



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TÍTULO DE TESIS:

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON INVASIÓN A LA COMISURA ANTERIOR Y AL ESPACIO PARAGLOTICO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CONSERVADORA DE LARINGE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)

PRESENTA:

DR. JESUS CHRISTOPHER FLORES RIVERA  
Médico Residente de tercer año de Cirugía Oncológica Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología

TUTORES:

DR. GALLEGOS HERNANDEZ JOSE FRANCISCO  
Jefe de servicio de Tumores de Cabeza, cuello y Piel del Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS.

DR. JOSE ALBERTO ABREGO VAZQUEZ  
Medico adscrito al servicio de Tumores de Cabeza, cuello y Piel del Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS.

DR. MANUEL GONZALEZ REYES  
Medico adscrito al servicio de Tumores de Cabeza, cuello y Piel del Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS.

DRA. VILLAGRÁN SÁNCHEZ BETSABE  
Médico epidemióloga del Hospital de Infectología de CMN La Raza

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2024



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.

## Hoja De Firmas De Autorización

---

Alumno: Dr. Jesus Christoper Flores Rivera

---

Asesor Principal: Dr. Gallegos Hernandez Jose Francisco

---

Asesor: Dr. Jose Alberto Abrego Vazquez

---

Asesor: Dr. Manuel Gonzalez Reyes

---

Jefa De La División De Educación En Salud  
Dra. Patricia Perez Martinez

---

Director De Educación E Investigación En Salud  
Dr. Gerardo Durán Briones



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**.  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Jueves, 30 de noviembre de 2023**

**Doctor (a) José Francisco Gallegos Hernández**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON INVASIÓN A LA COMISURA ANTERIOR Y AL ESPACIO PARAGLOTICO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CONSERVADORA DE LARINGE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3602-055

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Maestro (a) Rafael Medrano Guzman**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, que aunque es pequeña, me han demostrado que podemos hacer grandes cosas juntos, en especial a mi mamá por su apoyo incondicional, y no menos importante, a mi hermana Amy que siempre encuentra la forma de animarme y de convencerme en seguir adelante.

A todos mis maestros, en especial a los médicos del servicio de Cabeza y Cuello, con una mención especial al Dr. José Francisco Gallegos Hernández, jefe de servicio, ya que bajo su tutela fue posible realizar este proyecto de investigación y que me ha demostrado que se puede ser un gran médico siendo una extraordinaria persona, y por último, pero con gran afecto al Dr. Manuel González Reyes quien fue mi modelo a seguir y me inspiró a estudiar esta rama de la medicina.

Quiero mencionar también a la Dra. Villagrán Sánchez Betsabe, quien con toda la experiencia, optimismo y paciencia me brindó su apoyo para culminar este proyecto.

A este gran hospital y a todos sus pacientes, sin los cuales no sería posible continuar con esta gran profesión.

A todos ustedes, gracias.

## Contenido

Resumen.....	6
Título.....	8
Antecedentes generales .....	8
Antecedentes específicos .....	36
Planteamiento del problema.....	42
Justificación.....	43
Hipótesis .....	44
Objetivos.....	45
Material y métodos.....	46
Métodos de recolección de datos.....	54
Técnicas y procedimiento .....	54
Análisis estadístico.....	55
Resultados.....	57
Discusion .....	64
Conclusiones.....	67
Bibliografía.....	68
Anexos.....	73

## Resumen

Introduccion: El cancer de laringe es una de las principales neoplasias de cabeza y cuello en el que se requiere un abordaje multidisciplinario para lograr un adecuado control de la enfermedad, si bien el tratamiento ha evolucionado desde la cirugia radical con reseccion completa del organo actualmente existen otras alternativas que brindan el mismo control oncologico en estadios tempranos como es el caso de la radioterapia, la ciugia endoscopica o la cirugia conservadora de organo. Cualquiera de las modalidades antes mencionadas son actualmente aceptadas por gran parte de la comunidad mundial, sin embargo aun hay características intrínsecas del propio tumor o del paciente que son considerados como factores de mal pronostico con estos tipos de tratamiento. Si bien, ya se ha establecido el papel que tiene la invasion a la comisura anterior en la cirugia endoscopica o en en el tratamiento con radioterapia, aun existe controversia actualmente si este es un factor de mal pronostico en la cirugia conservadora de laringe que conduzca a un menor periodo libre de enfermedad, al igual que la invasion al espacio paraglotico.

Objetivos : Identificar el periodo libre de enfermedad en pacientes sometidos a cirugia conservadora de laringe en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y metodos: Se realizara un estudio Observacional, Descriptivo, Transversal, unicentrico en el departamento de Tumores de cabeza y cuello, de la división de Cirugia en el Hospital de Oncología del Centro médico Nacional Siglo XXI, en el tiempo comprendido entre Marzo 2007 a Junio 2018 en todos los pacientes con diagnóstico de cáncer laríngeo intervenidos en dicha unidad. Los pacientes serán seleccionados con base a los criterios siguientes: todos los pacientes programados de forma electiva o urgente para laringectomía subtotal con cricohioidoepiglotopexia. Ya corroborado el diagnóstico de malignidad, estadificado la enfermedad, identificado el procedimiento quirúrgico y evaluado el reporte histopatológico con intencion de precisar la invasion a la comisura anterior y al espacio paraglotico, se identificara el periodo libre de enfermedad a los 12, 36 y 60

meses de todos los pacientes sometidos a laringectomía conservadora de la función.

Resultados: Se analizaron un total de 83 pacientes sometidos a laringectomía supracricoidea, 76 de ellos fueron hombres y 7 del género femenino, la edad promedio fue de 70 años. Respecto a la etapa clínica la mayoría de la muestra presentó una etapa T3 con un número de 78 pacientes (94% del total) contra 5 pacientes (6%) con T2. Debido a la heterogeneidad de la muestra en cuanto al tiempo de seguimiento se decidió homogeneizar a los pacientes en un grupo de 71 pacientes que tenían como mínimo 4 meses de seguimiento y hasta 5 años de seguimiento, en este grupo se calculó la tasa de supervivencia libre de enfermedad. A 1 año de seguimiento la tasa de supervivencia libre de enfermedad es del 96.3%, a 2 años de seguimiento la tasa de supervivencia fue de 94.9%, a 3 años se mantuvo igual a 94.9%, a 4 años la tasa disminuyó a 93.0% y a 5 años 89.1%. Durante el seguimiento se documentaron 7 recurrencias (8.4%), 3 pacientes recurrieron en el primer año, durante el segundo año recurrió solo 1, a los 4 años de seguimiento 1 paciente presentó recurrencia, y 2 pacientes recurrieron a 5 años de seguimiento. En total de las 7 recurrencias (8.4% de la muestra), 5 de las recurrencias fueron a nivel local y 2 de ellos presentaron recurrencia sistémica a nivel, no hubo recurrencia en ganglios linfáticos regionales (6.0% de recurrencia local y 2.4% de recurrencia sistémica).

Conclusiones: Con los resultados obtenidos en este trabajo podemos establecer que la cirugía conservadora de laringe, laringectomía subtotal con cricohiodoepiglotopexia, en pacientes con cT3 que involucran el espacio paraglotico y/o comisura anterior, tienen un periodo libre de enfermedad prolongado, es segura realizarla como tratamiento de rescate y cursa con una baja tasa de complicaciones. Podría sustituir a la laringectomía total como tratamiento quirúrgico en casos de cáncer de laringe glótico avanzado.

## Titulo

Periodo libre de enfermedad en pacientes con invasión a la comisura anterior y al espacio paraglotico en pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe en el Hospital De Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## Antecedentes generales

### Anatomía de la laringe

Para entender el funcionamiento y las repercusiones que tiene cualquier tipo de lesión en la laringe, una clave importante es conocer la anatomía microscópica y macroscópica. La cubierta de los bordes libres de la cuerda vocal es un epitelio escamoso que no contiene glándulas mucosas. La disposición del tejido conectivo dentro de la cuerda vocal permite que la membrana mucosa vibre con una restricción mínima del musculo vocal adyacente. La cuerda vocal consta de 5 capas:

1. Capa de epitelio escamoso sin glándulas mucosas en el epitelio.
2. Capa superficial de la lámina propia, clínicamente denominada espacio de Ranke que contiene la concentración más baja de colágeno y elastina. Ofrece la menor resistencia a la vibración, esta capa es vital para la función fonatoria adecuada.
3. Capa intermedia de la lámina propia, contiene una mayor densidad de colágeno y elastina que la capa superficial
4. Capa profunda de la lámina propia con una alta cantidad de colágeno, esta capa es densa y fibrosa que junto con la capa intermedia forman el ligamento vocal. Algunas fibras colágenas de esta capa se insertan en el musculo vocalis.
5. El musculo vocalis (tiroaritenideo) proporciona la masa principal de la cuerda vocal, sus fibras son paralelas al borde libre de la cuerda vocal.

En la parte más anterior de la cuerda vocal, hay una condensación de fibras colágenas conocidas como el tendón de la comisura anterior o tendón de Broyle, unidas al pericondrio tiroideo interno. (1)

La laringe, macroscópicamente está dividida en tres regiones (supraglotis, glotis y subglotis). La laringe supraglótica tiene 5 segmentos principales que son: la epiglotis suprahioidea, la epiglotis infrahioidea, la superficie laríngea de los pliegues ariepiglóticos, aritenoides y las cuerdas vocales falsas. Un plano horizontal a través del margen lateral del ventrículo marca su límite inferior. Por debajo de ese plano, inicia la glotis compuesta por las cuerdas vocales verdaderas y el espacio entre ellas, la rima glottidis. La glotis incluye a la comisura interior, la unión de las cuerdas vocales y los ligamentos vocales con el cartílago tiroides hasta el proceso vocal del cartílago aritenoides, continua caudalmente durante 1 cm. La subglotis comienza en el borde inferior de la glotis y se continua hasta el borde inferior del cartílago cricoides. El límite craneal de la laringe es la superficie superior de la epiglotis y los pliegues ariepiglóticos, el límite anterosuperior lo forman la epiglotis suprahioidea y el ligamento hioepiglótico que a su vez forman el techo del espacio preepiglótico, el borde anterior lo constituyen la membrana tirohioidea, el cartílago tiroides y la membrana cricotiroidea, el límite inferior lo marca el borde inferior del cartílago cricoides. Las superficies laríngeas de los pliegues ariepiglóticos y los cartílagos aritenoides forman los bordes laterales y posterolaterales al igual que el espacio interaritenoso y la pared posterior del anillo cricoides. El vestíbulo laríngeo es el espacio que hay entre la abertura laríngea y los pliegues vestibulares (cuerdas vocales falsas) y el ventrículo laríngeo a su vez, es el espacio que hay entre las cuerdas vocales falsas y las cuerdas vocales verdaderas. (2)

Los músculos que se usan para aducir o cerrar las cuerdas vocales son los músculos cricoaritenos laterales, tiroaritenoso e interaritenoso. El músculo cricoaritenoso lateral se origina en la cara lateral del cartílago cricoides y se inserta en la apófisis muscular del cartílago aritenoides. El músculo cricoaritenoso posterior es el único músculo que abduce o abre las cuerdas vocales, se origina en

la superficie posterior del cartílago cricoides y se inserta en el proceso muscular del aritenoides. (1)

## Epidemiología

El cáncer de laringe es de las neoplasias de cabeza y cuello más importantes que existen, a nivel mundial representa aproximadamente el 2% de todos los tumores que se desarrollan en el organismo, y según la mayoría de las series internacionales ocupa entre el 25-30% de todos los casos de los tumores de cabeza y cuello. (3) El cáncer de laringe en nuestro medio, ocupa el primer lugar en frecuencia entre los cánceres del tracto aéreo digestivo superior, y representa de forma general el 42% de las neoplasias malignas de las vías aéreo digestivas superiores (4) En México esta neoplasia se presenta más frecuentemente en el género masculino con una relación 4:1, con una tendencia máxima en la quinta y séptima década de la vida, siendo el subsitio laríngeo más afectado la glotis en un 59%, seguido de la supraglotis con un 40% y por el último la subglotis con un 1% de los casos. (3) Aproximadamente el 60% de los pacientes se diagnostica en una etapa avanzada, que incluye al estadio III y IV de la enfermedad. (5)

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo más asociados con esta neoplasia es el consumo de alcohol y tabaco. Se ha demostrado en múltiples ocasiones que el consumo de tabaco se relaciona con el cáncer de laringe, con un riesgo de 10 a 15 veces más de desarrollar cáncer que en una persona que no fuma, y los fumadores intensos tienen hasta 30 veces más de posibilidades de desarrollarlo. (5) En un estudio europeo que examinó el papel que tiene al alcohol y el tabaco en el desarrollo del cáncer laríngeo, el análisis multivariado demostró una probabilidad de 2.46 veces más para personas con un consumo alto de alcohol (definido como consumo de más de 8 tragos) y de 9.38 para fumadores no bebedores. (6) Se ha propuesto también que la exposición a algunos factores ambientales predispone también al desarrollo de cáncer de laringe tales como el asbesto, los hidrocarburos aromáticos

policíclicos y el polvo textil, así como el alto consumo de carne roja, mientras que el consumo de una dieta alta en verduras y frutas podría tener un efecto protector. Respecto a la etiología viral, el virus del papiloma humano (VPH) es un factor desencadenante bien establecido para el cáncer de Orofaringe, su papel respecto al cáncer de laringe se creía nulo, sin embargo con resultados recientes de nuevos estudios que demuestran la presencia del VPH o de su marcador p16 en una minoría de tumores laríngeos, su pronóstico relacionado a la enfermedad aún no está bien establecido, y se estima que aproximadamente se encuentre en un 20-30% de los pacientes con cáncer de laringe. Aun se necesitan mas trabajos de investigación para determinar si es que la presencia de esta virus tiene un papel importante en esta enfermedad. (5) En un estudio que tenía como objetivo determinar la tasa de prevalencia del VPH en pacientes con cáncer laríngeo y el efecto que tiene la presencia del VPH respecto a la supervivencia en pacientes con cáncer laríngeo, se analizaron 82 pacientes con cáncer de laringe sin embargo no se documentó la presencia de este virus a través hibridación cromogénica in situ (ciSH) y de pruebas genéticas específicas, por lo que hay evidencia que sugiere que no existe relación alguna. (7) Por otra parte, debido a las pequeñas series de estudios que intentan aclarar esta situación, se realizó un meta análisis con el fin de demostrar la tasa de infección de VPH en pacientes con cáncer de laringe y evaluar el riesgo de acuerdo al subtipo viral del VPH, se analizó 28 artículos. Los resultados demostraron una tasa general de infección del 32%, para los subtipos VPH 16/18 del 30% y de los subtipos VPH 6/11 del 12%, encontrando una fuerte relación de las cepas de alto riesgo (16/18) y el cáncer de laringe. (8)

#### Alteraciones moleculares y microambiente tumoral

El microambiente tumoral ha sido estudiado ampliamente en múltiples ensayos en casi todas las localizaciones del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, revelando la importancia pronostica de diversos competentes que forman este microambiente tumoral y que posiblemente puedan ser un punto importante en las estrategias de tratamiento, como el desarrollo de la inmunoterapia. Dentro de estos parámetros se incluye el papel de la respuesta inmunitaria innata al desarrollo

tumoral que esta cargo de los neutrófilos, las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), las plaquetas, los macrófagos con sus subtipos M1 o M2, las células dendríticas, células Natural Killer; también se ha establecido el papel de la inmunidad adaptativa a cargo de los linfocitos T citotóxicos, linfocitos T reguladores y linfocitos T agotados, al igual que los famosos puntos de control inmunitarios (PD-1/PD-L1 y CTL4). (9)

También hay varios factores fuera del contexto celular y que están relacionados a la composición del estroma, la fibrosis y matriz extracelular, angiogénesis, invasión vascular y neural, hipoxia y aspectos metabólicos del propio cáncer. (9) Por otra parte, las células madre malignas se han caracterizado por tener una vida “eterna” o una capacidad infinita de autor renovación que tienen una capacidad migratoria, infiltrativa y metastasica muy importante, si bien, se conoce que representan una subpoblación pequeña en el microambiente tumoral, tienen una tasa de resistencia a los tratamientos tradicionales, por lo que conllevan un alto riesgo de recurrencia , esta heterogeneidad es bien conocido en las neoplasias de cabeza y cuello, y muchos de estos datos se traspolan al carcinoma de laringe. Un área central de investigación y oportunidad es el papel que tienen las células madres cancerígenas y su relación con la transición epitelio mesénquima, estas células madre son fenotípicamente y funcionalmente heterogéneas, estas características les confieren una plasticidad celular sumamente importante. La plasticidad celular permite a las células madre cancerosas desarrollar un mecanismo celular que permite a las células epiteliales circundantes diferenciarse en células mesenquimales (transformación epitelial-mesénquima). La combinación de terapias clásicas (cirugía en cualquiera de sus modalidades, quimioterapia convencional, radioterapia) junto con terapias dirigidas contra las células madres cancerígenas y contra la transición epitelial-mesenquimatosa podrán tener un impacto positivo en el carcinoma de laringe. (10)

La progresión maligna que tienen algunas lesiones precancerosas pueden estar asociadas a alteraciones cromosómicas particulares, existen algunos cambios

tempranos en los cromosomas 3p, 4q, 8p, 9p, 11q, 13q y 17p que pueden conducir a la transformación maligna de las leucoplasias. (11)

La pérdida de los cromosomas 3p, 5q,8p,9p 18q y 21q se identifican con frecuencia en los tumores malignos de laringe, donde la pérdida de 18q parece estar relacionada con tumores de mal pronóstico. (11)

Las mutaciones en p53 son de las anomalías genéticas más frecuentes, está fuertemente relacionado con el cáncer de laringe y se puede observar también en casos de displasia severa, esta mutación se encuentra en un 39-53% de los casos de carcinoma de cabeza y cuello. La segunda mutación más frecuente se encuentra en la inactivación del NOTCH1, que se presenta en el 10-15% de los carcinomas de cabeza y cuello. La función en la que participa la vía genómica del NOTCH1 se ha relacionado con regular la capacidad celular de autorrenovación y supervivencia durante el ciclo celular, lo que conduce probablemente a una función supresora de tumores. Otra de las mutaciones afectadas se encuentra en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en el cual se ha estudiado el papel que tiene en la carcinogénesis temprana sin lograr resultados concluyentes. Sin embargo, algunos resultados de varios ensayos clínicos han concluido que hasta en el 90% de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello presentan una sobreexpresión del EGFR en estadios avanzados, que condiciona en la mayoría de los casos, una mala supervivencia y resistencia a los tratamientos. Existe una variante mutante del EGFR que se encuentra hasta en el 40% de los casos de los carcinomas de cabeza y cuello, la variante EGFRvIII, que contribuye al crecimiento tumoral y a la resistencia al tratamiento. Este EGFRvIII se observan en células que sobreexpresan EGFR de tipo salvaje, lo que sugiere que estas mutaciones surgen después de una proliferación rápida e intensa inducida por la sobreexpresión de EGFR. (11)

Un factor sumamente importante en la respuesta celular al cáncer, es la infiltración del microambiente tumoral por las células inmunitarias; la ausencia de infiltración de células T puede deberse a un defecto en la activación de las mismas, a una fibrosis tumoral extensa producida por las células tumorales, por vasos sanguíneos desarrollados por el tumor impermeables o simplemente por la ausencia de

quimiocinas en la matriz que atraen a este tipo de células. Se ha demostrado que más del 50% de los carcinomas de laringe y faringe están fuertemente infiltrados por células T CD3+, CD8+ y D57+, y probablemente son tumores potenciales para recibir inmunoterapia. Una mayor infiltración linfocítica en este tipo de carcinoma, predice una respuesta más alta a la quimioterapia neoadyuvante y probablemente a la inmunoterapia. En general podríamos decir que los carcinomas de cabeza y cuello son tumores altamente infiltrados por células T, células T citotóxicas, células CD57+ o células dendríticas y que teóricamente tienen mejor pronóstico que los tumores poco infiltrados por estas células inmunitarias. (9)

Otro factor importante por su posible importancia terapéutica, son los puntos de control inmunológico mediados por el ligando-1 de muerte programada y la proteína-4 asociada a linfocitos T citotóxicos (PD-L1 y CTLA-4 respectivamente) en los tumores. En los carcinomas de faringe o de laringe, el total de las muestras analizadas muestra una tasa de 30% para la expresión de PD-L1 y del 20% para la expresión de CTLA-4, aunque es importante mencionar que los tumores de laringe sean los que probablemente tengan la tasa más baja de CTLA4+ de los carcinomas de cabeza y cuello, por otro lado la expresión de PD-L1 probablemente sea mayor en el carcinoma de laringe, una expresión más alta de PD-L1 se asocia con mejor pronóstico, esta expresión de PD-L1 en las células inmunitarias y no en las tumorales es la que confiere una mejor supervivencia específica en los pacientes con cáncer de laringe. Su relación con el tabaquismo y la expresión de este marcador se ha abordado en múltiples ensayos, sin embargo, solo se ha encontrado que la expresión de PD-L1 no se asocia a tabaquismo ya que solo el 12% de los pacientes que fuman presentan este marcador. Otro punto importante respecto al PD-L1 es la utilidad que puede tener en las biopsias ya que la heterogeneidad intratumoral en este tipo de carcinoma puede variar enormemente dentro del tumor y delimitar su uso cuando se analizan en muestra parciales. (9)

## Histopatología

Existe una variedad amplia de las neoplasias respecto al cáncer de laringe, dentro de los principales encontramos: carcinoma epidermoide, carcinoma verrucoso,

linfoma, carcinoma de glándulas salivales menores, melanoma y sarcoma, siendo el subtipo histológico más importante y más frecuente el carcinoma epidermoide con un total del 95-98% de los casos. (3). En este estudio realizado en la población mexicana se analizaron 173 pacientes con cáncer de laringe, se documentó en el análisis histopatológico que el carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado ocupa más de la mitad de los casos (55%), en segundo lugar con el 28% de los casos el carcinoma epidermoide bien diferenciado. Otros tipos histopatológicos fueron documentados en menor frecuencia como la estirpe linfoepitelial indiferenciado, neuroendocrino indiferenciado, condrosarcoma de bajo grado, linfoma de células B, linfoma de células T y plasmocitoma, conformando el 7% del total de los tumores. (4)

Existe una variedad de lesiones premalignas que afectan a la laringe con el subsecuente desarrollo de carcinoma in situ e invasor, la mayoría de estas lesiones ocurren a nivel de la glotis y de la supraglotis. Las lesiones mucosas anormales durante la revisión endoscópica justifican la toma de biopsia para evaluar el riesgo de transformación maligna, se ha visto que los grados más altos de displasia corresponden a un nivel de transformación maligna más alto. La secuencia de evolución de la enfermedad hacia el carcinoma de laringe partiendo de una lesión premaligna tiene un tiempo de evolución de meses a años, y consigo trae, en la mayoría de los casos, un retraso en el diagnóstico de una lesión premaligna. La incapacidad de identificar y tratar estas lesiones condiciona una disminución en la esperanza de vida, aumento en la mortalidad, aumento en la morbilidad asociada a tratamientos más radicales y disminución de la tasa de preservación de órganos. Los hallazgos de carcinoma in situ o displasia de alto grado deben impulsar a la toma de decisiones a fin de brindar control local seguida de una vigilancia estrecha para evaluar la progresión o recurrencia de la enfermedad. El impacto de las neoplasias malignas de la laringe no es insignificante cuando se analiza la morbilidad en general, la discapacidad física y psicosocial y el subsecuente costo en la atención médica. (12)

Existen aún discrepancias al momento de clasificar a las lesiones premalignas de la laringe, en la tabla 1 se exponen los principales sistemas de clasificación que ayudan a integrar las variantes que existen.

<b>Tabla 1.-Sistemas de clasificación importantes para las lesiones premalignas</b>
<b>Clasificación de la OMS 2005</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperplasia de células escamosas</li> <li>2. Displasia leve</li> <li>3. Displasia moderada</li> <li>4. Displasia severa</li> <li>5. Carcinoma in situ</li> </ol>
<b>Clasificación de las Neoplasias escamosas intraepiteliales (SIN)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. SIN 1</li> <li>2. SIN 2</li> <li>3. SIN 3</li> </ol>
<b>Clasificación de Ljubljana</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperplasia de células escamosas/ hiperplasia simple</li> <li>2. Hiperplasia celular basal/parabasal</li> <li>3. Hiperplasia atípica</li> <li>4. Carcinoma in situ</li> </ol>
<b>Referencia: <i>Management of premalignant lesions of the larynx.</i> Panwar, Arun III, Robert Lindau and Wieland, Aaron. 9, Nebraska, USA : Expert Rev. Anticancer Ther, 2013, Vol. 13.</b>

Se pueden observar lesiones premalignas unilaterales en el 35% de los casos, y en algunas serias se ha documentado que puede existir un compromiso bilateral en el 33% de los pacientes sin compromiso del área aritenoide. La afectación de las cuerdas vocales verdaderas bilaterales y el área interaritenoidea se observa en el 11%. (12)

## Clasificación

La evaluación en la estadificación del tumor se basa en imágenes clínicas prequirúrgicas, aunque existen ligeras variaciones en el protocolo de acuerdo a los diferentes centros donde se tratan estas enfermedades, es común que todos los pacientes acudan a evaluación con una tomografía computada (CT) o imagen por resonancia magnética (IRM) de cabeza y cuello, y por lo menos una tomografía de tórax. El diagnóstico definitivo se obtiene a través de examen histopatológico obtenido a través de un examen endoscópico de la vía aérea digestiva superior que incluya una evaluación clara y precisa de la laringe, faringe y esófago superior. Una vez integrando estos resultados, y de acuerdo al estado funcional del paciente, se clasifican a los pacientes de acuerdo al TNM correspondiente al sitio de origen de la neoplasia en sus subdivisiones de la laringe, supraglotis (Ver tabla 2), glotis y subglotis (Ver Tabla 3), ya analizado y estadificado se toman las decisiones del respecto al tratamiento y pronóstico. (13; 14)

La consulta multidisciplinaria está indicada en todo el proceso de evaluación ya que cualquier modalidad de tratamiento sobrepone un impacto en la calidad de la voz, en el habla y en la deglución. La clasificación actual de la AJCC en su 8° edición para los tumores primarios de laringe está determinada por el número de subsitios afectados, la movilidad de las cuerdas vocales, la extensión extraganglionar, la presencia de metástasis y la invasión al cartílago tiroides y cricoides. (14)

<b>Tabla 2.-Tumor primario (T) de cáncer de laringe supraglótico</b>	
<b>TX</b>	Tumor primario no valorable
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>Supraglotis</b>	
<b>T1</b>	Tumor limitado a un subsitio de la supraglotis con movilidad de las cuerdas vocales normales
<b>T2</b>	Tumor que invade la mucosa de más de un subsitio de la supraglotis o glotis adyacente o de una región fuera de la supraglotis ( mucosa

	de la base de la lengua, valleculea, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe
<b>T3</b>	Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invade a cualquiera de las siguientes: área poscricóidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico y/o corteza interna del cartílago tiroideos
<b>T4</b>	T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor que invade a través de la corteza externa del cartílago tiroideos y/o invade tejidos más allá de la laringe (tráquea, tejidos blandos del cuello, musculatura extrínseca profunda de la lengua, tiroideos, esófago) T4b: Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade estructuras mediastinales
<b>Head and Neck Cancers. National Comprehensive Cancer Network. Massachusetts : NCCN Guidelines, 2022, Vol. 2.</b>	

**Tabla 3.-Tumor primario (T) de cáncer de laringe glótico y subglótico**

<b>Glottis</b>	
<b>T1</b>	Tumor limitado a la cuerda(s) vocal (es) quizás con invasión de la comisura anterior o posterior) con movilidad normal T1a: Tumor limitado a una cuerda vocal T1b: Tumor que invade ambas cuerdas vocales
<b>T2</b>	Tumor que se extiende a la supraglotis y/o a la subglottis, y/o movilidad de las cuerdas vocales deteriorada
<b>T3</b>	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión del espacio paraglótico y/o a la corteza interna del cartílago tiroideos
<b>T4</b>	T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor que invade a través de la corteza externa del cartílago tiroideos y/o invade tejidos más allá de la laringe (tráquea, cartílago cricoides, tejidos blandos del

	<p>cuello, músculos profundos extrínsecos de la lengua, tiroides o esófago)</p> <p>T4b: Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade el espacio prevertebral, envuelve a la arteria carótida o invade estructuras mediastinales</p>
<b>Subglotis</b>	
<b>T1</b>	Tumor limitado a la subglotis
<b>T2</b>	Tumor que se extiende a la(s) cuerda(s) vocales(s) con movilidad normal o deteriorada
<b>T3</b>	Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o a la corteza interna del cartílago tiroides
<b>T4</b>	<p>T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor que invade el cartílago cricoides o el cartílago tiroides y/o invade los tejidos más allá de la laringe (tráquea, tejidos blandos del cuello, músculos extrínsecos de la lengua, tiroides, esófago)</p> <p>T4b: Enfermedad local muy avanzada. Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade el espacio prevertebral, envuelve a la arteria carótida o invade estructuras mediastinales</p>
<b>Head and Neck Cancers. National Comprehensive Cancer Network. Massachusetts : NCCN Guidelines, 2022, Vol. 2.</b>	

### Cuadro clínico

Debido a las funciones naturales del órgano, el cáncer de laringe presenta varios signos y síntomas comunes, que ante la presencia de alguno de ellos se debe tener en cuenta la posible etiología maligna, tales como la disfonía, disnea y la disfagia. Durante la entrevista clínica es necesario un historial detallado y un examen físico que permita establecer los factores de riesgo y la gravedad de los síntomas (5). En un estudio realizado en nuestra población, se determinó que el síntoma inicial en el 81% de los pacientes es la disfonía, seguido por la disfagia, este último íntimamente

relacionado con el origen supraglótico del tumor. El tiempo de inicio de los síntomas y la consulta de atención médica tuvo un tiempo promedio de 17.63 meses (4).

La evaluación clínica de la función pulmonar también es importante porque juega un papel fundamental en la elección del tratamiento, incluso puede dictar parte del éxito de la cirugía preservadora de laringe, al igual que una evaluación motora permite predecir el éxito de una prótesis traqueoesofágica fonatoria. Dentro del examen físico también es importante palpar todas las zonas supraclaviculares en busca de enfermedad ganglionar metastásica. Hay algunos datos que indirectamente dan información acerca de invasión extra laríngea que son poco comunes pero debido a su importancia es necesario identificarlos como la fijación completa del complejo laríngeo, que traduce compromiso prevertebral. La evaluación clínica de la membrana tirohioidea, el cartílago tiroideo y la membrana cricotiroidea, así como los tejidos blandos adyacentes proporcionan información útil. Debido a que el carcinoma de laringe metastatiza frecuentemente a los niveles ganglionares cervicales II, III y IV en el cuello, es imperativa la revisión minuciosa del cuello, igualmente, no se debe pasar por alto la revisión de los ganglios del compartimiento central (ganglio delphiano). Los tumores supraglóticos son los que tienen la tasa más alta de metástasis ganglionares cervicales ocultas y que tienen una relación proporcional con el estadio T: T1 del 20%, T2 del 40%, T3 del 60% y T4 del 80%, por otro lado, las lesiones glóticas tempranas tienen una tasa de metástasis ganglionares ocultas menores al 7%, pero las lesiones avanzadas T4 pueden tener una tasa de hasta el 40%. Y por último, las lesiones subglóticas podrían tener una incidencia de metástasis ocultas y de diseminación extra laríngea significativa pero debido al bajo número de casos, es difícil establecer su papel por lo que aún es materia de discusión. (15)

### Estudios de imagen

Posterior a la historia clínica y a la exploración física, se requiere de una laringoscopia para la evaluación de la laringe y de las superficies mucosas. Una vez realizado el diagnóstico se requiere de estudios de imagen detallados. (5). Existen algunas zonas críticas que deben evaluarse durante la laringoscopia como es la

basa de la lengua, las vallecucas, la epiglotis, pliegues ariepiglóticos, los aritenoides, la región interaritenoidea, las cuerdas vocales verdaderas y falsas y algunos subsitios de la hipofaringe. (15)

Probablemente la herramienta mas útil para el abordaje de estas lesiones es la laringoscopia indirecta, ya sea que se realice con espejo laríngeo o con un endoscopio de fibra óptica flexible, debido a la dificultad de distinguir los procesos malignos de benignos en cuanto apariencia macroscópica, en todos los casos está justificada la toma de biopsia. (16)

La laringoscopia con espejo indirecto es una buena opción que nos permite tener una buena visualización de la laringe y de la base de la lengua, sin embargo, tiene una limitación al evaluar la comisura anterior, incluso haciendo más difícil la evaluación en pacientes con un fuerte reflejo nauseoso. La laringoscopia de fibra óptica flexible combinada con estroboscopia permite un análisis más detallado de algunas zonas específicas y permite también la toma de video y fotografía de cualquier patología. La laringoscopia de fibra óptica flexible permite evaluar también el paso de las cuerdas vocales hacia la subglotis, una permeabilidad asegurada de las vías aéreas puede evitar dificultades a la hora de la intubación. (15)

Es de vital importancia evaluar los movimientos de las cuerdas vocales, así como el movimiento de la articulación cricoaritenoidea, al pedir al paciente que tosa puede ayudar a distinguir la movilidad del aritenoides o la falta de ella. Es fundamental que durante la evaluación clínica se haga la distinción de una verdadera cuerda vocal fija debido a la invasión del espacio paraglótico contra la afectación de la articulación cricoaritenoidea por el tumor, ya que la afección de esta articulación y que condiciones parálisis de los aritenoides, de forma bilateral, se considera una contraindicación para la cirugía preservadora de laringe. (15) La videoestroboscopia es una herramienta con un papel bien establecido para obtener imágenes adecuadas de las cuerdas vocales permitiendo evaluar la vibración de las cuerdas vocales: una luz intermitente sincronizada se dirige hacia las cuerdas vocales a través del endoscopio rígido o flexible, proporcionando de manera efectiva fotografías fijas de las cuerdas vocales en movimiento, al tener sincronizada la luz

estroboscópica con la frecuencia de la vibración de las cuerdas vocales, el examinador percibe el movimiento de las cuerdas vocales (vibración) a un ritmo mucho más lento que la velocidad de movimiento real, este efecto visual es sumamente útil para valorar anomalías estructurales, asimetría vibratoria, vibración disminuida o ausente, anomalías en el cierre glótico y medir el espacio glótico. Se sugiere que la pérdida completa de la vibración indica un carcinoma invasivo. Propiamente el ligamento vocal y la capa intermedia de la lámina propia son responsables de la amplitud de vibración de las cuerdas vocales, a medida que las lesiones se vuelven más infiltrantes la amplitud de la vibración disminuye ya que la libertad del movimiento epitelial está comprometida. Sin embargo, aún existe controversia acerca de estas observaciones, ya que una lesión maligna puede tener una amplitud de vibración y una propagación de ondas mucosas normales si tiene suficiente lamina propia superficial debajo de la lesión que les permita flexionar el epitelio. La estroboscopia tiene una gran capacidad para detectar las anomalías vibratorias de la mucosa, que no son concluyentes de malignidad, pero justifican al médico evaluador ser minucioso en el protocolo por tratarse de lesiones potencialmente malignas. La imagen de alta velocidad (HSI, High-Speed Imaging) es una técnica de imagen laríngea que toma miles de imágenes de las cuerdas vocales por segundo a través de un laringoscopio, esta técnica supera en algunas deficiencias a la estroboscopia, principalmente en la dependencia de un tiempo de fonación de 2 segundos como mínimo y en la vibración periódica, la evidencia actual concluye que no hay diferencia en la precisión diagnóstica entre ambas modalidades. Existen otras modalidades por imagen endoscópicas más novedosas, como la endoscopia de contacto que permite visualizar características celulares in vivo al realizar contacto directo con la superficie de la mucosa y teniendo un lente que permite un aumento de hasta 60 o 150 veces lo normal. En esta técnica se aplica tópicamente azul de metileno, que es captado por los ácidos nucleicos y resalta los núcleos celulares de azul oscuro, debido a la alta tasa mitótica de las neoplasias, estas células malignas se tiñen fuertemente de azul, estas características permiten identificar malignidad y sus márgenes, aunque no sustituye al examen histopatológico por corte congelado, ya que una de sus limitaciones es

que no es capaz de distinguir al carcinoma invasor del carcinoma in situ. La imagen de banda estrecha (Narrow Band Imaging) es otra técnica endoscópica que utiliza filtros de luz de banda estrecha con un sistema secuencial rojo, verde y azul, esta secuencia permite reclutar los capilares y células endoteliales cercanas, y ya que los tumores promueven el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de los que ya existen, se pueden identificar vasos sanguíneos con características atípicas tales como un flujo sanguíneo aberrante con estructuras dilatadas y tortuosas, exceso de ramificaciones y conexiones anómalas. Estos patrones capilares permiten identificar posibles neoplasias y límites tempranos en los tumores. (16)

Una vez realizado el abordaje endoscópico, se necesitan imágenes radiológicas finas que deben complementar al examen físico y no sustituirlo, las técnicas de imagen clásicas incluyen a la tomografía computada (TC), la imagen por resonancia magnética (IRM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (5). Las imágenes pueden ser especialmente útiles para valorar espacios anatómicos que con dificultad se examinan por exploración física o endoscopia, como el espacio preepiglótico, espacio paraglótico, invasión a la comisura anterior e invasión al cartílago tiroideo. Las imágenes también permiten estimar el volumen tumoral y la extensión extralaringea que ayudan a dirigir la planeación quirúrgica y valorar si se enfrenta a una enfermedad resecable o irresecable. (16)

Clásicamente la tomografía ha demostrado tener una superioridad en el cáncer de laringe para identificar la invasión al cartílago tiroideo en comparación con la IRM, sin embargo, con los nuevos equipos y mejoras en la estandarización de interpretación en la IRM han mejorado la precisión diagnóstica de esta modalidad de imagen. (5) La TC se realiza en tiempos de adquisición de imágenes más rápidos, eliminando casi por completo el movimiento y tiene mejor definición para evaluar la anatomía ósea. Las tomografías en busca de lesiones por cáncer de laringe deben realizarse con las ventanas de tejidos blandos y ventana ósea con una alta definición desde el cartílago tiroideo hasta la base del cartílago cricoides. Con la evaluación de la esclerosis, erosión, lisis y diseminación extralaringea la TC tiene una sensibilidad del 91% y un valor predictivo negativo del 95% para la

detección de la invasión del cartílago tiroides. También es importante considerar los signos de adenopatías a través de radiología, un ganglio patológico se considera positivo cuando mide más de 10mm en su diámetro axial más pequeño o que contiene necrosis central, otras características que sugieren invasión maligna son ganglios de forma redondeada con pérdida del hilio graso, heterogéneo y que realza a la administración del contraste. La IRM tiene algunas ventajas sobre la TC, como una mayor definición de los tejidos blandos, teniendo mayor sensibilidad para identificar afectación del ventrículo laríngeo, diseminación transglótica en las imágenes coronales, invasión a la comisura anterior en los cortes sagitales, sin embargo, existe un mayor riesgo de artefacto de movimiento con una calidad de imagen más pobre debido al mayor tiempo de obtención de imágenes. La IRM de laringe puede revelar la invasión al cartílago con hipointensidad en las imágenes en la fase T1, hiperintensidades en las imágenes T2 y realce ávido con gadolinio, lo que traduce una alta probabilidad de invasión al cartílago tiroides. La sensibilidad de la IRM para predecir la invasión del cartílago tiroides es del 89 al 94% con un valor predictivo negativo (VPN) del 94 al 96%. Por otra parte, se ha concluido que la IRM tiene una sensibilidad menor para la detección de adenopatías regionales que la TC con una sensibilidad del 57 al 67%, sin embargo, con la nueva generación de contrastes intravenosos como el Óxido de Hierro Supramagnético Ultrapequeño Recubierto de Dextrano (USPIO) esta diferencia podría acortarse. La exploración por PET ha demostrado su utilidad en la estadificación inicial como en la detección de enfermedad metastásica, aunque no se usa de forma rutinaria, su papel también se ha validado en la planificación de las neoplasias glóticas tempranas y en el seguimiento después del tratamiento. Las imágenes obtenidas a través del PET se basa en la actividad metabólica glucolítica de las células neoplásicas, los radionucleidos o radiofármacos, son absorbidos por los tejidos metabólica y funcionalmente activos. El agente más utilizado es la 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG), esta molécula es absorbida por el metabolismo, y como las tasas metabólicas en los tumores son generalmente altas, se lleva una mayor captación y detección por el PET. La fusión de PET/CT permite una mejor localización de los tumores, aunque esta modalidad tiene limitantes para detectar tumores menores a

4mm por lo que el PET tiene un papel limitado en las lesiones glóticas tempranas en las que la tasa de metástasis es baja. (16)

En un estudio comparativo entre las imágenes obtenidas por PET/CT con 18F-fluorodesoxiglucosa contra imágenes convencionales (TC e IRM) donde se evaluaron 54 pacientes encontraron que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión para la detección ganglionar fue del 100%, 85.7%, 94.6%, 100% y 95.9% para el PET/CT y del 91.4%, 85.7%, 94.1%, 80% y 89.9% para las imágenes convencionales por lo que el rendimiento diagnóstico no fue significativamente diferente. (17)

Las imágenes obtenidas por ultrasonido convencional se utilizó para categorizar a las metástasis ganglionares regionales, también se ha utilizado para evaluar la afectación de la glándula tiroides en los carcinomas laríngeos avanzados. Las modalidades de ultrasonido endoscópico también se han intentado validar para el estudio de esta neoplasia, aun sin resultados concluyentes, promete ser una herramienta que permite evaluar la profundidad del tumor y a la afectación de estructuras adyacentes durante la laringoscopia. (16)

### Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos en el cáncer de laringe son extremadamente raros, ocurren con poca frecuencia y, por lo tanto, son difíciles de diagnosticar, aparentemente tienen una predilección por la localización supraglótica del primario. En una revisión de 59 casos de carcinoma de laringe relacionados con síndromes paraneoplásicos desde 1963, 46 correspondían a carcinoma escamoso y 10 a carcinoma neuroendocrino, 22 de los síndromes paraneoplásicos correspondieron a manifestaciones neuroendocrinas, 21 a padecimientos dermatológicos, 8 de los síndromes relacionados a patología neurológica y el resto a los demás órganos y sistemas. Dentro de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes se encontró a la Acantosis Nigricans, Síndrome de Bazex, pénfigo ampolloso, dermatomiositis, tilosis, pitiriasis rubra, por otra parte, los síndromes paraneoplásicos neuroendocrinos más frecuentes fueron la Secreción Ectópica de la Hormona Antidiurética, Síndrome Carcinoide y la hipercalcemia. (18)

## Tratamiento

Las terapias quirúrgicas han evolucionado ampliamente a medida que se determinaron los orígenes embriológicos y la anatomía en la diseminación tumoral. Los pacientes con tumores en etapas iniciales se han beneficiado de tratamientos menos radicales basados en la conservación de órganos. La radioterapia es otra modalidad de tratamiento utilizada con intención curativa por medio de la organopreservación o como adyuvante de forma posoperatoria. (5)

### Tumores en etapa temprana

A nivel mundial la cirugía microscópica transoral con láser (TLM) se ha convertido en el tratamiento principal para los tumores de origen glótico y supraglótico en etapa temprana (Tis, T1a, T1b, T2). Clásicamente, se ha contrastado con la monoterapia basada en radioterapia encontrando la misma tasa de supervivencia general y con una excelente tasa de control local, aproximadamente entre el 80-100%, claramente es una opción atractiva porque permite mantener sobre la mesa otras opciones terapéuticas para posibles recurrencias futuras. Los márgenes de seguridad adecuados son de 2 mm, sin embargo en los tumores que involucran la comisura anterior obtener estos márgenes adecuados es particularmente complejo. (5)

Las terapias de preservación quirúrgicas se tienen que basar en dos principios:

1. La preservación del cartílago cricoides, ya que si se pierde podría presentar un estrechamiento de la vía respiratoria subglótica y por consiguiente, tendría que realizarse una traqueotomía posterior
2. Se debe preservar el complejo cricoaritenoso. El complejo cricoaritenoso está formado por un solo aritenoso, un cartílago cricoides intacto y el complejo musculo nervioso (nervio laríngeo recurrente) para mantener la función (5)

Los primeros trabajos que detallan a las laringectomías parciales supracricoides datan desde 1959 en Viena, su novedoso enfoque preservador propuso la unión del hueso hioides y el cartílago cricoides, es decir, una "cricohioidopexia" sin necesidad de una traqueotomía permanente pero debido a sus pobres resultados oncológicos

no fue adoptada por la comunidad de cirujanos en ese entonces. Fue hasta 1970 que su técnica fue refinada y se popularizó su uso en Francia. El profesor Henri Laccourve organizó estos procedimientos con terminología dispar como laringectomías parciales supracricoides y organizó sus reconstrucciones como cricohioidopexia (CHP) o cricohioidoepiglotopexia (CHEP). En la laringectomía parcial supraglótica (SPGL) se extrae toda la epiglotis y quedan preservadas las cuerdas vocales. En las laringectomías parciales supracricoides (LPSC) se sacrifican las cuerdas vocales y se realiza la reconstrucción laríngea utilizando los elementos básicos de la unidad cricoaritenoides y una reconstrucción crico-hioides. Para el cierre de esta herida en la CHP se crea una pexia entre el cartílago cricoides y el hueso hioides, por el otro lado, para la reconstrucción con CHEP la porción conservada de la epiglotis se incorpora con la unión cricohioides, esta reconstrucción recrea una vía respiratoria más funcional y natural posible, también permite una mejor deglución. Hay casos seleccionados en donde puede researse el arco anterior del cricoides teniendo como reconstrucción una traqueocricohioidoepiglotopexia (TCHEP). Cualquiera de estas reconstrucciones (CHEP/CHP) cumple con los objetivos de la conservación laríngea, restaurar la fonación lo más fisiológica posible, deglución adecuada y evitar una traqueotomía, esto se logra a partir de la conservación de la unidad cricoaritenoides como la unidad fundamental de la función laríngea, esto gracias a la inserción de los músculos cricoaritenoides posterior y lateral, que se encargan de la aducción y abducción neoglótica en el posoperatorio. El ligamento vocal y el músculo tiroaritenoides refinan el habla, pero la fuerza que impulsa el movimiento para la función fonatoria es un complejo cricoaritenoides móvil y sensitivo, que para su función debe respetarse las ramas del nervio laríngeos superior y el nervio laríngeos recurrente. (19)

La reconstrucción con CHEP está indicada principalmente en tumores glóticos seleccionados reseando ambas cuerdas vocales verdaderas, ambos espacios paraglóticos, el tercio inferior de la epiglotis y el espacio preepiglótico y cuando está indicado, un aritenoides, comparándola con la laringectomía parcial vertical ofrece una resección más completa del espacio paraglótico y de la comisura anterior. (19)

Las indicaciones para una laringectomía supracricoidea con CHP son para tumores transglóticos o supraglóticos T2 no candidatos a laringectomía supraglótica por invasión del piso del ventrículo, extensión glótica o alteración de la cuerda vocal verdadera, también sirve para tumores transglóticos y supraglóticos T3 por fijación de la cuerda vocal verdadera y/o invasión del espacio preepiglótico, así como para tumores transglóticos y supraglóticos T4 por invasión limitada al ala tiroidea sin extensión al pericondrio tiroideo externo y por último, tumores glóticos seleccionados T3 con invasión a la comisura anterior y al espacio preepiglótico. Las contraindicaciones para llevar a cabo una cirugía conservadora preservadora de órgano están determinadas por características tumorales o propios del paciente. Los tumores que se extienden a través de la subglotis tienen compromiso del complejo cricoaritenoides fijo, compromiso de la comisura posterior o tienen compromiso completo del cartílago y esto no los hace candidatos a cirugía preservadora de laringe. Por otra parte, un paciente con enfermedad pulmonar severa, múltiples comorbilidades o alto riesgo de aspiración, son pacientes que no se deben considerar para el procedimiento quirúrgico conservador. (20)

En un estudio europeo reciente se analizaron los resultados oncológicos y funcionales de 35 pacientes sometidos a laringectomía supracricoidea, 16 se reconstruyeron con CHEP y 19 con CHP, la supervivencia global y libre de enfermedad fue del 83 y 76.3% con un periodo de decanulación de 32.4 días en promedio, también todos los pacientes pudieron deglutir y alimentarse por vía oral sin necesidad de sondas. Con estos resultados, se asegura que las laringectomías parciales supracricoideas son seguras en términos oncológicos y con excelentes resultados funcionales. (21)

Los procedimientos quirúrgicos como la laringectomía supracricoidea siguen los mismos principios que su contraparte endoscópica en cuanto a la preservación del cartílago cricoides, así como la unidad cricoaritenoides. Con los recientes avances de estas técnicas endoscópicas, los procedimientos abiertos se han limitado cada vez más, pero aún son útiles en ciertos escenarios clínicos, uno de ellos, es el escenario de una enfermedad recurrente después de una resección endoscópica o

que el paciente rechace la radioterapia (RT). Los resultados en cuanto a supervivencia general (SG) y a control local son similares a la RT. (5)

En cuanto a los resultados funcionales, la calidad de la voz es similar entre los pacientes que se someten a radioterapia (RT) o a cirugía preservadora de laringe en etapas tempranas. Respecto a los resultados en la cirugía TLM los resultados funcionales en la fonación son similares a los se sometieron a RT. Aunque la laringectomía parcial abierta y la RT son terapias bien aceptadas en la comunidad internacional, los procedimientos como la cirugía TLM han ganado una gran aceptación, a tal grado que la han propuesto como el nuevo estándar en la calidad de atención del carcinoma de laringe en estadio temprano. (5)

La RT definitiva es un tratamiento aceptable para el cáncer de laringe supraglótico en etapa temprana (T1-T2N0). Aunque la evidencia prospectiva es escasa, al momento de comparar la RT y la cirugía en sus modalidades conservadoras, la evidencia se torna más sólida debido a los múltiples estudios retrospectivos que aclaran el papel de RT y de la cirugía en las etapas tempranas. Estos estudios permiten identificar características en los pacientes que los harían mejor respondedores a la RT o a la cirugía. Los pacientes con una lesión primaria confinada, tumores T1, T2 y algunos T3 seleccionados con afección del espacio preepiglótico sin fijación cordal, buen estado funcional y nutricional pueden ser los mejores candidatos a RT. La tasa de control local después de la RT definitiva en promedio es del 73 al 100% para los tumores T1 y del 60% y 89% para los tumores del T2. En el cáncer de laringe supraglótico confinado, además de tratar el primario macroscópico, se debe tratar al mismo tiempo los ganglios electivos en el cuello bilateral desde los niveles II al IV. Las modalidades más recientes de RT como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la terapia con arco volumétrico (VMAT) se han vuelto más utilizadas que sus contrapartes tradicionales por presentar una tasa menor de efectos secundarios. La dosis estándar de RT hacia el primario supraglótico es de 70 Gray (Gy) en fracciones de 2Gy por día, hacia el cuello bilateral, los niveles II al IV, requieren una dosis más baja, clásicamente se han establecido 50Gy para el tratamiento de una enfermedad metastásica oculta.

Los tumores de la comisura anterior clásicamente se han tratado con radioterapia (RT), sin embargo, los tumores T1b son lo que tienen los peores resultados después de la RT. Respecto al cáncer de laringe glótico en etapa inicial, al igual que su contraparte supraglótica, se puede tratar de manera efectiva con cirugía o RT como modalidad única. Debido al antecedente de la diseminación ganglionar de los tumores primarios glóticos, el cáncer de laringe glótico temprano debe centrarse en el tumor primario macroscópico mientras se mantiene al margen la radiación hacia los ganglios linfáticos adyacentes. La invasión a la comisura anterior es un subsitio que cuando está involucrado tiende a tener un mayor porcentaje de recurrencia local después de la RT definitiva por lo que es necesario prestar una mayor atención a la cobertura durante el tratamiento. (5)

También hay papel en la cirugía preservadora de órganos en el escenario recurrente de una enfermedad que fue sometida a quimiorradiación o radiación definitiva, en un meta análisis publicado en 2016 se analizaron los datos de 291 pacientes que fueron sometidos a laringectomía supracricoidea con CHEO o CHP, encontrando que la supervivencia global a 5 años fue del 80.2% y la supervivencia libre de enfermedad fue del 89.5% con un tiempo de decanulación de 35.6 días en promedio y un retiro de sonda nasogástrica o sonda de gastrostomía percutánea en 28.3 días. (22)

En resumen, pedimos concluir que el cáncer de laringe supraglótico en etapa temprana implica el tratamiento del tumor primario macroscópico y la cobertura electiva de los ganglios linfáticos en los niveles II al IV de forma bilateral en caso de tumor primario supraglótico, teniendo un papel más reservado en tumores glóticos.

#### Tumores localmente avanzados

El tratamiento del cáncer de laringe localmente avanzado requiere un equipo multidisciplinario ya que por la importancia del órgano y por la morbilidad de una laringectomía total desencadena múltiples defectos en la integridad del paciente. (5)

Hasta la década de 1990, la laringectomía total había sido históricamente, el principal tratamiento para el cáncer de laringe localmente avanzado. Uno de los artículos históricos que cambió este paradigma fue el estudio del Departamento de Asuntos de Veteranos, el estudio de diseño prospectivo aleatorizado a pacientes con cáncer de laringe avanzado (Etapa III o IV) que no habían recibido tratamiento previo comparando a los pacientes que se les dio quimioterapia de inducción seguida de radioterapia definitiva versus pacientes sometidos a laringectomía total convencional y radiación posoperatoria: se incluyeron un total de 332 pacientes que al azar recibieron 3 ciclos de quimioterapia (QT) con cisplatino y fluoracilo y radioterapia radical y en otro grupo cirugía y radioterapia adyuvante. En el primer grupo los pacientes recibieron dos ciclos de QT y se evaluaba su respuesta a los 2 meses y si presentaban respuesta clínica se les otorgaba un tercer ciclo de QT seguido de RT radical a 66-76Gy. Los no respondedores se sometieron a laringectomía de rescate. La respuesta clínica completa a los 2 meses fue del 31% de los pacientes y la respuesta clínica parcial se presentó en el 54%. La supervivencia estimada a los 2 años fue del 68% para ambos grupos de tratamiento. Donde se encontraron diferencias significativas entre ambos brazos fue en el patrón de recurrencia, ya que las recurrencias locales se presentaron más en el grupo de quimioterapia, pero con un menor porcentaje de metástasis a distancia. Del total de los pacientes que recibieron QT, 59 (36%) de ellos ameritaron laringectomía de rescate. La tasa de preservación laríngea fue del 64% de los pacientes en general. La conclusión de este estudio señaló que la terapia de inducción con radioterapia radical es una estrategia de preservación de órgano factible en un alto porcentaje.

(23)

Otro de los estudios más importantes que respaldan la preservación no quirúrgica de la laringe en estadios avanzados fue el estudio GORTEC-2000 que evaluaba la eficacia de la terapia de inducción con cisplatino, 5-fluoracilo con o sin docetaxel. Se analizaron 213 pacientes que fueron aleatorizados en recibir quimioterapia de inducción con el duplete clásico o agregándose docetaxel, los pacientes que lograron respuesta clínica se les otorgó radioterapia con fines radicales. En un seguimiento de 105 meses la tasa de preservación de laríngea a 5 y 10 años fue

del 74% y del 70.4% con la triple terapia farmacológica, comparado con el 58.1% y del 46.5% del duplete, no encontraron diferencias significativas en cuenta a sobrevida global, periodo libre de recurrencia y control locorregional. (24) El RTOG 91-11 comparo la supervivencia libre de laringectomía en pacientes con cáncer de laringe etapa clínica III o IV, que fueron aleatorizados en recibir quimioterapia de inducción con cisplatino/fluoracilo seguido de RT, cisplatino con RT o RT como monoterapia. Se incluyeron 520 pacientes, ambas modalidades con QT tuvieron una tasa más alta de conservación laríngea en comparación con la RT individual, no hubo diferencia en la supervivencia global. Los resultados a 10 años demostraron que la QT de inducción seguida de RT y cisplatino con RT tienen una eficacia similar en cuanto a la tasa de conservación laríngea. (25)

El tratamiento de los neoplasias más avanzados (T3, T4 Y N+) requiere normalmente quimiorradiación simultánea. (5) La terapia posoperatoria multimodal, es decir, la quimiorradiación adyuvante después del tratamiento quirúrgico ha demostrado un aumento en la sobrevida global y en la sobrevida específica de la enfermedad cuando existe enfermedad residual en los márgenes de resección y extensión ganglionar extracapsular, estos resultados fueron identificados en un análisis combinado de 2 estudios donde evaluaron los factores de riesgo clínicos y patológicos, siendo los principales factores de riesgo para recurrencia los márgenes positivos y la extensión extra nodal donde se observó un beneficio franco de la terapia adyuvante con RT y cisplatino. (26)

La RT posoperatoria está indicada cuando se ha demostrado la presencia de invasión perineural, invasión linfovascular, márgenes menores a 1 mm, invasión al cartílago tiroides, extensión subglótica de 1 cm, extensión a tejidos blandos, T4 con invasión ósea y múltiples adenopatías cervicales. El lecho posoperatorio y las zonas de alto riesgo de recidiva reciben una dosis total de 60 a 66Gy en 2Gy por fracción para márgenes negativos o enfermedad residual microscópica, cuando existe enfermedad residual macroscópica se escala hasta una dosis de 70Gy. (5)

El papel de la quimioterapia para el carcinoma de laringe localmente avanzado se ha confirmado en múltiple ensayo clínicos y meta análisis. En este meta análisis que

incluida carcinomas de cabeza y cuello, se analizaron 87 artículos con un total de 16,485 pacientes donde se comparó el tratamiento locorregional con el tratamiento locorregional más quimioterapia concluyendo con un beneficio absoluto de 4.5% en la supervivencia general, teniendo un beneficio más pronunciado en la quimiorradiación concomitante que en la QT de inducción. (27)

De manera global podríamos decir que la quimioterapia tiene un papel fundamental también en el manejo del carcinoma de laringe localmente avanzado, aunque la terapia de inducción es factible en diversos escenarios clínicos, aunque hay debate acerca de su superioridad versus el tratamiento concomitante tradicional. (5)

Algunos pacientes presentan fracaso frente a las técnicas no quirúrgicas de preservación de órgano, en ellos, el papel de la cirugía de rescate es la única opción remanente con intento curativo, siendo la laringectomía total la modalidad más utilizada, debido a la resistencia de este tipo de tumores progresivos al manejo médico, los resultados oncológicos se ven más afectados. (25)

#### Manejo del cuello

Para el manejo del cuello, es decir de la enfermedad ganglionar oculta o confirmada por imagen y/o patología, se debe valorar en primera instancia el origen del primario. Los pacientes que desarrollen enfermedad N1 requiere manejo quirúrgico con una disección radical de cuello o tratamiento médico con quimiorradioterapia según sea pertinente. Los pacientes que tiene ganglios linfáticos negativos, es decir cN0, se benefician claramente de la disección electiva con fines de estadificación y pronóstico bajo ciertas condiciones. Para el cáncer supraglótico, el tratamiento electivo del cuello se debe realizar en caso de un tumor T2 o mayor, por el contrario, en tumores de origen glótico el riesgo de metástasis ocultas no sobrepasa el 20% hasta que el tumor se encuentra en un T3 o mayor. Hay que tener en cuenta también que los tumores supraglóticos tiene una rica red linfática con distribución bilateral, es decir, tiene un drenaje hacia ambos lados del cuello, a diferencia de los tumores glóticos y subglóticos que tienden a drenar hacia un solo lado del cuello. (5)

#### Enfermedad metastásica

El tratamiento primario en el contexto de la enfermedad metastásica se basa en la terapia sistémica citotóxica, actualmente la terapia combinada basada en cisplatino con un taxano o con 5-Fluoracilo es el estándar actual. (5)

Respecto a la terapia dirigida, el uso del Cetuximab, ofrece resultados alentadores en la enfermedad refractaria, el estudio EXTREME que evalúa el uso del Cetuximab, anticuerpo monoclonal anti EGFR en combinación con QT incluyó 220 pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente para recibir cisplatino o carboplatino, el segundo brazo recibió los mismo fármacos agregándose Cetuximab, al agregar este anticuerpo monoclonal se prolongó la supervivencia general en un promedio de 3.3 a 5.6 meses y aumento la tasa de respuesta clínica del 20% al 36% con un perfil más alto de toxicidad. En conclusión, a pesar de ofrecer un grado más alto de toxicidad que los esquemas tradicionales, la adición del Cetuximab debe considerarse como un nuevo estándar en el contexto de la enfermedad metastásica o recurrente de primera línea. (28) El ensayo E1305 es un estudio fase 3 aleatorizado que critica los resultados de agregar bevacizumab, anticuerpo monoclonal contra el Factor de crecimiento endotelial vascular a la QT basada en platino en enfermedad recurrente o metastásica para el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Se revisaron los resultados de 403 pacientes que fueron asignados a dos brazos, aquellos que recibieron un doblete de QT basada en platino y aquellos con QT también basada en platino agregándose Bevacizumab. Las tasas de supervivencia global a 2, 3 y 4 años fueron del 25.2%, 16.4% y 11.8% para el grupo con bevacizumab versus 18.1%, 10% y 6.4% en el grupo de quimioterapia con un promedio de supervivencia global de 14.2 meses con bevacizumab contra 11.1 meses con la terapia clásica, estadísticamente estos resultados no fueron significativos. La tasa de respuesta global fue del 35.5% con bevacizumab contra el 24.5% en el grupo de QT, también la tasa general de toxicidad fue más alta en el grupo con terapia blanco. Este estudio concluye que al agregar bevacizumab no mejora la supervivencia global, pero mejora el periodo libre de progresión y la tasa de respuesta clínica a expensas de una toxicidad mayor. (29)

Aunque la información acerca de los resultados de la inmunoterapia se encuentra muy tempranos, se espera que los anticuerpos monoclonales contra PD-1 y contra PD-L1 demuestren grandes resultados en el contexto de la enfermedad metastásica. Si bien, sus resultados ya se han validado en melanoma, cáncer de pulmón células no pequeñas y algunos otros tipos de neoplasias malignas, su papel en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello aun es limitado. (5) El estudio Checkmate 141 reporta los resultados en cuanto a eficacia y toxicidad del nivolumab en tumores con expresión PD-L1 en pacientes con carcinoma escamoso recurrente o metastásico refractario a platino en cabeza y cuello. Después de un seguimiento de 24 meses el nivolumab mejoro la supervivencia global, incrementando hasta tres veces más la sobrevida global estimada a los 24 meses independientemente del estado de PD-L1 y VPH. (30)

Hablando de enfermedad oligometastásica, especialmente, la actividad pulmonar, se debe optar por el control local de la metástasis ya que ha demostrado resultados sólidos respecto a la supervivencia global a 5 años. (5)

## Antecedentes específicos

Clásicamente se han descrito en guías y consensos internacionales (14) factores pronósticos que influyen en el periodo libre de enfermedad tales como el margen quirúrgico positivo, los márgenes quirúrgicos cercanos, enfermedad ganglionar N2-N3, invasión perineural, invasión vascular, invasión linfática y extensión subglótica. Estos factores al estar presentes conducen a que el paciente debe recibir tratamiento adyuvante, sin embargo, el papel que juega la invasión tumoral a la comisura anterior y al espacio paraglótico como factor pronóstico adverso no está bien establecido y no es mencionado en estas guías, pero si es considerado por algunos centros hospitalarios como características adversas que se asocian a un periodo libre de enfermedad más corto.

El espacio preepiglótico es un espacio potencial delante de la epiglotis y está delimitado por el ligamento hioepiglótico (superior), la membrana tirohioidea y la lámina del cartílago tiroideos (anterior) y el ligamento tiroepiglótico (inferior), dando así su característica forma de herradura con su extensión más lateral, está compuesto por tejido conectivo adiposo y no tiene tejido linfático. El espacio paraglótico es también un espacio potencial delimitado lateralmente por el cartílago tiroideos y la membrana cricotiroidea, la membrana cuadrangular y el cono elástico medialmente y el seno piriforme posteriormente. Este espacio también contiene tejido adiposo y la rama interna del nervio laríngeo superior. La diseminación tumoral dentro de la laringe está limitada por los ligamentos, membranas de tejido conectivo y por los cartílagos laríngeos, al contrario, esta facilitada por los espacios laríngeos de tejidos blandos y por los músculos adyacentes. Las barreras particularmente efectivas son la capa elástica submucosa, el cono elástico, la membrana cuadrangular, el tejido conectivo ventricular, el ligamento hioepiglótico y el ligamento glosopiglótico, al igual que el ligamento vocal. Sin embargo, a pesar que los cartílagos laríngeos tienen cierta resistencia a la invasión tumoral, existen áreas de debilidad en el pericondrio laríngeo que lo hacen susceptible a la invasión tumoral, es en estas zonas, donde los haces de colágeno se insertan a través del

pericondrio en los puntos de unión muscular creando así una interrupción natural del pericondrio, aquí ocurre principalmente la invasión tumoral. La comisura anterior es un área conocida que tiene debilidad contra la invasión tumoral ya que presenta interrupciones en su pericondrio y tiene barreas ineficaces por debajo del ligamento de Broyles. En el propio ligamento de Broyles se insertan las fibras del musculo vocalis, en ese punto de inserción, el cartílago tiroides esta desprovisto de pericondrio interno. (2)

El papel que tiene la invasión a la comisura anterior ha tenido resultados inconclusos en algunas series, si bien, algunas series de casos documentan una tasa de control oncológico mucho menor cuando esta comprometida la comisura, algunos meta análisis concluyen que no hay diferencia clínica significativa. En este meta análisis que incluyo 16 estudios con un total de 4,341 pacientes evaluaron la diferencia en la tasa de control local a 5 años en tumores glóticos T1 con invasión a la comisura anterior o sin ella. Encontraron que la diferencia en la tasa de control local es del 12%, por lo que concluyen que la invasión a la comisura anterior es un factor pronostico en la tasa de recurrencia. (31)

Otro meta análisis que evalúa el papel del involucro de la comisura anterior en pacientes tratados con cirugía (TLM) por cáncer glótico (Tis-T2) analizo 20 artículos con más de 2600 pacientes en el que se compara la tasa de recurrencia local, tasa de conservación laríngea y sobrevida global a 5 años. Demostraron que la afectación de la comisura anterior se asocia con una tasa de recurrencia local más alta (24.5 vs 10.5%), con una tasa de preservacion laringe menor (93.8% vs 97.6%) pero sin impacto en la sobrevida global a 5 años ( 83.3% vs 85.8%) (32)

Debido a que los carcinomas glóticos tempranos se pueden tratar con RT y cirugía en cualquiera de sus modalidades, existen estudios que también evalúan los resultados oncológicos de pacientes sometidos a laringectomía parcial supracricoidea con invasión de la comisura anterior. En un estudio multiinstitucional del 2017 se evaluaron 53 pacientes en un periodo promedio de seguimiento de 124 meses en promedio. La tasa de supervivencia global fue del 93.7%, la de supervivencia especifica fue del 95.6% y la tasa de periodo libre de la enfermedad

fue del 87.7%. El tiempo de decanulación y restauración de la vía oral fue a los 15 y 18 días por lo que concluyen que la laringectomía subtotal supracricoidea con CHEP aun con invasión de la comisura anterior es una herramienta eficaz para la preservación laríngea. (33) Esto es corroborado también por otras series como la realizada por B. Pescetto donde el análisis de 53 pacientes sometidos a laringectomía parcial supracricoidea con invasión de la comisura anterior concluyó que la tasa de supervivencia global fue del 86%, la tasa de supervivencia específica del 95% y la tasa libre de recurrencia del 80%, todas medidas a 5 años, también reporta la recurrencia local que se presentó en el 9% del total de los casos (5 pacientes), estos autores concluyen que la modalidad quirúrgica tradicional puede ofrecer tasas iguales e incluso superiores de control oncológico para el tratamiento del cáncer de laringe con invasión de la comisura anterior. (34)

Otra de las modalidades menos conocidas es el papel de la RT y la invasión de la comisura anterior, existe poca evidencia de esta relación, en el estudio japonés de Yosuke Kitani donde análisis de forma retrospectiva a 130 pacientes tratados con RT definitiva o quimiorradiación concomitante para cáncer de laringe glótico temprano T1-T2, el análisis univariado demostró que una etapa T más alta, compromiso de la comisura anterior y el consumo de alcohol se asocian con una tasa de control más baja, mientras que el análisis multivariado concluye que la invasión a la comisura anterior es un factor pronóstico estadísticamente significativo para el control local de la enfermedad con una tasa de control local de 91% en ausencia de invasión de la comisura anterior contra el 51% en aquellos que si la presentan. (35)

Debido a que la cirugía TLM se ha vuelto cada vez una técnica más popular y aceptada por sus resultados oncológicos y funcionales, la mayoría de la evidencia clínica apunta a estos escenarios, en uno de los ensayos clínicos con un total de 296 pacientes determinó que los pacientes con cáncer de laringe glótico temprano tratados con esta modalidad endoscópica con o sin invasión de la comisura anterior tenían una variabilidad amplia en cuanto los resultados oncológicos esperados. De los 296 casos, 61 tenían invasión de la comisura anterior mientras que 235 no la

tenían. La tasa de recurrencia local fue del 29.51% en el grupo con invasión de la comisura anterior contra el 18.3% en el grupo sin invasión a la comisura anterior con una diferencia estadísticamente significativa. En el análisis por subgrupos, el estadio T del tumor primario, la población T2 con invasión de la comisura anterior desarrollaron recurrencia local en el 34.8% de los casos contra la subpoblación T2 sin invasión de la comisura anterior, que solo presentó recurrencia en el 10.26% de los casos, mientras que la tasa de conservación laríngea no tuvo diferencia significativas con una 95.8% contra 93.26%, del mismo modo la supervivencia global tampoco resultó con cambios importantes con un 90.16% contra el 86.38% con o sin invasión de la comisura anterior respectivamente. (36)

Un estudio prospectivo aleatorizado en 2021 revisa los resultados de pacientes tratados con cirugía (TLM) en 40 pacientes con carcinoma glótico T1b e invasión a la comisura anterior, ellos documentaron que en esta modalidad de tratamiento con estas características patológicas la supervivencia específica de la enfermedad a 5 años fue del 91.66% con un 32.5% de recidivas locales, siendo así, la tasa de preservación laríngea del 80%, concluyendo que la invasión de la comisura anterior no influye en la preservación del órgano, en las recurrencias locales ni en la supervivencia específica, por lo que consideran que esta modalidad de cirugía endoscópica es segura y eficaz. (37)

Con los resultados obtenidos en la cirugía (TLM) y en la cirugía clásica abierta, existen estudios que comparan el valor de estas técnicas en cáncer de laringe de origen glótico en etapa temprana con invasión a la comisura anterior, en uno de los estudios con seguimiento más largo (10 años) se revisaron 77 pacientes con carcinoma escamoso T1a, T1b y T2, presentaron una tasa de recurrencia local fue del 20.4% (10 de 49) en el grupo de cirugía TLM y del 10.7% (3 de 28) para la cirugía abierta. En el grupo sometido a cirugía TLM, los carcinomas glóticos con invasión a la comisura anterior tuvieron una tasa más alta de recurrencia local con un 31% en comparación con aquellos que no tenían invasión en ese subsitio (7.1%), en cuanto al grupo de cirugía abierta no se encontró una diferencia significativa y en cuanto a la supervivencia general fue equitativa en ambos grupos sin diferencias

significativas por lo que concluyen que la cirugía TLM y abierta en caso de que no exista invasión a la comisura anterior tienen el mismo valor pronóstico, a diferencia en cuanto exista involucro de la comisura anterior la cirugía abierta se asocia con tasas de recurrencia más baja. (38) Otro estudio retrospectivo que compara estas modalidades quirúrgicas fue el estudio alemán publicado en 2008 en el cual analizaron los resultados de 119 pacientes con cáncer laríngeo glótico que tenían o no invasión a la comisura anterior reportando que la tasa de recurrencia local tras la cirugía abierta o tradicional fue del 12% comparado con el 16% en la cirugía endoscópica transoral, por otra lado, la tasa de control local de la enfermedad a 3 y 5 años fue del 86% en cirugía abierta tradicional versus 88 y 70% respectivamente en la modalidad endoscópica, en el análisis de estos resultados se concluye que al estar afectada la comisura anterior se tiene un riesgo mayor de recurrencia local pero puede ser tratado de ambas formas con resultados oncológicos casi similares. (39)

Como se mencionó antes, los espacios glóticos también son lugares anatómicos que son propensos a la invasión tumoral y que pueden representar un factor de riesgo que comprometan los resultados oncológicos esperados. En el estudio de H Chijiwa y colaboradores, señalaron que existe una relación entre la invasión del espacio paraglótico y la presencia de metástasis cervicales, de forma retrospectiva evaluaron 45 pacientes, en su mayoría hombres, que fueron sometidos a laringectomía total, encontraron que 8 (33%) de 24 pacientes con invasión al espacio paraglótico desarrollaron metástasis cervicales, de los 21 pacientes restantes que no tenían invasión al espacio paraglótico 1 de ellos (5%) desarrollo metástasis. De los 36 pacientes que no tuvieron metástasis en ambos grupos, 6 de ellos (38%) presentaron recurrencia en el cuello de los 16 pacientes que tenían invasión al espacio paraglótico contra 1 (5%) de los 20 pacientes sin invasión paraglótica, ellos concluyen que la invasión al espacio paraglótico se asocia con una tasa mayor de recurrencia cervical ganglionar. (40) Por otro lado, el estudio de Young-Hoon Joo, también reporta esta relación de invasión paraglótica y la diseminación ganglionar regional pero en el ámbito de la cirugía preservadora de órgano. Se incluyeron 98 pacientes con cáncer glótico en etapa temprana

encontrando que 59 pacientes (60.2%) tenían invasión del espacio paraglótico y que 15 de estos 59 pacientes (25.4%) con invasión al espacio paraglótico desarrollaron metástasis, a diferencia de 3 pacientes de los 39 sin invasión al espacio paraglótico que desarrollaron también metástasis. Además de estos resultados, determinaron que la tasa de supervivencia específica a 5 años es del 84% en ausencia de tumor en el espacio paraglótico versus 64% cuando si presentaban extensión tumoral en este espacio, por lo que sus conclusiones fueron que la invasión al espacio paraglótico está relacionada directamente con las metástasis ganglionares regionales en el ámbito de la cirugía conservadora de laringe. (41)

En una serie de 80 casos se evaluó el papel pronóstico de la invasión del espacio paraglótico previamente evaluado por TAC en pacientes con cáncer de laringe glótico T2 tratados con RT definitiva, se les dio un seguimiento promedio de 7.1 años, los autores reportaron una tasa de control local del 78% con una tasa de preservación de órgano del 80%, ambos a 5 años, la tasa de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica fue del 71% y 90% respectivamente: el análisis multivariado, que incluía movilidad cordal, invasión al espacio paraglótico, invasión supraglótica y extensión subglótica solo demostró que la extensión subglótica influía en los resultados oncológicos. por lo que concluyen, que la invasión del espacio paraglótico no se asocia con una peor desenlace cuando se trata la neoplasia con RT definitiva, y que solo demuestre un volumen tumoral mayor en la piza de patología. (42)

## Planteamiento del problema

La cirugía conservadora de laringe se ha consolidado como un tratamiento eficaz para el control de esta enfermedad, sin embargo, no existe evidencia clara que concluya el impacto de la cirugía preservadora de órgano en etapas avanzadas del cáncer de laringe.

## Pregunta científica

Surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Los tumores glóticos localmente avanzados T3 con invasión al espacio paraglotico y/o invasión a la comisura anterior tienen un periodo libre de enfermedad mas corto cuando son sometidos a cirugía conservadora de laringe?

## Justificación

Los carcinomas de cabeza y cuello son de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial, de estas, el cáncer de laringe ocupa un lugar especial debido a la complejidad de la zona anatómica y de las múltiples opciones de tratamiento curativo.

En la evolución histórica del tratamiento de laringe se ha establecido el papel sólido que tiene la quimiorradiación como tratamiento preservador de la laringe, al igual que las modalidades quirúrgicas como la laringectomía parcial y más recientemente, el papel de la cirugía endoscópica transoral.

En las guías internacionales más aceptadas se han descrito factores histológicos adversos en la cirugía conservadora de laringe que condicionan un periodo libre de enfermedad más corto, como el margen quirúrgico positivo, márgenes quirúrgicos cercanos, enfermedad ganglionar N2-N3, invasión perineural, invasión vascular, invasión linfática y extensión subglótica. Sin embargo se ha descrito que los pacientes con carcinomas de laringe localmente avanzados pueden ser susceptibles a tratamiento quirúrgico preservador del órgano pero la evidencia actual no es concluyente en proporcionar información acerca de cuál podría ser el subgrupo más beneficiado con este tratamiento. La evidencia es escasa y heterogénea en los grupos de estudio y en los resultados en la modalidad de cirugía abierta (modalidad conservadora), que es la modalidad de tratamiento quirúrgico que se realiza en esta unidad, en nuestro medio la cirugía endoscópica aún no está disponible, por lo que la mayoría de las terapias de preservación en etapa temprana y en etapa avanzada van encaminadas a la laringectomía parcial supracricoidea.

Por lo anterior decidimos realizar este estudio a fin de demostrar que la cirugía preservadora en escenarios localmente avanzados es segura y eficaz. En el país y probablemente en el resto de Latinoamérica aún no hay algún tipo de estudio similar que ayude a esclarecer esta controversia.

## Hipótesis

H0 (nula): El período libre de la enfermedad será igual o similar en aquellos pacientes sometidos a cirugía conservadora de la laringe

H1 (verdadera): El período libre de la enfermedad será más corto en aquellos pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe

## Objetivos

### Objetivo general

Identificar el periodo libre de enfermedad en pacientes con invasión a la comisura anterior y al espacio paraglotico en pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe en el Hospital De Oncología Del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### Objetivos específicos

1. Identificar el periodo libre de enfermedad en pacientes con invasión al espacio paraglotico sometidos a cirugía conservadora de laringe evaluado a los 12, 36 y 60 meses
2. Identificar la tasa de recurrencia local, regional y sistémica en pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe evaluado a los 12, 36 y 60 meses
3. Identificar los resultados funcionales en pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe evaluado a los 12, 36 y 60 meses

## Material y métodos

### Diseño del proyecto

#### Tipo de estudio

- Observacional
- Descriptivo
- Longitudinal
- Unicentrico

#### Ubicación espacio temporal

Este estudio se realizará en el departamento de Tumores de cabeza y cuello, de la división de Cirugía en el hospital de Oncología del Centro médico Nacional Siglo XXI, en el tiempo comprendido entre Marzo 2007 a Junio 2018 en pacientes con diagnóstico de cáncer laríngeo intervenidos en dicha unidad.

#### Universo de trabajo

Se someterá a estudio las piezas quirúrgicas de pacientes intervenidos por el Servicio de Tumores de cabeza y cuello con diagnóstico de Cáncer de laringe. Los pacientes serán seleccionados con base a los criterios siguientes: todos los pacientes programados de forma electiva o urgente para laringectomía subtotal horizontal con cricohioidopiglotopexia o cricohioidopexia.

Ya corroborado el diagnóstico de malignidad, estadificado la enfermedad, identificado el procedimiento quirúrgico y evaluado el reporte histopatológico, se evaluarán a todos los pacientes sometidos a cirugía conservadora y su periodo libre de enfermedad a los 12, 36 y 60 meses, posteriormente se identificarán a todos los pacientes con invasión a la comisura anterior y al espacio paraglotico que durante el seguimiento oncológico desarrollen recurrencia local y regional de la enfermedad documentada a través de tomografía axial computada, estudio ultrasonográfico del cuello y endoscopia de la vía aérea digestiva superior.

Los resultados se analizarán mediante estadística analítica y descriptiva.

- Población fuente
  - Todos los pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe programada o urgente, en cualquiera de sus modalidades conservadoras de la función con el diagnóstico de cáncer de laringe entre marzo 2007 a Junio 2018 en el Hospital de Oncología del Centro médico Nacional Siglo XXI

#### Criterios de selección

1. Criterios de inclusión
  - a. Ambos géneros
  - b. Edad entre 18 y 85 años
  - c. Todos los pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe
2. Criterios de exclusión
  - a. Pacientes que recibieron radioterapia previa en la zona de cabeza y cuello
  - b. Pacientes con segundos primarios metacronicos o sincronicos
  - c. Pacientes con cancer de laringe ya tratado con radioterapia, reseccion endoscopica o con cirugía transoral que presentaron recurrencia de la enfermedad
3. Criterios de eliminación
  - a. No se consideraron criterios de eliminación

#### Estrategia de muestreo

- Tamaño de la muestra
  - Todos los pacientes que cumplan los criterios de selección en el periodo entre marzo 2007 a Junio 218
- Tipo de muestreo
  - No probabilístico de tipo consecutivo. No Aleatorizado

#### Variables

- Independientes y dependientes

- Independientes: Tipo histológico, edad, genero, invasión a la comisura anterior, invasión al espacio paraglótico, invasión a la cara interna del cartilago tiroides, numero de ganglios resecados, numero de ganglios resecados con metastasis, tipo de reconstrucción.
- Dependientes: Etapa clínica, clasificación TNM, recurrencia local, recurrencia regional, periodo libre de enfermedad.

#### Definición de las variables (conceptual y operacional)

- Edad:
  - Conceptual
    - Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento
  - Operacional
    - Años de vida que tienen los pacientes sometidos a resección laríngea
- Genero
  - Conceptual
    - Categoría gramatical de ciertas lenguas, presente en algunas de sus clases de palabras (nombre, adjetivo, pronombre y determinante), que indica si son masculinas, femeninas o neutras
  - Operacional
    - Género masculino o femenino de los pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe
- Tipo histológico
  - Conceptual
    - Clasificación histológica der carcinoma epidermoide, de acuerdo a la distribución celular en el microscopio
  - Operacional
    - De acuerdo a la clasificación de la OMS: bien, moderadamente y pobremente diferenciado

- Grado histológico
  - Conceptual
    - Descripción de un tumor según sus características celulares anormales y de los tejidos tumorales al microscopio que traduce el comportamiento biológico de la enfermedad
  - Operacional
    - Se establece como bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado
- Invasión al espacio paraglótico
  - Conceptual
    - Invasión tumoral al espacio que contiene tejido graso, lateral a las cuerdas vocales verdaderas y medial al cartilago tiroides
  - Operacional
    - Se define como ausente o presente en el reporte histopatológico definitivo de una pieza quirúrgica de laringectomía parcial supracricoidea
- Invasión a la comisura anterior
  - Conceptual
    - Invasión tumoral en la cara posterior del cartilago tiroides donde se forma un angulo en la línea media y se insertan las cuerdas vocales
  - Operacional
    - Se define como ausente o presente en el reporte histopatológico definitivo de una pieza quirúrgica de laringectomía parcial supracricoidea
- Ganglios resecaados en total durante la linfadenectomía
  - Conceptual
    - Número total de ganglios extirpados de la zona linfoportadora de la laringe
  - Operacional

- Se define con el numero de ganglios resecados entre 0 al 100
- Ganglios resecados con metastasis
  - Conceptual
    - Numero de ganglios que fueron resecados y donde se documentan depositos secundarios del tumor primerio laringeo
  - Operacional
    - Se define con el numero de ganglios resecados con enfermedad metastasica entre 0 al 100
- Clasificación TNM
  - Conceptual
    - Clasificación basada en la AJCC (American Joint Committee Cancer) donde T clasifica Invasión tumoral, N ganglios linfáticos afectados y M evalúa metástasis a distancia
  - Operacional
    - T (is, 0, 1, 2, 3, 4), N ( 0, 1, 2, 3,) M ( 0, 1,)
- Extension extranodal
  - Conceptual
    - Se define como la extension de las celulas neoplasticas a traves de la cortical ganglionar en el tejido adiposo periganglionar
  - Operacional
    - Se define como ausente o presente
- Bordes quirurgicos
  - Conceptual
    - Dsitancia entre las celulas tumorales y el borde marcado con tinta en la pieza quirurgica extirpada
  - Operacional
    - Se define como borde quirurgico libre cuando no hay celulas tumorales en el borde entintado
- Etapa clínica
  - Conceptual

- Estadificación pronóstica asignada a cualquier tipo de cáncer resultado de los estudios histopatológicos de la pieza quirúrgica y de la clasificación TNM
  - Operacional
    - Se establece como EC I, II, III y IV
- Recurrencia local
  - Conceptual
    - Actividad tumoral órgano confinada a la laringe residual
  - Operacional
    - Se establece como positiva o negativa en un tiempo de 12, 36 y 60 meses después de la cirugía
- Recurrencia regional
  - Conceptual
    - Invasión tumoral a los ganglios regionales de la zona donde se originó el tumor primario
  - Operacional
    - Se define como presencia o ausencia de metástasis ganglionares cervicales en un tiempo de 12, 36 y 60 meses después de la cirugía
- Periodo libre de enfermedad
  - Conceptual
    - Tiempo transcurrido desde la resección laringea donde se documenta de forma clínica, radiológica y analítica la ausencia de la enfermedad tumoral hasta la recurrencia local y regional
  - Operacional
    - Se definirá como presente o ausente
- Tipo de reconstrucción
  - Conceptual

- Procedimiento quirúrgico que consiste retirar la laringe de acuerdo a los principios quirúrgicos en su totalidad o de forma parcial
- Operacional
  - Procedimiento utilizado para el tratamiento quirúrgico del cáncer laringeo ya sea laringectomía subtotal con cricohioidopiglotopexia o cricohioidopexia.

### Tablas de variables

Variable	Tipo de variable	Escala de medicion	Equipo
Edad	Cuantitativa discreta Numerica	En años de 0 al 100	Expediente clinico
Genero	Cualitativa nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino	Expediente clinico
Tipo histologico	Cualitativa nominal politómica	1. Carcinoma escamoso 2. Sarcoma de partes blandas 3. Sarcoma oseo 4. Linfoma 5. Melanoma	Expediente clinico
Grado histologico	Cualitativa ordinal politómica	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Pobrementemente diferenciado	Expediente clinico
Invasión al espacio paraglotico	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente	Expediente clinico
Invasión a la comisura anterior	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente	Expediente clinico

Ganglios resecados en total de la linfadenectomía	Cuantitativa discreta	0 al 100	Expediente clinico
Ganglios resecados con metástasis	Cuantitativa discreta	0 al 100	Expediente clinico
Borde quirúrgico libre	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente	Expediente clinico
Extensión extranodal	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente	Expediente clinico
TNM	Cualitativa nominal dicotómica	1. T0, Tis, T1, T2, T3 y T4 2. N0, N1, N2 y N3 3. M0 y M1	Expediente clinico
Etapas clínicas	Cualitativa ordinal politómica	1. I 2. II 3. III 4. IV	Expediente clinico
Recurrencia local	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente	Expediente clinico
Recurrencia regional	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente	Expediente clinico
Periodo libre de enfermedad	Cuantitativa discreta	En meses de 3 a 60	Expediente clinico
Tipo de reconstrucción	Cualitativa nominal dicotómica	1. Cricohiodoepiglotopexia 2. Cricohiodopexia	Expediente clinico

## Métodos de recolección de datos

### Fuentes de información

Expediente clínico y electrónico de pacientes con cáncer de laringe operado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, unidad medica de tercer nivel que pertenece al Instituto Mexicano del Seguro Social, este trabajo se desarrollara en el departamento de Tumores de Cabeza y cuello.

### Instrumento de medición

Todos los datos serán recolectados en una hoja de recolección de datos y se concentrarán en una base de datos Microsoft Excel. Se trabajará en SPSS versión 25 para Windows.

## Técnicas y procedimiento

Se identificarán a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer laringe con etapa temprana que fueron intervenidos quirúrgicamente en su modalidad conservadora de la función en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Una vez identificado a todos los pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe se evaluara el periodo libre de enfermedad a los 12, 36 y 60 meses posterior a la cirugía o al termino del tratamiento adyuvante según le corresponda de acuerdo a las guias internacionales, posteriormente se identificara a los pacientes que en la misma modalidad de tratamiento que presenten invasion a la comisura anterior y al espacio paraglotico y su respectivo periodo libre de enfermedad a los 12, 36 y 60 meses despues de la cirugía conservadora de laringe o al termino del tratamiento adyuvante.

Para identificar de forma correcta el periodo libre de enfermedad, la recurrencia local o regional en caso de que este presente, debe documentarse a traves de un estudio tomográfico de control, estudio ultrasonografico o por estudio endoscópico de la vía

aéreo digestiva superior durante el seguimiento oncológico de la enfermedad. Estos pacientes se someterán a un análisis descriptivo y comparativo, en el cual se contrastará el periodo libre de enfermedad de todos los pacientes sometidos a cirugía conservadora que tienen invasión a la comisura anterior y al espacio paraglotico versus aquellos que no tienen estas características a los 12, 36 y 60 meses.

### Análisis estadístico

Con los resultados obtenidos se agruparan a los pacientes respecto al periodo libre de enfermedad de todos aquellos sometidos a cirugía conservadora evaluados a los 12, 36 y 60 meses posterior a la cirugía o al termino de algun tratamiento adyuvante, se agruparan tambien a los pacientes sometidos a cirugía conservadora con la presencia o ausencia de invasión a la comisura anterior y al espacio paraglotico y sus respectivos periodos libre de enfermedad en el mismo tiempo evaluado a los 12, 36 y 60 meses posterior a su cirugía o al termino de algun tratamiento adyuvante según sea el caso pertinente. Se analizarán y describirán el comportamiento del periodo libre de enfermedad entre estos grupos.

Se aplicará estadística descriptiva e inferencial.

En el análisis descriptivo o univariado se utilizará en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se determinará por medio de la prueba Kolmogórov-Smirnov el tipo de distribución, en aquellas con distribución normal se presentarán con medidas de tendencia central tipo media y dispersión por desviación estándar, aquellas con distribución no normal mediante mediana y rango intercuartil (percentil 25/ percentil 75).

En aquellas variables cualitativas se utilizará Chi cuadrada o prueba Exacta de Fisher de acuerdo a los valores esperados en tablas de contingencia.

Se propone medir el periodo libre de enfermedad por estimación por curvas de supervivencia por método de Kaplan Meier con contraste de hipótesis por medio de prueba estadística tipo Log Rank.

Para demostrar la hipótesis se utilizará estadística inferencial en el programa SPSS versión 25 para Windows.

## Resultados

Se analizaron un total de 83 pacientes sometidos laringectomía supracricoidea, 76 de ellos fueron hombres y 7 del género femenino, la edad promedio fue de 70 años con una desviación estándar de +/- 10 años. Respecto a la etapa clínica la mayoría de la muestra presento una etapa T3 con un numero de 78 pacientes (94% del total) contra 5 pacientes (6%) con T2. Ver Tabla 4.

<b>Tabla 4. Características demograficas</b>			
		n =	%
<b>Genero</b>	Femenino	7	8.4
	Masculino	76	91.3
cT	1	0	0.0
	2	5	6.0
	3	78	94.0
cN	0	82	98.8
	1	1	1.2
cM	0	83	100.0
Etapa clinica	I	0	0.0
	II	6	7.2
	III	77	92.8

La estirpe predominante fue el carcinoma epidermoide (Tabla 5) con el 93% de la muestra (78 en total), otras estirpes menos frecuentes fueron el condrosarcoma con el 2.5%(2 pacientes), sarcoma sinovial 1.2% (1 paciente), respecto a la localización tumoral todos fueron de localización glótica, 78 pacientes tuvieron invasión al espacio paraglótico (93.9%), 8 pacientes (9.6%) tuvieron invasión a la comisura anterior, en 3 pacientes se concluyó invasión a la cara interna del cartílago tiroides

(3.6%), ningún paciente de la muestra tuvo extensión extranodal y solo un total de 7 (8.4%) pacientes demostraron un margen quirúrgico positivo.

<b>Tabla 5. Características histológicas</b>			
		n =	%
<b>Estirpe histológica</b>	Carcinoma epidermoide	78	93.8
	Condrosarcoma	2	2.5
	Sarcoma Sinovial	1	1.2
	Carcinoma Epidermoide Con Diferenciacion Sarcomatoide	2	2.5
Localizacion tumoral	Subglotico	0	0.0
	Glotico	83	100.0
	Supraglotico	0	0.0
Invasion al espacio paraglotico	Si	78	93.9
	No	5	6.1
Invasion a la comisura anterior	Si	8	9.6
	No	75	90.4%
Invasion a la cara interna del cartilago tiroides	Si	3	3.6
	No	80	96.4
Extension extranodal	Si	0	0
	Ausente	83	100.0
Margenes positivos	Si	7	8.4
	No	76	91.6

En cuanto a las características de los procedimientos quirúrgicos ( Tabla 6) , todos los pacientes fueron sometidos a laringectomía subtotal con cricohiodoepiglotopexia, solo 2 pacientes (2.4%) fueron sometidos a disección de cuello radical bilateral, al resto de la muestra no se le realizo disección de cuello, 62 pacientes fueron sometidos a cirugía como tratamiento primario de la enfermedad y 21 pacientes fueron sometidos a cirugía de rescate después de haber recibido radioterapia (74.7% contra 25.3%), en cuanto a complicaciones quirúrgicas el 90.4% (75 pacientes) no presento complicación alguna, 5 presentaron fistula laringocutanea, 1 paciente presento sangrado posquirúrgico y 2 infección del sitio quirúrgico (6.0%,1.2% y 2.4% respectivamente).

<b>Tabla 6. Características de los procedimientos quirurgicos</b>			
		n =	%
<b>Procedimiento realizado</b>	Laringectomia subtotal con cricohiodoepiglotopexia	83	100.0
Disecccion de cuello	Diseccion de cuello radical bilateral	2	2.4
	No se realizo	81	97.6
Tipo de cirugia	Primaria	62	74.7
	Rescate	21	25.3
Complicaciones posquirurgicas	Ninguna	75	90.4
	Fistula laringocutanea	5	6.0
	Sangrado posquirurgico	1	1.2
	Infeccion de sitio quirurgico	2	2.4

En la tabla 7 se observan los resultados quirúrgicos obtenidos, ningún paciente presentó muerte posoperatoria debido a la cirugía en los primeros 30 días, así como ninguno ameritó ingreso a UCI en su estado posquirúrgico. 91.6% (77 pacientes) no requirieron radioterapia adyuvante, 6 pacientes si ameritaron radioterapia adyuvante, el esquema más utilizado en 3 pacientes (3.6%) fue Radioterapia externa a dosis de 70 Gy en 33 fracciones. En cuanto a los resultados funcionales, a todos los pacientes se le realizó trago de material radiomarcado para evaluar datos de broncoaspiración, 74 de ellos resultaron con trago negativo, 5 con aspiración bronquial asintomática y 2 con aspiración bronquial sintomática (89.2%, 6.0% y 2.4% respectivamente). Nuestra tasa de conversión a laringectomía total fue de 1.2% (1 paciente en total) y el 100% de la muestra se encuentra en periodo libre de traqueostomía. El tiempo promedio de decanulación de traqueostomía fue de 20 días y el tiempo promedio de retiro de sonda de alimentación fue de 26 días.

**Tabla 7. Resultados quirúrgicos**

		n =	%
<b>Muerte posoperatoria a 30 días</b>	Si	0	0
	No	83	100.0
Ingreso a UCI despues del evento quirurgico	Si	0	0
	No	83	100.0
Rt adyuvante	No recibio	7	91.6
	Si, 60 Gy en 30 fx	1	1.2
	Si, 66 Gy en 33 fx	1	1.2
	Si, 70 Gy en 33 fx	3	3.6
	Si, 70 gy en 33 fx al primario con 54 gy en 27 fx al cuello bilateral	1	1.2
	Si, 66 gy en 33 fx al primario con 54 gy en 27 fx al cuello bilateral	1	1.2
Trago de material radioactivo	Trago negativo sin broncoaspiracion	74	89.2

	Aspiracion blonquial asintomatico	5	6.0
	Aspiracion bronqual sintomatico	2	2.4
	Fistula	2	2.4
Conversion a laringectomia total	No	82	98.8
	Si	1	1.2
Paciente libre de traquostomia	No	0	0
	Si	83	100

En cuanto al periodo libre de enfermedad, el seguimiento promedio fue de 70.9 meses en el total de la muestra, el seguimiento mínimo fue de al menos 4 meses con un máximo de hasta 204 meses (Ver tabla 8 y figura 1). Del total de 83 pacientes a los 12 meses del seguimiento 91.6% de los pacientes se encontraban libres de enfermedad, a 36 meses 75.9% de la muestra se encontraban sin recaída de la enfermedad, a 60 meses 48 pacientes (57.8%) no tienen evidencia de enfermedad y a 120 meses 14 pacientes (16.9%) también se encontraban libres de enfermedad.

<b>Tabla 8. Supervivencia libre de enfermedad</b>			
		n =	%
Supervivencia libre de enfermedad a 12 meses	No	7	8.4
	Si	76	91.6
Supervivencia libre de enfermedad a 36 meses	No	20	24.1
	Si	63	75.9
Supervivencia libre de enfermedad a 60 meses	No	35	42.2
	Si	48	57.8
Supervivencia libre de enfermedad a 120 meses	No	69	83.1
	Si	14	16.9

Debido a la heterogeneidad de la muestra en cuanto al tiempo de seguimiento se decidió homogeneizar a los pacientes en un grupo de 71 pacientes que tenían como mínimo 4 meses de seguimiento y hasta 5 años de seguimiento, en este grupo se calculó la tasa de supervivencia libre de enfermedad. A 1 año de seguimiento la tasa de supervivencia libre de enfermedad es del 96.3%, a 2 años de seguimiento la tasa de supervivencia fue de 94.9%, a 3 años se mantuvo igual a 94.9%, a 4 años la tasa disminuyó a 93.0% y a 5 años 89.1%

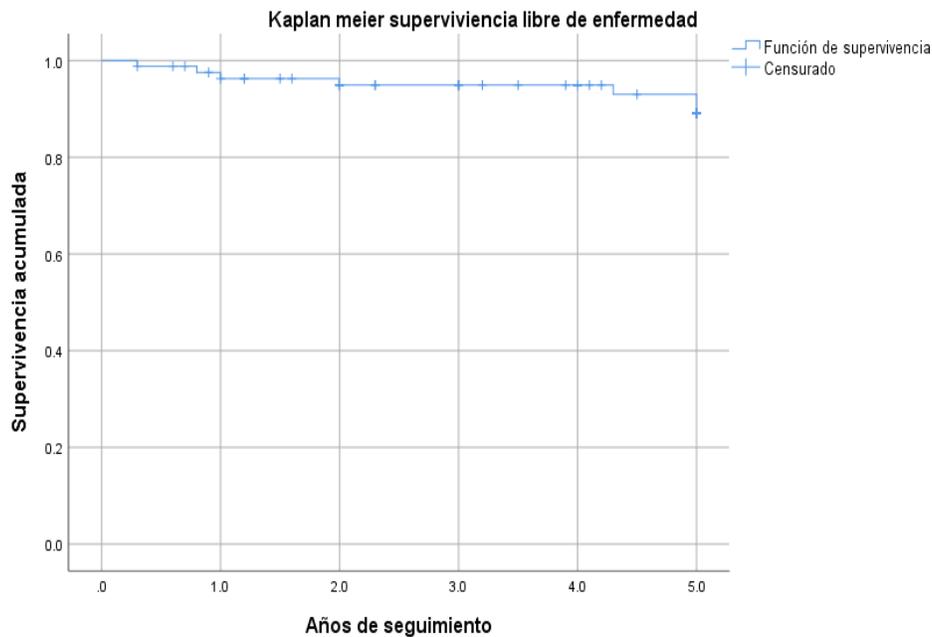


Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cirugía conservadora de laringe. Grafica. Kaplan- Meir.

Durante el seguimiento se documentaron 7 recurrencias (8.4%, ver Tabla 9), 3 pacientes recurrieron en el primer año, dos de ellos recibieron radioterapia externa de rescate y otro paciente recibió Quimiorradiación, durante el segundo año recurrió solo 1 paciente que también fue tratado con radioterapia externa, a los 4 años de seguimiento 1 paciente presentó recurrencia y fue sometido a laringectomía total en su hospital general de zona, y 2 pacientes recurrieron a 5 años de seguimiento y fueron sometidos a quimioterapia por actividad sistémica (pulmonar). En total de las

7 recurrencias (8.4% de la muestra), 5 de las recurrencias fueron a nivel local y 2 de ellos presentaron recurrencia sistémica, pulmonar en esos dos casos, no hubo recurrencia en ganglios linfáticos regionales ( 6.0% de recurrencia local y 2.4% de recurrencia sistémica).

<b>Tabla 9. Características de las recurrencias</b>			
		n =	%
<b>Recurrencia</b>	Sin recurrencia	76	91.6
	Recurrencia local	5	6.0
	Recurrencia regional	0	0.0
	Recurrencia sistémica	2	2.4

Se realizó también un análisis estadístico bivariado a través de la prueba exacta de Fisher y por método de Chi cuadrada para identificar y asociar una variable como factor de recurrencia, tales como género, comorbilidades, estirpe histológica, grado histológico, invasión a la comisura anterior, invasión a la cara interna del cartilago tiroides, estado de los márgenes, tipo de tratamiento adyuvante, sin embargo el análisis estadístico resultó negativo para todos los casos, probablemente asociado al poco número de recurrencia en nuestra serie.

## Discusion

Nuestros resultados son equiparables a los reportados con la literatura mundial. En el estudio dirigido por Ling et al. (43) se analizó el impacto pronóstico de los diferentes patrones de invasión en el tratamiento quirúrgico del cáncer de laringe glótico T3, ellos incluyeron 91 paciente solo con T3 glótico y demostraron que no hay diferencias significativas en los resultados obtenidos entre paciente sometidos a laringectomía total (36 pacientes) y aquellos sometidos a laringectomía parcial (51 pacientes), sin embargo en el análisis por subgrupos concluyeron que los pacientes con invasión anterior tienen mejor supervivencia libre de enfermedad a 5 años contra aquellos que tienen invasión posterior, además identificaron que la invasión a la lámina del cartilago cricoides es un factor de riesgo para estenosis posoperatoria en pacientes sometidos a laringectomía parcial. Su seguimiento promedio fue de 45 meses en promedio, teniendo una diferencia con nuestra corte de 25 meses, su tasa de recurrencia global fue de 14.2% (13 pacientes), 3.3% (3 pacientes) recurrieron de forma sistémica, 7.7% (7 pacientes) desarrollaron recurrencia local, y 3.3% (3 pacientes) recurrieron de forma regional. Estos resultados si los comparamos con nuestros resultados, tenemos una diferencia de 5.8%, por lo que podríamos decir que nuestros resultados oncológicos son comparables sin embargo hay que considerar que posiblemente manejamos poblaciones diferentes ya que una gran proporción de sus pacientes tiene invasión a la comisura posterior y en nuestra población no es una característica frecuente, por otra parte llama la atención que 6 pacientes de su cohorte aun se encuentran con traqueostomía y no ha sido posible decanularlos, nuestro número de pacientes con traqueostomía hasta el momento es de 0 pacientes.

Por otra parte en el estudio italiano de Succo et al. (44), se realizó un análisis estadístico de 489 pacientes sometidos a laringectomía parcial con cT3 y cT4, posteriormente fueron categorizados en 4 subgrupos respecto al cT y al involucro posterior o anterior de la laringe. Podemos comparar sus resultados del subgrupo I (233 pacientes) que ellos definieron como un tumor T3 supraglótico/ glótico/

subglotico que invade el compartimiento laríngeo anterior, con involucro al espacio preepiglotico o supraglotico con o sin infiltración de la cara interna del cartilago tiroides, con movilidad aritenoidea normal, su tasa de supervivencia fue de 91.5% a 5 años, sin embargo aunque sus resultados son impresionantes, su tasa de supervivencia libre de laringectomia a 5 años fue de 90.1% ( 440 pacientes) concluyendo por lo tanto, una tasa de pacientes sometidos a laringectomia total fue del 9.9% (48 pacientes). Respecto a sus resultados funcionales, consideraron el numero de pacientes libre de traqueostomia y de tubo de alimentacion, reportaron que 5 pacientes (2.1%) tienen via de alimentacion percutanea o por sonda de levin permanente asi como 3 pacientes (1.3%) con traqueostomia permanente tambien, contrastando con nuestra informacion obtenida podriamos concluir que tenemos un periodo libre de enfermedad semejante, considerando que ellos agregaron tambien pacientes con invasion al espacio preepiglotico, sin embargo francamente sus resultados funcionales son mas deletereos en su población comparados con los nuestros.

Otro estudio Italiano importante a considerar fue el realizado por Mercante et al (45), donde documentaron los resultados de 32 pacientes sometidos a laringectomia parcial pero solo un total de 14 pacientes fueron sometidos a reconstruccion de la neolaringe con cricohiodoepiglotopexia. Reportaron su indice de complicaciones en 25 % del total de la muestra, ( 8 pacientes en total), 4 sufrieron complicaciones quirurgicas, 3 hematomas posoperatorios y 1 fistula laringocutanea, los 4 pacientes restantes presentaron broncoaspiracion y uno de ellos fallecio por neumonia por aspiracion, nuestra tasa de complicaciones fue del 9.6% ( 8 pacientes), sin embargo nuestra complicación más frecuente fue la formación de fistula laringocutanea y no el sangrado posquirurgico con formacion de hematoma, su tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 78.2%, claramente inferior a la nuestra, su tasa de decanulación fue del 91% ( 28 pacientes), lo cual también resulta inferior comparado con nuestra serie, sin embargo su tiempo de decanulación promedio fue de 15 dias, tiempo que es más corto que el nuestro, ya que nuestro tiempo promedio de decanulacion de traqueotomia fue de 20 dias, con una diferencia de 5 dias, por

otra parte su tiempo de decanulación de sonda de alimentación fue de 28 días contra 26 días en promedio con una diferencia de 2 días.

Por último en el estudio multicéntrico realizado por Vincentiis et al (46), analizaron a 170 pacientes, de los cuales 116 correspondían a cT3, el resto de la población tenía características propias de cT2 y cT4, sin embargo en el reporte histopatológico definitivo solo 89 pacientes resultaron ser verdaderos T3 con compromiso anterior, semejante a nuestra población, su tasa de complicaciones global fue del 10% (17 pacientes) con 8 casos de sangrado posquirúrgico, 6 de ellos con infección de sitio quirúrgico y 3 con dehiscencia o ruptura de la pexia. La supervivencia libre de enfermedad en su serie en los pacientes con T3 con compromiso anterior fue del 89.7%, semejante con nuestros resultados, sin embargo su tasa de traqueostomía permanente fue mucho más alta con un total 25 pacientes de la muestra global (14.7%) pero se incluían a todos los pacientes en el estudio y no especifican que subgrupo fue el más afectado, especialmente al escenario de T3 que es el de mayor interés para nosotros, misma situación que sucedió con la tasa de pacientes con tubo de alimentación permanente con un total 31 pacientes (18.2%) que estaban pendientes de retiro de sonda de alimentación al término del estudio y su tasa de laringectomía total a 5 años cerró en 8.8% (15 casos) al final del estudio por broncoaspiración continua.

Si bien, en la mayoría de los estudios previamente comentados se evalúa el papel de la laringectomía subtotal hay que señalar que son grupos heterogéneos en varios puntos, propiamente causada por la gran heterogeneidad que tiene la categoría T3 del cáncer de laringe, sin embargo un gran porcentaje de todas las series evalúan propiamente la categoría T3 con involucro anterior muy semejante a nuestra población y afirman que si existe un papel importante para este tipo de cirugía preservadora de laringe en este escenario clínico.

## Conclusiones

Con los resultados obtenidos en este trabajo y contrastados con los reportes a nivel internacional, podemos establecer que la cirugía conservadora de laringe, en su modalidad de laringectomía subtotal con cricohiodoepiglotopexia, en pacientes con cT3 que involucran el espacio paraglotico y/o comisura anterior, tienen un periodo libre de enfermedad prolongado, es segura realizarla como tratamiento de rescate y cursa con una baja tasa de complicaciones, garantizando también buenos resultados funcionales a largo plazo y podrá sustituir a la laringectomía total como tratamiento quirúrgico en casos de cáncer de laringe glótico avanzado.

## Bibliografía

1. *Anatomy and Physiology of the Larynx*. J. Pieter Noordzij, Robert H. Ossoff. USA : Otolaryngol Clin N Am, 2006, Vol. 39.
2. *Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx*. Niv Mor, Andrew Blitzer. USA : Otolaryngol Clin N Am, 2015, Vol. 3.
3. *Frecuencia, aspectos clínicos y factores asociados al cáncer de laringe*. Huerta, Adilene Acosta, Machado, Juan Antonio Lugo y Rojo, Soledad Aguilar. 4, Colombia : ACORL, 2017, Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello, Vol. 45, págs. 240-246.
4. *Caracterización clínico-patológica del cáncer de laringe en la población mexicana*. Castillo-López, Irma Yolanda, et al. 1, Guadalajara : Permanyer, 2020, Vol. 59.
5. *An Update on Larynx Cancer*. Steuer, Conor E, et al. 1, Atlanta : American Cancer Society, 2017, Vol. 67.
6. *Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers*. Bosetti, C, et al. 5, Milan : British Journal of Cancer, 2002, Vol. 87.
7. *Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma*. Celebi, Ozlem Onerci, et al. 1005, Turquia : BMC Cancer, 2018, Vol. 18.
8. *Is there a higher prevalence of human papillomavirus infection in Chinese laryngeal cancer patients? A systematic review and meta-analysis*. Zhang, Chunlin, et al. China : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016, Vol. 273.
9. *Tumor Microenvironments in Organs*. Birbrair, Alexander. Minnesota : Springer, 2019, Vol. 1296.
10. *Cancer stem cells in laryngeal cancer: what we know*. Greco, A., et al. Roma, Italia : Springer , 2016, Vol. 273.
11. *A genetic view of laryngeal cancer heterogeneity*. María José de Miguel-Luken, Manuel Chaves-Conde & Amancio Carnero. 9, Sevilla, España : Cell Cycle, 2016, Vol. 15.
12. *Management of premalignant lesions of the larynx*. Panwar, Aru, III, Robert Lindau and Wieland, Aaron. 9, Nebraska, USA : Expert Rev. Anticancer Ther, 2013, Vol. 13.
13. *Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines*. JONES, M, et al. S2, Liverpool, UK : The Journal of Laryngology & Otology, 2016, Vol. 130.

14. *Head and Neck Cancers*. National Comprehensive Cancer Network. Massachusetts : NCCN Guidelines, 2022, Vol. 2.
15. *Laryngeal Cancer: Diagnosis and Preoperative Work-up*. Chu, Eugene A. and Kim, Young J. Baltimore, USA : Otolaryngol Clin N Am, 2008, Vol. 41.
16. *Role of Advanced Laryngeal Imaging in Glottic Cancer*. M, Tibbetts Kathleen and Melin, Tan. New York, USA : Otolaryngol Clin N Am, 2015, Vol. 28.
17. *18F-FDG-PET/CT in laryngeal cancer: comparison with conventional imaging and prognostic role*. Albanoa, Domenico, et al. Brescia, Italia : Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2020.
18. *Paraneoplastic Syndromes Associated with Laryngeal Cancer*. Alessandra Rinaldo, André's Coca Pelaz , Carl E. Silver, Alfio Ferlito. Udine, Italia : Adv Ther , 2020, Vol. 37.
19. *Supracricoid Partial Laryngectomy: An Organ-Preservation Surgery for Laryngeal Malignancy*. F Christopher Holsinger, Gregory S Weinstein, Ollivier Laccourreye. Francia : urr Probl Cancer, 2005, Vol. 29.
20. *Supracricoid Partial Laryngectomy with Cricohyoidopexy in the Management of Laryngeal Carcinoma* . Brasnu, Daniel F. Francia : World J. Surg, 2003, Vol. 27.
21. *Supracricoid Partial Laryngectomy: Oncological and Functional Outcomes*. Massimo Meseolla, Brigida Iorio, Sarah Buono, Mariano Cimmino, Gaetano Motta. Italia : International Archives of Otorhinolaryngology, 2021, Vol. 3.
22. *Supracricoid laryngectomy for recurrent laryngeal cancer after chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis*. C.A. LEONE, P. CAPASSO, D. TOPAZIO, G. RUSSO. Italia : Acta Otorhinolaryngol Ital, 2016, Vol. 36.
23. *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer*. Gregory T Wolf, Susan Gross Fisher, Waun Ki Hong, Robert Hillman, Monica Spaulding, George E Laramore, James W Endicott, Kenneth McClatchey, William G Henderson. 324, USA : N Engl J Med , 1991, Vol. 13.
24. *Long-Term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation*. Guillaume Janoray, Yoann Pointreau, Pascal Garaud, Sophie Chapet, Marc Alfonsi, Christian Sire, Eric Jadaud, Gilles Calais. 4, Francia : JNCI J Natl Cancer Inst, 2016, Vol. 108.
25. *Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer*. Arlene A.

Forastiere, Qiang Zhang, Randal S. Weber, Moshe H. Maor, Helmuth Goepfert, Thomas F. Pajak, William Morrison, Bonnie Glisson, Andy Trotti, John A. Ridge, Wade Thorstad, Henry Wagner, John F. Ensley, Jay S. Cooper. USA : J Clin Oncol, 2012, Vol. 31.

26. *DEFINING RISK LEVELS IN LOCALLY ADVANCED HEAD AND NECK CANCERS: A COMPARATIVE ANALYSIS OF CONCURRENT POSTOPERATIVE RADIATION PLUS CHEMOTHERAPY TRIALS OF THE EORTC (#22931) AND RTOG (#9501)*. Jacques Bernier, Jay S. Cooper, T. F. Pajak, M. van Glabbeke, J. Bourhis, Arlene Forastiere, Esat Mahmut Ozsahin, John R. Jacobs, J. Jassem, Kie-Kian Ang, J. L. Lefe`bvre,. USA : Wiley InterScience, 2005.

27. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Jean-Pierre Pignon, Aurélie le Maître, Emilie Maillard, Jean Bourhis,. France : Radiotherapy and Oncology, 2009, Vol. 92.

28. *Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer*. Jan B. Vermorken, Ricard Mesia, Fernando Rivera, Eva Remenar, Andrzej Kawecki, Sylvie Rottey, Jozsef Erfan, Dmytro Zabolotnyy, Heinz-Roland Kienzer, Didier Cupissol. France : N Engl J Med, 2088, Vol. 359.

29. *Phase III Randomized Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer*. Argiris, Athanassios, et al. USA : J Clin Oncol , 2018, Vol. 37.

30. *Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell T carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression*. Robert L. Ferrisa, George Blumenschein Jr.b, Jerome Fayettec, Joel Guigayd, A. Dimitrios Colevase, Lisa Licitraf, Kevin J. Harringtong, Stefan Kasperh, Everett E. Vokesi, Caroline Evenj, Francis Wordenk, Nabil F. Sabal, Lara Carmen Iglesias Docampom,. USA : Oral Oncology, 2018, Vol. 81.

31. *The Prognostic Value of Anterior Commissure Involvement in T1 Glottic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Tulli, Michele, et al. Italia : The Laryngoscope, 2020, Vol. 1.

32. *Prognostic comparison of transoral laser microsurgery for early glottic cancer with or without anterior commissure involvement: A meta-analysis*. Zhou, Jing, et al. China : American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery, 2020, Vol. 42.

33. *Supracricoid partial laryngectomy with crico-hyoido-epiglottopexy for glottic carcinoma with anterior commissure involvement.* I. ATALLAH, E. BERTA1 , A. COFFRE, J. VILLA, E. REYT, C.A. RIGHINI. Francia : Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2017, Vol. 37.
34. *Role of supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy in glottic carcinoma with anterior commissure involvement.* B. Pescetto, J. Gal, E. Chamorey, O. Dassonville, G. Poissonnet, A. Bozec. Francia : European Annals of Otorhinolaryngology, 2017, Vol. 1.
35. *Prognostic factors for local control in patients receiving radiation therapy for early glottic cancer: anterior commissure involvement and effect of chemoradiotherapy.* Yosuke Kitani, Akira Kubota, Madoka Furukawa. Japon : Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015.
36. *Significance of Anterior Commissure Involvement in Early Glottic Squamous Cell Carcinoma Treated With Trans-Oral CO2 Laser Microsurgery.* Hakeem, Arsheed H., Tubachi, Jagadish and Pradhan, Sultan A. India : The Laryngoscope, 2013, Vol. 123.
37. *T1b Glottic Tumor and Anterior Commissure Involvement: Is the Transoral CO2 Laser Microsurgery a Safe Option?* Juan Antonio Cabrera-Sarmiento, Juan Carlos Vazquez-Barro, Jesus Herranz Gonzalez-Botas, Chiesa-Estomba, Carlos and Yanez, Miguel Mayo. España : Lasers in Otolaryngology: Case Series, 2021, Vol. 100.
38. *Surgical Treatment for Early Stage Glottic Carcinoma with Involvement of the Anterior Commissure.* Philipp Wolber, David Schwarz, Thoralf Stange, Magdalene Ortmann, Matthias Balk, Andreas Anagiotos, and Antoniu-Oreste Gostian,. Alemania : s.n., 2018, Vol. 158.
39. *Evaluation of treatment results with regard to initial anterior commissure involvement in early glottis carcinoma treated by external partial surgery or transoral laser microresection.* Florian Sachse, Wolfgang Stoll, Claudia Rudack. Alemania : HEAD & NECK, 2009, Vol. 1.
40. *Histopathological study of correlation between laryngeal space invasion and lymph node metastasis in glottic carcinoma.* H CHIJIWA, K SATO, H UMENO, T NAKASHIMA. Japon : The Journal of Laryngology & Otology, 2009, Vol. 123.
41. *Relationship between paraglottic space invasion and cervical lymph node metastasis in patients undergoing supracricoid partial laryngectomy.* Young-Hoon Joo, Jun-Ook Park, Kwang-Jae Cho, Min-Sik Kim,. Korea : Head Neck , 2012, Vol. 34.
42. *Prognostic Significance of Paraglottic Space Invasion in T2N0 Glottic Carcinoma.* Roi Dagan, Christopher G. Morris, Jeffrey A. Bennett, Anthony A. Mancuso, Robert J. Amdur, Russell W. Hinerman, William M. Mendenhall. USA : American Journal of Clinical Oncology , 2007, Vol. 30.

43. Zhiming Ling, Guohua Hu, Zhihai Wang, Wei Ma, Xiaoqiang Wang, Jiang Zhu, Quan Zeng. *Prognostic analysis of surgical treatment for T3 glottic laryngeal cancer based on different tumor extension patterns*. Yuzhong District, China : Springer, 2024. 281:1379–1389.
44. *Treatment for T3 to T4a laryngeal cancer by open partial horizontal laryngectomies: Prognostic impact of different pathologic tumor subcategories*. Giovanni Succo, Erika Crosetti, Andy Bertolin, Cesare Piazza, Gabriele Molteni, Massimo Petracchini, Giovanni Nicolao Berta, Giuseppe Rizzotto. 40, Italy : Wiley Periodical, 2018. 1897–1908..
45. *Supracricoid Partial Laryngectomy in the Management of T3 Laryngeal Cancer*. Giuseppe Mercante, Alberto Grammatica, Paolo Battaglia, Giovanni Cristalli, Raul Pellini, Giuseppe Spriano. 5, Italy : SAGE, 2013, Vol. 149. 714–720.
46. *Open partial horizontal laryngectomy for T2–T3–T4a laryngeal cancer: oncological outcomes and prognostic factors of two Italian hospitals*. Marco de Vincentiis, Antonio Greco, Flaminia Campo, Francesca Candelori, Massimo Ralli, Mario Di Traglia, Andrea Colizza, Francesca Cambria, Jacopo Zocchi, Valentina Manciocco, Giuseppe Spriano, Raul Pellini. 2997–3004, Italy : Springer, 2022, Vol. 279.

## Anexos

INSTITUO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
SERVICIO DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Fecha:

Hoja de recolección de datos

Protocolo de investigación

Periodo libre de enfermedad en pacientes con invasión a la comisura anterior y al espacio paraglotico en pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe en el hospital de oncología centro médico nacional siglo XXI.

Edad: \_\_\_\_\_

Genero: \_\_\_\_\_

Estirpe histológica: \_\_\_\_\_

Grado histológico: \_\_\_\_\_

Localización tumoral: \_\_\_\_\_

Bordes quirúrgicos libres de tumor: Si ( ) No ( )

Invasión al espacio paraglotico: Presente ( ) Ausente( ) No reportada ( )

Invasión a la comisura anterior: Presente ( ) Ausente( ) No reportada ( )

Invasión a la cara interna del cartílago tiroides: Presente ( ) Ausente( ) No reportada ( )

Ganglios resecaos en total de la linfadenectomía: \_\_\_\_\_

Ganglios resecaos con metástasis: \_\_\_\_\_

Extensión extranodal: Si ( ) No ( )

TNM: \_\_\_\_\_

Etapa clínica: \_\_\_\_\_

Tipo de reconstrucción: Cricohiodopexia ( ) Cricohiodoepiglotopexia ( )

Fecha de cirugía: \_\_\_\_\_

Radioterapia adyuvante Si ( ) Esquema y dosis: \_\_\_\_\_ No ( )

Quimioterapia adyuvante (Pacientes con extensión extranodal): Si ( ) No ( )

Esquema y dosis:

Recurrencia local: Si ( ) No ( ). Fecha en la que se documentó la recurrencia: \_\_\_\_\_

- En caso de ser positiva, establecer como fue documentada marcando con una (X):
  - Exploración física ( )
  - Tomografía ( )
  - Endoscopia
  - Biopsia: ( )

Recurrencia regional: Si ( ) No ( ) Fecha en la que se documentó la recurrencia: \_\_\_\_\_

- En caso de ser positiva, establecer como fue documentada marcando con una (X):
  - Exploración física ( )
  - Tomografía ( )
  - Endoscopia
  - Biopsia: ( )

Fecha de última consulta en el servicio: \_\_\_\_\_

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN  
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. "El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante".

**Título del Proyecto:** Periodo libre de enfermedad en pacientes con invasión a la comisura anterior y al espacio paraglotico en pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Registro:** \_\_\_\_\_

**Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:**

**Nombre:** Dr Gallegos Hernández José Francisco

**Domicilio:** Centro Medico Nacional Siglo XXI Hospital de Oncologia Av. Cuauhtemoc  
Numero 330, Col. Doctores, CP 06760, Alcaldia Cuauhtemoc, Ciudad de Mexico

**Teléfono:** 5510686006

**Correo electrónico:** gal61@prodigy.net.mx

**Tipo de información que se solicitará:**

Su información personal será utilizada con la finalidad de recolectar datos para un protocolo de investigación que tiene como objetivo mejorar la practica clinica, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: **Nombre, Número de seguridad Social, edad, genero**, así como otros datos considerado como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, tales como: **diagnóstico oncológico, etapa clínica y patológica, Reporte de pieza quirurgica, tipo de cirugía y presencia o ausencia de recaída de la enfermedad**

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: **Se restringira el acceso a los datos personales, solo el investigador principal y el investigador encargado de la recoleccion de datos tendran acceso a la recoleccion de datos.**

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/la Investigador(a) Responsable, el **Dr Gallegos Hernández José Francisco con dirección Centro Medico Nacional Siglo XXI Hospital de Oncología Av. Cuauhtemoc Numero 330, Col. Doctores, CP 06760, Alcaldia Cuauhtemoc, Ciudad de Mexico, teléfono 5510686006, e-mail: gal61@prodigy.net.mx** o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. Itze Paloma Álvarez Mora, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: [comite.eticaonco@gmail.com](mailto:comite.eticaonco@gmail.com)

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución. En este caso debido a la naturaleza del proyecto no se compartira su informacion personal con personas ajenas al protocolo.

#### **Declaración de conformidad**

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

**Nombre y firma autógrafa del (la) titular (sujeto que participará en el estudio):**

**FECHA:**

Sí aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.

No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.

**Firma y nombre del investigador principal:**

Dr Gallegos Hernández José Francisco

**Firma y nombre de los co-investigadores:**

Dr Abrego Vazquez Jose Alberto

Dr Gonzalez Reyes Manuel

Dr Rocha Rojas Jesus Manuel

**Firma y nombre del alumno:**

Dr Flores Rivera Jesus Christoper

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-  
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México , a \_\_\_\_\_ del 2023

Yo **Dr Gallegos Hernández José Francisco** investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. \_\_\_\_\_ titulado: **"Periodo libre de enfermedad en pacientes con invasión a la comisura anterior y al espacio paraglotico en pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. "** que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

**A t e n t a m e n t e**

**Firma y nombre del investigador principal:**

Dr. Gallegos Hernandez Jose Francisco



**Firma y nombre de los co-investigadores:**

Dr Abrego Vazquez Jose Alberto

Dr Gonzalez Reyes Manuel

Dr Rocha Rojas Jesus Manuel



**Firma y nombre del alumno:**

Dr. Flores Rivera Jesus Christoper



**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES  
COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, **Dr. Flores Rivera Jesús Christoper**, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **“Periodo libre de enfermedad en pacientes con invasión a la comisura anterior y al espacio paraglotico en pacientes sometidos a cirugía conservadora de laringe en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.”** y cuyo(a) investigador(a) responsable es el **Dr. Gallegos Hernández José Francisco**.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Dr. Gallegos Hernández José Francisco.

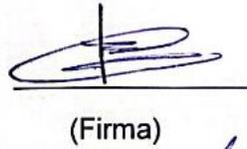
(Nombre del investigador principal)

  
\_\_\_\_\_  
(Firma)

\_\_\_\_\_  
(Fecha)

Dr Abrego Vazquez Jose Alberto

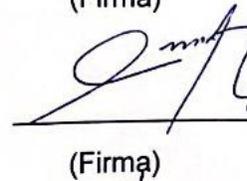
\_\_\_\_\_  
(Nombre de los co-investigadores)

  
\_\_\_\_\_  
(Firma)

\_\_\_\_\_  
(Fecha)

Dr Gonzalez Reyes Manuel

\_\_\_\_\_  
(Nombre de los co-investigadores)

  
\_\_\_\_\_  
(Firma)

\_\_\_\_\_  
(Fecha)

Dr Rocha Rojas Jesus Manuel

\_\_\_\_\_  
(Nombre de los co-investigadores)

  
\_\_\_\_\_  
(Firma)

\_\_\_\_\_  
(Fecha)

Dr. Flores Rivera Jesús Christoper

(Nombre del alumno)



(Firma)

\_\_\_\_\_

(Fecha)

1 "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"