

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DELEGACION SUR
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
SERVICIO DE RADIOTERAPIA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA – POSGRADO

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE RADIO-ONCOLOGO

**“ENMIENDA ÓRGANO PRESERVACIÓN, CONTROL LOCORREGIONAL Y MORBILIDAD EN
CANCER DE LARINGE GLOTICO EC III T3NOMO A 5 AÑOS, TRATADOS CON TECNICA DE
RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA CONCOMITANTE CON QUIMIOTERAPIA, EN
CMN SIGLO XXI, HOSPITAL DE ONCOLOGIA”**

PRESENTA:

DR. JUAN ERNESTO XALA MENDEZ

MAT. 97372604

RESIDENTE DEL 4 AÑO DE RADIONCOLOGIA DEL H. DE ONCOLOGIA, CMN SIGLO XXI, IMSS.

AV. CUAUHTÉMOC NO.330, COL. DOCTORES. C.P.06720. DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC.

CORREO: dr.exala@yahoo.com.mx

TEL: 9931307032

ASESOR PRINCIPAL:

DR. RUBEN FIGUEROA ARAGON

MAT. 99382402

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE RADIONCOLOGIA DEL H. DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI IMSS.

AV. CUAUHTÉMOC NO.330, COL. DOCTORES. C.P.06720. DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC.

CORREO: rubenfiar@live.com.mx ruben_figueroaaragon@yahoo.com.mx TEL. 5517281987

ASESORES ADJUNTOS:

DRA. SARA OLIVIA RAMOS ROMERO

ASESOR METODOLOGICO

MAT. 98376889

MEDICO NO FAMILIAR ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL H. DE ONCOLOGIA, CMN SIGLO XXI, IMSS.

AV. CUAUHTÉMOC NO.330, COL. DOCTORES. C.P.06720. DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC.

CORREO: dra.sararamos@gmail.com TEL: 56276900

DR. RODRIGO SILVA MARTINEZ

ASESOR METODOLOGICO

MAT. 99386541

MEDICO NO FAMILIAR ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA, EN EL H. DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI IMSS.

AV. CUAUHTÉMOC NO.330, COL. DOCTORES. C.P.06720. DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC.

CORREO: silvando1303@hotmail.com TEL. 56276900

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICO
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AUTORIZACIÓN DE TESIS POR ÁREA DE ENSEÑANZA:

Yael Cázares Ordoñez

Médico adscrito al servicio de Radio – Oncología.
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Profesora titular del curso de Radio – Oncología, UNAM.

Patricia Pérez Martínez.

Jefa de la División de educación e Investigación en Salud.
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Odilón Félix Quijano Castro.

Director de educación e investigación en salud.
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

DICTAMEN DE PROTOCOLO APROBADO

Carta Dictamen

http://sireleis.imss.gob.mx/pj_dictamen_clis?idProyecto=2017-1914



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602 con número de registro 17 CI 09 015 057 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SAR

FECHA 16/05/2017

DR. RUBEN FIGUEROA ARAGON

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ÓRGANO PRESERVACIÓN, CONTROL LOCORREGIONAL Y MORBILIDAD EN CANCER DE LARINGE GLOTICO EC III T3N0M0 A 2 AÑOS, TRATADOS CON TÉCNICA DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA CONCOMITANTE CON QUIMIOTERAPIA, EN CMN SIGLO XXI, HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3602-16

ATENTAMENTE


DR. A. PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

DICTAMEN DE ENMIENDA APROBADA

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Modificación Autorizada

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 20/08/2021

DR. RUBEN FIGUEROA ARAGON


P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **ÓRGANO PRESERVACIÓN, CONTROL LOCORREGIONAL Y MORBILIDAD EN CANCER DE LARINGE GLOTICO EC III T3NOMO A 2 AÑOS, TRATADOS CON TECNICA DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA CONCOMITANTE CON QUIMIOTERAPIA, EN CMN SIGLO XXI, HOSPITAL DE ONCOLOGIA** y con número de registro institucional: **R-2017-3602-16** y que consiste en:

Cambio de título
Cambio de coautores
Cambio de alumnos
Cambio metodológico

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE


DR.(A). RAFAEL MEDRANO GUZMAN
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No.3602

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS.

A mis papas Mauricio Xala y Altagracia Méndez por el gran apoyo y amor incondicional, incluso en los momentos más difíciles durante mi formación, por todas las enseñanzas de la vida y valores que procuraron impregnarme, por la vida.. Gracias-

A mi esposa Cristina López por la lucha que a mi lado a enfrentado, soportando malos y gozando buenos momentos, por el amor y dedicación en el hogar, Gracias-

A mi tutor de tesis el Dr. Rubén Figueroa Aragón maestro y amigo y sin duda el mejor ejemplo al ejercer Radioterapia con pasión, inspirando seguir adelante superando las adversidades.

A mis amigos Zaith Arriaga y Alejandro García compañeros y hermanos de especialidad, con quienes recorrí este camino, momentos de victorias y de derrotas, frustraciones y cansancio, pero sin perder la esencia de seguir adelante y apoyo mutuo en todo momento, gracias-

A todos mis profesores de la especialidad, por los conocimientos, experiencias, sabiduría que han aportado a mi formación. A su empeño por inspirar, transmitir y moldear nuestro conocimiento, gracias

A mis pacientes, quienes con su padecimiento son el principal motivo y la razón de ser de mi formación.

A todos, gracias.

1. Hoja de datos de tesis

Datos del alumno (Autor)	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o Escuela Grado Número de cuenta	Xala Méndez Juan Ernesto 99 31 30 70 32 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Radio Oncología 518211990
Datos del asesor	
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Figueroa Aragón Rubén
Datos de la tesis	
Título No. De páginas Año. No. De folio enmienda	“ENMIENDA ÓRGANO PRESERVACIÓN, CONTROL LOCO REGIONAL Y MORBILIDAD EN CÁNCER DE LARINGE GLÓTICO EC III T3NOMO A 5 AÑOS, TRATADOS CON TÉCNICA DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA CONCOMITANTE CON QUIMIOTERAPIA, EN CMN SIGLO XXI, HOSPITAL DE ONCOLOGÍA” 2021 R-2017-3602-16

INDICE

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRONIMOS	8
1. RESUMEN.....	9
a. OBJETIVOS.....	9
b. DISEÑO.....	9
c. MATERIAL Y MÉTODOS	9
2. MARCO TEORICO	10
a. EPIDEMIOLOGIA	10
b. ETIOLOGIA	10
c. CONSIDERACIONES ANATÓMICAS	10
d. HISTOPATOLOGIA	11
e. LESIONES PREMALIGNAS	11
f. PATRONES DE DISEMINACIÓN	11
g. CARACTERISTICAS CLINICAS	12
h. DIAGNOSTICO	12
i. ETAPIFICACIÓN	12
j. FACTORES PRONÓSTICOS	13
k. TRATAMIENTO	13
l. RESULTADOS ONCOLOGICOS	15
m. TRATAMIENTO CON IMRT.....	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
4. JUSTIFICACION	18
5. PREGUNTA DE INVESTIGACION	18
6. HIPOTESIS	18
7. OBJETIVO PRINCIPAL	19
8. MATERIAL Y METODOS	19
a. DISEÑO DEL ESTUDIO	19
b. UNIVERSO DE TRABAJO	19
c. CRITERIOS DE INCLUSION	20
d. CRITERIOS DE EXCLUSION	20
e. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
9. DEFINICION DE VARIABLES	21
10. ANALISIS ESTADISTICO	24
11. ASPECTOS ETICOS	24
12. RIESGO DE LA INVESTIGACION	24
13. POSIBLES BENEFICIOS A LOS PACIENTES	24
14. BALANCE RIESGO BENEFICIO	25
15. CONFIDENCIALIDAD	25
16. RECURSOS	25
17. CRONOGRAMA Y PLAN INDIVIDUAL DE ACTIVIDADES	26
18. RESULTADOS.....	27
a. SUPERVIVENCIA	28
b. CONTROL LOCAL.....	29
c. ORGANO CONSERVACION.....	31
d. TOXICIDAD.....	32
19. DISCUSION	33
20. CONSLUSIONES.....	35
21. REFERENCIAS	36
22. ANEXOS:	40
23. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	47

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRONIMOS

SIGLAS	DESCRIPCION
RTOG	GRUPO ONCOLOGICO DE RADIOTERAPIA
CTC VERSION 5.0	CRITERIOS DE TOXICIDAD COMUNES
UICC-AJCC	SISTEMA DE ESTADIFICACION DEL COMITÉ AMERICANO CONJUNTO SOBRE EL CANCER Y LA UNION INTERNACIONAL CONTRA EL CANCER
KPS	ESCALA FUNCIONAL DE KARNOFSKY
RT	RADIOTERAPIA
QT/RT	QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA
IMRT	RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA
VMAT	RADIOTERAPIA DE ARCO VOLUMETRICO
MLC	COLIMADOR MULTILAMINAS
3D-CRT	RADIOTERAPIA CONFORMAL TRIDIMENSIONAL
GTV	VOLUMEN TUMORAL MACROSCOPICO
CTV	VOLUMEN TUMORAL SUBCLINICO
PTV	VOLUMEN TUMORAL DE PLANEACION
CRT	RADIOTERAPIA CONCOMITANTE
LRC	CONTROL LOCORREGIONAL
CL	CONTROL LOCAL
SRL	SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA
OS	SUPERVIVENCIA GLOBAL
TAC	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA
RM	RESONANCIA MAGNETICA
PET-CT	TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES

“ENMIENDA ÓRGANO PRESERVACIÓN, CONTROL LOCORREGIONAL Y MORBILIDAD EN CANCER DE LARINGE GLOTICO EC III T3NOMO A 5 AÑOS, TRATADOS CON TECNICA DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA CONCOMITANTE CON QUIMIOTERAPIA, EN CMN SIGLO XXI, HOSPITAL DE ONCOLOGIA”

1. RESUMEN

Objetivos:

Describir resultados en órgano preservación, control loco regional y morbilidad a 5 años, en pacientes con cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO, tratados con técnica de IMRT concomitante con quimioterapia en el hospital de oncología, CMN SIGLO XXI.

Diseño: Se realizará un estudio observacional, transversal y retrospectivo, en pacientes con cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO a 5 años tratados en Hospital de oncología, CMN SIGLO XXI.

Material y Métodos: Se revisará la base de datos del protocolo original y de los expedientes clínicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO, tratados con radioterapia técnica de IMRT concomitante con quimioterapia, en Centro Médico Nacional Siglo XXI a 5 años. Los criterios de inclusión son pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO, tratados en CMN SIGLO XXI con técnica de IMRT concomitante con quimioterapia, periodo comprendido entre 2013-2019, mayores a 18 años, ambos sexos, tipo histológico de carcinoma epidermoide. Se excluirán pacientes tratados previamente con radioterapia, tratados con otra técnica de radioterapia, que no hayan sido tratados en la unidad, segundas neoplasias, tipo histológico diferente al epidermoide, que hayan recibido tratamiento quirúrgico previo y edad < 18 años.

Resultados: Se trataron un total de 247 pacientes, solo 17 cumplieron criterios de inclusión, la edad promedio es de 65 años de edad, 42.05% con comorbilidades, tabaquismo en el 70.58%, la Supervivencia general de 76.5%, control local de 70.6% y la Órgano preservación de un 70.6% a 5 años de seguimiento. No se encontraron variables que tuvieran significancia estadística para los resultados. En cuanto a la toxicidad aguda la mucositis grado II fue la más frecuente, tardía más común es la xerostomía grado I en un 72%.

Conclusiones: El cáncer de laringe EC III por T3NOMO tratados con intención órgano conservación con técnica de radioterapia IMRT y quimioterapia concomitante ofrece resultados con tasas de preservación laríngea, control local, supervivencia general y toxicidades adecuadas. se debe realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos esta modalidad. Se sugiere continuar nuevos protocolos en contexto prospectivos.

Palabras clave:

Órgano preservación, control loco regional, morbilidad, técnica IMRT.

2. MARCO TEORICO

Epidemiología

El cáncer de laringe representa menos de 2% de todos los cánceres, sin embargo, es una de las neoplasias más frecuentes de cabeza y cuello.¹ En todo el mundo hay aproximadamente 130.000 nuevos casos y 70.000 muertes al año. En el 2021 se estima que habrá 12 620 casos nuevos y 3770 defunciones por cáncer de laringe solo en los Estados Unidos²

En México, ocupa el primer lugar en frecuencia entre los cánceres del tracto aéreo-digestivo superior, y representa el 42% de las neoplasias malignas de las vías aéreo-digestivas superiores, pero solo el 1% de la totalidad de las neoplasias malignas. En todo el mundo, el 95% de los cánceres de este sitio corresponden a carcinoma epidermoide, presentándose con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (con una relación 7:1) y entre los 60 y 70 años de edad.³

En México, al menos 65% se diagnostica en etapas avanzadas.⁴

Etiología

Más del 90% de las ocasiones está asociado al consumo de tabaco y de alcohol, principal causa prevenible de cáncer, que unidos tienen un poder sinérgico, más que aditivo, por lo que el riesgo relativo podría ser 50 respecto a aquellos que nunca han fumado ni bebido.⁵ En el humo del tabaco se han demostrado más de 4,000 sustancias químicas, de las cuales más de 60 son carcinógenos, esto aunado a la constante inflamación e irritación producida por el humo, que interfiere con las barreras protectoras naturales en el cuerpo humano, lo cual lleva a la iniciación de los tumores.⁶ Se sugiere que el sexo masculino es un factor de riesgo suficiente para el cáncer de laringe.⁷ El virus del papiloma humano no parece tener un impacto en el cáncer de laringe. Otros factores menos significativos son: la exposición a productos químicos, el reflujo gastroesofágico, un sistema inmunológico debilitado, algunos síndromes genéticos (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita) y una alimentación deficiente.⁸

En el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, en especial en el de laringe, están implicados los genes supresores p53, p16, p21, p27, y la amplificación/sobreexpresión de los oncogenes: ERBB1, ciclina D1, c-myc, int-2, hst-1, bcl-1, ras, etc., sin haberse concretado el papel y la relevancia definitiva de cada uno de ellos en el desarrollo de este tumor.⁹

Consideraciones anatómicas

La estructura rígida de la laringe está formada por nueve cartílagos: tres únicos (epiglotis, tiroides y cricoides) y tres en pares (aritenoides, corniculados y cuneiformes). Anatómicamente la laringe se divide en tres regiones anatómicas: supra glotis, glotis y sub glotis, donde la laringe supra glótica incluye epiglotis (supra hioides e infra hioides), pliegues ariepiglóticos, aritenoides, ventrículos y cuerdas

vocales falsas, las subdivisiones de la laringe glótica incluyen las cuerdas vocales verdaderas y las comisuras anterior y posterior, mientras que la región sub glótica se encuentra desde el límite inferior de la glotis hasta el primer anillo traqueal.¹⁰

Histopatología

La histopatología tumoral mayoritaria en las neoplasias de laringe es el carcinoma epidermoide, constituyendo el >95%, con más frecuencia diferenciados moderados en un (60%). Los restantes son carcinomas epidermoides con diferente diferenciación, o variedades, como la basaloide, verrugosa o carcinosarcoma. Otros tipos histológicos muy raros son: carcinomas de glándulas salivales menores, sobre todo carcinomas adenoideo quísticos, sarcomas, sobre todo condrosarcomas, linfomas, melanomas, para gangliomas y otros tumores neurogénicos, plasmocitomas y carcinomas indiferenciados de células pequeñas.^{10,11}

Su incidencia y distribución según el sub sitio es; glotis 69%, supra glotis 30% y sub glotis 1%; cuando se diagnostican de manera temprana 60% de éstas se ubican en la glotis.¹¹ para los estadios avanzados la distribución es la siguiente; supra glóticos 49%, glotis 49% y sub glotis 4%¹², Los carcinomas sub glóticos, son muy raros, representan menos del 2% de los casos.¹¹

Lesiones pre malignas

El 20% de las lesiones laríngeas pre malignas progresan al cáncer invasivo, siendo estas la eritroplaquia y leucoplaquia.¹¹

Patrones de diseminación

La ubicación del tumor original se relaciona con un patrón de diseminación local y regional. Sin importar su origen, los tumores pueden alcanzar el espacio para glótico y diseminarse a los tres niveles; a esto se le llama tumor trans glótico. Las formas más avanzadas de estos tumores invaden el esqueleto de la laringe y se diseminan fuera de la misma, y suele acompañarse de metástasis cervicales.¹²

En cuanto a la diseminación regional, la supra glotis y sub glotis tienen una rica red linfática comparada con la glotis, donde es escasa. Estas diferencias, explican la frecuente diseminación linfática de los tumores supra glóticos, que afectan los ganglios yugulares altos y yugulares medios (nivel II y III), por lo regular de manera bilateral. Asimismo, los tumores sub glóticos afectan con frecuencia a los ganglios pre traqueales, para traqueales, yugulares inferiores y, con menos frecuencia, los mediastínicos (niveles IV y IV).¹³

En contraste, las cuerdas vocales verdaderas están desprovistas de vasos linfáticos. Como resultado, el cáncer de cuerdas vocales limitado a las cuerdas verdaderas rara vez se manifiesta con afectación de los ganglios linfáticos. Sin embargo, la extensión hacia arriba o abajo de las cuerdas vocales puede llevar a la afectación de los ganglios linfáticos. De acuerdo a esto es importante mencionar la

incidencia nodal para el cáncer glótico según el T1: 0%–2%, T2: 2%–7%, T3–T4: 15%–30%, la incidencia para supra glótico en T1–T2: 27%–40%, T3–T4: 55%–65%, por lo que ~55% se presenta de forma unilateral, mientras que el 16% de forma bilateral en cáncer supraglótico.¹⁴

Características clínicas

Los tumores de la laringe glótica comúnmente presentes con disfonía y más a menudo son diagnosticados en una etapa temprana. Otros síntomas son; odinofagia, dolor de garganta, otalgia (a través del nervio Arnold/CN X), aspiración y tumor cervical. Sin embargo, los pacientes con cánceres supra glóticos y sub glótica de la laringe, por lo general se presentan con enfermedad avanzada, debido a una escasez de síntomas, propensión a la extensión local (región sub glótica), y linfáticos ricos que resulta en una alta incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos (supra glotis).¹⁵

Diagnostico

La base del diagnóstico es el examen físico, siendo la exploración clave la laringofibroscofia.²² No hay método de escrutinio en estas patologías. La TC y la RM de cabeza y cuello son las pruebas de imagen para la estadificación loco regional. Se indica en todos los casos, excepto en tumores glóticos con movilidad cordal normal y sin afectación de las comisuras, sin embargo, los estudios de imagen tienen sensibilidad y especificidad limitadas, ya que hasta en 30% de los casos hay discrepancia con la evaluación patológica. La evaluación por imagen, además de contribuir a la evaluación de los planos profundos del tumor, primario, es un valioso auxiliar en la valoración del estado ganglionar. La correcta interpretación considera los hallazgos clínico-endoscópicos y se fundamenta en el conocimiento de los patrones de diseminación.¹⁵

Los estudios de imagen también permiten documentar metástasis regionales o a distancia, documentan segundos primarios sincrónicos, tienen valor predictivo de la respuesta a la quimio radioterapia cuando se evalúa la invasión cartilaginosa o el volumen tumoral, también permiten evaluar la respuesta a la quimioterapia y radioterapia. El PET-CT tiene dos papeles en esta patología: la detección de metástasis a distancia en estadios localmente avanzados y la ayuda en la delimitación de volúmenes blanco.¹⁵

Etapificación

Se utiliza el sistema de la AJCC (8ª ed., 2017), que es aplicable solo a los carcinomas y es de tipo clínico, el TNM, donde T describe el tamaño del tumor primario y si ha invadido al tejido cercano, N describe las inmediaciones de los ganglios linfáticos que están involucrados y la M la diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra. Es importante con fines pronósticos, pero es menos útil

como guía terapéutica ya que la decisión es muy compleja y considera varios factores además de la extensión de la enfermedad.¹¹

Factores pronósticos

Los factores pronósticos adversos de mayor importancia en cáncer de laringe son aumento del estadio T y estadio N. Otros son el sexo, edad, estado funcional y una variedad de características patológicas del tumor, como el grado y la profundidad de la invasión.¹⁵

El pronóstico para cánceres pequeños de la laringe que no se han propagado a los ganglios linfáticos es muy bueno, con tasas de curación del 75 a 95% dependiendo del sitio, volumen tumoral, y el grado de infiltración. Aunque la mayoría de las lesiones tempranas pueden ser curadas por cirugía o radioterapia, la radioterapia puede ser razonable para preservar la voz, dejando la cirugía para rescate. Los pacientes con una concentración de hemoglobina pre radiación mayor de 13 g/dl tienen mayor control local y mejores tasas de supervivencia que los pacientes anémicos.¹⁶

La base de datos de SEER registro tasas relativas de supervivencia a 5 años para el cáncer de laringe o de hipo faringe en los Estados Unidos, basados en personas diagnosticadas con cáncer de laringe o de hipo faringe entre 2010 y 2016. las tasas de supervivencia varían según la parte de la laringe donde se originó (supra glotis, glotis o sub glotis)¹⁷

En el caso de sub sitio Glotis (parte de la laringe que incluye las cuerdas vocales)

Etapa SEER	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
Localizado	83%
Regional	50%
Distante	42%
Todas las etapas SEER combinadas	77%

Las lesiones localmente avanzadas se tratan con una modalidad combinada que incluye radiación y quimioterapia con cirugía o sin esta, cuyo objetivo es la conservación de la laringe en personas seleccionadas de manera adecuada.¹⁸

Tratamiento

El tratamiento inicial de las neoplasias tempranas consiste en cirugía o radioterapia, con altas y similares tasas de control local y supervivencia, aunque existen ciertas ventajas con alguna modalidad, que puede ser usada en situaciones específicas.¹⁸

Históricamente en los tumores avanzados, pero resecables, el tratamiento ha sido la laringectomía o faringolaringectomía total más tratamiento adyuvante, con malos

resultados funcionales y modestos resultados en términos de supervivencia³⁴; sin embargo el tratamiento combinado con quimio radioterapia ya sea quimioterapia de inducción más quimio radioterapia concomitante o quimioterapia concomitante ha mostrado buen control loco regional, mejor tasas de órgano preservación y sobrevida global del 30 al 60%.¹⁹

El fármaco de elección en la radio quimioterapia radical es el cisplatino; y como alternativa a este fármaco, podemos administrar cetuximab o la combinación de carboplatino/5-FU. En inducción, la combinación de elección es el triplete basado en docetaxel/cisplatino/5-FU.²¹

Los métodos de conservación de órganos funcionales (es decir, quimio radiación) pueden permitir la conservación de la laringe en pacientes con cáncer de laringe e hipo faringe avanzado loco regionalmente, no proporcionan una ventaja de supervivencia sobre la laringectomía total. Cuando sea posible, a la mayoría de los pacientes con enfermedad localmente avanzada (enfermedad T3, T4) se les debe ofrecer la opción de preservar el órgano mediante quimioterapia y radiación combinadas (o radiación sola) para preservar la función natural del habla y la deglución de la laringe, sin comprometer la supervivencia general.²²

Los indicadores de disfunción laríngea basal incluyen traqueotomía, sonda gástrica e historia reciente de neumonía.²³

Recomendaciones

Los pacientes elegibles deben tener carcinoma de células escamosas en T2 o T3 laríngeo (glótico o supra glótico) o hipo faríngeo no considerado para laringectomía parcial.

Los criterios de exclusión deben incluir disfunción laríngea (definida como traqueotomía previa al tratamiento, disfagia relacionada con el tumor que requiere sonda de alimentación o neumonía recurrente en los 12 meses anteriores que requiere hospitalización). También se debe considerar la edad mayor de 70 años.²³

Un resultado importante a largo plazo que no se captura de forma rutinaria en los ensayos de preservación de la laringe realizados anteriormente es la calidad de la voz. Existen medidas validadas de calidad de voz y habla inteligible, como Voice Handicap Index-10 (VHI-10) y Voice-Related Quality of Life (V-RQOL), pero no se han aplicado de manera consistente en ensayos anteriores. Claramente, las medidas a largo plazo de la voz y el habla deben realizarse y aplicarse a todos los pacientes inscritos en el ensayo. Se deben considerar varios criterios al elegir la herramienta correcta. Dos criterios sencillos son validación y traducción a varios idiomas.²³

El criterio de valoración principal debe combinar la evaluación de la supervivencia y la función. El panel creó un nuevo criterio de valoración para este propósito: supervivencia sin disfunción laringoesofágica. Este criterio de valoración se mediría como el tiempo desde la aleatorización y los eventos incluirían: muerte, recaída local, laringectomía total o parcial, traqueotomía a los 2 años o más tarde, o sonda de alimentación a los 2 años o más tarde.²³

Resultados Oncológicos

En protocolos de preservación de órgano en cáncer de laringe EC III, el intento por conservar la laringe ha sido con RT/QT utilizando técnica 3D conformal con tasas de CL 66% y SLL 60%, dejando la cirugía para casos donde no se obtiene reducción tumoral menor al 50% con ciclos de inducción con quimioterapia, con tasas de supervivencia similares a los de la cirugía más radioterapia adyuvante, teniendo el inconveniente de la toxicidad de la quimioterapia y radioterapia.²⁴

En el estudio del departamento de los Veteranos observamos como la quimioterapia de inducción (cisplatino-fluorouracilo, 3 ciclos) y radioterapia (6600-7600 cGy), es eficaz en la preservación de la laringe hasta en el 64%, mejorando la calidad de vida de estos pacientes y donde no hubo diferencias en sobrevida global en ambos brazos de quimioterapia de inducción y quimio radioterapia concomitante, con menos tasas de metástasis a distancia con una P significativa de 0.016, la sobrevida global y libre de enfermedad de estos pacientes fue del 64% con una mediana de seguimiento de 33 meses.³²

La conservación de la laringe no significa la totalidad de la conservación de las funciones. Antes de proponer quimio radioterapia es necesario comprobar la adecuada función de al menos una unidad cricoaritenoides y una reserva funcional respiratoria aceptable.^{23, 25}

En 2003 la RTOG 91-11 (Radiation Therapy Oncology Group) que aleatorizó a 547 pacientes con cáncer de laringe en estadios III y IV, Forastiere, et al, obtuvo resultados en el grupo de quimio-radioterapia concomitante con preservación del órgano del 88% enfatizando en el habla y la deglución, control local del 78% en comparación del 61% con quimioterapia de inducción, sin impacto en sobrevida global en ningún brazo, sin embargo con menor incidencia de metástasis a distancia y mayor supervivencia libre de enfermedad en los regímenes que incluían quimioterapia, confirmando después de tres años de seguimiento el 84% de la preservación de órgano en el grupo de quimioterapia concomitante.^{29,32}

En el meta-análisis de Pignon, et al, de 84 ensayos clínicos aleatorizados se analizaron 602 pacientes con cáncer de laringe e hipo faringe con intento de preservación con quimioterapia de inducción con PF, demostrando 23% de preservación de órgano a 5 años.³³

En base a estos resultados, la quimio radioterapia concomitante es ampliamente recomendado para los pacientes con buen estado funcional con enfermedad localmente avanzado, donde podemos evaluarlo por medio de la escala de KPS, que mide la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias, donde los puntajes oscilan entre 0 y 100, siendo un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar actividades cotidianas, también el KPS se puede usar para determinar el pronóstico del paciente, también llamado escala de rendimiento de Karnofsky.^{28,29}

Importante mencionar que, en casos de tumores voluminosos, demostrado en varios ensayos, que la QT de inducción seguida de RT obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y preservación laríngea hasta el 59% en comparación con QT/RT.^{25,34,35,37}

Tratamiento con IMRT

La radioterapia se ha convertido en uno de los principales pilares del tratamiento contra el cáncer, presentando múltiples beneficios a los pacientes desde el siglo XXI, con el descubrimiento de los rayos x, se inicia así la larga carrera de la radioterapia. El presente estudio será valorado con la técnica de IMRT que es una extensión de la 3D-CRT que utiliza intensidades de haces de radiación no uniformes, con el fin de lograr una distribución de dosis más precisa en el PTV y una mayor protección de los órganos sanos. IMRT logra esta ventaja al producir distribuciones de dosis que pueden tener concavidades y un aumento en el gradiente de dosis, produciendo límites de radiación más exactos, en el tratamiento con IMRT las láminas del MLC se mueven durante la radiación cambiando la forma de la ventana, generando de esta forma un haz de radiación de intensidad no uniforme, la posición de las láminas son determinadas por técnicas de optimización computacionales o comúnmente llamadas “planificación inversa”, donde los resultados se evalúan mediante histogramas dosis/volumen, logrando una mejor conformación de la dosis, mejor cobertura del tumor y mayor protección de los órganos de riesgo.³⁹

La técnica IMRT se ha puesto en marcha en los centros clínicos de diferentes formas de acuerdo con los equipos disponibles en cada servicio de radioterapia; con el sistema de colimación multihojas podemos distinguir tres clases; la denominada Step and Shoot, la técnica sliding window y la VMAT, donde la técnica de sliding window o también conocida como IMRT dinámica, DMLC se caracteriza por tener un movimiento continuo de las multihojas al mismo tiempo en que el acelerador lineal se encuentra irradiando, mientras que la técnica IMRT por multisegundos, step and shoot (SMLC), se caracteriza por tener una posición fija de las multihojas al momento de la irradiación del equipo; cada una de estas posiciones fijas se conoce como un segmento o sub campo y el colimador multihojas va adquiriendo diferentes formas o segmentos para cada campo de tratamiento; normalmente entre 2 y 10 sub campos y por último la técnica de VMAT, es una evolución de la administración de la técnica de radioterapia de intensidad modulada en la que se emplea un acelerador lineal, combinando las ventajas de las técnicas de arco rotatorio y de la IMRT con el fin de obtener distribuciones complejas de dosis con la mayor seguridad en el menor tiempo posible.⁴³

Por esta razón evaluaremos el presente estudio con técnica IMRT ya que en tumores de cabeza y cuello, presenta dos ventajas potenciales, cubrir el tumor con la irradiación y disminuir la toxicidad de los órganos vecinos, por la gran complejidad por las diferentes estructuras que lo componen, el reducido tamaño y la gran cercanía entre ellas, sin aumentar la toxicidad y proteger órganos críticos para mejorar la calidad de vida del paciente.³⁹

Cozzi L, et al. : evaluó un protocolo de cáncer de cabeza y cuello realizando tratamiento con IMRT con colimador multiláminas vs 3D conformal, evaluando los planes de dosis en términos de cantidades físicas basado en histogramas dosis-volumen y distribuciones de isodosis, teniendo como resultados que la irradiación es menor de las glándulas parótidas o la médula espinal, reduciendo de 59Gy a 41 Gy con una p significativa de <0.001, mientras que para la médula espinal se redujo aproximadamente de 40Gy a 30Gy concluyendo que la técnica con IMRT reduce la morbilidad de los órganos de riesgo.⁴⁰

Debemos mencionar que la complicación más común a largo plazo de la radioterapia y la quimio radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello es la xerostomía, donde la magnitud de este daño es dosis dependiente, siendo la disfunción parotídea detectable a una dosis de 10 a 15 Gy, y la administración de 40 a 50 Gy dosis media, afectando negativamente la calidad de vida, otras son el linfedema (compromiso de la vía aérea y disfagia), disminución del gusto, el olfato, lesiones de nervios, eventos vasculares y fibrosis, disminuyendo todas ellas en gran proporción gracias a técnicas como la IMRT.⁴²

Mientras que Miah AB et al.: evaluaron cáncer de laringe EC III y IV con quimio radioterapia concomitante con técnica IMRT fraccionamiento convencional vs dosis escalonada, con buenos resultados en control loco regional y supervivencia libre de progresión en ambos grupos de 64.2% vs 78.4%, tasas de preservación del 88.7% vs 96.4%, todas a favor para dosis escalonadas con técnica IMRT. Enfatizando que se observó toxicidad grado 3 para disfagia y estenosis benigna de la faringe en un año siendo mayor en el grupo de dosis escalonada, las otras toxicidades fueron equivalentes en ambos grupos.²⁶

Concluyendo que los resultados confirman que la eficacia de la técnica de IMRT en cáncer de cabeza y cuello, ofrece excelentes resultados en control loco regional, supervivencia global y disminución en la morbilidad de órganos de riesgo, mejorando así los resultados en cáncer de laringe.^{40,41}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México y en nuestro hospital, no se cuenta con información respecto a las tasas de órgano preservación, control loco regional y morbilidad en cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO. Considerando que es un centro Oncológico importante en nuestro país, es importante conocer los resultados oncológicos y los tipos de técnicas con las que cuenta nuestra institución en la actualidad, identificando áreas de oportunidad que se puedan corregir y mejorar en morbilidad, control local y órgano preservación en cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO en nuestro hospital.

4. JUSTIFICACION

En el estudio original se evaluó los resultados en órgano preservación, control loco regional, y morbilidad en pacientes tratados con técnica IMRT en cáncer de laringe EC III T3NOMO en H. Oncología, CMN siglo XXI los resultados reportaron tasas de control local y preservación de órgano del 100% a 2 años de seguimiento.

En el meta-análisis de Pignon, et al, de 84 ensayos clínicos aleatorizados donde se analizaron 602 pacientes con cáncer de laringe e hipo faringe tratados con intento de órgano preservación con quimioterapia de inducción se reportaron tasas de 23% de preservación de órgano a 5 años, así como en el ensayo RTOG 91-11 el grupo de QT concomitante + RT definitiva se reporta tasa de control local y supervivencia general a 5 años de 68% y 55% respectivamente. Por lo tanto, es necesario conocer los resultados en el grupo de pacientes inicial ahora con un seguimiento a 5 años para compararlos con lo publicado en la literatura mundial y así dar validez institucional y en una población mexicana.

Y basado en esto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los resultados en órgano preservación, control loco regional, y morbilidad a 5 años, en pacientes con cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO tratados con técnica IMRT concomitante con quimioterapia en Centro Médico Nacional Siglo XXI?

6. HIPOTESIS

Al ser un estudio descriptivo con enfoque cualitativo, no requiere hipótesis.

7. OBJETIVO PRINCIPAL

Describir resultados de la técnica con IMRT concomitante con quimioterapia, en cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO tratados en CMN SIGLO XXI H. ONCOLOGIA, mediante la revisión de expedientes clínicos.

Objetivos específicos

- Describir la órgano preservación, con el tratamiento de técnica IMRT concomitante con quimioterapia a 5 años, en pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO tratados en CMN SIGLO XXI H. ONCOLOGIA, referido en notas de vigilancia del expediente clínico.
- Describir el control loco regional, con el tratamiento de técnica IMRT concomitante con quimioterapia a 5 años, en pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO tratados en CMN SIGLO XXI H. ONCOLOGIA, referido en notas de vigilancia del expediente clínico.
- Describir la morbilidad, con el tratamiento de técnica IMRT concomitante con quimioterapia a 5 años, en pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO tratados en CMN SIGLO XXI H. ONCOLOGIA, referido en notas de vigilancia del expediente clínico.

8. MATERIAL Y METODOS

Se revisarán los expedientes clínicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO, tratados en Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2019.

El tipo de muestreo es consecutivo no probabilístico en el periodo de tiempo estipulado previamente.

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de diseño: Descriptivo
- Tipo de estudio: Observacional
- Tipo de seguimiento: Transversal
- Direccionalidad: Retrospectivo

b. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO tratados con técnica IMRT concomitante con quimioterapia en CMN SIGLO XXI. H. Oncología en el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre del 2019.

c. CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con cáncer de laringe glótico EC III T3NOMO (cáncer de laringe glótico con tumor que fija cuerda vocal con ganglios negativos y sin metástasis a distancia)
- Tratados con técnica de radioterapia de intensidad modulada concomitante con cualquier esquema de quimioterapia
- Periodo comprendido del 2013 al 2019
- >18 años
- Ambos sexos
- Tipo histológico de carcinoma epidermoide

d. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes tratados previamente con radioterapia
- Tratados con otra técnica de radioterapia
- Pacientes con cirugía previa
- Pacientes con segundas neoplasias

e. TAMAÑO DE MUESTRA:

Este estudio no requiere de cálculo de tamaño de muestra ya que se trata de un estudio únicamente descriptivo.

9. DEFINICION DE VARIABLES

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
CONSTANTE DE INCLUSION		
TÉCNICA IMRT	LA TÉCNICA DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA ES UNA MODALIDAD AVANZADA DE RADIOTERAPIA DE ALTA PRECISION QUE PERMITE QUE LA DOSIS SE CONFORME CON MAYOR PRECISION A LA FORMA TRIDIMENSIONAL DEL TUMOR MEDIANTE LA MODULACIÓN DE LA INTENSIDAD DEL HAZ DE RADIACIÓN EN VARIOS VOLUMENES PEQUEÑOS, AL TIEMPO QUE MINIMIZA LA EXPOSICIÓN DE LOS ÓRGANOS ADYACENTES.	LA TÉCNICA DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA ES UNA MODALIDAD AVANZADA DE RADIOTERAPIA DE ALTA PRECISION QUE PERMITE QUE LA DOSIS SE CONFORME CON MAYOR PRECISION A LA FORMA TRIDIMENSIONAL DEL TUMOR MEDIANTE LA MODULACIÓN DE LA INTENSIDAD DEL HAZ DE RADIACIÓN EN VARIOS VOLUMENES, AL TIEMPO QUE MINIMIZA LA EXPOSICIÓN DE LOS ÓRGANOS ADYACENTES, ESTO SE LOGRA CON UN COLIMADOR MULTILÁMINAS, ENFATIZANDO EL TIPO DE TÉCNICA VMAT, QUE COMBINA LAS VENTAJAS DE LAS TÉCNICAS DE ARCO ROTATORIO Y DE LA IMRT CON EL FIN DE OBTENER DISTRIBUCIONES COMPLEJAS DE DOSIS DE DOSIS CON MAYOR SEGURIDAD EN EL MENOR TIEMPO POSIBLE, SIENDO REFERIDA EN EL SISTEMA DE PLANEACION.

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION Y DEFINICIÓN
VARIABLE DEPENDIENTE				
CONTROL LOCORREGIONAL	AUSENCIA DE TUMOR EN SITIO PRIMARIO O RELEVOS GANGLIONARES	AUSENCIA DE TUMOR EN SITIO PRIMARIO O RELEVOS GANGLIONARES REGIONALES A 5 AÑOS, EVALUADO POR TAC Y LARINGOSCOPIA TOMADO DEL EXPEDIENTE CLINICO	CUALITATIVA DICOTOMICA	SI= 1 NO= 0
MORBILIDAD	COMPLICACIONES AGUDAS Y TARDIAS, DEBIDAS AL USO DE QUIMIORADIOTERAPIA QUE PUEDEN APARECER DURANTE O POSTERIORES AL TRATAMIENTO. SE EVALUA POR MEDIO DE LAS ESCALAS DE CTC VERSION 5.0 Y RTOG, QUE NOS PROPORCIONAN ESCALAS DE CLASIFICACION DE	COMPLICACIONES AGUDAS Y TARDIAS, DEBIDAS AL USO DE QUIMIORADIOTERAPIA QUE PUEDEN APARECER DURANTE O POSTERIORES AL TRATAMIENTO, SE CONSIDERAN AGUDAS CUANDO OCURREN ANTES DE LOS 6 MESES, POSTERIORMENTE SE CONSIDERARÁN CRONICAS.	CUALITATIVAS ORDINALES	- MUCOSITIS = 0,1,2,3,4,5 - DERMATITIS=0,1,2,3,4,5 -DISFAGIA= 0,1,2,3,4,5 - XEROSTOMIA=0,1,2,3,4,5

	GRAVEDAD PARA CADA MORBILIDAD POR EL TRATAMIENTO CON RADIOQUIMIOTERAPIA, QUE VAN DEL GRADO 1 AL GRADO 5 CLINICAMENTE.	SE EVALUARAN POR MEDIO DE LAS ESCALAS DE CTC VERSION 5.0 Y RTOG, QUE NOS PROPORCIONAN ESCALAS DE CLASIFICACION DE GRAVEDAD PARA CADA MORBILIDAD POR EL TRATAMIENTO CON RADIOQUIMIOTERAPIA, QUE VAN DEL GRADO 1 AL GRADO 5 CLINICAMENTE. REVISAR ANEXO 3 Y 4.		
ÓRGANO PRESERVACIÓN	MANTENIMIENTO DE LA ANATOMIA Y FUNCION LARINGEA COMO LA DEGLUCION, FONACION Y VENTILACION POR VIA NATURAL POR MEDIO DE QUIMIORADIOTERAPIA CONCOMITANTE, EVITANDO LA CIRUGIA.	MANTENIMIENTO DE LA ANATOMIA Y FUNCION LARINGEA COMO LA DEGLUCION, FONACION Y VENTILACION POR VIA NATURAL POR MEDIO DE QUIMIORADIOTERAPIA CONCOMITANTE, EVITANDO LA CIRUGIA, EVALUADO A LOS 2 AÑOS TOMADO DEL EXPEDIENTE CLINICO.	CUALITATIVA DICOTOMICA	ÓRGANO PRESERVADO= 0 AUSENCIA DE ÓRGANO PRESERVADO= 1
VARIABLES DESCRIPTORAS DOSIMETRICAS				
ÍNDICE CONFORMAL	VOLUMEN DEL PTV CUBIERTO POR LA ISODOSIS DE PRESCRIPCIÓN DIVIDIDO POR EL VOLUMEN TOTAL DEL PTV	VOLUMEN DEL PTV CUBIERTO POR LA ISODOSIS DE PRESCRIPCIÓN DIVIDIDO POR EL VOLUMEN TOTAL DEL PTV, TOMADO DEL SISTEMA DE PLANEACIÓN	CUANTITATIVA CONTINUA	DOSIS ABSOLUTA EN PORCENTAJE
ÍNDICE DE HOMOGENEIDAD	DOSIS MÁXIMA DIVIDIDA POR LA DOSIS PRESCRITA, DISTRIBUCIÓN UNIFORME DE LA DOSIS.	DOSIS MÁXIMA DIVIDIDA POR LA DOSIS PRESCRITA, DISTRIBUCIÓN UNIFORME DE LA DOSIS, REFERIDO EN EL SISTEMA DE PLANEACIÓN	CUANTITATIVA CONTINUA	DOSIS ABSOLUTA EN PORCENTAJE
DOSIS DE PRESCRIPCIÓN	CANTIDAD DE RADIACIÓN ADMINISTRADA AL VOLUMEN PTV	CANTIDAD DE RADIACIÓN ADMINISTRADA AL PTV, TOMADO DEL SISTEMA DE PLANEACIÓN	CUANTITATIVA CONTINUA	GRAYS (GY)

DOSIS MÁXIMA QUE RECIBE EL TUMOR	DOSIS MÁXIMA QUE RECIBE EL TUMOR ACORDE A LO PROPORCIONADO POR EL SISTEMA DE PLANEACIÓN	DOSIS MÁXIMA QUE RECIBE EL TUMOR ACORDE A LO PROPORCIONADO POR EL SISTEMA DE PLANEACIÓN TOMADO DEL SISTEMA DE PLANEACIÓN	CUANTITATIV A CONTINUA	GRAYS (GY)
DOSIS MÁXIMA QUE RECIBE EL TEJIDO CIRCUNDANTE	DOSIS MÁXIMA QUE RECIBE EL TEJIDO CIRCUNDANTE, ACORDE A LO PROPORCIONADO POR EL SISTEMA DE PLANEACIÓN	DOSIS MÁXIMA QUE RECIBE EL TEJIDO CIRCUNDANTE, TOMADO DEL SISTEMA DE PLANEACION	CUANTITATIV A CONTINUA	GRAYS (GY)
VARIABLES DESCRIPTORAS				
EDAD	TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL NACIMIENTO DE UNA PERSONA HASTA LA FECHA ACTUAL	NÚMERO DE AÑOS DE VIDA QUE EL PACIENTE DICE TENER AL MOMENTO DE SER INCLUIDO EN EL ESTUDIO TOMADO DEL EXPEDIENTE CLÍNICO	CUANTITATIV A DISCONTINU A	AÑOS
SEXO	CONSTITUCIÓN ORGÁNICA QUE DISTINGUE HOMBRE – MUJER	CONSTITUCIÓN ORGÁNICA HOMBRE O MUJER TOMADO DEL EXPEDIENTE CLÍNICO	CUALITATIVA NOMINAL	HOMBRE MUJER
COMORBILIDADES	SE REFIERE A LA PRESENCIA DE UNA O MÁS ENFERMEDADES CRONICODEGENERATIVAS DIFERENTES AL CÁNCER EN UN MISMO PACIENTE	ENFERMEDADES REPORTADAS EN EL EXPEDIENTE CLÍNICO, QUE HAYAN ESTADO PRESENTES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.	CUALITATIVA DICOTÓMICA	SI=1 NO=0
TABAQUISMO	ES LA ADICCIÓN AL TABACO, PROVOCADA PRINCIPALMENTE POR UNO DE SUS COMPONENTES MÁS ACTIVOS, LA NICOTINA	ES LA ADICCIÓN AL TABACO, PROVOCADA PRINCIPALMENTE POR UNO DE SUS COMPONENTES MÁS ACTIVOS, LA NICOTINA TOMADO DEL EXPEDIENTE CLÍNICO	CUALITATIVA DICOTÓMICA	0=NO, 1=SI
ALCOHOLISMO	ADICCIÓN A BEBIDAS ALCOHOLICAS	ADICCIÓN A BEBIDAS ALCOHOLICAS TOMADO DEL EXPEDIENTE CLÍNICO	CUANTITATIV A CONTINUA	0=NO, 1=SI
HEMOGLOBINA	COMPUESTO COMPLEJO DE PROTEÍNAS Y HIERRO PRESENTE EN LOS GLÓBULOS ROJOS DE LA SANGRE.	SU FUNCIÓN ES TRANSPORTAR EL OXÍGENO DESDE LOS PULMONES HASTA LOS TEJIDOS TOMADO DEL EXPEDIENTE CLINICO PREVIO A LOS TRATAMIENTOS	CUALITATIVA CATEGÓRICA	>13 NG/DL <13 NG/DL

10. ANALISIS ESTADISTICO

Previa limpieza de la base de datos se realizará un análisis descriptivo del que se obtendrán frecuencias y porcentajes para las variables categóricas nominales dicotómicas o politómicas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables numéricas.

Para el análisis de asociaciones se realizará CHI2 o de T DE STUDENT según el tipo de variable, tomando una p de 0.05 como significativa.

Se utilizará el software Microsoft Excel y IBM SPSS v25, para el análisis de datos y generación de graficas de Kaplan Meyer.

11. ASPECTOS ETICOS

El presente estudio se fundamenta en la experiencia previa realizada a nivel mundial. Se contempla de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki y a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 100 y 101.

Debido a que el estudio es de tipo retrospectivo no se requiere de consentimiento informado al tratarse de una investigación sin riesgo de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 apartado 1 y su artículo 23.

El protocolo será sometido al Comité Local de Investigación en Salud para su aprobación.

12. RIESGO DE LA INVESTIGACION:

Estudio sin riesgo ya que se trata de un estudio retrospectivo donde únicamente se trata de revisión de expedientes clínicos.

13. POSIBLES BENEFICIOS A LOS PACIENTES:

No se obtendrá ningún beneficio directo hacia los pacientes, sin embargo, con el presente estudio se espera un aporte con la información estadística para un mejor resultado en control loco regional, morbilidad y beneficio de órgano preservación para etapas avanzadas EC III en pacientes con cáncer de laringe glóticos con técnica IMRT en CMN siglo XXI.

14. BALANCE RIESGO BENEFICIO:

El balance se inclina hacia el beneficio de futuros tratamientos en pacientes de cáncer de laringe glótico EC III.

15. CONFIDENCIALIDAD:

Los nombres de los pacientes serán sustituidos por una clave alfanumérica y sus datos personales serán protegidos de esta manera.

16. RECURSOS

Se realizará en la UMAE Oncología Siglo XXI del CMN IMSS, en el servicio de radio oncología.

Al ser un estudio descriptivo y retrospectivo la información se obtendrá del expediente clínico y electrónico de la UMAE donde están se encuentra el tipo de tratamiento recibido y complicaciones, así como sobrevida o mortalidad.

No se requiere apoyo financiero ya que es un estudio observacional y apegado a la guía de práctica clínica vigentes en el territorio nacional.

Sin conflicto de interés.

1. Recursos humanos:

- Médico Adscrito al Servicio de Radio oncología: Responsable del proyecto, encargado de supervisar el curso de la investigación.
- Médico Residente de radio oncología: Encargado de recabar la información y de registrar los datos obtenidos durante el estudio.

2. Recursos materiales:

- Equipo de cómputo del centro oncológico en donde se revisarán los planes de tratamiento.

3. Recursos físicos:

- El estudio se llevará a cabo en el área de Radioterapia del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero del 2014 y diciembre del 2019
- Expedientes clínicos y electrónicos
- Material de papelería (hojas blancas, lapiceros etc.)
- Hoja de recolección de datos, equipo de computación

4. Recursos financieros:

- No se utilizarán recursos financieros

17. CRONOGRAMA Y PLAN INDIVIDUAL DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDAD	JULIO 2021	AGOSTO 2021	SEPTIEMBRE 2021	OCTUBRE 2021	NOVIEMBRE 2021	DICIEMBRE 2021	ENERO 2022	FEBRERO 2022
ELABORACION DEL PROTOCOLO	X	X						
AUTORIZACION POR SIRELCIS		X						
AJUSTES AL PROTOCOLO		X	X					
ANALISIS Y RECOLECCION DE DATOS			X	X				
ANALISIS DE RESULTADOS				X	X			
REDACCION Y REPORTE DE RESULTADOS					X	X		
IMPRESIÓN DE TESIS						X	X	

18. RESULTADOS

En el Hospital de Oncología, CMN siglo XXI en el periodo comprendido del 2013 al 2019 se trataron un total de 247 pacientes con cáncer de Laringe, de los cuales 53 se clasificaron como tumores T3, de esos solo 17 cumplieron criterios de inclusión, en esta lista se encuentra incluidos los pacientes del estudio original.

En nuestra cohorte la edad promedio es de 65 años de edad, con un rango de 50 a 94 años, predomina el género masculino en 94.11%, y un 5.89% mujeres

Se reportan pacientes sin morbilidades en el 52.95%, de los pacientes con comorbilidades son el 42.05% (8 pacientes), encontramos 8 con hipertensión arterial siendo el 100%, diabetes en un 37.5%, EPOC con 25%, artritis reumatoide, hiperplasia prostática benigna y asma representan el 12.5%.

Niveles de Hemoglobina en promedio fue 13.99gr/dl, de un rango de (10.5 – 14.8).

Se reporta tabaquismo en el 70.58% y el 58.81% de alcoholismo en los pacientes del estudio.

TABLA 1.0 CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS		
Características de los pacientes	Absolutos	Rango/Promedios (100%)
Edad	Media (65)	50 – 94
<i>Género (Media)</i>		
Femenino		M: 94.11 %
Masculino	M: 16 F:1	F: 5.89 %
Relación (F:M)		
Radioterapia		
Conformal		
Intensidad modulada	VMAT : 18	100%
<i>Comorbilidades</i>		47.05 %
<i>Diabetes</i>	3	37.5%
<i>Hipertensión arterial</i>	8	100%
<i>Artritis reumatoide</i>	1	12.5%
<i>Epoc</i>	2	25.0%
<i>HBP</i>	1	12.5%
<i>Asma</i>	1	12.5%
<i>Niveles de Hemoglobina (media)</i>	Media (13.99)	10.50-14.80
Tabaquismo	12	70.58 %
Alcoholismo	7	58.82 %

Abreviaturas: F=femenino, M=masculino, EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HBP=hipertrofia prostática benigna.

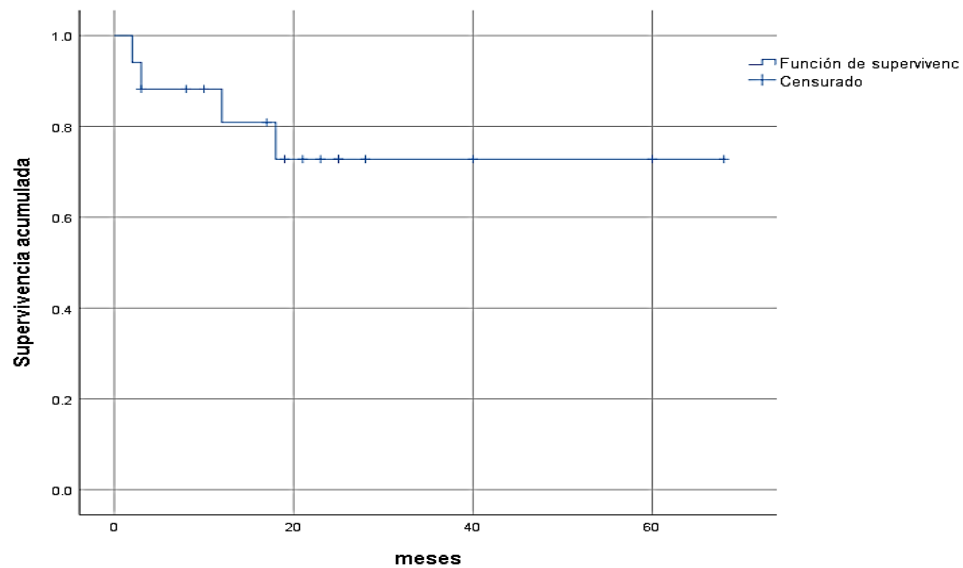
SUPERVIVENCIA GENERAL

En lo que respecta a supervivencia global se obtuvo una supervivencia general del 76.5%. a 60 meses de seguimiento (tabla 1.2).

De los 17 pacientes incluidos se reportaron 4 casos de defunción, 3 asociadas a recurrencia y una muerte asociada a evento cardiovascular. (Grafica 1)

La sobrevida media es de 52.13 meses con un IC de 95% (38.70 - 65.56). (tabla 1.3).

Grafica 1. Supervivencia General a 5 años



(Grafica 1) Kaplan Meyer supervivencia a 60 meses.

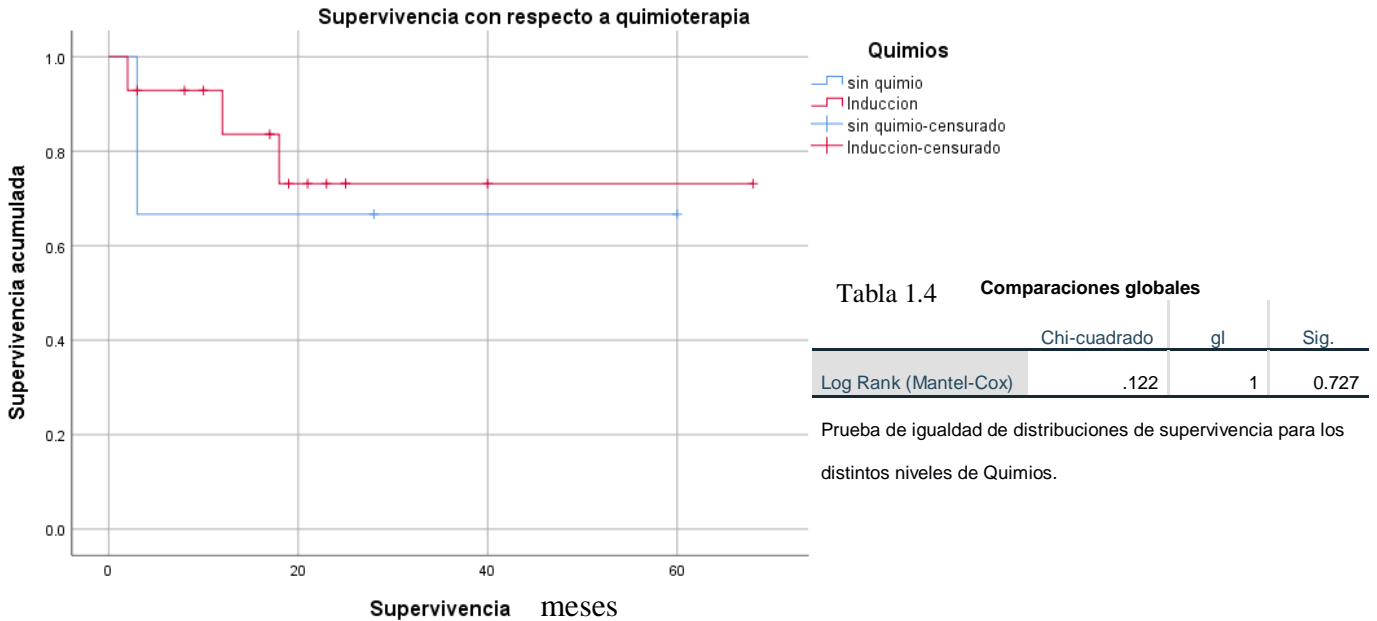
Tabla 1.2 Supervivencia general

N total	N de eventos	Intervalo de confianza de 95 %	
		N	Porcentaje
17	4	13	76.5%

Tabla 1.3 supervivencia media

Estimación	Intervalo de confianza de 95 %	
	Límite inferior	Límite superior
52.132	38.705	65.560

con respecto a la sobrevida en nuestro grupo de estudio no se observó significancia estadística ($p=0.727$) (tabla 1.4) al asociar tratamiento sistémico secuencial versus sin esquema de quimioterapia.



CONTROL LOCOREGIONAL

El control local se reporta en **70.6%** de los pacientes de la cohorte que continúan sin enfermedad al momento.

Control loco-regional

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
17	5	12	70.6%

Se reporta **29.41%** con recurrencia, es decir 5 pacientes del total de los cuales solo 1 paciente recurrió a nivel local a los 5 meses del tratamiento de radioterapia falleció por complicaciones directas de la neoplasia.

De igual forma se obtuvo el sitio de falla más común siendo a nivel local con un 60% vs 40% de falla a nivel ganglionar, en nuestro estudio no se reportó falla a distancia. (tabla 2).

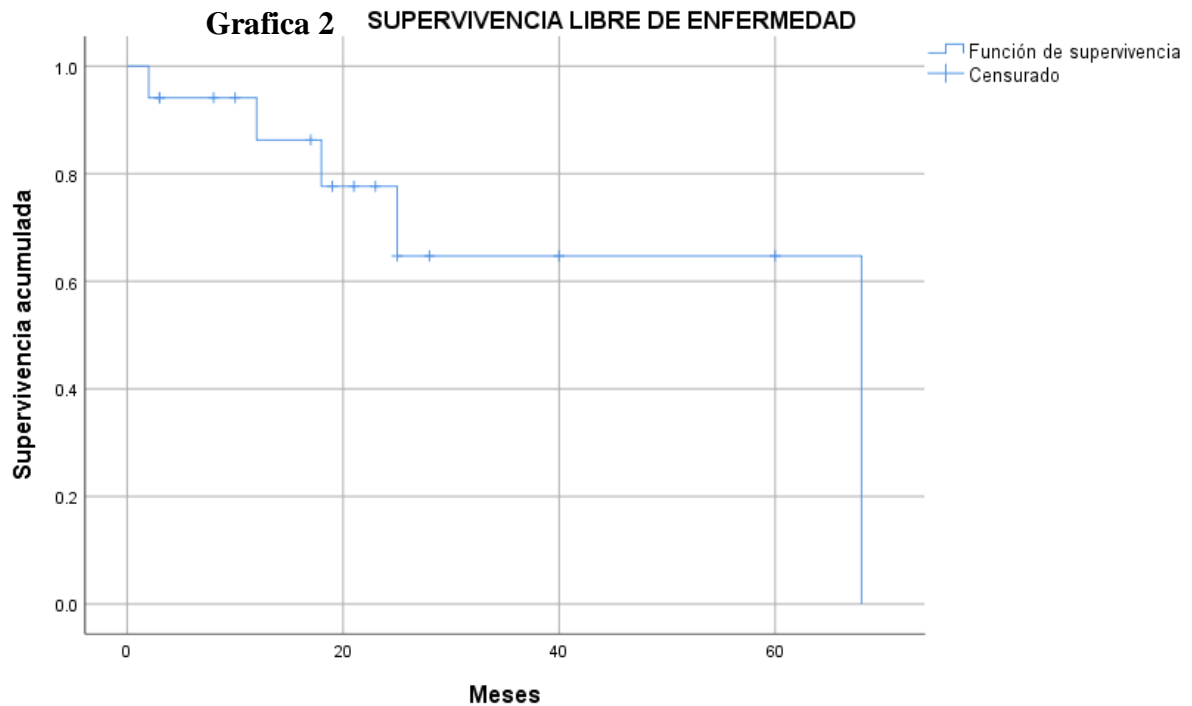
Tabla 2. Sitio de Falla

LOCAL	3
GANGLIONAR	2
DISTAL	0

El promedio de tiempo a la recurrencia es de **49.8** meses con un IC de 95% (33.20 - 66.49).

Tabla 3. Media para el tiempo de supervivencia		
Estimación	Intervalo de confianza 95%	
49.847	33.201	66.493
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.		

Se muestra la gráfica de Kaplan Meyer de supervivencia libre de recurrencia (Grafica 2) con un seguimiento a 60 meses, se estima la media para el tiempo de supervivencia de 49.84 meses con un IC del 95% (33.20 – 66.49). (tabla 3)



se observa el comportamiento de la curva con los casos de recurrencia y casos censurados, observamos que no se alcanza el 50% por tal razón se usa media siendo beneficio a favor de tratamiento.

ORGANO PRESERVACION

En Órgano preservación obtuvimos que el **70.6%** preservó tanto órgano como función, el 29.4% (tabla 4) tuvieron criterio de pérdida laríngea y función, 3 de ellos por requerir traqueotomías de rescate y a 2 pacientes se le realizó laringectomía total de rescate por recurrencia.

Tabla 4. Órgano preservación laríngea

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Funcional	12	70.6
	disfunción	5	29.4
	Total	17	100.0

RADIOTERAPIA INTENSIDAD MODULADA

Siendo nuestra constante de inclusión al estudio el **100%** de los pacientes fueron tratados con esta modalidad de Radioterapia, 82.35% tratados con técnica Arco Volumétrico y el 17.65% fue tratado con Step and Shoot.

Las variables descriptoras en estudios se integran en (tabla 3.1) el análisis estadístico dosimétricos, en lo respectivo a dosis prescrita a PTV se encontró una media de 6728.00cGy con un rango de 6000-7280cGy, Dosis máxima a PTV en promedio de 7404.24cGy, así como el Índice de conformidad en promedio de 1.10, los niveles de Hemoglobina durante la radioterapia en promedio fue de 13.99gr/dl, otro parámetro evaluado fue dosis media a parótidas y pared faríngea posterior siendo 2111.65cGy y 5708.17 respectivamente.

Tabla 3,1 Análisis Estadísticos dosimétricos

	Dosis PTV	Dosis Max PTV	IC	Hemoglobina	Parot Izq	Pared Far
Media	6728.00	7404.24	1.10	13.99	2111.65	5708.17
Mínimo	6000	6486	1.05	10.50	1191	3435
Máximo	7208	7775	1.22	14.80	2619	7642

QUIMIOTERAPIA

El agente quimioterapéutico de inducción más frecuente utilizado fue el triplete basado TPF (docetaxel/cisplatino/5-fu) en el **82.35%**, otro esquema sistémico usado fue el FUP (cisplatino/fluorouracilo) en un **17.64%**, así como QT de forma concomitante siendo CDDP (cisplatino) el agente usado en el 100% de los pacientes.

TOXICIDAD

En la toxicidad aguda se encontró que de forma aguda la mucositis grado II fue la más frecuente, seguida de disfagia grado I con **75%**, la Radiodermatitis grado I y II en 50% de los pacientes, y solo el 25% con disfagia grado II, como podemos observar en este estudio no se reportaron toxicidades grados III de forma aguda.

Tabla morbilidad aguda

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Mucositis	3 (33.33%)	6 (66.66%)	0	0	0
Radiodermatitis	5 (50.00%)	5 (50.00%)	0	0	0
Disfagia	3 (75%)	1 (25%)	0	0	0
Xerostomia	1 (0	0	0	0

La morbilidad tardía mas común es la xerostomía grado I en **72%** de los pacientes, así como la disfagia grado I en un 66%, así como radiodermatitis grado I en 66%, de igual forma no se reportan grados 4 o 5.

Tabla morbilidad crónica

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Mucositis	0	0	0	0	0
Radiodermatitis	2 (66%)	1 (33%)	0	0	0
Disfagia	2 (66%)	1 (33%)	0	0	0
Xerostomia	8 (72%)	3 (28%)	0	0	0

En el estudio realizado las variables descriptivas, no influyeron en órgano preservación ni morbilidad.

19. DISCUSION

El cáncer de laringe glótico tiene características muy particulares la etiología más común es su asociación con tabaquismo y alcoholismo, nuestro estudio determino en un 70% presencia de tabaquismo intenso de más de 20 años de forma continua no así el alcoholismo siendo en 58% de los pacientes y de forma ocasional, esto concuerda con la literatura mundial. En cuanto a edad de presentación fue de 65 años, concuerda con lo reportado en la literatura.

En cuanto a supervivencia general obtuvimos que el 76% de los pacientes de nuestra cohorte seguían vivos a los 5 años de seguimiento, similar a lo reportado por Xavier León et al 2009 ⁴⁴ quien refiere en su estudio una supervivencia actuarial global de 73%. No así en el estudio de Forastiere AA et al 2003 ⁴⁵ se reportaron supervivencias de 75% y 55% a los 2 y 5 años de seguimiento, Al igual Rodrigo JP et al 2015 ⁴⁶ reporta tasas de supervivencia general de 55% a 5 años. es necesario mencionar que este estudio se otorgó radioterapia con electrones y técnica 3D, no IMRT como en nuestro estudio.

En cuanto a control loco regional nuestro encontró que el 70.6% ha permanecido sin recurrencia a los 5 años de seguimiento similar reportado al estudio de Forastiere AA et al 2003 ⁴⁵ quien reporta tasas de 64% a 5 años con esquema de quimioterapia de inducción con concomitancia secuencial como en nuestro estudio Se obtuvo un 29.41% de recurrencia de nuestros pacientes siendo a nivel local el sitio de falla más frecuente en 60% de los casos, esto consistente con el estudio Rodrigo JP et al 2015 ⁴⁶ quien reporta un 25% de recurrencia loco regional y un 5% a distancia, en nuestro estudio no se encontró falla a distancia.

En lo que respecta al órgano preservación se han realizado estudios para determinar esto sin embargo aún no se estable las pautas específicas para determinar criterios de la preservación laríngea, siendo en este momento lo más importante la funcionalidad, es decir calidad de voz y deglución.

Este estudio reporta tasas de 70.6% de pacientes con preservación de laringe y de la voz, y perdida funcional en 29.4% de los pacientes cifras similares reportadas por Xavier León et al 2009 ⁴⁴ donde se logró en el 42% de los pacientes y elevándose al 72% en pacientes que respondieron a quimioterapia y 62% a los de respuesta parcial quienes recibieron radioterapia. En el estudio de Xavier León et al 2009 ⁴⁴ el 45,9% de los pacientes conservó la función laríngea y Forastiere AA et al 2003 ⁴⁵ reporto que tenían la laringe intacta en un 74 por ciento aquellos que recibieron inducción seguida de QT/RT concomitante.

Se necesita estudios prospectivos y una adecuada selección de pacientes además de establecer criterios de preservación laríngea y calidad de la voz. Un panel internacional se reunió y realizo un consenso donde creó un nuevo criterio de valoración: supervivencia sin disfunción laringoesofágica. Estos determino como eventos definitorio casos de muerte, recaída local, laringectomía total o parcial, traqueotomía a los 2 años o más tarde, o sonda de alimentación a los 2 años o más

tarde⁴⁷. Coincidimos en que estos criterios deben de ser los que determinen la pérdida de la función laríngea.

En lo que respecta a la técnica de radioterapia IMRT con su evolución VMAT, concordamos que esto permite limitar exposición de radiación a tejido circundante sano y poder alcanzar dosis altas en el PTV para lograr adecuado control tumoral, el fraccionamiento más prevalente en nuestro estudio fue el de 6996cGy en 33 fracciones de 212cGy un esquema hipo fraccionado se requiere realizar estudios prospectivos en nuestra institución comparando esquemas con fraccionamiento estándar vs hipo fraccionado, en la literatura se encuentra beneficio de hipo fraccionamiento al ser una neoplasia con alta tasa de repoblación y un alfa beta de 10. Consideramos que se debe continuar empleando tratamiento IMRT y VMAT para estas neoplasias, sin embargo, se debe vigilar y dosificar la dosis recibida a tejido sano, aun no hay estudios para determinar daño colateral por la emisión de radiación dispersa. En los análisis dosimétricos ninguna variable tuvo significancia para los desenlaces oncológicos.

En lo que respecta a la quimioterapia administrada la más usada fue el esquema TPF como esquema de inducción en el 82% de los pacientes, seguida de QT/RT concomitante con cisplatino esto en relación con la respuesta clínica completa y parcial se ha observado que es determinante en la recurrencias tempranas, considerado además un factor pronostico y de respuesta a los tratamientos, en nuestro estudio no se encontró diferencias al administrar o no tratamiento sistémico esto probablemente por el tamaño de muestra de nuestro estudio, por lo que podría realizarse en nuevos estudio prospectivos para definir mejor tratamiento.

En lo que respecta a la toxicidad aguda reportada como la más frecuente es la disfagia grado 2 en un 75% de los pacientes seguida de la mucositis grado I y II reportadas en 66% de los pacientes, es importante mencionar que no se reportaron grados III o IV en los pacientes.

En la toxicidad crónica siendo la xerostomía grado I con un 72% de los pacientes la más frecuente, el síntoma más molesto y percibido por los pacientes, la disfagia y dermatitis grado I ambas con 66% son las segundas en frecuencia. Estos resultados son sustentados por lo reportado en la literatura que con técnica IMRT se logra limitar dosis de radiación a órganos de riesgo.

20. CONCLUSION

El cáncer de laringe EC III por T3N0M0 tratados con intención órgano conservación con técnica de radioterapia IMRT y quimioterapia concomitante ofrece resultados con tasas de preservación laríngea de un **70.60%** y de control local de **70.60%** a 5 años de seguimiento.

La Supervivencia general de 76.50% es adecuada para la neoplasia de laringe

En el contexto de preservación laríngea es necesario realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos esta modalidad, deben poseer una adecuada preservación y función basal previo a los tratamientos.

Sugerimos unificar criterios para órgano preservación enfocados en funcionalidad y calidad de vida que estos puedan ser de usados en nuestro hospital y puedan ser motivo de próximos protocolos de investigación.

Dada la evolución de la tecnología VMAT nos permite otorgar dosis altas de radiación, con precisión milimétrica reduciendo la toxicidad y generando tasas de morbilidad tolerables, por lo que recomendamos en la medida de lo posible favorecer su uso en tumores de cabeza y cuello.

Se requiere ensayos clínicos de carácter prospectivos con mejor control, seguimiento estricto y comparativos de diferentes esquemas de tratamientos.

21. REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer, 2016. *Ca cancer j clin* 2016; 66: 7.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2021. American Cancer Society, 2021. Last accessed October 8, 2021.
3. Flores Díaz R, Martínez Martínez G, Velázquez Chong H. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma epidermoide de laringe. CENETEC;2010. Disponible: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/471_GPC_CaLaringe/GER_CANCER_DE_LARINGE.pdf. Consultado el 8 Julio 2020
4. Granados García, Arrieta Rodríguez, et al. Tratamiento del cáncer, oncología médica, quirúrgica y radioterapia. 2016 Editorial manual moderno SA de C.V. pág 272.
5. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shagina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Contribution of Tobacco And Alcohol To The High Rates Of Squamous Cell Carcinoma Of The Supraglottis And Glottis In Central Europe. *Am J Epidemiol*. 2007;165(7):814-20.
6. Gómez-Pedraza, Antonio, Herrera-Guerrero, Mariana I., López Basave, Horacio N., & Luna-Ortiz, Kuauhyama. (2014). Manejo multidisciplinario del carcinoma glótico. *Cirujano general*, 36(3), 175-185. Recuperado en 17 de octubre de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992014000300175&lng=es&tlng=es.
7. Yang PC, Thomas DB, Daling JR, Davis S. Differences in the sex ratio of laryngeal cancer incidence rates by anatomic subsite. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):755-8. doi:10.1016/0895-4356(89)90072-3
8. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, Alcohol Drinking And Cancer Risk For Various Sites Of The Larynx and Hypopharynx. A Case-Control Study In France. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(3):165-72.
9. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Bow Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 1270.
10. Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, Langendijk JA, Rinaldo A, Silver CE, et al. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck*. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(7):504-15.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
12. Pantel M, Guntinas-Lichius O: Laryngeal carcinoma: epidemiology, risk factors and survival. *HNO* 2012; 60 (1):32-40
13. Sharma DK, Sohal BS, Bal MS, Aggarwal S: Clinico-pathological study of 50 cases of tumour of larynx. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;65 (Suppl 1):29-35
14. O'Neill CB, O'Neill JP, Atria CL, et al. Complications of treatment and survival in advanced laryngeal cancer: a population-based analysis. *Laryngoscope* 2014; 124: 2707.
15. Yilmaz T, Hoşal S, Gedikoglu G, et al.: Prognostic significance of depth of invasion in cancer of the larynx. *Laryngoscope* 108 (5): 764-8, 1998.

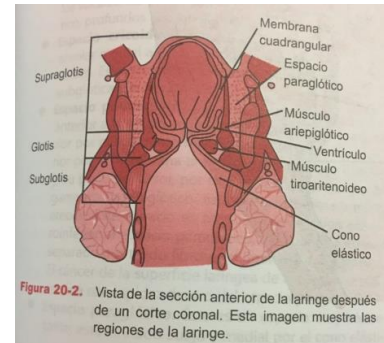
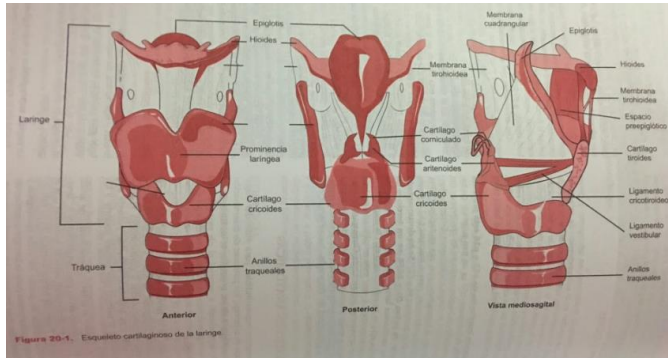
16. Fein da, lee wr, hanlon al, et al.: pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of t1-t2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *j clin oncol* 13 (8)
17. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020
18. Lango mn. multimodal treatment for head and neck cancer. *surg clin north am* 2009; 89:43.
19. Silver ce, beitleer jj, shaha ar, et al. current trends in the initial treatment of laryngeal cancer: the ever-decreasing use of open surgery. *eur arco otorhinolaryngol* 2009; 266: 1333.
20. Vokes ee. competing ways to the preservation of the larynx. *j clin oncol* 2013; 31: 833.
21. Lefebvre jl, ang kk, consensus panel preserving the larynx. clinical trial design preservation of the larynx: key issues and recommendations - a summary panel of consensus. *head neck* 2009; 31: 429.
22. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1;24(22):3693-704.
23. Jean-Louis Lefebvre, K. Kian Ang, Larynx Preservation Clinical Trial Design: Key Issues and Recommendations—A Consensus Panel Summary, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, Volume 73, Issue 5, 2009, Pages 1293-1303, ISSN 0360-3016, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.047>.
24. Timme dw, jonnalagadda s, patel r, et al. treatment selection for t3 / t4a cancer of the larynx: chemiorradiation versus primary surgery. *ann otol rhinol laryngol* 2015; 124: 845.
25. Lefebvre jl, pointreau y, rolland f, et al. induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or bioradiotherapy for the preservation of the larynx: the randomized phase ii study tremplin. *j clin oncol* 2013; 31: 853.
26. Miah AB , Bhidé SA , Guerrero Urbano-MT , Clark C , Bidmead AM , Santa Rosa S , Barbachano Y , A'Hern R , Tanay M , Hickey J , Nicol R , Newbold KL , Harrington KJ , Nutting CM . Dosis -escalated la radioterapia de intensidad modulada es factible y puede mejorar el control locoregional y laríngeo preservación de laringoscopia hipofaringe cánceres. 2012 Feb 1; 82 (2): 539-47.
27. O'Neill cb, o'Neill jp, atoria cl, et al. complications of treatment and survival in advanced laryngeal cancer: a population-based analysis. *laryngoscope* 2014; 124: 2707.
28. Ljumanovic r, langendijk ja, hoekstra os, et al. mri results before and after radiotherapy as a predictive model of response in laryngeal carcinoma. *eur radiol* 2008; 18: 2231.

29. Staton j, robbins t, newman l et al.: factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. *otolaryngol head neck surg* 2002;127:43-47
30. Forastiere aa, goepfert h, maor m, pajak tf, weber r, morrison w, et al. concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *n engl j med*. 2003;349(22):2091-8.
31. Forastiere aa, zhang q, weber rs, et al. long-term outcomes of rtoq 91-11: comparison of three non-surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced laryngeal cancer. *j clin oncol* 2013; 31: 845.
32. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. the department of veterans affairs laryngeal cancer study group. *n engl j med*. 1991;324(24):1685-90.
33. Pignon jp, bourhis j, c domenge, designe l. chemotherapy add to the locoregional treatment for head and squamous cell carcinoma of the neck: three meta-analyses of the updated individual data. mach - nc collaborative group. the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *lancet* 2000; 355: 949.
34. Pointreau y, garaud p, chapet s, sire c, tuchais c, tortochaux j, et al. randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *j natl cancer inst*. 2009;101(7):498-506. doi: 10.1093/jnci/djp007.
35. Vermorken jb, remenar e, van herpen c, gorlia t, mesia r, degardin m, et al. eortc 24971/tax 323 study group. cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *n engl j med*. 2007; 357: 1695-704.
36. American society of clinical oncology, pfister dg, laurie sa, et al. american society of clinical oncology clinical practice guide for the use of laryngeal conservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *j clin oncol* 2006; 24: 3693.
37. Rodríguez cp, adelstein dj, rybicki-la, et al. clinical predictors of laryngeal preservation after concurrent multiagent chemoradiotherapy. *head neck* 2008; 30: 1535.
38. Holsinger fc, nussenbaum b, nakayama h, et al. current concepts and new horizons in laryngeal surgery: the preservation of an important part of multidisciplinary care. *head neck* 2010; 32: 656.
39. Cozzi l, fogliata a, bolsi a et al. three-dimensional conformal vs intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters. *international journal radiation oncology biology and physics* 2004; 58: 617-24.
40. Bhide S, Guerrero Urbano MT, Clark C, Hansen V, Adams E, Miles E, McNair H, Warrington A, Harrington K, Nutting C: Results of intensity modulated radiotherapy (IMRT) in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a dose escalation study. *Radiother Oncol*. 2007, 82: S74-S75. 10.1016/S0167-8140(07)80203-
41. Bonner ja, harari pm, giralt j, cohen rb, yao m, dornfeld kj, buatti jm et al. intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell

- carcinoma- the university of iowa experience. international journal radiation oncology biology and physics 2005; 63: 410-21.
42. Rancati T, Schwarz M, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Oncol Biol Phys Radiat* 2010; 76:s64.
 43. DA. Low. JM Moran. JF Dempsey. L Dong y M Oldham. TG-120 "Dosimetry tools and techniques for IMRT", *Med. Phys.* 38, 1313-1338 (2011).
 44. León X, López M, García J, Quer M. Resultados de un protocolo de preservación de órgano en pacientes con tumores localmente avanzados de la laringe *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009 May-Jun;60(3):176-85. Spanish. PMID: 19558903.
 45. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov 27;349(22):2091-8. doi: 10.1056/NEJMoa031317. PMID: 14645636.
 46. 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 [Results of total laryngectomy as treatment for locally advanced laryngeal cancer in the organ-preservation era]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015 May-Jun;66(3):132-8. Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2014.06.001. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25103645.
 47. Lefebvre JL, Ang KK; Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Apr 1;73(5):1293-303. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.047. PMID: 19306746.

22. ANEXOS

1. Esqueleto cartilaginoso de la laringe



Martin Granados García et al.: Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. 2016 por editorial El manual moderno, S.A. de C.V. Capítulo 20, pág 272.

2. Etapificación del cáncer de laringe (AJCC, edición 8. 2017)

LARINGE	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Supraglotis	
T1	Tumor limitado a un sitio de la supraglotis con movilidad cordal normal
T2	Tumor invade la mucosa de más de una sublocalización adyacente de la supraglotis o la glotis, o de una región fuera de la supraglotis
T3	Tumor está confinado a la laringe con fijación cordal, invade el área poscricoides, o ambos, los tejidos preepiglóticos, espacio paraglótico, o ambos y erosión menor del cartílago tiroides
T4a	El tumor invade a través del cartílago tiroides, se extiende a los tejidos más allá de la laringe, o ambos esto es tráquea, tejidos blandos del cuello, incluyendo musculatura extrínseca de la lengua, músculos pretiroideos, tiroides o esófago
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida, o invade estructuras mediastínicas
Glotis	
T1	El tumor está limitado a las cuerdas vocales, puede invadir la comisura anterior o posterior, pero la movilidad cordal es normal
	T1a Tumor limitado a una cuerda vocal
	T1b Tumor involucra ambas cuerdas vocales
T2	Tumor se extiende a la supraglotis, subglotis, o ambas, existe movilidad cordal deteriorada, o ambas
T3	Tumor está limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal, invade el espacio para glótico, o ambas hay invasión menor del cartílago tiroides, esto es la cortical interna
T4a	El tumor invade a través del cartílago tiroides, se extiende a otros tejidos más allá de la laringe o ambos

T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la carótida interna o invade las estructuras mediastínicas
SUBGLOTIS	
T1	EL tumor está limitado a la subglotis
T2	El tumor se extiende a las cuerdas vocales con movilidad cordal normal o deteriorada
T3	El tumor está limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal
T4	El tumor invade a través del cartílago cricoides o tiroides, o ambos se extienden a los tejidos más allá de la laringe, por ejemplo la traquea, los tejidos blandos del cuello, incluye musculatura extrínseca de la lengua, tiroides o esófago.

EXTENSIÓN GANGLIONAR	
NX	Los ganglios regionales no pueden evaluarse
NO	No existen metástasis ganglionares regionales
N1	Existe metástasis a un ganglio ipsilateral de 3 cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis a un ganglio ipsilateral de más de 3 cm, pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión, o existen múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su máxima dimensión, o en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su máxima dimensión
N3	Metástasis a un ganglio, de más de 6 cm en su máxima dimensión
METÁSTASIS	
MO	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Existen metástasis a distancia

ETAPAS	
EC I	T1,NO,MO
EC II	T2,NO,MO
EC III	T3,NO,MO
	T1, T2,T3, N1,MO
EC IVa	T4a, NO,MO
	T4a,N1,MO
	T1,N2,MO
	T2,N2,MO
	T3,N2,MO
	T4a, N2,MO
EC IVb	T4b, cualquier N, MO
	Cualquier T, N3,MO
EC IVc	Cualquier T, cualquier N, M1

NCCN Guidelines Version 1.2017 Staging. Head and Neck Cancers.

3. ESCALA CTAC VERSION 5.0

EVENTO ADVERSO A EVALUAR	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
MUCOSITIS GASTROESTOMATITIS CLINICA	ERITEMA (ENANTEMA) DE LA MUCOSA	ULCERACIONES SEUDOMEMBRANAS FOCALES	ULCERACIONES SEUDOMEMBRANAS CONFLUENTES; HEMORRAGIA CON TRAUMATISMOS MINIMOS	NECROSIS TISULAR; HEMORRAGIA ESPONTANEA SIGNIFICATIVA; CONSECUENCIAS POTENCIALMENTE MORALES	MUERTE
MUCOSITIS GASTROESTOMATITIS FUNCIONAL	VIA AERODIGESTIVA SUPERIOR : SINTOMAS MÍNIMOS, DIETA CONSERVADA; SINTOMAS RESPIRATORIOS MÍNIMOS SIN ALTERACIÓN FUNCIONAL	VIA AERODIGESTIVA SUPERIOR; SINTOMATICA, PERO CON CAPACIDAD DE DEGLUTIR ALIMENTOS MODIFICADOS, SINTOMAS RESPIRATORIOS CON DISFUNCION QUE NO INTERFIERE CON LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA	VIA AERODIGESTIVA SUPERIOR: SINTOMATICA, CON IMPOSIBILIDAD DE ALIMENTACION O HIDRATACION ORAL; SINTOMAS RESPIRATORIOS QUE INTERFIEREN CON LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA	SINTOMAS ASOCIADOS CON POTENCIAL RIESGO DE MORTALIDAD	MUERTE
DERMATITIS ASOCIADA CON RADIACION	ERITEMA LEVE O DESCAMACION SECA	ERITEMA MODERADO A INTENSO; DESCAMACION FOCAL, A PREDOMINIO DE PLIEGUES; EDEMA MODERADO	DESCAMACION HÚMEDA QUE EXCEDE LOS PLIEGUES; SANGRADO INDUCIBLE POR MÍNIMO TRAUMA O ABRASIÓN	NECROSIS O ULCERACION CUTÁNEA O DÉRMICA; HEMORRAGIAS ESPONTÁNEAS EN ÁREAS AFECTADAS	MUERTE

TOS	SINTOMÁTICA, SIN NECESIDAD DE OPIÁCEOS	SINTOMÁTICA, CON REQUERIMIENTOS DE OPIÁCEOS	SINTOMÁTICA, CON INTERFERENCIA SIGNIFICATIVA CON EL SUEÑO O LAS VÍAS AÉREAS.	-----	NO CLASIFICABLE
DISNEA	DISNEA DE ESFUERZO, PERO POSIBLE SUBIR UN PISO POR ESCALERA SIN DETENERSE	DISNEA DE ESFUERZO, CON INCAPACIDAD PARA SUBIR UN PISO O RECORRER 100 METROS SIN DETENERSE	DISNEA CON ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA	DISNEA DE REPOSO, NECESIDAD DE INTUBACIÓN	MUERTE
EDEMA LARÍNGEO	EDEMA ASINTOMÁTICO, SÓLO RECONOCIBLE POR EXAMEN FÍSICO	EDEMA SINTOMÁTICO O SIN DIFICULTAD RESPIRATORIA	ESTRIDOR, DIFICULTAD RESPIRATORIA, INTERFERENCIA CON LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA	COMPROMISO RESPIRATORIO POTENCIALMENTE MORTAL; NECESIDAD DE INTUBACIÓN, TRAQUEOSTOMÍA O LARINGECTOMÍA	MUERTE
OBSTRUCCIÓN O ESTENOSIS	ASINTOMÁTICA (DIAGNÓSTICO SÓLO POR EXAMEN CLÍNICO, ENDOSCOPIA O IMÁGENES)	SINTOMÁTICA, SIN DIFICULTAD RESPIRATORIA; INDICACIÓN DE TRATAMIENTO MÉDICO	INTERFERENCIA CON LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA; ESTRIDOR O INDICACIÓN DE INTERVENCIÓN (LÁSER, STENT)	COMPROMISO POTENCIALMENTE MORTAL; NECESIDAD DE TRAQUEOSTOMÍA O INTUBACIÓN	MUERTE
CAMBIOS EN LA VOZ,	CAMBIOS LEVES O INTERMITENTES, QUE NO	CAMBIOS MODERADOS O PERSISTENTES, QUE	CAMBIOS GRAVES QUE INCLUYEN EL MURMULLO; REQUIERE	DISCAPACIDAD. AFONÍA O VOZ INCOMPRESIBLE.	MUERTE

DISARTRIA	COMPROMETEN LA COMPRESIÓN	PUEDEN REQUERIR REPETICIÓN DE PALABRAS, SIN ALTERAR LA COMPRESIÓN TELEFÓNICA	REPETICIÓN FRECUENTE O CONTACTO DIRECTO PARA LA COMPRESIÓN. NECESIDAD DE EQUIPOS ELECTROLAR ÍNGEOS PARA MENOS DEL 50% DE LA COMUNICACIÓN	REQUERIMIENTO DE EQUIPO ELECTROLAR ÍNGEO O DE LA PALABRA ESCRITA PARA MÁS DEL 50% DE LA COMUNICACIÓN	
------------------	---------------------------	--	--	--	--

4. RTOG

MORBILIDAD A EVALUAR	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
PIEL	ATROFIA LIGERA PIGMENTACIÓN ALGUNA PERDIDA DEL CABELLO	ATROFIA MAS ACENTUADA, TELANGIECTASIA, MODERADA PERDIDA O TOTAL DEL CABELLO	MARCADA ATROFIA Y TELANGIECTASIA	ULCERACIÓN	MUERTE
TEJIDO SUBCUTÁNEO	INDURACION LEVE (FIBROSIS) Y PERDIDA DE LA GRASA SUBCUTÁNEA	FIBROSIS MODERADA PERO ASINTOMATICOS, REDUCCIÓN LINEAL DEL 10%	INDURACION GRAVE Y PERDIDA DE TEJIDO SUBCUTÁNEO, >10% DE LA REDUCCIÓN LINEAL	NECROSIS	MUERTE
MEMBRANA MUCOSA	ATROFIA LEVE Y SEQUEDAD	MODERADA ATROFIA Y TELANGIECTASIAS	ATROFIA MARCADA CON SEQUEDAD COMPLETA Y TELANGIECTASIAS SEVERA	ULCERACIÓN	MUERTE

GLANDULAS SALIVALES	LIGERA SEQUEDAD DE LA BOCA CON BUENA RESPUESTA A LA ESTIMULACION	MODERADA SEQUEDAD DE LA BOCA, POBRE RESPUESTA A LA ESTIMULACION	SEQUEDAD COMPLETA DE LA BOCA, NO HAY RESPUESTA A LA ESTIMULACION	FIBROSIS	MUERTE
LARINGE	RONQUERA CON EDEMA LEVE	EDEMA MODERADO, CONDRITIS	EDEMA SEVERO	NECROSIS	MUERTE

5. TECNICA IMRT

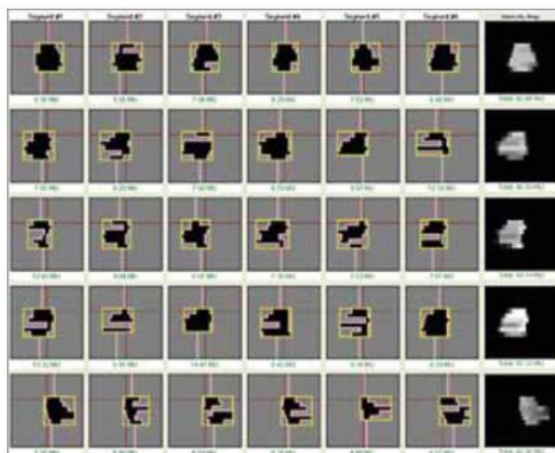


Figura 1.

Campos multisegmentados de intensidad modulada. La sumatoria de los segmentos resulta en campos que presentan puntos de distinta exposición y que son complementarios entre sí para lograr los objetivos de dosis en blancos y zonas protegidas.

Foto tomada: Radioterapia de Intensidad modulada (IMRT)
Revista Médica Clínica Las Condes, Volumen 22, número 6, páginas 834-843
 Antonio Sola V.

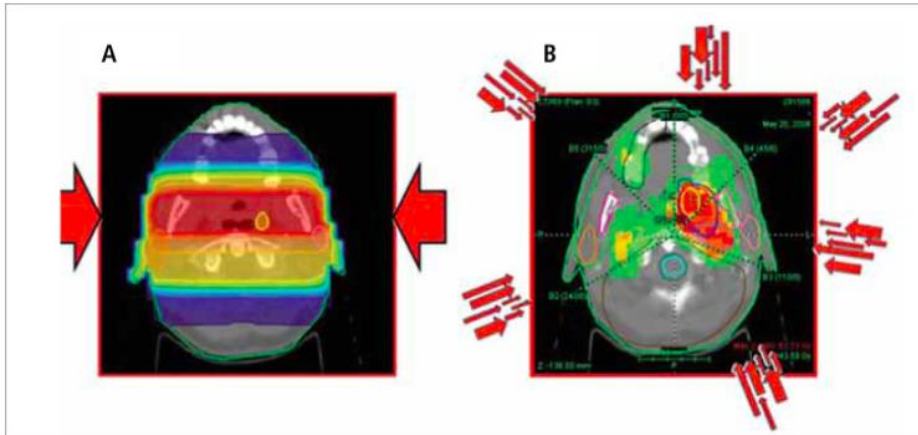


Figura 3.

A. Dosimetría de un paciente de cáncer de amígdala con planificación 2-D convencional usando campos paralelos opuestos y boost convencional. B: El mismo paciente con un plan de intensidad modulada en que múltiples haces de diferentes intensidades inciden desde distintos ángulos para esculpir una distribución de dosis con protección del cerebro, tronco encefálico, mandíbulas, mucosa oral y glándulas parótidas.

Foto tomada: Radioterapia de Intensidad modulada (IMRT)
Revista Médica Clínica Las Condes, Volumen 22, número 6, páginas 834-843
 Antonio Sola V.

