.5a. Distribución porcentual de la supervivencia y mortalidad real y la estimada por el SEAPSCEL (N=100)-167

-Figura 7.5b. Distribución porcentual de los errores de estimación del SEAPSCEL en cuanto a una supervivencia >5 años (N=13)-168

-Figura 12.2b. Distribución de los 18 ítems del Índice de Charlson (N = 100)-205

-Figura 12.2c. Distribución comorbilidad según el Índice de Charlson en cuatro categorías (N=100)-206

-Figura 12.3a. Distribución en tres grupos de los tratamientos (N=100)-207

-Figura 12.3b. Distribución porcentual de las laringectomías parciales y totales de los pacientes sometidos exclusivamente a tratamiento quirúrgico (N=33)-208

-Figura 12.3c. Distribución porcentual de las laringectomías parciales y totales en el total de la muestra (N=100)-208

-Figura 12.3d. Distribución porcentual del tratamiento mixto en tres grupos: RT y/o QT previa a la cirugía, posterior a la cirugía y anterior y posterior a la cirugía (N= 49)-209

-Figura 12.3e. Distribución porcentual en tres grupos de los tipos de tratamientos no quirúrgicos (N=18)-210

-Figura 12.4a. Distribución porcentual del tipo de vaciamiento ganglionar cervical realizado con intención curativa en la muestra de estudio (N=63)-211

-Figura 12.4b. Distribución porcentual de las adenopatías metastásicas en los vaciamentos cervicales ganglionares (N=63)-212

-Figura 12.4c. Distribución porcentual en cuatro grupos de las adenopatías metastásicas en los vaciamentos cervicales ganglionares (N=63)-212

-Figura 12.5a. Distribución de la localización tumoral en los distintos pisos laríngeos (N=100)-214

-Figura 12.6a. Distribución del tamaño tumoral T (N=100)-215

-Figura 12.6b. Distribución de las metástasis en ganglios linfáticos cervicales (N=100)-216

-Figura 12.7a. Distribución del estadio tumoral basado en la clasificación TNM (N = 100)-217

-Figura 12.8a. Distribución del tipo histológico tumoral basado en clasificación de OMS de carcinomas epidermoides de laringe de 1991 (N = 100)-218

-Figura 12.9a. Distribución del tipo grado de diferenciación tumoral (N = 100)-219

-Figura 12.10a. Distribución porcentual de los bordes de resección de la pieza quirúrgica (N =82)-220

-Figura 12.11a. Distribución del postoperatorio durante el ingreso hospitalario (N = 90)-221

-Figura 12.12a. Distribución porcentual de la evolución tumoral de la muestra (N=100)-222

-Figura 12.13a. Distribución de la supervivencia \geq 5 años (N=100)-223

-Figura 12.14a. Distribución porcentual de mortalidad a lo largo del seguimiento durante 5 años (N = 33)-224

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation
ACV	Accidente Cerebro Vascular
AAO-HNS	Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
AJCC	American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting
AIT	Accidente Isquémico Transitorio
AP	Anatomía Patológica
ASA	American Society of Anesthesiologists' class
aTNM	TNM autopsia
CEL	Carcinoma Epidermoide de Laringe
CDS	Chronic Disease Scale
CHEP	Laringectomía Subtotal con CricoHioidoEpiglotoPexia
CI	Charlson Index
CIRS	Cumulative Illnes Rating Scale
cTNM	TNM clínico
DM	Diabetes Mellitus
ECM	EsternoCleidoMatoideo (músculo)
ECV	Enfermedad Cerebro-Vascular
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ETC	Enfermedad del Tejido Conectivo (conectivopatía)
EVP	Enfermedad Vasculat Periférica
FFC	Fístula FaringoCutánea
HUVN	Hospital Universitario Virgen de las Nieves
IA	Inteligencia Artificial
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Índice de Charlson
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
ICED	Index of Co-Existent Disease
IH	Insuficiencia Hepática
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
ITS	Sistema de Enseñanza Inteligente
KFC	Kaplan Feinstein Comorbidity Scale
LT	Laringectomía Total
M	Metástasis a distancia
MTX	Metástasis a distancia
N	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
NE	Nervio Espinal
NHC	Número de Historia Clínica

OMS	Organización Mundial de la Salud
ORL	Otorrinolaringología
PCF	Patología Cérvico-Facial
PET	Tomografía de Emisión de Positrones
POSTOP.	Postoperatorio
pTNM	TNM patológico
QT	Quimioterapia
QX	Quirúrgico
RCP	Reacción en Cadena de la Polimerasa
RM	Resonancia Magnética
RT	Radioterapia
rTNM	TNM recidiva
SBC	Sistema Basado en el Conocimiento
SE	Sistema Experto
SEADLINH	Sistema Experto de Ayuda al Diagnóstico de los Linfoma No Hodking
SEAPSCCL	Sistema Experto de Ayuda a la Supervivencia de los Carcinomas Epidermoides de Laringe
SIDA	Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida
SSEE	Sistemas Expertos
sTNM	TNM quirúrgico
SVM	Support Vector Machines
T	Extensión del tumor primario en el órgano afecto
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TNM	Tumor-Node-Metastasis stage
TTO	Tratamiento
UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer (International Union Against Cancer)
UP	Úlcera Péptica (Ulcus gastroduodenal)
VGC	Vaciamiento Ganglionar Cervical
VGCF	Vaciamiento Ganglionar Cervical Funcional
VGCFM	Vaciamiento Ganglionar Cervical Funcional Modificado
VGCR	Vaciamiento Ganglionar Cervical Radical
VGCRM	Vaciamiento Ganglionar Cervical Radical Modificado
VHS	Virus del Herpes Simple
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VPH	Virus del Papiloma Humano
VYI	Vena Yugular Interna
WUHNCI	Washington University Head and Neck Comorbidity Index

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ETIOLOGÍA DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE LARINGE

La etiología del cáncer de laringe es desconocida, pero si existen diversos factores relacionados con su aparición.

Los factores ambientales que se han asociado con el cáncer de laringe de forma clara y evidente son dos, el tabaco y el alcohol. Existen muchos otros factores que se han relacionado con su aparición pero de una forma algo más controvertida: sustancias de exposición laboral, radiación, infecciones por virus, el reflujo gastroesofágico y factores dietéticos. Últimamente se ha hablado de la influencia de la herencia, siendo un aspecto actualmente bastante discutido.

Existen factores etiológicos del cáncer de laringe y factores pronósticos. Hay que tener claro que no todos los factores etiológicos son considerados factores pronósticos, esta diferencia es importante tenerla presente.

A continuación se exponen los principales factores etiológicos del cáncer de laringe.

1.1.1. TABACO

Actualmente está totalmente aceptada la relación entre el tabaquismo y el cáncer de laringe^{1'3}. La mayoría de los carcinomas de laringe aparecen en fumadores siendo excepcionales en no fumadores^{2'4'5}.

1.1.2. ALCOHOL

El consumo abusivo de bebidas alcohólicas potencia el desarrollo del cáncer de laringe, especialmente el de supraglotis sobre todo asociado al consumo de tabaco³. Por ello la incidencia del cáncer de laringe en grandes bebedores es más frecuente en la región supraglótica. El alcoholismo provoca también inmunosupresión que favorece la aparición de cualquier cáncer en el organismo⁸.

1.1.3. ASBESTOS Y OTRAS SUSTANCIAS DE EXPOSICIÓN LABORAL

En la actualidad no se ha confirmado una relación clara ni demostrada entre las distintas sustancias de exposición laboral y el cáncer de laringe⁹. Los factores más citados en la literatura al respecto, son: el asbesto, el níquel, el polvo de la madera, el

polvo del cemento, los barnices, el ácido sulfúrico, la fibra de vidrio, las resinas termoplásticas, los pesticidas y las pinturas¹¹⁻¹².

1.1.4. RADIACIÓN

A pesar de que la irradiación es carcinogénica, los carcinomas radioinducidos de la laringe son infrecuentes y controvertidos, aunque en la bibliografía existen diversos casos publicados¹³.

1.1.5. VITAMINAS Y FACTORES ALIMENTARIOS

La nutrición ha sido relacionada con la carcinogénesis a lo largo de la historia, existen estudios que relacionan que el déficit de vitamina A y C en la dieta se asocia a un mayor riesgo de padecer cáncer de laringe¹⁴. Otros estudios refieren que un consumo elevado de frutas, verduras, aceite vegetal, pescado y un consumo limitado de mantequilla y carnes conservadas disminuye el riesgo de padecer cáncer de laringe, al igual que un consumo alto de vitamina C y E¹⁵.

1.1.6. VIRUS

De los virus estudiados en relación con el cáncer de laringe, los más relevantes son el virus del herpes simple (VHS) y el virus del papiloma humano (VPH)^{16,17}.

1.1.7. REFLUJO GASTROESOFÁGICO

En los últimos tiempos, muchos son los estudios que han mantenido que el reflujo gastroesofágico aumenta significativamente el riesgo del cáncer de laringe, corrigiendo el efecto del tabaco y del alcohol¹⁸.

1.1.8. ENVEJECIMIENTO

Un cáncer se desarrolla como consecuencia de la acumulación de daños genéticos que promueven la acción de uno o varios oncogenes. La probabilidad de que una célula acumule varias mutaciones que afecten al control de la proliferación celular aumenta con la edad, y por ello la incidencia de la mayoría de cánceres crece con la edad.

1.1.9. FACTORES GENÉTICOS

Actualmente existen muchas lagunas con respecto al conocimiento de los factores hereditarios en el cáncer de laringe. Se sabe que además de la exposición a un carcinógeno, otros factores deben intervenir en la aparición de la enfermedad, ya que sólo entre un 20 y un 30% de las personas expuestas a los hábitos tóxicos desarrollan un carcinoma. En la mitad de los pacientes de cáncer de laringe se encuentra una historia familiar de neoplasias, aunque sólo un porcentaje pequeño de ellos se localiza en la laringe. Se han desarrollado diversos estudios^{19/20} que han demostrado que los pacientes afectados por tumores de cabeza y cuello, colon y pulmón tienen una capacidad de reparación del ADN inferior a la habitual. Otros estudios en familiares de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello han demostrado que los familiares en primer grado presentan un riesgo mayor de padecer un cáncer de la vía aerodigestiva superior²¹.

1.2. INCIDENCIA

El cáncer de laringe es el segundo tumor maligno del aparato respiratorio después del cáncer de pulmón y bronquial²² y es la neoplasia más frecuente del área que engloba la Otorrinolaringología (ORL) y patología cérvico-facial (PCF), ocupando el sexto lugar entre los tumores malignos que afectan a la población masculina en España²³.

Su incidencia es variable entre los diferentes países, alcanzando las mayores tasas en países como Francia, Italia y sobre todo España, con aproximadamente unos 8 casos por 100.000 habitantes y año, la más elevada del mundo²⁴. Otros autores dan incidencias de hasta 20 y 40 casos al año por cada 100.000 varones^{25,26}.

Para el año 2005 la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer predijo más de 160.000 nuevos casos de cáncer de laringe en varones y 22.000 en mujeres, lo que corresponde al 1,7% de los casos nuevos de cáncer de todo el mundo²⁷. En Estados Unidos, en el año 2006 se presentaron más de 9.500 nuevos casos y cerca de 3.700 muertes por esta causa, de las cuales más del 80% corresponden al sexo masculino²².

Es interesante resaltar que si nos fijamos en localizaciones específicas (cáncer supraglótico y glótico), la incidencia no es la misma en cada país, existen por tanto variantes geográficas. La glotis se ha visto clásicamente más afectada que la supraglotis, excepto en determinados países latinoamericanos y mediterráneos como el nuestro, en los cuales es más frecuente la localización supraglótica^{28,29}. Así, España presenta la incidencia más elevada de cáncer supraglótico, mientras que en Italia aparece la incidencia más elevada de cáncer glótico.

Estas variaciones en la incidencia pueden ser reflejo del estilo y los hábitos de vida en la población de los distintos países. Viéndose implicados especialmente el tabaco y el alcohol, factores de riesgo independientes para el desarrollo de cáncer de laringe (ampliamente documentados en la bibliografía^{30,31}) potenciando sus efectos negativos en caso de aparecer de forma sincrónica en un mismo individuo.

Con relación a las variaciones de esta incidencia a lo largo de los años, todos los datos disponibles indican que la incidencia del cáncer de laringe ha aumentado progresivamente en todo el mundo a lo largo del siglo XX; sin embargo, en Estados Unidos se detectó un descenso de la incidencia del 26% en el año 2001, fruto de la intensa campaña antitabaco de los años previos³².

Conocidas son las diferencias relacionadas con el sexo, siendo la neoplasia con más alta razón de varones: mujeres en la mayoría de las poblaciones³³.

1.3. CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

1.3.1. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE LARINGE

1.3.1.1. INTRODUCCIÓN. CONCEPTO

La clasificación o estadificación de los tumores de laringe se lleva a cabo, realizando un estudio de extensión de la lesión, basado en datos clínicos, biológicos o microscópicos. Para no cometer errores se debe seguir una metodología reglada, que permita estratificar a los pacientes de forma homogénea, lo que facilita la comparación de factores pronósticos y de resultados terapéuticos³⁴. El proceso de estadificación consiste en la agrupación de pacientes en grupos homogéneos respecto a la variable para la que se pretende utilizar el resultado de la estadificación. El resultado de la estadificación debe influir en la elección del tratamiento, junto con otros factores como el tipo o grado histológico, la edad o el estado general del paciente.

1.3.1.2. OBJETIVOS

Los objetivos según la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) son:

- Ayudar al especialista a clasificar y estadificar el tumor para realizar una planificación del tratamiento.
- Dar una indicación pronóstica.
- Asistir en la evaluación de los resultados del tratamiento.
- Facilitar el intercambio de información.

1.3.1.3. CLASIFICACIÓN TNM

Desde 1950, la American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (AJCC), y la International Union Against Cancer (UICC)³⁵ han realizado esfuerzos de colaboración para liderar el desarrollo de sistemas de clasificación, inicialmente en el cáncer ginecológico. La base de estos trabajos conjuntos es la clasificación TNM (T: tumor primario, N: ganglio linfático regional (node), M: metástasis a distancia), introducida por Denoix entre 1943 y 1952 en el Instituto Gustav Roussy³⁶.

En 1987, ambas organizaciones acordaron la formulación de un sistema unificado TNM, cuyas reglas de clasificación y agrupación en estadios coincidieron finalmente, siendo revisadas y actualizadas en 2002³⁷.

La clasificación TNM (Tabla 1.3a) se basa únicamente en la extensión anatómica del tumor, partiendo del criterio de que la supervivencia es mayor cuando la enfermedad permanece localmente en el órgano que cuando desborda la localización inicial y afecta a los ganglios linfáticos regionales o a órganos distantes. Su finalidad es

la de agrupar a los pacientes en distintas categorías pronósticas y comparar los resultados obtenidos por diferentes instituciones o métodos terapéuticos. En la actualidad es el sistema universalmente utilizado para la comparación de resultados.

El sistema TNM describe la extensión anatómica de la enfermedad basándose en la valoración de tres componentes:

- T: Extensión del tumor primario en el órgano afecto.
- N: Presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- M: Presencia o ausencia de metástasis a distancia.

La adición de números a estos tres componentes indica la extensión de la enfermedad maligna (de menor a mayor extensión respectivamente), de la siguiente forma:

T0, → T1, → T2, → T3, → T4.

N0, → N1, → N2, → N3.

M0, → M1.

La combinación de los distintos valores de las variables T, N y M permite la formación de 32 posibilidades diferentes. Con el fin de simplificar los resultados, la clasificación TNM permite agrupar los distintos resultados en cuatro estadios (Tabla 1.3b), lo que resulta particularmente útil para realizar el tratamiento estadístico de los datos.

Teóricamente, cada estadio debe de ser más o menos homogéneo respecto al pronóstico, y sus tasas de supervivencia deberían ser similares, pero la agrupación de tumores de laringe en estadios es algo más complicada que con otros tumores de la economía en general o de cabeza y cuello en particular, ya que incluye en grupos iguales lesiones con comportamientos diferentes dentro de los estadios III y IV, debiendo basar la determinación pronóstica fundamentalmente en el estadio N, el factor más significativo en el cáncer de laringe, al igual que en otros cánceres de cabeza y cuello³⁸.

CLASIFICACIÓN TNM CÁNCER DE LARINGE	
TUMOR PRIMARIO (T)	
•	TX: No puede evaluarse el tumor primario
•	T0: No hay prueba de tumor primario
•	Tis: Carcinoma <i>in situ</i>
Supraglotis	
•	T1: Tumor limitado a una sección* de la supraglotis con movilidad normal de las cuerdas vocales
•	T2: Tumor invade la mucosa o más de una sección adyacente* de la supraglotis o glotis, o región fuera de la supraglotis (por ejemplo, la mucosa de la base de la lengua, valécula o pared media del seno piriforme) sin fijación de la laringe
•	T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal o invade área postcricoidea, pared medial del seno piriforme o tejidos preepiglóticos, espacio paraglótico o erosión menor del cartílago tiroideo (por ejemplo, corteza interior)
•	T4a: Tumor invade a través de los cartílagos tiroideos o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, tráquea, tejidos suaves del cuello como los músculos profundos extrínsecos de la lengua, músculos estriados, tiroidea o esófago)
•	T4b: El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade las estructuras del mediastino
Los subsitios incluyen los siguientes:	
•	Bandas ventriculares (cuerdas falsas)
•	Aritenoides
•	Epiglotis suprahioidea
•	Epiglotis infrahioidea
•	Pliegues aritenoepiglóticos
<i>[Nota: la supraglotis incluye muchas secciones individuales. La supervivencia sin recaída puede diferir por sección y por grupos T y N dentro de cada estadio.]</i>	
Glottis	
•	T1: Tumor limitado a la(s) cuerda(s) vocal(es) que puede afectar la comisura anterior o posterior con movilidad normal
•	T1a: Tumor limitado a una cuerda vocal
•	T1b: Tumor afecta ambas cuerdas vocales
•	T2: Tumor se extiende a la supraglotis o a la subglottis o hay deterioro de la movilidad de la cuerda vocal
•	T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal o invade el espacio paraglótico, o hay erosión menor del cartílago tiroideo (por ejemplo, corteza interior)
•	T4a: Tumor invade a través de los cartílagos tiroideos o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos profundos extrínsecos de la lengua, músculos estriados, tiroidea o esófago)

<ul style="list-style-type: none"> • T4b: El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade las estructuras del mediastino
<p>[Nota: la presentación glótica puede variar dependiendo del volumen tumoral, la región anatómica afectada y la presencia o ausencia de movilidad normal de la cuerda. La supervivencia sin recaída puede diferir por estos y otros factores además de los subgrupos T y N dentro de cada estadio.]</p>
<p>Subglotis</p>
<ul style="list-style-type: none"> • T1: Tumor limitado a la subglotis
<ul style="list-style-type: none"> • T2: Tumor se extiende a la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o deteriorada
<ul style="list-style-type: none"> • T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal
<ul style="list-style-type: none"> • T4a: Tumor invade cartílagos tiroideos o cricoides, o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, tráquea, tejidos blandos del cuello como los músculos profundos extrínsecos de la lengua, músculos estriados, tiroidea o esófago)
<ul style="list-style-type: none"> • T4b: El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade las estructuras del mediastino
<p>GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
<ul style="list-style-type: none"> • N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
<ul style="list-style-type: none"> • N1: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su mayor dimensión
<ul style="list-style-type: none"> • N2: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, entre 3 cm y 6 cm en su mayor dimensión o en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno 6 cm o menos en su mayor dimensión, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno 6 cm o menos en su mayor dimensión
<ul style="list-style-type: none"> • N2a: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3 cm pero 6 cm o menos en su mayor dimensión
<ul style="list-style-type: none"> • N2b: Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, 6 cm o menos en su mayor dimensión
<ul style="list-style-type: none"> • N2c: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, 6 cm o menos en su mayor dimensión
<ul style="list-style-type: none"> • N3: Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión
<p>En una evaluación clínica, debe medirse el tamaño real de la masa ganglionar y se deberá dejar espacio para los tejidos blandos que intervienen. La mayoría de las masas que tienen más de 3 cm de diámetro no son ganglios solos sino ganglios que confluyen o tumores en los tejidos blandos del cuello. Hay tres estadios de ganglios clínicamente positivos: N1, N2 y N3. No se requiere el uso de subgrupos a, b y c pero se recomienda.</p>
<p>METÁSTASIS A DISTANCIA (M)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • MX: No puede evaluarse la metástasis a distancia
<ul style="list-style-type: none"> • M0: No hay metástasis a distancia
<ul style="list-style-type: none"> • M1: Metástasis a distancia

Tabla 1.3a. Clasificación TNM del cáncer de laringe (UICC, AJCC, 2002)

ESTADIOS CÁNCER DE LARINGE	
Estadio 0	
• Tis, N0, M0	
Estadio I	
• T1, N0, M0	
Estadio II	
• T2, N0, M0	
Estadio III	
• T3, N0, M0	
• T1, N1, M0	
• T2, N1, M0	
• T3, N1, M0	
Estadio IVA	
• T4a, N0, M0	
• T4a, N1, M0	
• T1, N2, M0	
• T2, N2, M0	
• T3, N2, M0	
• T4a, N2, M0	
Estadio IVB	
• T4b, cualquier N, M0	
• Cualquier T, N3, M0	
Estadio IVC	
• Cualquier T, cualquier N, M1	

Tabla 1.3b. Agrupación por estadios del cáncer de laringe de la AJCC

1.3.1.4. CLASIFICACIÓN TNM: SUBTIPOS

El cáncer de laringe puede ser estadificado en diferentes momentos, así que en la práctica existen cinco clasificaciones³⁹:

- 1.- La **cTNM**, clasificación clínico - diagnóstica, realizada antes del tratamiento y que está basada en los datos proporcionados por la clínica y los métodos de imagen.
- 2.- La **sTNM**, resultado de la evaluación quirúrgica, realizada en base a los datos proporcionados por el examen de la lesión durante la exploración o tratamiento quirúrgico.
- 3.- La **pTNM**, o clasificación postoperatoria, en la que es factible distinguir dos niveles: macroscópico y microscópico.
- 4.- La **rTNM**, que puede ser realizada si el tumor recidiva y requiere tratamientos adicionales.
- 5.- La **aTNM**, fruto de los datos proporcionados por la autopsia.

Dado que un tumor puede ser clasificado en varios momentos de su evolución y por diferentes métodos, para interpretar los resultados es imprescindible conocer cuál de los citados tipos de clasificación se está utilizando, y únicamente deben compararse series que se hayan realizado siguiendo el mismo sistema. Habitualmente se emplean la cTNM y la pTNM. En este sentido es interesante señalar que el análisis anatomopatológico demuestra que entre un 50 - 60% de los tumores avanzados son incorrectamente clasificados aún tras realizar los estudios preoperatorios más sofisticados, y que hasta un 14% de los T1 clínicos resultan ser un pT2 en el estudio histopatológico⁴⁰.

Además, es necesario recordar que los tumores no tratados quirúrgicamente, no pueden ser estudiados según la clasificación pTNM⁴¹. Desde la primera edición de la clasificación TNM se insiste y recomienda la pTNM como estadificación final de las neoplasias. A pesar de ello, se estima que un 7% de las metástasis ganglionares no son descubiertas en el estudio histológico⁴².

1.4. COMPARTIMENTOS DE LA LARINGE

La mucosa endolaríngea está limitada por espacios anatómicos que a su vez están rodeados por membranas fibroelásticas que delimitan la laringe en tres segmentos (supraglotis, glotis y subglotis). Estas membranas tienden a limitar el crecimiento inicial del cáncer en compartimentos específicos, y es por ello que los tumores pequeños pueden a menudo ser extirpados por laringectomías parciales con márgenes suficientes, mientras que una vez que estas barreras fibroelásticas se ven sobrepasadas, el cáncer se extiende con facilidad hacia compartimentos adyacentes o hacia los tejidos blandos de alrededor o hacia los cartílagos de la laringe⁴³. Hay autores que sostienen que no existe dicha barrera y que el concepto de compartimentos anatómicos delimitando la infiltración neoplásica es sólo aplicable a cánceres incipientes y no es aceptable para tumores avanzados^{45,46}.

La laringe puede imaginarse como un órgano tubular⁴⁴ compuesto por tres capas o barreras dispuestas de forma concéntrica:

1. La capa interna o epitelial (escamoso o respiratorio).
2. La capa intermedia o fibroelástica, constituida por unas condensaciones de tejido fibroelástico.
3. La capa externa o esquelética, representada por los cartílagos hialinos (tiroides, cricoides y aritenoides) y por el hueso hioides.

En función de esta distribución, consideramos que los espacios intralaríngeos se encuentran entre estas capas concéntricas y que, por lo tanto, en función de su situación, podemos considerar dos grupos: profundos y superficiales. Los espacios superficiales son cuatro y se encuentran situados entre las capas fibroelástica y epitelial: espacio supraglótico, espacio de Reinke, espacio subglótico y espacio cricoideo. Los espacios o compartimentos profundos son dos y se encuentran situados entre las capas esquelética y fibroelástica: espacio paraglótico y espacio preepiglótico.

1.5. EVALUACIÓN CLÍNICA Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico precoz es la clave que permite una buena supervivencia y una buena preservación de la función de la laringe, por lo que se insistirá en el síndrome clínico inicial.

1.5.1. SINTOMATOLOGÍA

Además de analizar las tres grandes localizaciones clásicas (glotis, supraglotis y subglotis), se valorará otra localización, la transglotis.

1.5.1.1. SINTOMATOLOGÍA DEL CÁNCER GLOTICO

Los carcinomas de la glotis representan, en diferentes áreas del mundo, entre el 30 y el 80% de los cánceres de la laringe². Son lesiones fáciles de diagnosticar precozmente, ya que la clínica inicial es la alteración fonatoria, con presencia de una disfonía persistente. Generalmente, esta disfonía aparece de forma larvada y va empeorando progresivamente. Gracias al conocimiento de este hecho y las campañas de prevención que insisten en la necesidad de consultar al otorrinolaringólogo frente a una ronquera persistente, este tumor habitualmente se diagnostica con precocidad. Si el tumor va creciendo, ocasionará disnea laríngea por ocupación de la luz glótica. Es un tumor que habitualmente no produce adenopatías: sólo las presentan alrededor de un 3% de los casos en el momento del diagnóstico.

1.5.1.2. SINTOMATOLOGÍA DEL CÁNCER SUPRAGLOTICO

Los carcinomas de la supraglotis suponen en diferentes áreas del mundo entre el 15 y el 60 % de los cánceres de la laringe y en nuestro medio alrededor del 40% de los tumores laríngeos². Dentro de la supraglotis, existen dos regiones algo distintas en cuanto a su sintomatología: el denominado vestíbulo laríngeo (parte superior de la epiglotis, repliegues aritenopiglóticos) que dará clínica fundamentalmente deglutoria, y la parte inferior de la supraglotis (pie de la epiglotis, bandas ventriculares y ventrículo) que dará clínica fundamentalmente fonatoria. En cualquier caso, en los cánceres supraglóticos, la clínica inicial suele ser más larvada, lo cual dificulta su diagnóstico precoz. Estos tumores son más linfófilos que los de la glotis, y en el momento del diagnóstico, aproximadamente en 40% presenta adenopatías palpables.

1.5.1.3. SINTOMATOLOGÍA DEL CÁNCER SUBGLÓTICO

El cáncer subglótico es, como mucho, la localización menos frecuente, representando en general alrededor del 2% de los tumores de laringe. Habitualmente se diagnostican avanzados, dado que la clínica inicial suele ser muy larvada. Su primer síntoma más típico es la disnea, seguida de la disfonía cuando en su crecimiento craneal provoca alteraciones en el plano glótico. Son tumores que tienen tendencia a

infiltrar en profundidad y pueden dar adenopatías con frecuencia variable (5 al 50% según la series), tanto a nivel laterocervical como a nivel de los ganglios paratraqueales y mediastínicos.

1.5.1.4. SINTOMATOLOGÍA DEL CÁNCER TRANSGLÓTICO

Los carcinomas transglóticos son tumores que afectan a los plano glótico y supraglótico y cuentan, además, con una amplia infiltración del espacio paraglótico en el estudio radiológico. En la mayoría de las series no suponen más del 10% de los tumores de laringe. La clínica inicial más habitual es la disfonía persistente, muestra de la afectación de la cuerda vocal. Son tumores de difícil visualización en sus fases iniciales, suelen diagnosticarse a partir de la fijación de una cuerda vocal y/o el abombamiento de la banda ventricular. Kirchner⁴⁷ estableció que la invasión y destrucción del esqueleto laríngeo está directamente relacionada con el tamaño tumoral: así, los tumores transglóticos de menos de 2 cm no infiltrarían el cartílago, en tanto que el 65% de los tumores de más de 2 cm lo haría. Aproximadamente, un 25% de estos tumores presenta adenopatías laterocervicales en el momento del diagnóstico⁵⁰.

1.5.2. EXPLORACIÓN

La exploración clínica de todo paciente con cáncer de laringe debe incluir: exploración otorrinolaringológica completa con palpación cervical, exploración radiológica de la laringe, estudio de estado general y búsqueda de metástasis a distancia.

La exploración clínica debe abarcar toda el área ORL, pero se centra en la laringoscopia indirecta, la hipofaringolaringoscopia con lupa y fibrolaringoscopia. Se puede completar aunque no es imprescindible con laringoscopia directa y microlaringoscopia con endoscopios rígidos, que permite una mejor valoración de la extensión de las lesiones.

La palpación de cuello permite evaluar la presencia y características de los ganglios linfáticos. Deben palparse todas las áreas cervicales de forma sistemática y la propia laringe.

El examen clínico se completa con la búsqueda de metástasis a distancia, con un examen físico general completo.

La realización habitual de la broncoscopia y la esofagoscopia es controvertida⁵¹, aunque ya en la mayoría de los centros no se realizan sistemáticamente.

1.5.3. ESTUDIO RADIOLÓGICO

En la actualidad el estudio radiológico más utilizado en el cáncer de laringe es la tomografía axial computarizada (TAC), dado que permite determinar el tamaño y la

extensión de los tumores laríngeos y su profundidad, así como la afectación de cartílago y su exteriorización. Se suele realizar sistemáticamente una TAC de laringe a todos los pacientes con carcinoma de laringe, a veces, no se realiza en aquellos tumores bien delimitados, T, de tercio medio de cuerda vocal. En los últimos tiempos, en la mayoría de los centros, ya se proclama como protocolo de una TAC cérvico-torácico a todos los pacientes con carcinoma de laringe. La resonancia magnética (RM), aunque presenta unas importantes expectativas de futuro, de momento no se ha impuesto en el estudio del cáncer de laringe. La tomografía de emisión de positrones (PET), sobre todo asociada a la TAC, está llamada a ser una exploración fundamental en un futuro muy próximo, aunque en el momento actual no está consensuada su indicación sistemática en el cáncer de laringe⁵².

1.5.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Una vez que tenemos la sospecha clínica y la imagen laringoscópica, es preciso confirmar el diagnóstico anatomopatológico mediante la biopsia, que se pueden hacer por laringoscopia indirecta bajo anestesia local o mediante una laringoscopia directa bajo anestesia general (como la microcirugía laríngea en suspensión según la técnica descrita por Kleinsasser). Aunque la biopsia bajo anestesia local es fácil y rápida en muchos casos, en otros centros se prefiere realizarla mediante una laringoscopia directa, bajo anestesia general, dado que ésta permite una exploración detallada de la laringe, y al mismo tiempo permite realizar una panendoscopia.

1.6. ANATOMÍA PATOLÓGICA

1.6.1. LESIONES PRECANCEROSAS

El epitelio laríngeo, fundamentalmente en el epitelio escamoso de las cuerdas vocales, pueden desarrollarse una serie de lesiones, algunas de ellas consideradas como precursoras del carcinoma escamoso, como son la queratosis, la displasia y el papiloma de células escamosas.

1.6.2. TUMORES MALIGNOS DE LARINGE

1.6.2.1. CARCINOMA EPIDERMOIDE O ESCAMOSO

Más del 90% de los cánceres de laringe son carcinomas epidermoides.

A su vez histológicamente los carcinomas epidermoides se subdividen en: tipo común, verrucoso, papilar, fusocelular, basaloide y adenoide.

Carcinoma escamoso común

Constituye entre el 85-90% de los carcinomas escamosos. El carcinoma epidermoide aparece por una transformación displásica del epitelio plano poliestratificado de la mucosa laríngea, su característica principal es la aparición de acúmulos de células atípicas que infiltran el estroma laríngeo formando nidos.

La mayoría de los carcinomas glóticos son bien o moderadamente diferenciados, en tanto que en otras localizaciones suelen ser moderada o pobremente diferenciados. Cuando el tumor infiltra sólo las porciones más superficiales del estroma, justo por debajo del epitelio, se clasifica como carcinoma microinvasivo, superficial o precoz. Esta última denominación debe ser evitada desde el punto de vista anatomopatológico, no sólo porque es inadecuada sino también porque es utilizada por los clínicos con un significado diferente, en especial para indicar si la movilidad de la cuerda es normal o afecta. Con técnicas de inmunohistoquímica, el carcinoma epidermoide de laringe muestra positividad constante para citoqueratinas, se observa asimismo reacción con el factor de crecimiento epidérmico que aparentemente se relaciona con el grado tumoral⁵³. La sobreexpresión del p53 aparece en aproximadamente el 60% de los casos.

Carcinoma escamoso verrucoso

Es una forma de carcinoma epidermoide en laringe, que representa el 5,2% de todos los tumores. Como en otras localizaciones, aparece como un tumor con amplia base de implantación y crecimiento papilomatoso. Microscópicamente muestra una superficie exofítica, papilar, marcadamente queratinizada, y está formado por células

con escasa atipia que forman proyecciones interpupilares redondeadas que empujan es estroma subyacente. El diagnóstico histológico requiere de una biopsia adecuada que abarque todo el espesor de la lesión y permita observar las típicas proyecciones interpapilares. Mediante inmunohistoquímica, RCP e hibridación *in situ*, se ha demostrado la presencia de VPH tipo 11, 18 y raramente el 6. Su tratamiento es quirúrgico, la radioterapia puede provocar la transformación anaplásica del tumor⁵⁴.

Carcinoma escamoso papilar

Representa el 0,8% y tiene carácter exofítico papilar. Se trata de un carcinoma "in situ".

Carcinoma escamoso fusocelular o carcinosarcoma

Representa el 0,8%. Es una forma peculiar de carcinoma con predilección por el tracto respiratorio superior. Los de laringe suelen tener una forma polipoide y características histológicas sarcomatoides, pueden simular un pólipo laríngeo. Microscópicamente muestra un componente escamoso, con frecuencia poco relevante y a menudo *in situ*, y un componente pleomórfico sarcomatoide con numerosas mitosis atípicas.

Carcinoma escamoso basaloide

Constituye el 0,8% de los carcinomas. Histológicamente recuerda al carcinoma basocelular de piel. Suele aparecer en la supraglotis en pacientes varones fumadores y bebedores. Histológicamente se caracteriza por la apariencia basaloide de las células epiteliales con pequeños espacios quísticos, necrosis, marcada hialinización y empalizada periférica de los núcleos. Este tumor debe diferenciarse del carcinoma adenoide quístico, indiferenciado de células pequeñas⁵⁵ y neuroendocrino.

1.6.2.2. OTROS CARCINOMAS DE LARINGE

- Tumores neuroendocrinos
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma de células acinares
- Adenocarcinoma de glándula salivar
- Carcinoma de células gigantes
- Carcinoma linfoepitelial

1.7. EVOLUCIÓN

Desde el punto de vista clásico, se consideran cuatro fases en la evolución natural del carcinoma de laringe: fase latente, fase clínica local, fase de extensión regional y la fase de metástasis a distancia.

1.7.1. FASE LATENTE O SUBLÍNICA

Se inicia con las modificaciones a nivel del material genético que llevará a la aparición del carcinoma. Este carcinoma, cuando supere la membrana basal del epitelio, cuenta ya con posibilidades de dar lugar a la aparición de metástasis linfáticas y a distancia, lo que dependerá de factores clínicos como la localización del tumor y la riqueza de la trama linfática a dicho nivel (mayor tendencia a la afectación regional en el carcinoma de supraglotis) o la extensión local del tumor.

1.7.2. FASE CLÍNICA LOCAL

Una vez que el tumor alcanza un determinado volumen, se inician las manifestaciones clínicas que llevarán a su diagnóstico, tal como se ha expuesto en el apartado de evaluación clínica.

1.7.3. FASE DE EXTENSIÓN REGIONAL

La capacidad de afectación regional se ha relacionado de forma clásica con la localización y la extensión intralaringea⁴⁸. Cuanto mayor es el tumor local, mayor es la incidencia de metástasis ganglionares. Por otra parte, la supraglotis cuenta con una capacidad de producir metástasis muy superior al resto de las localizaciones. Las causas de estas diferencias pueden ser anatómicas (diferente densidad de la red de drenaje linfático entre las distintas localizaciones) o de biología tumoral (diferente capacidad metástasizante de los cánceres dependiendo de su lugar de origen).

Desde un punto de vista patológico, los émbolos tumorales alcanzan el ganglio a nivel del seno marginal. En caso de que el émbolo tumoral consiga implantarse, inicia la proliferación tumoral, que en principio respeta la mayor parte del parénquima ganglionar (micrometástasis). En ausencia de su tratamiento adecuado, la proliferación tumoral acabará sustituyendo la totalidad del parénquima (macrometástasis) y/o infiltrando la cápsula ganglionar y exteriorizándose en el tejido celuloadiposo cervical (ruptura capsular).

1.7.4. FASE DE METÁSTASIS A DISTANCIA

La incidencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico en los carcinomas de laringe es tan sólo del 0,5% en la mayoría de las series publicadas. Cuando aparecen, la metástasis suelen detectarse de forma preferente en pulmón y hueso. Parece existir una relación entre afectación ganglionar y metástasis a distancia ya que la presencia de afectación ganglionar, ruptura capsular y más de tres ganglios afectados se ha correlacionado con un mayor riesgo de metástasis a distancia⁴⁹. Las metástasis también pueden aparecer con posterioridad a un tratamiento que ha conseguido un control locorregional correcto. Alrededor del 4-5% de los pacientes tratados de cáncer de laringe desarrollan metástasis a distancia con un control locorregional correcto. La interpretación es que en el momento del tratamiento ya existían depósitos tumorales viables diseminados (micrometástasis) que evolucionaron con posterioridad a la realización del tratamiento locorregional. Del total de estos pacientes afectos de carcinoma de laringe, tan sólo el 20% presentan afectación regional (N positivo) en el momento del diagnóstico, pero entre los que posteriormente desarrollan metástasis a distancia este porcentaje de afectación ganglionar se eleva al 66%, dato que apoya la correlación entre afectación ganglionar y la metástasis a distancia.

En aquellos casos sometidos a tratamientos paliativos, o en casos de recidiva locorregional no controlable con nuevos tratamientos, si la supervivencia del paciente es suficiente, la evolución natural lleva a la aparición de metástasis a distancia en la mayoría de los casos.

También hay que considerar la aparición de segundas neoplasias. Se presentan con un incidencia aproximada de un 4% por año⁵⁶, incidencia que se mantiene bastante estable en toda la evolución. Estas segundas neoplasias se localizan fundamentalmente en cabeza y cuello, seguida de pulmón y esófago; y empeoran de forma significativa el pronóstico de estos pacientes.

1.8. FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico en el cáncer de laringe es la probabilidad de curación que presenta un paciente afecto de esta patología. Su interés radica en la posibilidad de determinar dicha probabilidad antes de comenzar un determinado tratamiento, identificando cuáles son los factores que influyen en la evolución, lo cual nos permitirá adecuar al máximo las posibilidades terapéuticas y mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes,

Se definen como factores pronósticos aquellas variables clínicas y biológicas que se relacionan con una evolución más o menos agresiva del tumor, con implicación directa en la supervivencia.

El cáncer de laringe, dentro del conjunto de los cánceres de la economía, es una de las localizaciones con mejor pronóstico global, pudiéndose decir que la curación es más frecuente que la muerte por éste, siendo la supervivencia observada (todas las causas de muerte incluidas) en el Hospital de la Santa Creu y de San Pablo del 68% a los cinco años y la ajustada (sólo muertes debidas al cáncer de laringe) del 82% a los cinco años. Es importante realizar un diagnóstico precoz, ya que su diagnóstico en estadios iniciales mejora su pronóstico y los resultados funcionales del tratamiento. De hecho uno de los factores pronósticos considerados de mayor importancia es la clasificación TNM. La extensión local (T) es significativa⁵⁷, en el sentido de que a mayor tumor peor pronóstico. Sin embargo, todos los estudios coinciden en que el factor pronóstico *per se* más importante es la afectación ganglionar (N)⁵⁷⁻⁶⁰. La mejor expresión global de la extensión del cáncer de laringe es el estadio, que es el fruto de la conjunción de la medida del tumor, de los ganglios y de la presencia o no de metástasis a distancia. Por lo tanto, la supervivencia empeora conforme aumenta el estadio.

Son muchos los factores que influyen en la supervivencia pero los factores que se consideran más determinantes en el pronóstico del cáncer de laringe son: 1) Edad, 2) Comorbilidad, 3) Localización del tumor laríngeo, 4) Grado de diferenciación del carcinoma epidermoide, 5) Tratamiento del cáncer de laringe, 6) Márgenes quirúrgicos de la laringectomía, 7) TNM, 8) Tratamiento previo a la cirugía (si se lleva a cabo), 9) Tratamiento posterior a la cirugía (si se lleva a cabo), 10) Tratamiento quirúrgico del cuello, 11) Anatomía patológica del vaciamiento cervical, 12) Postoperatorio, 13) Evolución tumoral.

En los últimos años ha cobrado mayor interés el estudio de factores ligados a la cinética tumoral, a factores genéticos y a oncogenes que, aunque prometedores, aún no han llegado a demostrar una utilidad clínica indiscutible⁶¹⁻⁶³. Podemos destacar el ADN tumoral, la galectina 1 y 3, el antígeno de Thomsen-Friedenreich¹⁸⁹, deleciones y debilidad cromosómica¹⁹⁰, factores moleculares, oncogenes (Bcl-1/CCND1)¹⁹¹, C-myc¹⁹², C-erb-2¹⁹³, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)¹⁹⁴, antígenos de

membrana, genes supresores (P53)¹⁹⁵ y marcadores de proliferación (PCNA)¹⁹⁶, (Ki-67)¹⁹⁷.

1.8.1. EDAD

El cáncer de laringe, es más frecuente en hombres, con edades comprendidas entre los 50 y 70 años⁶⁴.

El carcinoma de laringe es muy raro en la infancia y adolescencia, teniendo por tanto un gran interés con respecto a la etiología, ya que en estas edades no han aparecido los efectos adversos de los agentes exógenos. Destacar que en estas edades no hay diferencias en el sexo⁶⁵.

El mejor o peor pronóstico no sólo está relacionado con la edad sino también con la influencia de otras patologías añadidas en pacientes de edad avanzada. De igual forma la edad limita el tipo de tratamiento y resultados obtenidos, lo que influye a su vez en el pronóstico, añadido a que las perspectivas de supervivencia son menores con el incremento de la edad.

1.8.2. COMORBILIDAD

1.8.2.1. DEFINICIÓN DE COMORBILIDAD

La comorbilidad se define como la presencia concurrente de dos o más enfermedades diagnosticadas en el mismo individuo, en relación con otra enfermedad que es el objeto principal de estudio, o también puede definirse, de una forma más simple, como la presencia de enfermedades no relacionadas con el diagnóstico principal del paciente⁶⁶.

El prototipo de comorbilidad son las patologías crónicas (aunque ocasionalmente pueden ser agudas). Los enfermos con cáncer de cabeza y cuello, y en nuestro caso, con cáncer de laringe, presentan en no pocas ocasiones una gran variedad de enfermedades comórbidas⁶⁷, que con frecuencia se relacionan con el hábito tabáquico y el alcohol^{66/68-72}.

1.8.2.2. ÍNDICES DE COMORBILIDAD

Un índice de comorbilidad es una expresión numérica que engloba todas las enfermedades coexistentes y su severidad en el individuo respecto a una enfermedad que se considere el objeto de estudio, en nuestro caso cáncer de laringe, permitiendo su comparación con las puntuaciones de otros pacientes afectos de la misma enfermedad. La puntuación indica la severidad global de la patología médica del enfermo, pudiendo variar en un mismo paciente dependiendo de la enfermedad que se trate de estudiar⁶⁶.

Para medir y clasificar la comorbilidad se han desarrollado y validado diferentes índices, entre los que cabe destacar:

- The Kaplan – Feinstein Comorbidity Scale (KFC).
- The Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric Patients (CIRS (G)) of Miller et al.
- Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) of Linn et al.
- The Index of Coexistent Disease (ICED).
- Adult Comorbidity Evaluation – 27 (ACE – 27).
- American Society of Anesthesiologists’ Class (ASA).
- Comorbidity Index and Score of Charlson et al.
- Life Threat Risk of Yancik et al.
- Chronic Disease Scale of Von Korff et al Using Drug Data.
- Comorbidity Score of Covinsky et al.
- The Ten Point Comorbidity Index of Kahn et al.
- Equation of Pacala et al for Predicting the Probability of Repeated Hospital Admissions Within 4 Years for an Elderly Patient.

De todos ellos, se han utilizado en estudios para pacientes con cáncer de cabeza y cuello:

Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), la Kaplan – Feinstein Classification (KFC), Index of Coexistent Disease (ICED), Chronic Disease Scale (CDS), Charlson Index (CI), y en menor medida la American Society of Anesthesiologists’ class (ASA), Adult Comorbidity Evaluation (ACE – 27), una modificación de la KFC desarrollada específicamente para pacientes con cáncer⁷³, Alcohol-Tobacco-Related Comorbidity Index (ATC) y el Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI).

En un estudio de Hall⁶⁶, basándose en un resumen de 40 publicaciones relacionadas con el tema, compara CIRS, KFC, CI, ICED y CDS y hace un juicio de valor en función de su validez, fiabilidad y facilidad de uso, como se resume en la tabla 1.8a:

	VALIDEZ CONTENIDO	VALIDEZ INTERNA	VALIDEZ CONSTRUCTO	FIABILIDAD	FACILIDAD USO
CIRS	++	+++	++	++	++
KFC	+	++	++	++	++
ÍNDICE CHARLSON	+++	+	+++	+++	+++
ICED	+	+	++	+	+
CDS	+++	+++	---	---	+++

Tabla 1.8a. Comparación de diferentes índices y escalas de comorbilidad según Hall

1.8.2.3. ÍNDICE DE CHARLSON

El índice de Charlson es el índice de comorbilidad más ampliamente usado en la literatura y es considerado por algunos autores como el gold standard en el momento actual.

Se trata de un índice elaborado por Charlson “A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies”⁷⁴ en 1987, basado en un estudio longitudinal sobre una cohorte de 607 pacientes admitidos en una unidad médica de un hospital universitario de Nueva Inglaterra durante 1 mes en 1984, en el que se registraron las enfermedades presentes en los pacientes del estudio al recibir el alta médica y estudió la mortalidad por cualquier causa durante un periodo de un año de seguimiento. Las enfermedades que presentaron un mayor impacto pronóstico fueron identificadas realizando una regresión de Cox, y los valores que se asignaron a cada una de ellas (mutuamente excluyentes entre sí) fueron calibrados mediante el riesgo relativo.

1.8.2.3.1. Sistema de puntuación

Este índice asigna una puntuación específica teniendo en cuenta una serie de enfermedades comórbidas previas. Las puntuaciones fueron calculadas usando riesgos relativos ajustados a partir de modelos al azar de 19 condiciones comórbidas clínicamente significativas.

El sistema de puntuación asigna valores de 0, 1, 2, 3 ó 6 puntos, en función de la presencia o no de cada una de las condiciones comórbidas que se muestran en la tabla 1.8b, obteniendo una puntuación final que determina el pronóstico final del paciente (de mejor a peor pronóstico con puntuaciones que pueden oscilar entre 0 y 31 puntos).

ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	
PUNTUACIÓN	CONDICIÓN COMÓRBIDA
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad ulcerosa Hepatopatía crónica leve Diabetes sin órganos diana
2	Hemiplejía Enfermedad renal moderada-severa Diabetes con órganos diana Tumor o neoplasia sólida sin metástasis Leucemia Linfoma
3	Hepatopatía crónica moderada-severa
6	Tumor o neoplasia sólida con metástasis SIDA

Tabla 1.8b. Puntuación de las condiciones comórbidas del Índice de Charlson

1.8.2.3.2. Condiciones comórbidas

-Infarto agudo de miocardio (IAM): 1 punto

Evidencia en la historia clínica de hospitalización por IAM

-Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC): 1 punto

Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores.

-Enfermedad vascular periférica (EVP): 1 punto

Incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm de diámetro.

-Enfermedad cerebrovascular (ECV): 1 punto

Pacientes con ACV (accidente cerebro - vascular) y mínimas secuelas o AIT (accidente isquémico transitorio)

-Demencia: 1 punto

Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.

-Hemiplejía: 2 puntos

Evidencia de hemiplejía o paraplejía por cualquier causa

-Enfermedad respiratoria crónica (EPOC): 1 punto

Evidencia en la historia clínica, exploración física o en exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica.

-Enfermedad del tejido conectivo (conectivopatía) (ETC): 1 punto

Incluye lupus, polimiositosis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.

-Úlcera gastroduodenal (UP): 1 punto

Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo por ulcus (incluye HDA).

-Hepatopatía crónica / Insuficiencia hepática (IH) leve: 1 punto

Sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica).

-Hepatopatía crónica / Insuficiencia hepática (IH) moderada/severa: 3 puntos

Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)

-Diabetes mellitas (DM): 1 punto

Pacientes con insulina o hipoglucemiantes orales pero sin complicaciones tardías (no incluye los tratados exclusivamente con dieta).

-Diabetes con lesión órganos diana: 2 puntos

Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.

-Tumor o neoplasia sólida: 2 puntos

Pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas.

-Tumor o neoplasia sólida con metástasis: 6 puntos

-Leucemia: 2 puntos

Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucosis aguda.

-Linfoma: 2 puntos

Incluye linfomas, enfermedad de Waldestrom y mieloma.

-Insuficiencia renal crónica (IRC): 2 puntos

Incluye pacientes en diálisis o con creatinina > 3mg/dl de forma repetida

-SIDA definido: 6 puntos

No incluye portadores asintomáticos.

1.8.2.3.3. Modificaciones al Índice de Charlson

Dos modificaciones se han publicado desde la creación del índice en 1987:

1) La realizada por Deyo²⁶⁸ en 1992, adaptando el índice de Charlson a los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades - 9, (CIE-9).

2) La realizada por el propio Charlson⁷⁵ en 1994, donde describe cómo se debe realizar una corrección de la puntuación final mediante un ajuste en relación con la edad del paciente, añadiendo 1 punto a la puntuación total, por cada década > 40 años. De modo que: entre 50 - 59 años (1 punto); 60 - 69 (2 puntos); 70 - 79 (3 puntos); 80 - 89 (4 puntos); 90 - 99 (5 puntos).

1.8.2.3.4. Ejemplos de puntuación

PUNTUACIÓN TOTAL = PUNTUACIÓN ÍNDICE CHARLSON + PUNTUACIÓN SEGÚN AJUSTE A LA EDAD

De esta forma se puede estimar el grado de comorbilidad (leve, moderada, severa) de un paciente en concreto según la puntuación total obtenida (1-2; 3-4, ≥ 5 puntos respectivamente).

ÍNDICE CHARLSON	PUNTUACIÓN
LEVE	1 ó 2
MODERADA	3 ó 4
GRAVE	5 ó más

Tabla 1.8c. Correspondencia de los puntos del IC con el nivel de comorbilidad

Ejemplo: paciente de 58 años con ulcus gástrico y EPOC como antecedentes personales de interés, con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe (que es la enfermedad de estudio en nuestro caso, no puntúa).

PUNTUACIÓN TOTAL: 2 + 1 (ajuste por edad) = 3 puntos → *comorbilidad moderada*

En la mayoría de las series, alrededor del 80% tienen una puntuación de 0, y las puntuaciones ≥ 5 se relacionan con un peor pronóstico.

El índice de Charlson se puede utilizar con o sin ajuste con la edad.

Para facilitar la tarea a los médicos de los distintos centros de trabajo, y para extender el uso del concepto de comorbilidad en los estudios clínicos, existe una aplicación electrónica para el rápido cálculo del índice de Charlson, a través de la descarga por Internet, de un programa informático sencillo, el MS Excel CCI Macro, con o sin ajuste de edad⁷⁴.

(<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2407-4-94-S1.xls>).

1.8.3. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR LARÍNGEO PRIMARIO

En la laringe se definen distintas localizaciones, la cuáles tienen un gran interés oncológico. Actualmente la clasificación TNM sigue las mismas normas para la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y para la American Joint Committee on Cancer (AJCC), en cuya última edición de 2002 expone la definición anatómica de los tres segmentos de la laringe: supraglotis, glotis y subglotis que se ha explicado anteriormente, junto con los tumores transglóticos.

Destacar que los carcinomas de subglotis tienen peor pronóstico que los carcinomas supraglóticos y éstos que los glóticos. Esto se debe a la distribución linfática de la laringe y a la clínica de cada uno genera. Por ejemplo los tumores supraglóticos tienden a presentar mayor afectación cervical ganglionar y se suelen diagnosticar en estadios más avanzados ya que la clínica con la que debutan es más larvada y no tan característica como los glóticos (que suelen debutar con disfonía).

1.8.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL TUMOR PRIMARIO

El pronóstico de los carcinomas de laringe puede variar según la anatomía patológica. La mayoría de los carcinomas epidermoides de laringe son carcinomas escamosos, el pronóstico de los diferentes tipos de carcinomas escamosos también varía según cada uno de ellos.

Según el grado de diferenciación, pleomorfismo y actividad mitótica se dividen en bien, moderada y pobremente diferenciados. Se considera que a menor diferenciación tumoral los tumores presentan una mayor agresividad y por lo tanto el pronóstico es peor⁷⁶.

El carcinoma escamoso común es el más frecuente y su pronóstico como en la mayoría de los tumores depende en parte del grado de diferenciación.

El carcinoma escamoso verrucoso puede mostrar extensa invasión local, pero no metastatiza, igualmente el carcinoma escamoso papilar no es un tumor agresivo, se trata de un carcinoma "in situ". Sin embargo el escamoso basaloides tiene un comportamiento muy agresivo y en ocasiones se asocia a otro tumor primario en el área⁷⁷.

Fuera de los carcinomas escamosos, el carcinoma de células pequeñas tiene una elevada capacidad de metástasis.

El pronóstico del carcinoma adenoescamoso es muy pobre y la mayoría de pacientes fallece en los tres primeros años tras el diagnóstico con metástasis óseas y pulmonares, el carcinoma mucoepidermoide se considera, sin embargo, menos agresivo pero muy recidivante y con capacidad de metastatizar.

El carcinoma adenoide quístico es de crecimiento lento y raramente metastatiza.

En la siguiente tabla se muestra una relación de la supervivencia de distintos tipos de carcinomas de laringe⁷⁸.

Fenotipo	Tasa de supervivencia a los 5 años
Carcinoma de células escamosas	68%
Carcinoma verrucoso	95%
Carcinoma de células fusiformes	17,5%
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	5%
Tumor carcinoide atípico	48%
Carcinoma mucoepidermoide	80%
Melanoma	20%
Condrosarcoma	90%

Tabla 1.8d. Impacto del fenotipo en el pronóstico del carcinoma de laringe⁷⁸

1.8.5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LARINGE

El tratamiento del cáncer de laringe puede ser quirúrgico, no quirúrgico o mixto. Se considera un tratamiento mixto, el que incluye tratamiento quirúrgico asociado a quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), ya sea previa o posterior a la cirugía.

Para llevar a cabo uno u otro existen diferentes protocolos que dependen principalmente del TNM del tumor o estadio (Tabla 1.7f), la patología de base o comorbilidad del paciente y como no, de su decisión.

El cáncer de laringe, por su relación, con la función fonatoria, respiratoria y de deglución hacen de él un tumor donde el tratamiento curativo conlleva con frecuencia secuelas importantes y mutilantes para los pacientes.

1.8.5.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE LARINGE

Con respecto a la cirugía como método de preservación de órgano. Las cirugías parciales de la laringe fueron descritas desde mediados del siglo XIX. Sin embargo, muchas de ellas no fueron ampliamente utilizadas hasta mediados del siglo XX. En la actualidad existe una amplia variedad de cirugías de este tipo, que van desde la cordectomía endoscópica, la hemilaringectomía o la laringectomía horizontal supraglótica, pasando por la laringectomía supracricoidea con cricohiodopexia hasta la laringectomía casi total de Pearson.

En pacientes con tumores localizados, las cirugías parciales ofrecen buenos resultados oncológicos y pueden considerarse estándar de tratamiento.

Existen multitud de cirugías parciales de laringe y varias vías de abordaje para la realización de las mismas: endoscópica o por vía abierta. Igualmente existen técnicas cada vez más avanzadas como la utilización de láser y últimamente los robots quirúrgicos.

Desafortunadamente, la cirugía ofrece inconvenientes importantes para ser usada ampliamente. En primer lugar, requiere una selección precisa de los pacientes que se benefician del procedimiento para que puedan alcanzar buenas tasas de curación. Esto descarta automáticamente un amplio grupo de pacientes que poseen invasión del espacio preepiglótico, paraglótico o subglótico; y pacientes que tienen función pulmonar comprometida, que en los casos de los tumores de laringe son un número significativo. En segundo lugar, requiere de cirujanos con entrenamiento y experiencia en la realización de los distintos procedimientos quirúrgicos.

1.8.5.1.1. Tratamiento endoscópico del cáncer de laringe

El tratamiento endoscópico de cánceres de las cuerdas vocales es muy antiguo. En 1886 Fränkel lo había utilizado con éxito en casos de tumor muy limitado de la glotis. La utilización del láser ha hecho esta cirugía mucho más fácil. Permite reseca la cuerda con el tumor bajo visión microscópica.

El factor más importante para elegir un tratamiento endoscópico es poder exponer de forma perfecta la endolaringe.

Para los tumores glóticos es una indicación apropiada para un tratamiento endoscópico puesto que el tumor suele ser de pequeño volumen. Se visualiza frontalmente, por lo que se expone con facilidad. La indicación clásica está representada por el cáncer del tercio medio de la cuerda vocal móvil.

Las contraindicaciones formales a la cirugía endoscópica son la extensión subglótica, la lesión de la comisura anterior o del aritenoides y una disminución de movilidad de la cuerda.

La exéresis de la epiglotis y de las bandas ventriculares por vía endoscópica necesita una perfecta exposición.

La ventaja de esta técnica consiste en realizar una exéresis semejante a la de una laringectomía horizontal supraglótica sin hacer traqueotomía y con alteraciones de deglución muy breves (5 a 7 días).

Los inconvenientes están representados por la apertura del espacio paraglótico y la ausencia de tratamiento de las zonas ganglionares. Por lo tanto, esta intervención sólo puede ser propuesta en caso de tumor limitado de la cara laríngea de la epiglotis sin extensión al espacio paraglótico, verificada con una prueba de imagen (TAC) (T1 T2 N0) en los sujetos ancianos de más de 70 años o especialmente débiles que presentan contraindicaciones para una intervención por vía externa. Por último, puede señalarse la posibilidad de hacer las resecciones más limitadas de la epiglotis suprahiodea en los cánceres pequeños del borde libre.

1.8.5.1.2. Cirugía parcial abierta del cáncer de laringe glótico

El nivel glótico implica esencialmente 2 tipos de tumores:

-Los tumores de las cuerdas vocales que representan el 95 % de los casos. Durante mucho tiempo son estrictamente unilaterales, invaden tardíamente el cartílago y son poco linfófilos. Por lo tanto, se tratarán fácilmente mediante una laringectomía parcial.

-Los tumores de la comisura anterior representan el 5 % de los casos. Son mucho más graves ya que infiltran muy rápidamente el cartílago tiroideos por delante, lo que compromete la cirugía parcial.

Cordectomía

Corresponde, tras una tirotomía mediana por vía externa, a la exéresis de la cuerda vocal mucosa, membranosa y muscular. Se dirige esencialmente a los tumores estrictamente limitados al tercio medio de la cuerda perfectamente móvil.

Cordectomía doble o glotectomía extracartilaginosa

Es una operación poco frecuente. Está indicada en caso de cáncer del tercio medio de la cuerda desarrollado sobre una laringitis crónica con displasia alcanzando la otra cuerda^{79,80}.

Laringectomía frontolateral

Esta intervención se puede llevar a cabo cuando existe afectación de los 2/3 anteriores de la cuerda vocal, la comisura anterior y el 1/3 anterior de la cuerda vocal contralateral. La invasión subglótica debe ser mínima y el ventrículo y la banda ventricular deben estar sanos⁸¹.

Hemilaringectomía

Su objetivo consiste en realizar una exéresis de la cuerda vocal con su soporte cartilaginosa en un bloque como lo aconsejaba Saint Clair Thomson. Se amputa a menudo el aritenoides por detrás para tener un mayor margen de seguridad a este nivel. Sin embargo, esta intervención se utiliza menos que antes debido al comienzo de la práctica de las laringectomías subtotales.

Reconstrucción glótica

Numerosos autores han intentado reducir la disfonía persistente con una laringectomía parcial por procedimientos plásticos. Se han descrito muchas técnicas pero pocas parecen eficaces.

Glottectomía horizontal de Caléaro y Teatini

Esta intervención consiste en la exéresis de las 2 cuerdas en un bloque con el cartílago tiroides subyacente y un aritenoides. Por lo tanto, se dirige a los cánceres glóticos bilaterales móviles⁸².

Laringectomía frontal anterior reconstructiva

Esta operación ha sido popularizada en Francia por Pech⁸³ tras las publicaciones de Kambic⁸⁴ y de Tucker⁸⁵. Indicada en los cánceres glóticos unilaterales móviles que alcanzan la comisura anterior o en los cánceres bilaterales superficiales.

Laringectomía subtotal con cricohioideoepiglottopexia (CHEP)

Descrita por Piquet⁸⁶, quien se inspiró en Majer⁸⁷, esta intervención está destinada a los cánceres de la glotis extendidos a toda la cuerda con disminución de su movilidad y sin fijación del aritenoides. El tumor puede invadir la comisura anterior, el suelo del ventrículo y la mucosa aritenoidea. La subglotis debe quedar libre. Sin embargo, se puede aceptar una extensión tumoral de 5 mm bajo el nivel glótico.

Éstas son las principales intervenciones de cirugía parcial utilizadas para el tratamiento de los cánceres glóticos. La exéresis quirúrgica debe ser suficiente para

curar al enfermo. Por lo tanto, no es necesario considerar una irradiación postoperatoria en el antiguo lecho tumoral. En presencia de márgenes dudosos, los autores piensan que es preferible vigilar al paciente regularmente cada 3 meses y reintervenir en caso de que exista la menor duda en lugar de efectuar una irradiación sistemática con el riesgo de provocar un edema asociado a la dificultad de valorar posibles recidivas.

1.8.5.1.3. Cirugía parcial abierta del cáncer de laringe supra-glótico

Los tumores de epiglotis y de las bandas ventriculares presenta 4 características dominantes que son: multifocalidad de los focos neoplásicos necesitando la exéresis completa del vestíbulo; respeto del plano glótico, durante mucho tiempo preservado sin tumor⁸⁸; frecuencia de la invasión del espacio paraglótico; y frecuencia de la invasión ganglionar necesitando un tratamiento bilateral de las zonas ganglionares cervicales.

Con respecto a los tumores de ventrículo saber que nacen bajo la banda ventricular a veces en un laringocele. Evolucionan en profundidad con lesión del cartílago tiroides e infiltración submucosa de la cuerda. En este tipo de tumores no se lleva a cabo cirugías parciales.

Laringectomía horizontal supra-glótica

Se realiza en los cánceres de la epiglotis o del complejo pie de epiglotis-banda ventricular invadiendo esta última sólo en su mitad anterior, estando libres y móviles los dos aritenoides y las cuerdas vocales.

Laringectomías supra-glóticas ampliadas

Se llevan a cabo igual que la anterior pero ampliando márgenes hacia arriba, lateralmente o extendiéndose hacia una cuerda vocal.

Laringectomía subtotal con CHP

Esta operación descrita por Labayle⁸⁹ está indicada: en los cánceres vestibulares extendidos hacia el aritenoides sin trastorno de movilidad; en los cánceres del pie de la epiglotis y de la comisura anterior sin lesión del cartílago y en los cánceres de ventrículo en su un principio.

1.8.5.1.4. Cirugía subtotal de cánceres del reborde

El reborde se sitúa entre la laringe y la hipofaringe en una zona que origina poca molestia funcional al paciente, por lo tanto, el diagnóstico es a menudo tardío. Desde el punto de vista anatómico no existe ninguna barrera a la extensión del proceso neoplásico. Esta extensión se realiza generalmente hacia arriba para alcanzar la base de la lengua. La linfofilia de estos tumores es grande lo que lleva a realizar un vaciamiento ganglionar sistemático, generalmente bilateral.

Hiosubglosoepiglotectomía

Esta intervención sobre la que ha insistido Gaillard⁹⁰ se indica esencialmente en los cánceres de la cara lingual de la epiglotis o de la valécula respetando el espacio preepiglótico.

Está reservada: para los tumores ulcerados; infiltrando menos del tercio inferior de este órgano ya que sólo se puede amputar la mitad de la base de la lengua sin ocasionar trastornos importantes de deglución. No debe haber extensión lateral.

Laringectomía horizontal supraglótica por vía lateral

Deriva de la operación de Alonso⁹¹. Está indicada por lo tanto en los casos siguientes: tumor ulcerado de la encrucijada de menos de 2 cm de diámetro; tumor del pliegue ariepiglótico que queda por encima del aritenoides el cual conserva toda su movilidad.

1.8.5.1.5. Laringectomías totales

Cuando la extensión tumoral es demasiado importante para que el cirujano pueda reconstruir un esfínter laríngeo eficaz es necesario recurrir a la laringectomía total que separa definitivamente la vía aérea de la vía digestiva. Esta operación se asocia muy a menudo a un vaciamiento ganglionar uni o bilateral según el lugar del tumor y su volumen.

Laringectomía total de campo estrecho

Se indica en los cánceres glóticos con extensión subglótica y fijación de la cuerda. También puede ser utilizada como cirugía de recuperación de un cáncer de cuerda irradiado a dosis total. Nunca debe realizarse para un cáncer del vestíbulo o de la comisura anterior.

Laringectomías totales ampliadas

Laringectomía total ampliada al espacio preepiglótico.

Laringectomía total extendida a la base de la lengua.

Laringectomía ampliada al cuerpo del tiroides.

Laringectomía cuadrada

Se trata de una laringectomía total extendida hacia adelante al revestimiento cutáneo⁹². Está indicada en caso de sospecha de permeación anterior de los cartílagos laríngeos:

-Cáncer del vestíbulo que ha atravesado el compartimento.

-Cáncer del ventrículo o de la comisura anterior que ha destruido el cartílago tiroides.

-Cáncer de la subglotis que ha infiltrado la membrana cricotiroidea.

1.8.5.2. TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE LARINGE

A pesar de que a lo largo de muchos años algunas indicaciones de la RT fueron cuestionadas, en la actualidad el tratamiento con RT del cáncer de laringe ya no se pone en duda, dada su demostrada eficacia tanto de modo exclusivo en estadios tempranos como en los avanzados asociada a QT, o bien con carácter postoperatorio. La elección entre un tratamiento u otro depende en muchas ocasiones de la experiencia del centro en cada tipo de tratamiento, de la extensión del tumor, de las estructuras que afecta y de la decisión del paciente, debiendo éste ser valorado en el seno de equipos multidisciplinares destinados al tratamiento del cáncer de laringe de la esfera otorrinolaringológica.

Cada uno de los tratamientos con RT conservadora del funcionalismo del órgano (deglución, fonación, respiración) puede compararse con una opción quirúrgica, con frecuencia presentando similares resultados en control local y supervivencia. Sin embargo, no sucede lo mismo en lo que hace referencia a las complicaciones por tratamientos, cuyo impacto más directo está en la calidad de vida. Habitualmente, la calidad de vida de los pacientes sometidos a los tratamientos de cáncer no ha estado considerada porque se le ha dado mayor importancia a la curación; sin embargo, con los avances en las diferentes técnicas de tratamiento, la calidad de la vida por complicaciones asociada a la RT o la cirugía cada vez adquieren mayor importancia para los pacientes. Pudiéndose llevar a cabo tanto en estadios tempranos como en avanzados, la preservación de órgano pretende, siempre que es posible, evitar cirugías extensas con supervivencias similares, tener bajo número de complicaciones, y mantener la fonación, la deglución y la autoimagen. La preservación de órgano no significa siempre mejor calidad de vida y, por ello, en estos tratamientos debe efectuarse una estricta valoración de los resultados, cuando se requiera deben utilizarse técnicas de rehabilitación, y es por esto que es necesaria la participación de todo un equipo multidisciplinario.

En la valoración de la RT a efectuar en el cáncer de laringe, las consideraciones son diferentes en función del estadio y de si se trata de un cáncer de laringe supra glótico, de glotis o de subglotis, y así lo expondremos.

1.8.5.2.1. Cáncer de laringe supra glótico

Debido a la alta incidencia de afectación ganglionar en los tumores supra glóticos, la RT en este tipo de tumores se lleva a cabo de modo complementario a la cirugía o con intención radical⁹³.

El tratamiento con RT en T1-T2N0 es un buen tratamiento, pero la RT debe ser cuidadosa para minimizar las complicaciones a largo plazo, que, aunque suelen no ser importantes ni muy frecuentes, pueden dar lugar a alteraciones en la deglución por incoordinación deglutoria y, como consecuencia, un pequeño número de pacientes tendrá neumonías de repetición. Ocasionalmente, después de la irradiación puede apreciarse deformidad o amputación de la epiglotis residual por la desaparición del

tumor que destruía el cartílago epiglótico⁹³. El tamaño tumoral ha sido asociado por algunos autores a los resultados del tratamiento. Así tamaños tumorales medidos por TAC superiores a 3,5 cm⁹³ se han asociado a peores resultados en control local en comparación con la cirugía cuando ésta es factible⁹⁴. Los resultados descritos en cuanto a control local a los 5 años son del 90-100% para los T1N0 y del 80-90% para los T2N0.

En los tumores avanzados, si el paciente y el equipo médico que lo valora es partidario de la RT, ésta debe asociarse a QT simultánea y/o esquemas de hiperfraccionamiento en RT^{93,95,96}. Los pacientes que desestimen la cirugía son excelentes candidatos para estos tratamientos. En tumores T3-T4, con o sin afectación ganglionar, el control local con RT exclusiva se sitúa en un 37 y un 23 %, respectivamente, mientras que si la irradiación tiene carácter postoperatorio estas cifras se incrementan al 50-60%.

En aquellos pacientes tratados inicialmente con cirugía, la indicación de RT postoperatoria queda establecida en las siguientes situaciones: márgenes afectados, invasión perineural, invasión vasculolinfática, histologías de mal pronóstico, tumores avanzados, extensión extralaringea, presencia de adenopatías positivas y, sobre todo, si hay ruptura capsular.

La cirugía mediante láser CO2 es una técnica con una menor incidencia de complicaciones en comparación con otras técnicas quirúrgicas preservadoras de la laringe o la laringectomía total. Una mayor incidencia de recidivas se asocia a la presencia de márgenes afectados después de la cirugía, por lo que se recomienda la irradiación en estas situaciones independientemente del estadio⁹³. La asociación de la RT a esta técnica en estadios avanzados ha demostrado, en un estudio efectuado por Pradier y cols.⁹⁷, similares resultados a la laringectomía total seguida de RT. Sin embargo, estos resultados deben confirmarse en estudios aleatorizados bien diseñados, y ser comparados con la radioquimioterapia en cuanto control local y supervivencia, calidad de vida, complicaciones y coste de estos tratamientos; en los casos con preservación de laringe, tiene que considerarse además el funcionalismo de la laringe residual en todos sus aspectos, la necesidad de una posterior laringectomía y la satisfacción del paciente.

En las recidivas después de la cirugía, deberá estudiarse la mejor opción terapéutica, pero, generalmente, estos casos suelen requerir de la RT de rescate o radioquimioterapia simultánea.

1.8.5.2.2. Cáncer de laringe glótico

Es especialmente en el cáncer glótico donde la preservación de la calidad de voz adquiere la mayor relevancia.

En facultativos expertos, los resultados de los diferentes tratamientos en cuanto a control local y supervivencia son superponibles. El fracaso local se ha descrito para los T1 tratados con RT con rangos muy amplios de hasta el 5 y 20% y, para los T2,

entre un 28 y 44%. En general, en control local a los cinco años no deberían aceptarse para los tumores T1 resultados inferiores al 90% y para los T2 del 70%.

Por otra parte se han descritos recidivas a muy largo plazo, sobre todo en los estadios tempranos, que pueden haberse tratado de segundas neoplasias (2% por año de supervivencia, aunque el 50% de ellas son de pulmón y el resto se reparten entre esófago y las diferentes localizaciones del área otorrinolaringológica)⁹⁸.

La RT, tanto en estadios tempranos como en avanzados, permite la preservación de la función con iguales resultados a la cirugía. La elección de un tratamiento u otro suele depender de la tendencia de cada centro, y en ocasiones, como consecuencia, las preferencias del pacientes no se han tenido suficientemente en cuenta.

En la actualidad, en el cáncer de glotis en estadio temprano debe considerarse la RT como uno de los tratamientos de elección, principalmente en aquellos casos en los que la calidad de voz puede verse afectada mediante cirugía. En los estadios avanzados, siempre que sea posible, debe considerarse la opción conservadora, siendo evaluado el paciente por un equipo multidisciplinario y teniendo en cuenta los deseos del paciente. El reto en la próxima década se sitúa en identificar a aquellos pacientes que se van a beneficiar de los protocolos de QT y RT en preservación de órgano y cuáles van a ser tributarios de tratamientos más tradicionales, en establecer las diferencias entre tratamientos en cuanto a la calidad de voz, deglución y calidad de vida, en definir el mejor esquema de tratamiento existente y en el avance tecnológico en RT con la investigación de nuevos fármacos para mejorar todavía más los resultados.

1.8.5.2.3. Cáncer de laringe subglótico

La RT del cáncer subglótico es poco frecuente dada la rareza de este tumor (1-2%). La mayoría de estos tumores son extensiones subglóticas de tumores glóticos. Es por esto último que es muy difícil encontrar en la bibliografía series ampliadas de esta localización tumoral tratadas con RT.

La RT en el cáncer de subglotis se puede administrar con carácter exclusivo o asociada a QT con intención radical o con carácter postoperatorio. En la intención de tratamiento radical, puede efectuarse en estadios tempranos, con lo que se evita la laringectomía total, o en avanzados para preservar la laringe o por contraindicación quirúrgica médica o por la edad del paciente. La RT postoperatoria tiene las mismas indicaciones que en el resto del cáncer de laringe.

El control local con RT es variable en función de los autores y oscila ampliamente, entre el 40 y el 80%, y después del rescate quirúrgico las supervivencias de la series se sitúan en el 80%. Los pobres resultados de algunas series son probablemente debidos a que el cáncer de subglotis se diagnóstica en estadios avanzados en el 80% de los casos, incluyéndose éstos en el análisis de las supervivencias al contar las series con muy poco número de pacientes⁹⁹⁻¹⁰⁵.

1.8.5.3. PRESERVACIÓN DE ÓRGANO EN EL CÁNCER DE LARINGE

El cáncer de laringe es uno de los tumores donde se han introducido las más variadas formas de tratamiento, entre ellas el concepto de preservación de órgano¹⁰⁶. En principio, la preservación de órgano en cáncer de laringe ha sido generalmente atribuido al tratamiento con radioquimioterapia que intenta preservar la laringe, en casos donde la laringectomía total tradicionalmente era la terapia de elección. Es necesario entender como preservación de órgano o métodos de prevención de la función laríngea todo tratamiento que se realice en un paciente candidato a laringectomía total y que tras tratamiento mantenga las funciones de la laringe, la respiración y la voz sin producir episodios de broncoaspiración que comprometan la vida, y evidentemente debe ser un tratamiento que como mínimo se compare con la laringectomía total con respecto a términos de recurrencia, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Por lo tanto pueden encuadrarse en este concepto las cirugías parciales de la laringe con o sin láser, la RT exclusiva con fraccionamiento estándar o alternativo y la radioquimioterapia de inducción o concomitante.

Desafortunadamente, existen pocos ensayos clínicos de buena calidad que permitan obtener conclusiones definitivas respecto al uso de una u otra terapia.

Además de pensar en la cirugía como método primario de preservación de órgano, es necesario pensar en ella como parte integral del tratamiento con radioquimioterapia (es decir como cirugía de rescate). En este contexto la cirugía de rescate ofrece la posibilidad de control de la enfermedad, a costa de sacrificar la laringe, y en parte es la responsable de las altas tasas de control locorregional que muestran los tratamientos de radioquimioterapia. Existen multitud de estudios^{107,108}, que muestran resultados que indican las ventajas que la laringectomía de rescate ofrece a aquellos pacientes que no responden a la QT y la necesidad de considerarla parte de este protocolo.

Con respecto al tratamiento quirúrgico del cuello en protocolos de preservación de órganos^{109,110}, parece que lo más aceptado es realizar vaciamiento cervical en los pacientes que no tienen respuesta cervical completa a la QT, antes de administrar la RT.

La RT administrada en las dosis de fraccionamiento estándar o con modificaciones por hiperfraccionamiento ha demostrado su utilidad como terapia preservadora de órgano. No obstante hay que recordar que esta sólo se incluye en esta categoría cuando se trata de tumores avanzados. Los resultados son muy dispares en función del TNM de los pacientes incluidos en los estudios.

Teóricamente, la intención de combinar la QT y la RT es mejorar los efectos locales de la RT por efecto de la sensibilización que el agente quimioterápico ejerce sobre las células neoplásicas, disminuir el volumen tumoral y disminuir simultáneamente el riesgo de metástasis a distancia. Como ventaja secundaria se espera un aumento en el número de órganos conservados.

Hoy en día se sabe que el objetivo de la QT es seleccionar a aquellos pacientes en los que se ha obtenido una importante disminución del volumen tumoral, que serán aquellos en los que obtendremos mejores resultados tras la aplicación de la RT, disminuyendo el número de pacientes candidatos a la laringectomía total.

El uso de la QT se justifica por distintas razones: disminuiría potencialmente las micrometástasis y metástasis a distancia, reduce el tamaño tumoral y actúa como radiosensibilizante¹¹¹. La administración de drogas quimioterapéuticas puede ser previo a otro tratamiento (neoadyuvante o de inducción), en forma simultánea (concomitante o concurrente) o posterior al tratamiento (coadyuvante). Se han utilizado distintas drogas, ubicándose el cisplatino entre las más frecuentes. Este actúa como un agente alquilante, uniéndose tanto al DNA como al RNA. Se excreta por vía renal donde puede generar importante toxicidad. Su administración se asocia con náuseas y vómitos. El 5-fluoracilo también se ha usado ampliamente. Actúa como antimetabolito y su principal complicación es la mucositis. Los taxoides (paclitaxel, docetaxel) tienen un efecto citotóxico al impedir la despolimerización de los microtúbulos. Su principal complicación es la neutropenia dosis-dependiente.

La respuesta del tumor se considera completa cuando no hay evidencia de tumor residual; parcial, cuando hay una disminución del tamaño tumoral en al menos un 50%; estable, si no varía el tamaño del tumor post tratamiento; y progresiva, cuando el tumor aumenta en tamaño en un 25% o más. El cisplatino como monodroga se asocia con un 30% de respuesta; al combinarlo con 5-fluoracilo ésta mejora hasta un 70%. Sin embargo, no se ha demostrado una mayor supervivencia con el uso de asociación de drogas versus terapia con monodroga; en cambio, aumenta la morbilidad asociada al tratamiento. El primer dato relevante en la literatura con respecto a la preservación de órgano es la publicación de los resultados del protocolo del “Grupo de los Veteranos”¹¹². En este trabajo se incluyeron 332 pacientes portadores de cáncer laríngeo estadio III ó IV. Se randomizaron en dos grupos: A. QT de inducción con cisplatino 100 mg/mt2 asociado a 5-fluoracilo 1000 mg/mt2, seguido de RT en los pacientes con respuesta parcial o total. B. Cirugía complementada con RT postoperatoria. Si bien no hubo diferencia en la supervivencia, en los pacientes que se trataron con quimio-radioterapia se logró conservar la laringe a dos años en el 64% de ellos. Estos resultados fueron frustrantes en lo relativo a la supervivencia al añadir QT, pero apareció el concepto de *preservación de órgano*. La gran crítica de este trabajo es no haber evaluado la RT exclusiva. La conservación de la laringe pasó a ser el hecho relevante, planteándose que la quimio-radioterapia debía permitir una mejor calidad de vida sin comprometer la supervivencia. El seguimiento de los pacientes del Veteran’s Affair demostró que la laringe se conservó aproximadamente en un 25% de los casos, y que la calidad de vida fue mejor en el grupo con QT respecto al grupo tratado con cirugía, a pesar de no haber evidenciado una mejor funcionalidad de la laringe. Los pacientes con fijación de cuerda al inicio del tratamiento tuvieron un peor pronóstico funcional.

La inmovilidad de las cuerdas vocales se ha comprobado que es un factor pronóstico independiente en la recidiva de pacientes sometidos a un tratamiento con RT y/o QT. Los pacientes con inmovilidad de las cuerdas vocales al finalizar el tratamiento tendrán un peor pronóstico. Por lo tanto la inmovilidad de las cuerdas vocales después del tratamiento puede predecir el fracaso del tratamiento con RT y/o QT de los carcinomas de laringe¹³.

A continuación se muestra un esquema general del protocolo de preservación de órgano usando QT de inducción y RT o cirugía (Figura 1.8e) y el protocolo de tratamiento del cáncer de laringe según el estadio tumoral (Tabla 1.8f).

ESQUEMA GENERAL DEL PROTOCOLO DE PRESERVACIÓN DE ÓRGANO USANDO QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN Y RADIOTERAPIA O CIRUGÍA

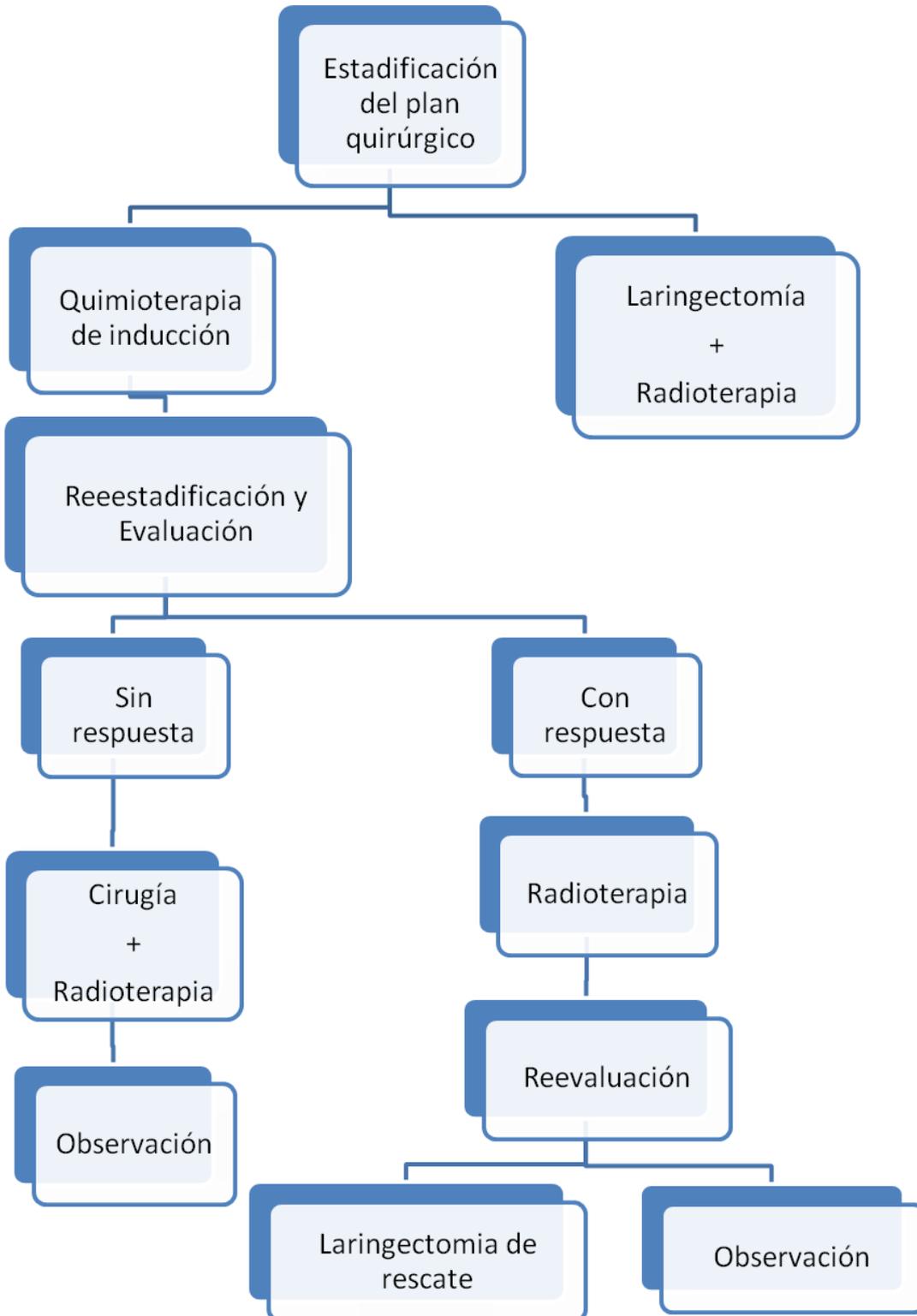


Figura 1.8e. Esquema general del protocolo de preservación de órgano usando quimioterapia de inducción y radioterapia o cirugía ¹¹²

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO POR ESTADIOS

Estadio I

· SUPRAGLOTIS: La RT con haz externo y la laringectomía supraglótica. La laringectomía total puede ser reservada para los pacientes incapaces de tolerar posibles complicaciones respiratorias de la cirugía o de la laringectomía supraglótica¹⁹⁷.

· GLOTIS: RT^{198/199/200/201}, cordectomía (en pacientes seleccionados cuidadosamente que tienen lesiones T1 limitadas y superficiales^{202/203}), hemilaringectomía o laringectomía parcial o total (dependiendo de las consideraciones anatómicas) y escisión con láser²⁰². La cordectomía láser para tratar el carcinoma glótico en estadios iniciales es una alternativa válida a la RT, con buen pronóstico y un pequeño impacto en la calidad de vida.

· SUBGLOTIS: Las lesiones pueden tratarse exitosamente con RT sola para la preservación de la voz normal. La cirugía se reserva para los casos donde la RT fracasa o para pacientes que no pueden ser evaluados con facilidad para RT.

Estadio II

· SUPRAGLOTIS: RT con haz externo sola para las lesiones más pequeñas^{204/205}. Laringectomía supraglótica o laringectomía total, dependiendo de la ubicación de la lesión, del estado clínico del paciente y de la pericia del equipo de tratamiento. Debe hacerse una selección cuidadosa para asegurar la función pulmonar y de ingestión postoperatorias. Se deberá preferir la RT a causa de los buenos resultados, la preservación de la voz y la posibilidad de recuperación quirúrgica en los pacientes que tienen recidiva local²⁰⁶. Se indica RT postoperatoria para márgenes quirúrgicos positivos o próximos.

· GLOTIS: RT^{204/205/209/210/211} y hemilaringectomía parcial o laringectomía o total, dependiendo de las consideraciones anatómicas. En algunas circunstancias, la microcirugía láser puede ser apropiada²¹².

· SUBGLOTIS: Las lesiones pueden ser tratadas exitosamente con RT sola con la preservación de la voz normal²⁰⁴. La cirugía se reserva para los que fracasan con la RT o para pacientes en los que es posible que el seguimiento será difícil.

Estadio III

· SUPRAGLOTIS: Cirugía con RT postoperatoria o sin esta²¹³⁻²¹⁸. RT definitiva con cirugía para recuperación de fracasos de radiación²¹⁹. La QT administrada conjuntamente con RT puede ser una opción a tomar en cuenta en aquellos pacientes que requerirían de una laringectomía total para el control de la enfermedad. La laringectomía sería reservada para aquellos pacientes con una respuesta a la quimioterapia menor de 50% o que tienen enfermedad persistente después de someterse a radiación²²⁰⁻²²⁵.

· GLOTIS: Cirugía con RT postoperatoria o sin esta^{213-218/235}. RT definitiva con cirugía para recuperación de fracasos de radiación^{219/236}. La QT administrada conjuntamente con RT puede ser una opción a tomar en cuenta en aquellos pacientes que requerirían de una laringectomía total para el control de la enfermedad. La laringectomía sería reservada para aquellos pacientes con una respuesta a la quimioterapia menor de 50% o que tienen enfermedad persistente después de someterse a radiación²²⁰⁻²²⁵.

· SUBGLOTIS: Laringectomía junto tiroidectomía aislada y disección de ganglios traqueoesofágicos generalmente seguida de RT postoperatoria^{213/215}. El tratamiento con RT sola está indicado para pacientes que no son candidatos para cirugía.

Estadio IV

No hay un consenso sobre cuál es el método más efectivo para el tratamiento de los carcinomas avanzados de laringe. Diferentes opciones terapéuticas, que incluyen asociaciones entre QT, RT y cirugía, buscan incrementar la supervivencia del paciente reduciendo la morbilidad terapéutica, y optimizando los recursos disponibles. La mejor opción varía en función del estado general del paciente, características del tumor (infiltración en profundidad, destrucción del cartílago, volumen tumoral), experiencia del equipo terapéutico, disponibilidad de infraestructuras y preferencias del paciente.

· SUPRAGLOTIS: Laringectomía total con RT postoperatoria²³⁷⁻²⁴³. RT definitiva con cirugía para recuperación de fracasos de radiación²⁴⁴. La QT administrada conjuntamente con RT puede ser una opción a tomar en cuenta en aquellos pacientes que requerirían de una laringectomía total para el control de la enfermedad. La laringectomía sería reservada para aquellos pacientes con una respuesta a la quimioterapia menor de 50% o que tienen enfermedad persistente después de someterse a radiación²⁴⁵⁻²⁵⁰.

· GLOTIS: Laringectomía total con RT posoperatoria^{237-240/259}. RT definitiva con cirugía para recuperación de fracasos de radiación²⁴⁴. La QT administrada conjuntamente con RT puede ser una opción a tomar en cuenta en aquellos pacientes que requerirían de una laringectomía total para el control de la enfermedad. La laringectomía sería reservada para aquellos pacientes con una respuesta a la quimioterapia menor de 50% o que tienen enfermedad persistente después de someterse a radiación²⁴⁵⁻²⁵⁰.

· SUBGLOTIS: Laringectomía total junto con tiroidectomía y disección de ganglios traqueoesofágicos bilaterales generalmente seguidas de RT postoperatoria²³⁷⁻²⁴⁰. Se indica tratamiento de RT sola para los pacientes que no son candidatos a la cirugía.

Tabla 1.8f. Protocolo de tratamiento del cáncer de laringe según el estadio tumoral (AJCC)¹⁹⁷⁻²⁶⁰

1.8.6. MÁRGENES QUIRÚRGICOS DE LA LARINGECTOMÍA

La confirmación histológica de células tumorales en los márgenes de resección de una pieza quirúrgica se describe en la literatura como margen positivo ^{181/182}. En la cirugía oncológica, no sólo en la de la laringe, es muy importante obtener márgenes quirúrgicos libres, que son los que nos dan la seguridad de extirpar una lesión maligna de forma completa tanto macroscópicamente como microscópicamente.

Debido al pequeño tamaño de la laringe, en la extirpación de un tumor la obtención de márgenes quirúrgicos libres puede hacer que se realice una laringectomía total en lugar de una parcial, con las consecuencias que conlleva para la calidad de vida del paciente. Por ello el tamaño de los márgenes quirúrgicos depende de la localización tumoral¹⁸³. Con respecto a los tumores de cabeza y cuello, la cavidad oral y faríngea se ha demostrado la importante tendencia a la diseminación submucosa, lo que justifica una resección más amplia¹⁸⁴.

De todas formas aunque sea dificultoso, siempre tenemos que tener claro que lo prioritario es que la cirugía siga las reglas oncológicas. Actualmente no existe un consenso con respecto al tamaño de los márgenes quirúrgicos. En nuestro ámbito de trabajo consideramos márgenes quirúrgicos libres aquellos que se encuentra a más de 5 mm de la lesión.

La obtención de márgenes libres en la cirugía de laringe se relaciona con un mejor pronóstico para el paciente¹⁸⁵.

1.8.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CUELLO

La evolución de la cirugía ganglionar a lo largo del último siglo ha estado marcada por dos líneas de pensamiento, la norteamericana y la latina.

La perspectiva norteamericana:

En 1906 George Washington Crile fue el padre del vaciamiento ganglionar cervical radical (VGCR), donde la imperativa de la cirugía oncológica era la extirpación en bloque. La idea de exéresis radical en bloque exigía el sacrificio de estructuras próximas al tejido linfático cervical, pero, al mismo tiempo, permitía la conservación de otras, cuyo precio funcional era muy alto para poder ser sacrificadas. Así, mientras se extirpaba de forma rutinaria el nervio espinal (NE), la vena yugular interna (VYI) o el músculo esternocleidomastoideo (ECM), se conservaba por sistema la arteria carótida, el vago, el simpático cervical, el hipogloso o el nervio lingual.

Ante esta situación, comenzaron a aparecer vaciamientos modificados que pretendían reducir la morbilidad del procedimiento estándar, conservando su eficacia oncológica. Desde el punto de vista conceptual, es importante resaltar que estos procedimientos son simplemente modificaciones técnicas del vaciamiento radical.

La perspectiva latina:

En los países latinos existe una mayor incidencia de tumores de línea media, sobre todo supraglóticos, lo cuales precisan un tratamiento cervical bilateral y en los que la incidencia de metástasis ocultas es particularmente alto. Esto hizo que se buscaran técnicas eficaces pero menos agresivas que el vaciamiento radical clásico. Mientras en Norteamérica lo que se buscaban eran técnicas modificadas del vaciamiento radical, los expertos latinos buscaban otras técnicas con distintos principios básicos y diferente técnica quirúrgica.

El gran responsable del concepto latino de vaciamiento cervical es el argentino Osvaldo Suárez, quién bautizó su intervención quirúrgica con el nombre de vaciamiento ganglionar cervical funcional (VGCF).

El VGCF se basa en la existencia de compartimentos fasciales en el cuello, que permiten la separación entre el tejido linfático y las estructuras nobles por medio de una barrera fascial.

La Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (AAO-HNS) estandariza la nomenclatura en relación a niveles y disecciones ganglionares cervicales en el año 1991 y posteriormente la actualiza en 2002. En ella se reafirma la división de los ganglios cervicales en los 6 niveles conocidos previamente, pero con la novedad de agregar subdivisiones a los niveles I, II y V y de correlacionar los límites de estos niveles con referencias anatómicas reconocibles.

NIVELES GANGLIONARES CERVICALES

Nivel I: Ganglios Submentonianos y Submandibulares

IA: Submentonianos: Ganglios ubicados entre ambos vientres anteriores del músculo digástrico y el hueso hioides.

IB: Submandibulares: Ganglios ubicados entre el cuerpo de la mandíbula, el vientre anterior del músculo digástrico y el músculo estilohioideo (su correlación radiológica es el borde posterior de la glándula submaxilar).

Nivel II: (Grupo ganglionar Yugular alto)

Ganglios adyacentes a la VVI desde la base de cráneo hasta el borde inferior del hioides, por detrás del músculo estilohioideo y por delante del borde posterior del ECM. IIA: Ganglios ubicados por delante del NE. IIB: Ganglios ubicados por detrás del NE.

Nivel III: (Grupo ganglionar Yugular medio)

Ganglios adyacentes a la VVI ubicados entre los bordes anterior y posterior del ECM, desde el borde inferior del hioides hasta el borde inferior del cricoides.

Nivel IV: (Grupo ganglionar Yugular bajo)

Ganglios adyacentes a la VVI ubicados entre los bordes anterior y posterior del ECM, bajo el borde inferior del cricoides y sobre la clavícula.

Nivel V: (Grupo ganglionar del Triángulo posterior)

Ganglios ubicados por detrás del borde posterior del ECM y por delante del borde anterior del trapecio, entre la confluencia de estos músculos por arriba hasta la clavícula por abajo.

VA: Ganglios ubicados por arriba del plano que pasa por el borde inferior del anillo cricoideo anterior, alrededor de la porción inferior del NE.

VB: Ganglios ubicados por debajo del plano descrito, alrededor de los vasos cervicales transversos.

Nivel VI: (Grupo ganglionar del Compartimiento anterior)

Ganglios ubicados entre ambas arterias carótidas, en un espacio que se extiende desde el hioides por arriba hasta el esternón por abajo. Incluye los ganglios pre y paratraqueales, precricóideos y peritiroideos.

Tabla 1.8g. Clasificación de los niveles ganglionares cervicales según la AAO-HNS (2002)

ÁREAS DE DRENAJE LINFÁTICO CERVICAL

Área I IA IB	-Ganglios submentales -Ganglios submandibulares	-Suelo de boca, porción anterior de la lengua móvil, reborde alveolar anterior, labio inferior -Cavidad oral, porción anterior de la fosa nasal, partes blandas de la región mediofacial, glándula submaxilar
Área II IIA IIB	-Ganglios situados por delante del plano cervical definidos por el nervio espinal -Ganglios situado por detrás del plano vertical definido por el nervio espinal	-Cavidad oral, fosa nasal, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, glándula parótida
Área III	-Ganglios yugulares medios	-Cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, lengua.
Área IV	-Ganglios yugulares bajos	-Hipofaringe, laringe, esófago cervical.
Área V VA VB	-Ganglios situados por encima del plano horizontal definido por el borde inferior del cricoides (esta subzona incluye parte de los ganglios de la cadena espinal) -Ganglios situados por debajo del plano horizontal definido por el borde inferior del cricoides (esta subzona incluye los ganglios de la cadena cervical transversa)	-Nasofaringe, orofaringe.
Área VI	-Ganglios pretraqueales y paratraqueales, ganglios prelaríngeos y cadenas recurrentes.	-Glándula tiroides, laringe (glotis y subglotis), ápex el seno piriforme, esófago cervical.

Tabla 1.8h. Relación de las estructuras cervicales con sus áreas de drenaje linfático

CLASIFICACIÓN CONCEPTUAL DE LOS VACIAMIENTO CERVICALES

Vaciamiento ganglionar cervical funcional (VGCF):

Disección cervical siguiendo los planos anatómicos definidos por los espacios fasciales del cuello.

La extensión de la disección depende de la localización tumoral y de la experiencia del cirujano, y se hará constar en la descripción del procedimiento.

Vaciamiento ganglionar cervical radical (VGCR):

Disección cervical siguiendo los principios de la técnica descrita por Crile en 1906.

La extensión de la disección depende de la localización tumoral y de la experiencia del cirujano, y se hará constar en la descripción del procedimiento

Vaciamiento ganglionar cervical funcional modificado (VGCFM):

Disección cervical por planos fasciales que requiere la extirpación de alguna estructura no linfática de las que habitualmente se conservan en el vaciamiento funcional (VYI, NE o ECM).

Se hará constar en la descripción del procedimiento la(s) estructura(s) modificada(s).

Vaciamiento ganglionar cervical radical modificado (VGCRM):

Disección cervical clásica en la que se puede conservar alguna estructura no linfática de las que habitualmente se extirpan en el vaciamiento radical (VYI, NE o ECM)).

Se hará constar en la descripción del procedimiento la(s) estructura(s) modificada(s).

Tabla 1.8i. Clasificación de los vaciamientos ganglionares cervicales según la AAO-HNS (2001)

Todas estas técnicas de disección cervical son oncológicamente seguras si están bien indicadas y se llevan a cabo de forma correcta. La diferencia principal que presentan es la morbilidad que se le añade al paciente con cada una de ellas. Los vaciamientos radicales son más agresivos y suponen una mayor morbilidad al paciente. Pero es importante destacar que en los casos en los que es necesario llevar a cabo un vaciamiento radical son aquellos tumores más linfófilos a nivel cervical por lo que por sí mismos tendrán un peor pronóstico.

1.8.8. ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL VACIAMIENTO CERVICAL

La diseminación del cáncer de laringe se hace generalmente por vía linfática. Las células son transportadas hasta el primer obstáculo ganglionar donde forman una metástasis que sustituye progresivamente todo el parénquima hasta destruir la cápsula e infiltrar estructuras adyacentes.

El pronóstico del paciente no sólo viene determinado por la extensión cervical del tumor o la disección cervical que se ha realizado, sino por las características de este tipo de invasión. Estas características se evidencian en el estudio anatomopatológico de las estructuras extirpadas en el vaciamiento, principalmente de las adenopatías. Dentro de este estudio se pueden tener en cuenta multitud de aspectos que determinen una mayor o menor agresividad tumoral a nivel cervical. Presentan especial interés el porcentaje de adenopatías metastásicas aisladas en el vaciamiento, cuantas más adenopatías afectadas peor pronóstico, también es importante la extensión extracapsular, y la invasión perivascular de los ganglios, estos tres últimos: factores de mal pronóstico.

Se acepta en general que la presencia de metástasis ganglionares cervicales en los pacientes con neoplasias malignas es el factor determinante más importante para su pronóstico¹¹⁴. En número, tamaño y localización de las mismas, son importantes determinantes para algunos autores^{115,116}, aunque otros no encuentran implicaciones directas de estos aspectos de las metástasis linfáticas^{117,118}.

La frecuencia de metástasis aumenta bruscamente en los grandes carcinomas de cuerda vocal. La supervivencia del cáncer glótico es peor en los estadios III y IV, con tamaño grande, que en estadios I y II. Así mismo, diferenciado el estadio II en: IIa movilidad normal y IIb movilidad afecta, también existe diferencia en la supervivencia a los 5 años. Por tanto, la movilidad de la cuerda vocal es un factor pronóstico importante en los pacientes cuyo cáncer asienta en ella, teniendo una mayor significación que la extensión supra o subglótica, donde, en profundidad, el músculo tiroaritenoso no tiene por qué estar afecto^{119,120}. Según Mc Gavran¹²¹ las metástasis regionales se observan en un 52% de pacientes con tumor transglótico y fijación de la cuerda vocal, en cambio Mittal¹²² en una serie de 152 pacientes solo aprecia un 26%.

La frecuencia de metástasis de carcinoma de cuerda vocal con extensión subglótica está muy relacionada con el tamaño del tumor. Kleinsasser en 1988 refiere

que si el tumor no se ha extendido más de 20 mm por debajo del borde libre de la cuerda vocal no encuentra metástasis. No obstante, si el tumor se extiende inferiormente más de 20mm, las metástasis regionales se encuentran en un 30-40% de los casos en el momento de hacer el diagnóstico. Existen obviamente excepciones a esta regla. Los carcinomas subglóticos metastatizan casi sin excepción a los linfáticos paratraqueales¹²³.

La bilateralidad metastásica se produce con frecuencia en los tumores supraglóticos. Cuando las metástasis están presentes en un lado, las metástasis ocultas son muy posibles en el lado opuesto, manifestándose en un 40-50% de los casos entre 1 y 2 años después¹²⁴.

La posibilidad de aparecer metástasis ocultas, según Bocca¹²⁵, se correlaciona directamente con el tamaño tumoral, no siendo así con el aspecto macroscópico del tumor. El riesgo medio de metástasis ocultas en cánceres extraglóticos es del 15,2% nunca menos del 12%. De entre los diferentes parámetros clínicos que pueden tener una correlación con el riesgo de metástasis ocultas, se han demostrado y se ha dado valor predictivo a la localización y tamaño tumoral.

La extensión extracapsular se ha considerado un indicador de considerable importancia. Se ha visto que ésta es más común de lo pensado en los pequeños ganglios linfáticos N1, no confirmándose la idea de que en general está limitada a grandes nódulos fijos. En los ganglios menores de 3 cm ya existe extensión extracapsular. La extensión extracapsular sugiere una lesión más agresiva y puede indicar una depresión de la inmunocompetencia¹¹⁷.

1.8.9. POSTOPERATORIO

La evolución postoperatoria va a variar en gran medida en función del tipo de cirugía que se lleva a cabo, además de otros factores dependientes del estado general del paciente y de su patología de base.

Las complicaciones del postoperatorio inmediato son muy similares en todas las cirugías de laringe con vaciamiento ganglionar cervical.

1.8.9.1. HEMORRAGIA

La frecuencia de hemorragias postoperatorias es del 2,5 % según De Cássia¹²⁶ en una revisión de 530 pacientes intervenidos de neoplasia de cavidad oral y orofaringe. Herranz¹²⁷, en 471 pacientes intervenidos por neoplasia de laringe e hipofaringe, presenta un 2,3% de hemorragias. La frecuencia de rotura carotídea se sitúa según otros autores en el 1% de los intervenidos¹²⁸.

Para evitar las hemorragias postoperatorias es necesario una correcta valoración preoperatoria, corregir las alteraciones metabólicas como los trastornos de la coagulación, utilizar las técnicas de imagen para valorar el grado de infiltración vascular y planificar las incisiones cutáneas con la protección de grandes vasos

mediante colgajos (especialmente en pacientes previamente radiados). El drenaje precoz de colecciones e infecciones en el postoperatorio como el diagnóstico precoz de fístulas son medidas que no por rutinarias dejan de tener su importancia en la profilaxis de dichas hemorragias¹²⁹.

Las hemorragias pueden producirse en el postoperatorio inmediato o tardío, al margen de que se hayan producido hemorragias de mayor o menor importancia en el acto quirúrgico. Igualmente estas hemorragias pueden ser de origen venoso o arterial.

1.8.9.1.1. Hemorragias postoperatorias inmediatas

Dentro de las hemorragias que se producen en el postoperatorio inmediato (primeras 72 horas), éstas son debidas habitualmente a dehiscencia de ligaduras o a apertura de pequeños vasos.

1.8.9.1.2. Hemorragias postoperatorias tardías

Rotura carotídea

También denominado “estallido carotideo” (*carotid blow out*), es la hemorragia más temida. Suelen producirse pasada la primera semana del postoperatorio¹³⁰.

Esta hemorragia, a pesar de su gravedad, es infrecuente, con una incidencia menor al 1%, siendo más frecuente en cirugías de rescate y en grandes resecciones^{128/131}.

La situación de mayor riesgo suele deberse a la realización de cirugía faringo-laríngea junto con tratamiento cervical en pacientes, previamente irradiados, que presentan una infección del lecho quirúrgico en el postoperatorio por fístula salivar.

Rotura de la vena yugular interna

Esta complicación es más frecuente que la anterior debido a la menor resistencia de la pared de la VYI.

Los factores favorecedores y su forma de presentación son similares a la anterior.

1.8.9.2. FÍSTULAS SALIVARES FARÍNGEAS Y FARINGOSTOMAS

Los faringostomas son comunicaciones de la cavidad faríngea con el exterior. Se caracterizan por la salida de saliva a la superficie del cuello. Por el contrario las fístulas faringocutáneas (FFC) son comunicaciones que se establecen con un segmento intermediario subcutáneo más o menos largo¹³².

La aparición de una FFC es, sin duda, una de las complicaciones postoperatorias más importantes y comunes tras la cirugía mayor de cabeza y cuello. Su etiología es multifactorial y su incidencia varía enormemente desde un 9%¹³³ y el 23%¹³⁴.

Su aparición estaría favorecida por un estado nutricional deficiente, la diabetes, una tasa baja de hemoglobina, una traqueotomía previa, la asociación a la laringectomía de un vaciamiento no funcional, la cirugía de rescate después de RT, la

utilización de determinadas suturas, el método de cierre de la faringe, la hemorragia y la infección postoperatoria^{135/136}.

La presencia de la FFC puede hacerse patente entre el séptimo y el undécimo día tras la cirugía^{137/134}.

La aparición de FFC tras los procedimientos quirúrgicos de cabeza y cuello incrementa la estancia hospitalaria de los pacientes en una media de 18 días más que en los pacientes no complicados, incrementando el coste económico por cada paciente y año en 1,4 millones de dólares¹³⁸.

1.8.9.3. NECROSIS CERVICAL E INFECCIÓN

“La necrosis o muerte celular accidental es un proceso patológico que ocurre cuando las células se exponen a un medio físico desfavorable”¹⁸⁶. Es evidentemente una definición muy amplia que habría que completar y concretar más para conocer las causas de la muerte celular, pero si nos quedamos en la práctica clínica, nos daremos cuenta de que los tejidos mueren por falta de nutrientes, que son transportados por la sangre. Así pues, cuando un tejido se queda sin vascularización, sobreviene la necrosis.

Si revisamos la literatura, veremos, y en esto estamos de acuerdo con Encinas et al.¹³⁹, que son poco frecuentes los artículos que hablan de complicaciones en la cirugía abierta de la región cérvico-facial y menos de aquellas en las que se alude a la necrosis cutánea. Si aparecen estas complicaciones, mencionadas como tales, cuando se trata de evaluar los resultados de la cirugía de rescate después de tratamiento con QT y RT sucesivas y/o concomitantes, o en casos de éste como tratamiento único; incluso en estos casos la necrosis cutánea pocas veces se contempla de manera aislada.

Los resultados de los últimos trabajos y más recientes y significativos se observa un porcentaje de necrosis cutánea que oscila entre un 5 y un 16 %¹³⁹⁻¹⁴².

Existen factores favorecedores de la necrosis cutánea como son la falta de aporte sanguíneo, alteraciones del estado general, la anemia, la irradiación previa, una amplia extirpación o cicatrices previas.

1.8.9.4. LINFORRAGIA

La fístula linfática es una complicación infrecuente, pero se trata de una complicación de la cirugía mayor del cuello y de otras cirugías que sí pueden ocasionar importantes problemas respiratorios y nutricionales. Esta complicación prolonga la estancia hospitalaria y puede provocar alteraciones de líquidos, proteínas y electrolitos en el organismo¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Las fístulas quilosas por lesión del conducto torácico pueden ser internas o externas según donde drene su contenido, y según su etiología, espontáneas (normalmente de mal pronóstico), traumáticas que son las secundarias a cirugía o debidas a otras causas, como trombosis de la vena subclavia, invasión de los vasos linfáticos o reacciones inflamatorias de las mismos¹⁴⁶.

La incidencia en las distintas series de esta complicación es de 1-3% en la cirugía cervical, fundamentalmente en los vaciamientos cervicales, con un 25 % de incidencia en el lado derecho del cuello y un 75% en el lado izquierdo en disecciones de los nódulos linfáticos del nivel IV. Muy raramente es bilateral¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Existen variaciones anatómicas importantes en el trayecto del conducto torácico cervical; la influencia de las mismas en el daño del conducto en la cirugía cervical es discutido¹⁴⁴.

La radiación preoperatoria no se ha demostrado como factor predisponente significativo en las fístulas linfáticas postoperatorias¹⁴³.

1.8.10. EVOLUCIÓN TUMORAL

La evolución natural del carcinoma de laringe (fase latente, fase clínica local, fase de extensión regional y fase de metástasis a distancia) se ha desarrollado anteriormente en el apartado 1.6.

En la evolución de un tumor se pueden dar principalmente 5 circunstancias^{185,187}: curación (se denomina así al paciente que ha sobrevivido 5 años o más después del diagnóstico de un carcinoma), persistencia tumoral, recidiva local, recidiva regional y metástasis a distancia. Todas ellas, excepto la curación oscurecen el pronóstico del paciente, siendo primordial para su futuro el tratamiento posterior que reciba el paciente.

Se considera persistencia tumoral cuando aparece nuevamente una lesión laríngea o cervical confirmada mediante biopsia de la misma dentro de los cuatro primeros meses a partir de la fecha del diagnóstico. En caso de aparecer esa misma lesión laríngea o cervical a partir de los cuatro meses desde la fecha del diagnóstico hasta superar los cinco años de supervivencia o el exitus, se considera recidiva tumoral (local o regional).

Las metástasis del cáncer epidermoide de laringe pueden aparecer en el momento del diagnóstico del tumor, por lo que lo reflejaríamos en un principio en el TNM, o aparecer durante la evolución de la enfermedad.

1.9. INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La Inteligencia Artificial es la disciplina que se encarga de la construcción de procesos y sistemas capaces de exhibir un comportamiento que se entiende inteligente. Una característica distintiva de estos sistemas es el uso de conocimiento. Este conocimiento puede ser incluido directamente por el diseñador o incorporado mediante el propio sistema, total o parcialmente, a través de un proceso de aprendizaje.

La Inteligencia Artificial (IA) se ha aplicado a un extenso abanico de problemas de la actividad humana. Una de las áreas de aplicación más activas y fructíferas ha sido la Medicina. Entre los tipos de herramientas o sistemas de IA más empleados, los sistemas basados en el conocimiento o sistemas expertos son de los más ampliamente empleados en el ámbito de la Medicina. En esta memoria se desarrolla un sistema de esta clase para abordar un problema importante. Así mismo estudiaremos la aplicación de dos técnicas de Aprendizaje Automático para abordar un problema vinculado al objetivo general.

1.9.1. SISTEMAS EXPERTOS

Un Sistema Basado en el Conocimiento (SBC) es aquel programa (en general sistema hardware-software) que emplea masivamente conocimiento para resolver un problema dentro de un dominio determinado. Dentro de este ámbito se pueden englobar aplicaciones que actualmente van desde la predicción meteorológica hasta el control y detección de fallos en plantas industriales.

Un tipo particular de los sistemas basados en conocimiento son los sistemas expertos. Un sistema experto (SE) es sistema que emula el comportamiento de un experto en un dominio concreto. Se trata de sistemas informáticos que resuelven problemas para los que es preciso disponer de un conocimiento extenso y depurado sobre un problema. El objetivo es, como mínimo, alcanzar el nivel de resolución de problemas de un experto en el área. Esto requiere el uso de conocimiento y de métodos de inferencia adecuados. Entre los principales objetivos de los SSEE uno de importancia prioritaria es mejorar la calidad y rapidez en las respuestas que proporciona, redundando en un aumento de la productividad de los expertos.

Actualmente para la práctica médica diaria es necesario que el médico disponga de una información de calidad y con fácil acceso, que requiera un mínimo esfuerzo obteniendo un máximo rendimiento. La formación médica continuada y su práctica basada en la evidencia son objetivos prioritarios para el desarrollo profesional.

Los pasos a seguir ante una patología determinada y conseguir el beneficio máximo para el paciente en cada uno de ellos requiere un esfuerzo importante para el profesional médico. Se tienen que tomar decisiones de forma constante a lo largo del

proceso médico. Cada una de estas decisiones marcan la evolución y el pronóstico del paciente. El que se tome una u otra decisión depende de una serie de circunstancias, determinadas por la patología y el paciente, pero sobre todo de la formación y experiencia del profesional. La experiencia resulta decisiva para la evolución del paciente, por ello tener un experto en la materia que nos ayude a tomar decisiones influiría de forma positiva en el proceso médico.

Para que la ayuda de un experto en la materia sea factible en la práctica médica diaria, se crean los sistemas expertos en Medicina. En palabras de E.A. Feigenbaum: “Un experto desarrolla más conocimiento en un área particular que cualquier otro componente que trabaja en ese campo concreto, pudiendo utilizar dicho conocimiento, para desempeñar su labor de una forma más efectiva y eficiente que el resto”.

Los sistemas informáticos en este campo van dirigidos a crear herramientas que simplifiquen el trabajo y que permitan que esta ayuda e información sea constante y de fácil acceso, para utilizarla en cualquier momento. Los SSEE en Medicina se suelen utilizar en aquellos campos en los que se manejan multitud de posibilidades, como en el diagnóstico de una patología, aunque se puede emplear para otros objetivos clínicos como el pronóstico.

Las ventajas de un sistema experto son múltiples, muchas de ellas centradas en la eliminación de los puntos débiles de un experto humano o en la superación de las limitaciones de éste. Así por ejemplo, un sistema experto:

- No se cansa.
- No tiene cambios de estado de ánimo o humor, que afecten a su labor.
- No plantea problemas laborales.
- Está disponible de forma permanente: 24 horas diarias, todos los días.
- Su capacidad de almacenamiento de conocimiento y de inferencia es netamente superior a la de un ser humano. Este factor crece con las magnitudes de las prestaciones de los equipos informáticos, que de forma general siguen la ley empírica de Moore: las prestaciones se duplican aproximadamente cada 18 meses.
- Son más rápidos.
- Son fáciles de reproducir (clonar).
- El coste de construcción inicial puede ser alto, pero el de reproducción es bajo.
- Fáciles de transportar y explotar en áreas diversas y extensas o peligrosas.

También es cierto que hay ventajas del ser humano que, al menos de momento, los sistemas expertos no pueden incluir. Algunos ejemplos:

- La intuición desarrollada y particularmente, ese sexto sentido popularmente denominado “ojo clínico” no pueden ser desarrollados por un SE.
- Aunque se ha mejorado bastante la interacción hombre-máquina, aún no pueden usar fluidamente el lenguaje natural.

-Es más fácil para un ser humano aprender de la experiencia en la práctica médica y de la interacción con colegas que lo es para un SE. Particularmente, un ser humano puede aprender bien de sus propios errores.

-El ser humano maneja más fácilmente conocimiento estructurado, ambiguo o incompleto.

1.9.1.1. OBJETIVOS GENERALES DE UN SISTEMA EXPERTO

Como objetivo general a la hora de crear un SE se plantea el desarrollar un sistema computacional que sea capaz de resolver problemas en el área de conocimiento particular al nivel de un experto humano. Claramente, cuanto más delimitado esté el ámbito de actuación más factible es este objetivo y más fácil de conseguir. El objetivo se torna más complejo cuando se va extendiendo el área de los problemas a abordar.

Además de ese objetivo general, se imponen una serie de requisitos sobre el sistema, también generales o más particulares en función del área de explotación.

Un requisito esencial para facilitar la aceptación del sistema es que proporcione una interacción con el usuario humano lo más cómoda y cercana a éste posible. En ese sentido se ha ido avanzando en caminos como procesamiento del lenguaje natural, reconocimiento de voz y conversaciones, síntesis de textos y lectura o reconocimiento de imágenes.

También es una propiedad distintiva del SE que sea capaz de ofrecer una justificación clara de las decisiones que toma. Este aspecto es una diferencia fundamental con respecto a otros enfoques de la Inteligencia Artificial para la resolución de problemas, como pueden ser las técnicas de Aprendizaje Automático. En el caso de estas últimas, se prioriza la calidad del modelado o una tasa de error reducida en la respuesta frente a la posibilidad de ofrecer una descripción detallada del proceso de resolución.

Este último aspecto, debidamente elaborado puede convertir un SE en un sistema de enseñanza inteligente, denominados ITS. Pueden actuar como “tutores virtuales” capaces de desarrollar la experiencia de los futuros profesionales de la Medicina a través de casos problema, guiándolos en el camino adecuado hacia el diagnóstico preciso.

1.9.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS EXPERTOS

Con los SSEE de lo que se trata es de llegar a la respuesta más adecuada a cada problema, ya sea a un diagnóstico, un pronóstico o cualquier otra respuesta. La operación habitual de los SSEE es inferir a partir del conocimiento sobre el problema que poseen y de los datos que le son proporcionados para cada caso particular. A partir de ellos y aplicando métodos de inferencia tratan de obtener conclusiones con las que elaborar la respuesta al problema. En el ámbito de la Medicina, lo habitual es

que los sistemas realicen un razonamiento hipotético-deductivo, con generación temprana de hipótesis.

Tanto los médicos inexpertos como los expertos utilizan en el proceso la misma estrategia: generación y comprobación de hipótesis. El médico experto avanza a pasos rápidos en el proceso de inferencia, llegando con el tiempo a no realizar un estudio progresivo de una hipótesis, sino plantear una hipótesis rápida basada en su experiencia previa: es capaz de tomar decisiones rápidas con sólo observar una información mínima. A continuación, comprueba la hipótesis y la compara con hipótesis alternativas, hasta encontrar la respuesta más adecuada, sin olvidar que nunca tendremos una certeza del 100%. Es decir, es capaz de decidir por ejemplo que tratamiento establecer a un determinado paciente de forma inmediata, sabiendo que este tratamiento es el que mejor resultados va a obtener y por lo tanto es el que va a permitir al paciente tener una mayor supervivencia. Igualmente lo hará con el resto de decisiones que se toman a lo largo de la enfermedad de un paciente.

El sistema no sólo pretende ser una ayuda en cuanto a la respuesta que queramos obtener, sino que también puede ser utilizado por no expertos para aprender cómo se manejan los pacientes. Además, ya que el conocimiento médico avanza constantemente, el sistema ha de estar abierto a modificaciones para poder depurarlo y actualizarlo conforme las nuevas necesidades.

1.9.1.3. ESTRUCTURA DE UN SISTEMA EXPERTO

A nivel de bloques un SE está constituido por los siguientes componentes:

-Base de conocimientos. Contiene el conocimiento con el que se resuelven los problemas.

-Interfaz con el usuario. Este módulo genera y gestiona la comunicación con el usuario sirviendo para captar los datos de entrada, pidiendo datos necesarios conforme se avanza en el proceso de resolución y mostrando los resultados finales.

-Motor de inferencia. Es el módulo que realiza el proceso de razonamiento para llegar desde los hechos a las conclusiones.

-Módulo de justificación. Este componente elabora una descripción detallada del proceso de resolución para explicar cómo se ha alcanzado la solución propuesta.

1.9.1.4. CONSTRUCCIÓN DE UN SISTEMA EXPERTO

La construcción de un SE requiere definir cada uno de sus componentes. Existen distintos métodos y procedimientos ya establecidos para la construcción de un SE, si bien cada problema particular requiere de ciertas adaptaciones para garantizar la obtención de un sistema efectivo. En esta sección estudiamos cómo se ha abordado el desarrollo de cada uno de los componentes del SE objeto del presente estudio.

1.9.1.4.1. Base de conocimiento

Una tarea clave en la construcción de cualquier sistema basado en conocimiento es la obtención y representación del conocimiento pertinente en el dominio de interés (realmente este proceso es la clave en toda realización de Inteligencia Artificial y constituye el objeto de la denominada Ingeniería del Conocimiento). Esta necesidad ha estimulado una intensificación de las investigaciones sobre la obtención automática del conocimiento experto y del desarrollo de la capacidad de adaptación.

El dominio experto que necesita ser transferido a un SE es un conjunto de definiciones, relaciones, factores especializados, procedimientos, heurísticas, estrategias y suposiciones. La transmisión del conocimiento desde alguna fuente al sistema basado en conocimiento se denomina *adquisición del conocimiento*.

Una vez obtenido el conocimiento hay que adaptar la información extraída, en términos y formato comprensible para la máquina, esto es la *representación del conocimiento*.

1.9.1.4.2. Adquisición del conocimiento

La adquisición del conocimiento y la representación de éste son fases en el desarrollo de un sistema experto que se llevan a cabo prácticamente al mismo tiempo. Ambas fases son vitales para la integridad de la base de reglas del sistema que se va a construir.

Esta etapa suele ser muy costosa debido a diversos factores. Por un lado, el experto maneja de forma precisa y efectiva su conocimiento pero suele tener dificultades para expresarlo de forma adecuada. La intercomunicación con el ingeniero del conocimiento no suele ser fácil inicialmente, debido sobre todo a la falta de un lenguaje común. Existen distintas herramientas y procedimientos para conseguir derivar el conocimiento del experto. La entrevista en sus distintas facetas suele ser la más efectiva. Si bien es conveniente estructurarla e ir adaptándola a los progresos del experto para no hacer el proceso tedioso.

Además, son fuentes del conocimiento las publicaciones disponibles sobre el tema en distintos formatos y soportes: artículos científicos, monografías, vídeos o tutoriales. En muchos casos, requieren de una interpretación por parte del experto para obtener el máximo rendimiento.

Finalmente, se puede recurrir a técnicas de Aprendizaje Automático e incluso de Minería de Datos para obtener conocimiento a partir de ejemplos de la actuación del experto. Pero estos están fuertemente supeditados a la disponibilidad de un conjunto de datos suficientemente extenso y representativo.

1.9.1.4.3. Representación del conocimiento

El conocimiento del que hace uso un experto está almacenado en su memoria. La representación exacta de este conocimiento en las estructuras del cerebro sigue siendo en gran parte un misterio. Los investigadores en Inteligencia Artificial y Psicología están muy interesados en cómo almacena el hombre su conocimiento, y existen muchas teorías al respecto¹⁶⁶. En el caso de la construcción de un SE estamos interesados en el desarrollo de formas de representación del conocimiento procesables por un ordenador. Necesitamos plasmar el conocimiento de forma que un sistema de cálculo pueda emplearlo para inferir con él.

Este problema de representación del conocimiento ha sido ampliamente abordado y existen distintas propuestas. Una representación diseñada desde el tiempo de los griegos es la lógica, evolucionada hacia las reglas de producción.

La mayoría de los sistemas expertos desarrollados emplean bases de reglas, estos suelen ser más baratos que los que utilizan otras alternativas de representación. Las reglas reproducen una forma natural de representación del conocimiento, por lo que el tiempo necesario para entender cómo desarrollar una base de reglas es reducido. Las bases de reglas se pueden modificar fácilmente, ya que la adición, eliminación y revisión de reglas son procesos relativamente sencillos. Esto hace a su vez que la validación del contenido de un sistema, basado en reglas, resulte también un proceso bastante sencillo.

Los sistemas basados en reglas utilizan éstas en forma SI-ENTONCES. Una regla está formada por una condición y una acción:

Si C → A

donde *C* es alguna condición que tiene que ser satisfecha por los datos leídos antes de que la regla pueda ser aplicada, siendo la *A* la acción tomada.

Por otro lado *C* puede ser una expresión compuesta de múltiples condiciones que van a implicar *A*.

1.9.1.4.4. Como se trata la incertidumbre

La mayoría del conocimiento de los humanos es inexacto o incierto.

Esta incertidumbre se debe a varios factores. A veces no hay datos suficientes para poder afirmar que el conocimiento se puede representar de un modo definido, hay veces en que el conocimiento disponible se debe a la capacidad de observación no existiendo reglas definidas para ello. Igualmente existen conocimientos que no pueden definirse, y en otros casos éste no es totalmente fiable, éstos son los casos en los que existen varias teorías que dan lugar a la incertidumbre.

Una de las herramientas más asentadas para la representación y manejo de la incertidumbre es la *Teoría de Factores de Certeza*. Se fundamenta en representar la incertidumbre o certeza de cada hecho o regla representada en el sistema mediante

un valor numérico. Cada regla ha de especificar la certidumbre (el peso) con que se llega a una consecuente cuando se acepta el antecedente.

Factor certeza:

Es un valor perteneciente al intervalo $[-1, 1]$, donde un 1 representa una regla en la que estamos absolutamente seguros de su consecuente, y un -1 que la obtención de su consecuente como resultado es falsa. De esta manera las reglas van a ir acompañadas de un factor de certeza, que será la medida en la que un antecedente implicará que se dé el consecuente.

El formato de las reglas será el siguiente:

Si antecedente (s) entonces consecuente con FC

siendo FC el factor de certeza que nos va a indicar la veracidad de la conclusión cuando el antecedentes se satisface.

Los factores de certeza asociados a reglas son medidas de fiabilidad de esas reglas.

La *Teoría de los Factores de Certeza* asocia una medida de certeza ($C(X)$) a cada estado objetivo de modo que valdrá 1 si el estado objetivo es cierto y -1 si es falso. Siendo la regla si A entonces X con factor de certeza FC , donde A es la condición y X la conclusión, entonces vamos a buscar el factor de certeza de la conclusión $C(X/A)$ utilizando el factor de certeza acumulado hasta el momento para dicho objetivo $C(X)$ y el FC la regla.

1.9.1.4.5. Motor de inferencia

El motor de inferencia realiza los procesos de inferencia y control para el SE. Es el auténtico núcleo del SE y marcará la clave para establecer la efectividad y eficiencia del SE.

La inferencia es el proceso de llegar a una conclusión (tanto intermedia, como final) a partir de un conjunto de reglas, para un control específico de hechos, dada una situación. La inferencia es el procesamiento del conocimiento de un SE desde el comienzo hasta el final del procesamiento.

Para la obtención de conclusiones en los SSEE se utilizan diferentes tipos de estrategias de inferencia y control de razonamiento.

Existen fundamentalmente dos tipos de estrategias de inferencia (Modus Ponens y Modus Tollens).

En el *Modus Ponens* si la premisa de una regla es cierta, la conclusión también lo es.

Si A, entonces B

A, por lo tanto B

El motor de inferencia opera sobre las reglas de la base de conocimiento y los datos proporcionados por el usuario para obtener conclusiones. Ejecuta un proceso de razonamiento para elaborar una respuesta al problema que definen los datos aportados como entradas.

La separación entre el conocimiento (base de conocimiento) y el proceso de razonamiento (motor de inferencia) proporciona numerosas ventajas. Primero, permite hacer cambios en la base de conocimiento con el mínimo impacto en el motor de inferencia y viceversa. Segundo, el motor de inferencia puede reutilizarse en otros SSEE a los que sólo les faltaría crear una base de conocimiento, siempre y cuando la estrategia de razonamiento sea la misma.

El propósito de un SE es obtener y recomendar una solución propuesta (o un conjunto de soluciones) para un problema dado. Para llevar a cabo esta tarea, el sistema debe conducir la búsqueda de la solución, y es responsabilidad del motor de inferencia realizar esta búsqueda de forma eficiente y efectiva.

Existen dos estrategias de búsqueda: encadenamiento hacia delante y encadenamiento hacia atrás:

-Encadenamiento hacia delante:

Se mueve desde las premisas a las conclusiones. En este método las reglas son aplicables solamente si sus premisas se satisfacen. Este método comienza cuando el usuario introduce los datos en el sistema. Entonces se buscan en la base de conocimiento aquellas reglas que encajen con los datos introducidos. Las reglas encontradas se activan o disparan. Esto significa que se trabaja con los factores de certeza para dar el grado de certidumbre a los resultados parciales, y así devolver como resultado la solución o soluciones encontradas con su coeficiente de certidumbre.

-Encadenamiento hacia atrás:

Va de una posible solución hacia atrás en las premisas para determinar si los datos admiten esta solución.

-Estrategia mixta:

Se hace uso de ambas alternativas.

En primer lugar se va a llevar a cabo un encadenamiento hacia delante, es decir, a partir de los datos introducidos por el usuario llegaremos a una serie de conclusiones parciales. Estas condiciones se ordenan por probabilidad descendiente. Mediante encadenamiento hacia atrás, se determinan qué datos son necesarios para confirmar la conclusión más probable y se solicitan esos datos al usuario. Con los nuevos datos añadidos a los primeros se inicia de nuevo el proceso hacia delante. Así se continúa el ciclo alterno hasta que se alcance una conclusión con un nivel de certeza por encima de cierto umbral establecido o no se puedan aportar más datos.

1.9.1.4.6. Justificación

La posibilidad de explicar y justificar es una característica que incorporan algunos SSEE.

Tenemos la impresión frecuentemente de que los SSEE tienen la capacidad de explicar y justificar sus decisiones como lo haría un experto humano, pero no suele ser así. Actualmente la justificación y las explicaciones a las que se llegan en un SE se llevan a cabo mediante rudimentarias rutas trazadas por el motor de inferencia. En el proceso de inferencia se van almacenando las reglas que se han ido disparando, y estas servirán para dar justificación, la cual consiste básicamente en proporcionar al usuario un listado con las reglas utilizadas para llevar a un determinado resultado.

La justificación consiste entonces en decir: *“el usuario introdujo los siguientes datos, con la presencia de esos datos, se han disparado las siguiente reglas, y ese es el porqué de qué hayamos obtenido este resultado”*.

El objetivo de dar una justificación a un determinado resultado, es para que el usuario a la vez que obtiene la solución, pueda entender porque se ha llegado a la misma, y como ha sido el razonamiento del SE. Así podrá aprender gracias a la forma de razonar del sistema. También puede darse el caso de que el usuario no esté muy convencido de la solución dada por el sistema, así la explicación correspondiente y el modo en que se ha llegado a ella permita convencer al usuario.

1.9.1.5. SISTEMAS EXPERTOS EN MEDICINA

Hay varios SSEE en el campo de la Medicina como MYCIN¹⁴⁷, INTERNIST¹⁴⁸, PIP, EXPERT, CADIAG, SPHINX¹⁴⁹, específicos para diversos aspectos (enfermedades infecciosas, Medicina General, Medicina Interna, Reumatología, etc...). En España programas como CAROUSEL¹⁵⁰ para el diagnóstico del vértigo, aplicaciones como PNEUMONIA¹⁴⁹ y entornos como MILORD¹⁵⁰, representan avances importantes.

En Anatomía Patológica se han desarrollado algunos SSEE orientados a distintas aplicaciones. Así el CAS 200 System se dedica a evaluar los tipos de células linfoides según la morfología nuclear y otros rasgos en fluidos orgánicos ricos en linfocitos¹⁵¹. El sistema Fel-expert 2.9 es un SE de diagnóstico de linfomas¹⁵². También se ha ideado un sistema tridimensional de reconocimiento morfológico de imágenes histológicas para linfomas foliculares que establece sus distintos subtipos¹⁵³. Pathfinder- Intellipath es un sistema que, mediante diálogos interactivos, va avanzando en la identificación diagnóstica de un caso problema y que se comercializa como sistema diagnóstico y docente^{154/155}. Como sistemas estrictamente docentes, existen algunas experiencias¹⁵⁶, a través de Internet. En el Reino Unido existe un sistema interactivo de patología en CD-ROM¹⁵⁷. En España el sistema Texcan, aplicable a la citología de tiroides, cáncer de mama y linfomas^{158/159} y el programa Interpat, suponen los esfuerzos más relevantes.

Autores de nuestro grupo de trabajo^{160/161} vienen desarrollando SSEE para el diagnóstico histológico y citológico desde 1997, con la característica de ser sistemas

abiertos o “conchas”. Es decir, que una vez elaborados ofrecen la posibilidad de poder sustituir su base de conocimiento y así ser una aplicación que puede ser utilizada para obtener resultados en múltiples patologías. Así, el sistema SEADLINH (Sistema Experto de ayuda al diagnóstico de los linfomas no Hodgking)¹⁶², que se basa en el reconocimiento de patrones, ofrece imágenes, que el usuario seleccionará según su semejanza con las imágenes histológicas de los pacientes, siendo así una ayuda para el diagnóstico histológico de los linfomas no Hodgking. Por su estructura de patrones de lesiones histológicas modelo, ofrece en primer lugar unos patrones generales con los cuales se comparan los casos problema. Según se vayan seleccionado unos u otros, ofrece determinados patrones de detalle para seleccionar dejando otros sin mostrar. Todo ello de acuerdo a lo configurado según las reglas de producción y a la exclusividad y obligatoriedad de los patrones. A partir de esta experiencia previa se desarrollaron otros sistemas con la particularidad de estar disponibles *on line*: NOSETIROIDES^{163,164} y NOSECERVIX¹⁶⁵. Son SSEE de ayuda al diagnóstico de la citología tiroidea y del cérvix uterino, respectivamente.

1.9.2. APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

El Aprendizaje Automático (Machine Learning)²⁶¹⁻²⁶³ es la rama de la Inteligencia Artificial cuyo objetivo es el desarrollo de sistemas con la capacidad de aprender o adaptación al medio. Son sistemas capaces de inducir conocimiento a partir de la interacción con el medio en que se desenvuelven. La rama ha tenido un desarrollo intenso y existe una miríada de métodos y técnicas propuestos para abordar problemas de naturaleza distinta.

Los problemas objetivo de estas técnicas son aquellos en los que es difícil expresar el conocimiento de forma elaborada o las fuentes de conocimiento no permiten su traducción en forma de reglas u otra representación manejable directamente por un ordenador como el conocimiento empleado en los sistemas expertos. En cambio sí suele disponerse de un conjunto de datos suficientemente extenso y representativo del problema que se está tratando. Mediante procedimientos de inferencia se construye una hipótesis que trata de explicar y reproducir el modelo subyacente al conjunto de datos procesados. Son problemas típicamente abordados con estas técnicas el reconocimiento de patrones, la identificación de sistemas o la extracción de conocimiento.

Uno de los problemas que habitualmente se pueden resolver mediante técnicas de Aprendizaje Automático son los problemas de clasificación. El objetivo es encontrar una regla de decisión que permita adscribir a una clase de entre un número finito previamente preestablecido cuál es la clase a la que pertenece un nuevo caso. Entre

las técnicas más exitosas en este ámbito destacan las Redes Neuronales Artificiales y las Máquinas de Vectores Soporte.

1.9.2.1 PROBLEMAS DE CLASIFICACIÓN

El problema del pronóstico puede formularse claramente como un problema de clasificación²⁶⁸. En su versión más simple, el objetivo es predecir la supervivencia del paciente en un periodo de tiempo prefijado. A partir de un conjunto de datos del paciente se pretende estimar cuál será el pronóstico para ese paciente.

La idea subyacente a este enfoque está en la inducción de conocimiento desde un conjunto de datos. En lugar de disponer de conocimiento ya elaborado como en el caso de los sistemas expertos, se trata de construir un sistema que apreenda ese conocimiento sin habérselo expresado de forma manifiesta. El modelo *aprende* las regularidades que subyacen al conjunto de ejemplos de modo suficientemente general como para poder aplicarlas a nuevas entradas no vistas durante el proceso de aprendizaje. El objetivo es construir una función que a partir de datos de entrada calcule la clase o categoría a que corresponde el dato representado por dichas entradas.

En la modalidad de *aprendizaje supervisado*, el sistema es presentado inicialmente con un conjunto de datos, cada uno de los cuales incluye tanto los valores de entrada como la clase correcta. El proceso de aprendizaje consiste en el ajuste de parámetros internos, que van siendo modificados en sucesivas presentaciones de los datos de entrenamiento. Después de procesar esos datos durante un número adecuado de iteraciones, el sistema debe clasificar perfectamente o con un error muy bajito los datos de ese conjunto.

Sin embargo, la prueba realmente relevante del sistema será no su respuesta sobre el conjunto de datos que ha estado empleando durante el aprendizaje, sino la respuesta frente a datos que no ha visto antes. Son datos denominados de prueba o test. El error que cometa sobre ellos será una indicación de la capacidad de generalización del sistema que es realmente lo que interesa en el caso de clasificadores.

Para el caso del problema que nos ocupa, los datos de entrada son los que defina el experto en relación al paciente y las clases de salida son dos: sobrevive o no sobrevive en un horizonte temporal de cinco años.

El objetivo final del sistema clasificador puede ser: emplearlo para derivar de él conocimiento o emplearlo sólo como predictor. En el primer caso es importante poder disponer de un método que traduzca el sistema construido a una representación computable, como por ejemplo las reglas. En el segundo caso, lo único que interesa es que el error cometido sobre conjuntos de datos nuevos sea lo más pequeño posible.

En ese sentido, estos clasificadores se utilizan como dispositivos de caja negra donde no es relevante cómo se hace el cálculo, sino cuál es el resultado final.

1.9.2.2. REDES NEURONALES ARTIFICIALES

Son sistemas desarrollados en el ámbito de la IA con el objetivo de imitar el “órgano de la inteligencia”^{266/267}. La investigación sobre el cerebro durante el siglo pasado permitió conocer con cierto detalle la estructura y organización interna del cerebro.

De un modo simplificado, el cerebro es una red interconectada de células especiales, llamadas neuronas. La funcionalidad básica de estas neuronas es la transmisión de impulsos eléctricos. Una característica fundamental es la elevada tasa de interconexión, ya que en promedio cada neurona está conectada con otras 10.000. Los estímulos que recibe una neurona a través de sus dendritas son integrados en su cuerpo o soma. Si el resultado conjunto de esos impulsos supera un cierto umbral, el impulso es retransmitido a través de su axón.

Sobre la idea de que construir reproducciones simplificadas del cerebro llevaría a la obtención de sistemas que generarían parte del comportamiento de éste, se construyen redes de neuronas artificiales. McCulloch y Pitts son los pioneros en esta senda construyendo modelos rudimentarios de neuronas, pero con una capacidad sencilla de cálculo. Pueden reproducir el cómputo de funciones lógicas simples.

Descripción del modelo de red simple y de la estructura de red

A partir del trabajo inicial de McCulloch-Pitts, se desarrolla una línea muy productiva de modelos que pronto se bifurca en dos grandes líneas: modelos de plausibilidad biológica y modelos centrados en la resolución de problemas.

Dentro de la segunda rama, el modelo más exitoso y que cuenta con un número de aplicaciones mucho más elevado que el resto es el perceptron multicapa. La base de su éxito estriba en el descubrimiento de un algoritmo para el ajuste de los pesos de las interconexiones. El algoritmo descrito por autores diversos de formas variopintas tuvo su difusión masiva en la forma publicada por Rumelhart et al., conocido con el nombre de Backpropagation. En esencia se trata de repartir el efecto del error de forma proporcional al nivel de activación de las neuronas y propagar este efecto desde la capa de salida hacia la de entrada, mediante un descenso en gradiente.

Las unidades de procesamiento o neuronas de un perceptron multicapa se organizan en capas orientadas. Habitualmente hay una capa de unidades de entrada y una de salida. El tamaño de esas capas se corresponde con el número de datos de entrada y el número de clases, respectivamente. La capacidad de aprendizaje, sobre todo cuando el problema es complejo se estructura en torno a una o más capas

ocultas. Una vez definida la arquitectura y topología de la red, queda aplicar el algoritmo de ajuste de fuerzas de interconexión o pesos para encontrar un conjunto de valores que permitan construir un buen modelo. En ese sentido el algoritmo, ya clásico, de retropropagación de errores sigue siendo uno de los más usados.

De cara al uso de este método tan sólo es necesario definir el valor de la tasa de aprendizaje y, en su caso, el de la tasa de momento o de regularización.

1.9.2.3. MÁQUINAS DE VECTORES SOPORTE

Buscando una fundamentación formal de los procesos de Aprendizaje Automático, surge la *Statistical Learning Theory*. En el contexto del desarrollo de esta teoría, se proponen unos modelos con rigurosa fundamentación matemática, que resultan obtener los mejores resultados en conjuntos amplios de problemas de clasificación. Estos modelos se denominan Máquinas de Vectores Soporte, *Support Vector Machines*²⁶⁵, en inglés (SVM, para abreviar).

En esencia, se trata de métodos para clasificación binaria a través de un hiperplano que separe lo máximo posible dos clases. Cuando es necesaria una separación no lineal, se recurre a una transformación desde el espacio de características original a un espacio transformado donde la separación se más efectiva. El proceso se redondea con el empleo de matrices de similitud en lugar del cálculo directo en el espacio transformado. A estas matrices se las denomina matrices Kernel.

Por su efectividad, contrastada en conjuntos extensos de problemas de clasificación, las SVM son actualmente la técnica de construcción de clasificadores por antonomasia y componentes obligadas de cualquier estudio que incluya tecnología que sea estado del arte.

La versión más clásica aplicada a clasificación son las C-SVM, donde la constante C sirve para regular la complejidad del modelo y, de forma indirecta, controlar el grado de violación a las restricciones impuestas por el conjunto de datos.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

En el cáncer de laringe, existen múltiples factores pronósticos lo que hace complicado estimar su supervivencia. Actualmente basándonos en la literatura y en estudios publicados podemos intuir de forma aproximada la influencia pronóstica que tienen determinados rasgos. Sin embargo, no existe una manera de poder combinar esos múltiples factores de cada paciente para obtener una estimación pronóstica individualizada.

Por ello con esta tesis se intentan descifrar cuáles son los aspectos más determinantes en la supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe, y como éstos pueden ser utilizados en una aplicación informática que nos ayude de forma automática y rápida a estimar su supervivencia.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La supervivencia de un paciente con carcinoma epidermoide de laringe se puede aproximar de forma individualizada mediante un sistema experto construido para tal fin. El conocimiento que precisa dicho sistema experto se basa en los factores cuya influencia pronostica es mayor según la literatura. El resultado será un sistema que, de forma automática y rápida, evalúa la probabilidad de supervivencia a los cinco años de un paciente.

Frente a la solución basada en el conocimiento destilado que supone un sistema experto, planteamos también la posibilidad de formular el problema de estimación de la prognosis como un problema de clasificación. En tal caso, sugerimos desarrollar modelos basados en técnicas que sean estado del arte.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

1. Identificar los factores más influyentes en el pronóstico del carcinoma epidermoide de laringe.
2. Construir un sistema experto que estime la probabilidad de supervivencia a los cinco años de los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de laringe.
3. Aplicar métodos de Aprendizaje Automático para el problema de predicción de supervivencia

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. SISTEMA EXPERTO DE AYUDA A LA PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS CARCINOMAS EPIDERMÓIDES DE LARINGE (SEAPSCEL)

Para la construcción del SEAPSCEL hay que tener presente que debe de ser un SE:

1. De fácil acceso y manejo.
2. Intuitivo.
3. Disponible en cualquier momento.
4. Modificable.
5. Capaz de dar justificación a sus resultados.

De esta manera debe de servir:

- A. De aprendizaje para futuros expertos que comienzan a iniciarse en el manejo oncología laríngea.
- B. De segunda opinión médica a un experto otorrinolaringólogo.
- C. De conocimiento acerca del futuro de nuestros pacientes para poder actuar en función a ello.

Tanto la estructura general del sistema como el análisis de requisitos funcionales y no funcionales se pueden derivar de SSEE construidos previamente mediante colaboraciones entre los grupos de investigación de los directores del trabajo.

Un aspecto de particular relevancia será una interfaz del sistema. Se emplearán imágenes como elemento esencial de la interfaz haciendo más ameno e intuitivo el uso del sistema. Además, para favorecer su uso por múltiples usuarios y su mantenimiento se diseñará como aplicación web. Por tanto, definidos de forma clara estos aspectos técnicos pasamos a detallar la estructura del SE.

5.1.1. ESTRUCTURA DEL SEAPSCEL

El SE objeto de esta tesis está dotado de la arquitectura y componentes habituales de un SE ya descritos en la sección 1.9.1.4. Como elementos particulares del sistema a definir para nuestro problema cabe particularizar la representación del conocimiento, la estructura de la base de conocimiento y el motor de inferencia.

El conocimiento se representará mediante reglas clásicas de producción con factores de certeza. Las reglas serán de estructura sencilla:

Si Rasgo → Supervivencia (CF)

Por tanto el primer paso es la identificación minuciosa de todos los rasgos relevantes así como de su pronóstico o supervivencia. Esta etapa es especialmente sensible para definir con precisión los componentes realmente relevantes. Afectará sustancialmente a la efectividad del SE. Requiere de un proceso de ingeniería del conocimiento combinado con un estudio profundo de la literatura sobre el tema, para combinando ambas fuentes obtener una base de conocimiento depurada.

5.1.1.1. CONJUNTOS DE RASGOS

En el SEAPSCEL se ha establecido una serie de conjuntos de rasgos. Estas variables han sido consideradas como las más determinantes en el pronóstico del cáncer de laringe. Son muchos los factores que influyen en la supervivencia, pero para obtener una aplicación dinámica y rápida, se ha creado un sistema lo más exacto posible pero con las mínimas variables necesarias para obtener un buen resultado. Se exponen a continuación:

- Edad
- Comorbilidad según el índice de Charlson
- Grado de diferenciación tumoral
- Tratamiento del tumor primario
 - Bordes de resección quirúrgica del tumor primario
 - Tratamientos previos al tratamiento quirúrgico
 - Tratamientos posteriores al tratamiento quirúrgico
 - Postoperatorio de la cirugía del tumor primario
- Localización del tumor primario
- TNM
- Tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos cervicales (vaciamiento ganglionar cervical)
 - Anatomía patológica del vaciamiento ganglionar cervical
 - Evolución tumoral

Estos conjuntos de rasgos han sido elegidos en función de los factores más influyentes en el pronóstico del cáncer de laringe según la literatura y la experiencia de los Otorrinolaringólogos que hemos participado en este estudio.

5.1.1.2. RASGOS

Pertencientes a cada uno de los conjuntos de rasgos nos encontramos con una serie de rasgos que dan respuesta a los mismos:

- Edad:
 - <50 años
 - 50-70 años

- >70 años
- Comorbilidad según el índice de Charlson:
 - Nula
 - Leve
 - Moderada
 - Grave
- Grado de diferenciación tumoral:
 - Bien diferenciado
 - Moderadamente diferenciado
 - Pobrementemente diferenciado
- Tratamiento del tumor primario:
 - No quirúrgico
 - Quirúrgico:
 - Bordes de resección quirúrgica del tumor primario:
 - Positivos
 - Negativos
 - Tratamientos previos al tratamiento quirúrgico (QT y/o RT):
 - Si
 - No
 - Tratamientos posteriores al tratamiento quirúrgico (QT y/o RT):
 - Si
 - No
 - Postoperatorio de la cirugía del tumor primario:
 - Bueno
 - Fístula
 - Infección herida quirúrgica/necrosis
 - Faringostoma
 - Hemorragia
- Localización del tumor primario:
 - Supraglótico
 - Glótico
 - Subglótico
 - Transglótico
- TNM:
 - T1 T2 T3 T4
 - N0 N1 N2a N2b N2c N3
 - M0 M1 Mx
- Tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos cervicales:
 - No (con tratamiento quirúrgico del tumor primario)
 - No (sin tratamiento quirúrgico del tumor primario)
 - VGCF uni o bilateral

- VGCR o VGCRM
- Anatomía patológica del vaciamiento ganglionar cervical:
 - Adenopatías metastásicas (<50%)
 - Adenopatías metastásicas (>50%)
 - Extensión extracapsular
 - Infiltración perivascular/perineural
- Evolución tumoral:
 - Persistencia tumoral
 - Recidiva local
 - Recidiva regional (sin VGC previo)
 - Recidiva regional (con VGC previo)
 - Metástasis a distancia
 - Segundos tumores primarios

Estos rasgos vienen definidos por dos propiedades que son la *exclusión* y la *obligatoriedad*. Un rasgo excluyente significa que sólo se podrá elegir una imagen (rasgo) de este conjunto; si no es excluyente, podrán ser elegidas varias imágenes del mismo conjunto. Un conjunto es obligatorio si es necesario elegir una imagen perteneciente al mismo; si no es obligatorio, se podrá prescindir de elegir una imagen del grupo.

1. Rasgos obligatorios:

- Edad (excluyente):
 - <50 años
 - 50-70 años
 - >70 años
- Comorbilidad según el índice de Charlson (excluyente):
 - Nula
 - Leve
 - Moderada
 - Grave
- Grado de diferenciación tumoral (excluyente):
 - Bien diferenciado
 - Moderadamente diferenciado
 - Pobrementemente diferenciado
- Tratamiento del tumor primario (excluyente):
 - No quirúrgico
 - Quirúrgico
- Localización del tumor primario (excluyente):
 - Supraglótico
 - Glótico
 - Subglótico

- Transglótico
- TNM (no excluyente, pero sólo se puede seleccionar un T, un N y un M):
 - T1 T2 T3 T4
 - N0 N1 N2a N2b N2c N3
 - M0 M1 Mx
- Tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos cervicales (excluyente):
 - No (con tratamiento quirúrgico del tumor primario)
 - No (sin tratamiento quirúrgico del tumor primario)
 - VGCF uni o bilateral
 - VGCR o VGCRM

2. Rasgos no obligatorios:

A. SÓLO SE SELECCIONARAN SI TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR PRIMARIO:

- Bordes de resección quirúrgica del tumor primario (excluyente):
 - Positivos
 - Negativos
- Tratamientos previos al tratamiento quirúrgico (QT y/o RT) (excluyente):
 - Si
 - No
- Tratamientos posteriores al tratamiento quirúrgico (QT y/o RT) (excluyente):
 - Si
 - No
- Postoperatorio de la cirugía del tumor primario (no excluyente, se pueden dar varias complicaciones en el mismo paciente)
 - Bueno
 - Fístula
 - Infección herida quirúrgica/necrosis
 - Faringostoma
 - Hemorragia

B. SÓLO SE SELECCIONARAN SI TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CUELLO

- Anatomía patológica del vaciamiento ganglionar cervical (no excluyente, los dos primeros rasgos no excluyen a los dos últimos, es decir, se puede dar un rasgo de los dos primeros y uno o los dos últimos):
 - Adenopatías metastásicas (<50%)
 - Adenopatías metastásicas (>50%)
 - Extensión extracapsular
 - Infiltración perivascular/perineural

C. SÓLO SE SELECCIONARAN SI NO BUENA EVOLUCIÓN TUMORAL:

-Evolución tumoral (no excluyente, se pueden dar varias circunstancias en la evolución):

- Persistencia tumoral
- Recidiva local
- Recidiva regional (sin vaciamiento ganglionar cervical previo)
- Recidiva regional (con vaciamiento ganglionar cervical previo)
- Metástasis a distancia
- Segundos tumores primarios

5.1.1.3. IMÁGENES

A cada uno de los rasgos se le asocia una imagen representativa, eso hace que el SE sea más intuitivo y atractivo. A su vez, a cada una de las imágenes se le añade un pequeño texto en el que se da información de la misma y del rasgo.

La asociación de imágenes a los rasgos parte de la idea del SE NOSECERVIX y NOSETIROIDES, en el que cada rasgo es una imagen de citología de cérvix o células tiroideas. En el SEAPSCEL las imágenes no tienen la misma relevancia que en los SSEE de ayuda al diagnóstico citológico, pero hacen más fácil su manejo.

RASGOS, CARACTERÍSTICAS E IMÁGENES DEL SEAPSCCEL

-EDAD

<50 años



El cáncer de laringe es raro en los menores de 50 años.

50-70 años



El cáncer de laringe es más frecuente entre los 50 y los 70 años. Su pronóstico es el más favorable.

>70 años



El cáncer de laringe es menos frecuente en los mayores de 70 años. Su pronóstico es el peor.

-COMORBILIDAD SEGÚN EL ÍNDICE DE CHARLSON

Nula

COMORBILIDAD	PUTUACIÓN ÍNDICE DE CHARSLON
Nula	0
Leve	1 ó 2
Moderada	3 ó 4
Grave	5 ó mas

Leve

COMORBILIDAD	PUTUACIÓN ÍNDICE DE CHARSLON
Nula	0
Leve	1 ó 2
Moderada	3 ó 4
Grave	5 ó mas

Moderada

COMORBILIDAD	PUTUACIÓN ÍNDICE DE CHARSLON
Nula	0
Leve	1 ó 2
Moderada	3 ó 4
Grave	5 ó mas

Grave

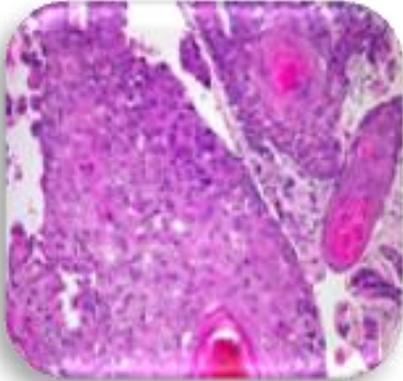
COMORBILIDAD	PUTUACIÓN ÍNDICE DE CHARSLON
Nula	0
Leve	1 ó 2
Moderada	3 ó 4
Grave	5 ó mas

La comorbilidad en el cáncer de laringe es un factor muy determinante para el pronóstico del mismo. Para medirla utilizamos en **ÍNDICE DE CHARLSON**, que se calcula siguiendo este esquema:

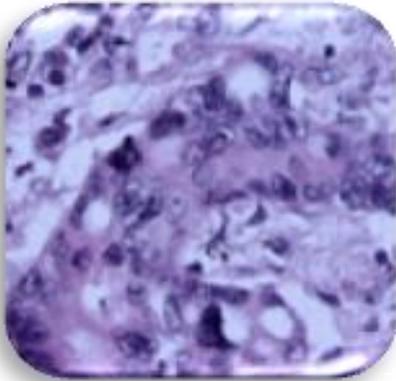
ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	
PUNTUACIÓN	CONDICIÓN COMÓRBIDA
1	-Infarto de miocardio -Insuficiencia cardiaca -Enfermedad vascular periférica -Enfermedad cerebrovascular -Demencia -Enfermedad pulmonar crónica -Enfermedad del tejido conectivo -Enfermedad ulcerosa -Hepatopatía crónica leve -Diabetes sin órganos diana
2	-Hemiplejia -Enfermedad renal moderada-severa -Diabetes con órganos diana -Tumor o neoplasia sólida sin metástasis -Leucemia -Linfoma
3	-Hepatopatía crónica moderada-severa
6	-Tumor o neoplasia sólida con metástasis -SIDA

-GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

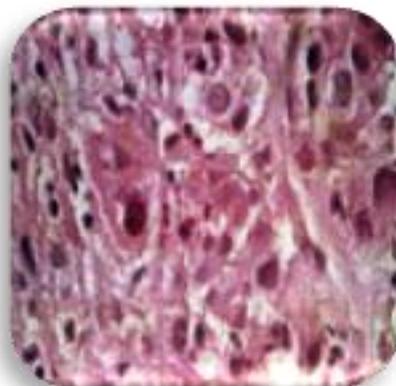
Bien



Moderado



Pobre



El carcinoma epidermoide bien diferenciado es el que presenta un mejor pronóstico, seguido del moderado y del pobremente diferenciado que es el de peor pronóstico.

Esto se debe a que los tumores menos indiferenciados son más agresivos en su comportamiento.

-TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

Si



No



En un principio solo diferenciamos entre tratamiento quirúrgico y no quirúrgico, aunque más adelante se muestran otros rasgos sobre tratamiento previo o posterior al tratamiento quirúrgico.

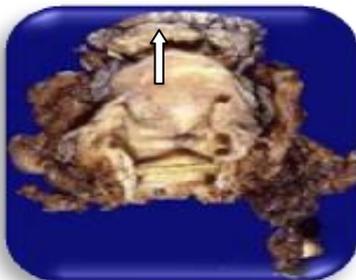
-BORDES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL TUMOR PRIMARIO

Negativos



En esta imagen vemos una pieza de laringectomía total, con todos los BORDES NEGATIVOS, lo cual es un factor de buen pronóstico.

Positivos



La imagen muestra una pieza de laringectomía total ampliada a base de lengua, se observa como el borde superior está marcado con tinta china lo que indica que el BORDE ES POSITIVO, por lo que este paciente tendrá un peor pronóstico. Se considera un borde positivo cuando se encuentra a menos de 5mm de la lesión.

-TRATAMIENTOS PREVIOS AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Si (QT y/o RT)



En esta imagen observamos una sala con varios pacientes recibiendo tratamiento con QT. En el caso de que un paciente reciba tratamiento previo a la cirugía suele ser QT de inducción o neoadyuvante.

No



Esta imagen indica que el paciente no ha recibido tratamiento previo a la cirugía, siendo lo más frecuente, en dicho caso, la QT.

-TRATAMIENTOS POSTERIORES AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Si (QT y/o RT)



El tratamiento más frecuente después de la cirugía suele ser la RT. La imagen representa una sesión de RT.

No



-POSTOPERATORIO DE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO

Bueno



Imagen de un paciente laringectomizado con un traqueostoma en buen estado y sin complicaciones.

Fístula



Se observa un paciente laringectomizado con secuelas de una fístula salivar en región cervical.

Infección/necrosis



Paciente que ha sufrido una infección y posterior necrosis de la región cervical.

Faringostoma



Imagen de paciente laringectomizado con gran faringostoma en región submental en el que se observa la sonda nasogástrica.

Hemorragia



Imagen de un vaciamiento cervical en la que se observa la vena yugular interna, su rotura es una causa frecuente de hemorragia tanto en el acto quirúrgico como en el postoperatorio.

-LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

Supraglótico



Imagen endoscópica de tumoración excrecente de epiglotis.

Glótico



Imagen endoscópica de tumoración excrecente de la cuerda vocal izquierda.

Subglótico

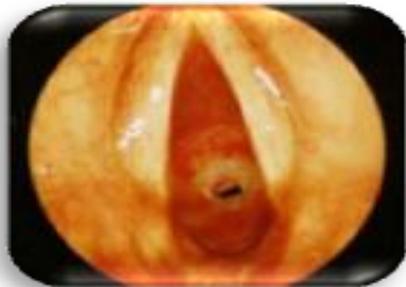


Imagen endoscópica de lesión subglótica que obstruye la luz dejando un pequeño paso de aire en el tercio posterior.

Transglótico



Imagen endoscópica de un tumor típico transglótico derecho con origen en ventrículo y espacio paraglótico, es un tumor submucoso (mucosa laríngea indemne).

-TNM

T1

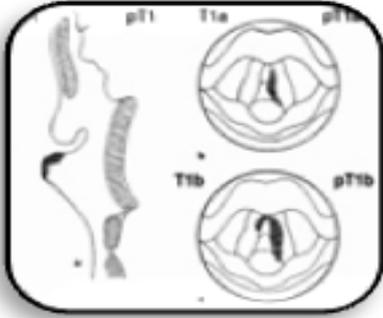


Imagen de un carcinoma de laringe T1 glótico.

T2

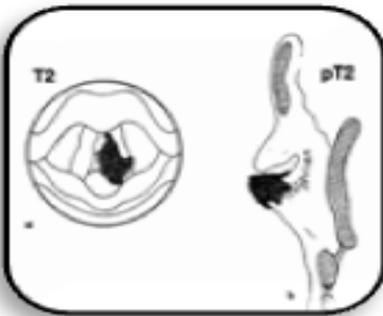


Imagen de un carcinoma de laringe T2 glótico.

T3

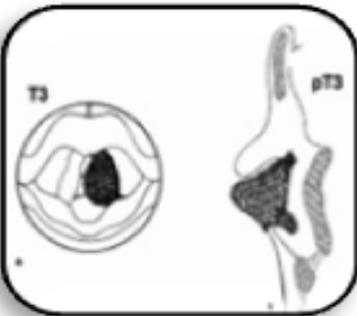


Imagen de un carcinoma de laringe T3 glótico.

T4



Imagen de un carcinoma de laringe T4 glótico.

N0



Imagen de una disección cervical sin afectación tumoral N0.

N1

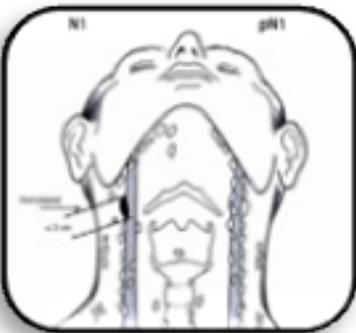


Imagen de metástasis cervical N1.

N2a

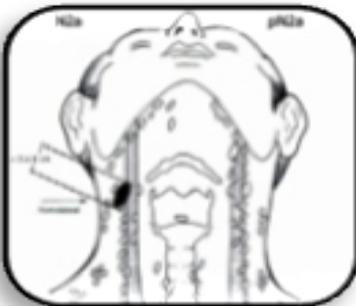


Imagen de metástasis cervical N2a.

N2b

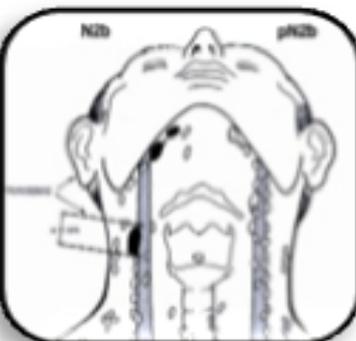


Imagen de metástasis cervical N2b.

N2c

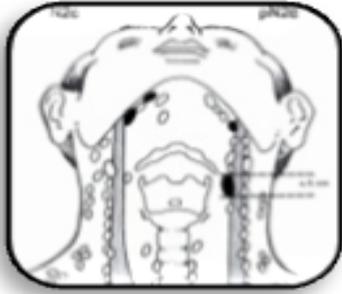


Imagen de metástasis cervical N2c.

N3

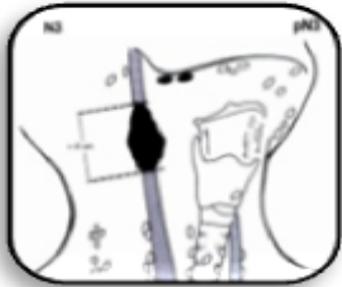


Imagen de metástasis cervical N3.

M0

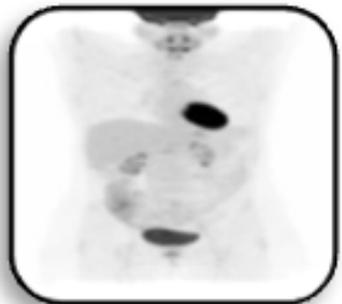


Imagen de PET/TAC sin afectación metastásica.

M1



Imagen de PET/TAC en el que se observa una masa pulmonar hiliar derecha sugerente de metástasis pulmonar (M1).

-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES

No



Imagen anatómica
cervical.

No (sin tratamiento quirúrgico del tumor primario)



Imagen de un cuello no
tratado.

VGCF



Imagen en la que se señala la zona del VGCF.

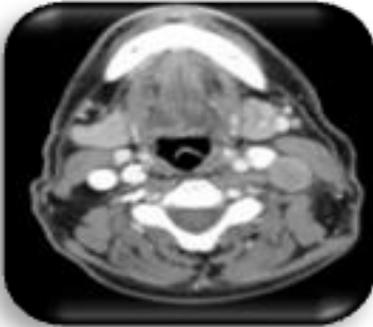
VGCR O VGCRM



Imagen en la que se señala la zona del
VGCR o VGCRM.

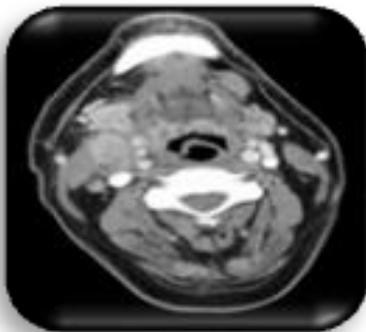
-ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL VACIAMIENTO CERVICAL

<50% Adenopatías Mtx



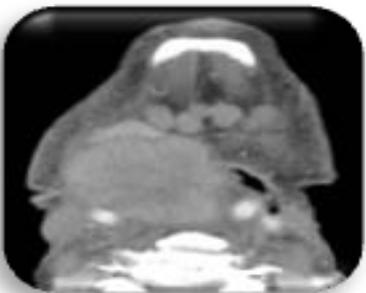
Corte axial de un TAC cervical en el que se observan adenopatías de características metastásicas, la de mayor tamaño en el área II izquierda.

>50% Adenopatías Mtx



Corte axial de un TAC cervical en el que se observan adenopatías de características metastásicas, sobre todo derechas.

Extensión Extracapsular



Corte axial de un TAC cervical en el que se observa un gran conglomerado adenopático derecho con rotura capsular e infiltración de tejidos adyacentes con desplazamiento contralateral de la vía aérea.

Infiltración Perivascular /Perineural

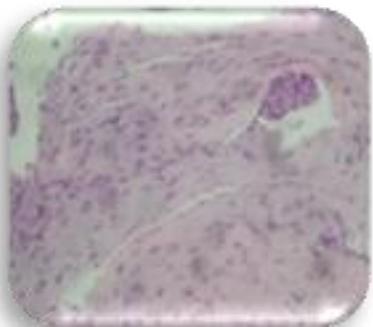


Imagen anatomopatológica de infiltración vascular.

-EVOLUCIÓN TUMORAL

Persistencia tumoral



Imagen de lesión excrecente leucoplásica en el tercio anterior de cuerda vocal derecha con afectación de la comisura anterior, que puede tratarse de una **PERSISTENCIA TUMORAL**.

Recidiva local



Imagen de lesión en tercio anterior de cuerda vocal izquierda y en la unión del tercio anterior y medio de la cuerda vocal derecha, que puede tratarse de una **RECIDIVA LOCAL**.

Recidiva regional sin tratamiento cervical previo



Imagen de tumoración cervical izquierda en área II-III, que puede tratarse de una **RECIDIVA REGIONAL CERVICAL**, en un paciente sin tratamiento cervical previo.

Recidiva regional con tratamiento cervical previo



Imagen en la que se señala la zona del vaciamiento ganglionar cervical funcional, para indicar que el paciente ha sido tratado anteriormente a nivel cervical.

Metástasis a distancia



Imagen radiológica típica de “suelta de globos” característica de METÁSTASIS pulmonares .

Segundos primarios



Imagen de lesión ulcerada en el tercio posterior lateral derecho de la lengua que representa un SEGUNDO TUMOR PRIMARIO

5.1.1.4. REGLAS

Existen una serie de reglas en el sistema experto, que se activan o disparan en función de los rasgos que vayan seleccionando dando así un resultado, en este caso, de supervivencia.

5.1.1.5. PESOS

Los pesos son los valores que se les aplica a cada uno de los rasgos en función de su influencia en la supervivencia. Estos valores se encuentran entre -1 y 1.

Para establecer los pesos nos hemos basado también en el NOSECERVIX, que utiliza la misma escala. Entre estos dos valores se han definido todos los pesos en función de su influencia positiva (aumento) o negativa (disminución) en la supervivencia.

De esta manera se adjudica el valor -1, a aquel rasgo que influye de forma más negativa a la supervivencia (que lleva al paciente a tener una peor supervivencia) y 1 al rasgo que influye más positivamente en el aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe

Este ha sido el trabajo más complicado en la creación del SEAPSCEL, ya que se conocemos qué factores son los más influyentes, pero es difícil definir el valor exacto (peso) que representa cada uno. Por tanto los valores que se han aplicado a cada rasgo se han adjudicado de forma intuitiva basándonos en nuestra experiencia y en la literatura.

A continuación se muestra la relación de los rasgos con los pesos que se le han adjudicado:

-Edad:

-<50 años (0,45)

-50-70 años (0,75)

->70 años (0,15)

-Comorbilidad según el índice de Charlson:

-Nula (0,9)

-Leve (0,6)

-Moderada (0,3)

-Grave (0)

-Grado de diferenciación tumoral:

-Bien diferenciado (0,15)

-Moderadamente diferenciado (0)

-Pobrementemente diferenciado (-0,3)

-Tratamiento del tumor primario:

-No quirúrgico (-0,6)

-Quirúrgico (0,15)

-Bordes de resección quirúrgica del tumor primario:

- Positivos (-0,3)
- Negativos (0,3)
- Tratamientos previos al tratamiento quirúrgico (QT y/o RT):
 - Si (-0,45)
 - No (0,45)
- Tratamientos posteriores al tratamiento quirúrgico (QT y/o RT):
 - Si (-0,45)
 - No (0,45)
- Postoperatorio de la cirugía del tumor primario:
 - Bueno (0,3)
 - Fístula (0)
 - Infección herida quirúrgica/necrosis (0)
 - Faringostoma (-0,45)
 - Hemorragia (-0,45)
- Localización del tumor primario:
 - Supraglótico (0)
 - Glótico (0,45)
 - Subglótico (-0,15)
 - Transglótico (-0,45)
- TNM:

-T1 (0,6)	T2 (0,3)	T3 (-0,3)	T4 (-0,6)	
-N0 (0,6)	N1 (0,3)	N2a (-0,3)	N2b (-0,45)	N2c (-0,75)
	N3 (-0,9)			
-M0 (0)	M1 (-0,9)	Mx (0)		
- Tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos cervicales:
 - No (0,6)
 - No (sin tratamiento quirúrgico del tumor primario) (0,15)
 - VGCF uni o bilateral (0)
 - VGCR o VGCRM (-0,6)
- Anatomía patológica del vaciamiento ganglionar cervical:
 - Adenopatías metastásicas (<50%) (-0,3)
 - Adenopatías metastásicas (>50%) (-0,6)
 - Extensión extracapsular (-0,75)
 - Infiltración perivascular/perineural (-0,75)
- Persistencia, recidiva local o regional y metástasis a distancia:
 - Persistencia tumoral (-0,9)
 - Recidiva local (-0,15)
 - Recidiva regional (sin vaciamiento ganglionar cervical previo) (-0,15)
 - Recidiva regional (con vaciamiento ganglionar cervical previo) (-0,75)
 - Metástasis a distancia (-0,75)
 - Segundos primarios (-0,6)

5.1.1.6. CORRELACIÓN DE LOS PESOS DEL SISTEMA EXPERTO CON LA SUPERVIVENCIA

Una vez que se le ha dado un peso a cada uno de los rasgos, tenemos que establecer a que supervivencia corresponde cada uno de estos valores.

Sabemos que -1 es el valor que más negativamente influye en la supervivencia y que 1 es un factor positivo, de apoyo a la supervivencia, pero aún no sabemos a qué supervivencia corresponden de forma exacta.

Para solventar esto se ha creado una correspondencia por grupos entre los pesos de los rasgos y la probabilidad de supervivencia a los 5 años. Esta correlación se muestra a continuación en la tabla 5.1a y la figura 5.1b.

SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS	VALORES SE
<10%	$\leq -0,60$
10-30%	Entre -0,59 y -0,30
31-50%	Entre -0,29 y 0
51-70%	Entre 0,01 y 0,30
71-90%	Entre 0,31 y 0,60
>90%	$>0,60$

Tabla 5.1a. Equivalencia de la probabilidad de supervivencia a los 5 años con los valores que se le asignan a los rasgos del SE

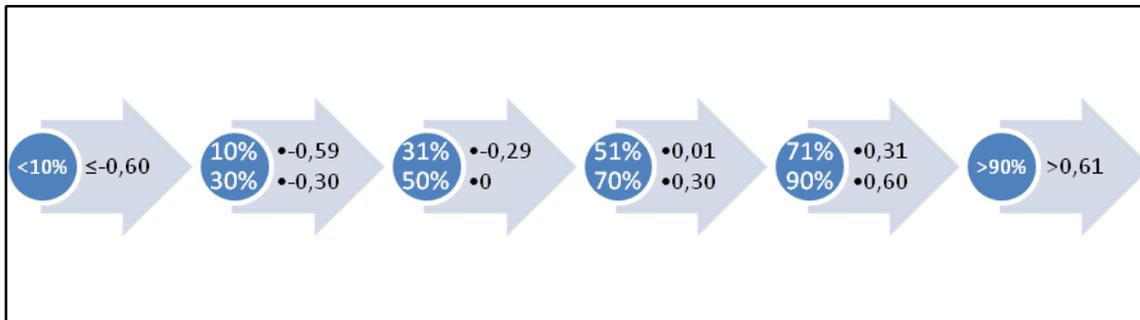


Figura 5.1b. Esquema de la probabilidad de supervivencia a los 5 años con los valores que se le asignan a los rasgos del SE

Es decir, si a al rasgo “edad < 50 años” se le ha dado el valor de 0,45 eso significa que como factor independiente tendría una probabilidad de supervivencia a los 5 años de entre el 71 y el 90%.

A partir de cada uno de estos valores, a través del motor de inferencia del SE basado en la Teoría de los factores de certeza, se obtendrá una supervivencia final, o lo que es lo mismo obtendremos la probabilidad de supervivencia a los 5 años.

Se ha establecido la supervivencia como un periodo de tiempo mayor o igual a 5 años desde el diagnóstico, en el cual el paciente se encuentra libre de tumor, por lo tanto se considera curado para su enfermedad. Hemos definido el diagnóstico como

fecha a partir de la cual se estima la supervivencia, teniendo en cuenta que no se ha demorado el tratamiento en ningún caso más de los que marcan los protocolos.

5.1.2. FUNCIONAMIENTO DEL SEAPSCCEL

En el modo experto los usuarios van a poder ejecutar la inferencia del SE, para ello, se deben mostrar una serie de imágenes, de cada uno de los rasgos principales que hemos expuesto anteriormente. El usuario va seleccionando imágenes en función de los rasgos que presente su paciente. A medida que va seleccionando imágenes y emite su valoración, el sistema en modo experto realizará la inferencia para ajustar los datos de entrada (valoraciones de imágenes) al subconjunto de supervivencia según la regla almacenada en la base de conocimiento. En todo momento el sistema debe permitir deshacer y rehacer pasos.

A continuación se muestra la dirección de la página web donde se encuentra disponible el SEAPSCCEL y una tabla donde se muestra la página de inicio del sistema.

<http://dicits.ugr.es/software/SEAPSCEL/>

Acceder al Sistema Experto

Departamentos

Autoría del proyecto

SEAPSCEL

Sistema experto de ayuda a la predicción de la supervivencia de los carcinomas epidermoides de laringe.



Se trata de un sistema experto que nos ayuda a estimar la probabilidad de supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe. Es un sistema en el que se muestran los factores pronósticos más importantes en el cáncer de laringe representados por imágenes. Se marcarán las imágenes en función de las características del paciente hasta obtener un resultado: probabilidad de supervivencia a los 5 años.

Proyecto desarrollado para la Tesis de **María Mata Ferrón**

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada - España)

Tabla 5.1c. *Página de inicio del SEAPSCEL*

5.2. VALIDACIÓN DEL SEAPSCEL

5.2.1. OBJETIVO

Cuando hablamos de validar el SEAPSCEL nos referimos a comprobar que el SE cumple la función para la que se ha creado. Es decir, que estima de forma adecuada la supervivencia de los pacientes con CEL. Para ello necesitamos introducir una serie de pacientes en el SE y comparar la supervivencia real con la estimada por el SE. Si la probabilidad de supervivencia que estima el SE es $\geq 51\%$ y el paciente ha sobrevivido consideramos que el SE ha acertado; igualmente el SE ha acertado si estima una supervivencia $< 51\%$ y el paciente ha fallecido antes de los cinco años; sino es así el SE no habrá estimado correctamente la supervivencia y consideraremos que ha fallado.

Consideramos que la validación del SEAPSCEL es correcta cuando su estimación sea lo más cercana a la realidad. No tenemos los resultados de otros SSEE en cuanto a pronóstico en cáncer de laringe para poder compararlos o marcarnos el objetivo de obtener un mejor resultado. Tampoco existen otros métodos de estimación pronóstica de este tipo. Por lo tanto hemos aceptado como buen resultado de validación obtener más de un 80% de coincidencia entre la supervivencia estimada por el SE y la real.

5.2.2. DISEÑO DEL ESTUDIO, POBLACIÓN Y ÁMBITO

Se realiza un estudio de cohorte clínica retrospectiva. Para ello se seleccionaron de la Base de Datos del Servicio de Otorrinolaringología (ORL) del Hospital Universitario Virgen de la Nieves (HUVN), todos los pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente con el diagnóstico de carcinoma de laringe o con el procedimiento de laringectomía parcial, total, microcirugía endolaríngea o laringoscopia directa para estudio o biopsia laríngea. Se seleccionaron los pacientes que se intervinieron entre Enero de 1999 y Diciembre de 2005.

5.2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con carcinoma epidermoide de laringe en cualquiera de sus variantes anatomopatológicas (según grado de diferenciación).
- Cualquier localización (supraglóticos, glóticos, subglóticos y transglóticos)
- Cualquier estadio tumoral según la clasificación TNM para cáncer de laringe (UICC/AJCC, 2002).

- Cualquier tratamiento ya sea quirúrgico o no.
- Pacientes con un seguimiento conocido posterior al alta hospitalaria de al menos 5 años después de su diagnóstico.
- Pacientes de cualquier edad y sexo.

5.2.4. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Los criterios de no inclusión fueron los siguientes:

- Paciente con diagnóstico anatomopatológico diferente al de carcinoma epidermoide o lesión preneoplásica.
- Pacientes tratados previamente de cáncer de laringe en otro centro.
- Pacientes con localización en faringe (seno piriforme).

5.2.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes sin seguimiento conocido posterior al alta.

5.3. RECOGIDA DE DATOS DE LA POBLACIÓN

De la Historia Clínica se recogieron los datos referentes a la filiación (edad y sexo), comorbilidad, localización del tumor (supraglótico, glótico, subglótico, transglótico), grado de diferenciación del carcinoma epidermoide, tratamiento, márgenes quirúrgicos y postoperatorio si cirugía del tumor primario, disección cervical y resultado de su estudio anatomopatológico, seguimiento posterior del paciente identificando si existe persistencia tumoral, recidiva local, regional o a distancia o segundos tumores primarios, recogiendo en última instancia el exitus si éste se produjo y la causa del mismo (tumoral o no).

El Archivo de Documentación Clínica del HUVN facilitó el acceso a la Historia Clínica de los pacientes del estudio, revisando los registros de cada paciente, a partir de los cuales se extrajo información referente a otras patologías que presentaba el paciente, según lo reflejado en las Historias Clínicas abiertas por otras especialidades o en informes de alta por ingresos previos a la fecha de la cirugía por cáncer de laringe, con la finalidad de recoger aquellos datos que estuvieran incompletos en la base de datos y la información necesaria para la realización del índice de Charlson. También ayudó a este propósito la base de datos de los pacientes atendidos en el Hospital a través del programa informático ESTACIÓN CLÍNICA.

5.3.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la mayoría de los casos se realizó una biopsia en quirófano mediante la realización de una microcirugía laríngea en suspensión según la técnica descrita por Kleinsasser. En algunos casos aislados la confirmación diagnóstica se obtuvo en el mismo momento de la cirugía del tumor laríngeo (de forma intraoperatoria).

Para evitar problemas de nomenclatura se utilizó de forma sistemática la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) “Tipos histológicos de tumores del tracto respiratorio superior y oído” en la segunda edición de 1991¹⁶⁷.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide en cualquiera de sus variantes (común, verrucoso, papilar, fusocelular y basaloide).

5.3.2. CLASIFICACIÓN pTNM

Los tumores fueron clasificados siguiendo la clasificación TNM patológica (pTNM) a partir de la descripción de la pieza quirúrgica (basados a su vez en el estudio de los cortes histopatológicos) y de acuerdo con los informes proporcionados por el Servicio de Anatomía Patológica del HUVN. Los pacientes que no habían sido tratados

quirúrgicamente se les aplicó la clasificación cTNM según la clínica y las técnicas de imagen.

5.3.3. VARIABLES EVALUADAS

Las variables que se han considerado en el estudio se muestran a continuación, pero no todas ellas se utilizaron para construir el SE.

1. Número de Historia Clínica

2. Edad:

<50 años

50-70 años

>70 años

3. Sexo

4. Tabaco

5. Alcohol

6. Índice de Charlson (IAM, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebro vascular, demencia, hemiplejía, enfermedad respiratoria crónica, conectivopatía, úlcera gastroduodenal, hepatopatía crónica, diabetes mellitus, tumor o neoplasia sólida, leucemia, linfoma, insuficiencia renal crónica y SIDA).

7. Localización tumoral (supraglótico, glótico, subglótico, transglótico)

8. Grado de diferenciación del carcinoma epidermoide (bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado)

9. Tratamiento quirúrgico del tumor (si o no)

10. Vaciamiento cervical:

-No vaciamiento

-No vaciamiento y no tratamiento quirúrgico del tumor primario

-VGCF uni o bilateral

-VGCR o VGCRM

11. Anatomía patológica del vaciamiento cervical:

-No adenopatías metastásicas

-<50% de adenopatías metastásicas

->50% de adenopatías metastásicas

-Extensión extracapsular

-Infiltración perivascular/perineural

12. Bordes de resección (positivo o negativos)

13. TNM:

-Categoría T (T1, T2, T3, T4)

-Categoría N (N0, N1, N2a, N2b, N2c, N3, Nx)

-Categoría M (M0, M1, Mx)

14. Estadio Tumoral
15. Postoperatorio del tumor primario
 - Bueno
 - Fístula salivar
 - Faringostoma
 - Infección de la herida quirúrgica/necrosis
 - Hemorragia
 - Linforragia
16. Evolución del paciente
 - Persistencia tumoral
 - Recidiva tumoral local
 - Recidiva tumoral regional (cervical)
 - Con tratamiento cervical previo
 - Sin tratamiento cervical previo
17. Fecha de la última cita ORL (última revisión)
18. Fecha de la última cita en otro Servicio (incluido Urgencias) hospitalario
19. Exitus
20. Fecha del exitus
21. Causa del exitus (tumoral (laringe / segundo tumor) o no tumoral)

No todas las variables que se han recogido de los pacientes del estudio se han considerado para la creación del SEAPSCEL, es decir, de todas las variables estudiadas se han seleccionado como rasgos del SE aquellos considerados de mayor relevancia para el pronóstico.

5.3.4. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Para la recogida de datos de nuestra población se creó una plantilla (Anexo 1).

5.3.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este estudio se garantiza la confidencialidad de los datos recogidos.

No se pudo solicitar un consentimiento informado previo a la realización del estudio puesto que este se ha realizado de forma retrospectiva.

5.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

5.4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se parte de una población inicial de 386 pacientes incluidos en las Base de Datos del Servicio de ORL del HUVN que habían sido intervenidos quirúrgicamente con el diagnóstico de carcinoma de laringe o con el procedimiento de laringectomía parcial, total o microcirugía endolaríngea o laringoscopia directa para biopsia o exploración entre Enero de 1999 y Diciembre de de 2005.

De estos 386 pacientes se seleccionaron al azar los 100 pacientes que presentaban un Número de Historia Clínica (NHC) más bajo y que cumplían los criterios de inclusión: diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide de laringe en cualquier localización (excepto carcinoma de seno piriforme), cualquier estadio tumoral según la clasificación TNM para cáncer de laringe (UICC/AJCC, 2002), cualquier tratamiento ya sea quirúrgico o no, con un seguimiento conocido posterior al alta hospitalaria de al menos 5 años después de su diagnóstico, de cualquier edad y sexo.

Ninguno de ellos fue sometido a cirugía o a tratamientos complementarios en otros centros.

A continuación, en la tabla 5.4a se muestran todos los datos de los pacientes que han formado parte de estudio. La descripción más detallada de la muestra se puede ver en el Anexo 2.

	EDAD	IC	DIFERENCIACIÓN	TTO QX PRIMARIO	MARGENES QX	TNM	LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO	TTO CERVICAL	TTO PREVIO	TTO POSTERIOR	VACIAMIENTO	AP VACIAMIENTO: METÁSTASIS	AP VACIAMIENTO: EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR	AP VACIAMIENTO: INFILTRACIÓN VASCULAR	POSTOP.	EVOLUCIÓN TUMORAL	RESULTADO: SUPERVIVENCIA
1	68	2. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N0M0	Glótico	NO	NO	SI	NO	*	*	*	Bueno	Buena	>5 años
2	62	0. NULA	Moderadamente	NO	*	T4N3M0	Supraglótico	NO	*	*	NO	*	*	*	*	Buena	NO
3	58	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N2AM0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	No	No	Bueno	Buena	> 5 años
4	67	4. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Glótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	No	No	Bueno	Buena	>5 años
5	69	0. NULA	Moderadamente	SI	POSITIVOS	T4N0M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	No	No	Bueno	Buena	>5 años
6	78	0.NULA	Moderadamente	NO	*	T1N0M0	Glótico	NO	*	*	NO	*	*	*	*	Buena	>5 años
7	72	3. MODERADA	Moderadamente	NO	*	T2N3M0	Supraglótico	SI	*	*	RADICAL	SI (<50%)	si	no	*	Buena	NO
8	78	2. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N2M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Hemorragia	Buena	NO
9	74	0. NULA	Bien	NO	*	T1N0M0	Supraglótico	NO	NO	SI	NO	*	*	*	*	Buena	> 5 años
10	56	2. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Glótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	NO	NO	Hemorragia Faringostoma	Buena	>5 años
11	67	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5 años
12	86	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N2BM0	Subglótico	SI	NO	NO	RADICAL	SI (>50%)	SI	NO	Bueno	SEGUNDO PRIMARIO	NO
13	74	1. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Transglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	Buena	NO
14	65	1. LEVE	Pobremente	SI	NEGATIVOS	T3N1M0	Supraglótico	SI	NO	SI	RADICAL	SI (<50%)	SI	NO	Bueno	Buena	NO
15	70	3. MODERADA	Bien	SI	POSITIVOS	T3N0M0	Glótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	Buena	>5 años
16	59	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N2M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	SI	No	Bueno	SEGUNDO PRIMARIO	NO
17	62	5. GRAVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Glótico	SI	NO	No	FUNCIONAL	0	No	NO	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5 años
18	58	2. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N1M0	Glótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	No	No	Bueno	RECIDIVA REGIONAL	NO
19	55	1. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5 años
20	63	3. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N0M0	Supraglótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	No	No	Hemorragia	Buena	>5 años
21	74	4. MODERADA	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	Buena	>5 años
22	68	3. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N2M0	Supraglótico	SI	SI	SI	FUNCIONAL	SI (>50%)	No	NO	Bueno	RECIDIVA REGIONAL	NO
23	60	0. NULA	Moderadamente	SI	POSITIVOS	T4N2BM0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Faringostoma	RECIDIVA LOCAL	> 5 años
24	49	0. NULA	Moderadamente	NO	*	T2N0M0	Supraglótico	NO	*	*	NO	*	*	*	*	NO	>5 años
25	68	2. LEVE	Bien	SI	POSITIVOS	T1N0M0	Glótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5 años
26	66	2. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Supraglótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	NO	>5 años

27	55	1. LEVE	Pobremente	NO	*	T3N3M0	Supraglótico	NO	*	*	NO	*	*	*	NO	NO	
28	70	3. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T4N1M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	SI	NO	Bueno	METÁSTASIS A DISTANCIA	NO
29	58	1. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T2N0M0	Glótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	No	No	Bueno	NO	>5 años
30	75	3. MODERADA	Pobremente	SI	NEGATIVOS	T4N3M0	Glótico	SI	NO	SI	RADICAL	SI (<50%)	No	NO	Bueno	NO	NO
31	49	0. NULA	Moderadamente	NO	*	T4N0M0	Supraglótico	NO	*	*	NO	*	*	*	NO	NO	>5 años
32	50	0. NULA	Moderadamente	SI	POSITIVOS	T3N2M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Bueno	NO	>5 años
33	74	2. LEVE	Moderadamente	NO	*	T1N0M0	Glótico	NO	*	*	NO	*	*	*	NO	NO	>5 años
34	63	1. LEVE	Moderadamente			T2N0M0	Glótico	NO	No	SI	NO	*	*	*	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5 años
35	58	2. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Supraglótico	NO	NO	NO	FUNCIONAL	0	No	No	Bueno	METÁSTASIS A DISTANCIA	NO
36	61	2. LEVE	Bien	NO	*	T3N2BM0	Supraglótico	NO	*	*	NO	*	*	*	NO	NO	NO
37	69	2. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	NO	>5 años
38	72	3. MODERADA	Moderadamente	NO	*	T3N2BM0	Supraglótico	NO	*	*	NO	*	*	*	NO	NO	NO
39	67	0. NULA	Moderadamente	SI	POSITIVOS	T2N1M0	Glótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Bueno	RECIDIVA LOCAL	NO
40	55	0. NULA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Glótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	NO	>5 años
41	79	3. MODERADA	Pobremente	SI	NEGATIVOS	T2N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	RECIDIVA LOCAL	> 5 años
42	43	0. NULA	Pobremente	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	Buena	>5 años
43	47	0. NULA	Moderadamente	NO	*	T2N0M0	Supraglótico	NO	*	*	NO	*	*	*	NO	Buena	>5 años
44	73	4. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T4N0M0	Supraglótico	NO	NO	SI	NO	*	*	*	Fístula	Buena	>5años
45	61	3. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T4N0M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	*	*	Hemorragia Faringostoma	Buena	NO
46	65	3. MODERADA	Pobremente	SI	NEGATIVOS	T2N3M0	Supraglótico	SI	SI	SI	RADICAL	SI (<50%)	NO	NO	Bueno	METASTASIS A DISTANCIA	NO
47	79	2. LEVE	Bien	SI	POSITIVOS	T3N0M0	Glótico	NO	NO	SI	NO	*	*	*	Faringostoma	Buena	NO
48	40	0. NULA	Bien	SI	NEGATIVOS	T4N0M0	Glótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Faringostoma	NO	>5 años
49	69	1. LEVE	Bien	SI	POSITIVOS	T4N0M0	Glótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	RECIDIVA REGIONAL	NO
50	58	5. GRAVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T4N3N0	Transglótico	SI	NO	SI	RADICAL	SI (<50%)	SI	NO	Fístula	Buena	NO
51	64	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5años
52	74	0. NULA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Glótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	NO	NO	Hemorragia	Buena	>5 años
53	67	3. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Glótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	Buena	>5 años
54	76	1. LEVE	Pobremente	SI	NEGATIVOS	T2N2BM0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	SI	NO	Bueno	Buena	NO

55	62	4. MODERADA	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	Buena	>5 años
56	64	2. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5 años
57	58	2. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	Buena	> 5 años
58	55	2. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N1M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Bueno	Buena	>5 años
59	77	2. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	Buena	>5 años
60	56	0. NULA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N2M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Bueno	RECIDIVA LOCAL	NO
61	52	0. NULA	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	Buena	>5 años
62	56	0. NULA	Pobremente	SI	POSITIVOS	T4N1M0	Glótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Bueno	Buena	>5 años
63	69	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N2CM0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	SI	NO	Bueno	SEGUNDO PRIMARIO	>5 años
64	70	1. LEVE	Moderadamente	NO	*	T1N0M0	Glótico	NO	*	*	NO	*	*	*	*	RECIDIVA LOCAL	>5 años
65	68	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N1M0	Glótico	NO	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Fistula	Buena	NO
66	79	0. NULA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N3M0	Supraglótico	SI	SI	SI	RADICAL	SI (>50 %)	NO	NO	Bueno	Buena	NO
67	79	2. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	Buena	>5 años
68	82	1. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T3N2M0	Glótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Bueno	SEGUNDO PRIMARIO	NO
69	62	3. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N0M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Necrosis	Buena	>5 años
70	67	1. LEVE	Pobremente	SI	POSITIVOS	T4N0M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	Buena	> 5 años
71	72	3. MODERADA	Bien	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Glótico	NO	NO	NO	FUNCIONAL	0	NO	NO	Fístula	Buena	>5 años
72	62	0. NULA	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Hemorragia	Buena	>5 años
73	62	3. MODERADA	Moderadamente	NO	*	T4N1M0	Transglótico	NO	*	*	NO	*	*	*	*	Buena	NO
74	67	0. NULA	Bien	SI	NEGATIVOS	T2N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	Buena	>5 años
75	82	2. LEVE	Moderadamente	si	NEGATIVOS	T2N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	Buena	>5 años
76	74	1. LEVE	Pobremente	SI	NEGATIVOS	T4N2M0	Supraglótico	SI	SI	NO	RADICAL	SI (>50%)	SI	NO	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5 años
77	61	3. MODERADA	Pobremente	SI	NEGATIVOS	T1N3M0	Supraglótico	SI	NO	SI	RADICAL	SI (<50%)	NO	NO	Bueno	METÁSTASIS A DISTANCIA	NO
78	59	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N2M0	Glótico	SI	NO	SI	RADICAL	SI(<50%)	NO	NO	Bueno	METÁSTASIS A DISTANCIA	NO
79	68	0. NULA	Moderadamente	NO	*	T2N2M0	Supraglótico	SI	*	*	RADICAL	SI (>50 %)	NO	NO	*	Buena	>5 años
80	59	0. NULA	Pobremente	SI	NEGATIVOS	T3N2BM0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	SI	NO	Bueno	Buena	>5 años
81	65	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N0M0	Supraglótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	Buena	>5 años
82	70	0. NULA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N2BM0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Faringostoma	Buena	>5 años

83	75	0. NULA	Bien	NO	*	T1N0M0	Glótico	NO	*	*	NO	*	*	*	Buena	>5años	
84	52	1. LEVE	Pobrememente	SI	NEGATIVOS	T2N2BM0	Glótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Buena	SEGUNDO PRIMARIO	NO
85	44	0. NULA	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Buena	Buena	>5 años
86	63	1. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T2N2CM0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Buena	Buena	>5 años
87	58	2. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T4N0M0	Transglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Buena	Buena	>5 años
88	68	2. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T3N1M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Buena	Buena	>5 años
89	68	1. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Buena	Buena	>5 años
90	64	3. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T4N1M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	NO	NO	Buena	METÁSTASIS A DISTANCIA	NO
91	60	0. NULA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T4N0M0	Supraglótico	SI	NO	SI	FUNCIONAL	0	NO	NO	Fístula	Buena	NO
92	48	0. NULA	Bien	SI	POSITIVOS	T2N0M0	Supraglótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5 años
93	72	1. LEVE	Moderadamente	NO	*	T3N3M0	Supraglótico	SI	*	*	FUNCIONAL	SI (<50%)	No	NO	*	Buena	> 5 años
94	73	1. LEVE	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N2CM0	Supraglótico	NO	NO	SI	FUNCIONAL	SI (<50%)	SI	NO	Faringostoma	RECIDIVA REGIONAL METASTASIS A DISTANCIA	NO
95	62	0. NULA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T2N0M0	Glótico	SI	NO	SI	NO	*	NO	NO	Bueno	RECIDIVA REGIONAL	>5 años
96	74	3. MODERADA	Moderadamente	SI	NEGATIVOS	T3N0M0	Glótico	SI	NO	NO	FUNCIONAL	0	NO	NO	Bueno	Buena	>5 años
97	52	2. LEVE	Moderadamente	NO	*	T4N2M0	Glótico	NO	*	*	NO	*	*	*	*	Buena	>5 años
98	74	0. NULA	Moderadamente	NO	*	T1N0M0	Glótico	NO	*	*	NO	*	*	*	*	RECIDIVA LOCAL	>5 años
99	51	0. NULA	Bien	SI	POSITIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Bueno	RECIDIVA LOCAL	>5 años
100	54	1. LEVE	Bien	SI	NEGATIVOS	T1N0M0	Glótico	NO	NO	NO	NO	*	*	*	Hemorragia	Buena	>5 años

Tabla 5.4a. Tabla de pacientes con carcinoma epidermoide de laringe incluidos en el estudio (N=1)

5.5. CONSTRUCCIÓN DE LOS MODELOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

De cara a abordar la solución del problema de prognosis con clasificadores hemos seleccionado las dos técnicas indicadas en la sección 1.9.2. Concretamente un perceptron multicapa y una máquina de soporte vectorial. La estructura externa de ambos clasificadores viene definida por el problema de clasificación a abordar: tantas entradas como rasgos y una sola salida, pues consideramos sólo dos clases, que se corresponden a si el paciente sobrevive después de cinco años o no

La estructura interna de los modelos se hace siguiendo el procedimiento habitual para cada tipo. En particular, para definir la topología de la red o el tipo de kernel de las SVM se realizó un estudio experimental previo con el que fijar los parámetros estructurales. Además se realizó un proceso previo de preprocesamiento de los datos, una de cuyas etapas fundamentales fue la selección de características. También se aplicaron filtros de alisado y ajuste de datos desconocidos.

El número de características finalmente usado fue de 13, lo que supone una reducción sustancial con respecto al conjunto inicial y que redundó en una mejora de la eficacia del aprendizaje.

A. Red Neuronal:

Empleamos un perceptron multicapa con una única capa oculta formada por nueve unidades. El algoritmo de entrenamiento es Retropropagación de errores con desvanecimiento de pesos (Backpropagation with weight decay).

B. SVM:

Usamos una C-SVM con Kernel Gaussiano y parámetros $C=4$ y $\sigma=0,032$.

Metodología experimental

Debido al reducido tamaño del conjunto de datos (sólo 100 muestras) es necesario aplicar validación cruzada para obtener resultados significativos. Se realizó un estudio experimental de validación cruzada con factor 5.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. RESULTADOS DEL SEAPSCEL

De los 100 casos que se han estudiado a través de SE y que nos han servido para confirmar el buen funcionamiento del SE, hemos obtenido un 87% de aciertos, es decir, la supervivencia real de los pacientes ha coincidido con la estimada por el SE en un 87% de los casos.

Una vez que se han introducido los pacientes en el SE se obtiene un resultado con respecto a la supervivencia. Este resultado viene expresado por el SEAPSCEL de forma porcentual y en intervalos de probabilidad de supervivencia ≥ 5 años: $>90\%$, 71-90%, 51-70%, 31-50%, 10-30% y $<10\%$.

De los 100 pacientes, el SEAPSCEL ha estimado una supervivencia ≥ 5 años $>90\%$ en 48 pacientes que coincide con la supervivencia real en 46 de ellos, es decir se dan 2 errores (4,2%) de estimación del SE (95,8% de acierto), 71-90% en 3 pacientes con ningún error (0%) del SE (100% de acierto), 51-70% en 9 pacientes con un solo error (11,1%) del SE (88,9% de acierto), 31-50% en 7 pacientes con 2 errores (28,6%) del SE (71,4% de acierto), 10-30% en 15 pacientes con 4 errores (26,7%) del SE (73,3% de acierto) y $<10\%$ en 18 pacientes con 4 errores (22,2%) del SE (77,7% de acierto).

En la figura 6.1a y 6.1b se muestran estos resultados.

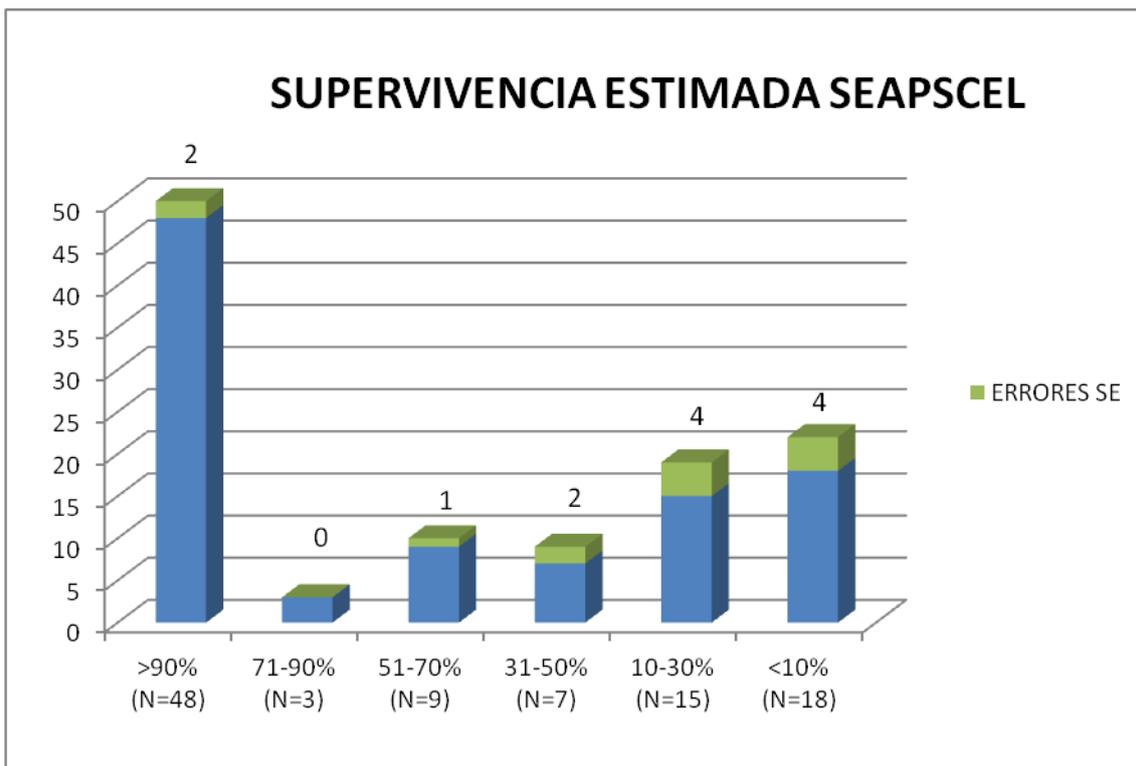


Figura 6.1a. Resultados de la supervivencia (intervalos) estimada por el SEAPSCEL y sus errores (N=100)

Si el paciente presenta una supervivencia real igual o superior a cinco años y el SE estima una probabilidad de supervivencia $\geq 51\%$ (correspondería al intervalo entre el 51-70% o a cualquier intervalo superior) consideramos que el SE ha estimado de forma correcta la supervivencia (acierto). Y si presenta una supervivencia real igual o inferior a cinco años y el SE estima una probabilidad de supervivencia $< 51\%$ (correspondería al intervalo entre el 50-31% o a cualquier intervalo inferior), consideramos que es igualmente un acierto, de lo contrario serán considerados como errores de estimación del SE.

6.1.1. VALORACIÓN DE LOS ERRORES DEL SEAPSCEL

De los 100 pacientes del estudio, el SEAPSCEL no ha estimado correctamente la supervivencia de 13 pacientes.

A continuación se muestra una tabla con las características de estos pacientes.

	SEXO	EDAD	IC	GRADO DIFERENCIACIÓN	TTO QX	BORDES	TTO PREVIO	TTO POSTERIOR	POSTOP.	LOCALIZACIÓN	TNM	TTO CERVICAL	AP VACIAMIENTO	EVOLUCIÓN	EXITUS	SUPERVIVENCIA REAL	SUPERVIVENCIA SE
1	H	74	Leve	Bien	Si	Negativos	No	Si	Bueno	Transglótico	T3N0M0	VGCF	No metástasis	Buena	Insuficiencia Respiratoria	4 años	>90%
2	H	60	Nula	Moderado	Si	Positivos	No	Si	Faringostoma	Supraglótico	T4N2bM0	VGCF	Unilateral<50%	Recidiva local	*	>5 años	<10%
3	H	50	Nula	Moderado	Si	Positivos	No	Si	Bueno	Supraglótico	T3N2M0	VGCF	Unilateral<50%	Buena	*	>5 años	31-50%
4	H	56	Nula	Pobre	Si	Positivos	No	Si	Bueno	Glótico	T4N1M0	VGCF	Unilateral<50%	Buena	*	>5 años	31-50%
5	H	59	Leve	Moderado	Si	Negativos	No	Si	Bueno	Supraglótico	T3N2cM0	VGCF	Bilateral<50%	2ºprimario	*	>5 años	10-30%
6	H	62	Mod	Moderado	No	*	*	*	*	Transglótico	T4N1M0	No	*	Buena	Oncológica	1 año	51-70%
7	H	74	Leve	Pobre	Si	Negativos	Si	No	Bueno	Supraglótico	T4N2M0	VGCR	Bilateral>50%	Recidiva local	*	>5 años	<10%
8	H	68	Nula	Moderado	No	*	*	*	*	Supraglótico	T2N2M0	VGCR	Unilateral>50%	Buena	*	>5 años	10-30%
9	H	59	Nula	Pobre	Si	Negativos	No	Si	Bueno	Supraglótico	T3N2bM0	VGCF	Unilateral<50% (extracapsular)	Buena	*	>5 años	10-30%
10	H	50	Nula	Moderado	Si	Negativos	No	Si	Faringostoma	Supraglótico	T3N2bM0	VGCF	Unilateral<50%	Buena	*	>5 años	<10%
11	H	63	Leve	Bien	Si	Negativos	No	Si	Bueno	Supraglótico	T2N2cM0	VGCF	Bilateral<50%	Buena	*	>5 años	<10%
12	H	60	Nula	Moderado	Si	Negativos	No	Si	Fístula	Supraglótico	T4N0M0	VGCF	No metástasis	Buena	SI ¿?	16 meses	>90%
13	H	52	Leve	Moderado	No	*	*	*	*	Glótico	T4N2M0	No	*	Buena	*	>5 años	10-30%

Tabla 6.1b. Tabla de los pacientes cuya supervivencia no ha sido estimada correctamente por el SEAPSCEL (N=13)

6.1.1.1. EDAD Y SEXO

Todos los pacientes cuya supervivencia no ha sido estimada correctamente son hombres, con una edad media de 60,5 años y un mínimo de edad de 50 años y un máximo de 74 años.

6.1.1.2. COMORBILIDAD

Con respecto a la comorbilidad, 7 pacientes no presentan comorbilidad asociada (53,8%), 5 una comorbilidad leve (38,5%), 1 una comorbilidad moderada (7,7%) y ninguno una comorbilidad grave (0%).

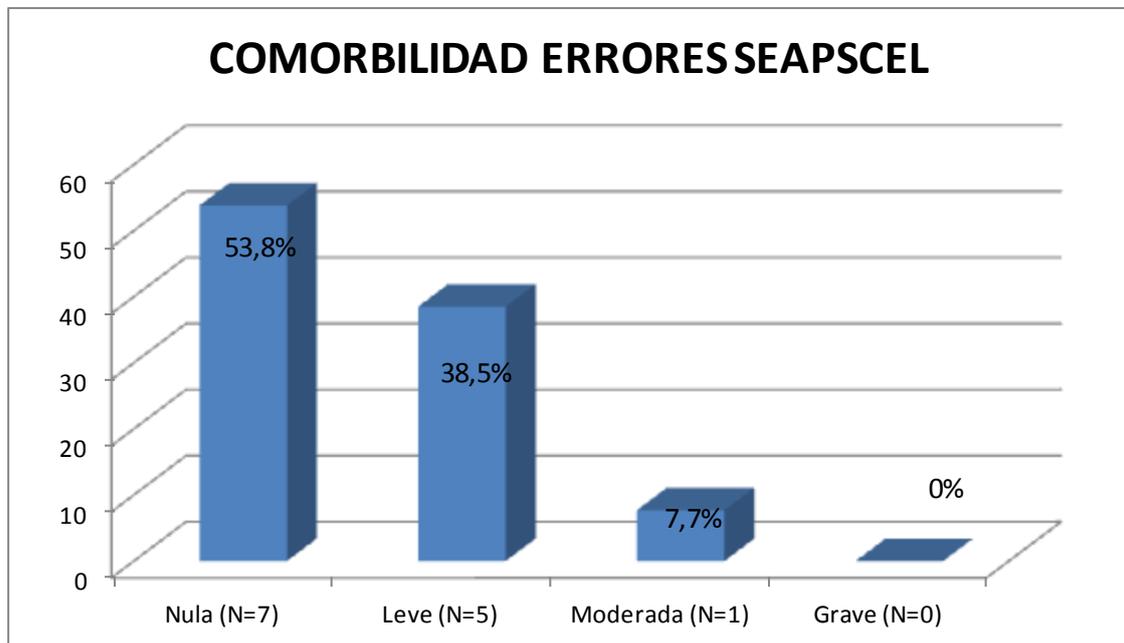


Figura 6.1c. Distribución porcentual de la comorbilidad de los errores del SEAPSCEL (N=13)

6.1.1.3. GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

El grado de diferenciación tumoral de los CEL es bien diferenciado en 2 casos (15,4%), moderadamente diferenciado en 8 casos (61,5%) y pobremente diferenciado en 3 casos (23,1%).

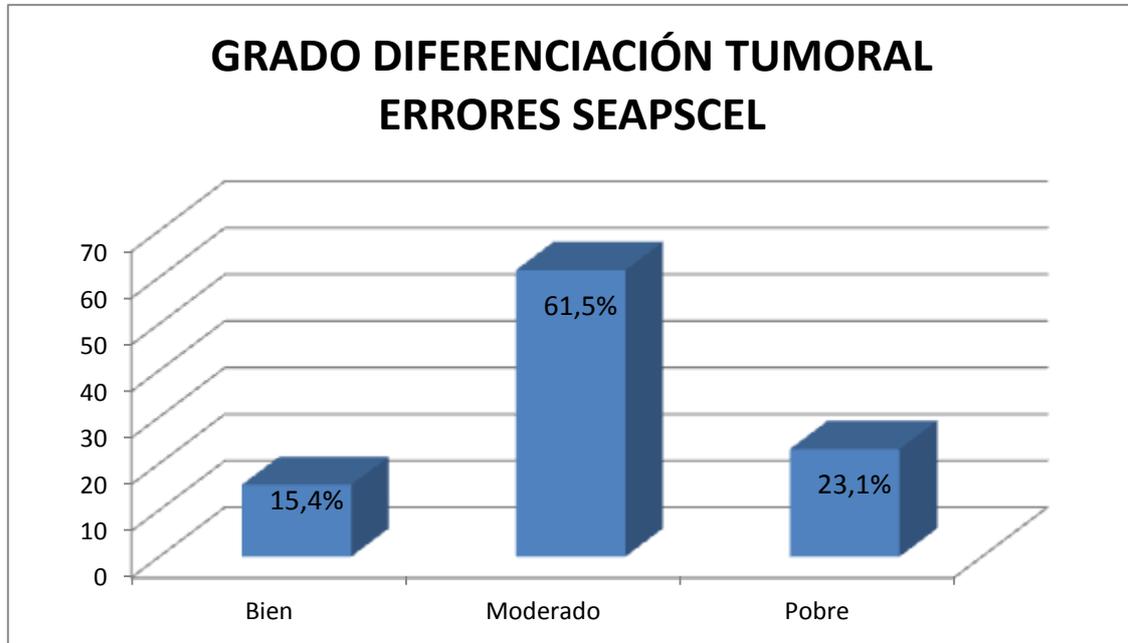


Figura 6.1d. Distribución porcentual del grado de diferenciación tumoral de los errores del SEAPSCEL (N=13)

6.1.1.4. TRATAMIENTO

Han sido sometidos a tratamiento quirúrgico del tumor primario 10 pacientes (76,9%), y 3 no han sido tratados quirúrgicamente (23,1%).

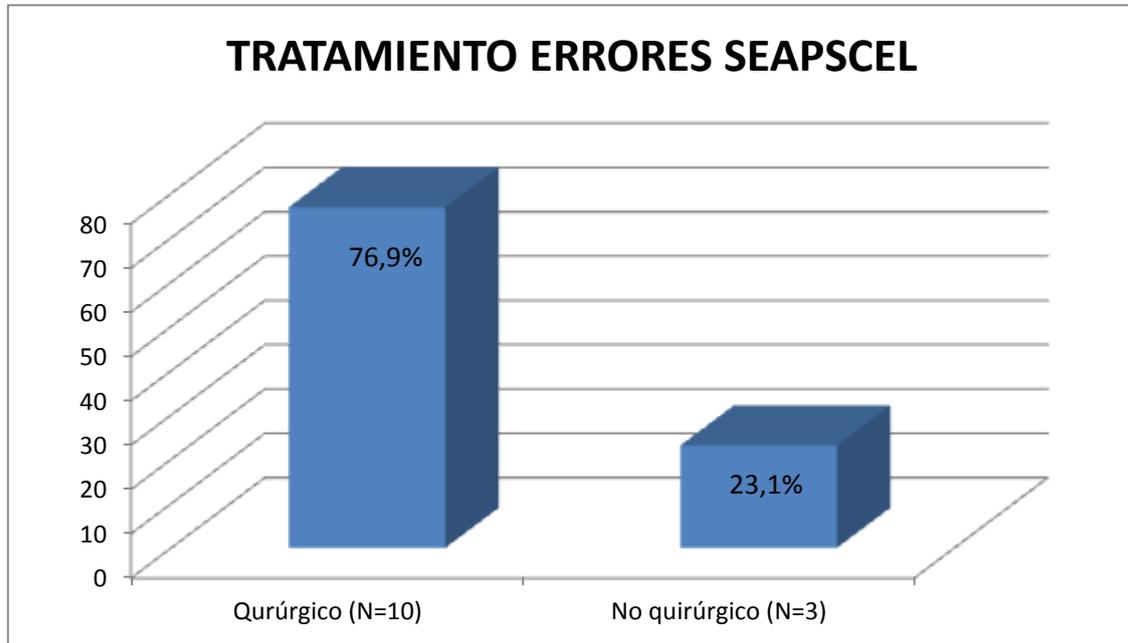


Figura 6.1e. Distribución porcentual del tratamiento de los errores del SEAPSCEL (N=13)

6.1.1.5. MÁRGENES QUIRÚRGICOS

De las cirugías llevadas a cabo 7 presentan márgenes quirúrgicos negativos (70%) y 3 positivos (30%).

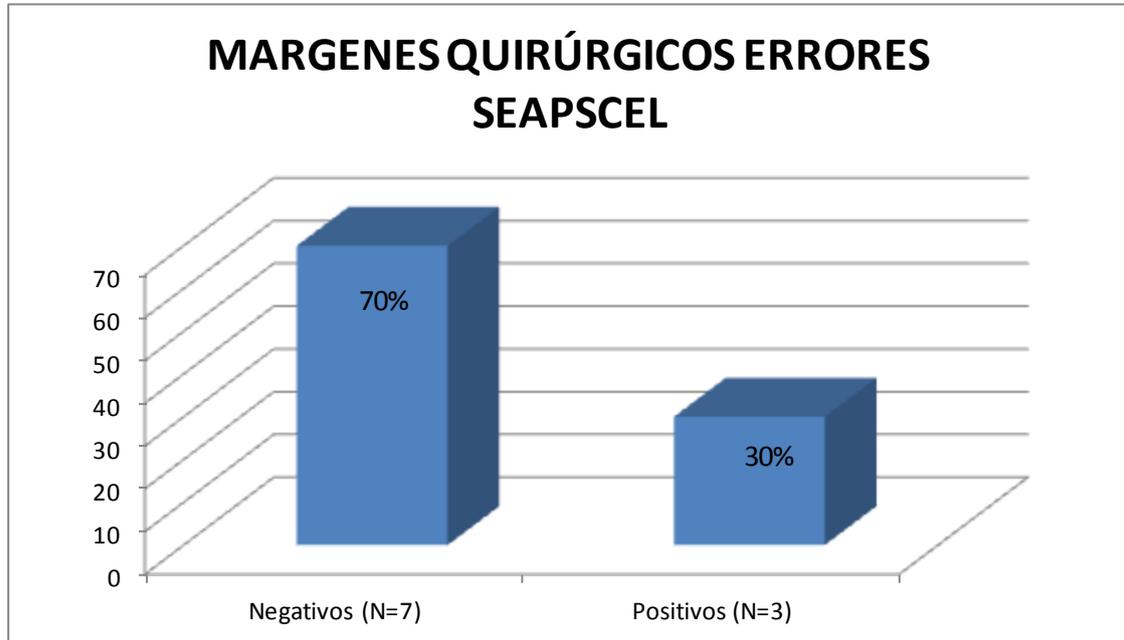


Figura 6.1f. Distribución porcentual de los márgenes quirúrgicos de los errores del SEAPSCEL que han sido tratados quirúrgicamente (N=10)

6.1.1.6. TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO A LA CIRUGÍA

De los 10 pacientes intervenidos quirúrgicamente, sólo un paciente (1%) había sido sometido a un tratamiento previo (QT y/o RT) a la cirugía y 9 (90%) habían recibido tratamiento posterior (QT y/o RT) a la cirugía. Ningún paciente había recibido tratamiento previo y posterior a la cirugía.

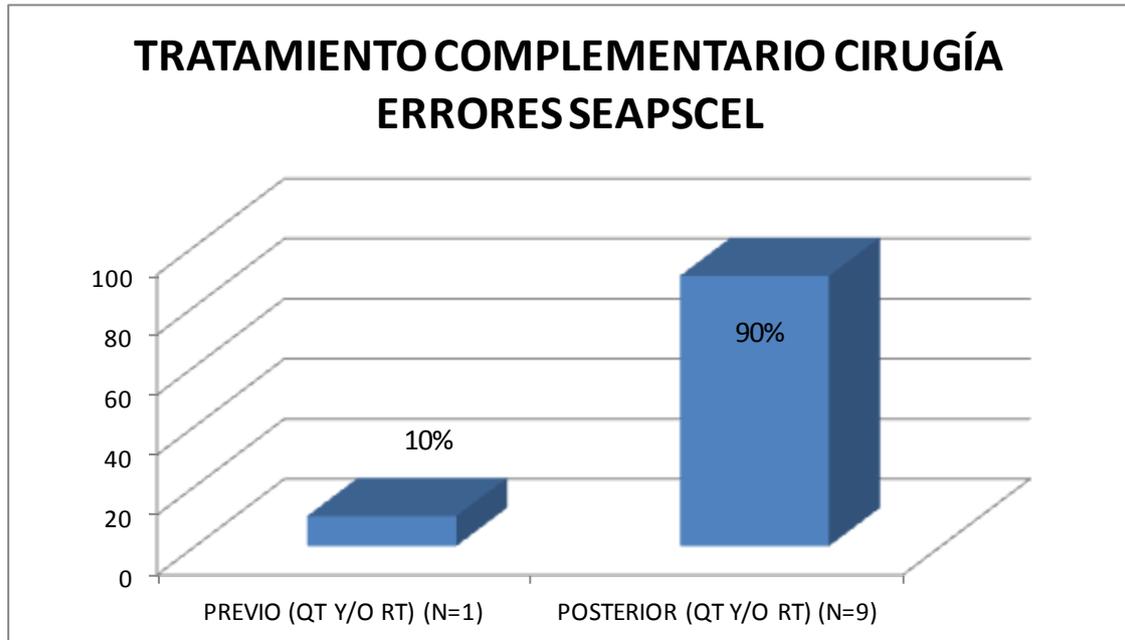


Figura 6.1a. Distribución porcentual del tratamiento (QT y/o RT) previo o posterior a la cirugía de los errores del SEAPSCCEL (N=10)

6.1.1.7. LOCALIZACIÓN TUMORAL

La localización del tumor primario más frecuente es supraglótica con un total de 9 pacientes (69,2%), 2 pacientes glóticos (15,4%), 2 transglóticos (15,4%) y ninguno subglótico (0%).

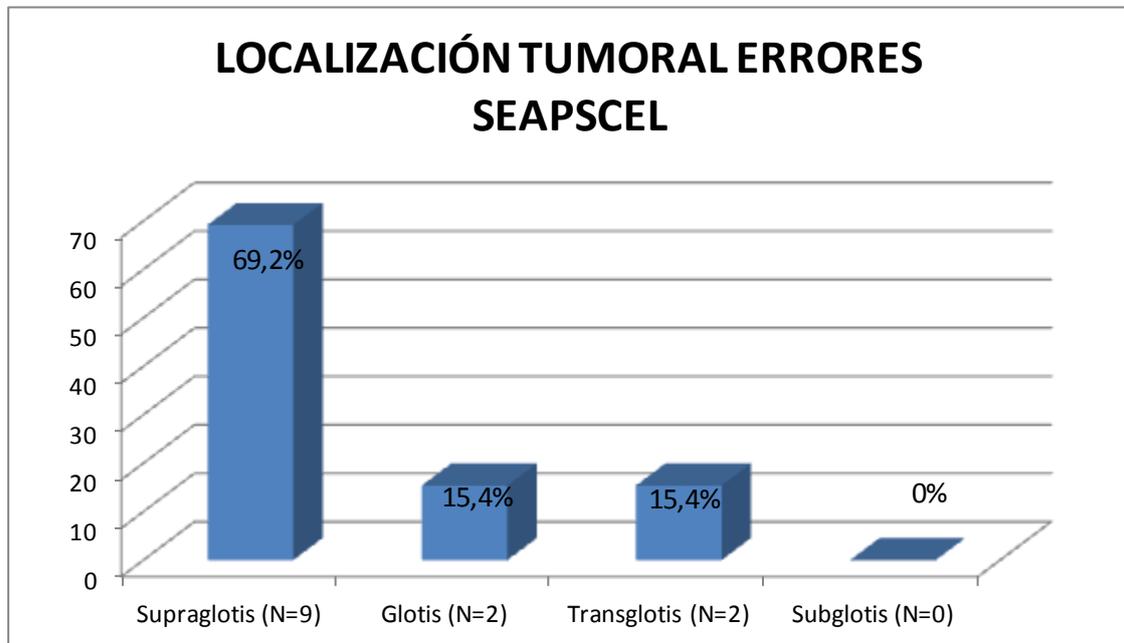


Figura 6.1h. Distribución porcentual de la localización tumoral en los errores del SEAPSCEL (N=13)

6.1.1.8. TAMAÑO TUMORAL (T)

En la estadificación TNM, en relación al T, hay 2 pacientes T2 (15,4%), 5 pacientes T3 (38,5%), 6 pacientes T4 (46,1%) y ningún paciente T1 (0%).

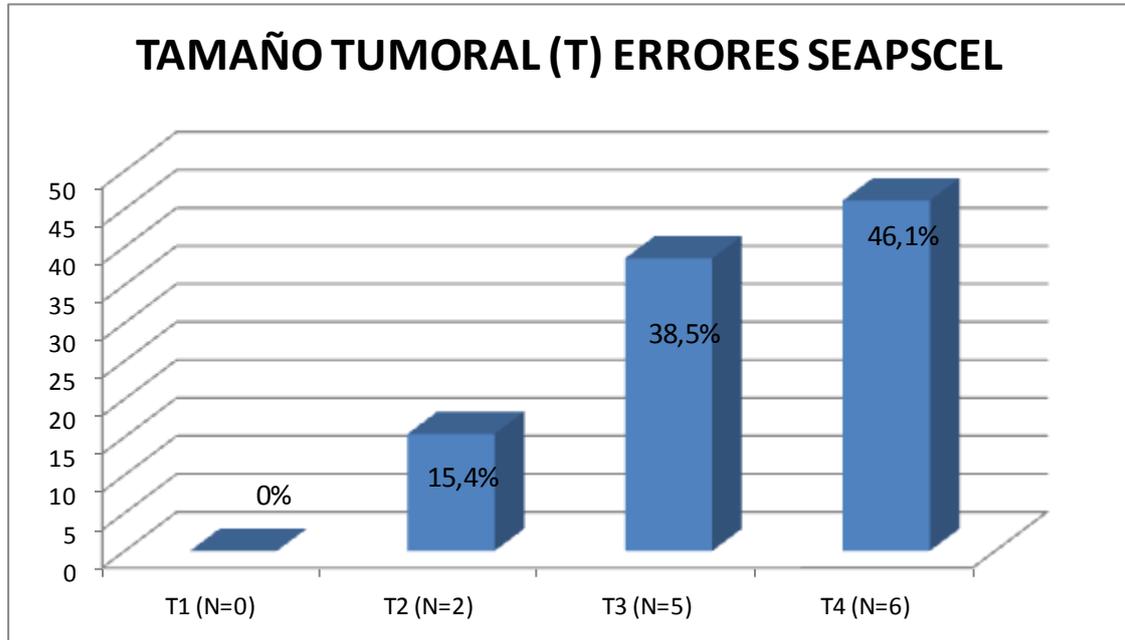


Figura 6.1i. Distribución porcentual del tamaño tumoral (T) de los errores del SEAPSCEL (N=13)

6.1.1.9. METÁSTASIS GANGLIONARES CERVICALES (N)

Con respecto al N, hay 2 pacientes N0 (15,4%), 2 pacientes N1 (15,4%), 4 pacientes N2a (30,8%), 3 pacientes N2b (23%), 2 pacientes N2c (15,4%) y ningún paciente N3. Ningún paciente presenta metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

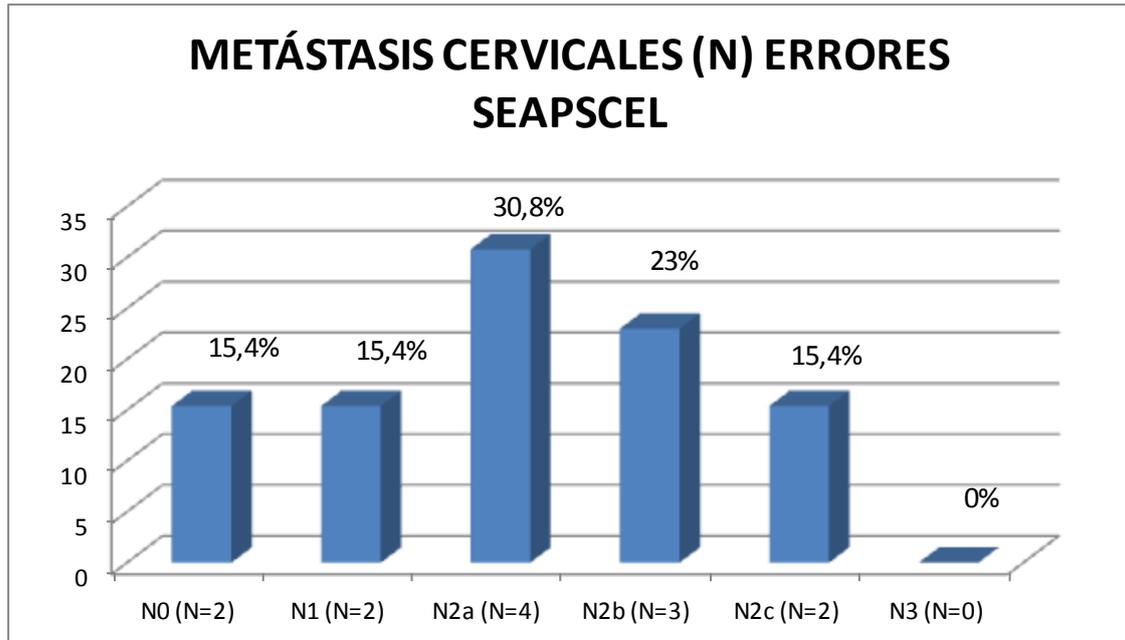


Figura 6.1j. Distribución porcentual de las metástasis cervicales (N) de los errores del SEAPSCCEL (N=13)

6.1.1.10. TRATAMIENTO CERVICAL

Tratamiento quirúrgico cervical ganglionar se realizó en 11 pacientes (84,6%), no llevándose a cabo en 2 pacientes (15,4%).

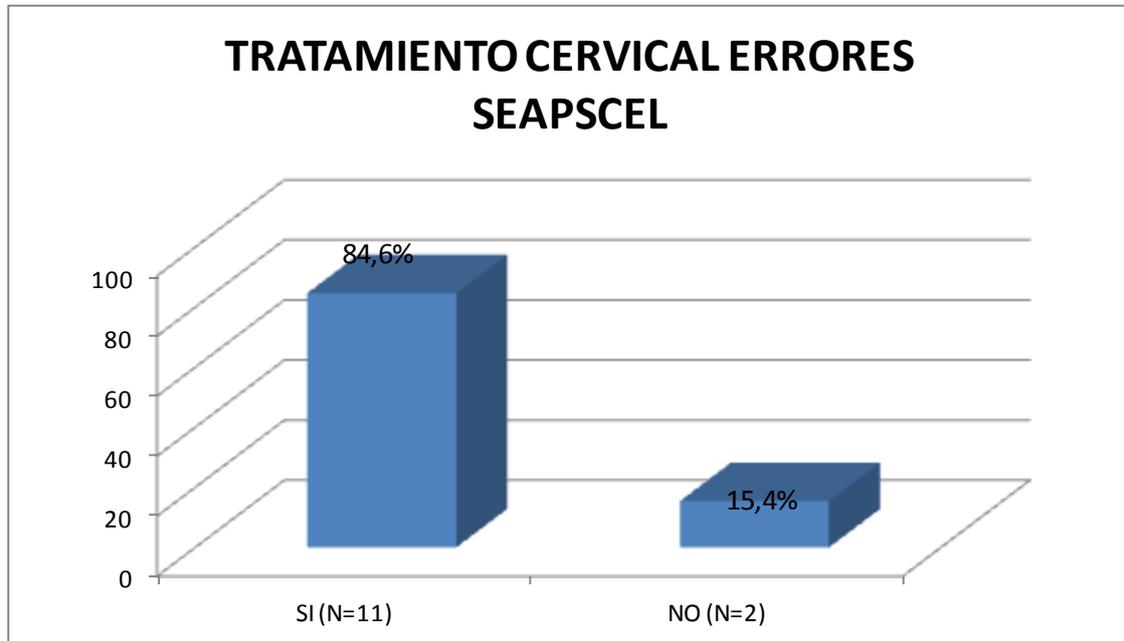


Figura 6.1k. Distribución porcentual del tratamiento cervical ganglionar de los errores del SEAPSCEL (N=13)

6.1.1.11. TIPO DE TRATAMIENTO CERVICAL

De los vaciamentos realizados, 9 fueron funcionales (81,8%) y 2 radicales (18,2%).

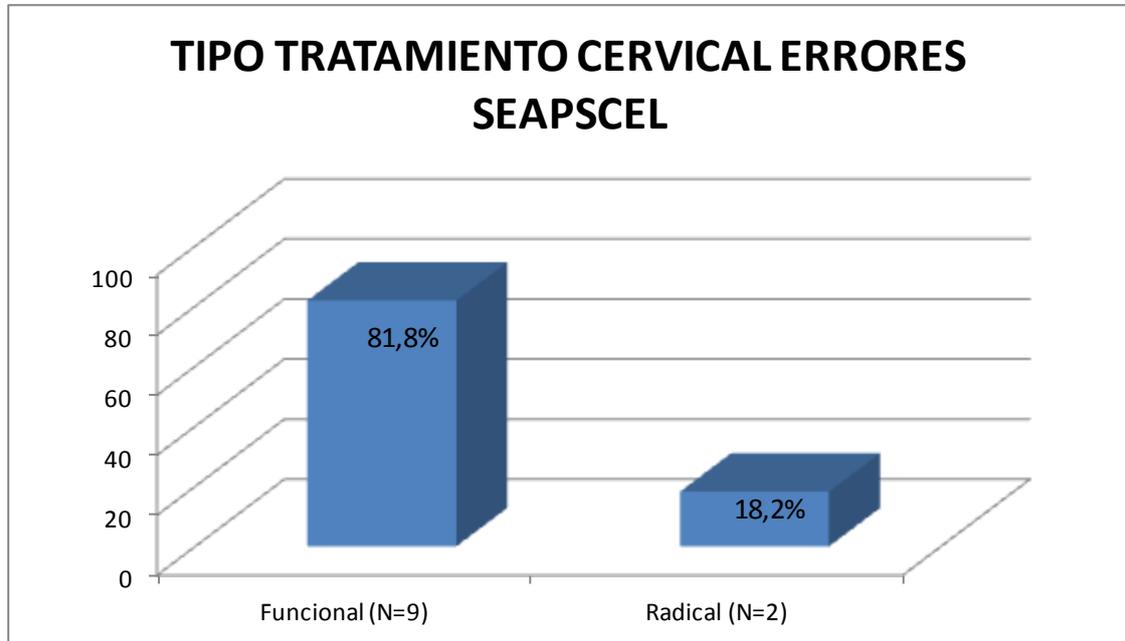


Figura 6.11. Distribución porcentual de los tipos de tratamiento cervical ganglionar de los errores del SEAPSCEL (N=11)

6.1.1.12. ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL VACIAMIENTO GANGLIONAR CERVICAL

En la anatomía patológica 2 no presentaban metástasis cervicales (18,2%), 5 metástasis unilaterales en <50% (45,4%), 1 metástasis unilaterales en >50% (9,1%), 2 metástasis bilateral en <50% (18,2%) y 1 bilateral en >50% (9,1%). Sólo hay un caso de extensión extracapsular.

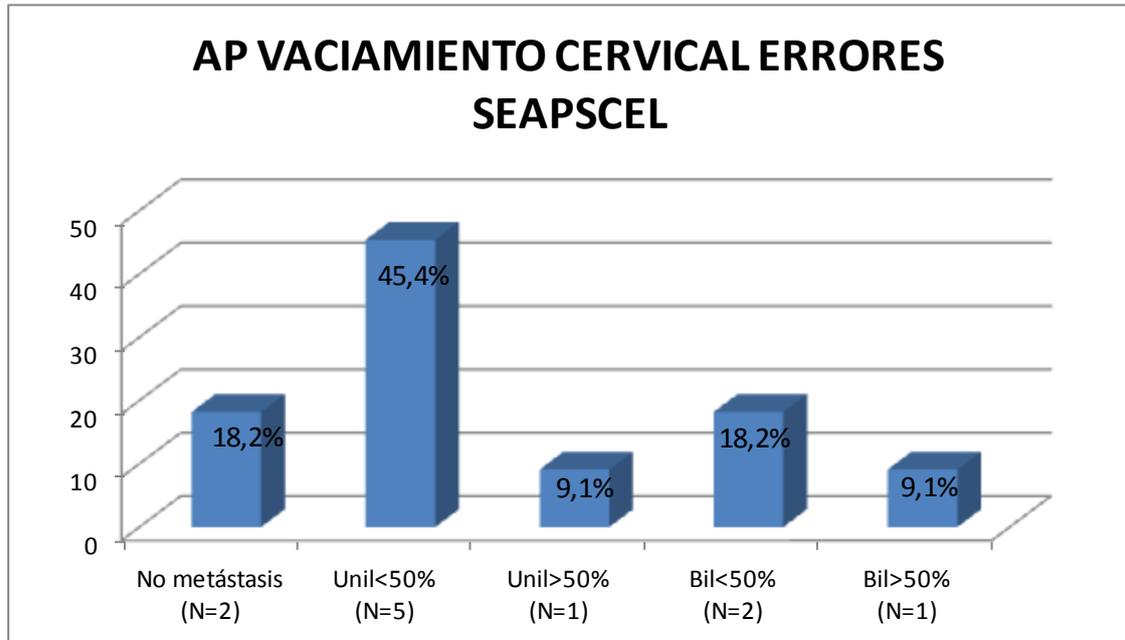


Figura 6.1m. Distribución porcentual de la anatomía patológica del vaciamiento cervical de los errores del SEAPSCEL (N=13)

6.1.1.13. POSTOPERATORIO

El postoperatorio ha sido bueno en 7 (70%) de los 10 pacientes intervenidos de su tumor primario, nos encontramos con 2 faringostomas (20%) y una fístula (10%).

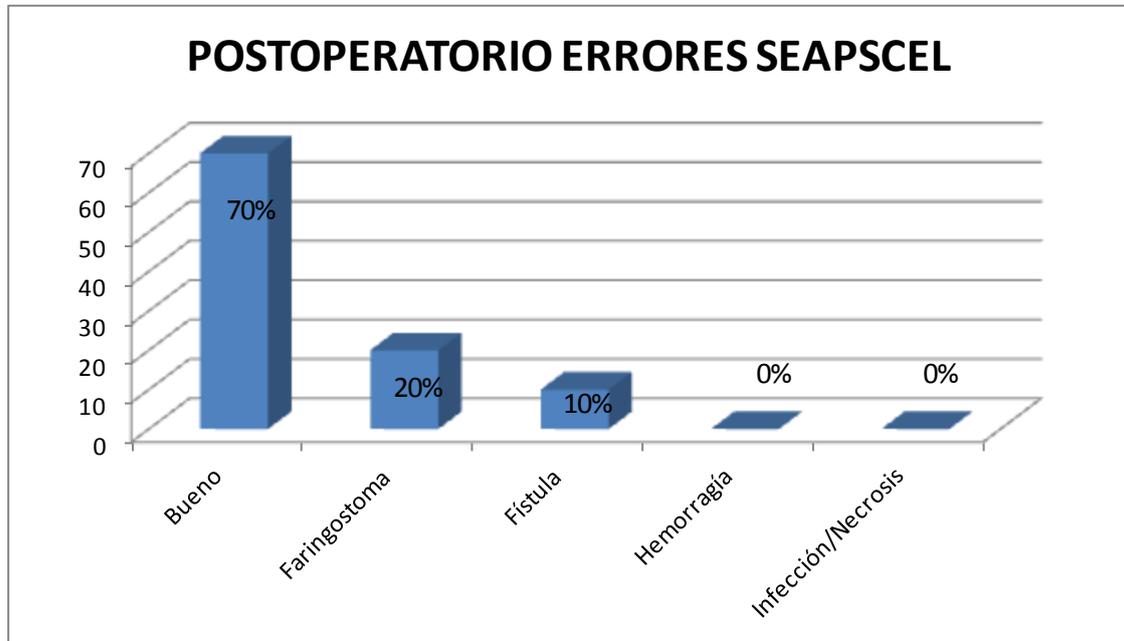


Figura 6.1n. Distribución porcentual del postoperatorio de los errores del SEAPSCEL (N=10)

6.1.1.14. EVOLUCIÓN TUMORAL

La evolución ha sido buena en 10 pacientes (76,9%), 2 han tenido una recidiva local (15,4%) y 1 un segundo primario (7,7%), no hay persistencias tumorales, recidivas regionales ni metástasis a distancia.

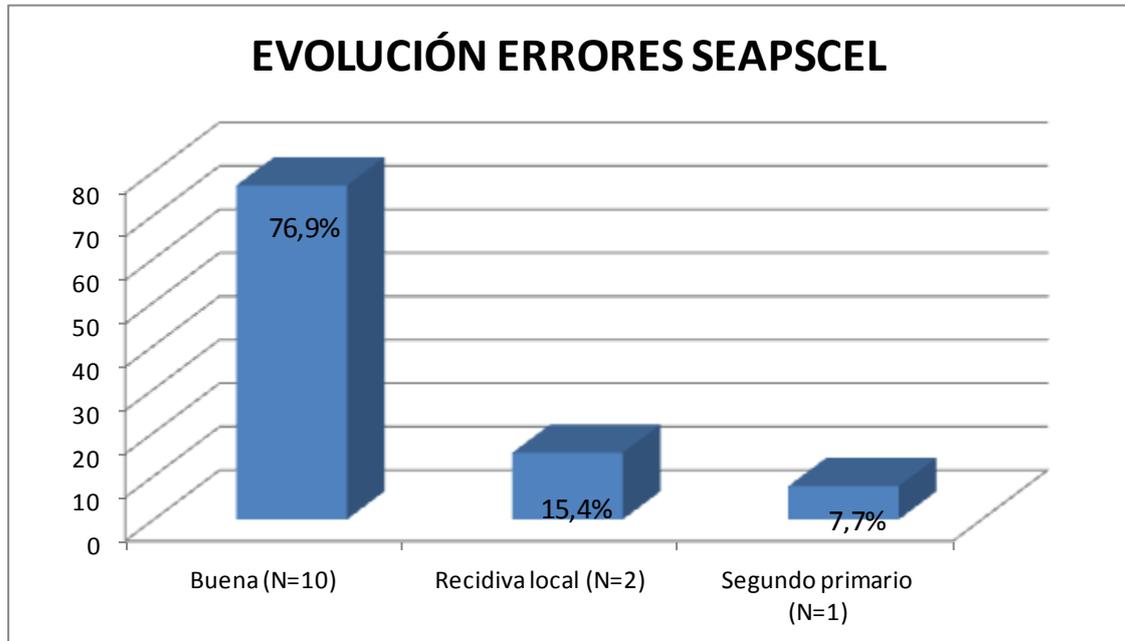


Figura 6.1o. Distribución porcentual de la evolución de los errores del SEAPSCEL (N=13)

6.1.1.15. SUPERVIVENCIA

Antes de los 5 años han fallecido 3 pacientes (23,1%), 1 por causa desconocida, 1 derivado del cáncer de laringe, 1 por una insuficiencia respiratoria y 10 pacientes han sobrevivido >5 años (76,9%).

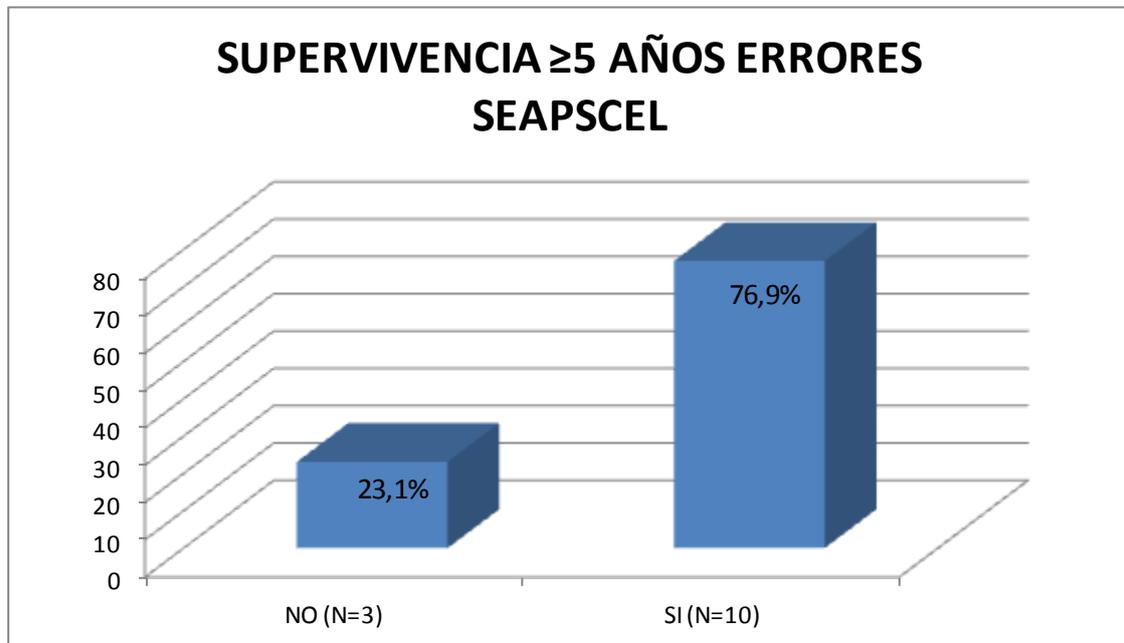


Figura 6.1p. Supervivencia \geq 5 años de los errores del SEAPSCEL (N=13)

De los 13 errores de estimación de supervivencia del SEAPSCEL, nos encontramos 2 pacientes (15,4%) con una estimación de supervivencia ≥ 5 años $>90\%$, entre 71-90% ningún paciente (0%), entre el 51-70% 1 paciente (7,7%), entre el 31-50% 3 pacientes (23,1%), entre 10-30% 3 pacientes (23,1%) y $<10\%$ 4 pacientes (30,7%).

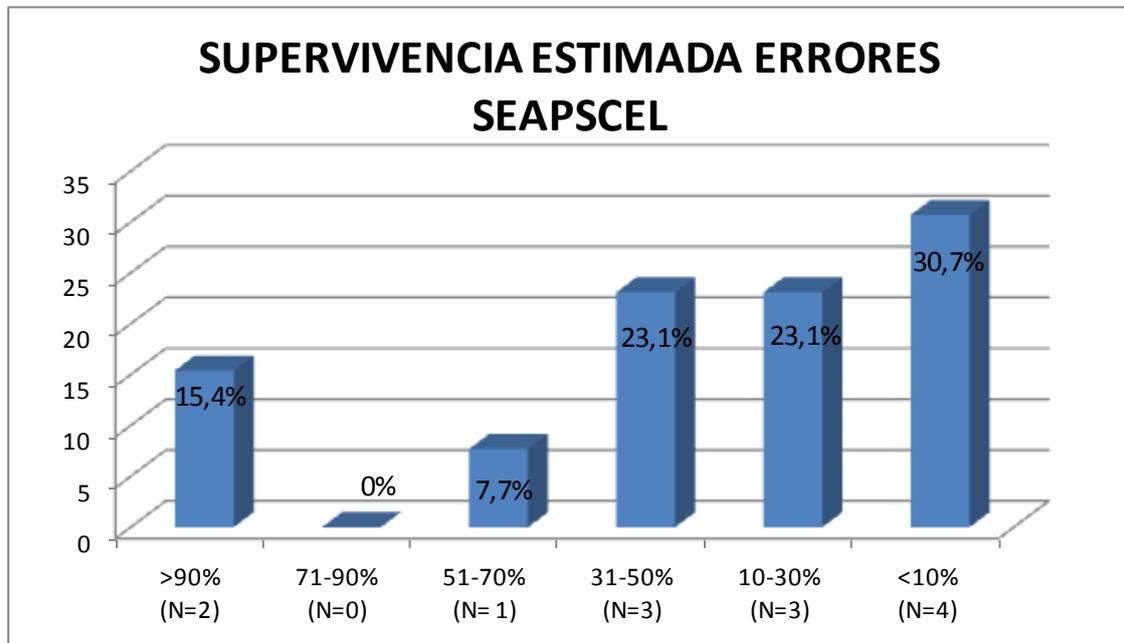


Figura 6.1a. Distribución porcentual de la supervivencia estimada de los errores del SEAPSCEL (N=13)

La mayoría de los fallos se producen cuando el SE estima una supervivencia $<10\%$ (N=4), los 4 pacientes han sobrevivido más de 5 años.

6.2. RESULTADOS DE LOS MÉTODOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

Conforme se indicó en la sección 5.5, para evaluar la efectividad de los modelos de Aprendizaje Automático considerados, se diseñó y ejecutó un riguroso procedimiento experimental.

Como medida de eficacia de los modelos se utiliza el porcentaje de aciertos en clasificación.

Debido a las restricciones impuestas por el tamaño de la muestra, se tuvo que aplicar validación cruzada, con objeto de obtener valores significativos. Se aplicó el procedimiento con factor 5, arrojando los siguientes resultados promedios sobre el conjunto de prueba:

- Red neuronal: 83%
- SVM: 81%

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. FACTORES MÁS INFLUYENTES EN EL PRONÓSTICO DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE LARINGE: RASGOS Y PESOS DEL SEAPSCEL

Existen múltiples estudios sobre los factores pronósticos del CEL, muchos de ellos están apoyados por la literatura y muy aceptados en la actualidad, igualmente existen factores que todavía siguen siendo controvertidos.

Para este estudio se han definido los factores pronósticos que por la bibliografía, nuestra experiencia e intuición hemos considerado más influyentes en la supervivencia del CEL y así se han establecido como rasgos en el SEAPSCEL aplicándoles un peso determinado. Para entender porque se le ha dado uno u otro peso a cada rasgo, hay que entender la importancia pronostica de cada uno de ellos en la totalidad de los rasgos, no sólo en relación al resto de rasgos del mismo conjunto. No hay que comparar la importancia de los distintos rasgos del conjunto de la comorbilidad, sino, por ejemplo, comparar la influencia pronostica de una comorbilidad leve con un N3. Además no se debe apreciar cada valor de forma absoluta, sino trasladarlo a la escala de valores de probabilidad de supervivencia que se ha creado.

El explicar el porqué del peso de cada uno de los rasgos es complicado. Sabemos por lo que se ha comentado en la introducción que factores pronósticos son más determinantes y dentro de estos cuáles tienen más peso en la supervivencia. Los pesos que se asignan a los rasgos varían entre 1 y -1, entre estas dos cifras se pueden elegir multitud de valores que pueden ser complicados seleccionar sino se agrupan. Por ello se decide establecer unos grupos de porcentajes de supervivencia en los que se establezca un conjunto de valores, así resultará más fácil a la hora de asignar los pesos a los rasgos.

La importancia de la creación del SEAPSCEL es la integración de forma individualizada de los factores pronósticos de cada paciente, permitiendo obtener una estimación de la supervivencia de forma rápida, fácil y en cualquier momento.

7.1.1 EDAD

El peso de cada uno de los rasgos es el siguiente: <50 años (0,45), 50-70 años (0,75) y >70 años (0,15). El peor pronóstico se da en los >70 años, seguido de los <50 años y de los pacientes con edad comprendida entre los 50 y los 70 años⁶⁵. Los valores varían entre 0,15 y 0,75. Todos son mayores a 0,01 por lo tanto correspondientes a una supervivencia $\geq 51\%$, lo que indica que la edad influye en la supervivencia, pero

como factor aislado el tener más de 70 años, que es el rasgo de edad más desfavorable para la supervivencia, no es un factor determinante en cuanto a un mal pronóstico si lo comparamos con otros rasgos del SE.

Existe un estudio en el que se compara por análisis de pares la supervivencia de los pacientes con cáncer de laringe menores y mayores de 40 años, su resultado es que la supervivencia de los pacientes depende del estadio tumoral principalmente y no de la edad¹⁷⁰. Sin embargo en nuestro SE se ha considerado diferencias según la edad, pero también se ha tenido en cuenta que no es un factor tan determinante para la supervivencia como otros, por ejemplo el TNM. Igualmente en el estudio de Lahoz Zamarro¹⁴¹ destaca sólo un leve aumento de la mortalidad en relación con la edad.

7.1.2. COMORBILIDAD

A la clasificación según el índice de Charlson se le ha dado los siguientes pesos: nula (0,9), leve (0,6), moderada (0,3) y grave (0)⁷⁴. Al igual que en la edad son todos valores positivos, pero con la diferencia de que al rasgo grave se le ha dado el valor 0 que se corresponde con una supervivencia entre el 31 y el 50%, que ya se cataloga por el SE como una supervivencia < 5 años. Es decir, el tener una comorbilidad grave se considera un valor determinante de forma negativa con respecto a la supervivencia.

En la tesis “comorbilidad en cáncer de laringe” se puede apreciar la influencia de la comorbilidad en la supervivencia¹⁶⁸. En sus resultados destaca que la mortalidad en los pacientes de cáncer de laringe intervenidos que asocian una comorbilidad grave según el IC es de 1,7 veces superior a la de los pacientes con comorbilidad moderada, leve o sin comorbilidad.

7.1.3. GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

Se determina el siguiente peso para cada grado de diferenciación: bien diferenciado (0,15), moderadamente diferenciado (0) y pobremente diferenciado (-0,3)⁷⁶. Aquí ya tenemos un valor negativo en el pobremente diferenciado que se corresponde con una supervivencia entre el 10 y el 30% y el valor más alto que encontramos es el 0,15 que se corresponde al bien diferenciado con una supervivencia entre el 51 y el 70%. En este conjunto de rasgos encontramos más diferencias de pronóstico en cuánto a presentar un grado u otro de diferenciación. Esta diferencia se debe a la agresividad de los tumores en función a su diferenciación lo cuál puede ser determinante para el pronóstico.

7.1.4. TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

Se ha reflejado si se realiza tratamiento quirúrgico del tumor primario (0,15) o no (-0,6). Se da un peso negativo al hecho de no realizar tratamiento quirúrgico con una supervivencia menor al 10%. A pesar del famoso estudio de Veteran's Affair¹¹² aún se consideran controvertidos los resultados del mismo y las ventajas de un tipo u otro de tratamiento, lo que se debe a la falta de estudios concluyentes, aunque existen otros artículos como el de Parmeijer⁹⁴ que defiende el tratamiento quirúrgico frente a la RT en el cáncer de laringe. Actualmente está aceptado que la cirugía y la RT tienen la misma supervivencia como tratamiento de los pacientes T1N0M0 glóticos^{93,174,175}.

7.1.5. BORDES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL TUMOR PRIMARIO

A los márgenes quirúrgicos negativos se les ha dado el valor 0,3 y a los positivos -0,3 correspondiendo el primero a una supervivencia entre el 51 y el 70% y el segundo entre el 10 y el 30%. Está totalmente aceptado que los márgenes positivos son de peor pronóstico^{184,185}, indica que no se ha extirpado el tumor en su totalidad. Otro aspecto es que se apliquen tratamientos posteriores que hagan mejorar este pronóstico^{93,97}.

7.1.6. TRATAMIENTOS PREVIOS AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (QT Y/O RT)

Si el paciente se ha tratado con una laringectomía, hay que valorar si antes de este tratamiento ha recibido QT y/o RT. El que el paciente reciba QT y/o RT (-0,45) en un primer lugar puede deberse a que el tumor sea irresecable, inoperable o que dicho tratamiento no haya sido efectivo y se haya realizado un rescate quirúrgico. Por ello al tratamiento previo a la cirugía se le ha adjudicado una supervivencia entre el 10 y el 30% y el que no lo reciba (0,45) una supervivencia entre el 71 y el 90%.

7.1.7. TRATAMIENTOS POSTERIORES AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (QT Y/O RT)

El tratamiento posterior a la cirugía también se ha considerado de mal pronóstico (-0,45), ya que indica que la cirugía no ha sido curativa o que el estadio tumoral es avanzado y necesita completar el tratamiento. De la misma manera el no recibir tratamiento posterior a la cirugía se considera de buen pronóstico (0,45).

7.1.8. POSTOPERATORIO DE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO

Dentro de las posibles complicaciones del postoperatorio se han considerado tres: fístula (0), infección de la herida quirúrgica o necrosis cutánea (0), faringostoma (-0,45) y hemorragia (-0,45). Los pacientes que no presentan alguna de estas complicaciones se considera que tienen buen pronóstico (0,3) con una supervivencia entre el 51 y el 70%. La fístula y la infección de la herida presentan una supervivencia entre el 31 y el 50% y el faringostoma y la hemorragia entre el 10 y el 30%.

El faringostoma por la dificultad de su curación y las consecuencias sobre el paciente disminuye la supervivencia¹³⁸. La hemorragia igualmente empeora el pronóstico, más aún si es necesario un control quirúrgico del mismo, por la alteración en el curso de la cicatrización de la cirugía lo que puede traer consecuencias en la funcionalidad de la laringe. A esto hay que añadir que las circunstancias que favorecen la aparición tanto de la hemorragia^{128/129} como del faringostoma^{135/136} son ya de por sí factores que empeoran el pronóstico.

7.1.9. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

La localización del tumor primario influye en el pronóstico del paciente, los carcinomas de peor pronóstico son los transglóticos (-0,45), seguidos de los de subglotis (-0,15), supraglotis (0) y glotis (0,45). En este conjunto de rasgos si se da un mayor espectro de valores, desde lo menos favorable al pronóstico de un tumor transglótico con una supervivencia entre el 10 y el 30% hasta lo más favorable entre un 71 y un 90% de los tumores glóticos, que es la localización laríngea con mejor pronóstico.

7.1.10. TNM

El TNM es considerado una de las características de los CEL más influyentes en su pronóstico, sobre todo el N.

-T1 (0,6), T2 (0,3), T3 (-0,3), T4 (-0,6)

-N0 (0,6), N1 (0,3), N2a (-0,3), N2b (-0,45), N2c (-0,75), N3 (-0,9)

-M0 (0), M1 (-0,9), Mx (0)

Cuánto mayor es el T⁵⁷ y el N el pronóstico es peor. Con respecto al M, el tener metástasis a distancia (M1) empeora el pronóstico de forma importante. Este es el conjunto con mayor variedad de pesos. En el T la supervivencia varía desde un 90% con un T1 hasta menos del 10% en un T4. En el N desde un 90% con un N0 hasta casi un 0% de posibilidades de sobrevivir, ya que el N3⁵⁷⁻⁶⁰ es uno de los factores más desfavorables para la supervivencia junto al M1. Son numerosos los artículos que relacionan la presencia de ganglios cervicales positivos con un aumento de la

mortalidad. Trasterra¹⁷⁶ encuentra un 37% de supervivencia a 5 años en los pacientes con adenopatías palpables en la primera visita, frente a un 73% de su supervivencia en los que no las presentaban.

7.1.11. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES

Con respecto al tratamiento cervical se han considerado las siguientes variables o rasgos:

- No (con tratamiento quirúrgico del tumor primario) (0,6)
- No (sin tratamiento quirúrgico del tumor primario) (0,15)
- VGCF uni o bilateral (0)
- VGCR o VGCRM (-0,6)

Se considera de mejor pronóstico el que no haya recibido tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos (se supone que no lo necesita), más aún si ha recibido tratamiento quirúrgico del tumor primario, porque cuando no se ha realizado tratamiento quirúrgico del primario y se ha recibido tratamiento con QT se está también tratando el cuello y si es RT en la mayoría de los casos este tratamiento también se hace a nivel cervical si es necesario.

Según los protocolos de tratamiento cervical ganglionar, no se realiza vaciamiento cervical si no existen adenopatías cervicales clínicas o radiológicas o si el riesgo de metástasis es bajo, como en el caso de los tumores glóticos, por lo tanto son pacientes que por ello ya presentan un mejor pronóstico. Igualmente se realizan técnicas más radicales en los tumores más avanzados, por lo tanto aquellos vaciamientos menos radicales como los funcionales presentan una supervivencia mayor, además de que las cirugías más agresivas tienen más riesgo de complicaciones.

El que el paciente se someta a un vaciamiento cervical se considera de peor pronóstico, más aún si es radical o radical modificado, por ello la supervivencia oscila desde un 90% cuando no se realiza tratamiento cervical hasta menos del 10% cuando se hace un vaciamiento que no sea funcional.

7.1.12. ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL VACIAMIENTO CERVICAL

Si el paciente ha sido sometido a un tratamiento cervical será importante para su pronóstico el análisis anatomopatológico del vaciamiento. Se han establecido cuatro rasgos:

- Adenopatías metastásicas (<50%) (-0,3)
- Adenopatías metastásicas (>50%) (-0,6)
- Extensión extracapsular (-0,75)
- Infiltración perivascular/perineural (-0,75)

Moe¹⁷⁷ estudia el pronóstico de supervivencia de 159 pacientes con carcinoma de laringe y defiende la importancia de la afectación ganglionar aunque para él el factor más importante es el número de adenopatías disminuyendo la supervivencia desde el 87% en los N0, al 82% en pacientes con 1 ó 2 ganglios afectados y el 33% en los que tienen más de tres. En la literatura que hemos revisado existe una controversia, coincidiendo este dato de la importancia del número de adenopatías con algunos autores¹⁷⁸, pero no con otros¹⁷⁹. Lahoz¹⁷¹ presenta una mortalidad del 73% de los pacientes con más de 3 adenopatías, frente a un 46% de los que no, con una supervivencia a 4 años del 18% en aquellos que las presentaban frente al 44% en los que no. También defiende que empeora mucho el pronóstico si hay rotura capsular, descendiendo la supervivencia de 5 a 1. Además esta rotura estaría relacionada con el tamaño ganglionar apareciendo en el 50% de los superiores a 2cm¹⁸⁰. Esta rotura también tendría relación con el tumor primitivo, apareciendo con mayor frecuencia en los tumores transglóticos y en los de seno piriforme, disminuyendo la supervivencia del 54 al 13%, según si está o no presente.

En el SEAPSCEL se presupone un peor pronóstico el tener un mayor número de adenopatías metastásicas, por lo tanto el rasgo de más del 50% de metástasis es de peor pronóstico seguido del de extensión extracapsular¹¹⁷ y la infiltración perivascular/perineural. En el estudio de supervivencia también hemos incluido si las metástasis cervicales eran uni o bilaterales, factor que finalmente no se ha incluido en el SE. Tampoco se ha incluido en este conjunto de rasgos, el rasgo de “no adenopatías metastásicas”, este rasgo supone un valor favorable al pronóstico pero se prefirió no incluirlo en el SE, como muchos otros factores, para intentar que el sistema fuera lo más breve posible. Por ello, en este caso, todos los pesos son negativos, correspondiéndose todos ellos con una supervivencia por debajo del 50%.

7.1.13. EVOLUCIÓN TUMORAL

Una vez que el paciente ha sido diagnosticado y tratado, la evolución del paciente puede variar y según ésta su pronóstico ¹⁷¹. Las circunstancias que pueden aparecer y que se han considerado más determinantes en su futuro son las siguientes:

- Recidiva local (-0,15)
- Recidiva regional (sin vaciamiento ganglionar cervical previo) (-0,15)
- Recidiva regional (con vaciamiento ganglionar cervical previo) (-0,75)
- Metástasis a distancia (-0,75)
- Segundos primarios (-0,6)

Se considera que en la evolución del paciente el factor de peor pronóstico es la persistencia tumoral (evidencia tumoral antes del cuarto mes) lo que indica que el tratamiento no ha sido efectivo, seguido de la recidiva regional habiendo recibido el

paciente tratamiento cervical previo, metástasis a distancia, segundos primarios, recidiva local (después del cuarto mes) y por último la recidiva regional sin haber recibido tratamiento cervical previo. Se ha decidido dividir las recidivas regionales en dos grupos: en los tratados previamente a nivel cervical y en los no tratados, un paciente tendrá peor pronóstico si presenta una recidiva regional teniendo un vaciamiento cervical previo que los que no han sido tratados a nivel cervical. Con respecto a las metástasis a distancia y los segundos primarios, se considera de peor pronóstico el primero porque el control de la enfermedad a priori es menor.

En este grupo todos los pesos también son negativos con una supervivencia en todos ellos menor al 50%, esto se debe a que en este apartado no se ha incluido el rasgo “buena evolución” por lo mismo que en el conjunto anterior.

7.2. CONSTRUCCIÓN DEL SEAPSCEL

Para crear un SE pronóstico, ha sido imprescindible la colaboración del Departamento de Inteligencia Artificial de la E.T.S de Ingeniería Informática. Hasta el momento, en colaboración con otros autores de este proyecto, se han realizado SSEE diagnósticos, como el Nosecervix y Nosedtiroides, por lo que ha sido necesario establecer cambios importantes en la estructura informática.

El SE Nosecervix es un sistema creado para el diagnóstico citológico de cérvix uterino. En él se han establecido un conjunto de rasgos que definen a una serie de diagnósticos. El principal cambio que se ha realizado en el SE Nosecervix es su adaptación a un sistema cuya finalidad es obtener una supervivencia no un diagnóstico.

Las bases del SE son las mismas: crear conjuntos de rasgos, rasgos, reglas, pesos e imágenes. Los conjuntos de rasgos y rasgos, como hemos explicado, son los factores pronósticos más determinantes en el CEL, los pesos se han aplicado basándonos en la literatura, nuestra propia experiencia e intuición (al igual que en el Nosecervix). Las imágenes, sin embargo, no son tan importantes en el SEAPSCEL, ya que no se trata de un diagnóstico por imagen, simplemente son imágenes representativas del rasgo al que están asociadas.

7.3. ESTUDIO EN PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMOIDE DE LARINGE

Se decide recoger 100 pacientes incluidos en las Base de Datos del Servicio de ORL del HUVN que habían sido intervenidos quirúrgicamente con el diagnóstico de carcinoma de laringe o con el procedimiento de laringectomía parcial o total entre el 1 de Enero de 1999 y 31 de Diciembre de de 2005. Para seleccionar estos 100 pacientes se decidió que fueran aquellos que tenían un NHC más bajo, así se nos facilitó por el Servicio de Informática del HUVN un listado de pacientes ordenados de menor a mayor según su NHC. Se consideró que era una manera al azar (los NHC se asignan al azar) de elegir los pacientes. Decidimos elegir este periodo de tiempo, porque todos los pacientes diagnosticados de CEL en estas fechas, en el momento de la revisión en Diciembre de 2010, habrían superado los 5 años desde su diagnóstico, por lo que se podría confirmar si el paciente se había curado o no, es decir, si habían tenido o no una supervivencia igual o superior a los 5 años.

7.3.1. VARIABLES ESTUDIADAS

Se recogieron los datos, de los pacientes, más determinantes para la supervivencia (Archivo de Documentación Clínica del HUVN y programa informático ESTACIÓN CLÍNICA). En un principio se recopilaban más datos (ver formulario Anexo 1) de los que finalmente se decidieron estudiar e incluir en el SEAPSCEL. Además de datos de filiación que evidentemente no se han incluido en el estudio, se recogió el número de pacientes (13 pacientes) considerados consumidores de alcohol de riesgo, pero se decidió no incluir este factor en el SE porque una vez que el paciente desarrolla un CEL el hecho de que haya bebido alcohol no es determinante para su pronóstico. Con respecto al tabaco, también se recogió el número de pacientes que eran fumadores (que todos lo eran) y en este caso existe un estudio⁷ que refiere que los pacientes no fumadores que desarrollan un cáncer de laringe son 10 años mayores que aquellos pacientes que lo desarrollan y no son fumadores y bebedores, estos tumores suelen ser de predominio glótico, presentarse en varones y tener una mayor supervivencia que los pacientes fumadores. Este dato ha sido entendido como que el tabaco aumenta la morbilidad de los pacientes produciendo determinadas patologías, por ello su efecto como comorbilidad asociada se ve recogida en el conjunto de rasgos de la comorbilidad (Índice de Charlson). Es decir el alcohol y el tabaco son claros factores etiológicos del CEL pero no está claro su papel como factor pronóstico por lo que se ha decidido no incluirlos como conjuntos de rasgos independientes del SEAPSCEL.

Otros factores recogidos fue la presencia de linforragia en el postoperatorio, que finalmente se decidió no incluir por su escasa incidencia y relación con la supervivencia¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Se revisó la fecha de la última cita en la consulta de ORL de todos los pacientes, lo que sirvió para saber su supervivencia y cuál era su evolución (persistencia tumoral, recidiva local y/o regional, metástasis a distancia o segundos primarios), igualmente se recogieron las revisiones en consultas de otros Servicios, incluido el de Urgencias, lo que también nos facilitaba esta información. Si en su Historia Clínica la última cita superaba los 5 años desde su diagnóstico se consideraba que el paciente estaba curado y si refería la fecha de exitus se recogía la causa.

7.3.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

7.3.2.1. EDAD Y SEXO

La edad media de los pacientes del estudio es de 64,7 años, encontrándose la mayoría de ellos (66%) entre los 50 y los 70 años de edad, que es el rango de edad en que más frecuentemente se desarrolla el cáncer de laringe⁶⁴.

Como en la mayoría de los estudios sobre cáncer de laringe, se aprecia una prevalencia muy marcada del sexo masculino (99%) sobre el femenino (1%). Estos datos se aproximan bastante a los reflejados en trabajos sobre cáncer de laringe publicado en los últimos años en nuestro medio⁷¹.

7.3.2.2. TABACO Y ALCOHOL

El 100% de los pacientes del estudio son fumadores, este resultado es de esperar por la importancia que tiene el tabaco como factor etiológico en el CEL¹⁻⁵. El 13% son considerados consumidores de riesgo de alcohol, factor cocarcinogénico importante en el CEL^{2,8}.

7.3.2.3. COMORBILIDAD

La elevada proporción de pacientes con enfermedad pulmonar en sus distintos grados (40%), insuficiencia hepática tanto en su grado leve como moderado-severo (0,9%) y alcohólicos (13%) pone de manifiesto su relación de forma directa con la alta tasa de consumo de tabaco y alcohol de la muestra del estudio¹⁶⁸.

A pesar del porcentaje tan alto de pacientes con enfermedad pulmonar, según el índice de Charlson la mayoría de los pacientes presentaban una comorbilidad nula o leve (77%).

7.3.2.4. TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

La mayoría de los pacientes (49%) han sido sometidos a un tratamiento mixto, seguidos de los sometidos a un tratamiento sólo quirúrgico (33%) y por último los sometidos a QT y/o RT (18%). En estas cifras se observa la tendencia actual a realizar cada vez menos tratamientos quirúrgicos quizás debido a las ventajas que ofrecen otros tratamientos en cuanto a las posibles secuelas de una cirugía laríngea¹¹².

Hay que destacar que la mayoría de las cirugías realizadas fueron laringectomías parciales tanto en los pacientes sometidos solo a tratamiento quirúrgico (75,8%) como en los sometidos a un tratamiento mixto (59,7%). Esto se explica por la inclinación en los últimos años a realizar técnicas parciales que permitan el mantenimiento de la fonación, deglución y/o respiración. El que el porcentaje de técnicas parciales sea menor en el grupo de tratamiento mixto puede deberse a que aquí se incluyen los llamados “rescates quirúrgicos”, es decir, pacientes en los que se ha intentado la preservación de órgano (QT y/o RT) sin éxito y se han intervenido quirúrgicamente, en estos casos la cirugía más frecuente es la laringectomía total.

De los pacientes sometidos a tratamiento mixto el 91,8% recibieron tratamiento posterior a la cirugía (la mayoría RT), el 2% previo a la cirugía y el 6,2% previo y posterior a la cirugía. La mayoría de los pacientes han recibido tratamiento posterior a la cirugía lo que indica que en la mayor parte de los tratamientos mixtos se optó por la cirugía necesitando posteriormente tratamiento oncológico complementario.

De los pacientes tratados exclusivamente con QT y/o RT (18%), la mayoría (61,1%) fueron tratados con ambas ya que éste es el tratamiento más efectivo (independientemente de la cirugía) por el efecto radiosensibilizante de la QT¹¹¹. El 33,3% se trataron con RT. Sólo el 5,6% se trató con QT que no es un tratamiento de elección.

7.3.2.5. TRATAMIENTO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES

El tratamiento cervical en los carcinomas de laringe se realiza, en el caso de los cuellos clínicamente negativos, de forma electiva, convendría desarrollar modelos de predicción de la capacidad metastásica de los tumores, a fin de adecuar a cada paciente y tumor las opciones terapéuticas, evitando en unos casos tratamientos innecesarios y empleando en otros todas las medidas disponibles. Por otro lado, muchos de los factores que se han relacionado con la presencia de metástasis proceden del estudio de la pieza quirúrgica definitiva y por tanto no permiten a priori la planificación del tratamiento cervical del paciente. En la mayoría de los casos se realiza un vaciamiento funcional profiláctico uni o bilateral, en aquellos casos con riesgo significativo de metástasis (prácticamente en todos los casos salvo en los tumores glóticos T1, T2 y algunos T3) mientras que es terapéutico en todos los N positivos. Los cuellos N3 se tratan con vaciamientos radicales o radicales modificados de ser posible. Todos los cuellos con adenopatías palpables en un lado son objeto de un vaciamiento cervical funcional profiláctico en el contrario. Ante la presencia histológica de metástasis cervicales o la clasificación del primario como T4 se aplica radioterapia complementaria.

En nuestro estudio se realizó vaciamiento cervical en el 63% de los pacientes, es decir a la mayoría de los pacientes se les realizó tratamiento cervical independientemente de que su tumor primario haya sido tratado de forma quirúrgica

o no. Son funcionales también la mayoría (88,6%), seguidos de los radicales modificados (11,1%) y los radicales (6,3%), lo que indica una tendencia a los vaciamentos menos agresivos. En el estudio anatomopatológico se obtuvo un 42,8% sin metástasis cervicales y un 57,2% con metástasis, por lo que en la mayoría de los casos el vaciamiento ganglionar estaba indicado, pero no es desdeñable el dato de que en más del 40% de los vaciamentos no se encontraron metástasis cervicales.

Existe un estudio llevado a cabo en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla¹⁶⁹ en el que se estudiaron 60 pacientes intervenidos de carcinoma de laringe de forma prospectiva con un seguimiento superior a 120 meses. Del total de los pacientes, 42 pacientes no presentaron metástasis ganglionares en el vaciamiento (70%), 4 poseían adenopatías consideradas N1 (6,7%), 6 se clasificaron como N2 (10%) y 8 como N3 (13,3%). En este estudio hasta en un 70% de los pacientes sometidos a tratamiento cervical no se encontraron metástasis. Si lo añadimos a los resultados de nuestro estudio nos hace pensar que las indicaciones de los vaciamentos cervicales podrían estar sobreindicadas, por lo que se debería plantear un nuevo protocolo de actuación ya que el realizar un vaciamiento cervical añade morbilidad a los pacientes.

7.3.2.6. LOCALIZACIÓN TUMORAL

La localización glótica es la más frecuente en nuestro estudio (49%), los tumores supraglóticos suponen el 46%, los transglóticos un 4% y los subglóticos un 1%.

La incidencia del cáncer de laringe, según la localización, no es la misma en cada país, lo que se suele deber a los diferentes estilos de vida. En la mayoría de las series la localización más frecuente es la glótica con una incidencia que oscila entre el 30 y el 80%³ excepto en determinados países latinoamericanos y mediterráneos como el nuestro donde la localización más frecuente es la supraglótica^{28,29}. De hecho, España presenta la incidencia mundial más alta de cáncer supraglótico.

7.3.2.7. CLASIFICACIÓN TNM

Con respecto a los distintos T existe un reparto más o menos homogéneo, excepto un leve predominio del T3. De los 100 pacientes encontramos un 22% de T1, un 25% de T2, un 34% de T3 y un 19% de T4. Sin embargo si existe una diferencia más importante en el N, la mayoría (59%) son tumores N0, un 10% N1, un 22% N2 (de los que a su vez la mayoría son N2a) y un 9% de N3. Con respecto al M, todos son M0 en el momento del diagnóstico.

Según el sistema TNM en el estudio del Hospital Virgen del Rocío¹⁶⁹, al que nos hemos referido anteriormente, se registró un 6,7% de T1, otro 6,7% como T2, un 61,5% de T3 y un 25% de T4; un 70% de pacientes no presentaron metástasis ganglionares palpables ni en el vaciamiento (N0), un 6,7% poseían adenopatías consideradas (N1), un 10% se clasificaron como N2 y un 13,3% como N3.

Si comparamos los resultados de los dos estudios (teniendo en cuenta que los pacientes del estudio del Virgen del Rocío han sido todos tratados quirúrgicamente y

se les ha practicado vaciamiento cervical), existe igualmente un predominio de T3 y de N0.

7.3.2.8. ESTADIO TUMORAL

En los estadios tumorales encontramos que el más frecuente es el estadio IV con el 42% (dentro de éste el IVA), seguido del III (22%), el I (21%) y el II (15%). Según esta clasificación lo más frecuente en nuestra serie son los estadios avanzados, lo que concuerda con que el T más frecuente sea el T3 en contraposición al N más frecuente que es el N0.

Según la literatura la mayoría de los diagnósticos de CEL se dan en los estadios III-IV seguidos del estadio I, el menos frecuente suele ser el estadio II¹⁷⁰. Estos resultados coinciden con los del Hospital Virgen del Rocío¹⁶⁹ con un 6,7% de pacientes en estadio I, otro 6,6% en estadio II, un 50% en estadio III y un 36,7% en estadio IV.

7.3.2.9. HISTOLOGÍA

La mayoría de los cáncer de laringe (>90%) son carcinomas epidermoides, en nuestra serie lo son el 100% porque es criterio de inclusión del estudio, dentro de los epidermoides el más frecuente es el epidermoide o escamoso común (85-90%) que en nuestra serie supone el 97%, siendo el 3% carcinomas epidermoides verrucosos.

7.3.2.10. GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

El grado de diferenciación tumoral más frecuente en los CEL es el moderadamente diferenciado como en nuestra muestra (58%) seguido por los bien diferenciados (26%), siendo los menos los pobremente diferenciados (13%). En la mayoría de lo publicado los porcentajes son similares, en un artículo publicado en 2001 de Lahoz Zamarro¹⁷¹ referente a la mortalidad de los carcinomas epidermoides de laringe en estadios avanzados, se da un 58% de moderadamente diferenciados, un 35% de pobremente diferenciados y un 7% de bien diferenciados, esta diferencia entre los pobremente diferenciados y los bien diferenciados puede deberse a que éstos últimos llegan más difícilmente a estadios avanzados, ya que son menos agresivos y se diagnostican más precozmente.

7.3.2.11. BORDES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL TUMOR PRIMARIO

El que el 85,4% de los márgenes de resección quirúrgica de los pacientes intervenidos sean negativos indican que en la mayoría de las intervenciones el planteamiento de la cirugía, ya sea parcial o total, ha sido adecuada al igual que la técnica empleada.

De los 12 pacientes con márgenes positivos (14,6%), observamos que la mayoría, más de la mitad, presentan un estadio avanzado, con una localización glótica. A todos los pacientes se les sometió a tratamiento quirúrgico de los cuales sólo se hicieron 3 laringectomías totales, el resto fueron parciales, de todos ellos 9 recibieron tratamiento complementario con RT, que es el protocolo a seguir si existen márgenes

positivos. Hay que poner en relación que el estadio de la mayoría de los pacientes es avanzado sin embargo la mayoría de las cirugías han sido parciales lo que puede influir en que los márgenes quirúrgicos hayan sido positivos. Cuando se hace una laringectomía parcial el objetivo es que la laringe siga siendo funcionante por lo que hay que respetar determinadas estructuras, lo que hace que las resecciones tumorales puedan ser más limitadas y en algunos casos que no sean completas. Esto debe hacer que nos planteemos que en determinados tumores, más en aquellos T grandes, debemos sacrificar el órgano en beneficio a la supervivencia del paciente, ya que el tener márgenes positivos empeora el pronóstico del paciente no solo por dejar células tumorales sino por añadirle morbilidad con tratamientos complementarios.

7.3.2.12. POSTOPERATORIO DEL TUMOR PRIMARIO

Al 65% de los pacientes intervenidos se les ha considerado que han tenido un postoperatorio bueno, esto quiere decir que no han presentado las complicaciones que hemos definido como más influyentes en el pronóstico de los pacientes con CEL, pero han podido presentar otro tipo de complicaciones. Una de las complicaciones más frecuentes de nuestro estudio es la hemorragia postoperatoria (7,8%), que es una complicación común en la mayoría de las cirugías y que en la laríngea puede traer consecuencias no sólo a nivel hemodinámico sino otro tipo de complicaciones a nivel local. Esta incidencia es algo superior a lo publicado en la mayoría de las series como la de Herranz que presenta un 2,4% de hemorragias en cirugía de cáncer de laringe¹²⁷. Las fístulas salivales aparecen en 5 casos (5,6%) y los faringostomas en 7 casos (7,8%), su incidencia es muy variable en la mayoría de los estudios desde un 9% según Aprigliano¹³³ hasta un 23% según Mc Combe¹³⁴. Se puede considerar que el faringostoma es la evolución de una fistula salival que no se ha resuelto por lo que se puede pensar que el número de fístulas debería ser de 12 casos, es decir, al número de fistulas habría que sumarle el de faringostomas que en un principio fueron fístulas. Pero hemos considerado un faringostoma como una patología independiente no como una fase evolutiva de una fistula salival. Con respecto a la infección cervical o necrosis se da un 3,3% de casos en el estudio, porcentaje algo inferior a la mayoría de lo publicado que oscila entre un 5 y un 16%¹³⁹⁻¹⁴¹.

7.3.2.13. EVOLUCIÓN TUMORAL

Scola¹⁷² en un estudio de 2519 carcinomas de laringe encuentra recidiva regional en el 17% de los supraglóticos, 8% de los glóticos y 21% de los subglóticos. También en el N0 y N1, 16% de los N2 y 27% de los N3.

En el estudio de Lahoz Zamarro, al que anteriormente hemos hecho referencia¹⁷¹ presenta un 16% de recidivas regionales, un 24% de recidivas locales, un 12% de segundos primarios y un 35% de metástasis a distancia.

Existe otro estudio con 147 pacientes con cáncer de laringe en estadio IV tratados con cirugía y radioterapia¹⁷³ con un 25,7% de recidivas locales, un 74,2% de recidivas regionales, 10,9% de metástasis a distancia y un 12% de segundos primarios de los cuales el 50% son pulmonares. En ambos estudios (pacientes en estadios avanzados) se observa una similitud en cuanto a las recidivas locales y los segundos primarios, pero en el primero sin embargo existe una mayor incidencia de metástasis a distancia y en el segundo un índice mayor de recidivas regionales.

En nuestro estudio nos encontramos con un 15,8% de recidivas locales, 4,9% de recidivas regionales, un 6,9% de metástasis a distancia, la mayoría pulmonares y un 4,9% de segundos tumores primarios. En el grupo de nuestro estudio existen pacientes con distintos estadios, no sólo en estadios avanzados (II y IV) como en los estudios anteriores, por ello se explica que la evolución de nuestros pacientes haya sido mejor.

7.3.2.14. SUPERVIVENCIA Y EXITUS

La supervivencia de nuestra serie es del 67% (todas las causas de muerte incluidas). La causa del fallecimiento (tasa de mortalidad del 33%) fue el cáncer de laringe (mortalidad específica) en un 63,9%. Esta mortalidad en cáncer de laringe coincide con el 68% que publica el Servicio ORL del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en los últimos años.

Si comparamos esta incidencia con la de Lahoz Zamarro¹⁷¹ con una supervivencia del 45% y una tasa de mortalidad del 55% (específica del 87,1%), cabe destacar la misma aclaración que en los apartados anteriores, que se trata de un estudio con pacientes en estadios avanzados por lo que la mortalidad es más alta y esta es debida en su mayor parte al cáncer de laringe.

7.4. VALIDACIÓN DEL SEAPSCCEL

Una vez creado el SEAPCEL, es necesario saber si su funcionamiento es el adecuado, por ello se decide introducir 100 pacientes en el SE y ver si los resultados de supervivencia real coinciden con los estimados por el sistema, de esta manera se realiza la validación del SE. En el estudio de estos pacientes, sólo se recoge si los pacientes han sobrevivido o no 5 años o más, pero los resultados que hemos establecido para el SE son intervalos porcentuales de supervivencia (>90%, 71-90%, 51-70%, 31-50%, 10-30% y <10%). Los pacientes con un resultado estimado por el SE $\geq 51\%$, se considera que podrían sobrevivir 5 años o más y los pacientes con un resultado <51% se consideran que no podrían sobrevivir 5 o más años. Se ha considerado que es la forma más apropiada para dar un resultado en cuanto a la supervivencia estimada ya que no consideramos adecuada dar una respuesta "sí o no" a una supervivencia ≥ 5 años. Tampoco hay que olvidar que se trata, como su propio nombre indica, de un sistema de ayuda a la predicción a la supervivencia, cuya finalidad es ofrecer una aproximación del pronóstico de los pacientes con CEL no una supervivencia exacta.

7.5. RESULTADOS

7.5.1. RESULTADOS DEL SEAPSCEL

Hemos obtenido una coincidencia entre la supervivencia real y la estimada del 87% de los casos introducidos en el SE. Consideramos que éste es un buen resultado y que el SEAPSCEL ha cumplido el objetivo de ser una herramienta de estimación pronóstica.

El resultado que el SEAPSCEL ha estimado de forma más frecuente es el de una probabilidad de más de un 90% de supervivencia, este resultado se da en el 48% de los pacientes del estudio. Si agrupamos los intervalos de supervivencia en dos grupos $\geq 51\%$ y $< 51\%$, el SE estima una supervivencia ≥ 5 años a un 60% de la población del estudio y una no supervivencia a un 40%. En los pacientes del estudio la supervivencia real se da en un 67% y la no supervivencia en un 33%. Estos datos indican que la estimación de la supervivencia por parte del SE es similar a la supervivencia real. Pero cabe destacar una tendencia del SE a estimar que el paciente tiene más del 90% de probabilidad de sobrevivir 5 años o más.

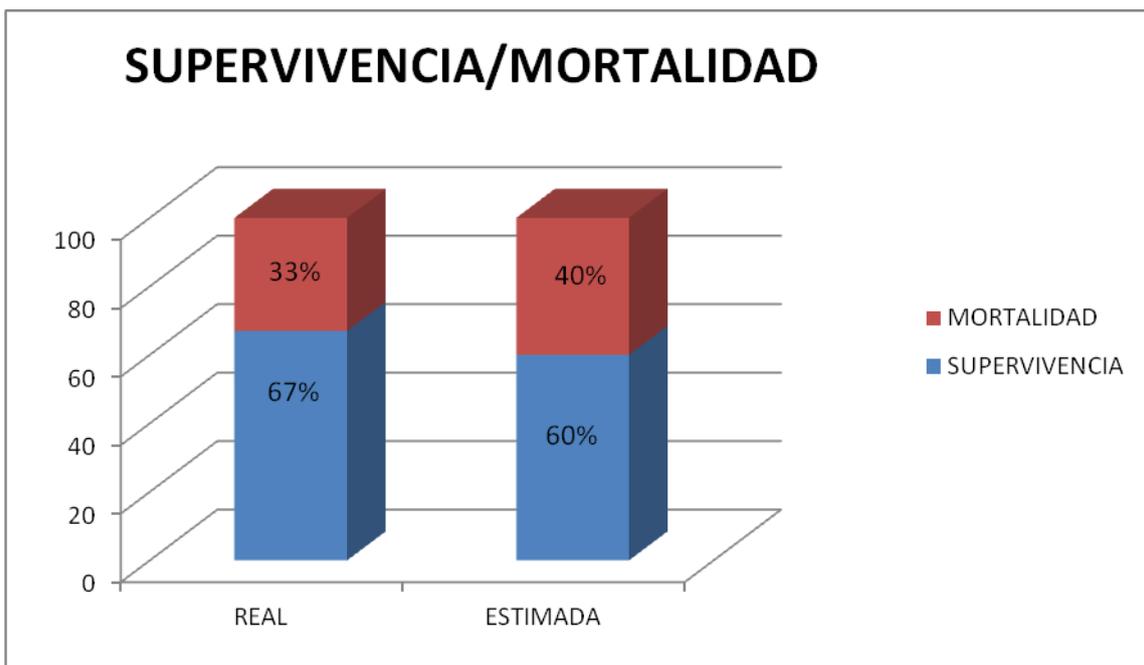


Figura 7.5a. Distribución porcentual de la supervivencia y mortalidad real y la estimada por el SEAPSCEL (N=100)

7.5.1.1. VALORACIÓN DE LOS ERRORES DEL SEAPSCEL

Con respecto a los errores del SE en la supervivencia observamos un total de 13, que se reparten según probabilidad de supervivencia de la siguiente manera: 2 ($>90\%$), 0 (71-90%), 1 (51-70%), 2 (31-50%), 4 (10-30%) y 4 ($<10\%$). Si consideramos los errores de una estimación de supervivencia ≥ 5 años, nos encontramos con 3

errores (23,1%) y si consideramos los que no estiman una supervivencia ≥ 5 años, son 10 los errores (76,9%). Consideramos así que la mayoría de los errores se dan cuando el SE estima una no supervivencia ≥ 5 años, es decir, cuando SE predice que los pacientes no van a superar los 5 años de vida y en realidad lo hacen.

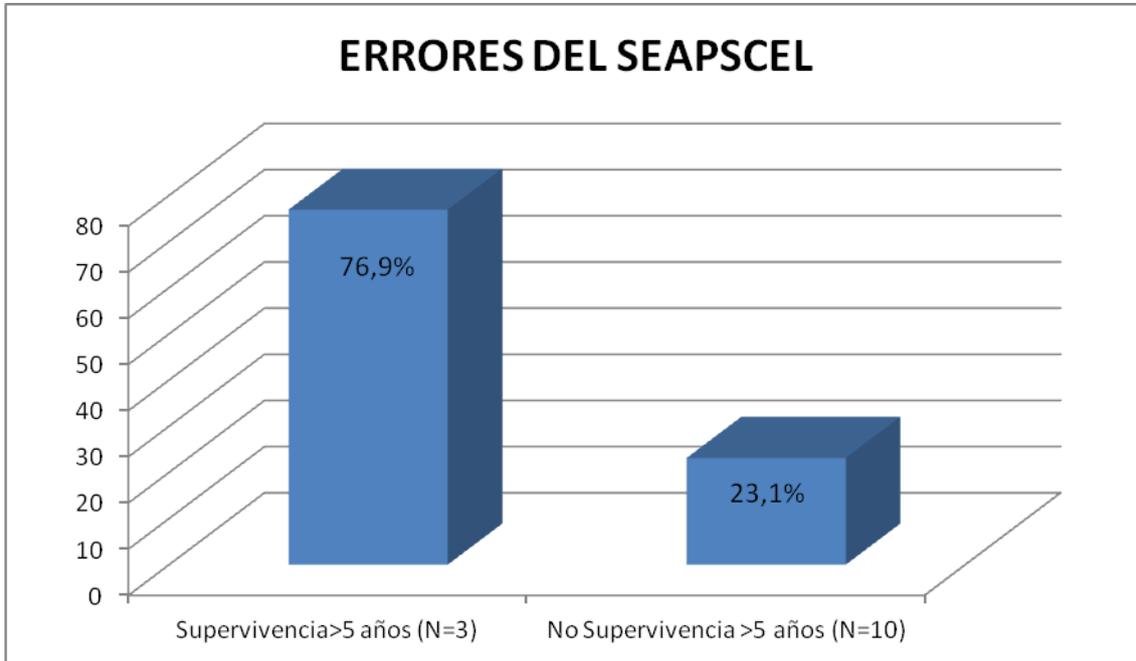


Figura 7.5b. Distribución porcentual de los errores de estimación del SEAPCEL en cuanto a una supervivencia ≥ 5 años. (N=13)

El prototipo de error de estimación del SE es un paciente de 60,5 años de edad, con una comorbilidad nula (53,8%), un grado de diferenciación tumoral moderado (61,5%), sometido a tratamiento quirúrgico del tumor primario (76,9%), con márgenes quirúrgicos negativos (70%), con necesidad de tratamiento posterior a la cirugía (QT y/o RT) (90%), supraglótico (69,2%), T4 (46,1%), N2a (30,8%), M0 (100%) con vaciamiento cervical (84,6%) funcional (81,8%) con metástasis unilaterales en menos de un 50% (45,4%), con un postoperatorio bueno (70%), con buena evolución tumoral (76,9%) y con una supervivencia ≥ 5 años (76,9%).

La mayoría de los errores del SEAPSCCEL se han dado al estimar que el paciente tiene menos de un 51% de probabilidad de tener una supervivencia ≥ 5 años, es decir, al estimar que el paciente no se curará. Esto se da especialmente cuando el SE estima que esta probabilidad es de menos del 10%, presentando en el estudio un error del 30,7% al dar un resultado de supervivencia ≥ 5 años de menos del 10%.

7.5.2. RESULTADOS DEL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

Los resultados de los métodos de aprendizaje están en torno al 83%. Son buenos resultados en comparación con otros problemas de clasificación y máxime teniendo en cuenta lo limitado del tamaño de la muestra. Además de los dos modelos descritos, hemos probado otros métodos de aprendizaje, si bien algo más sencillos. Pero los resultados alcanzados por la red neuronal y la SVM son los mejores.

Por otro lado, considerando que la fortaleza de estos métodos estriba fundamentalmente en encontrar regularidades subyacentes en el conjunto de datos, queda claro que con muestras más amplias los resultados mejorarían. Si en la práctica clínica diaria se realizasen trabajos de recogida de datos tan sistemáticos como el desarrollado en este trabajo se podrían obtener muestras de datos de extensión y representatividad suficientes para desarrollar buenos modelos de aprendizaje.

Por último, cabe reseñar que los porcentajes de acierto obtenidos por los modelos de aprendizaje y por el sistema experto no son comparables. Mientras que en el primer caso, el resultado del error es sobre un conjunto de prueba y por tanto, no empleado en modo alguno durante la construcción del modelo, en el segundo caso, todos los datos se emplearon en la construcción y ajuste del sistema experto. Por tanto, el porcentaje que se discute es sobre un conjunto de datos de entrenamiento y no de prueba.

El objetivo de los métodos de aprendizaje automático es encontrar una solución al problema usando, fundamentalmente, un conjunto de datos del mismo. No se aporta conocimiento experto como en el caso de los sistemas expertos. En la práctica, cuando el conjunto de datos es suficientemente representativo la eficacia alcanzada por los sistemas basados en aprendizaje automático suele ser más alta que la de los sistemas basados en conocimiento. La ventaja de estos últimos es la posibilidad que ofrecen de poder explicar las respuestas que aportan.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Se han definido los factores pronósticos más influyentes en la supervivencia del cáncer de laringe y la importancia de cada uno de ellos.

2. Se ha creado un SE pronóstico (SEAPSCEL) que permite estimar la supervivencia de un paciente con carcinoma epidermoide de laringe. Integra de forma rápida y eficaz los factores pronósticos y estima la probabilidad de supervivencia a los 5 años.

3. El SEAPSCEL ha sido validado correctamente obteniendo una coincidencia de la supervivencia estimada con la real del 87% sobre el conjunto de datos empleado en la construcción del sistema experto.

4. Se han probado dos técnicas de aprendizaje automático para construir sistemas clasificadores. Las dos técnicas consideradas han sido una red neuronal artificial y una máquina de vectores soporte. Ambas han permitido alcanzar resultados de eficacia del 83% sobre el conjunto de prueba. Estos resultados son muy buenos dado lo reducido del tamaño de la muestra.

PROYECTOS FUTUROS

9. PROYECTOS FUTUROS

1. Realizar un estudio prospectivo con pacientes ya diagnosticados y tratados de cáncer de laringe para estimar a través del SEAPSCEL la supervivencia a los 5 años.
2. Crear un plan de aprendizaje con el SEAPSCEL para estudiantes de Medicina y Médicos Internos Residentes de Otorrinolaringología.
3. Recopilar una muestra de datos más extensa y desarrollar sistemas clasificadores más efectivos.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Burch JD, Howe GR, Miller AB, Smenciw R. Tobacco, alcohol, asbestos, and nickel in the etiology of cancer of the larynx: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*, 1981; 67: 1219-1224.
2. Quer M, León X, Orus C, Recher K, Gras JR. Análisis de 2500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaring Esp*, 2001; 52: 201-205.
3. Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*, 2000; 14: 897-906.
4. Morales MM, Llopis A, Moreno E, Martínez MI, Vitoria I, Gisbert V. Hábitos tóxicos en relación con el cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaring Esp*, 1997; 48: 145-150.
5. Kahn HA. The Dorn Study of smoking and mortality among US veterans. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1966; 19: 1-125.
6. Müller KM, Krohn BR. Smoking habits and their relationship to precancerous lesions of the larynx. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1980; 96: 211-217.
7. Agudelo D, Quer M, León X, Díez S, Burgués J. Laryngeal carcinoma in patients without a history of tobacco and alcohol use. *Head Neck*, 1997; 19: 200-204.
8. Hedberg K, Vaughan TL, White E, Davis S, Thomas DB. Alcoholism and cancer of the larynx: a case-control study in western Washington (United States). *Cancer Causes Control*, 1994; 5: 3-8.
9. Chan CK, Gee JBL. Asbestos exposure and laryngeal cancer: an analysis of the epidemiologic evidence. *J Occup Med*, 1988; 30: 23-27.
10. Flanders WD, Cann CI, Rothman KJ, Fried MP. Work-related risk factors for laryngeal cancer. *Am J Epidemiol*, 1984; 119: 23-32.
11. Zagraniski RT, Kelsey JL, Walter SD. Occupational risk factors for laryngeal carcinoma: Connecticut, 1975-1980. *Am J Epidemiol*, 1986; 124: 167-176.
12. Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer*, 2004; 108: 907-911.

13. Sakamoto S, Sakamoto G, Sugano H. History of cervical radiation and incidence of carcinoma of the pharynx, larynx and thyroid. *Cancer*, 1979; 44: 718-723.
14. Graham S, Mettlin C, Marshall J, Priore R, Rzepka T, Shedd D. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol*, 1981; 113: 675-680.
15. Esteve J, Riboli E, Péquignot G, Terracini B, Merletti F, Crosignani P, Ascunce N, Zubiri L, Blanchet F, Raymond L, Repetto F, Tuyns A. Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multicenter study in southwestern Europe. *Cancer Causes Control*, 1996; 7: 240-252.
16. Hollinshead AC, Lee O, Chretien PB, Tarpley JL, Rawls WE, Adam E. Antibodies of herpes virus nonvirion antigens in squamous carcinomas. *Science*, 1973; 182: 713-715.
17. Álvarez I, Sánchez P, Ramos S, Rodrigo JP, Llorente JL, Suárez C. Detección simultánea del HPV- 6b y 16 en el cáncer faringolaríngeo. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 1996; 47: 93-96.
18. Vaezi MF, Qadeer MA, López R, Colabianchi N. Laryngeal cáncer and gastroesophageal reflux disease: a case-control study. *Am J Med*, 2006; 119: 768-776.
19. Schantz SP, Zhang ZF, Spitz MS, Sun M, Hsu TC. Genetic susceptibility to head and neck cancer: interaction between nutrition and mutagen sensitivity. *Laryngoscope*, 1997; 107: 765-781.
20. Yu GP, Zhang ZF, Hsu TC, Spitz MR, Schantz SP. Family history of cancer, mutagen sensitivity, and increased risk of head and neck cancer. *Cancer Lett*, 1999; 146: 93-101.
21. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJP, Braakhuis BJM, De Vries N, Van der Waal I, Snow GB. Role and genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995; 121: 157-160.
22. Cancer fact and figures (en línea; citado 10 Feb 2007). American Cancer Society; 2006 Feb (aprox. 6 p.). disponible en: <http://www.cancer.org/downloads/SIT/CAFF2006PWSecured.pdf>
23. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase Nº5, version 2.0 Lyon IARC Press 2004. <http://www-dep.iarc.fr/>

24. Shah J. Laringe y tráquea. En: Cirugía y oncología de cabeza y cuello. 3ª edición 2004, pp 268-269.
25. Martínez OF, Álvarez F. Epidemiología del cáncer de laringe en la provincia de Guadalajara. ORL-DIPS. 2002; 29: 172-179.
26. Penj J, Menegoz F, Lesech JM, Remontet L, Grosclaude P, Buemi A, et al. Larynx cancer in France: descriptive epidemiology and incidence estimation (resumen). Bull Cancer. 2004; 91: 363-368.
27. IARC. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC scientific publications. 2002; 155: 1-781.
28. Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. Acta Otolaryngol (Stockh). 1999; 119: 847-851.
29. Kurtulmaz SY, Erkal HS, Serin M, Elhan AH, Cakmak A. Squamous cell carcinomas of the head and neck: descriptive analysis of 1293 cases. J. Laryngol Otol. 1997; 111: 531-535.
30. Cattaruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. Oral Oncol Eur J Cancer. 1996; 32B: 293-305.
31. Grigioni M, Bedini I, Godoy G, Lavallén G, Seineldín C. El cáncer de laringe en el Hospital Provincial de Rosario. Anales ORL Iber-Amer. 2000; 27: 571-582.
32. Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006; 135: 451-457.
33. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional and hormonal factors. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2003; 12: 514-517.
34. Beltrán M, Catalán G. Estudio de extensión y estadificación. En: Oncología Médica. Cortes-Funes H, Díaz E, García-Conde J, Germá L, Guillem V, López JJ, Moreno JA, Pérez G. Ed Nova Sidonia Oncología, Madrid 1999, vol 1, pp: 115-122.
35. UICC <http://www.uicc.org/index.php?id=508>
36. UICC/ AJCC <http://www.uicc.org/index.php?id=1156&L=0>

- 37.** Larynx. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 47-57.
- 38.** Herranz J, Gavilán Bouzas J, Toledano A. Clasificación TNM. En: Cáncer de laringe. Álvarez JJ, Sacristán T, Poch J, Bartual J, Traserra J. Ponencia oficial SEORL, Ed. Farma Cusí, 1996, pp 131.
- 39.** Ferlito A, Bailey BJ, Harrison D, DeSanto L. Are clinical classifications for laryngeal cancer satisfactory?. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995, 104: 741-747.
- 40.** Martín C, Poch J, Ortega L, González M, Iglesias M, Santos J. Cáncer glótico precoz: estudio anatomopatológico. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 752-757.
- 41.** Álvarez JJ, Sacristán T, Brandariz J. Consideraciones acerca de la clasificación TNM. En: Cáncer de cuerda vocal. JJ, Sacristán T, Poch J, Bartual J, Traserra J. Ponencia oficial SEORL 1995, Gráficas Barberá, Barcelona, 1995, pp 90-96.
- 42.** Herranz J, Gavilán Bouzas J, Toledano A. Clasificación TNM. En: Cáncer de laringe. Álvarez JJ, Sacristán T. Ponencia oficial SEORL, Ed. Farma Cusí, 1996, pp 121-132.
- 43.** Kirchner JA, Carter D. Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1987; 103: 503-513.
- 44.** Sañudo JR, León X, Mirapeix MR, Quer M. Espacios laríngeos. En: Tolosa F (ed.). *La laringe, atlas anatómico*. Barcelona: Química Farmacéutica Bayer, SA., 1995; 108-122.
- 45.** Kirchner JA. Glottic –supraglottic barrier: factor or fantasy? *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997; 106: 700-704.
- 46.** Ferlito A, Olofsson J, Rinaldo A. Barrier between the supraglottis and the glottis: myth or reality? *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997; 106: 716-719.
- 47.** Kirchner JA, Cornog JL, Holmes RE. Transglottic cancer. *Arch Otolaryngol*, 1974; 99: 247-251.
- 48.** Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990; 116: 432-435.

- 49.** León X, Quer M, Orús C, Venegas MP, Montoro V. Distant metastases in head and neck cáncer patients who achieved local-regional control. *Head Neck*, 2000; 22: 680-686.
- 50.** León X, Quer M, De Juan M, Sañudo JR, Venegas MP, López M, Burgués J. Características diferenciales de los carcinomas transglóticos. *Acta Otorrinolaring Esp*, 1998; 49: 569-575.
- 51.** Gluckman J, Gullane P, Johnson J. Practical approach to head and neck tumors. Nueva York: Raven Press, 1994; 131-147.
- 52.** Zinreich SJ. Imaging in laryngeal cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography. *Otolaryngol Clin North Am*, 2002; 35: 971-991.
- 53.** Scambia G, Panici PB, Battaglia F, Ferrandino G y cols. Receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in primary laryngeal tumors. *Cancer*, 1991; 67: 1347-1351.
- 54.** Hagen P, Lyons GD, Haindel C. Verrucous carcinoma of the larynx. Role of human papillomavirus, radiation and surgery. *Laryngoscope*, 1993; 103: 253-257.
- 55.** Gnepp DR. Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx. A critical review of the literature. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1991; 53: 210-219.
- 56.** León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head neck cancer. *Head Neck*, 1999; 21: 204-210.
- 57.** Kowalski LP, Franco EL, De Andrade J, Oliveira BV, Pontes PL. Prognostic factors in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment. *J Surg Oncol*, 1991; 48: 87-95.
- 58.** Boffeta P, Merletti F, Faggiano F, Migliaretti G, Ferro G, Zanneti R, Terracini B. Prognostic factors and survival of laryngeal cancer patients from Turin, Italy. A population-based study. *Am J Epidemiol*, 1997; 145: 1100-1105.
- 59.** Pradier R, González A, Matos E, Loria D, Adan R, Saco P, Califano L. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. Experience in 296 male patients. *Cancer*, 1993; 71: 2472-2476.

- 60.** Díaz C, Suárez C, Herrero F, Llorente JL, Fernández M, Nuñez F. Factores pronósticos clinicopatológicos en los tumores laríngeos y faringolaríngeos. III. Carcinomas supraglóticos. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 1993; 44: 159-164.
- 61.** Hirviloski P, Kumpulainen E, Virtaniemi J, Johansson R, Haapasalo H, Marin S, Halonen P, Helin H, Ratiola H, Pukander J, Kellokumpu-Lehtinen P, Kosma VM. p53 expression and cell proliferation as prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 3111-3120.
- 62.** Rodrigo JP, Martínez JA, Sánchez P, Ramos S, Sampedro A, Suárez C. Amplificación del oncogén c-erb-B1 y contenido celular de DNA en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 1996; 47: 97-103.
- 63.** Vlachtsis K, Nikolau A, Marlou K, Fountzilas G, Daniilidis I. Clinical and molecular prognostic factors in operable laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2005; 262: 890-908.
- 64.** Paré CA, Paré KE, Roa BV, Tagle JF, Chamorro AP. Cáncer de laringe: revisión. *Revista de Postgrado de la VIa Cátedra de Medicina*, 2009; 192: 17-22.
- 65.** Salinero Hernández J. Expresión de Antígenos HLA y Moléculas de Adhesión en Carcinomas Epidermoides de Laringe (tesis doctoral). Granada: Universidad de Granada; 2002.
- 66.** Stephen F. Hall. A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 849-855.
- 67.** Piccirillo J.F. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110: 593-602.
- 68.** Piccirillo JF, Vlahiotis MS. Comorbidity in Patients with cancer of the heath and neck: prevalence and impact on treatment and prognosis. *Curr Oncol Rep*. 2006; 8(2): 123-129.
- 69.** Cann CI, Fried MP, Rodman KJ. Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. *Otolaringol Clin Noth Am*. 1985; 18(3): 367-388.
- 70.** Dietz A, Heller WD, Maier H. Epidemiologic aspects of cancers of the head and neck area. *Offentl Gesundheitswes* 1991; 53(10): 674-680.

- 71.** Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6): 726-733.
- 72.** Auperin A, Hill C. Epidemiology of head and neck carcinomas. *Cancer Radiother* 2005; 9(1): 1-7.
- 73.** Piccirillo JF, Costas I, Claybour P, et al. The measurement of comorbidity by cancer registries. *J Registry Manage* 2003; 30: 8-14.
- 74.** Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40: 373–383.
- 75.** Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-1251.
- 76.** Fernandez-Nogueras FJ, Sánchez E, Esquivias J. El valor pronóstico del grado de diferenciación y la infiltración linfoide peri-tumoral en el carcinoma epidermoide de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1993 enero-Febrero; 44: 1-5.
- 77.** Seidman JD, Berman JJ, Yost BA, Iseri OA. Basaloid-squamous carcinoma of the hypopharynx and larynx associated with second primary tumors. *Cancer*, 1991; 68: 1545-1549.
- 78.** Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO et al. Impact of phenotype on treatment and prognosis of laryngeal malignancies. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 710-714.
- 79.** Piquet JJ, Roux X, Decorte D, Ton Van J, Darras JA, Vaneecloo FM. La glottectomie extracartilageneuse. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1987; 104: 289-292.
- 80.** Trotoux J, Levy C, Riviere F et coll. La chirurgie conservatrice du cancer du larynx *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1986; 103: 399-409.
- 81.** Leroux-Robert J. La chirurgie conservatrice par laryngo-fissure ou laryngectomie partielle dans le cancer du larynx. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1956; 76: 677-687.
- 82.** Calearo CV, Teatini GP. Horizontal Glottectomy. *Laryngoscope* 1978; 88: 1529-1535.
- 83.** Pech A, Cannoni M, Abdul S, Zanaret M, Thomassin JM, Goubert JL. Laryngectomie frontale antérieure reconstructive. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1982; 99: 141-146.

- 84.** Kambic V. Epiglottis plastica. New technique for laryngeal reconstruction. *Radiologia Yugoslavia* 1977; (Suppl II): 33-43.
- 85.** Tucker HM, Word GB, Levine M, Katz R. Glottic reconstruction after near total laryngectomy. *Laryngoscope* 1979; 89: 609-618.
- 86.** Piquet JJ, Desaulty A, Decroix G. La crico-hyoïdo-épiglotto-pexie. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1971; 91: 681-689.
- 87.** Majer EH, Rieder W. Technique de la laryngectomie permettant de conserver la perméabilité respiratoire. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1959; 76: 677-687.
- 88.** Baclesse F. Tumeurs malignes du larynx et du pharynx. Masson. París. 1960; 770p.
- 89.** Labayle J, Bismuth R. Laryngectomie totale avec reconstruction. *Ann Otolaryngol* 1971; 88: 219-221.
- 90.** Gaillard J, Mereaud P. L'envahissement de la loge HTE dans les cancers pharyngolaryngés. *L Fr ORL* 1957; 6: 65-67.
- 91.** Alonso JM. La cirugía conservadora para el cáncer del larynx y de l'hypopharynx. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1951; 68: 689-696.
- 92.** Guerrier Y. Traité de technique chirurgicale ORL et cervicofaciale. Tome 3. Pharynx et larynx. Masson. Paris. 1987.
- 93.** Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB, Robbins KT. Larynx. En: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Principles and practice of Radiation Oncology, 4th edition. NY: Wilkinson, Williams & Wilkins Ed., 2004; 1094-1116.
- 94.** Parmeijer Fa, Mancuso AA, Mendenhall WH, Parsons JT, Kubilis PS. Can pretreatment computed tomography predict local control in T. squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1997; 37 (5): 1001-1021.
- 95.** Galiana R, Boladeras A, Mesia R, Gómez J, de Juan A, Manos A y cols. Twicw-a day radiotherapy for head and neck cancer: the Catalan Institute of Oncology Experience. *Radiother Oncol*, 2002; 64 (1): 19-27.

- 96.** Martínez JC, Villar A, Cabezón MA, de Serdio JL, Fuentes C, Espineira M y cols. Hyperfractionated chemoradiation with carbonen breathing, with or without eritropoyetin: a stepwise developed treatment schedule for advanced head and neck cáncer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2001; 50 (1): 47-53.
- 97.** Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H, Martin A, Jäckel MC, Steinert W y cols. Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2005; 63 (5): 1368-1377.
- 98.** Rovirosa A, Bellmunt J, López A, Fernández M, Guerra J, Montagut J. Incidencia de segundas neoplasias en el cáncer de laringe avanzado. Impacto sobre la supervivencia. *Med Clin (Barc)*, 1994; 102: 121-124.
- 99.** Million RR, Cassisi NJ. Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach. En: Million RR. Filadlphia: Ed. Lipincot company, 1994; 678-679.
- 100.** Wang CC. Carcinoma of the subglottis. En: Wang CC (ed). Radiation therapy for head and neck neoplasms, third edition. NY: Wiley liss Ed., 1997; 249-251.
- 101.** Guedea F, Parsons JT, Mendenhall WM, Milion RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Primary subglottic cancer: results of radical radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1991; 21: 1607-1611.
- 102.** Garas J, McGuirt WF. Squamous carcinoma of the subglottis. *Am J Otorynolaryngol*, 2006; 27/1: 1-4.
- 103.** Paysley S, Warde PR, O'sullivan B, Waldrom J, Gulland PJ, Payne D y cols. Results of radiotherapy for primary subglottic squamous cell carcinoma. *Int J Radiation oncology Biol Phys*, 2002; 52 (5): 1245-1250.
- 104.** Warde P, Harwood A, Keane T. Carcinoma of the subglottic. Results of initial radical radiation. *Arch Otolaryngol Head and neck surg*, 1987; 113 (11): 1228-1229.
- 105.** Haylock BJ, Deutsch GP. Primary radioterhapy for subglottic carcinoma, 1993; 5 (39): 143-146.
- 106.** Lefebre JL. Larynx preservation: the discussion is not closed. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998; 118: 389-393.

- 107.** Dufor X, Hans S, De ME, Brasnu D, Menard M, Laccourreye O. Local control after supracricoid partial laryngectomy for “advanced” endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck surg*, 2004; 130: 1092-1099.
- 108.** Lecanau JB, Monceaux G, Perie S, Angelard B, St Guily JL. Conservative surgery in T3-T4 pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: an alternative to radiation therapy and to total laryngectomy for good responders to induction chemotherapy. *Laryngoscope*, 2000; 110: 412-416.
- 109.** Wolf GT, Fisher SG. Effectiveness of salvage neck dissection for advanced regional metastases when induction chemotherapy and radiation are used for organ preservation. *Laryngoscope*, 1992; 102: 934-939.
- 110.** Armstrong J, Pfister D, Strong E y cols. The management of the clinically positive neck as part of larynx preservation approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 26: 759-765.
- 111.** Demard F, Chauvel P, Santini J, Vallicioni J, Thyss A, Schneider M. Response to chemotherapy as justification for modification of the therapeutic strategy for pharyngolaryngeal carcinomas. *Head Neck*, 1990; 12: 225-231.
- 112.** Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Cancer Study Group. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1685-1690.
- 113.** Nathan CH. Return of vocal cord movement: an independent predictor of response of nonsurgical management of laryngeal cancers. Departments of Otolaryngology of Louisiana State University Health Science Center Shreveport. *Laryngoscope*, 2007 Nov; 117 (11): 1925-9.
- 114.** Schuller DE, McGuirt WF, McCabe BF, Young D. The prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes. *Laryngoscope*. 1980 Apr; 90(4): 557-70.
- 115.** Gavilan J, Gavilan C, Manos-Pujol M, Herranz J. Discriminant analysis in predicting survival of patients with cancer of the larynx or hypopharynx. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1987; 12: 331-5.
- 116.** Kleinsasser O. Revision of classification of laryngeal cancer, is it long overdue?. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1992; 106: 197-204.

- 117.** Johnson JT, Leon Barnes E, Myers EN, Schramm VL, Borochovit D, Barbara A. Sigler BA. The Extracapsular Spread of Tumors in Cervical Node Metastasis. Arch Otolaryngol. 1981; 107(12): 725-729.
- 118.** Manni J, Terhaard C, Boer M, Croll G, Hilgers F, Annyas A, Meij A, Hordijk G. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. The American Journal of Surgery. 1992; 164: 682-687.
- 119.** Kaplan MJ, Johns ME, Mclean WC, Slaughter G, Clark DA, Boyd JC, Cantrell RW. Stage II glottic carcinoma: Prognostic factors and management. The Laryngoscope. 1983; 93(6): 725-728.
- 120.** Pera E, Moreno A, Galindo L. Prognostic factors in laryngeal carcinoma: A multifactorial study of 416 cases. Cancer. 1996; 58(4): 928-934.
- 121.** McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor: a study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. Cancer 1961; 14: 55-66.
- 122.** Mittal B, Marks JE, Ogura JH. Transglottic carcinoma. Cancer 1984; 53: 151-61.
- 123.** Shaha AR, Shah JP. Carcinoma of the subglottic larynx. The American Journal of Surgery. 1982; 144 (4): 456-458.
- 124.** Marks JE, Devineni VR, Harvey J, Sessions DG. The risk of contralateral lymphatic metastases for cancers of the larynx and pharynx. American Journal of Otolaryngology. 1992; 12 (1): 34-39.
- 125.** Ettore Bocca E, Calearo C, Vincentiis I, Marullo T, Motta G, Ottaviani A. Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: A Four-Year multicentric research. The Laryngoscope, 1984; 94 (8): 1086–1090.
- 126.** De Cássia K, Kowalski LP, Latorre R. Perioperative complications comorbidities and survival in oral or oropharyngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 219-228.
- 127.** Herranz J, Sarandeses A, Fernández MF. Complications after total laryngectomy in nonirradiated laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122 (6): 892-898.

- 128.** Agra IM, Carvalho AL, Pontes E. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(12): 137-221.
- 129.** Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein DJ. Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124 (4):401-406.
- 130.** Upile T, Triaridis S, Kirkland P. The management of carotid artery rupture. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262 (7):555-560.
- 131.** Gurid DA, McCulloch TM, Weymuller EA. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck* 1995; 17 (1):7-13.
- 132.** Guerrier Y, Galgy G, Guerrier B. Chirurgie des pharyngostomes. En: Guerrier Y (Ed.). *Traité de technique chirurgicale O.R.L et Cervico-faciale*. Paris: Masson; 1977:449-470.
- 133.** Aprigliano F. Use of the nasogastric tube after total laryngectomy: it is truly necessary?. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 513-514.
- 134.** McCombe AW, Jones AS. Radiotherapy and complications of laryngectomy. *J Laryngol Otol* 1993; 107:130-132.
- 135.** Papazoglou G, Doundoulakis G, Terzakis G, Dokianakis G. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: incidence, cause and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 801-805.
- 136.** Celikkanat S, Koc C, Akyol MU, Ozdem C. Effect of blood transfusion on tumor recurrence and postoperative pharyngocutaneous fistula formation in patients subjected to total laryngectomy. *Acta Otolaryngol* 1995; 115:566-568.
- 137.** Redaelli de Zinis LO, Ferrari L, Tomenzoli D, Premoli G, Parrinello G, Nicolai P. Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae: incidence, predisposing factors, and therapy. *Head Neck* 1999; 21: 131-138.
- 138.** Parikh SR, Irish JC, Curran AJ, Gullane PJ, Brown DH, Rotstein LE. Pharyngocutaneous fistulae in Laryngectomy patients: the Toronto Hospital experience. *J Otolaryngol* 1998; 27: 136-140.

- 139.** Encinas A, Souvirón R, Rodríguez A, Mancheño M, García F, Scola, et al. Complicaciones quirúrgicas en la cirugía de rescate de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con quimioterapia y radioterapia concomitantes. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58 (10): 454-457.
- 140.** Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total surgery following organ preservation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(1): 44-49.
- 141.** Agra IM, Carvalho AL, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J, et al. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129 (12): 1317-1321.
- 142.** Gangly 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 (1): 59-66.
- 143.** Rouvière H, Delmas A. Linfáticos de la cabeza y del cuello. En: Rouvière H, Delmas. *Anatomía humana descriptiva topográfica y funcional*. Tomo 1. 10ª. Ed. Masson; 1999, p. 227.
- 144.** Martorell A. Afecciones del conducto torácico. Recopilaciones. <http://www.angiologia.es/pdf/Web/1702/17020078.pdf>
- 145.** Tessier DJ, Russel MD, Williams A. Chyle fistula. *emedicine.com* (emedicine specialities, general surgery, abdomen). <http://www.emedicine.com/med/topic2706.htm>
- 146.** Cánovas B, Morlán MA, Familiar C, Sastre J, Marco A, López J. Resolución de una fístula linfática cervical con tratamiento dietético oral. *Nutr Hosp* 2005; 20(6): 429-432.
- 147.** Shortliffe EH. *Computer-based medical consultations: MYCIN*. American Elsevier, New York 1976.
- 148.** Pople HE Jr, Myres JD, Miller RA. DIALOG: A model of diagnostic logic for interna medicine. En: *IVCAI*: 4: 848-855.
- 149.** Ferrer P. Diagnóstico informatizado. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 13ª ed, Mosby/Doyma. Madrid 1995: 8-10.

- 150.** Charniak EY, McDermott D. Introduction to artificial intelligence. Addison-Wesley, Reading, Massachusetts.1985.
- 151.** Walts AE, Svidler R, Tolmachoff T, Marchevsky AM, Lymphoid-rich effusions. Diagnosis by morphometry using the CAS 200 System. Am J Clin Pathol 1994; 101(4): 526-530.
- 152.** Campr V, Bednar B, A computer expert system for malignant lymphoma. Cesk Patol 1992; 28 (2):102-105.
- 153.** Preston K, Firestone LM: Nathwani BN: Use of three-dimensional mathematical morphology in analyzing histologic images, with application to the subtyping of follicular lymphomas. Anal Quant Cytol Histol. 1990; 12 (6): 399-416.
- 154.** Nathawani BN, Hecherman DE, Horvitz EJ, Lincoln TL. Integrated expert systems and videodisc in surgical pathology: An overview. Human Pathol 1990; 21 (1): 11-27.
- 155.** Nathwani BC, Clarke K, Lincoln T y cols. Evaluation of an expert system on lymph node pathology. Hum Pathol 1997; 28 (9): 1097-1110.
- 156.** Bosman FT. Continuous professional development in pathology: A continental view. J Clin Pathol 2000; 53 (1): 10-12.
- 157.** Holzel H. Van Diest PJ.The New Millennium: Time for a change!. J Clin Pathol 2000; 53 (1): 1-2.
- 158.** Ferrer-Roca O, Ballester-Guardia E, Martín J. Nuclear chromatin texture to differentiate follicular and papillary carcinoma of the thyroid. Pathol Res Pract 1989; 185: 561-566.
- 159.** Ferrer- Roca O, Ballester-Guardia E, Martín-Rodríguez JA. Morphometric, densitometric and flow cytometric criteria for the automated classification of thyroid lesions. Anal Quant Cytol Histol 1990; 12: 48-55.
- 160.** Aporta R, Molina MA, Ramón J, Moreno I, Chamorro C, Esquivias J. Sistemas expertos en anatomía patológica: un futuro común para la medicina. Rev. Esp. Patol. 2001; 34: 233-241.
- 161.** Esquivias J, Aporta R, García del Moral R. Expert system for pathology learning. Med Educ.2006; 40: 470.

- 162.** Aporta R, Molina MA, Chamorro C, Moreno MI, Esquivias J. Sistema experto de ayuda al diagnóstico de LNH. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 2003. <http://www.conganat.org/3congreso/cvhap/conferencias/004/index.htm>
- 163.** Esquivias J, Alonso J, Benitez JM, Parra M, Jimenez F, Prieto C, Merino M. El diagnóstico en citología: Extracción de rasgos y cuantificación de los mismos. Ensayo sobre citología tiroidea. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 2005. http://www.conganat.org/7congreso/trabajo.asp?id_trabajo=212
- 164.** Esquivias J, Zurita JM, Gomez M, Villar E, Sanchez JM, Alonso J. Representación del Conocimiento mediante Ontologías: Ensayo sobre Citología Tiroidea. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 2005. <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/211.pdf>
- 165.** Parra Royón M, Benitez JM, Esquivias J, Aporta R. "Nosécervix: Sistema experto para la ayuda al diagnóstico de la citología del cérvix uterino". Granada. 2009. <http://dicits.ugr.es/nosecitologia/nosecervix/experto/>
- 166.** Boden, M. Artificial intelligence and natural man, New York: Basic Books, 1977.
- 167.** Shanmugaratnam K. Histological Typing of Tumours of the upper Respiratory tract and Ear. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours, 2nd. Ed. Springer-Verlag, Berlín, 1991.
- 168.** Gimeno Hernández J. Comorbilidad en cáncer de laringe (tesis doctoral). Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2008.
- 169.** Esteban F, González-Pérez JM, Benaixa JP, González-Moles MA, Ruiz-Ávila I, Delgado-Rodríguez M, Solano J. Predicción de la capacidad metastásica del cáncer de laringe: implicaciones clínicas. Acta Otorrinolaringol Esp 2005; 56: 477-481.
- 170.** Luna K, Villavivencio V, Pasche, Philippee, Lavin A, Herrera A. Cáncer de laringe en pacientes menores de 40 años comparado con mayores de 40 años: análisis de pares. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011; 62: 113-8.
- 171.** Lahoz MT, Martínez J, Galve A, Prieto P. Mortalidad en el cáncer de laringe en estadios avanzados. Acta Otorrinolaringol Esp 2001; 52: 494-500.
- 172.** Scola B, Fernández Vega M, Martínez T, Vega SF. Recidivas, metástasis y segundos primarios en el cáncer de laringe. Incidencia e implicación en la supervivencia. En:

Cáncer de laringe. Ponencia oficial del XVI Congreso Nacional de la SEORL 1996; 319-324.

173. Herranz J, Vázquez JC. Carcinoma epidermoide de laringe estadio IV. Evolución a largo plazo. Acta Otorrinolaringol Esp. 2006; 57:419-424.

174. Carcinoma of the larynx. En: CC Wang. Radiation therapy for head and neck neoplasms, third edition. NY: Wiley liss Ed, 1997; 37 (5): 1001-1021.

175. Larynx. En: Ang KK, Garden AS. Radiotherapy for head and neck cancer. Indications and techniques, second edition. PA: Lippincot William & Wilkins, 2002; 105-121.

176. Trasterra J, OrritJ, Romero E. adenopatías en el cáncer de laringe. En: Cáncer de laringe. Ponencia Oficial del XVI Congreso Nacional de la SEORL 1996: 333-349.

177. Moe K, Wolf T, Fisher S, hong W. Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 644-648.

178. Byers RM, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. Head Neck 1998; 10: 160-167.

179. Manni JJ, Terhaard CH, boer F. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. Am J Surg 1992; 164: 682-687.

180. Weber PC, Johnson JT, Myers E. The impact of bilateral neck dissection on pattern of recurrence and survival in supraglottic carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 120 (7): 703-706.

181. Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A. Transoral laser surgery of supraglottic cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 1245-1250.

182. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Manual for staging of cancer. 6th edition. New York, NY: Springer-Verlag; 2002. pp. 47-57.

183. Gallo A, Manciocco V, Tropiano ML. Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. Laryngoscope 2004; 114: 616-621.

- 184.** Lee JG. Detection of residual carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx: A study of surgical margins. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974; 78: 49-53.
- 185.** Soudry E, Hadar T, Shvero J, Segal K, Shpitzer T, Nageris BI, Feinmesser R. The impact of positive resection margins in partial laryngectomy for advanced laryngeal carcinomas and radiation failures. *Clin. Otolaryngol* 2010; 35: 402-408.
- 186.** Ross MH, Pawlina W. *Histología*. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.
- 187.** Herranz J, Vázquez JC. Carcinoma epidermoide de laringe estadio IV. Evolución a largo plazo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 419-424.
- 188.** Choufani G, Nagy N, Saussez S. The levels of expression of galectin 1, galectin 3 and Thomsen-Friedenreich antigen and their binding sites decrease as clonical aggressiveness increases in head and neck cancers. *Cancer* 1999, 86 (11): 2353-2363.
- 189.** Cloos J, Nieuwenhuis EJ, Boomsma DI. Inherited susceptibility to bleomycin-induced chromatid breaks in cultured peripheral blood lymphocytes. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1125.
- 190.** Altmannsberger M, Osbom H, Shauer A. Antibodies to different intermediate filament protein cell types. Specific markers on paraffin-embedded human tissues. *Lab Invest* 1981, 45: 427-434.
- 191.** Field JK, Spandidos DA, Stell PM, Elevated expression of the c-myc oncoprotein correlates with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene*, 1989, 4 (1): 463-468.
- 192.** Beckhardt R, Kiyokawa N, Xi L. HER-2/neu oncogene characterization in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995; 121: 1265-1270.
- 193.** Wong DT, Biswas DK. Expresion of c-erbB protooncogene during dimethylbenzanthracene-induced tumorigenesis in hamster cheek pouch. *Oncogene*, 1987, 2: 67-72.
- 194.** Anwar K, Nakakuki K, Naiki H, Inuzuka M. Ras gene mutations and HPV infection are common in human laryngeal carcinoma. *Int J Cancer*, 1993; 53: 22-28.

- 195.** Bradford CF, Wolf GT, Carey TE. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 534.
- 196.** Shapsay S, Hong W, Fried M. Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 373.
- 197.** Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ: Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 85 (11 pt 1): 1808-15, 1975.
- 198.** Mittal B, Rao DV, Marks JE, et al.: Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 (7): 997-1002, 1983.
- 199.** Wang CC: Factors influencing the success of radiation therapy for T2 and T3 glottic carcinomas. Importance of cord mobility and sex. *Am J Clin Oncol* 9 (6): 517-20, 1986.
- 200.** Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al.: T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 19 (20): 4029-36, 2001.
- 201.** Foote RL, Olsen KD, Kunselman SJ, et al.: Early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx managed with radiation therapy. *Mayo Clin Proc* 67 (7): 629-36, 1992.
- 202.** Steiner W: Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 14 (2): 116-21, 1993 Mar-Apr.
- 203.** Olsen KD, Thomas JV, DeSanto LW, et al.: Indications and results of cordectomy for early glottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 108 (3): 277-82, 1993.
- 204.** Mendenhall W, Werning J, Pfister D, et al.: Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vols. 1 & 2. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 809-77.
- 205.** Wang CC, ed.: *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
- 206.** Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ: Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 85 (11 pt 1): 1808-15, 1975.
- 207.** Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, et al.: Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (4): 649-58, 1988.
- 208.** Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al.: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323 (12): 795-801, 1990.

- 209.** Mittal B, Marks JE, Ogura JH: Transglottic carcinoma. *Cancer* 53 (1): 151-61, 1984.
- 210.** Medini E, Medini I, Lee CK, et al.: Curative radiotherapy for stage II-III squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Am J Clin Oncol* 21 (3): 302-5, 1998.
- 211.** Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al.: T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 19 (20): 4029-36, 2001.
- 212.** Steiner W: Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 14 (2): 116-21, 1993 Mar-Apr.
- 213.** Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al., eds.: *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1999.
- 214.** Mendenhall W, Werning J, Pfister D, et al.: Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vols. 1 & 2. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 809-77.
- 215.** Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y, et al.: The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 51 (10): 1819-25, 1983.
- 216.** Spaulding CA, Krochak RJ, Hahn SS, et al.: Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis. *Cancer* 57 (7): 1292-8, 1986.
- 217.** Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ: Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 85 (11 pt 1): 1808-15, 1975.
- 218.** Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al.: Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (1): 21-8, 1991.
- 219.** MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM, et al.: Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (1): 65-71, 2000.
- 220.** Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT: Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 12 (8): 1592-9, 1994.
- 221.** Merlano M, Benasso M, Corvò R, et al.: Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 88 (9): 583-9, 1996.

- 222.** Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al.: A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 19 (7): 567-75, 1997.
- 223.** Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al.: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18 (7): 1458-64, 2000.
- 224.** Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349 (22): 2091-8, 2003.
- 225.** Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 (19): 1945-52, 2004.
- 226.** Wang CC, ed.: *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
- 227.** Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, et al.: Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (4): 649-58, 1988.
- 228.** Bachaud JM, David JM, Boussin G, et al.: Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (2): 243-6, 1991.
- 229.** Merlano M, Corvo R, Margarino G, et al.: Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. *Cancer* 67 (4): 915-21, 1991.
- 230.** CC, Suit HD, Blitzer PH: Twice-a-day radiation therapy for supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1): 3-7, 1986.
- 231.** Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al.: Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12 (12): 2648-53, 1994.
- 232.** Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al.: Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 88 (4): 876-83, 2000.
- 233.** Pignon JP, Bourhis J, Dometge C, et al.: 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. *Lancet* 355 (9208): 949-55, 2000.

234. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al.: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323 (12): 795-801, 1990.

235. Mittal B, Marks JE, Ogura JH: Transglottic carcinoma. *Cancer* 53 (1): 151-61, 1984.

236. Medini E, Medini I, Lee CK, et al.: Curative radiotherapy for stage II-III squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Am J Clin Oncol* 21 (3): 302-5, 1998.

237. Mendenhall W, Werning J, Pfister D, et al.: Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vols. 1 & 2. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 809-77.

238. Wang CC, ed.: *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1997.

239. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al., eds.: *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1999.

240. Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y, et al.: The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 51 (10): 1819-25, 1983.

241. Spaulding CA, Krochak RJ, Hahn SS, et al.: Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis. *Cancer* 57 (7): 1292-8, 1986.

242. Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ: Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 85 (11 pt 1): 1808-15, 1975.

243. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al.: Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (1): 21-8, 1991.

244. MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM, et al.: Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (1): 65-71, 2000.

245. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT: Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 12 (8): 1592-9, 1994.

246. Merlano M, Benasso M, Corvò R, et al.: Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in

treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 88 (9): 583-9, 1996.

247. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al.: A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 19 (7): 567-75, 1997.

248. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al.: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18 (7): 1458-64, 2000.

249. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349 (22): 2091-8, 2003.

250. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 (19): 1945-52, 2004.

251. Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, et al.: Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (4): 649-58, 1988.

252. Bachaud JM, David JM, Boussin G, et al.: Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (2): 243-6, 1991.

253. Merlano M, Corvo R, Margarino G, et al.: Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. *Cancer* 67 (4): 915-21, 1991.

254. Wang CC, Suit HD, Blitzer PH: Twice-a-day radiation therapy for supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1): 3-7, 1986.

255. Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al.: Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12 (12): 2648-53, 1994.

256. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al.: Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 88 (4): 876-83, 2000.

257. Pignon JP, Bourhis J, Dommenege C, et al.: 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. Lancet 355 (9208): 949-55, 2000

258. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al.: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 323 (12): 795-801, 1990.

259. Mittal B, Marks JE, Ogura JH: Transglottic carcinoma. Cancer 53 (1): 151-61, 1984.

260. Weissler MC, Melin S, Sailer SL, et al.: Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 118 (8): 806-10, 1992.

261. Alpaydin E. "Introduction to Machine Learning", The MIT Press, 2010.

262. Mitchel TM. "Machine Learning", MacGaw-Hill, 1997.

263. Cherkassky V, Mulier F. "Learning from Data", John Wiley and Sons, 2007.

264. Schölkopf B, Smola AJ. "Learning with Kernels: Support Vector Machines, Regularization, Optimization, and Beyond", The MIT Press, 2002.

265. Christianini N, Shawe-Taylor J. "Support Vector Machines and other Kernel-based Learning Methods", Cambridge University Press, 2000.

266. Haykin S, "Neural Networks and Learning Machines", 3rd Ed., Pearson Education, 2009.

267. Bishop CM, "Neural Networks for Pattern Recognition", Oxford University Press, 1995.

268. Duda RO, Hart PE, Stork DG, "Pattern Classification", 2nd Ed., John Wiley and Sons, 2000.

269. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A., Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. J Clin Epidemiol 1992; 45:613-19.

ANEXO 1

11. ANEXO 1

FORMULARIO RECOGIDA DE DATOS

NOMBRE:

Sexo:

Edad:..... (< 50 años, 50-70 años,>70 años)

NHC:

Fecha de nacimiento:

Fecha de diagnóstico:

CHARLSON Puntuación:
1 PUNTO

IAM: Si / No

DM: Si / No

ICC: Si / No

Enfermedad Vascular Periférica: Si / No

Enfermedad Cerebral Vascular: Si / No

Enfermedad de Tejido Conectivo: Si / No

Demencia: Si / No

EPOC: Si / No

Úlcus péptico: Si / No

Hepatopatía leve: Si / No

DM (sin órganos diana): Si / No

2 PUNTOS

Hemiplejía: Si / No

Insuficiencia Renal: Si / No

DM (con órganos diana): Si / No

Tumor sin metástasis: Si / No

Leucemia: Si / No

Linfoma: Si / No

3 PUNTOS

Insuficiencia Hepática moderada/severa: Si / No

6 PUNTOS

Tumor sólido con metástasis: Si / No

VIH: Si / No

ALCOHOL

Bebedor de más de 210 gr/semana Hombres: Si / No

140 gr/semana Mujeres: Si / No

FUMADOR

Si / No

LOCALIZACIÓN TUMOR

Supraglótico Glótico Subglótico Transglótico

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

Quirúrgico: Si / No

GRADO DIFERENCIACIÓN:

Bien Moderado Poco

BORDES DE RESECCIÓN:

Positivos Negativos

TNM:

T: T1 T2 T3 T4

N: N0 N1 N2a N2b N2c N3

M: M0 M1

ESTADIO TUMORAL:

I II III IVA IVB

VACIAMIENTOS CERVICAL GANGLIONAR

No vaciamiento

VGCF: Unilateral / Bilateral

VGCR

VGCRM

ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL VACIAMIENTO

No Adenopatías metastasicas

Menos del 50% de adenopatías metastasicas

Más del 50% de las adenopatías metastasicas

Extensión extracapsular

Infiltración perivascular

POSTOPERATORIO

Hemorragia

Infección de la herida/necrosis

Fístula

Faringostoma

Linforragia

EVOLUCIÓN

Persistencia tumoral

Recidiva Local

Recidiva Regional

Recidiva Regional a pesar de vaciamiento cervical

Segundos primarios

FECHA ÚLTIMA CITA

Consulta ORL:

Otro Servicio (incluido Servicio de Urgencias):

ÉXITUS LETALIS:

Si / No

Fecha:

Causa: Cáncer / Otra:.....

ANEXO 2

12. ANEXO 2

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

12.1. DISTRIBUCIÓN ANUAL

El período en el que se distribuyen las fechas de entrada de cada uno de los pacientes abarca desde el 1 de Enero de 1999 hasta el 31 de Diciembre de 2005. El número de pacientes incluidos por año varía desde 5 en 2004 hasta 27 en 2000, como consecuencia de las oscilaciones aleatorias en la incidencia del tumor observadas en el área del HUVN y el cumplimiento de los criterios de inclusión. Así se observa en la tabla 12.1a:

Año	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Nº de pacientes	10	27	20	14	8	5	16	100*

**incluidos sólo los pacientes que forman parte del estudio, no es una distribución real de pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de laringe*

Tabla 12.1a. Distribución anual de los pacientes incluidos en el estudio del SE

12.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

12.2.1. EDAD Y SEXO

La media de edad de los pacientes fue de 64,7 años, con un rango entre los 40 (LT y VCGF bilateral con QT y RT postoperatoria con una supervivencia mayor de 5 años) y los 86 años (LT y VCGR izquierdo con una supervivencia de menos de 1 año).

El número de pacientes incluidos en el estudio en cada rasgo de edad se aprecia en la tabla 12.2a. La mayoría de los pacientes se encuentran en el rango entre los 50 y los 70 años de edad.

Rasgos	<50 años	50-70 años	>70 años	Total
Nº de pacientes	7	66	27	100

Tabla 12.2a. Distribución de pacientes incluidos en el estudio según los rangos de edad establecidos

De toda la muestra, 100 pacientes (99%) son de sexo masculino, correspondiendo únicamente 1 (1%) al sexo femenino.

12.2.2. TABACO Y ALCOHOL

Todos nuestros pacientes son fumadores (100%), sólo hemos considerado el hecho de ser o no fumador, no se ha recogido el tipo de tabaco ni la cantidad.

Con respecto al alcohol hemos recogido el número de pacientes que son considerados bebedores de riesgo que en el caso de hombres es cuando el consumo supera los 210gr a la semana y en las mujeres cuando supera los 140gr. De los 100 pacientes 13 son considerados bebedores de riesgo.

12.2.3. COMORBILIDAD

Para la valoración de la comorbilidad de los pacientes con cáncer de laringe se ha utilizado el índice de Charlson sin aplicar la corrección por edad, ya que la edad se aplica como otro factor pronóstico independiente a la comorbilidad.

El índice de Charlson consta de 18 ítems. De forma pormenorizada vamos a ver los resultados de nuestra muestra de 100 pacientes, como queda reflejado en forma de columnas en la figura 12.2b: 2 tuvieron un episodio de IAM (0,2%), 16 ICC (16%), 4 ECV (0,4 %), 2 ETC (0,2%), 0 Demencia (0 %), 40 EPOC (40 %), 18 UP (18%), 8 DM (0,8%) ninguno de ellos con afectación de órganos diana, 2 IR (0,2%), 11 Tumor sólido (11%)

sin metástasis, de los cuales 3 carcinomas basocelulares de piel, 2 carcinomas de próstata, 2 carcinomas pulmonares, 2 neoplasias vesicales, 1 adenocarcinoma de recto y 1 de sigma, 0 Leucemia (0%), 0 Linfoma (0%), 9 IH (0,9%) de los que 8 (0,8%) eran IH leve y 1 IH severa con trasplante hepático, 13 alcohólicos de los cuales 2 presentaban una IH leve y 0 VIH (0%).

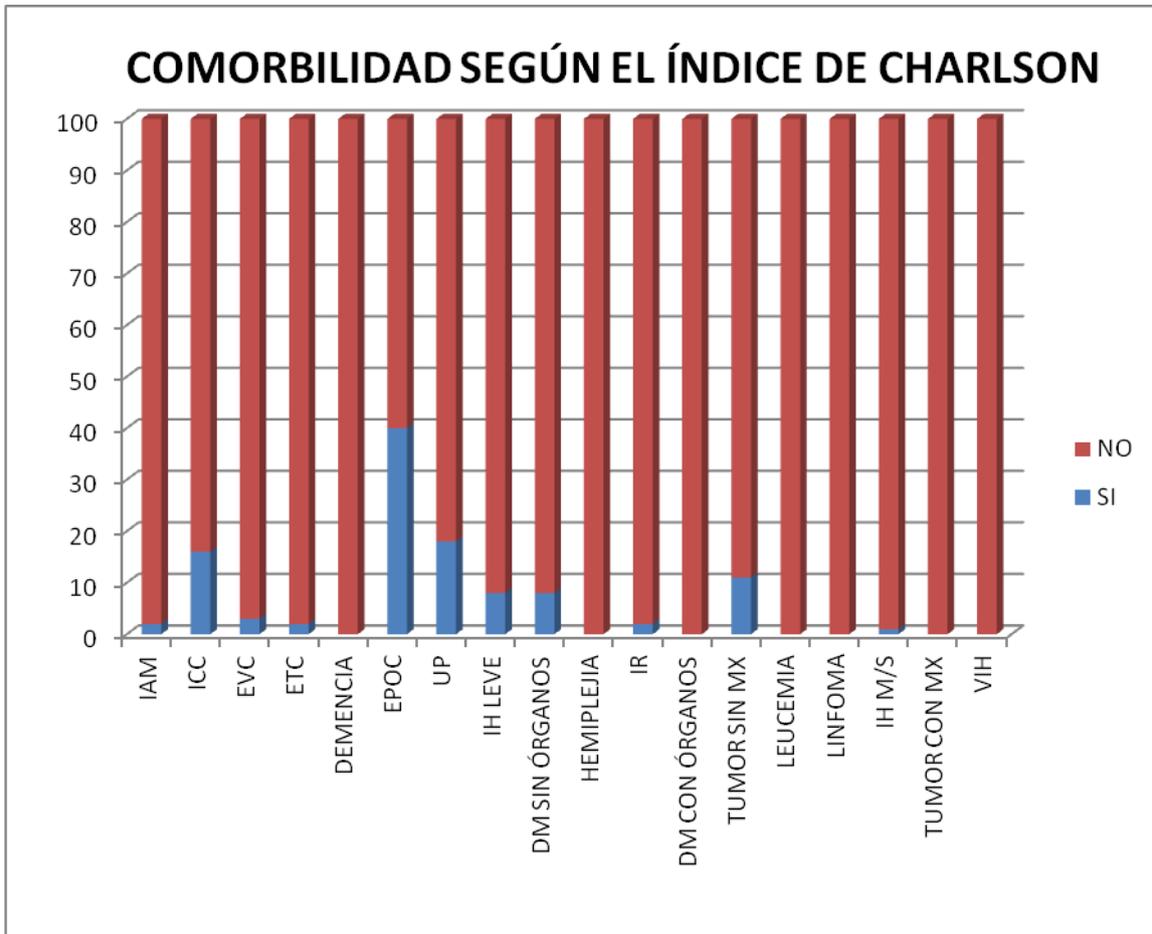


Figura 12.2b. Distribución de los 18 ítems del Índice de Charlson (N = 100)

De los resultados de la figura 12.2b. llama la atención la gran proporción de pacientes que presentan enfermedad pulmonar crónica (EPC), seguido por los que presentan UP e ICC, quedando en menor proporción aquellos que presentaron previamente tumores sólidos sin metástasis a distancia, DM sin órganos diana, EVC, EVP, IAM, EVP, ETC, IR y IH moderada/severa. Los ítems que no tuvieron representación fueron la demencia, hemiplejía, DM con órganos diana, leucemia, linfoma, tumor sólido con metástasis y VIH positivo con o sin desarrollo de la enfermedad (SIDA)

En la figura 12.2c. se recoge la distribución de los pacientes según el grado de comorbilidad (sin comorbilidad, comorbilidad leve, moderada o severa) de acuerdo con la puntuación asignada a cada paciente.

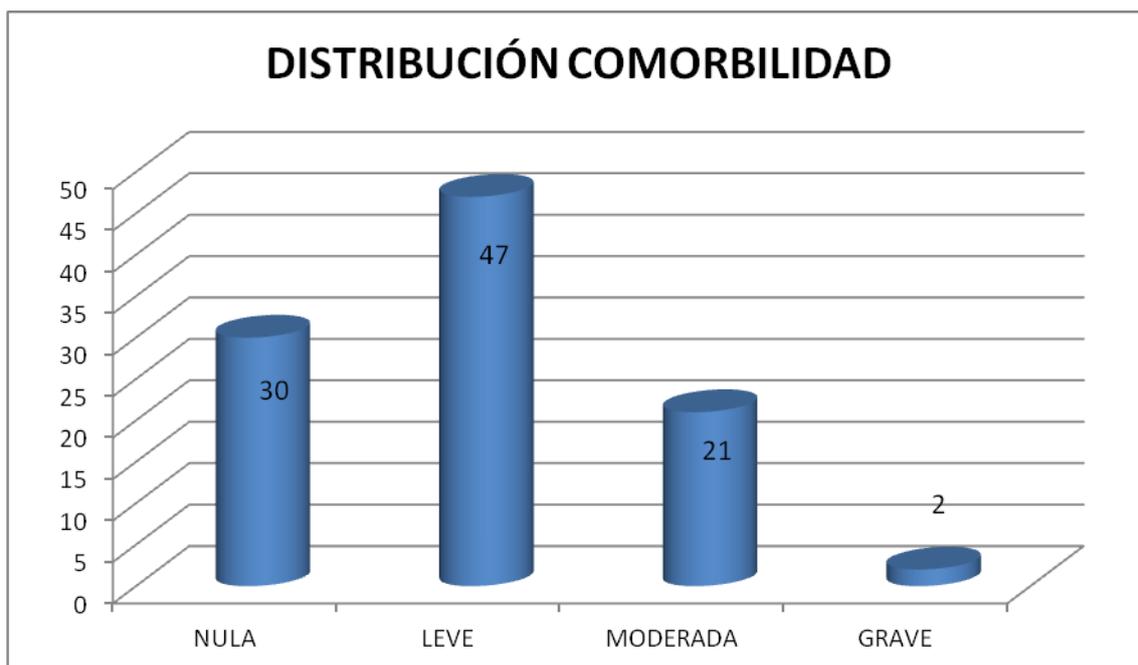


Figura 12.2c. Distribución comorbilidad según el Índice de Charlson en cuatro categorías (N=100)

Casi la mitad de nuestros pacientes (N=47) presentaron una comorbilidad leve y sólo 2 pacientes se presentaron una comorbilidad grave.

La gran mayoría forman el grupo de no comorbilidad o comorbilidad leve (77 pacientes).

12.3. TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

Se pueden clasificar en tratamiento quirúrgicos (N=33), tratamiento con QT y/o RT (N=18) y mixtos (cirugía y QT y/o RT previa o posterior a la cirugía) (N=49) como se observa en la tabla 12.3a.

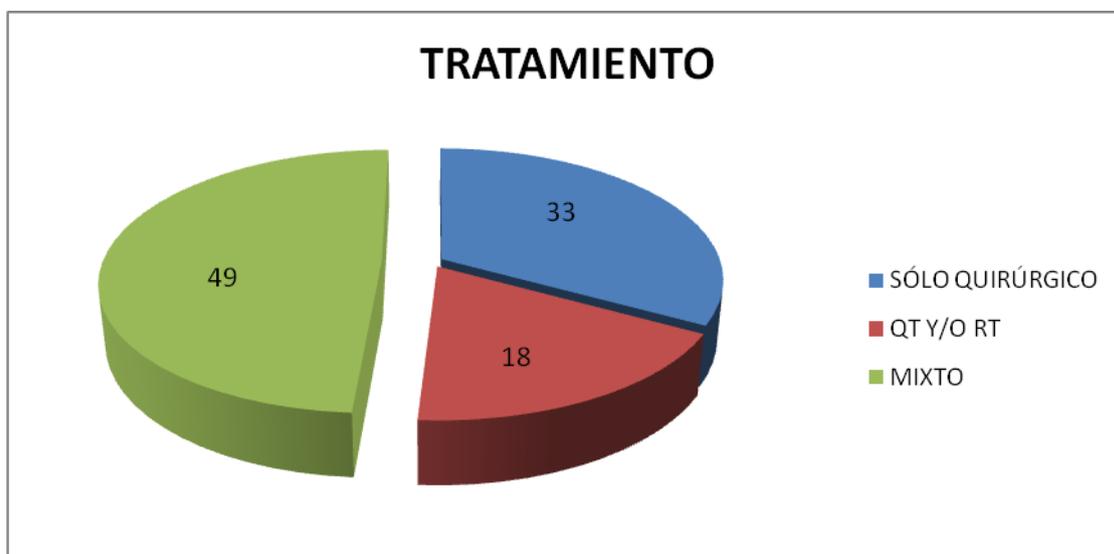


Figura 12.3a. Distribución en tres grupos de los tratamientos (N=100)

12.3.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

De los 100 pacientes incluidos en el estudio sólo 33 pacientes se han sometido exclusivamente a un tratamiento quirúrgico. De estas 33 laringectomías, 8 fueron totales (24,2%) y 25 parciales (75,8 %).

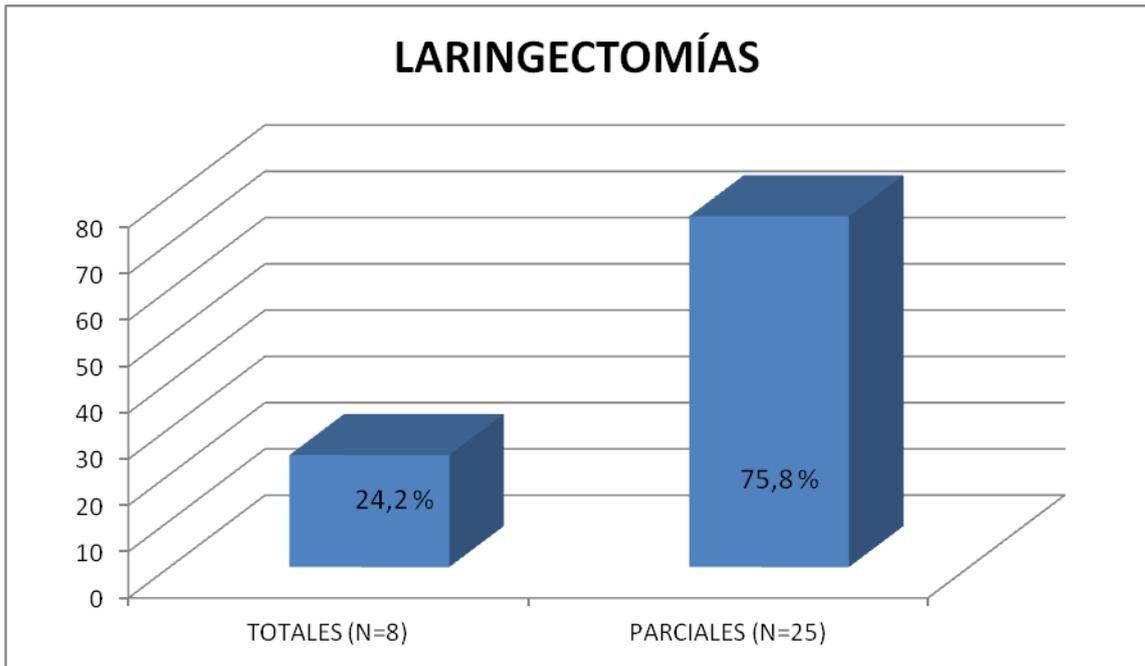


Figura 12.3b. Distribución porcentual de las laringectomías parciales y totales de los pacientes sometidos exclusivamente a tratamiento quirúrgico (N=33)

En total se realizaron 82 laringectomías incluidos los que recibieron además otros tratamientos: 49 parciales (59,7%) y 33 totales (40,3%).

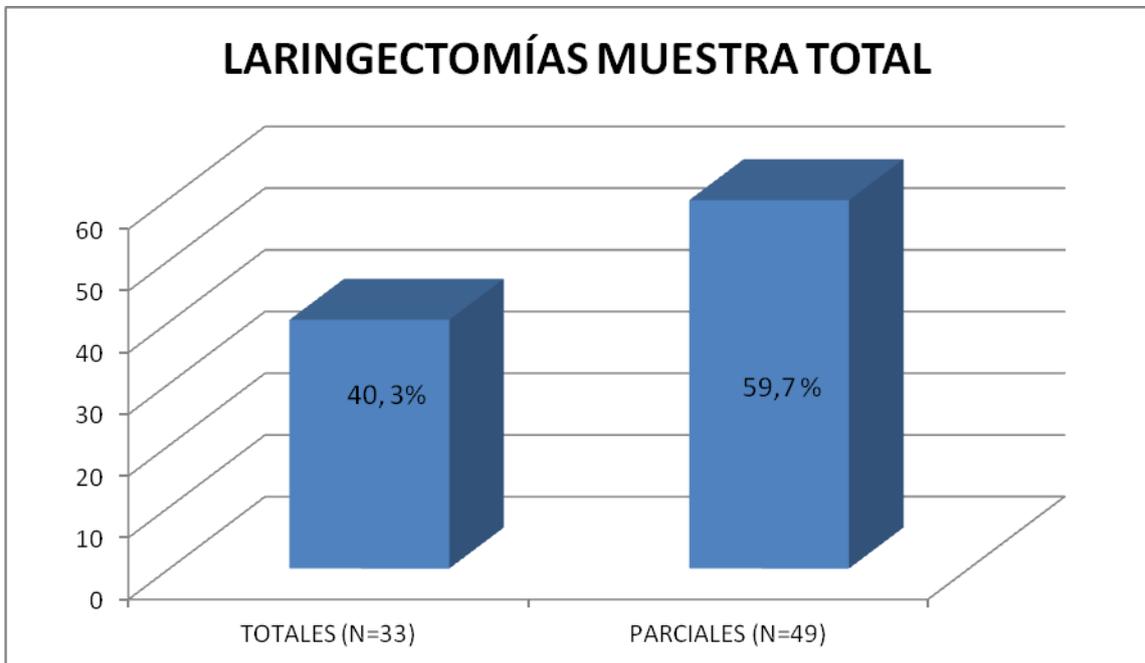


Figura 12.3c. Distribución porcentual de las laringectomías parciales y totales en el total de la muestra (N=100)

12.3.2. TRATAMIENTO MIXTO

Cuando hablamos de tratamiento mixto nos referimos a pacientes que se han sometido a un tratamiento quirúrgico acompañado de RT y/o QT antes y/o después de esa cirugía.

Casi la mitad de los pacientes (N=49) fueron sometidos a tratamientos mixtos. Sólo un paciente (2 %) recibió tratamiento previo a su cirugía con QT y RT, 45 pacientes (91,8%) recibieron tratamiento posterior a la cirugía, de ellos 2 QT, 39 RT y 4 QT y RT. Hay 3 pacientes (6,2%) que recibieron tratamiento previo a la cirugía y posterior a la misma con RT y QT.

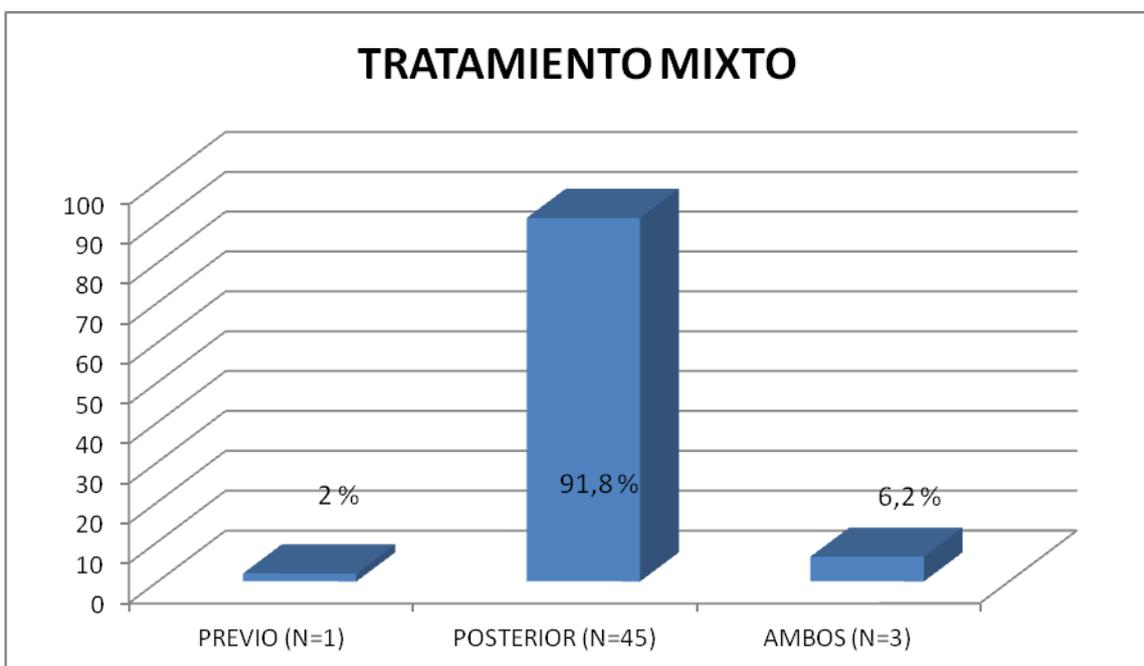


Figura 12.3d. Distribución porcentual del tratamiento mixto en tres grupos: RT y/o QT previa a la cirugía, posterior a la cirugía y anterior y posterior a la cirugía (N= 49)

Como podemos observar la mayoría de los pacientes que se han sometido a un tratamiento mixto, ha sido por un tratamiento posterior a la cirugía (91,8%) y la mayoría de éstos ha recibido RT (86,6%).

12.3.3. TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

No todos los pacientes fueron tratados de su carcinoma de laringe con tratamiento quirúrgico, sino que 18 pacientes fueron tratados solamente con QT y/o RT.

Con QT y/o RT se trataron 11 pacientes, (61,1 %) sólo con RT 6 pacientes (33,3 %) y sólo con QT 1 paciente (5,6 %).

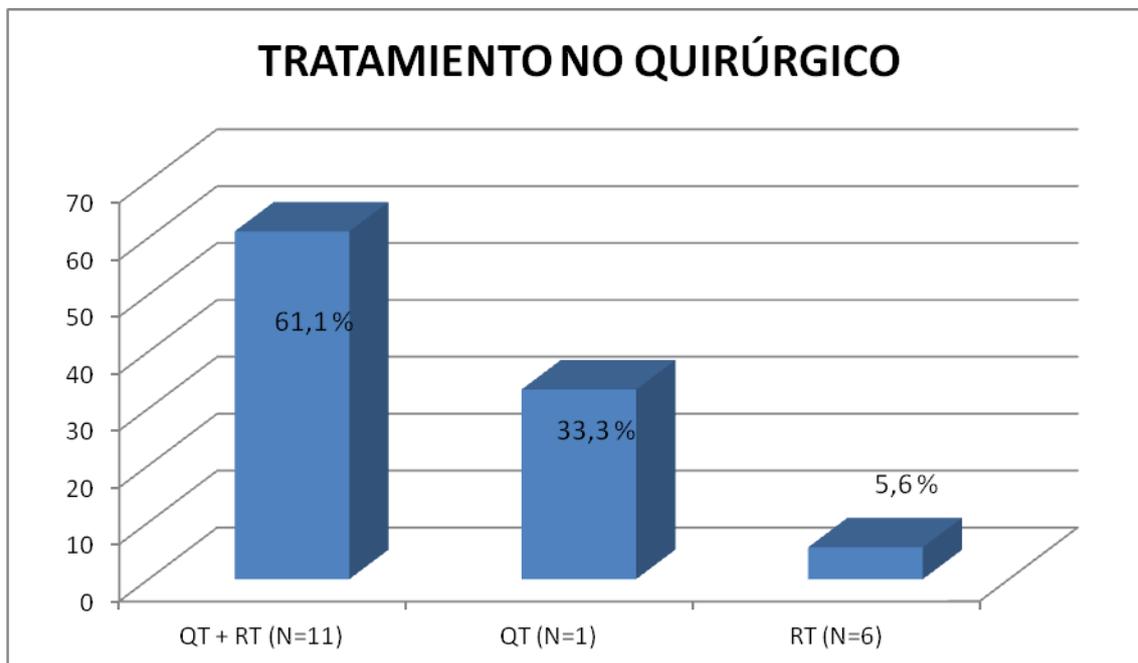


Figura 12.3e. Distribución porcentual en tres grupos de los tipos de tratamientos no quirúrgicos (N=18)

12.4. TRATAMIENTO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES

De la muestra, se realizó vaciamiento cervical a 63 pacientes, siendo de carácter funcional exclusivamente en 52 pacientes (82,5%) ya sean unilaterales o bilaterales, de carácter radical en 4 pacientes (6,4%) y radical modificado en 7 pacientes (11,1%), que los agruparemos como vaciamientos no funcionales con un total de 11 pacientes (17,5%); tenemos que tener en cuenta que a un mismo paciente se le puede realizar un vaciamiento funcional uni o bilateral en el mismo proceso quirúrgico, o un vaciamiento radical o radical modificado unilateral asociado a un vaciamiento funcional contra lateral en el caso de ser necesario. Se determina que a un paciente se le ha hecho un vaciamiento funcional si se ha realizado un único vaciamiento cervical funcional o bilateral siendo ambos funcionales. Si se le ha hecho un vaciamiento radical o radical modificado se le determina como tal aunque lleve asociado un vaciamiento funcional contralateral. En la figura 12.4a. podemos apreciar la distribución de los vaciamientos ganglionares cervicales realizados.

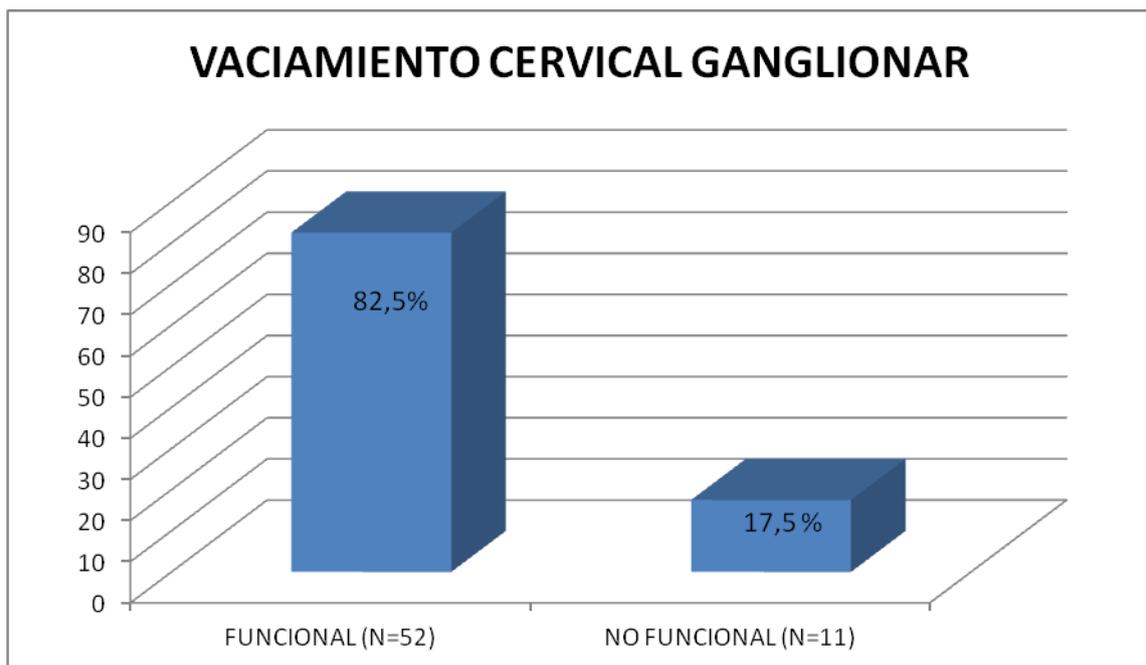


Figura 12.4a. Distribución porcentual del tipo de vaciamiento ganglionar cervical realizado con intención curativa en la muestra de estudio (N=63)

En todos los casos que se realizó un vaciamiento cervical uni o bilateral funcional o radical (N = 63), se obtuvieron un total de 27 casos sin adenopatías metastásicas (42,8%) y 36 con adenopatías metastásicas (57,2%). Con adenopatías positivas unilaterales en 25 casos, de ellos con más del 50 % de las adenopatías

metastásicas 2 casos y con menos del 50% 23 casos, bilaterales en 11 casos, con más del 50% de las adenopatías metastásicas 3 y con menos del 50% 8 casos.

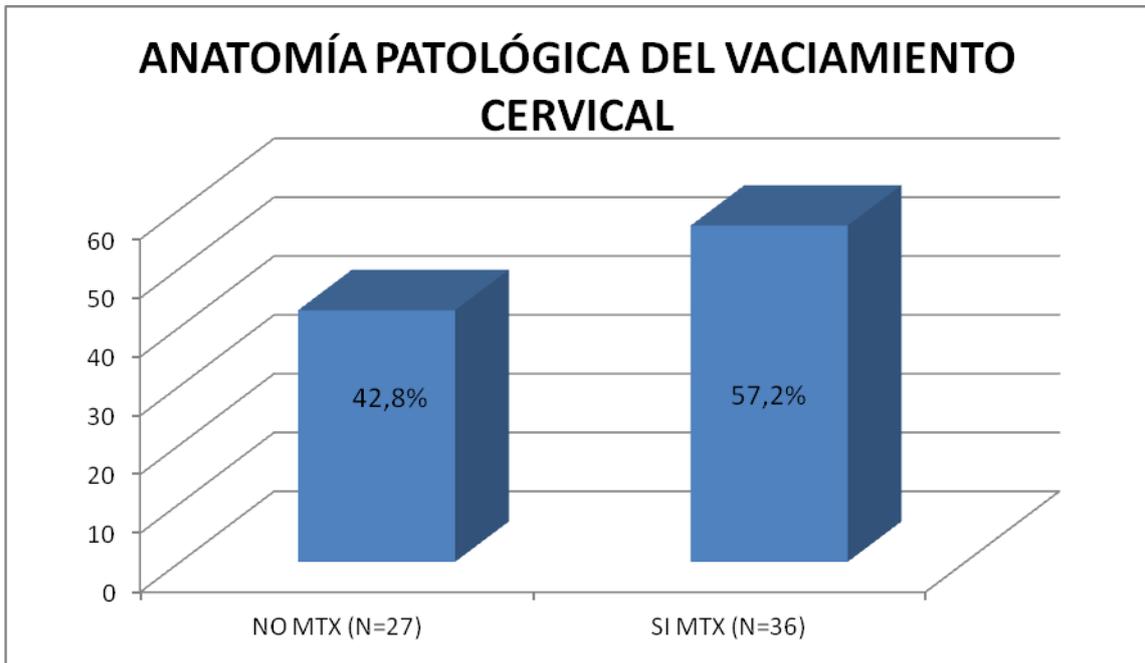


Figura 12.4b. Distribución porcentual de las adenopatías metastásicas en los vaciamentos cervicales ganglionares (N=63)

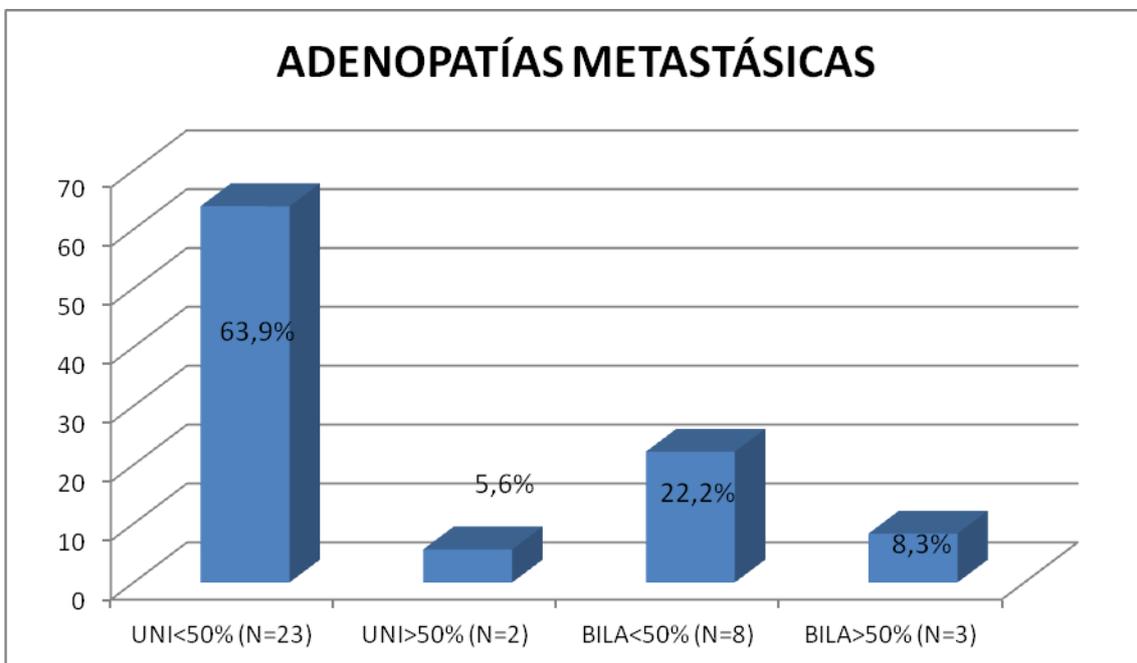


Figura 12.4c. Distribución porcentual en cuatro grupos de las adenopatías metastásicas en los vaciamentos cervicales ganglionares (N=63)

En el estudio anatomopatológico de los vaciamentos cervicales se obtuvo 11 casos de extensión extracapsular de los 36 casos con adenopatías metastásicas positivas y ningún caso de infiltración perivascular ni perineural.

12.5. LOCALIZACIÓN TUMORAL

De los 100 pacientes, la localización fue supraglótica en 46 casos (46%), glóticos en 49 (49%), transglóticos en 4 (4%) y en 1 sólo caso (1%) subglótico, como se puede apreciar en la tabla 12.5a.

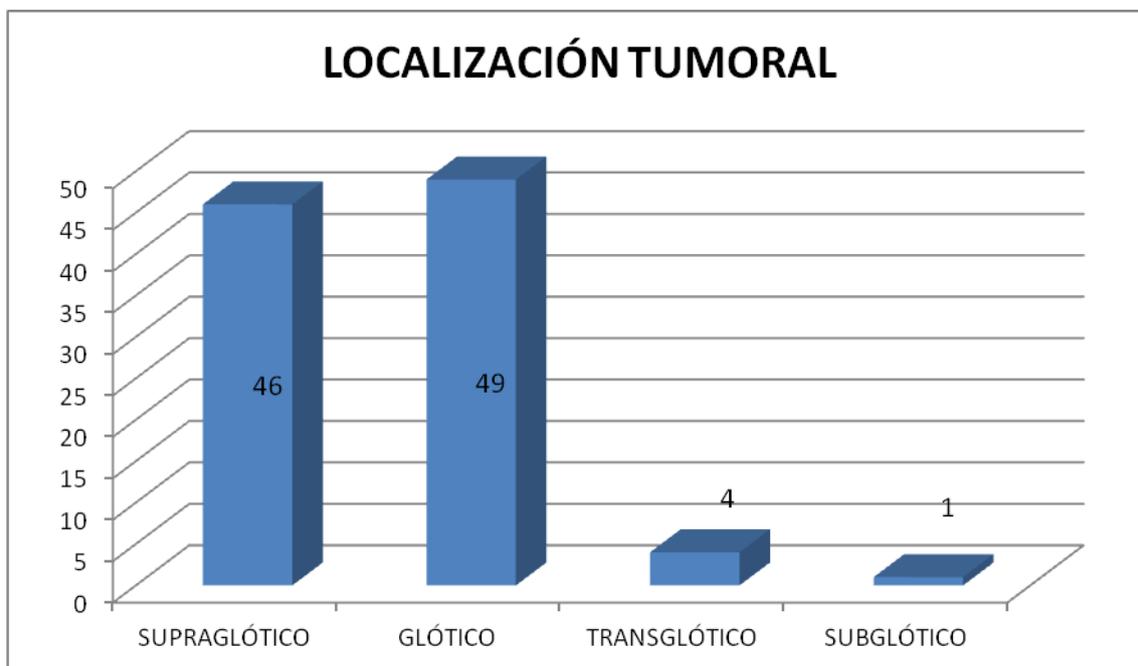


Figura 12.5a. Distribución de la localización tumoral en los distintos pisos laríngeos (N=100)

12.6. CLASIFICACIÓN TNM

Se ha utilizado la clasificación pTNM en todos los pacientes que se han sometido a cirugía y en los que se ha obtenido un resultado anatomopatológico. En los pacientes que se han sometido a tratamientos no quirúrgicos se ha utilizado para su clasificación el cTNM.

T

De los 100 pacientes, eran T1 22, T2 25, T3 34, y por último T4 19. Se puede apreciar un predominio de los tumores T3 de la muestra.

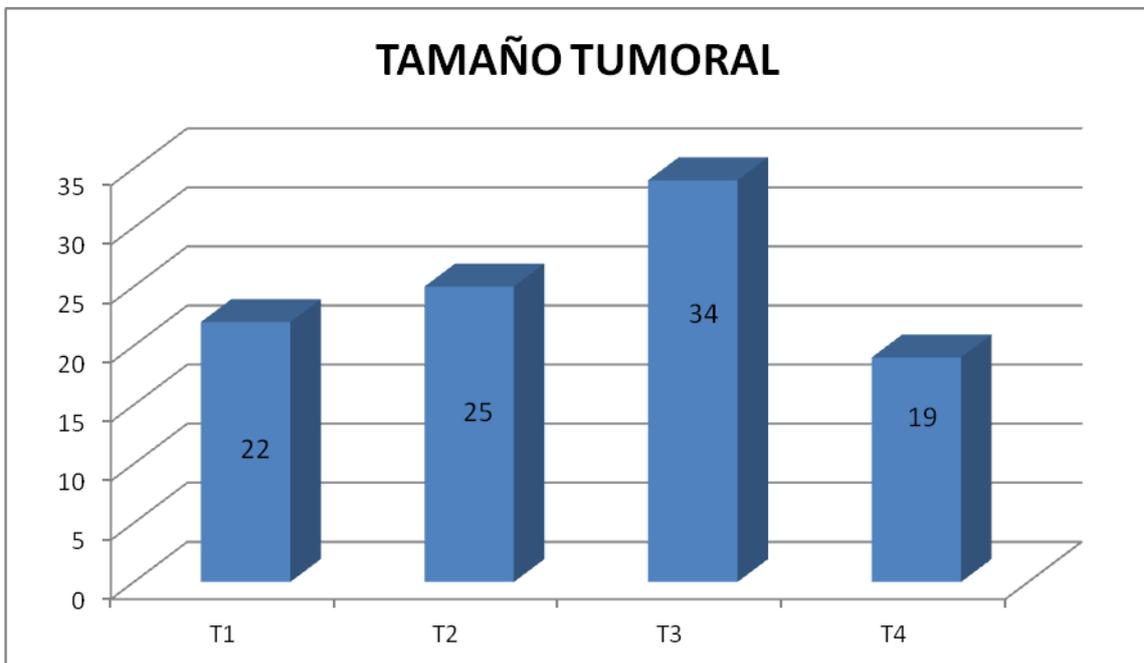


Figura 12.6a. Distribución del tamaño tumoral T (N=100)

N

De los 100 pacientes, eran N0 59, N1 10, N2 22 de los que a su vez eran N2a 11 (50%), N2b 8 (36,4%) y N2c 3 (13,6%), y por último N3 9. Predominio claro de N0 seguido de lejos por N2 y en especial en su subcategoría N2a.

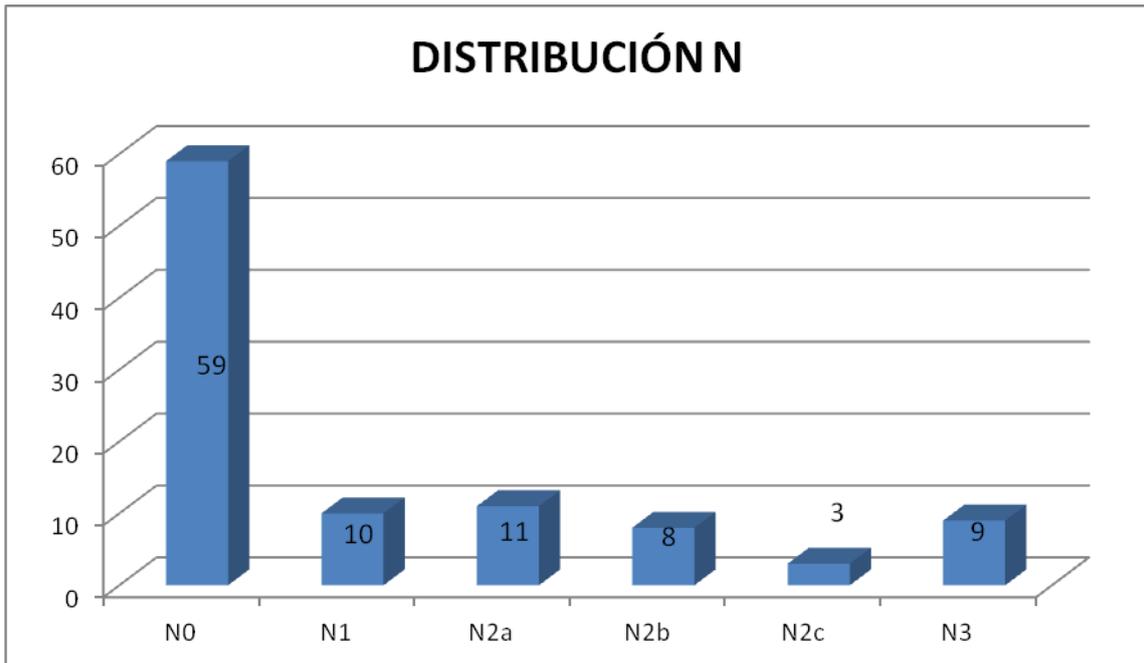


Figura 12.6b. Distribución de las metástasis en ganglios linfáticos cervicales (N=100)

M

De los 100 pacientes todos se han considerado M0 en el momento del diagnóstico. Durante el seguimiento aparecieron 6 casos de metástasis a distancia (3 pulmonares, 1 ósea, 1 cerebral y 1 múltiples). Por norma general, y salvo que se tenga una sospecha clínica de extensión tumoral a distancia (pulmón, ósea, hepática....), no se realiza de forma seriada un estudio de extensión de la enfermedad (mediante gammagrafía ósea, TAC corporal, serie ósea, PET/TAC, etc.), en cambio, sí se realiza de forma sistemática una TAC cérvico-torácica a todos los pacientes.

12.7. ESTADIO TUMORAL

De los 100 pacientes, pertenecían al estadio I 21, al II 15, al III 22, y finalmente al IV 42, de los que a su vez eran estadio IVA 33 (78,6%), IVB 9 (21,4%) y IVC 0 (0%). La distribución que vemos en la figura 12.7a. tiene como elementos predominantes los estadios tumorales III y IVA, siendo algo menos frecuentes los estadios I y II, quedando el IVB con escasos casos y el IVC sin representación en la muestra, por no existir casos de M1 en el momento del diagnóstico. La mayoría de los casos eran por tanto estadios avanzados de cáncer de laringe.

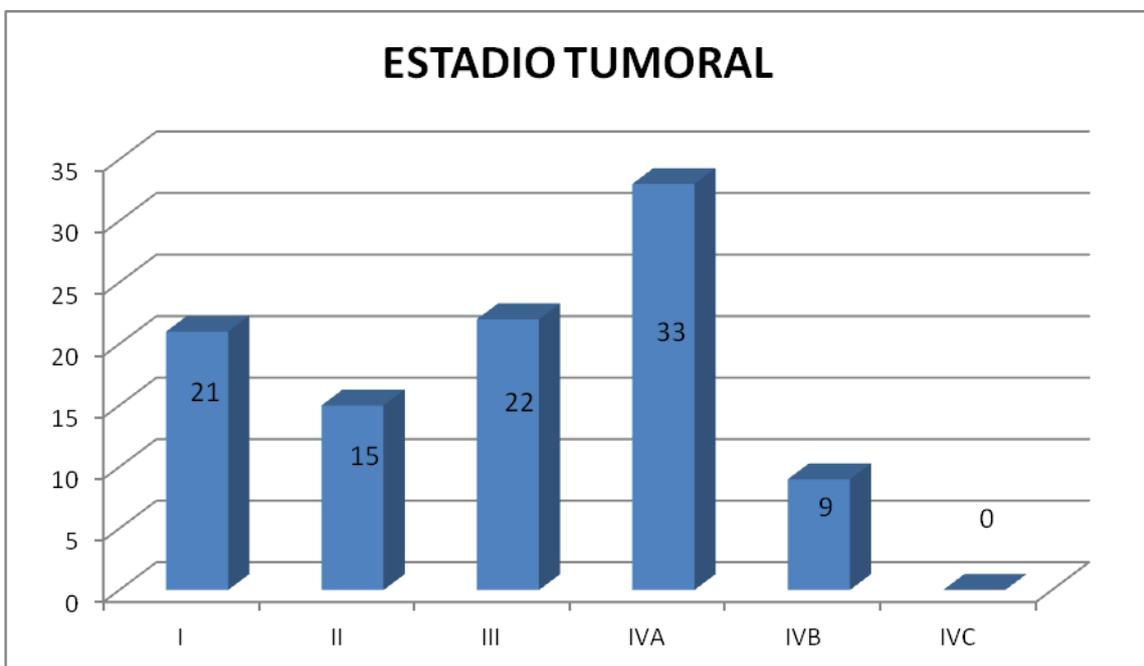


Figura 12.7a. Distribución del estadio tumoral basado en la clasificación TNM (N = 100)

12.8. HISTOLOGÍA

Por ser criterio de inclusión, los 100 pacientes que componen la muestra (100%) son carcinomas epidermoides, en cualquiera de sus variedades histológicas: escamoso común, escamoso verrucoso, escamoso papilar, escamoso fusocelular, y escamoso basaloide. El 97% son epidermoides o escamosos común y el 3% corresponde a escamosos verrucosos.

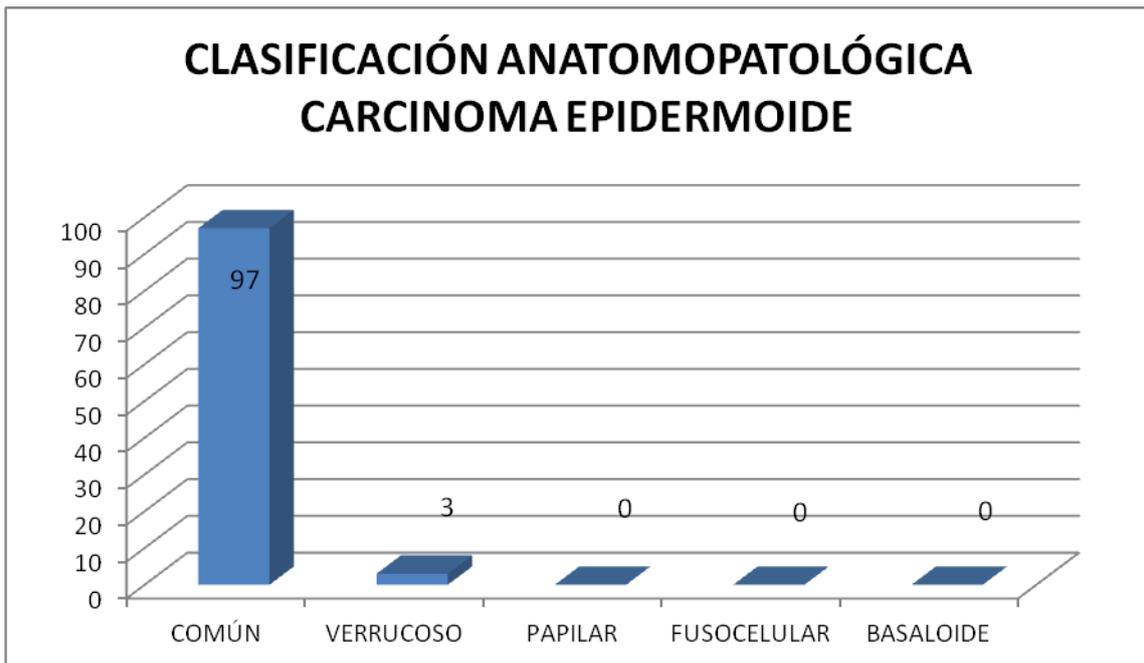


Figura 12.8a. Distribución del tipo histológico tumoral basado en clasificación de OMS de carcinomas epidermoides de laringe de 1991 (N = 100)

12.9. GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

Según los criterios de graduación anatomopatológicos de los carcinomas epidermoides (grado de diferenciación celular, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica) los resultados son los que se muestran en la figura 12.9a., siendo bien diferenciados 26 casos, con moderado grado de diferenciación 58 casos y pobremente diferenciados 13 casos. Por tanto más de la mitad de los casos de la muestra del estudio alcanzan un grado de diferenciación moderado.

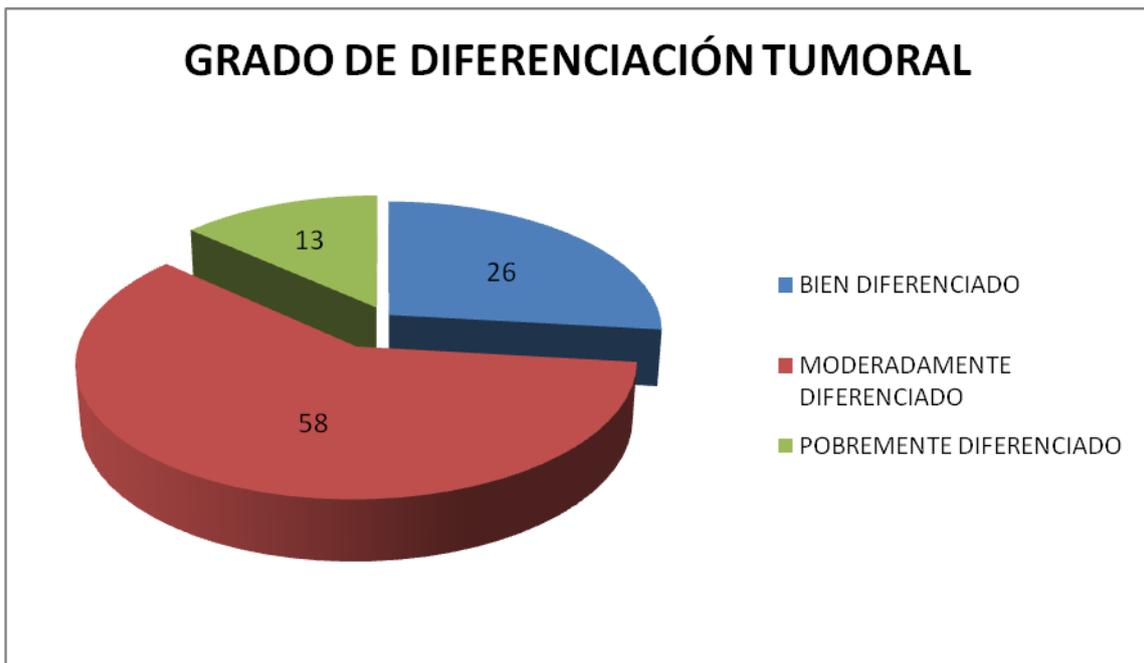


Figura 12.9a. Distribución del tipo grado de diferenciación tumoral (N = 100)

Por defecto, en aquellos casos en los que el informe de anatomía patológica indicaba que el tipo histológico del tumor era un carcinoma epidermoide sin especificar el grado de diferenciación, se ha considerado que se trataba de un tumor moderadamente diferenciado (siguiendo los criterios de nomenclatura seguidos por el Servicio de Anatomía Patológica del HUVN).

12.10. BORDES DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL TUMOR PRIMARIO

De los 100 pacientes incluidos en el estudio se realizó cirugía del tumor primario en 82 pacientes. Se obtuvieron bordes positivos de resección en 12 casos (14,6%), siendo el resto 70 casos (85,4%) negativos. A modo de resumen gráfico se muestran dichos resultados en la figura 12.10a.

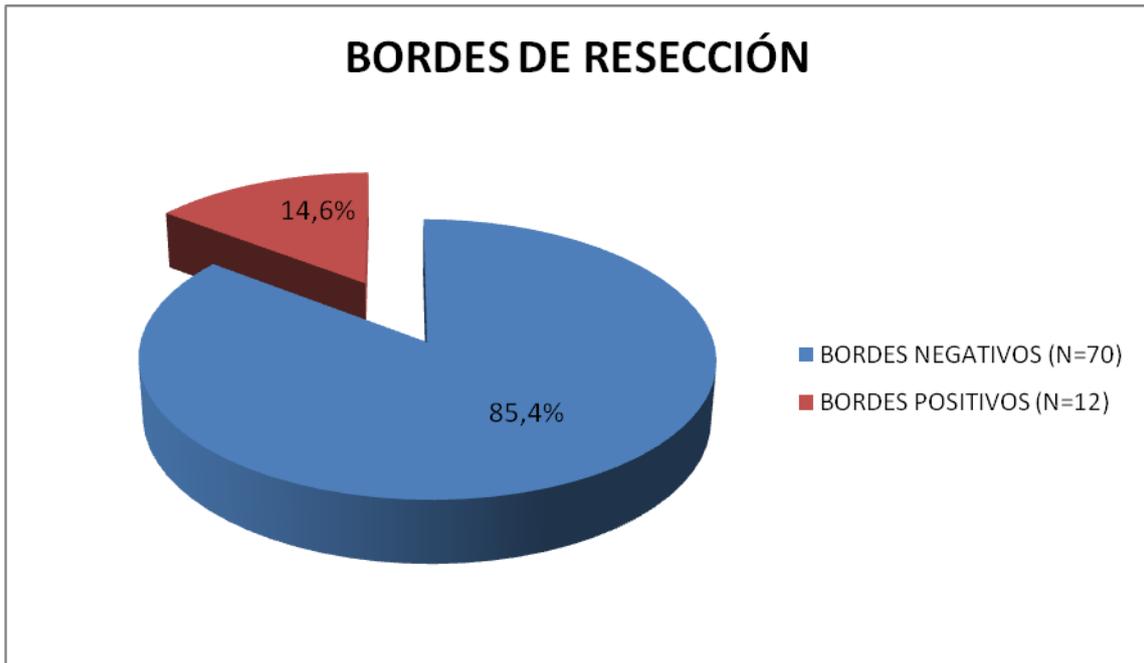


Figura 12.10a. Distribución porcentual de los bordes de resección de la pieza quirúrgica (N =82)

De los 12 pacientes con márgenes positivos (14,6%), con respecto al TNM, encontramos 2 T1, 2 T2, 3 T3 y 5 T4, en relación al N, 8 N0, 2 N1 y 2 N2. El estadio era en su mayoría el IV (N=6), seguido del III (N=3), del I (N=2) y del II (N=2). Se trataron exclusivamente de forma quirúrgica sólo 3 pacientes y el resto (N=9) con tratamiento mixto con cirugía y RT postoperatoria. De todas la cirugías realizadas, sólo se hicieron 3 laringectomías totales, el resto fueron técnicas parciales. La localización de la mayoría era glótica con 7 pacientes y con 5 pacientes supraglótica. Hubo un total de 5 recidivas locales (3 de ellas de los tratados exclusivamente con cirugía) y una regional. Con respecto a la supervivencia, todos alcanzaron una supervivencia igual o superior a los 5 años excepto 3 pacientes que fallecieron todos por causa oncológica, 2 de ellos con recidiva, una regional y otra local.

12.11. POSTOPERATORIO DEL TUMOR PRIMARIO

De Los pacientes intervenidos del tumor primario (N=82) aparecieron como complicaciones posquirúrgicas un total de 84, clasificadas en 5 categorías: hemorragia en 7 pacientes (7,8%), fistulas salivares 5 (5,6%), faringostoma 7 (7,8%), ningún caso (0%) de infección de la herida quirúrgica pero si de 3 casos de necrosis cutánea (3,3%) y 3 de linforragia (3,3%) , denominando a 65 casos como buen postoperatorio o postoperatorio no complicado (72,2%), no siendo excluyentes las categorías entre sí, es decir, pudiendo aparecer dos o más complicaciones en un mismo paciente a la vez o en momentos diferentes durante su estancia hospitalaria.

De todos los pacientes intervenidos que sufrieron complicaciones durante su ingreso hospitalario antes de ser dados de alta, estos fueron los resultados:

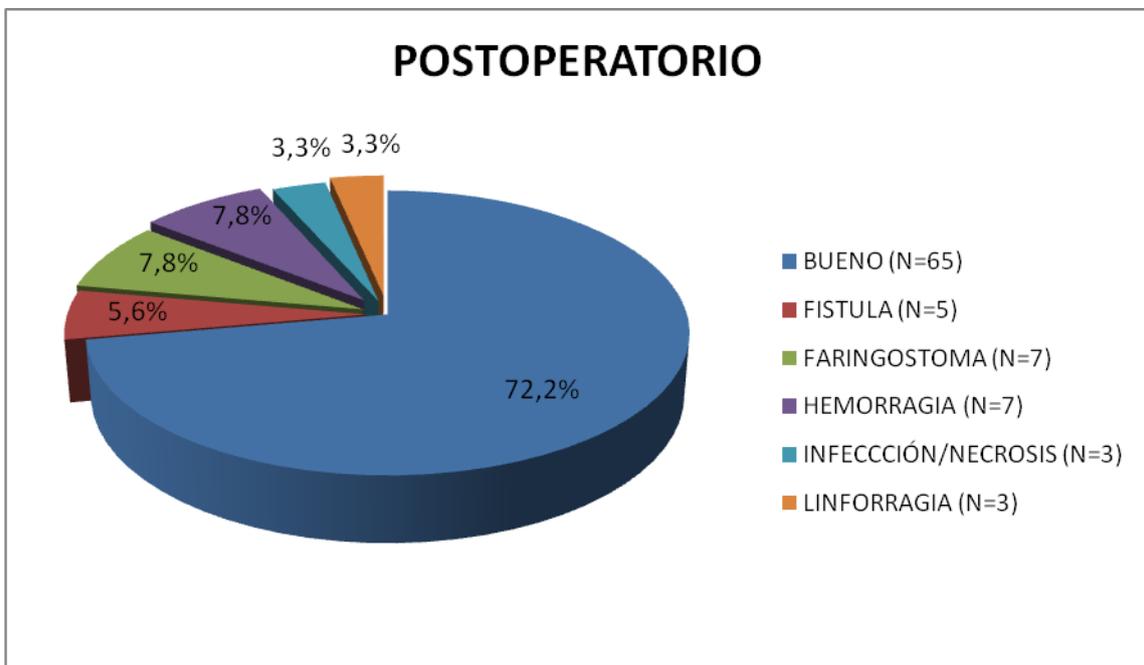


Figura 12.11a. Distribución del postoperatorio durante el ingreso hospitalario (N = 90)

12.12. EVOLUCIÓN TUMORAL

De los 100 pacientes se detectó en su seguimiento recidiva en 21 casos, siendo locales en 16 casos y regionales en 5, 7 casos de metástasis a distancia (4 pulmonares, 1 ósea, 1 cerebral y 1 múltiples), 5 casos de segundos primarios (cavum, amígdala, esófago, tiroides y lengua) y ningún caso de persistencia tumoral. Hay un caso de recidiva regional y de metástasis a distancia. Por eso se dice que las categorías no son excluyentes entre sí, pueden darse a su vez o en distinto momento en el periodo de 5 años que se ha seguido a cada paciente.

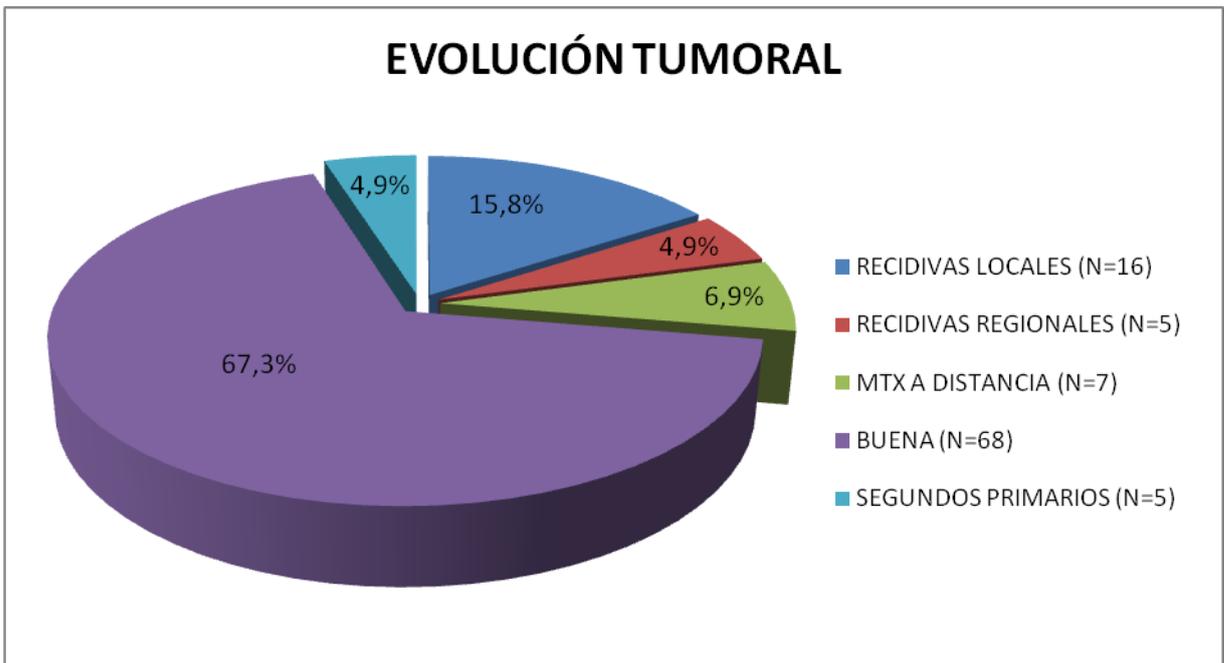


Figura 12.12a. Distribución porcentual de la evolución tumoral de la muestra (N=100)

12.13. SUPERVIVENCIA

Respecto a una supervivencia ≥ 5 años, encontramos 67 pacientes curados para el CEL (supervivencia ≥ 5 años) y 33 pacientes fallecidos antes de cumplir 5 años del diagnóstico de CEL.

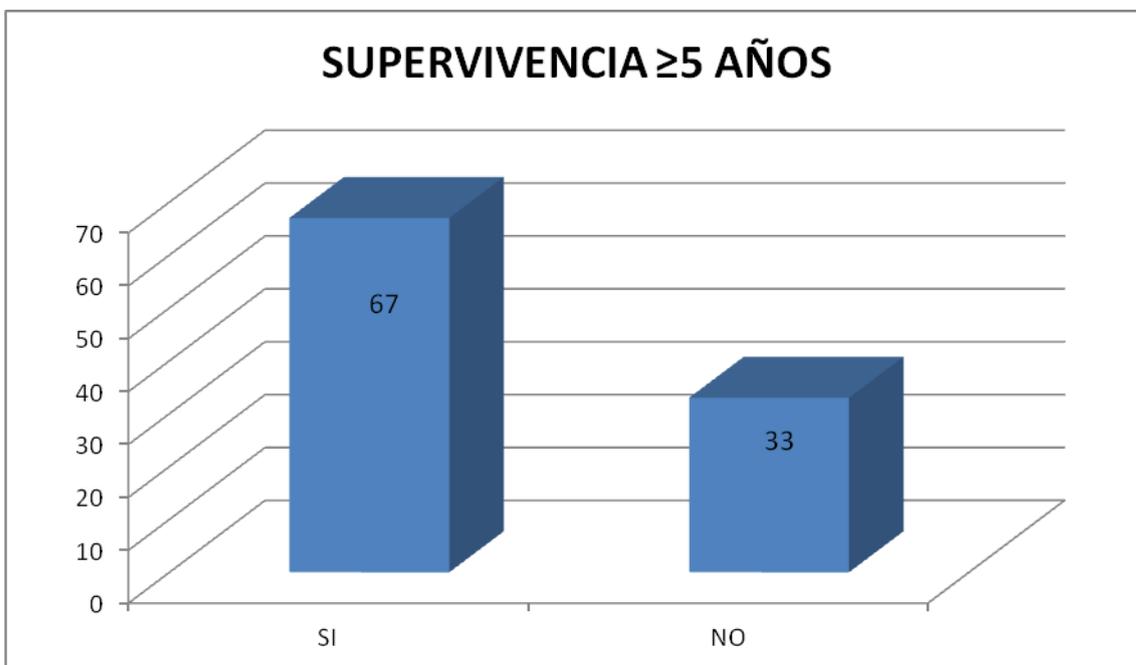


Figura 12.13a. Distribución de la supervivencia ≥ 5 años (N=100)

12.14. EXITUS LETALIS Y CAUSA

De los 100 pacientes, a fecha de 31 de Diciembre de 2006 habían fallecido 33 (mortalidad global).

La causa del fallecimiento fue el cáncer de laringe (mortalidad específica) en 21 casos (63,9%) incluyendo la mortalidad derivada de los efectos secundarios del tratamiento, las recidivas tumorales y las metástasis a distancia, otras causas en 7 casos (21,2%) y 5 pacientes fallecidos (15,2%) sin poder llegar a identificar la causa.

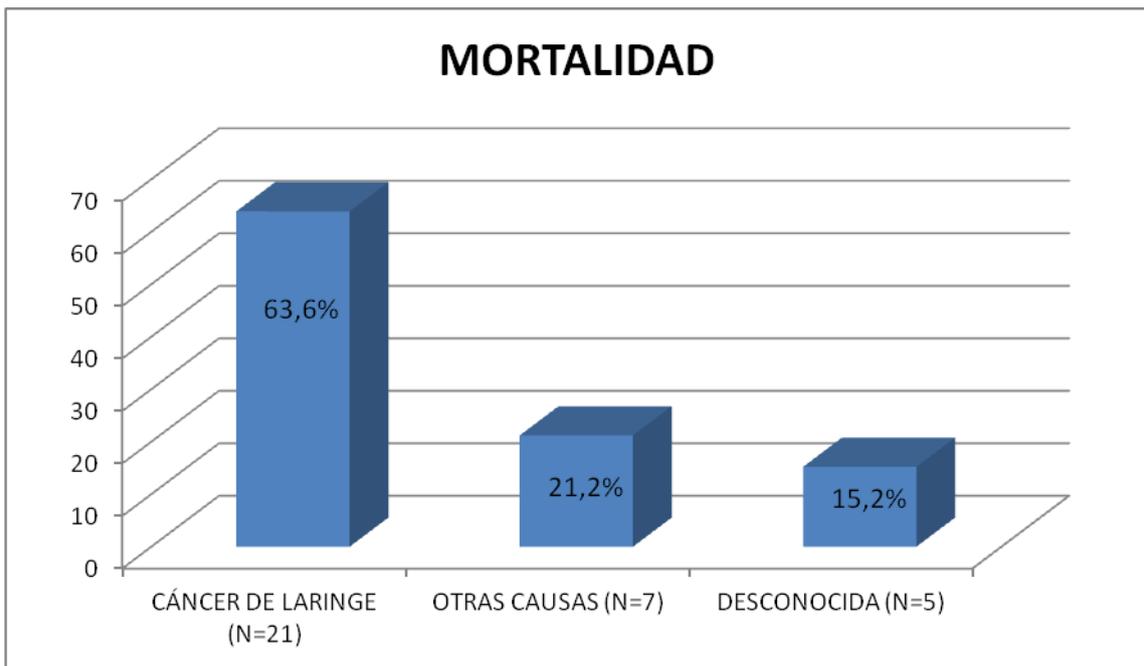


Figura 12.14a. Distribución porcentual de mortalidad a lo largo del seguimiento durante 5 años (N = 33)