

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGIA

CANCER DE LARINGE GLOTICO EN ETAPA CLINICA
T1 N0 M0, EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
R A D I O - O N C O L O G O

P R E S E N T A :

DR. JORGE ANSELMO VAZQUEZ DELGADO

ASESORES DE TESIS:

DR. ANGEL LUIS CALVA ESPINOSA.

DR. MARIO BUSTOS TREJO.



IMSS

MEXICO, D. F.

2005

m342679



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Director de Educación e Investigación en Salud U.M.A.E. en
Oncología.
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional SXXI IMSS.**



**Dr. Luis Angel Calva
Medico Adscrito al Servicio de Radioterapia
Profesor Adjunto del Curso de Radio-Oncología
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional SXXI IMSS.**



**Dr. Mario Bustos Trejo
Jefe del Servicio de Radioterapia
Profesor Titular del Curso de Radio-Oncología
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional SXXI IMSS.**



**Dra. Sonia Labastida Almendaro
Bio-Estadística
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional SXXI IMSS.**



**CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

INDICE

- I. Introducción.
- II. Anatomía.
- III. Historia Natural e Histología.
- IV. Diseminación Específica.
- V. Manifestaciones Clínicas.
- VI. Diagnóstico.
- VII. Etapificación.
- VIII. Factores Pronóstico
- IX. Tratamiento.
- X. Justificación del Estudio.
- XI. Objetivo
- XII. Diseño del Estudio.
- XIII. Criterios de Inclusión.
- XIV. Criterios de No Inclusión.
- XV. Universo de Trabajo.
- XVI. Ámbito Geográfico.
- XVII. Metodología.
- XVIII. Resultados.
- XIX. Conclusiones.
- XX. Tablas y Anexos.
- XXI. Bibliografía.

INTRODUCCION

El cáncer de laringe representa alrededor del 2% del total de neoplasias, siendo el tumor más frecuente en el área de cabeza y cuello. En los Estados Unidos de Norteamérica (E.U.) se presentan alrededor de 11,000 casos anuales ocurriendo casi 9,000 en pacientes del sexo masculino. Ocurren alrededor de 4,500 muertes anuales por esta neoplasia.

En el Registro Nacional Histopatológico de Neoplasias publicado en el 2001, se reportan 1044 nuevos casos anuales de laringe siendo 904 casos en el sexo masculino correspondiendo a 1.8% del total de neoplasias reportadas.

Así mismo se reportan 826 defunciones que corresponden al 0.03% de 56,213 defunciones reportadas en dicho año.

Específicamente en el servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología CMNSXXI, el cáncer de laringe ocupa el 8º lugar en frecuencia del total de nuevos casos valorados, en el área de Cabeza y Cuello ocupa el segundo lugar en frecuencia antecedido del cáncer de Tiroides.

Del total de pacientes sometidos a cualquier tratamiento con radiaciones ionizantes, ocupa el 2% del total.

Este tumor se encuentra frecuentemente asociado al uso de tabaco y marihuana .

El pico de edad es alrededor de la sexta década de la vida y en E.U. es más frecuente en la raza negra. Otros factores etiológicos son el uso inadecuado de la voz, la inflamación crónica secundaria a laringitis, factores dietéticos, reflujo gástrico, exposición al humo de la combustión de la madera, asbesto, mostaza nitrogenada, y exposición a radiación ionizante .

Algunos autores comentan que la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es un cofactor para el desarrollo del tumor .

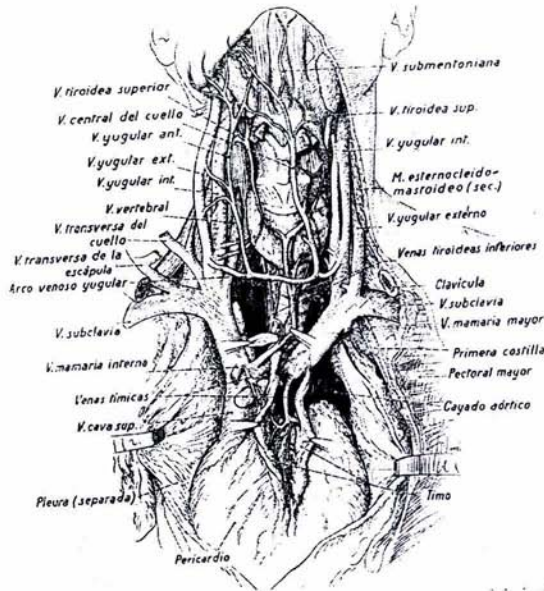
La laringe es un órgano localizado estratégicamente entre el tubo digestivo y la vía aérea, por lo que cualquier alteración anatómica ya sea por tumor o bien por cirugía puede ocasionar importantes alteraciones vocales, digestivas o respiratorias. Anatómicamente, ésta se subdivide en tres sitios:

1. Supraglotis
2. Glotis
3. Subglotis

El cáncer de laringe se estudia en forma independiente de acuerdo al subsitio de origen , ya que el origen embriológico es distinto en cada uno, provocando diferente diseminación tumoral.

Anatomía

La laringe está formada por 6 cartílagos independientes: la epiglotis, dos aritenoides, el cricoides y el cartílago tiroides. En la endolaringe se encuentran suspendidas las cuerdas vocales, por lo que a esta zona se le llama laringe móvil y es lo que corresponde a la glotis. Por encima de la glotis se encuentran las cuerdas vocales falsas, las paredes de los ventrículos laríngeos, la epiglotis y los pliegues ariepiglóticos, los cuales forman pliegues en conjunto con la hipofaringe. La pared medial del pliegue ariepiglótico descansa sobre la endolaringe y la pared lateral de los mismos forman la pared medial del seno piriforme. La subglotis comprende desde el límite inferior de las cuerdas vocales verdaderas y el límite superior del cartílago cricoides. En esta zona los tumores primarios son raros, sin embargo, ocurre diseminación de manera frecuente a este subsitio.



Las cuerdas vocales verdaderas son en realidad pliegues de mucosa sobre los músculos vocales, éstos están sujetos de forma anterior a la lámina interna del cartílago tiroides y de forma posterior a las aritenoides.

La endolaringe se encuentra revestida por un epitelio similar al del tracto aéreo, excepto por el filo de las cuerdas vocales que normalmente se encuentran revestidas de tejido escamoso pseudoestratificado.

El par de cartílagos aritenoides, se encuentran sobre el límite cefálico del cartílago cricoides produciendo movimiento de abducción y aducción sobre su propio eje y sobre las dos cuerdas vocales unidas al mismo cartílago de forma anterior en lo que se llama proceso vocal. Este movimiento es provocado por el sistema óseo laríngeo, que comprende huesos pequeños originados de la superficie del cartílago cricoides y tiroides.

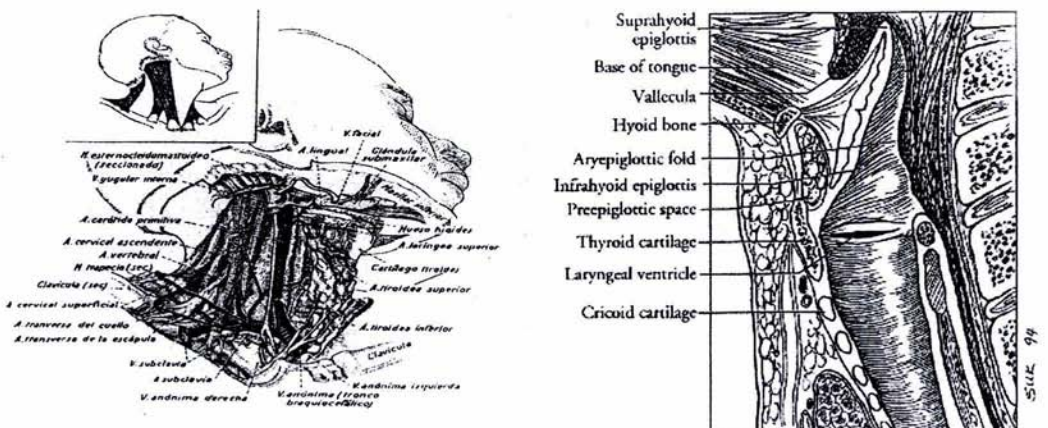
Con respecto al sistema linfático, en la supraglotis éste se encuentra de manera profusa lo cual se refleja en la diseminación ganglionar de los primarios originados en este sitio.

Los tumores originados en la epiglotis metastatizan de manera bilateral a las cuerdas vocales falsas. Esto es relevante ya que si existe infiltración a este nivel o bien al remanente supraglótico laríngeo, puede existir salida de forma lateral y superior a través de la membrana tiro-hioidea hacia los ganglios cervicales profundos.

El drenaje linfático de la región subglótica corre de manera lateral e inferior a la membrana cricotiroides, hacia los ganglios linfáticos cervicales profundos inferiores.

La región glótica no cuenta con drenaje linfático por lo que es raro que los tumores originados en este sitio presenten metástasis a ganglios linfáticos cervicales.

Es importante mencionar que el drenaje linfático de la hemilaringe izquierda, es independiente de la derecha, así como la supraglotis es independiente de las demás estructuras laríngeas. Lo anterior se corrobora con el hecho de que la diseminación de la supraglotis es de predominio caudal, a diferencia de los tumores de otros subsitios que no infiltran estructuras cefálicas en primera instancia.



Historia Natural e Histología

El 95% de los tumores de laringe corresponde a la estirpe de carcinoma epidermoide. El restante 5% del total de neoplasias a este nivel corresponden a sarcomas, adenocarcinomas, tumores neuroendocrinos primitivos y otras neoplasias inusuales.

Con respecto a los tumores epidermoides, éstos pueden corresponder a distintos subtipos de los cuales los más importantes son:

1. Escamoso
2. Verrucoso
3. Pseudosarcoma
4. Anaplásico
5. Células transicionales
6. Linfoepiteliales
7. Espinosos

En los E.U. el 50% de los carcinomas epidermoides de laringe se presentan en etapas tempranas, el 25% se presentan con metástasis cervicales y el resto se presentan como enfermedad avanzada.

Como los demás tumores de la vía aéreo-digestiva, se pueden presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas en alrededor del 10% del total de casos, siendo el esófago el sitio más afectado bajo esta condición. Sin embargo, en los pacientes con primario en laringe, el pulmón ocupa el primer sitio debido a que el origen de los productos carcinogénicos es primordialmente inhalado y no ingerido.

La laringe es un sitio poco frecuente de metástasis, sin embargo, se han presentado reportes de primario renal, sobre todo de células claras, así como de tiroides, mama, pulmón y próstata.

Como se mencionó previamente, el tratamiento del cáncer de laringe es diferente dependiendo del subsitio de origen, los subsitios afectados y la etapa de la enfermedad, por tal razón es de vital importancia que se tengan bien definidos los conceptos que involucran la historia natural de la enfermedad, ya que éstos modifican de manera considerable los tratamientos y la respuesta a los mismos.

Para tal efecto describiremos a continuación los más frecuentes:

Leucoplasia: Es cualquier lesión blanquecina en la mucosa, ésta no necesariamente está relacionada con procesos malignos.

Eritroplasia: Corresponde a cualquier lesión eritematosa en la mucosa que, a diferencia de la leucoplasia, sí se encuentra normalmente relacionada a procesos malignos.

Hiperplasia: Se refiere al engrosamiento de la superficie epitelial, secundaria al aumento del número total de células. Esto se encuentra relacionado a un proceso inflamatorio crónico que daña al tejido normal.

Metaplasia: Es el cambio histológico benigno entre dos grupos celulares.

Hiperqueratosis: Se refiere al aumento en la cantidad de queratina a nivel de la superficie epitelial.

Específicamente, en el cáncer de laringe, la metaplasia corresponde a una lesión premaligna. Afortunadamente la gran mayoría de las lesiones malignas laringeas ocurren a nivel de la glotis ocasionando sintomatología temprana lo cual repercute en la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.(4)

Los cambios en la mucosa y el epitelio que llevan al cáncer son de muy lenta progresión, incluso de años. La gran mayoría de los tumores se originan a partir de la exposición prolongada a sustancias carcinogénicas que estimulan a la mucosa y que a largo plazo ocasionan hiperplasia y metaplasia ya sea con queratosis o sin ella.

El grado de diferenciación celular que origina la metaplasia está directamente relacionado con la probabilidad de desarrollar un tumor invasor, esto fue demostrado por Slaminker quien encontró que el 3% de los pacientes con queratosis de cuerda vocal desarrollan cáncer cuando no se presentan atipias celulares, a diferencia del 7% en aquellos en las cuales sí se presenta. Cuando la atipia es moderada y severa el desarrollo de tumores invasores corresponde al 18 y 24%, respectivamente.

Así mismo las alteraciones en el DNA se encuentran directamente relacionadas con el desarrollo tumoral. La diferencia entre el contenido cromosómico del DNA de una célula normal y una tumoral se llama índice de DNA. Cuando éste es 1 se dice que no hay diferencia en la información, por lo que es raro que se desarrollen neoplasias invasoras. Sin embargo, mientras mayores sean las diferencias en la información genética, es mayor la probabilidad de un patrón celular neoplásico.

Las primeras lesiones en aparecer son la leucoplasia y la eritroplasia, en donde el riesgo de desarrollar cáncer es predominante en la segunda.

Aún se desconoce cómo es el cambio de una displasia a un carcinoma *in situ* (CIS). Algunos autores opinan que es una cadena, es decir, que la displasia se desarrolla hasta ocupar una gran extensión en la superficie epitelial convirtiéndola así en una displasia severa y que, posteriormente, esto conlleva a un CIS seguido a su vez de un carcinoma invasor. Sin embargo, algunos autores comentan que la variedad en el espectro entre las aberraciones celulares y la diferenciación celular es tan grande que no se puede explicar el desarrollo de un cáncer invasor como una cadena, lo cual en el cáncer de laringe se manifiesta, ya que no todos los pacientes con displasia severa desarrollaran un carcinoma invasor.

La diferencia entre el CIS y el carcinoma invasor es la ruptura de la membrana basal hacia la lámina propia. Aparentemente a partir de este momento el tumor se torna más agresivo. No conocemos aún si esta

aseveración es cierta, sin embargo, si esto fuera así desconocemos cuales son los factores del tumor o del medio ambiente tumoral capaces de lograr una mayor agresividad del mismo.

Con lo anterior podemos concluir que los tumores epidermoides de laringe, son tumores que se originan en la membrana de la mucosa laríngea y que bien ya sean exofíticos o ulcerativos, siempre se originan en la superficie adyacentes a diversas áreas con queratosis y zonas de displasia. Esto es una característica especial de los tumores epidermoides, ya que otros tumores tienen un origen submucoso por lo que normalmente tienen predilección por la supraglotis y, por lo tanto, tienen otra historia natural.

Como los tumores epidermoides comparten algunas características dentro de su historia natural, ésta se modifica dependiendo principalmente del lugar de origen del tumor.

Con respecto a la distribución por subsitios de los tumores epidermoides, ésta es totalmente distinta dependiendo de las características de la población estudiada, por ejemplo, en los E.U. hay dos tumores glóticos por cada supraglótico, a diferencia de lo que ocurre en países europeos. Los tumores que se originan en la supraglotis tienen poca queratina, son poco diferenciados y tienden a ser más agresivos. Los glóticos suelen ser mejor diferenciados y menos agresivos, dependiendo de la respuesta inflamatoria peritumoral, la invasión vascular y perineural, la respuesta del huésped al tumor y, por último, el grosor y profundidad de la lesión (que influyen en la capacidad de metástasis del tumor).

Diseminación Específica

Los tumores supraglóticos normalmente se originan en la epiglotis.

Inicialmente, éstos tienen una diseminación predominantemente loco-regional, hacia las cuerdas vocales falsas y posteriormente al ventrículo o al espacio paraglótico. Además, éstos normalmente son exofíticos. Los tumores endofíticos de esta localización se originan en la porción inferior de la epiglotis, tienen una diseminación diferente debido a que el foramen anatómico en esta zona ocasiona que ésta sea inicialmente directa al espacio preepiglótico invadiendo fácilmente la base de lengua. Cabe mencionar que este tipo de tumores rara vez infiltran el cartílago tiroideo lo que ocasiona un problema importante para el tratamiento quirúrgico.

Aquellos tumores que se originan del pliegue ariepiglótico tienen una diseminación distinta a los originados en la epiglotis. Los primeros normalmente infiltran la membrana cuadrangular ocasionando diseminación hacia el espacio preepiglótico a través del foramen. Asimismo, infiltran por extensión inferior el espacio glótico y a través de la comisura, la subglotis en donde pueden metastatizar a ganglios linfáticos.

Debido a la presencia de drenaje linfático en la zona, los ganglios de cuello son el primer sitio de falla a pesar de tratamientos radicales y se encuentran positivos al momento del diagnóstico en un 25-50% del total de casos. En aquellos pacientes con adenopatías unilaterales se puede encontrar bilateralidad hasta en un 40%.

Los tumores glóticos a diferencia de los supraglóticos tienen un patrón infiltrativo local. Normalmente son exofíticos y bien diferenciados. El sitio más frecuente de origen es en los dos tercios anteriores de la cuerda vocal verdadera o en la comisura anterior. Son raros los que inician en la comisura posterior.

La anatomía de la región es fundamental para entender la evolución natural de la enfermedad. En primer lugar, es un sitio sin drenaje linfático por lo que las metástasis ganglionares son sumamente raras.

Las cuerdas al ser elásticas, y encontrarse separadas una de otra, evitan la continuidad del tejido en la musculatura laríngea, evitando así la infiltración al espacio paraglótico.

Los tumores que se originan en la comisura anterior o que por crecimiento tumoral la infiltran, suelen extenderse hacia el cartílago tiroideo o bien hacia el cuello anterior.

La subglotis es el subsitio menos frecuente de origen, las lesiones suelen ser poco diferenciadas y el crecimiento tumoral no está controlado por barreras anatómicas, razón por la cual presentan infiltración ganglionar en alrededor del 30% de los casos con altas posibilidades de infiltración a la tráquea y a ganglios paratraqueales. Tiene el índice más alto de metástasis a distancia.

Manifestaciones Clínicas

Así como la diseminación es distinta en los distintos subsitios de afectación, también lo es la sintomatología que estos tumores presentan de forma inicial.

Aquellos tumores originados en la supraglotis no producen sintomatología inicial, en muchas ocasiones el primer síntoma es una adenopatía sugestiva de malignidad en cuello.

Cuando la sintomatología aparece puede presentarse otalgia, sensación de cuerpo extraño durante la deglución, intolerancia a los alimentos de altas o bajas temperaturas, disfonía o, en tumores avanzados, tendencia a la aspiración de líquidos.

Por otra parte, los tumores originados en la glotis son detectados de forma temprana ya que producen de forma inicial disfonía o cambios de la voz, secundarios a alteraciones en la vibración de las cuerdas vocales.

Los tumores subglóticos son silenciosos y no producen normalmente sintomatología, por lo que normalmente son diagnosticados en etapas avanzadas cuando ya existe infiltración linfática o metástasis a distancia.

Diagnóstico

La gran mayoría de los tumores laríngeos pueden ser valorados por medio de laringoscopia indirecta, sólo un porcentaje pequeño de los mismos amerita valoración por medio de laringoscopia directa debido a que se encuentran en áreas de difícil valoración.

Sin embargo, la precisión que los aparatos endoscópicos otorgan al médico para la valoración de la extensión, profundidad, vibración de cuerdas vocales, origen, respuesta tumoral, así como la facilidad para la toma de biopsias han logrado que la endoscopia se convierta en el estudio más importante para la evaluación de cualquier paciente con sospecha de cáncer de laringe, independientemente del subsitio de origen.

La tomografía computada es un estudio indispensable para evaluar el estado ganglionar del cuello, por lo que se recomienda en tumores supra-subglóticos o bien clínicamente positivos.

Es importante mencionar que el paciente siempre debe ser sometido a estos estudios despierto y en alerta, así como en posición neutra de cuello para evaluar adecuadamente la movilidad cordal.

Etapificación

Tx.- El tumor no es visible.

T0.- No existe evidencia de tumor primario.

Tis.- Carcinoma *in situ*.

Supraglotis

T1.- Tumor limitado a un solo sub-sitio de la supraglótis, con movilidad cordal normal.

T2.- Tumor que infiltra la mucosa de algún otro subsitio adyacente a la supraglótis sin fijar la laringe.

T3.- Tumor limitado a la laringe que fija la misma, o bien infiltración al área postcricoidea, o espacio pre-epiglótico.

T4.- Tumor que invade el cartílago tiroides, y/o se extiende a tejidos blandos del cuello, tiroides, o esófago.

Glottis

T1.- Tumor limitado a las cuerdas vocales no movilidad normal.

T1a.- Tumor limitado a una sola cuerda vocal.

T1b.- Tumor en ambas cuerdas vocales.

T2.- Tumor que se extiende hacia la supraglotis y/o subglottis con alteraciones en la movilidad cordal sin fijarla.

T3.- Tumor limitado a laringe sin embargo que fija las cuerdas vocales.

T4.- Tumor que infiltra el cartílago tiroides, y/o otras estructuras de cuellos diferentes a la laringe.

Factores Pronóstico

El tamaño tumoral y la diseminación de la enfermedad al cuello, son los principales factores pronóstico, encontrándose una relación inversa con respecto a la etapa y la posibilidad de lograr el control loco-regional y, por consiguiente, con la supervivencia.

Aquellos pacientes con infiltración ganglionar por debajo del cartílago tiroides tienen un menor porcentaje de supervivencia que aquellos pacientes que no la tienen.

Algunos otros factores han sido estudiados, sin embargo todos estos, están directamente relacionados con el volumen tumoral que podemos precisar como el factor pronóstico más importante en todas las etapas.

Tratamiento

El tratamiento siempre debe estar enfocado a la curación con el mejor resultado funcional.

Con esta premisa podemos decir que, de forma global, los tumores de laringe pueden ser manejados con cirugía, radioterapia o ambas dependiendo de la etapa clínica al momento de la presentación y el origen del tumor, tomando en cuenta que la diseminación específica es distinta para cada uno de los tumores.

En los tumores T1-T2 y algunos casos seleccionados T3 de origen supraglótico se debe de tomar en cuenta el tratamiento al cuello, ya que dos tercios de estos pacientes presentan adenopatías positivas al momento del diagnóstico. Estos pueden ser manejados con cirugía preservadora de voz o bien con radioterapia externa como modalidades primarias de tratamiento, el control loco-regional es similar en ambas y varía del 75% al 85%.

Las indicaciones de radioterapia postoperatoria son: presencia de más de dos ganglios linfáticos positivos en el reporte de patología, ruptura capsular o límites quirúrgicos estrechos o positivos. Se han reportado series en donde este tratamiento adyuvante es necesario incluso hasta en un 80% de los casos sometidos a tratamiento quirúrgico de preservación de voz.

Múltiples series se han reportado con la finalidad de definir el control loco-regional de la enfermedad con estos tratamientos y se ha encontrado que los tumores menores de 6 cm. de diámetro mayor tienen un control mejor que los tumores de mayor tamaño.

Por otra parte, cuando los tumores se encuentran en etapas avanzadas (T3-T4) independientemente del sitio de origen, deben de ser manejados de forma quirúrgica (laringectomía total) y radioterapia postoperatoria en ambos hemicuellos y en el sitio del primario. Con este abordaje terapéutico, se logra un control regional del 40-60%.

En los tumores glóticos con etapa clínica T1 N0 M0 se ha reportado que la preferencia con respecto al manejo se debe enfocar en la experiencia de los médicos tratantes y la morbilidad que el tratamiento puede producirle al paciente.

A pesar de no existir estudios aleatorizados comparativos entre ambas modalidades de tratamiento, los reportes de control loco-regional entre cirugía preservadora de voz y radioterapia son prácticamente iguales, entre el 85% y el 95%, con rescates quirúrgicos en caso de recurrencia de hasta el 97%.

Los procedimientos quirúrgicos empleados para esta etapa son la escisión con láser, laringectomía parcial, y cordectomía.

Al ser reportados los controles loco-regionales iguales entre las distintas modalidades de tratamiento, la decisión debe basarse en la calidad de voz que tiene el paciente al término del tratamiento.

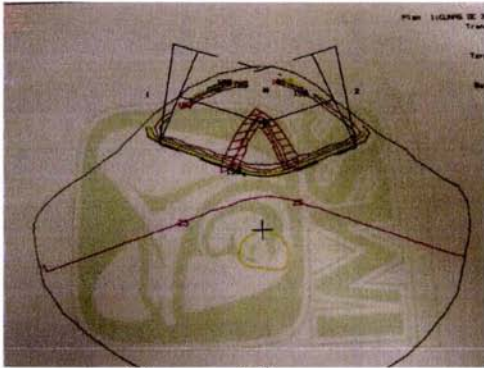
Varios estudios han reportado la calidad de voz, Hirano, *etal.* concluye que la disfonía y la imposibilidad de una coaptación total en las cuerdas vocales son más frecuentes en los procedimientos quirúrgicos que en el tratamiento con radioterapia. Sin embargo, en otros estudios como el de McGuirt se reporta que la calidad de voz en ambos procedimientos puede ser excelente. La calidad de voz incluso se ha analizado por medio de computadoras, Harrison, reportó que la calidad de voz en pacientes sometidos a radioterapia es excelente en prácticamente la totalidad de los pacientes irradiados.

Otro punto importante es el costo, Mittal reporta ahorro en los pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia en comparación con cualquier tratamiento quirúrgico.

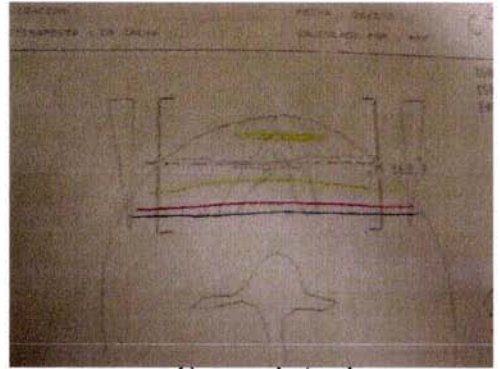
Al encontrarse una mayor cantidad de evidencia a favor del tratamiento con radioterapia, éste es considerado actualmente con el estándar en el manejo de pacientes con tumores glóticos T1-NO-MO.

AUTOR	NO PACIENTES	CONTROL LOCAL
Harwood	333	86%
Fletcher	332	89%
Lusting	342	90%
Olszeswki	137	80%
Henderson	364	90%
Mendenhall	171	93%
Peliteri	113	93%
Akine	154	89%
Schwaab	194	86%
Wang	665	93%
Kitenberg	129	90%
Yu	126	79%
Le	315	84%

De forma cotidiana la técnica de tratamiento en los pacientes en estas etapas comprende el manejo con dos campos paralelos y opuestos al cuello, con un volumen blanco que incluye únicamente la laringe. Sin embargo, se han reportado otras técnicas que incluyen dos campos angulados (especialmente útil en pacientes con cuello corto, en donde los hombros se introducen a la entrada del haz de radiación) o técnicas en donde se incluyen más campos como la reportada por Wang en que se utilizan cuatro campos.



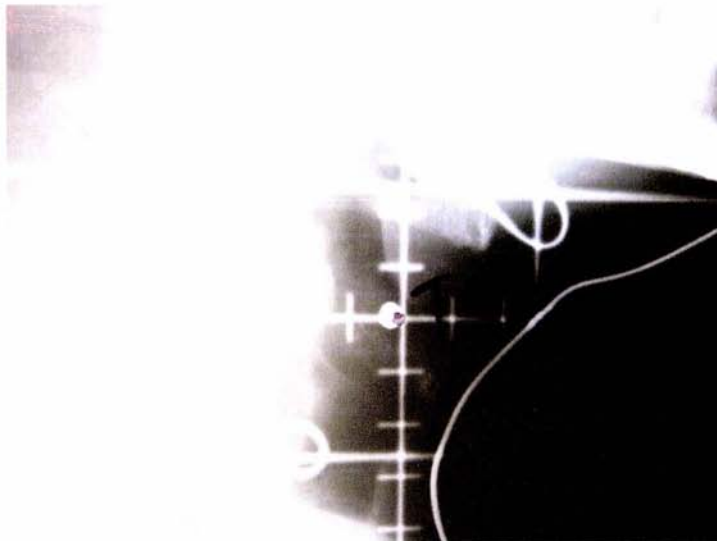
Campos oblicuos



Campos Laterales

Tradicionalmente, el límite superior se localiza en el borde superior de la membrana tirohioidea y el límite inferior en el borde inferior del cartilago cricoides; el límite posterior se debe de localizar en la pared anterior de los cuerpos vertebrales para excluir la médula ósea del área de tratamiento y el límite anterior debe incluir 1 cm. de aire. Los campos utilizados son normalmente de 5 x 5 ó 6 x 6 cm. de largo por ancho.

Cuando no se logra la adecuada rectificación de la columna cervical se puede utilizar un giro del colimador para alinear el campo de tratamiento con respecto a la columna cervical.



Placa de Simulación

Las máquinas ideales para este tratamiento son los equipos de cobalto, con una energía promedio de 1.2 MeV, ya que con energías mayores se ha demostrado una disminución de la dosis a nivel de la comisura anterior, lo cual pudiera comprometer el control de la enfermedad, sobretodo en pacientes delgados.

En países industrializados al no existir un buen número de bombas de cobalto, se emplean aceleradores lineales con energías no mayores de 4 MeV.

Siempre se debe realizar un contorno del cuello del paciente con reproducción de estructuras, o bien simulación tomográfica para obtener una adecuada curva de isodosis, con la finalidad de definir si es necesario el uso de cuñas. Esto normalmente mejora la homogeneidad de la curva de isodosis cuando se emplean cuñas mayores de 30 grados, siendo este beneficio mayor en pacientes con lesiones que se encuentran en el tercio medio o distal de las cuerdas vocales.

Cabe mencionar que en aquellos pacientes con tumores dependientes de la comisura anterior o bien del tercio proximal de las cuerdas, es necesario aumentar la inhomogeneidad de la curva de isodosis a un 5-10% para cubrir adecuadamente esta región anatómica, por lo que no está indicado el uso de cuñas.

La dosis administrada debe ser entre 60-70 Gy totales de tratamiento con fracciones de 200 Cgy por fracción, siendo la dosis recomendada por el ASTRO de 66 Gy.

El tiempo total de tratamiento no debe exceder las 8 semanas.

En algunos centros se refiere que la dosis por fracción debe de ser mayor ya que existe evidencia en donde el control local aumenta en relación con dosis por fracciones menores de 200 Cgy por día.

Las complicaciones tardías con radioterapia se reportan en sólo el 1% del total de casos siendo la más frecuente el edema cordal crónico seguido de la necrosis cartilaginosa cuando la dosis total administrada es alta, o bien cuando la inhomogeneidad de la curva de isodosis es mayor al 20%.

JUSTIFICACIÓN

El Servicio de Radioterapia cuenta con una revisión de su experiencia en cuanto a control loco-regional de los tumores laríngeos T1 N0 M0, la cual fue publicada en 1999 y en donde se obtuvo un control loco-regional por arriba del 90%. Sin embargo, durante los años en que se realizó esta revisión, en nuestro servicio había un solo medico encargado del tratamiento de estos pacientes. Actualmente, varios médicos adscritos al Servicio de Radioterapia se encargan del tratamiento de los mismos. Por tal razón, ante la diversidad de criterios entre los médicos tratantes y tomando en cuenta la curva de aprendizaje, es necesaria una nueva revisión de los resultados del tratamiento, a partir del año 1996 hasta el año 2002 de los pacientes con el diagnóstico de cáncer de laringe glótico en etapa clínica T1N0M0, ya que es una enfermedad altamente curable con radioterapia como única modalidad de tratamiento.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es definir la tasa de control loco-regional obtenida en los pacientes con el diagnóstico de tumor laríngeo glótico T1 N0 M0, manejados con radioterapia radical como única modalidad de tratamiento, entre los años 1996 – 2002. Asimismo, obtener la curva de supervivencia global, la tasa de recurrencia y los factores relacionados al tratamiento o intrínsecos al paciente, que afectan el control de la enfermedad.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente es un estudio:

Retrolectivo.

Descriptivo.

Transversal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Pacientes con diagnóstico de cáncer glótico de laringe en etapa clínica T1N0M0, corroborado histopatológicamente, manejados con radioterapia radical como única de modalidad de tratamiento primario en el Servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología, CMNSXXI, IMSS.
- 2.- Pacientes que se encuentren en la base de datos electrónica del hospital.
- 3.- Pacientes de los cuales se logró obtener la hoja de tratamiento de radioterapia.
- 4.- Pacientes que se hayan sometido a tratamiento en el periodo de tiempo comprendido de enero de 1996 a diciembre de 2002.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe glótico en etapa clínica T1N0M0, tratados con radioterapia radical primaria como única modalidad de tratamiento en el Hospital de Oncología, que se encuentren registrados en la base electrónica de datos en el periodo de tiempo comprendido de enero de 1996 a diciembre de 2002.

AMBITO GEOGRAFICO

Servicio de Cabeza, Cuello y Piel, Radio-oncología, Area de Computo, Area de Estadística y archivos del Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional, Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en la base de datos electrónica del hospital, de todos los pacientes con cáncer de laringe en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2002. Se obtuvieron así los datos de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe, originado en la glotis, en etapa clínica T1 N0 M0 en este periodo de tiempo. A estos expedientes se les aplicó un cuestionario con las siguientes variables: sexo, edad, nombre y número de afiliación, teléfono, fumador, bebedor, sintomatología inicial, reporte de laringoscopia directa, uso de tomografía axial computarizada para la planeación, técnica empleada, simulación, dosis de tratamiento administrada, homogeneidad de curva de isodosis de radiación, tamaño de campo, tiempo total de tratamiento, respuesta completa a la radioterapia o no, recurrencia y morbilidad aguda o tardía, calidad de voz, estado actual en la última consulta, sitio de recurrencia, histología, médico tratante, fecha de inicio de radioterapia, fecha de fin de radioterapia, fecha de recurrencia así como fecha de la última consulta.

Los datos recolectados fueron ingresados a un programa de computación (Microsoft Access) y enviados a el Servicio de Estadística del Hospital, en donde fueron analizados por medio del programa de estadístico dBase. A los datos les fue aplicado un análisis uni y multivariado empleando el método de Chi cuadrada, regresión logística de Cox, tanto a la curva de supervivencia global y específica así como método de Kaplan-Meier para la obtención de las mismas.

RESULTADOS

De la base de datos disponible se encontraron 97 pacientes con el diagnóstico de cáncer laríngeo glótico en etapa clínica T1N0M0, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2002. De éstos, únicamente 85 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados en el presente estudio.

Predominó el sexo masculino en la muestra analizada con un 90% vs. 10% de pacientes del sexo femenino.

El 63% de los pacientes analizados, tenía como antecedente tabaquismo intenso *versus* el 21% de la población sin dicha fármaco-dependencia.

Igualmente, el 28% de los pacientes contaron con el antecedente de alcoholismo contra el 57% de la población sin dicho hábito, siendo este un factor de riesgo reconocido en la génesis de esta neoplasia.

La disfonía fue el síntoma inicial en el 96.5% de los casos analizados.

El 100% de los pacientes presentaron una laringoscopia directa como estudio inicial. El 96.5% tenía afectada una sola cuerda vocal verdadera lo cual es un factor benéfico para una mejoría en la curva de isodosis.

El 78.8% de los pacientes contaban con tomografía axial computarizada para fines de planeación de tratamiento.

El 88.2% de los pacientes fueron tratados con una técnica de 2 campos laterales paralelos y opuestos. Solamente el 11.2% fue manejado con técnica de campos oblicuos.

El 7.2% de los pacientes, es decir, 6 de los mismos, recibió una dosis por debajo de 64 Grays, el 84.7% de los pacientes recibió una dosis entre 65 y 70 Grays y el 8.1% de los pacientes recibió una dosis por arriba de los 70 Grays.

El 3.5% de los pacientes tenía una curva de isodosis con una inhomogeneidad menor al 5%, el 65.9% tenía una inhomogeneidad entre el 5 y 10% y el 25.9% de los casos tenía una curva de isodosis mayor a 15% de inhomogeneidad.

95% de los pacientes fueron simulados.

El 64.7% de los pacientes fue manejado con un campo de 6 x 6 cm. seguido del 27.1% con un campo de 5 x 5cm.

El 38.8% de los pacientes terminaron el tratamiento en 7 semanas, seguido del 23.5% en 6 semanas y 22.4% en 8 semanas.

Obtuvimos 95.3% de pacientes con respuesta completa *versus* 4.7% de los pacientes con persistencia tumoral, correspondiendo a 4 pacientes del total.

14 pacientes recurrieron (incluyendo las persistencias) siendo estos un 17.6% de los casos.

El 63.5% de los pacientes presentaron morbilidad aguda del tratamiento y el 16.5% de los pacientes presentó morbilidad tardía a radioterapia. Cabe

mencionar que estamos incluyendo en estos datos las recurrencias. Como consecuencia directa del tratamiento de radioterapia hubo morbilidad tardía en el 2.4% del total.

La calidad de voz fue muy buena en el 83.6% de los casos.

De los pacientes que recurrieron el 100% fue local y sólo 11 fueron sometidos a rescate quirúrgico.

Con respecto a la histología, en el 97.6% de los pacientes fue epidermoide. Hubo un total de 11 médicos tratantes, siendo 29 pacientes el número mayormente tratado por un solo médico.

Los grupos de edad de presentación fueron estratificados, obteniendo entre los 20 y 45 años un total de 20 pacientes, de 46 a 70 años un total de 54 (siendo este el grupo de mayor frecuencia) y un tercer estrato de más de 71 años con 22 pacientes.

Dentro de las tablas de frecuencia, 13 de los pacientes que recurrieron fueron hombres y sólo una mujer, que corresponde al 12.5% del total de recurrencias, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Dentro de las 14 recurrencias, 12 fueron en fumadores y sólo 2 en no fumadores, siendo esto estadísticamente significativo con una $p = 0.02$.

El 15.9% de los pacientes que recurrieron tenían afección de una sola cuerda vocal.

El 14.9% de los pacientes que recurrieron tenían Tomografía Axial Computarizada para fines de planeación de radioterapia y sólo 3 pacientes con recurrencia no contaban con el estudio para dichos fines, sin significancia estadística; esta misma situación se repite en cuanto a la técnica de radioterapia utilizada, ya que 3 pacientes de los que recurrieron fueron tratados con campos oblicuos.

La dosis fue estadísticamente significativa para recurrencia, ya que 4 de 5 pacientes correspondiendo al 80% de los pacientes que recibieron menos de 61 Grays recurrieron ($p = 0.001$).

El tiempo de total de tratamiento no fue estadísticamente significativo para recurrencia.

De 2 pacientes que no presentaron histología epidermoide, hubo una recurrencia que correspondía a la histología de tumor neuroectodérmico primitivo.

Con respecto a los médicos tratantes, no hubo diferencia estadísticamente significativa para control loco-regional de la enfermedad, sin embargo, sí hay una diferencia que varía desde el 87.5% de control hasta un 71.4% del mismo, excluyendo a todos aquellos médicos que trataron a menos de 5 pacientes.

En el análisis multivariado únicamente la dosis fue estadísticamente significativa para el control loco-regional de la enfermedad con una $p = 0.04$.

La supervivencia global a 36 meses, la mediana de tiempo de seguimiento, fue de 97%.

La supervivencia libre de enfermedad a 36 meses fue de 86%.

Con respecto a las supervivencias específicas por variable, la única que fue estadísticamente significativa fue la dosis de radioterapia, ya que aquellos pacientes que recibieron arriba de 61 Grays, tiene una supervivencia específica del 86% *versus* el 50% de aquellos que recibieron menos de 61 Grays con una $p = 0.0014$.

Ninguna de las otras supervivencias específicas fue estadísticamente significativa.

En la regresión logística de Cox de estas supervivencias específicas, la dosis tiene un riesgo relativo de 5.7 veces mayor si la dosis es menor a 61 Grays; y la histología tiene un riesgo relativo de 7 veces mayor en no epidermoide.

El 42.9% de los pacientes que recibieron una dosis mayor de 70 Grays presentaban morbilidad tardía, siendo esto estadísticamente significativo con una $p < 0.02$.

CONCLUSIONES

En el presente estudio concluimos:

-La gran mayoría de los pacientes corresponden al sexo masculino, que es el sexo predominante en este tipo de neoplasia.

-En este estudio la gran mayoría de los pacientes eran fumadores, esto coincide con los datos encontrados en la literatura, donde se reporta que la inhalación de aire caliente a altas presiones a la vía aérea es el factor etiológico más importante en este tipo de neoplasia.

-Al estar evaluando tumores glóticos, el síntoma inicial más frecuente, como era de esperarse, fue la disfonía. Esto se explica por la inflamación de las cuerdas vocales verdaderas secundaria a la presencia tumoral que origina cambios en la intensidad de la voz, lo que permite la sospecha diagnóstica en etapas tempranas.

-La laringoscopia directa actualmente es el estudio de extensión ideal para este tipo de pacientes. La laringoscopia indirecta es altamente útil, sin embargo, los resultados de ésta se modifican de acuerdo al médico evaluador y no cuenta con la calidad de imagen que se amerita para la adecuada etapificación del tumor. En nuestro estudio, el 100% de los pacientes contaban con laringoscopia directa, lo que era esperado, por la facilidad que tenemos en nuestro medio para la realización de la misma.

-El 16% de los pacientes no contaba con tomografía; esto es una deficiencia en el estudio del paciente con cáncer de laringe, independientemente de la etapa, ya que es un estudio indispensable para la reproducción de estructuras y la adecuada planeación de radioterapia. A pesar de esto, esta variable no fue estadísticamente significativa en el control loco-regional de la enfermedad.

-La edad de presentación más frecuente fue de 67 años, lo cual está acorde a lo revisado en la literatura internacional.

-La técnica ideal de tratamiento en el cáncer de laringe glótico en etapa temprana emplea 2 campos laterales paralelos y opuestos. Esta fue la técnica más utilizada en nuestro estudio. En aquellos pacientes con cuello corto, en los que el hombro incide en el haz de radiación, se pueden utilizar campos oblicuos, tomando en cuenta que esta técnica origina cambios en la curva de isodosis y que pudieran dejarse sin la dosis ideal algunas áreas de la caja laríngea, ocasionando fallas locales. Sin embargo, esto no fue corroborado en nuestro estudio, indicando así que es una técnica segura para emplearse en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

-La homogeneidad de la curva de isodosis del haz de radiación, depende directamente de la anatomía del paciente, la técnica empleada y la energía utilizada. Cuando la inhomogeneidad en un campo de esta naturaleza es

alta, las probabilidades de complicaciones tardías o bien de fallas, teóricamente son altas, por ello, el equipo ideal de tratamiento actualmente sigue siendo la máquina de Cobalto⁶⁰, con una energía promedio de 1.2 MeV. En nuestro estudio, éste no fue un factor para la recurrencia local.

-Todos los pacientes con tumores de laringe deben de ser simulados, ya que esto permite la identificación de las estructuras cartilaginosas para definir el tamaño de campo ideal para cada paciente, además de incluir la totalidad de la endolaringe. Cuatro pacientes en nuestro estudio no fueron simulados, correspondiendo al 4.7% del total, lo cual es una falla importante dentro del procedimiento habitual del Servicio. Afortunadamente, estas fallas al tratamiento no repercutieron, de acuerdo con nuestros resultados, en el control de la enfermedad, probablemente por la facilidad de localización clínica de la endolaringe.

-El campo de tratamiento más empleado fue el de 6 x 6 cm., lo cual de acuerdo a la literatura actual, pudiera ser ligeramente amplio; sin embargo, ante la falta de recursos que nos permitan tener los controles de reproducibilidad del tratamiento, con otras partes del mundo, este tamaño de campo es adecuado en nuestro medio.

-El tiempo total de tratamiento, debe de ser de 33 fracciones en no más de 7 semanas de tratamiento. En nuestro estudio, el 20% de los pacientes lo recibió en más de 8 semanas, sin embargo, esto no repercutió en los resultados sobre el control de la enfermedad. Este aumento en el tiempo total de tratamiento, se puede explicar por 2 causas: (1) el 63.5% de los pacientes presentaron morbilidad aguda, teniendo en algunos casos que suspender por unos días el tratamiento y (2) la excesiva carga de trabajo en las máquinas de Cobalto del Servicio, que pueden originar fallas en el equipo ocasionando así retraso en la conclusión del tratamiento.

-El factor más importante para recurrencia en nuestro estudio, tanto en el análisis uni como en el multivariado, fue la dosis total de tratamiento, ya que fue estadísticamente significativo el porcentaje de fallas en aquellos pacientes que recibieron una dosis menor a 64 Grays. Con esto concluimos que la dosis mínima que deben recibir nuestros pacientes es de 65 Grays en no más de 7 semanas de tratamiento.

-De los 85 pacientes estudiados 4 presentaron persistencia tumoral y 10 pacientes recurrencia en una mediana de 8 meses después del término de radioterapia, para obtener un control del 83%. Esta última cifra se encuentra por debajo del control loco-regional esperado que es de aproximadamente 95%. Las causas de esto explicadas por nuestro estudio son: la histología diferente al epidermoide que presenta un riesgo 7 veces mayor de recurrencia. Por otro lado, la cantidad de médicos que trataron a estos pacientes es excesiva, siendo 11 médicos diferentes los que trataron a estos pacientes. Este número corresponde al total de médicos de base del Servicio, por lo que podemos concluir que prácticamente todos han tratado

a este tipo de pacientes. Esto impide que se genere la experiencia necesaria para aumentar el control loco-regional por lo menos al 91% que corresponde a la cifra reportada en un estudio previo realizado en nuestro Servicio en 1999.

-La supervivencia global fue del 97%, lo cual se encuentra acorde a la literatura, esto es secundario al rescate quirúrgico, empleado en la mayoría de los pacientes. Los 3 pacientes encontrados en el estudio como defunciones con actividad tumoral, presentaban el antecedente de no haber aceptado el tratamiento de rescate.

-La supervivencia libre de enfermedad a 36 meses fue de 86%, lo cual está por debajo de lo reportado en la literatura mundial, por las razones previamente comentadas.

-Cuando se evaluó la supervivencia específica por variable, nuevamente la dosis fue el factor más importante para recurrencia, con una supervivencia libre de enfermedad del 86%, para aquellos pacientes que recibieron una dosis mayor a 64 Grays, y del 50% para los que recibieron una dosis menor.

-La regresión logística de Cox, para esta supervivencia específica demostró que el riesgo relativo para una dosis menor de 65 Grays es de 5% mayor para recurrencia, que aquellos que recibieron una dosis de 64 Grays. Asimismo, se demostró que el riesgo relativo para aquellos pacientes con tumores glóticos no epidermoides es 7% mayor para recurrencia que los epidermoides.

-Un dato importante que obtuvimos con los resultados del estudio es que la morbilidad tardía específica a RT es de 42.9% en aquellos pacientes que recibieron una dosis mayor de 70 Grays.

-Este estudio nos permitió llegar al siguiente análisis:

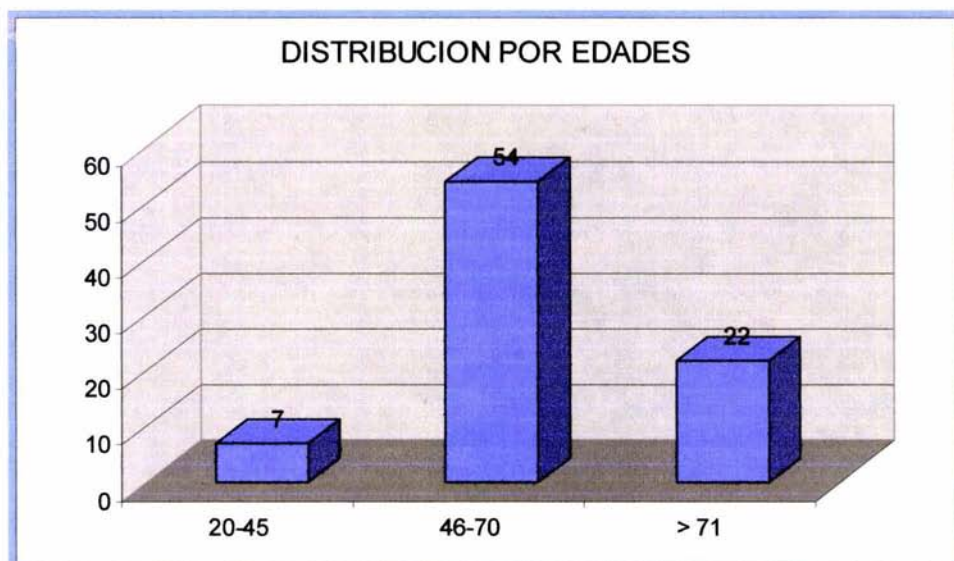
Los pacientes con diagnóstico de cáncer laríngeo epidermoide TINOMO son altamente curables, ya sea con tratamiento de radioterapia sola o cirugía, teniendo menor morbilidad con el primer tratamiento. Sin embargo, para llegar a tener altos controles loco-regionales, debemos tener en cuenta varios factores como son la elección del paciente ideal, la técnica del tratamiento, la reproducibilidad del mismo, una dosis adecuada superior al 65 Grays. Es importante reflexionar si es correcto que un número elevado de médicos en el Servicio se encuentren a cargo del tratamiento de estos pacientes ya que esto afecta los controles de calidad necesarios en nuestra especialidad.

TABLAS Y ANEXOS

DISTRIBUCION POR SEXO

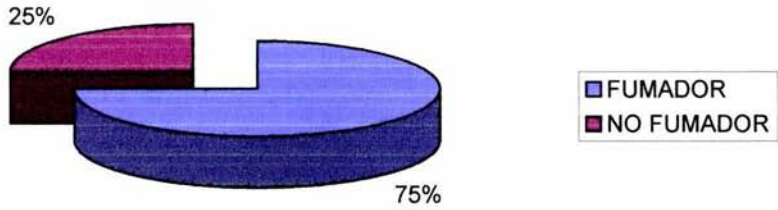


DISTRIBUCION POR EDADES



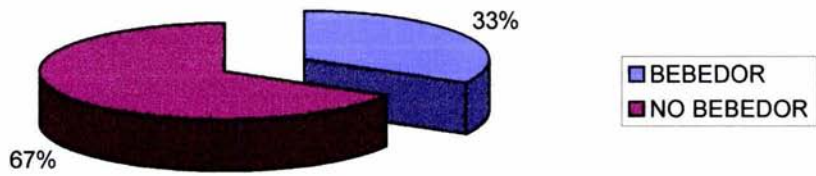
TABAQUISMO

FUMADOR VS NO FUMADOR



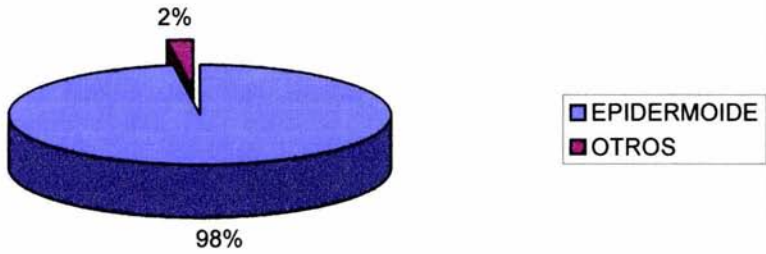
ALCOHOLISMO

BEBEDOR VS NO BEBEDOR

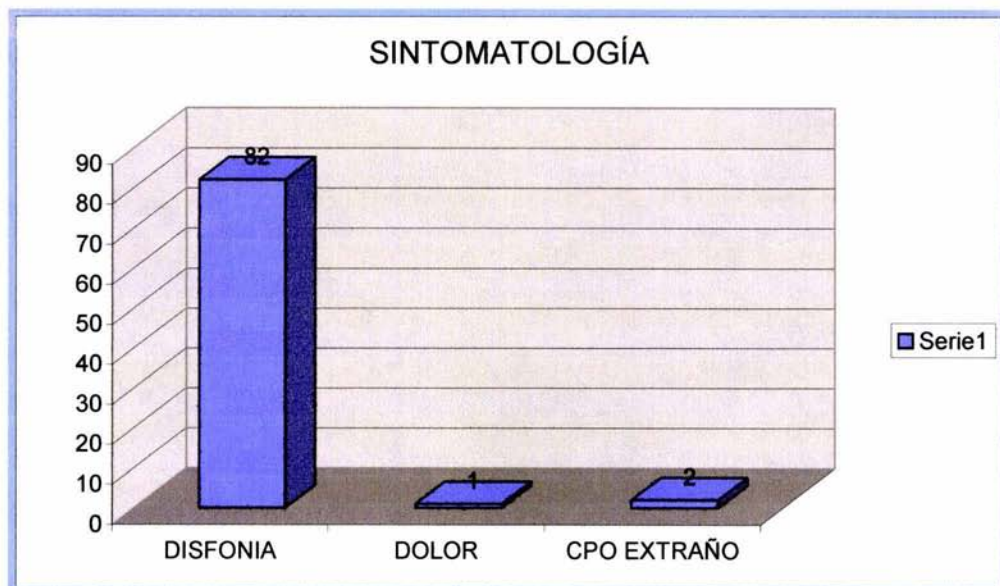


HISTOLOGÍA

HISTOLOGÍA

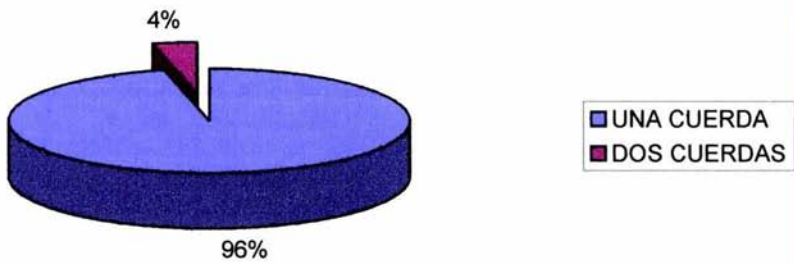


SINTOMATOLOGÍA



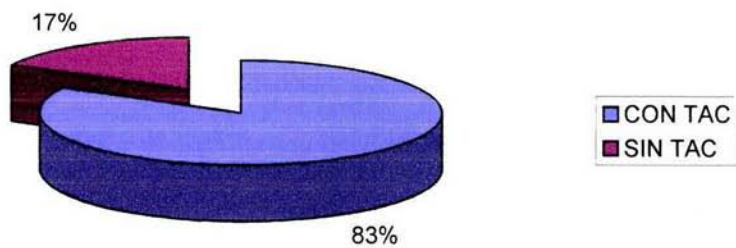
LARINGOSCOPIA DIRECTA

LARINGOSCOPIA DIRECTA

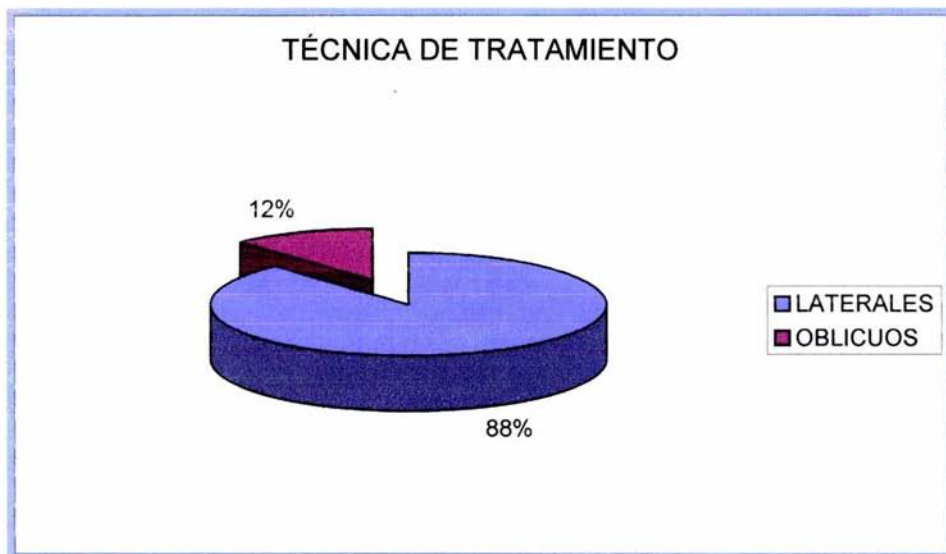


TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

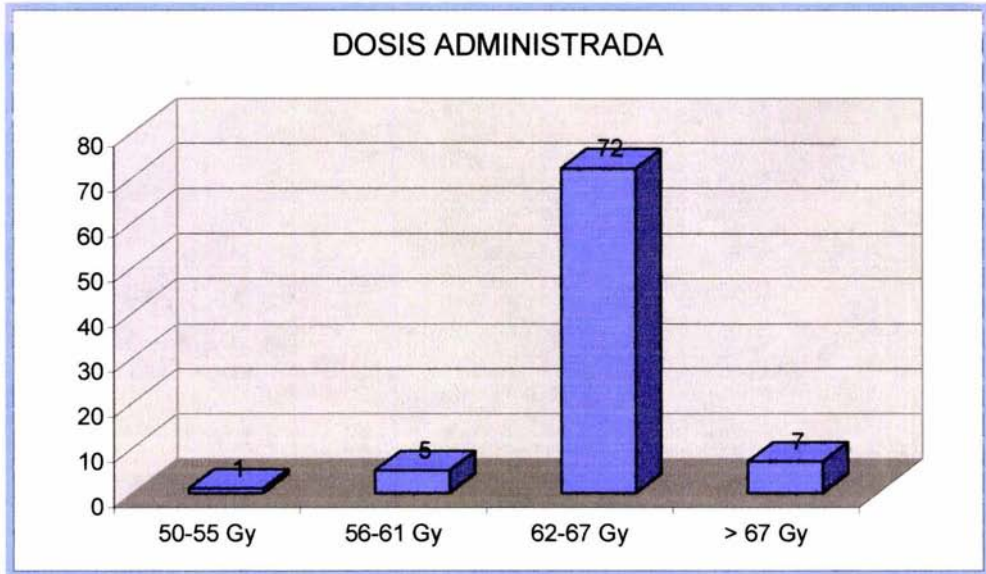
TOMOGRAFÍA AXIAL



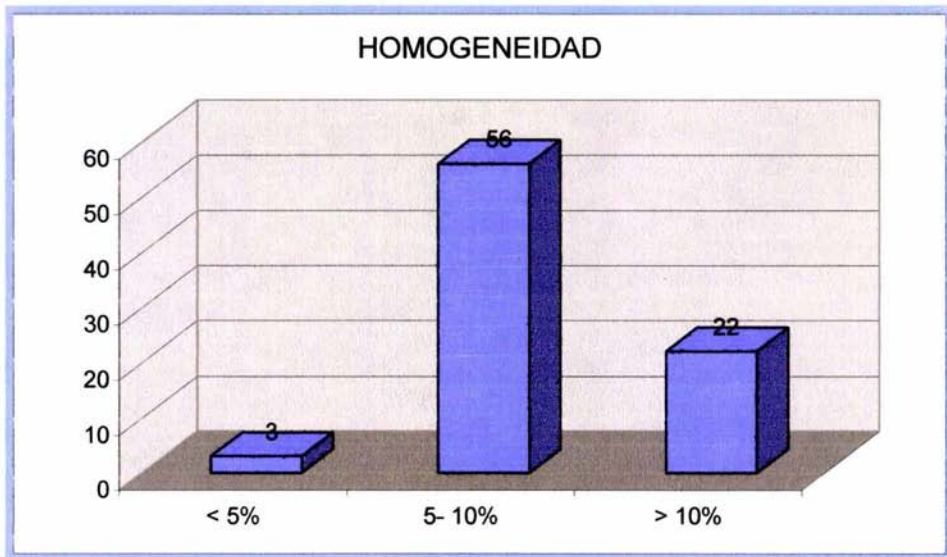
TÉCNICA DE TRATAMIENTO



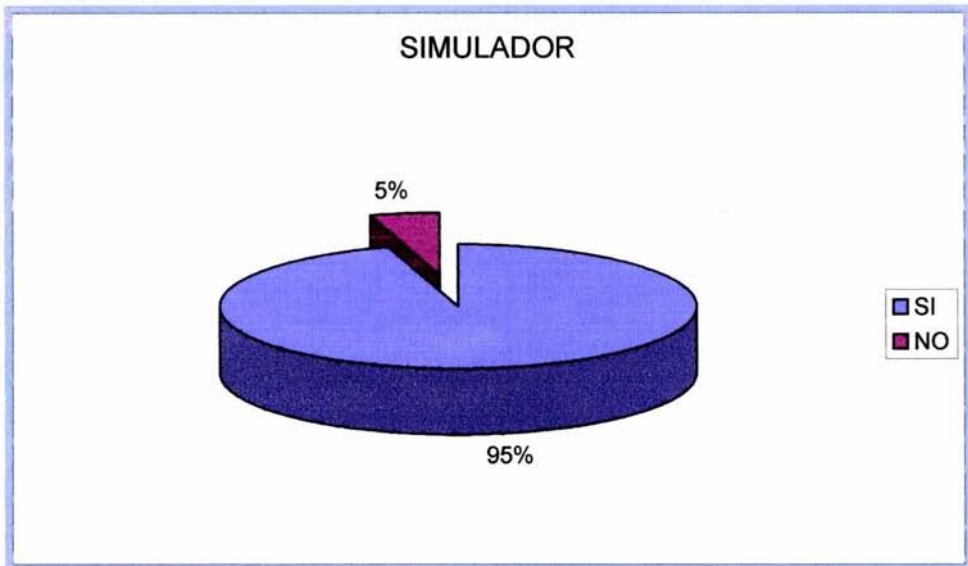
DOSIS ADMINISTRADA



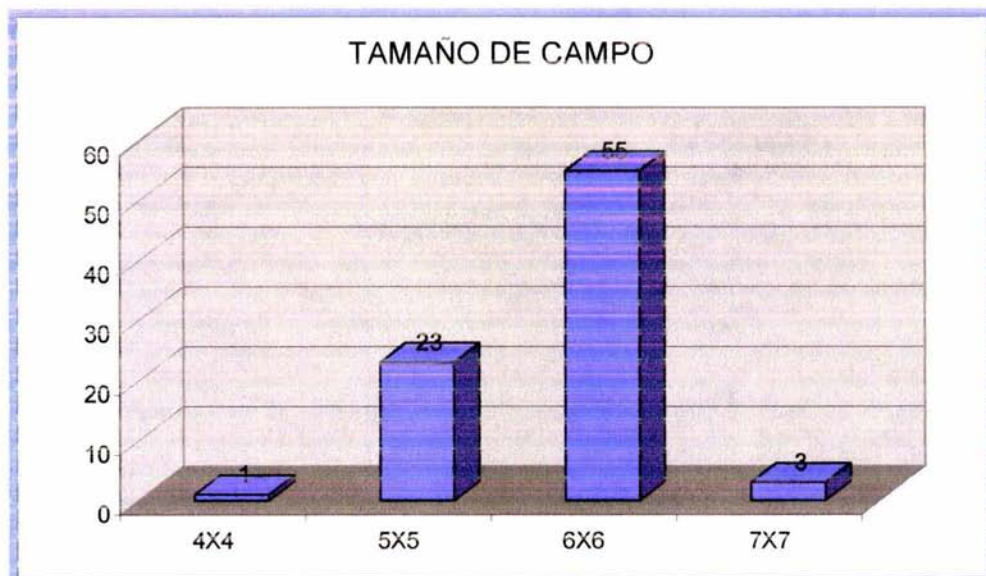
HOMOGENEIDAD



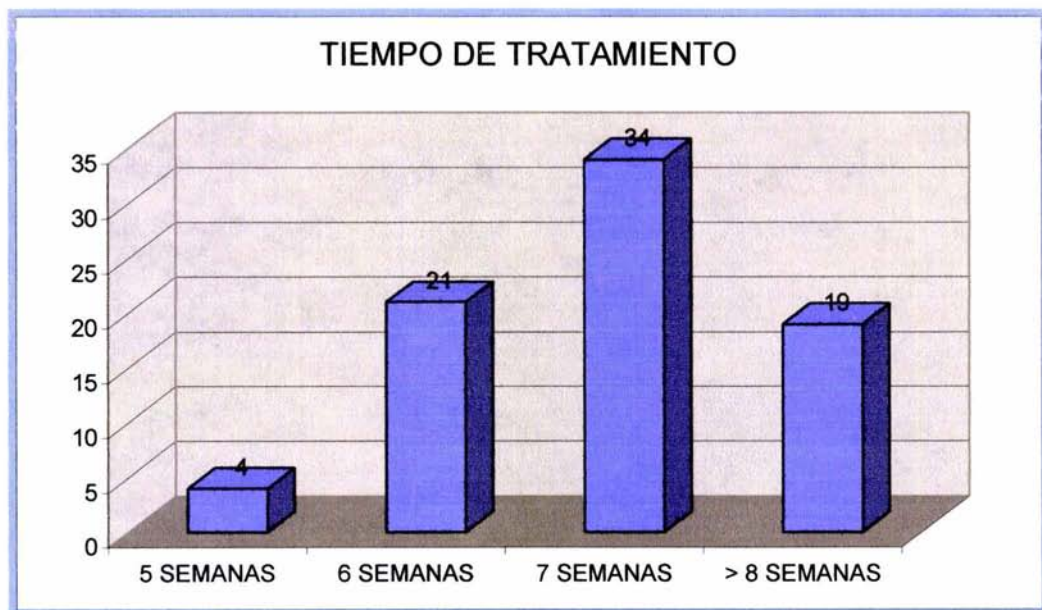
SIMULADOR



TAMAÑO DE CAMPO



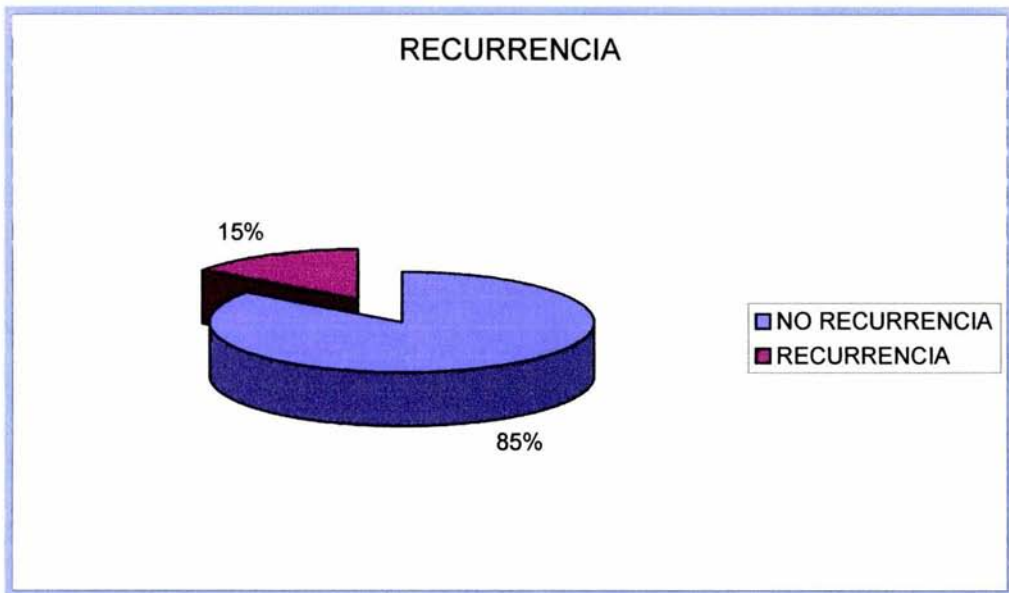
DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO



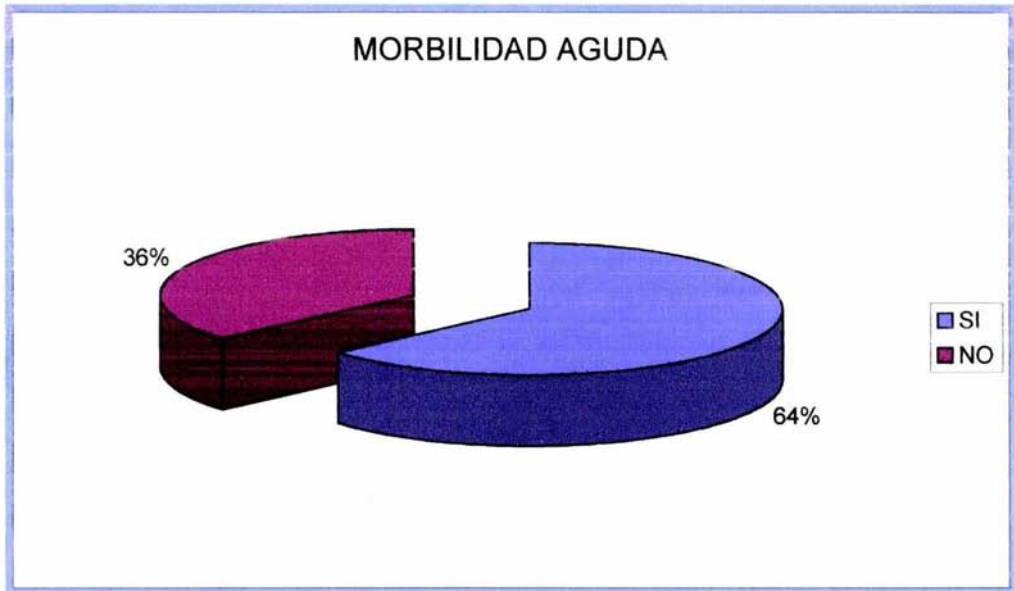
RESPUESTA COMPLETA



RECURRENCIA

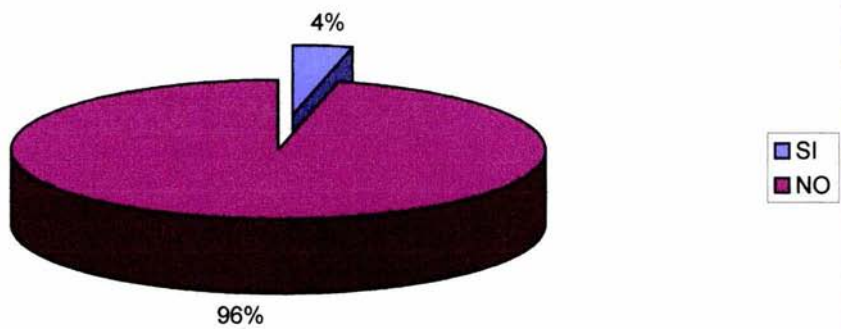


MORBILIDAD AGUDA



MORBILIDAD TARDIA

MORBILIDAD TARDIA



CALIDAD DE LA VOZ



RECURRENCIA

	Recurrencia	Porcentaje
SI	14	16.4%
NO	71	83.6%

ANALISIS UNIVARIADO
Recurrencia en Fumadores

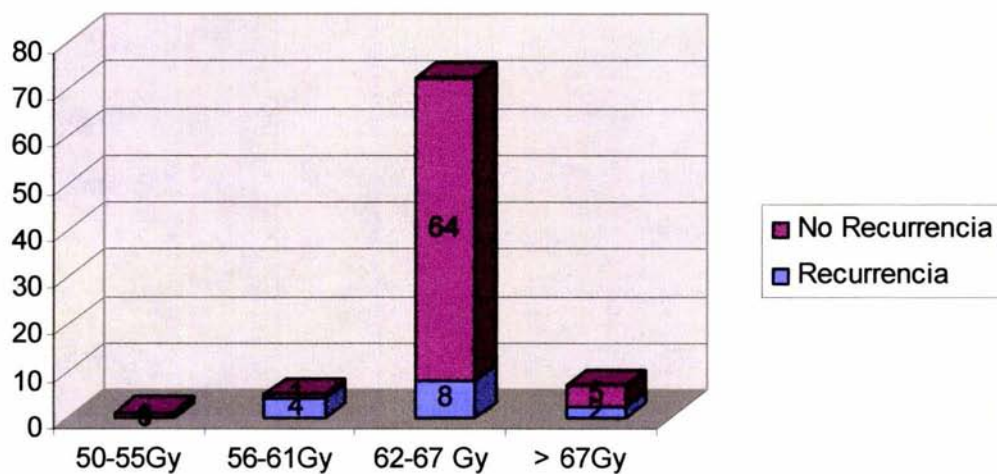
Fumador	Recurrencia SI	Recurrencia NO	Total
SI	12 14.1%	51 60%	63 74%
NO	2 2.35	19 22.35%	21

ANALISIS MULTIVARIADO**Recurrencia - Dosis**

Dosis	Recurrencia SI	Recurrencia NO	Total
50-55	0 0%	1 1.17%	1 1.17%
56-61	4 4.7%	1 1.17%	5 5.88%
62-69	8 9.4%	64 75.29%	72 84.7
> 70	2 2.35%	5 5.88%	7 8.2%

RECURRENCIA - DOSIS

Relación Dosis Recurrencia



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

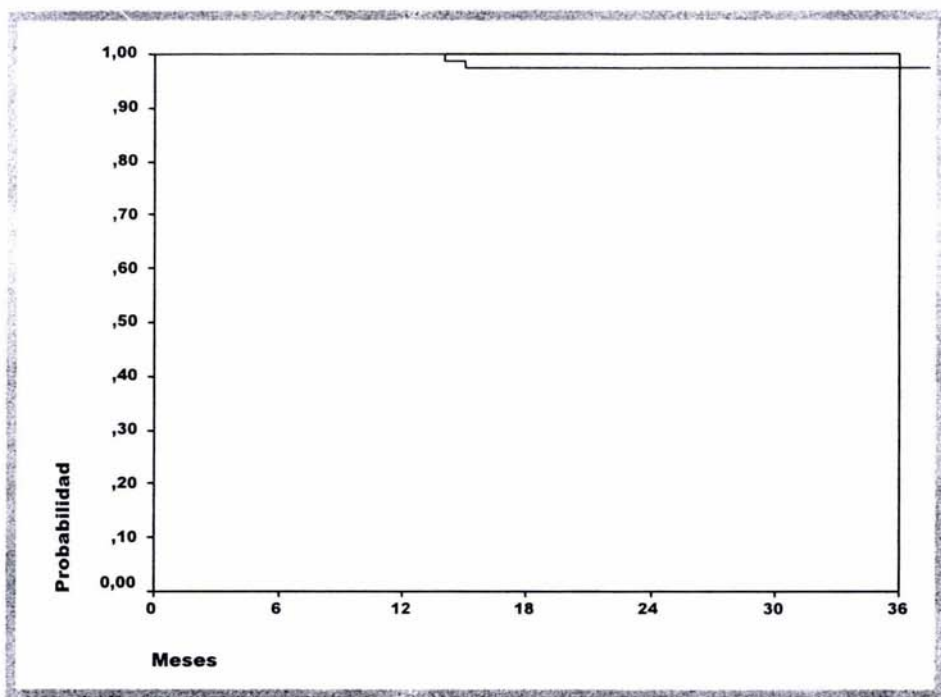
REGRESIÓN LOGÍSTICA DE COX
Histología - Recurrencia

Histología	Recurrencia SI	Recurrencia NO	Total
Epidermoide	13 15.2%	70 82.3%	83 97.6%
No Epidermoide	1 1.17%	1 1.17%	2 2.35%

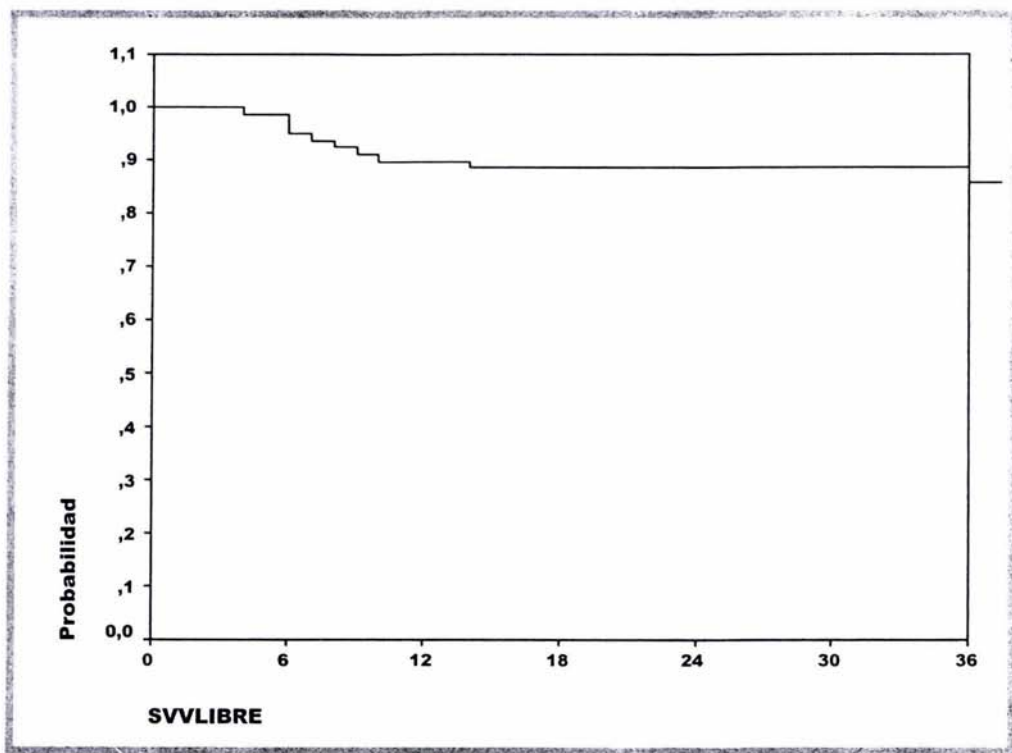
RESCATE QUIRÚRGICO

No Rescate	Laringectomía Parcial	Laringectomía Total	Total
3 14.2%	6 42.8%	5 42.8%	14 100%

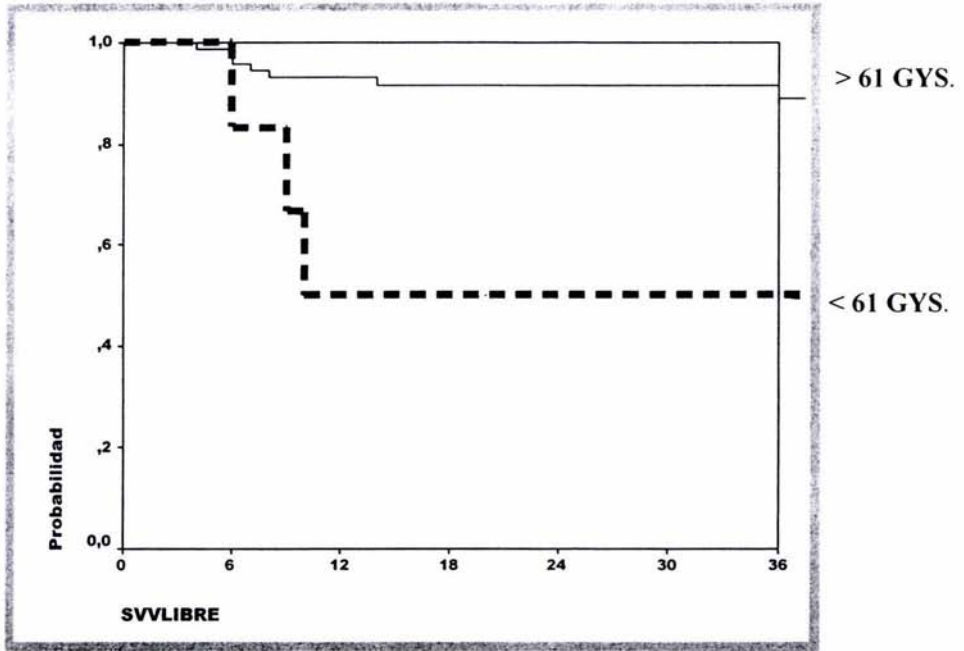
CURVA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL



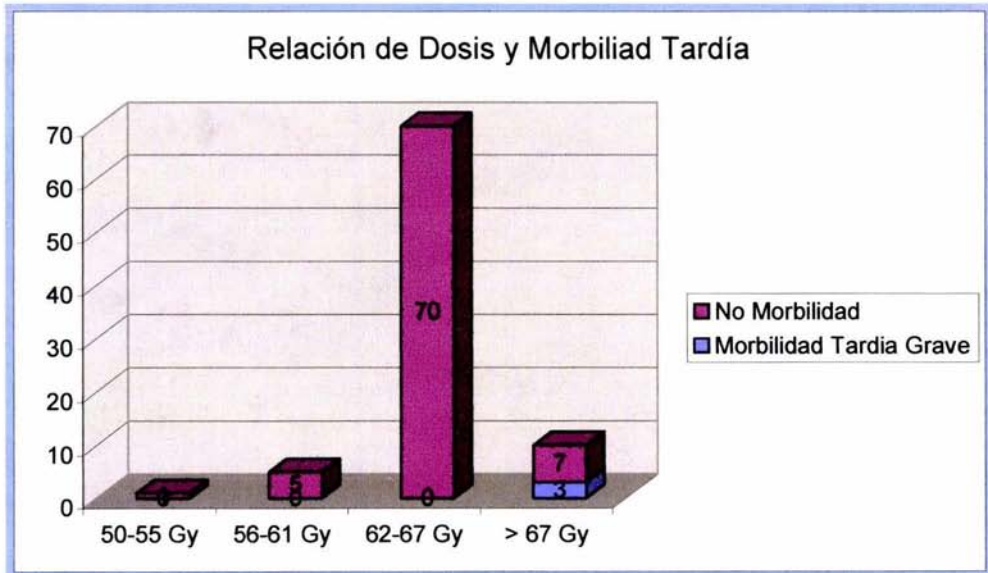
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD



SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD - DOSIS



MORBILIDAD TARDIA - DOSIS



Bibliografía

- 1.- Registro Histopatológico de Neoplasias 2001, Dirección Nacional Epidemiológica.
- 2.- Louis B. Harrison, Head and Neck Cancer, A Multidisciplinary Approach 3rd ed. 2003.
- 3.- Carlos A Perez, Principles and Practice of Radiation Oncology, 4rd ed. 2003.
- 4.- Gundreson and Tepper, Clinical Radiation Oncology, 1st ed. 2000.
- 5.- Muscat JE; Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. Cancer 69 : 2224, 1992.
- 6.- Ferlito A: Diagnosis and treatment of verrucous squamous cell carcinoma of the larynx: A critical review, Ann Otol Rhinol Laryngol, 94 : 574, 1985.
- 7.- Slaughter DP, Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: Clinical implications of multicentric origin, Cancer 6: 963, 1953.
- 8.- Rothfield RE, Hemilaryngectomy following of radiation therapy failures . Otolaryngol Head Neck Surg 100 : 68, 1991.
- 9.- Harrison LB, Prospective computer assisted voice analysis for patients with early stage glottic cancer: A preliminary report of the functional result of laryngeal irradiation, Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 : 123, 1994.
- 10.- Fein DA, Carcinoma ins situ of the glottic larynx: The role of radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 27 : 379 1993.
- 11.- Lee QX, Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 39 : 115, 1997.
- 12.- Mc Guirt WF, Management decision in laryngeal carcinoma in situ, Laryngoscope 101: 125, 1991.

- 13.- Sung DI, Radiotherapy of early glottic cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys 15 : 467 1979.
- 14.- Wendt CW, Hyperfractionated radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx, Int J Radiat Oncol Biol Phys 17 : 1057, 1989.
- 15.- Sombeck MD, Radiotherapy for early vocal cord cancer: A dosimetric analysis of Co⁶⁰ versus 6 MV photons, Head and Neck 18 : 167, 1996.
- 16.- Yu E, Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37 : 587, 1997.
- 17.- Olszewski SJ, The influence of field size, treatment modality, commissure involvement, and histology in the treatment of early vocal cord cancer with irradiation, Int J Radiat Oncol Biol Phys 11: 1333, 1985.
- 18.- Mendenhall WM, T1-T2 vocal cord carcinoma, A basis for comparing the results of radiotherapy and surgery, Head and Neck Surg 10 : 373 1988.
- 19.- García Saínz M, Ciencias Medicas 346, 1979.
- 20.- Abraham Eisbruck, 45th Annual Meeting Course 203 ASTRO 2003.