



Universidad de Oviedo
Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias

Máster en Biomedicina y Oncología Molecular

Resultados de la laringectomía total en
carcinomas localmente avanzados de hipofaringe

Patricia García-Cabo Herrero

6 de Julio 2016

Memoria Trabajo Fin de Máster

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	
2.1 Generalidades	5
2.2 Epidemiología	7
2.3 Recuerdo anatómico	8
2.4 Etiología	10
2.5 Comportamiento clínico	12
2.6 Síntomas y signos	13
2.7 Estadificación	14
2.8 Tratamiento	16
2.9 Pronóstico	18
3. OBJETIVOS	20
4. MATERIAL Y MÉTODOS	21
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSIÓN	31
7. CONCLUSIONES	36
8. BIBLIOGRAFÍA	37

1. RESUMEN

Introducción y objetivos: La laringectomía total (LT), más eventual radioterapia (RT), ha demostrado ser un tratamiento eficaz en los casos de cáncer de hipofaringe localmente avanzado. El objetivo de este trabajo es analizar los resultados oncológicos de este procedimiento en pacientes con cáncer de hipofaringe T3 y T4.

Métodos: Se incluyeron 59 pacientes (33 pacientes con estadio T3 y 26 con estadio T4) con carcinoma epidermoide primario de hipofaringe tratados mediante LT entre los años 1998 y 2012. Los datos analizados fueron sexo, edad, enfermedades debilitantes, antecedente personal y familiar de cáncer, consumo de tabaco y alcohol, el tratamiento cervical ganglionar, la profilaxis antibiótica prequirúrgica, la infección postoperatoria, la presencia de bordes libres en la pieza quirúrgica, el tratamiento radioterápico complementario, el grado histológico, la categoría T-/N-, el estadio de AJCC, el control loco-regional, las metástasis a distancia, la presencia de segundos primarios y la supervivencia global de estos pacientes,.

Resultados: La edad media fue de 61 años, con predominio de varones (96,6%). Todos los pacientes excepto uno eran fumadores y el 96% consumía alcohol. Se realizó vaciamiento cervical funcional unilateral en 12 pacientes, radical unilateral en 11 pacientes, funcional bilateral en 20 pacientes y funcional más radical en 14. El 66% de los pacientes recibieron RT postoperatoria. Un 81% de los pacientes presentaba metástasis ganglionares y de estos un 56% presentaba invasión extracapsular. En 54 casos se obtuvieron bordes libres de tumor.

Un 28,8% de los pacientes presentaron recidiva locorregional, un 10% desarrollaron metástasis a distancia y un 25,4% desarrollaron un segundo tumor primario. La supervivencia la global observada fue del 30,5%.

Conclusiones: El carcinoma escamoso de hipofaringe está asociado a un mal pronóstico, presentándose en estados localmente avanzados con mayor frecuencia. La LT sigue siendo un tratamiento eficaz para el manejo de los pacientes con cáncer de hipofaringe localmente avanzado en la era de la órgano preservación, de modo que los protocolos de preservación de órgano deben alcanzar resultados oncológicos similares a los demostrados por la LT.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Generalidades

Los tumores malignos de hipofaringe representan aproximadamente la tercera parte del global de tumores malignos de cabeza y cuello. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, su pronóstico general sigue siendo pobre. La escasa clínica inicial conduce a diagnósticos tardíos cuando el tumor ya está avanzado locorregionalmente, justificando el mal pronóstico. En los casos que presentan enfermedad locorregional avanzada, son frecuentes las metástasis a distancia.

Al igual que para los cánceres de cabeza y cuello en general los factores de riesgo más importantes de los tumores de hipofaringe son el tabaco y el consumo excesivo de alcohol. Con frecuencia estos pacientes tienen comorbilidades asociadas graves y un nivel socioeconómico bajo.¹

Casi todos los cánceres hipofaríngeos constituyen carcinomas celulares escamosos (CCE). No es raro encontrar tumores primarios múltiples. De hecho, aproximadamente 25% de los pacientes de un estudio retrospectivo con 150 participantes mostraban segundos tumores primarios. La exposición de tejidos a cancerígenos ambientales podría ser la responsable, en parte, de los neoplasias malignas primarias múltiples sincrónicas que se presentan en pacientes de cáncer de hipofaringe. El concepto de cancerización de la mucosa, originalmente descrito en el 1953, parte de la idea de que los tumores se desarrollan de manera multifocal dentro de un campo de tejido expuesto de forma crónica a carcinógenos.²

Desde el punto de vista clínico, los cánceres de hipofaringe tienden a ser crónicamente activos y muestran una evolución que se caracteriza por infiltración local difusa, metástasis temprana y tasa de diseminación a distancia relativamente alta. Más de 50% de los pacientes de cáncer de hipofaringe muestran ganglios cervicales clínicamente positivos al momento de presentación. En 50% de estos individuos, el síntoma de presentación es una masa en el cuello; otros síntomas de presentación son la disfagia, la odinofagia, los cambios en la voz y la otalgia. Cuando ocurre un cambio de voz (disfonía) es un síntoma avanzado que generalmente indica infiltración de la laringe o del nervio recurrente. Los pacientes con carcinoma de hipofaringe suelen presentarse en estadios avanzados.

En un estudio retrospectivo con pacientes de CCE de la laringe e hipofaringe, 87% de los pacientes de CCE de seno piriforme mostraron enfermedad en estadio III o IV. Hasta 17% de CCE de hipofaringe, presentan metástasis a distancia cuando se hace el diagnóstico clínico.³ Esto es muy diferente de la tasa de metástasis a distancia que se observa durante una autopsia, de la que se informa llega a ser de hasta 60%. Además, existe una incidencia relativamente alta de metástasis a distancia tardías (es decir, 2 años o más después de completarse el tratamiento primario) que se relaciona con un estadio avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico.

El tratamiento del cáncer de hipofaringe resulta polémico, en parte debido a su baja incidencia y la inherente dificultad de llevar a cabo estudios clínicos adecuadamente impulsados y aleatorizados. Por tanto, es difícil de definir el tratamiento ideal para un estadio o sitio específico del cáncer de hipofaringe. En general, tanto la cirugía como la radioterapia constituyen el pilar de la mayor parte de los esfuerzos curativos para este cáncer. En años recientes, se añadió la quimioterapia a la estrategia de tratamiento para casos específicos avanzados del cáncer de hipofaringe. En caso de cáncer del seno piriforme, el administrar quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia, puede resultar en la preservación de la laringe sin poner en peligro la supervivencia.

2.2 Epidemiología

El cáncer de cabeza y cuello es la sexta neoplasia maligna más común. La incidencia varía mucho según localización geográfica, la raza, el sexo y la edad. También es sumamente variable la proporción relativa de cánceres en los distintos sitios de la cabeza y el cuello.

Para el año 2016, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para este cáncer en los Estados Unidos son que alrededor de 48.330 nuevos casos de cáncer de orofaringe e hipofaringe serán diagnosticados (34.780 hombres y 13.550 mujeres) y aproximadamente 9.570 personas (6.910 hombres y 2.660 mujeres) morirán debido a esta enfermedad.⁴

En Europa y Asia se nota una incidencia alta de cánceres de la faringe, sobre todo, orofaringe e hipofaringe. Desataca la incidencia en la población masculina francesa, en los condados de Bas-Rhin y Hérault; en Suiza, en la sección de Vaud; en España, en la región del País Vasco; en Eslovaquia, Eslovenia y en India, especialmente Bombay y Madrás. La aparición de este cáncer es sumamente inusual en niños.¹

2.3 Recuerdo Anatomía de la Hipofaringe ^{5,6}

La hipofaringe está formada por tres secciones de acuerdo con la codificación diagnóstica para propósitos oncológicos; el seno piriforme derecho e izquierdo, la pared posterior de la faringe y la región posterior cricoidea (la pared anterior de la hipofaringe). La hipofaringe se extiende por encima desde la orofaringe hasta la porción cervical del esófago como límite inferior. El límite superior entre la orofaringe y la hipofaringe está a nivel del hueso hioides o del pliegue faringoepiglótico. El límite inferior está a nivel del músculo cricofaríngeo. Por delante, la hipofaringe limita con la laringe y, por detrás con el espacio retrofaríngeo.

El seno piriforme está compuesto por las paredes anterior, medial y lateral que forman una pirámide invertida con base a nivel del pliegue faringoepiglótico. El seno piriforme se encuentra por fuera del pliegue aritenopiglótico, pero en dirección medial respecto del cartílago tiroides. La mucosa piriforme forma la pared posterior del espacio paraglótico y, por lo tanto, se encuentra en íntima proximidad con las estructuras laríngeas.

La pared anterior de la hipofaringe constituye la región poscricoidea que se extiende por debajo de los cartílagos aritenoides hasta el nivel del músculo cricofaríngeo. En esta región, la mucosa cubre el cartílago cricoides y el músculo cricoaritenideo posterior. La mucosa también se encuentra en íntima proximidad con el nervio laríngeo recurrente e incluso con la glándula tiroides.

La pared posterior de la faringe está separada de las vértebras y las estructuras paravertebrales por el espacio retrofaríngeo.

Los pliegues aritenopiglóticos son estructuras delgadas que separan la hipofaringe de la laringe. De acuerdo con la clasificación oncológica, los tumores que surgen de las caras laterales o hipofaríngeas del pliegue aritenopiglóticos se consideran cánceres de la laringe supraglótica.

La mucosa de la hipofaringe está cubierta por un epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado que contiene glándulas mucosas, agrupaciones linfáticas difusas y un rico plexo linfático. Debajo de la mucosa hay una capa fibrosa formada por la aponeurosis faríngea, una capa muscular y luego otra capa aponeurótica proveniente de la fascia

bucofaríngea. Los músculos constrictor medio e inferior de la faringe y el cricoaritenideo posterior forman un plano muscular que se continúa con el músculo cricofaríngeo. Inmediatamente por arriba del músculo cricofaríngeo hay un área de debilidad de forma triangular en la pared posterior de la faringe (el triángulo de Killian). El pedículo vascular y el nervio laríngeo superior pasan por debajo del hueso hioides a través de la membrana tirohioidea. Esta estructura también es un área de debilidad.

La hipofaringe es rica en vasos sanguíneos, drenaje linfático e inervación. La arteria tiroidea superior proporciona la principal irrigación que forma colaterales con ramas de las arterias lingual y faríngea ascendente. El drenaje venoso sigue a las arterias. La inervación sensitiva proviene de los nervios glossofaríngeo (IX) y vago (X) del núcleo solitario del tronco del encéfalo. La rama interna del nervio laríngeo superior (procedente del nervio vago) discurre por la membrana. Las fibras sensitivas hacen sinapsis con fibras sensitivas provenientes del nervio de Arnold del conducto auditivo externo, lo que explica la otalgia referida que se asocia a menudo con los tumores de hipofaringe.

Los linfáticos de los senos piriformes drenan en las cadenas mediyugular, yugulodigástrica y espinal accesoria. El área poscricoidea y las porciones inferiores de la hipofaringe drenan también en los ganglios paratraqueales y paraesofágicos y en la fosa supraclavicular. La pared posterior de la hipofaringe drena en la cadena mediyugular, pero también en los ganglios retrofaríngeos próximos a la base de cráneo. Por lo tanto, los linfáticos de la hipofaringe drenan en los niveles II, III, IV, V y a veces VI, y a menudo en ambos lados.

2.4 Etiología

Los factores de riesgo más importantes para los cánceres de cabeza y cuello en general son el tabaco y el consumo excesivo de alcohol. Al contrario de algunos otros sitios como la laringe, el alcohol parece ser el más importante de estos dos factores de riesgo en el carcinoma de hipofaringe. El consumo simultáneo de tabaco y alcohol produce un aumento supraaditivo en el riesgo de cáncer de hipofaringe. Otros factores de riesgo son las exposiciones ocupacionales, la predisposición genética, la dieta y las condiciones socioeconómicas.

El alcohol como tal no es carcinógeno. Hay cada vez más pruebas epidemiológicas, bioquímicas y genéticas que apoyan el papel del primer metabolito del alcohol, el acetaldehído, el cual es tóxico y carcinógeno, como agente central en la patogenia de los cánceres de los aparatos respiratorio y digestivo superiores. Es interesante señalar que cuando Smith et al.⁷ midieron la toxicidad relativa de los compuestos del condensado del humo de cigarrillo, observaron que el acetaldehído era el compuesto carcinógeno más abundante.

El acetaldehído derivado del etanol o del tabaco puede actuar en el aparato digestivo superior como carcinógeno local de una forma dosis dependiente y sinérgica. En la cavidad oral, el alcohol es metabolizado a acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) producida por las glándulas salivales y por algunos microbios en la flora bucal normal. La saliva deglutida produce más acetaldehído en la faringe, el esófago y el estómago.

A causa de una mutación puntual, existe una deficiencia de acetaldehído deshidrogenasa-2 (ALDH2), la cual es responsable de la mayor parte de la oxidación del acetaldehído, en el 30-50% de los pacientes asiáticos. Los grandes bebedores con una deficiencia de ALDH2 tiene un riesgo de cánceres del aparato digestivo muy aumentado (OR, 3,4-54,2).⁸⁻¹⁰

Se han referido factores de riesgo ocupacionales para el cáncer de hipofaringe, entre otros en un estudio de casos y controles realizado por Laforest et al.¹¹: formaldehído, polvo de cuero, polvo de madera, polvo de harina, polvillo de carbón, polvo de sílice, polvo textil y asbesto (riesgo máximo de formación de formaldehído; OR, 3,78; IC de 95%, 1,5-9,44) y el polvillo de carbón (OR, 2,31, 1,21-4,40).

El gran consumo de alcohol y el tabaquismo muestran una asociación particular con el carcinoma de los senos piriformes y la pared posterior de la faringe, normalmente en hombres. El carcinoma poscricoideo, más frecuentemente en mujeres, se asocia con el Síndrome de Plummer-Winson o de Pattersson-Brown-Kelly, que consiste en la combinación de disfagia, anemia ferropénica y membranas hipofaríngeas o esofágicas. Se acepta que la irritación crónica conduce a la formación de membranas hipofaríngeas, las cuales luego progresan hasta el carcinoma. Este síndrome presenta una distribución geográfica no uniforme y es relativamente más frecuente en Estados Unidos, Gales y Suecia. Hay una variación geográfica importante con respecto a los tres sitios del cáncer de hipofaringe: en la mayoría de los países, los carcinomas de seno piriforme son los más frecuentes (Francia 78%, Holanda 63%, Reino Unido 78%), mientras que los cánceres de pared posterior son más raros (10-20%), así como los carcinomas poscricoideos (5-15%) con una incidencia decreciente.⁵

2.5 Comportamiento Clínico

El cáncer de hipofaringe presenta habitualmente un comportamiento agresivo. La diseminación submucosa es una característica frecuente. Además, las características histopatológicas también incluyen las denominadas lesiones a distancia o satélites y regiones de carcinoma *in situ* alrededor del tumor primario. Cuando estos tumores crecen, generalmente afectan más de un subsitio anatómico dado que esta región carece de barreras efectivas para evitar esta propagación. El crecimiento puede producirse hacia todas las superficies mucosas adyacentes y por los tejidos conectivos. Los cánceres de seno piriforme pueden extenderse medialmente y hacia delante afectando las estructuras glóticas y supraglóticas, hacia fuera hasta el cartílago tiroideos y más allá de él, hacia abajo hasta la glándula tiroides o hacia atrás hasta la faringe posterior. Los tumores poscricoides se extienden generalmente hasta las estructuras cricoideas y cricoaritenoides posteriores. Los cánceres de pared posterior pueden afectar además la orofaringe y la nasofaringe hacia arriba y la porción cervical del esófago hacia abajo. Sólo los tumores más grandes invaden las estructuras cartilaginosas y óseas adyacentes. Este patrón de propagación difiere de otros cánceres de cabeza y cuello y altera la planificación del tratamiento del cáncer de hipofaringe.

La hipofaringe tiene una rica irrigación linfática y los cánceres de esta región muestran un alta incidencia de metástasis regionales y a distancia. Estos tumores metastatizan con frecuencia en los ganglios de los niveles II a III de la cadena yugular y en los ganglios retrofaríngeos. Cabe mencionar que el drenaje linfático de las áreas poscricoides y de la pared posterior es bilateral. Los cánceres de seno piriforme, pared posterior y poscricoides se presentan con metástasis en los ganglios linfáticos en el 70, 60 y 40% de los pacientes, respectivamente. Además, alrededor del 10% demuestra metástasis bilaterales en el momento de la primera consulta. Se observan metástasis a distancia en el 6% de los pacientes en el examen inicial y la incidencia aumenta durante el seguimiento. En general, se afectan pulmones, huesos e hígado. Son muy frecuentes las metástasis en los ganglios linfáticos del mediastino superior.⁵

2.6 Síntomas y signos

Normalmente, los pacientes con cáncer de la hipofaringe se presentan a la consulta con tumores avanzados o con afectación de los ganglios linfáticos regionales. Es poco frecuente ver pacientes con tumores hipofaríngeos tempranos, a menudo no tienen síntomas o se presentan con odinofagia o faringitis crónica, la sensación de cuerpo extraño faríngeo o con una disfagia leve. Todos estos síntomas pueden ser interpretados erróneamente.

Una masa cervical puede ser el primer y único síntomas (en el 25% de los pacientes). Cuando la lesión se vuelve más grande produce disfagia grave y pérdida de peso. Las dificultades para tragar la saliva constituyen un signo de obstrucción verdadera de la hipofaringe o el esófago. Otros síntomas son la presencia de restos hemáticos en la saliva o hemoptisis, otalgia (dolor referido en el oído por el nervio de Arnold, que es una rama del par craneal X), disfonía (tumores de hipofaringe avanzados con extensión a laringe) e incluso compromiso de la vía aérea. La parálisis de las cuerdas vocales puede deberse a la invasión tumoral del músculo cricoaritenideo posterior, el cartílago aritenoides o el nervio laríngeo recurrente. El 40-70% de los pacientes tiene adenomegalias cervicales en el examen inicial.⁵

2.7 Estadificación

El sistema TNM se utiliza como clasificación uniforme y consensuada de los CECC, se basa en el tamaño (T) y extensión tumoral, la presencia de adenopatías (N) y metástasis a distancia (M)⁷ ; es muy útil para estandarizar resultados terapéuticos y comparar estudios. Sin embargo se basa únicamente en información anatómica, y está limitado para establecer el resultado y pronóstico individual del paciente, pues no contempla valores como la respuesta inmunitaria, agresividad intrínseca del tumor, estado general del paciente.

Según la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el American Joint Committee of Cancer los estadios mediante los que se realiza la estadificación TNM del cáncer de hipofaringe son:¹²

(T) Tumor primario

TX No se puede evaluar el tumor primario.

T0 No hay prueba de un tumor primario.

Tis Carcinoma in situ.

T1 El tumor se limita a 1 subsitio de la hipofaringe o ≤ 2 cm en su dimensión mayor.

T2 El tumor invade >1 subsitio de la hipofaringe o un sitio adyacente, o mide >2 cm pero no >4 cm en su dimensión mayor sin fijación de la hemilaringe.

T3 El tumor mide >4 cm en su dimensión mayor o con fijación de la hemilaringe o extensión al esófago.

Enfermedad local moderadamente avanzada.

T4a El tumor invade el cartílago tiroideo, cricoideo, el hueso hioideo, la glándula tiroidea, o el tejido del compartimento central.^a

Enfermedad muy avanzada.

T4b El tumor invade la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o envuelve las estructuras mediastínicas.

(N) Ganglios linfáticos regionales

NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

N1 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, que mide ≤ 3 cm en su dimensión mayor.

N2 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, que mide >3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión mayor o múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno >6 cm en su dimensión mayor, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno >6 cm en su dimensión mayor.

N2a Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, que mide >3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión mayor.

N2b Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno miden >6 cm en su dimensión mayor.

N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno miden >6 cm en su dimensión mayor.

N3 Metástasis en un ganglio linfático, que mide >6 cm en su dimensión mayor.

(M) Metástasis a distancia

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Hay metástasis a distancia.

2.8 Tratamiento

Durante un periodo prolongado la cirugía (radical o parcial) y la radioterapia eran las dos opciones de tratamiento en el cáncer de hipofaringe. En los años 70, la escuela Germana fue pionera en la microcirugía endoscópica láser. Simultáneamente, las pruebas de imagen seriadas (TAC y RMN) aportaron datos precisos sobre la extensión local del tumor y permitir adaptar el procedimiento quirúrgico a cada caso.

A inicios de los años 80 la quimioterapia, con el componente de platino, se convirtió en una opción adicional y en particular abrió la era de los ensayos clínicos de la preservación de laringe. La quimioterapia de inducción (régimen de cisplatino con 5-fluorouracilo) seguido de radioterapia en el caso de reducción de al menos un 50% del tamaño del tumor primario fue la primera aproximación a la preservación de laringe.

13,14

El objetivo de todo tratamiento oncológico es la eliminación completa del tumor intentando preservar la función. Dado las características del tumor este fin va a ser especialmente difícil de conseguir en el cáncer de hipofaringe, debido a que cuando se realiza el diagnóstico está locoregionalmente avanzado.

Estas lesiones son tributarias de cirugía radical que invariablemente implica la exéresis de la laringe. Por lo tanto, el tratamiento consistiría en faringectomías parciales o circulares asociadas a laringectomía total (LT). En muchos de estos caso, cuando se realiza una resección muy amplia (> 50% de la faringe) no es posible un cierre directo de la mucosa y hay que recurrir a técnicas de reconstrucción con colgajos.

La preservación de órgano en los carcinomas avanzados de laringe e hipofaringe ha sido un tema que ha suscitado un enorme interés en los últimos años, y a él se han dedicado importantes estudios y ensayos clínicos. El concepto de preservación de órgano ha sido frecuentemente mal interpretando o poco clarificado.

En primer lugar, hay un punto semántico que debe ser recordado en cada ocasión que se debata la órganopreservación. La preservación de órgano significa y sólo significa que se mantiene el órgano completo en su lugar manteniendo o no la función. Sin embargo un tratamiento preservador de órgano debería ser entendido como aquel en el que se mantiene la función del mismo, no su anatomía.^{15,16}

Durante años la cirugía parcial y la radioterapia fueron las únicas opciones para intentar preservar la laringe. La cirugía parcial ha ido incorporando nuevas técnicas y últimamente, con la introducción del láser, sigue teniendo su papel en la preservación. La radioterapia ha buscado y hallado mayor eficacia modificando los fraccionamientos. Sin embargo, la auténtica revolución surgió a partir de los años ochenta con la introducción de la quimioterapia, que multiplicó las opciones. La quimioterapia de inducción seguida de radioterapia cuando hay buena respuesta ha permitido conservar la laringe en alrededor del 50 % de los casos, sin perder supervivencia. La quimioterapia y la radioterapia concomitantes (QRC) permiten aún mayores tasas de preservación, y la quimioterapia de inducción seguida de QRC está en estudio.⁵

2.9 Pronóstico

El pronóstico del carcinoma de hipofaringe no ha cambiado significativamente en los últimos años, y continua siendo uno de los peores entre los tumores de cabeza y cuello.

A pesar de los avances tanto en el diagnóstico como en las maniobras terapéuticas, el diagnóstico sigue siendo pobre debido en gran medida al diagnóstico tardío y a la historia natural agresiva del tumor. La cifra de supervivencia ajustada a cinco años que se presenta en la mayoría de los estudios para los tumores localmente avanzados de seno piriforme oscila alrededor del 30-35%.

Los factores que influyen principalmente en el pronóstico y evolución de la enfermedad están en relación directa con el grado de extensión tumoral y sobre todo con el grado de afectación ganglionar. La mayoría de los estudios demuestra que el factor T no es el elemento pronóstico determinante, aunque el pronóstico es peor en aquellos tumores más evolucionados.

El pronóstico depende también de la localización. Los tumores de la pared posterior son los que tienen peor pronóstico mientras que los mejores resultados de supervivencia ajustada a cinco años se obtienen en el seno piriforme.⁵

Otro factor que influye en el pronóstico es la infección postoperatoria siendo la fístula faringocutánea la más común y, a la vez, la complicación más problemática en el postoperatorio inmediato de una laringectomía total. La incidencia es variable siendo el rango del 15 al 25% el más frecuente (según Weingrad y Spiro la cifra puede alcanzar hasta un 37% cuando los tumores invaden orofaringe). Suele aparecer a partir del sexto día posquirúrgico y en la mayoría de los casos el cierre es espontáneo, precisando el cierre quirúrgico en un 30% de las ocasiones. Además, este evento adverso supone un aumento de la estancia hospitalaria, lo que se traduce en un incremento del coste sanitario y la afectación psicológica del paciente. Son numerosos los factores de riesgo descritos y asociados a la aparición de la FFC: tabaquismo, alcoholismo, hepatopatía crónica, diabetes mellitus, desnutrición, administración de radio/quimioterapia previa a la intervención, traqueostomía prequirúrgica, estadio tumoral y tipo de sutura empleada, entre otros.

La radioterapia preoperatoria es el principal factor de riesgo local. La incidencia de fistulas en los pacientes previamente irradiados es 2,6 veces mayor que en el resto. ¹⁷

3. OBJETIVOS

El objetivo global de nuestro proyecto es analizar los resultados en pacientes con carcinoma avanzado de hipofaringe tratados con laringectomía total +/- radioterapia postoperatoria frente a los resultados de estudios previos en la era de la preservación de órgano.

Planteamos los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar la supervivencia específica y global de la enfermedad obtenida mediante el tratamiento quirúrgico
2. Determinar y analizar los principales factores de riesgo y su influencia en la supervivencia de la enfermedad
3. Determinar y analizar las complicaciones secundarias al tratamiento quirúrgico

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó el registro quirúrgico del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Central de Asturias entre el año 1998 y 2012, recogiendo datos de 59 pacientes diagnosticados de cáncer primario localmente avanzado de hipofaringe que fueron tratados mediante laringectomía total (LT) con RT complementaria en los casos que estaba indicada. Se excluyeron pacientes con estadios T1 y T2, pacientes que requirieron reconstrucción con colgajos regionales o colgajos libres microvascularizados dada la extensión de la enfermedad y no podía realizarse cierre directo y pacientes que precisaron rescate quirúrgico tras protocolo de conservación de órgano.

La indicación de LT en el periodo de estudio incluía a los pacientes en condiciones médicas adecuadas para soportar el tratamiento, con carcinomas de hipofaringe clasificados como T3 y T4a, que no eran subsidiarios de cirugías de preservación de órgano. Ningún paciente presentaba metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. La evaluación diagnóstica incluyó en todos los casos una nasofibrolaringoscopia flexible con toma de biopsia y la realización de una tomografía computerizada (TC) cervico-torácica. En aquellos pacientes que no fue posible la toma de biopsia en la consulta externa se realizó una microlaringoscopia directa con toma de biopsia bajo anestesia general.

Se realizó vaciamiento cervical terapéutico en los casos con metástasis ganglionares y profilácticos (unilateral o bilateral según el riesgo de presentar metástasis ocultas según los estudios publicados) en los casos sin metástasis clínicas: en 1 paciente no se realizó vaciamiento cervical; en 12 pacientes se realizó vaciamiento selectivo unilateral (áreas II- IV); en 20 pacientes se realizó vaciamiento selectivo bilateral; en 11 casos se realizó vaciamiento radical ipsilateral y en 14 pacientes vaciamiento selectivo lateral y vaciamiento radical; y en 1 sólo caso se realizó vaciamiento del área central (área VI).

Los datos clínico-patológicos y demográficos fueron obtenidos de la historia clínica hospitalaria. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación clínica del hospital.

Las variables analizadas fueron edad, sexo, hábitos tóxicos, comorbilidades (Diabetes Mellitus –DM-, enfermedad pulmonar obstructiva crónica –EPOC-, cardiopatía y

hepatopatía), antecedente personal de cáncer en área ORL y no ORL, clasificación TNM (según la clasificación TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer, 7ª edición), grado histológico, profilaxis antibiótica, complicaciones del tratamiento y seguimiento, recidiva y aparición de 2º primario y presencia de metástasis a distancia.

El estudio estadístico se realizó con el programa IBM-SPSS versión 22.0.

La comparación entre las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi-Cuadrado. La supervivencia se calculó mediante el método de Kaplan-Meier, y las diferencias entre supervivencias fueron analizadas mediante el método de rangos logarítmicos. El seguimiento mínimo de los pacientes incluidos fue de 36 meses o hasta su fallecimiento. Para el análisis multivariante se empleó la regresión de Cox. Todas las pruebas fueron bivariadas y el nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

En el periodo del estudio se identificaron 59 pacientes con carcinoma de hipofaringe que habían sido tratados inicialmente mediante una LT. Las características clínicas se muestran en la tabla 1.

La edad media fue de 61 años (rango 44-84 años), con un claro predominio de varones (96,6%). Un elevado porcentaje de los paciente tenían antecedentes de consumo de tabaco (98,3%) y casi todos los pacientes también de consumo del alcohol (96,6%); de los cuales un 40,7% eran bebedores moderados (40,7%) con un consumo de alcohol de 50-100 gr/día y un 45,8% bebedores importantes con un consumo de >100gr/día. Cincuenta y seis pacientes presentaba alguna de las comorbilidades mencionadas (tabla 1).

El 10,2 % de los pacientes tenían antecedentes personales de cáncer, de los cuales 3 pacientes (5,1%) había presentado previamente cáncer de cabeza y cuello en otra localización: 2 pacientes carcinoma de lengua y 1 paciente carcinoma de suelo de boca.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Característica	N de casos (%)
<i>Edad</i>	
< 55 años	19 (32,2)
55-70 años	26 (44,1)
>70 años	14 (23,7)
<i>Sexo</i>	
Mujer	2 (3,4)
Varón	57 (96,6)
<i>Tabaco</i>	
No	1 (1,7)
Sí	58 (98,3)
<i>Alcohol</i>	
No	2 (3,4)
Bebedor leve	6 (10,2)
Bebedor moderado	24 (40,7)
Bebedor importante	27 (45,8)
<i>Comorbilidades</i>	
Diabetes	8 (13,6)
EPOC	19 (32,2)
Cardiopatía	18 (30,5)
Hepatopatía	11 (18,6)
<i>Antecedentes personales de cáncer</i>	
No	53 (89,8)
Área ORL	3 (5,1)
No área ORL	3 (5,1)

En cuanto a las características del tumor (tabla 2), la localización del tumor en todos los pacientes era seno piriforme; había un número similar de pacientes clasificados como T3 (55,9%) y T4 (44,1%). Un 81,4 % de los pacientes presentaba metástasis ganglionares tras el estudio anatomopatológico, de los cuales 12 pacientes eran N1, 26 casos N2 y 10 pacientes N3. El estadio predominante era el IV (72,9%).

En 26 de los pacientes (44,1%) con metástasis ganglionares se observó invasión extracapsular, 19 casos (32,2%) presentaban invasión vascular y 2 pacientes (3,4%) invasión perineural.

En cuanto al grado histológico, predominaba el carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado (42,4%) y el carcinoma epidermoide pobremente diferenciado (37%); 2 casos presentaron una histología de carcinoma basaloide.

Tabla 2. Características histopatológicas de los tumores

Característica	N de casos (%)
<i>Clasificación pT</i>	
T3	33 (55,9)
T4	36 (44,1)
<i>Clasificación pN</i>	
N0	11 (18,6)
N1	12 (20,3)
N2	26 (44,1)
N3	10 (16,9)
<i>Estadio</i>	
III	16 (27,1)
IV	43 (72,9)
<i>Grado histológico</i>	
Bien diferenciado	10 (16,9)
Moderadamente diferenciado	25 (42,4)
Pobremente diferenciado	22 (37,3)
Otra (Carcinoma basaloide)	2 (3,4)

Los bordes quirúrgicos del tumor fueron positivos únicamente en 5 pacientes (8,5%) recibiendo todos RT postoperatoria.

De los 59 pacientes, 39 recibieron radioterapia postoperatoria, de los cuales 34 pacientes (57,6%) eran estadio IV y 5 pacientes (8,5%) estadio III.

La complicación postoperatoria más frecuente fue la infección de la herida quirúrgica,

que ocurrió en 37 pacientes (62,7%): en 31 casos (52,5%) se presentó como fístula faringo-cutánea, en 3 pacientes (5,1%) como absceso cervical con drenaje purulento y en 3 pacientes (5,1%) como absceso cervical y posterior fístula faringo-cutánea. Cinco pacientes (8,5%) presentaron una hemorragia postoperatoria. Hubo 3 fallecimientos secundarios a la intervención quirúrgica, debidos a shock séptico por infección cervical.

De los 31 pacientes con fístula faringo-cutánea, en 27 casos (87,9%) hubo resolución con tratamiento médico y sólo 4 pacientes (12,9%) requirieron cierre quirúrgico. Todos los pacientes lograron alimentación oral al final del tratamiento.

La estancia media postoperatoria fue de 38,15 días (mediana de 31 días), con un rango entre 14 y 170 días. La duración de la estancia media está en relación con la aparición de infección postoperatoria (principalmente fístula faringo-cutánea); siendo la estancia media de los casos sin infección postoperatoria de 18,27 días, frente a 51,08 días de los casos con fístula faringo-cutánea y de 49,37 días de todos los casos con infección (fístula faringo-cutánea y absceso cervical).

Durante el seguimiento 17 pacientes (28,8%) presentaron recidiva local y/o regional y 10 pacientes (16,9%) presentaron metástasis a distancia; de los cuales 7 eran a nivel pulmonar, 2 pacientes con metástasis pulmonares y hepáticas y un paciente con metástasis inguinal. Ocho de los 17 pacientes con recidiva local y/o regional fueron rescatados quirúrgicamente.

Quince pacientes (25,4%) presentaron un segundo tumor primario; la localización más frecuente fue el pulmón (8 pacientes), seguido de área ORL (2 pacientes con carcinoma de lengua y 1 caso de amígdala), hígado (1 caso), esófago (1 caso), vejiga (1 caso) y mama (1 caso).

Veintiocho pacientes (47,5%) fallecieron a causa del tumor o sus metástasis y 13 (22%) por causas no relacionadas; 11 pacientes permanecían vivos y sin recidiva local y/o regional ni metástasis a distancia en el momento de la última revisión.

La supervivencia específica para la enfermedad para el total de la serie (Figura 1) fue del 55% a los 3 años y del 46% a los 5 años. La supervivencia global fue del 45% a los 3 años y del 36% a los 5 años.

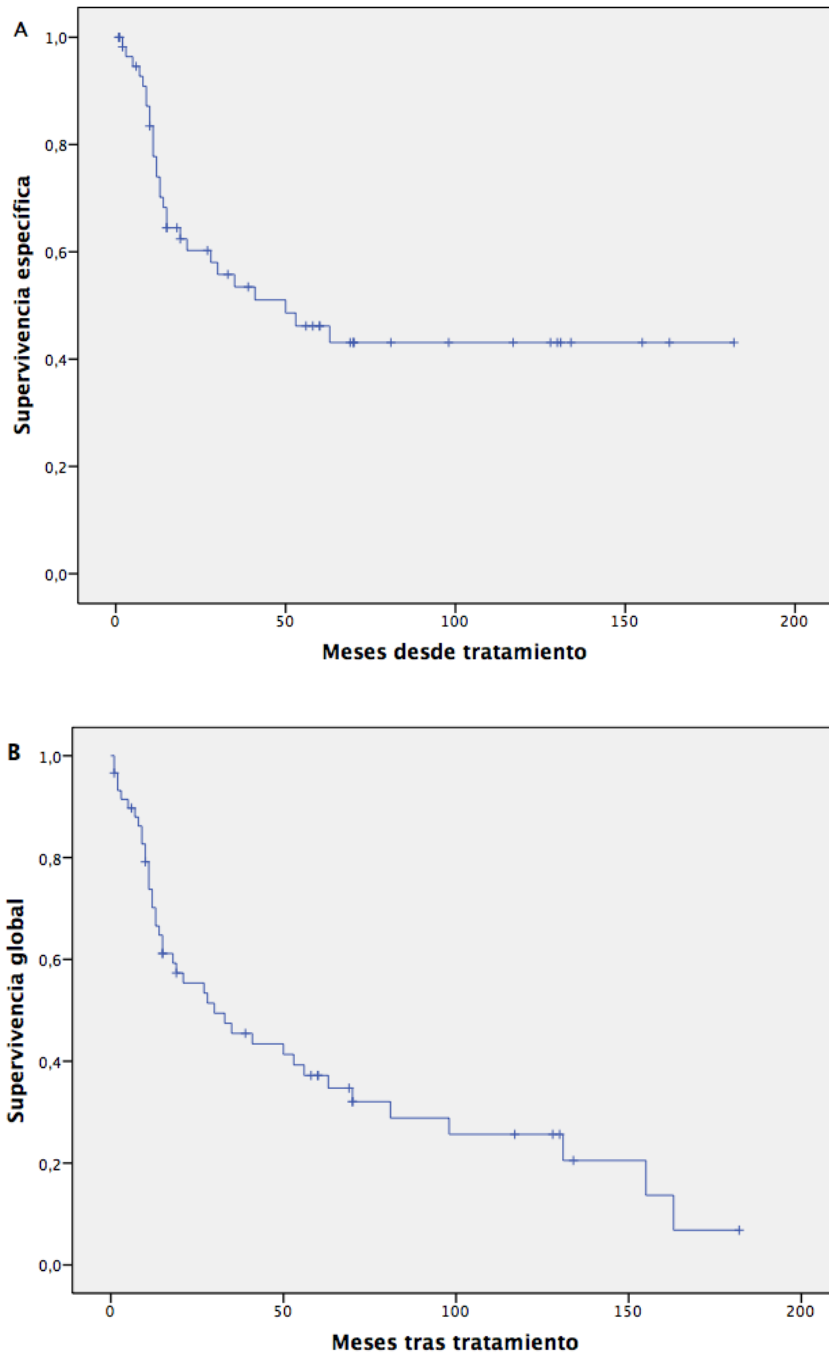


Figura 1: Gráfico de supervivencia específica para enfermedad (A) y de supervivencia global (B) según el método de Kaplan-Meier.

Por estadios la supervivencia específica para la enfermedad a los 5 años para pacientes en estadio III fue del 68 % y del 38% para pacientes en estadio IV, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística, probablemente por el escaso número de pacientes en estadio III ($P=0,122$; Figura 2). La supervivencia global para el estadio III a los 5 años fue del 62%, mientras que para el estadio IV fue del 29% ($P=0,071$; Figura 2).

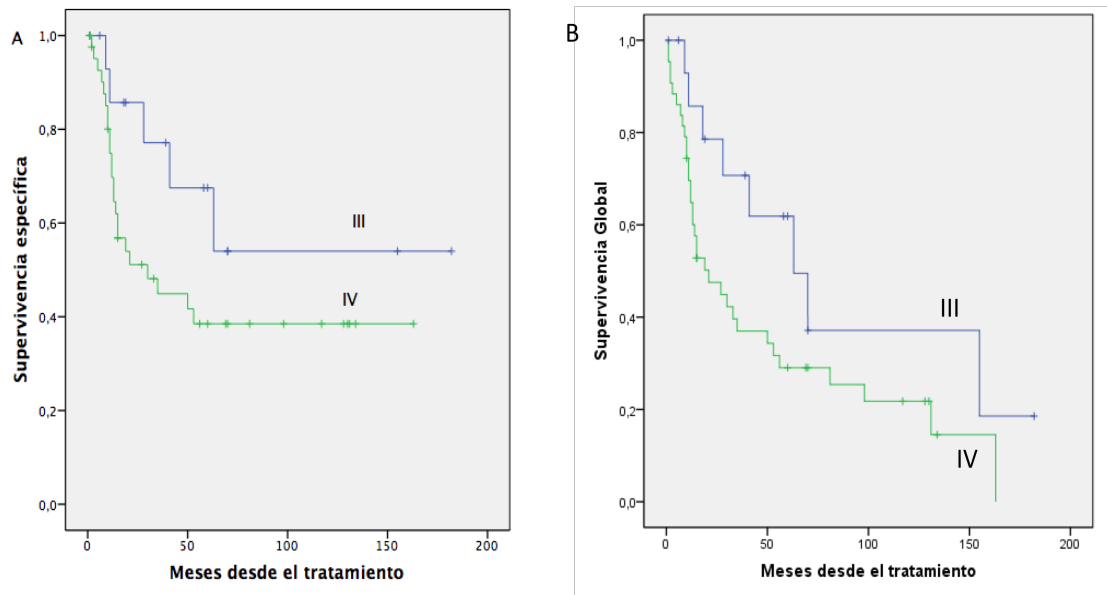


Figura 2: Supervivencia específica (A) y global (B) para la enfermedad en función del estadio.

Las variables asociadas con menor supervivencia específica para la enfermedad en el análisis univariante fueron la clasificación del tumor como T4 a ($P=0,191$), la presencia de metástasis ganglionares clasificadas como N2 y N3 ($P=0,003$), la invasión extracapsular ($P<0,001$) y la infección postquirúrgica ($P= 0,015$) (Figura 3).

En el estudio multivariante (regresión de Cox), que incluyó las variables anteriormente mencionadas, sólo la presencia de invasión extracapsular ($RR= 5,48$; $IC\ 95\%= 2,45-12,28$; $P<0,001$) y la infección quirúrgica ($RR= 3,88$; $IC\ 95\%= 1,53-9,79$; $P=0,004$) se asociaron de forma significativa con una menor supervivencia específica.

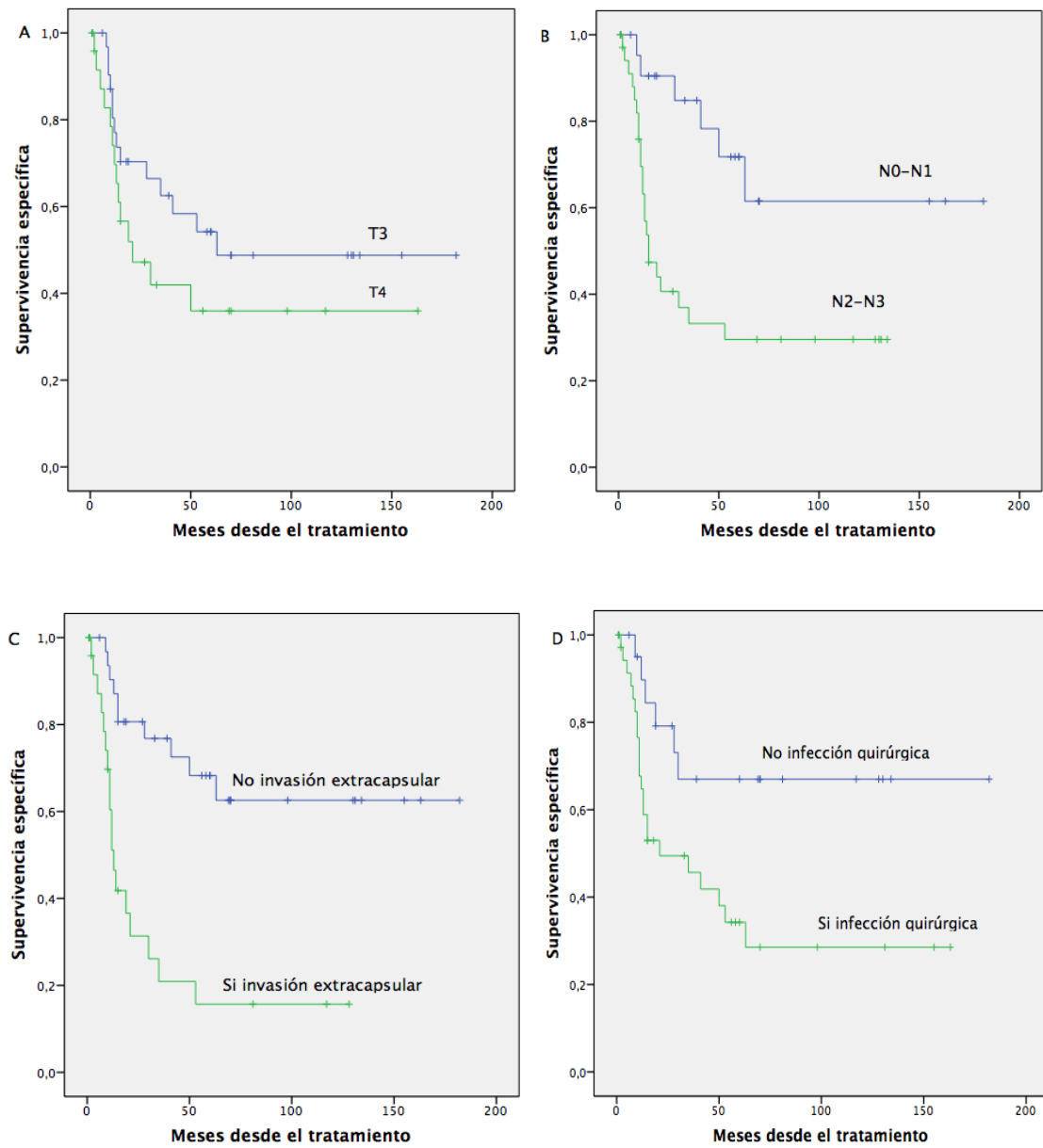


Figura 3: Gráficos de supervivencia específica para enfermedad según el método de Kaplan-Meier en función de la clasificación T (A), la clasificación N (B), la presencia de invasión extracapsular (C), y la infección postoperatoria (D)

Se asociaron también con menor supervivencia global la clasificación tumoral T4a ($P=0,029$), la presencia de metástasis ganglionares clasificadas como N2 y N3 ($P=0,004$), la invasión extracapsular ($p=0,08$) y la infección postquirúrgica ($P=0,001$) (Figura 4).

En el estudio multivariante (regresión de Cox), que incluyó las variables anteriormente

mencionadas, los tumores clasificados como T4a (RR= 1,88; IC 95%= 1,002-2,53; P=0,04), la presencia de invasión extracapsular (RR= 4,9; IC 95%= 2,4-9,99; P<0,001) y la infección quirúrgica (RR= 4,9; IC 95%= 2,17-11,28; P<0,001) se asociaron de forma significativa con una menor supervivencia global.

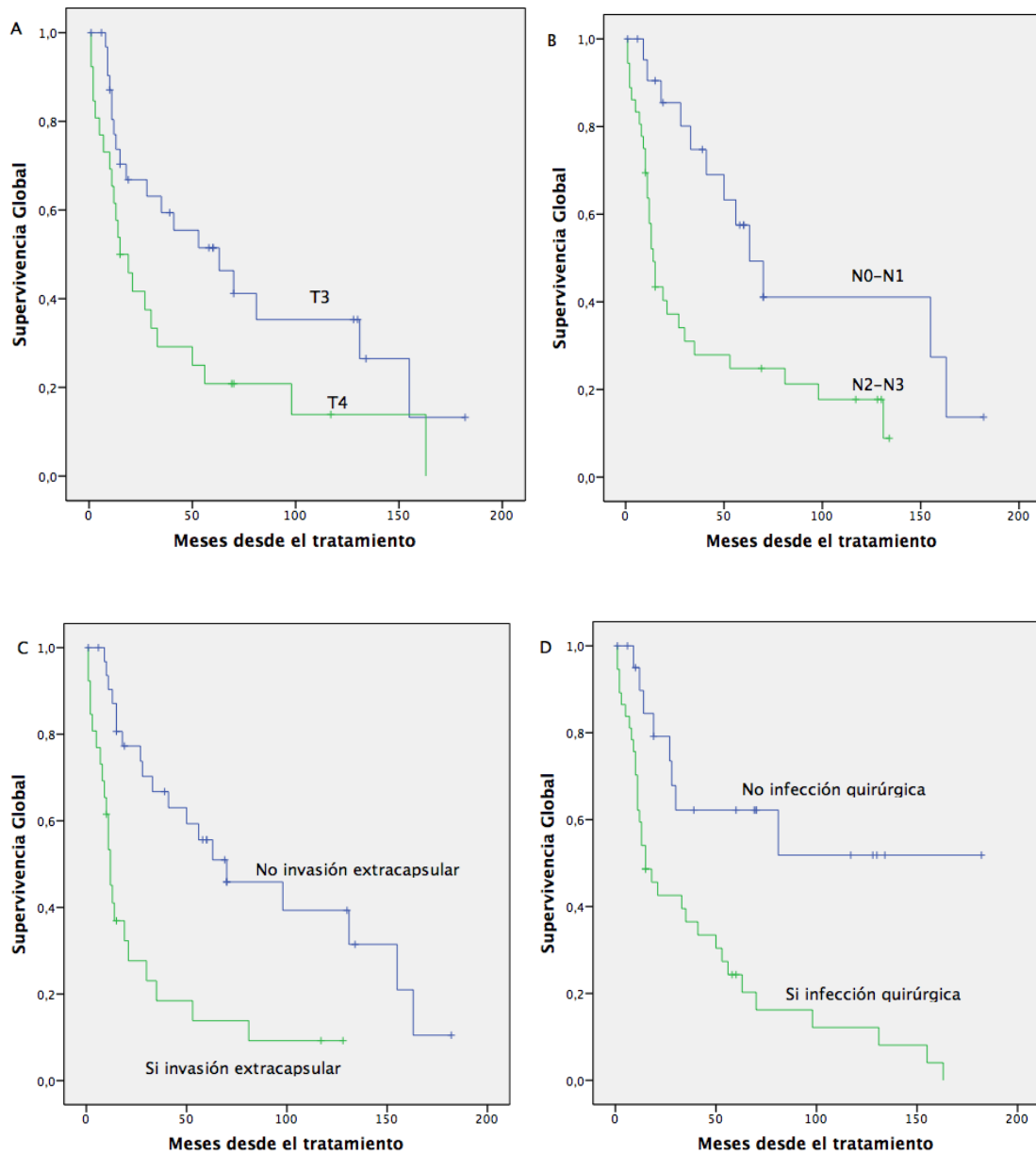


Figura 4: Gráficos de supervivencia global según el método de Kaplan-Meier en función de la clasificación T (A), la clasificación N (B), la presencia de invasión extracapsular (C), y la infección quirúrgica (D).

6. DISCUSIÓN

A inicios de los años 80 la quimioterapia, con el componente de platino, se convirtió en una opción adicional y en particular abrió la era de los ensayos clínicos de la preservación de laringe. La quimioterapia de inducción (régimen de cisplatino con 5-fluorouracilo) seguido de radioterapia en el caso de reducción de al menos un 50% del tamaño del tumor primario fue la primera aproximación a la preservación de laringe.

El tratamiento más apropiado para los tumores avanzados T3-T4 de hipofaringe no metastásicos es controvertido; no hay estudios que aporten resultados mejores que los que se alcanzan con la cirugía radical (laringectomía total ampliada) y radioterapia postoperatoria y que, por lo tanto, la preservación de órgano debe valorarse siempre en la perspectiva de riesgo-beneficio. Especialmente importante es recalcar que la cirugía radical seguida de radioterapia continúa siendo el mejor método para alcanzar un control locorregional en los casos de tumores que afectan al cartílago o con infiltraciones profundas.

Uno de los primeros ensayos clínicos realizados en el tratamiento del cáncer de hipofaringe lo llevó a cabo la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), que realizó un ensayo multicéntrico en pacientes con tumores de hipofaringe y epilaringe lateral, a nivel de seno piriforme (78 %) y a nivel del repliegue aritenoepiglótico (22 %), que eran candidatos a laringectomía total y faringectomía parcial. Se incluyó a 202 pacientes (sólo 194 fueron candidatos a tratamiento), que se aleatorizó a cirugía radical seguida de radioterapia (94 pacientes) o dos o tres ciclos de cisplatino (100 mg/m^2) y fluorouracilo ($1000 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) seguido de radioterapia (100 pacientes) en aquellos con respuesta completa del primario, o laringofaringectomía total si no obtenían respuesta completa a nivel del tumor primario o vaciamiento cervical ganglionar si no había respuesta clínica nivel ganglionar. La supervivencia a 5 años fue similar en ambos grupos (35% en el brazo de la cirugía radical y un 30% en el brazo de la quimiorradioterapia), y un 58% de los supervivientes del grupo de quimioterapia mantuvo una laringe funcional.^{18,19}

Este ensayo se incluyó en un metaanálisis específico el MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer) Group, con un total de 86 ensayos clínicos randomizados realizados entre 1965 y el 2000. Dicho metaanálisis dividió los pacientes

en cuatro grupos de acuerdo con la localización del tumor: cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. Se analizó el beneficio de la quimioterapia para cada localización en la supervivencia global, observándose en el grupo de tumores de hipofaringe que la supervivencia a los 5 años era un 3,9 % mejor en aquellos pacientes que habían recibido quimioterapia concomitante.²⁰

Se han publicado estudios no aleatorizados, algunos específicos en cánceres de la laringe, otros de la hipofaringe²¹⁻²⁴ y otros mezclando cánceres de laringe e hipofaringe^{25,26}. Beauvillain et al.²¹ compararon los resultados del tratamiento conservador frente a la cirugía radical en tumores resecables de hipofaringe; establecieron dos grupos, el primero tratado con quimioterapia de inducción seguida de cirugía radical con radioterapia postoperatoria y el segundo tratado con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia. Los autores encontraron una supervivencia global del 37% en el primer grupo frente a un 19% del segundo grupo tratado con quimiorradioterapia. En cuanto, a la respuesta a la quimioterapia de inducción, observaron una mejor supervivencia estadísticamente significativa en pacientes con una respuesta completa o parcial a la quimioterapia de inducción pertenecientes al grupo de la cirugía radical con una supervivencia del 40% frente a un 20% en el grupo de la quimiorradioterapia. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los pacientes que no habían respondido a la quimioterapia con una supervivencia del 22% del primer grupo y del 12,5% del segundo grupo.

Harris et al.²³, presentan una supervivencia mayor en pacientes con tumores de hipofaringe tratados con cirugía radical respecto la quimiorradioterapia, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Aunque en la actualidad la QRT es la opción más popular y reconocidamente eficiente en la laringe (a expensas de más efectos tóxicos), no hay ningún ensayo que haya demostrado claramente su superioridad sobre la quimioterapia neoadyuvante en los carcinomas de hipofaringe. Además, la emergencia de nuevos fármacos en la inducción, la introducción de las terapias moleculares, los cambios de fraccionamiento en la radioterapia y la introducción de esquemas híbridos hacen difícil y poco clara la discusión sobre cuál es la mejor manera de preservar el órgano.

Todos esos estudios han aportado resultados similares: la quimioterapia de inducción no ha empeorado la supervivencia, y la preservación del órgano ha sido posible en alrededor de la mitad de los supervivientes en el caso de la laringe y de un 40% en el caso de la hipofaringe.

Hay que señalar la publicación de Hoffman et al.²⁷ sobre la evolución de la supervivencia del cáncer de laringe en Estados Unidos, a pesar de que se trate de una publicación de la supervivencia de cánceres en otra localización; constatan una disminución de la supervivencia coincidiendo con un aumento de los tratamientos quirúrgicos del cáncer de laringe. El tratamiento inicial de cáncer laríngeo T3N0M0 entre 1994 y 1996 obtuvo peores resultados de supervivencia a los 5 años en aquellos pacientes tratados con quimiorradioterapia (59,2%) o sólo radioterapia (42,7%) en comparación con aquellos pacientes tratados con cirugía más radioterapia postoperatoria (65,2%) y con cirugía sola (63,3%).

Los tumores de laringe e hipofaringe tienen un pronóstico diferente pero, debido a que presentan pautas de tratamiento similares, ambas localizaciones se asocian frecuentemente en los ensayos clínicos, con una importante confusión posible en el análisis de los resultados, particularmente en los protocolos de preservación de órgano. Por lo que no debemos extrapolar los resultados de Hoffman et al.²⁶ al cáncer de hipofaringe, sin embargo, nos recuerda que la QRT ofrece resultados oncológicos similares a la LT pero no superiores.

Los resultados de nuestro estudio muestran una supervivencia específica para la enfermedad y una supervivencia global a los 5 años (46% y 36%, respectivamente) mejores a los descritos en publicaciones previas. Así, en el estudio de Harris et al.²³, tratados con laringectomía total con radioterapia o radioquimioterapia postoperatoria obtienen una supervivencia específica del 36% en estadio III y 24 % en estadio IV a 5 años. Debemos tener en cuenta que en esta serie incluían pacientes predominantemente en estadio III y pacientes con tumores T1 y T2; es decir obtuvieron una supervivencia similar o inferior en pacientes con mejor pronóstico.

Desde el punto de vista de supervivencia se puede considerar resultados adecuados para cánceres en estadios avanzados, sin embargo a pesar de los avances en los métodos

diagnósticos y en el tratamiento, el pronóstico del carcinoma avanzado de hipofaringe sigue siendo pobre.

En cuanto a los factores pronósticos hallados, son los mismos que se han descrito clásicamente para estos tumores: la clasificación T, la clasificación N, el estadio IV, la invasión extracapsular ganglionar y la infección postoperatoria. El factor pronóstico más importante en otras localizaciones de cabeza y cuello como en los carcinomas de laringe es la presencia de metástasis ganglionares; sin embargo, en nuestro estudio no existen diferencias en la supervivencia entre los pacientes clasificados como pN0 y los clasificados pN1, siendo el pronóstico mucho peor para los clasificados como pN2 o superior.²⁸

La presencia de invasión extracapsular ganglionar representa un factor adicional de mal pronóstico entre los pacientes con metástasis ganglionares, siendo el principal determinante de la supervivencia específica y global.

En cuanto a las complicaciones de la LT (más disección cervical) se puede considerar un tratamiento seguro; hubo 3 fallecimientos secundario a shock séptico, sin embargo se trataban de paciente con comorbilidades asociadas. La principal complicación hallada es la fístula faringocutánea. Según los resultados obtenidos observamos que la incidencia de fístula (57,6%) se encuentra por encima de los descrito por otros autores (15-25% de las laringectomías totales de tumores endolaríngeos y hasta un 37% en tumores de hipofaringe), aunque la incidencia de cierre quirúrgico (12,9%) es similar a lo previamente publicado.^{29,30}

Estos datos indican que, a pesar de los avances técnicos y del uso de antibióticos profilácticos, la fístula postoperatoria continúa siendo un importante problema en esos pacientes, representando la principal causa de prolongación de la estancia hospitalaria y morbilidad postoperatoria.

De toda la experiencia acumulada en preservación de órgano, debemos concluir que, en la actualidad, existen varias opciones para tratar los cánceres moderadamente avanzados de la hipofaringe candidatos a laringectomía total ampliada o laringofaringectomía total: cirugía radical sola, quimioterapia neoadyuvante, QRT y la introducción de terapias moleculares, pero ninguno ha mostrado resultados superiores en cuanto a supervivencia

a la cirugía más radioterapia.

Debemos recalcar que es imprescindible un abordaje multidisciplinario para intentar seleccionar el mejor tratamiento posible para cada paciente en concreto. La discusión multidisciplinaria también ayudará a mejorar el diseño de los futuros ensayos clínicos.

En resumen, la LT ampliada a faringe (con eventual RT complementaria) ofrece unos buenos resultados oncológicos en términos de control locorregional de la enfermedad y supervivencia en el cáncer de hipofaringe localmente avanzado, de modo que los protocolos de preservación de órgano deben alcanzar resultados oncológicos similares a los demostrados por la LT.

7. CONCLUSIONES

1. Los resultados de supervivencia específica para la enfermedad en tumores avanzados de hipofaringe son aceptables, con una supervivencia a 5 años del 68% para el estadio III y del 38% para pacientes en estadio IV.
2. Los factores patológicos asociados con un peor pronóstico son la clasificación del tumor primario como T4, la presencia de metástasis ganglionares de grado N2 o superior, la invasión extracapsular ganglionar, y la infección postoperatoria.
3. La complicación más frecuente postoperatoria es la fístula faringo-cutánea con una incidencia del 57,6%

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional del Cáncer. <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/pro/tratamiento-hipofaringe-pdq>
2. Raghavan U, Quraishi S, Bradley PJ: Multiple primary tumors in patients diagnosed with hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (3): 419-25, 2003
3. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al.: Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 111 (6): 1079-87, 2001.
4. American Cancer Society.
https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.174693282.1291166078.1467194316#/cancer-site/Oralcavityandpharynx
5. Suárez C., Gil-Carcedo L.M., Marco J., Medina J.E., Ortega P., Trinidad J. Características clínicas de los tumores de la hipofaringe y la porción cervical del esófago. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y Cuello*. 2º ed. Editorial Médica Panamericana (2009). Págs. 3433-3450
6. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. Cancer of the Head and Neck. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 10ªed. Wolters Kluwer (2015). Págs. 422-473.
7. Smith CJ, Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(7):637-46.
8. Tsai S-T, Wong T-Y, Ou C-Y et al. The interplay between alcohol consumption, oral hygiene, ALDH2 and ADH1B in the risk of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2014; 135, 2424-2436. Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. *Int J Cancer* 2004; 111:480-3.
9. Anantharaman D, Chabier A, Gaborieau V. Genetic Variants in Nicotine Addiction and Alcohol Metabolism Genes, Oral Cancer Risk and the Propensity to Smoke and Drink Alcohol: A Replication Study in India. *PLoS One* 2014, 9: e88240.

10. Marron M, Bofetta P, Møller H. Risk of upper aerodigestive tract cancer and type of alcoholic beverage: a European multicenter case-control study. *Eur J Epidemiol* (2012) 27:499–517
11. Laforest L, Luce D, Goldberg P, Bégin D, Gérin M, Demers P a, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med.* 2000;57(11):767–73.
12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 41-56.
13. Quer M, León X. Modalidades de preservación de órgano en carcinomas de laringe e hipofaringe. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;58(10):476–82.
14. Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Ph D, Chao C, et al. *new england journal.* 2003;2091–8.
15. Lefebvre JL. What is the role of primary surgery in the treatment of laryngeal and hypopharyngeal cancer? Hayes Martin Lecture. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Mar;126(3):285-8.
16. Lefebvre JL. Surgery for laryngopharyngeal SCC in the era of organ preservation. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2009;2(4):159–63.
17. Sarra LD, Rodríguez JC, Valea MG, Bitar J, Silva A. Fistula following total laryngectomy. Retrospective study and bibliographical review. *Acta Otorrinolaringológica Española and bibliographical review.* 2014;60(3):186–9.
18. Lefebvre J-L, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst.* [Internet]. 1996;88(13):890–9. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jnci/88.13.890>
19. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2708–14.
20. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* [Internet]. Elsevier

- Ireland Ltd; 2011;100(1):33–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.036>
21. Beauvillain C, Mahé M, Bourdin S, Peuvrel P, Bergerot P, Rivière A, et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. [Internet]. *The Laryngoscope*. 1997. p. 648–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9149168>
 22. Edson MA, Garden AS, Takiar V, Glisson BS, Fuller CD, Gunn GB, et al. Outcomes for hypopharyngeal carcinoma treated with organ-preservation therapy. *Head Neck* [Internet]. 2016 Apr;38 Suppl 1(6):E2091–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26920665>
 23. Harris BN, Biron VL, Donald P, Farwell DG, Luu QC, Bewley AF, et al. Primary Surgery vs Chemoradiation Treatment of Advanced-Stage Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2015;141(7):636–40. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2291045>
 24. Jang JY, Kim E-H, Cho J, Jung J-H, Oh D, Ahn YC, et al. Comparison of Oncological and Functional Outcomes between Initial Surgical versus Non-Surgical Treatments for Hypopharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016;2054–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-016-5088-4>
 25. Rades D, Schroeder U, Bajrovic A, Schild SE. Radiochemotherapy versus surgery plus radio(chemo)therapy for stage T3/T4 larynx and hypopharynx cancer - Results of a matched-pair analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;47(18):2729–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.013>
 26. Amini A, Jones BL, Mcdermott JD, Serracino HS, Jimeno A, Raben D, et al. Survival outcomes with concurrent chemoradiation for elderly patients with locally advanced head and neck cancer according to the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2016;1–11.
 27. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope*. 2006;116(September):1–13.

28. Rodrigo JP, López F, Llorente JL, Álvarez-Marcos C, Suárez C. Resultados de la laringectomía total en carcinoma localmente avanzado de laringe en la era de la organopreservación. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66(3):132–8
29. Virtaniemi JA, Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT, Kosma VM. The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulas. *Head Neck.* 2001;23:29-33
30. Fernández-Prada M, Palomeque-Vera JM, Gómez-Hervás J, Guillén Solvas J, Sainz Quevedo M, Revelles Suárez H. Incidencia, estancia hospitalaria y factores de riesgo asociados a la aparición de fístula faringocutánea poslaringectomía. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2014;65(1):22–6.