

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.
FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA.



**“CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,
TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES
CON CARCINOMAS ESCAMOSOS DE LA LARINGE”**

Trabajo de Investigación presentado por Ricardo Krakowiak Gómez.

Director: Xavier León i Vintró.

Barcelona, Convocatoria de Septiembre 2011

El Dr. Xavier León i Vintró, profesor titular de UAB, del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

HACE CONSTAR:

que el trabajo titulado “CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES CON CARCINOMAS ESCAMOSOS DE LA LARINGE.” ha estado realizado bajo mi dirección por el licenciado y especialista en Otorrinolaringología Ricardo Krakowiak Gómez, encontrándose en las condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Cirugía (curs 2010-2011), en la convocatoria de septiembre.

Barcelona, 10 de agosto de 2011

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.
FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA.



**“CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,
TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES
CON CARCINOMAS ESCAMOSOS DE LA LARINGE”**

Trabajo de Investigación presentado por Ricardo Krakowiak Gómez.

Director: Xavier León i Vintró.

“CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,
TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES
CON CARCINOMAS ESCAMOSOS DE LA LARINGE”

INDICE

1. Introducción.....	6
2. Hipótesis.....	18
3. Objetivo del trabajo.....	18
4. Materiales y Métodos	19
4.1.Estudios Realizados.....	20
4.2.Criterios de Inclusión	20
4.3.Población Inicial de Estudio.....	21
4.4.Método Estadístico	32
5. Resultados.....	37
6. Discusión	54
7. Conclusiones	63
8. Bibliografía.....	64

Agradecimientos

Quiero agradecer especialmente al Dr. Xavier León i Vintró por su gran ayuda y disposición para la confección y revisión de este Trabajo de Investigación.

A mis incondicionales compañeros y amigos Juan Carlos Villatoro Sologaistoa y Gabriel Pedemonte Sarrias.

Destacar también al Dr. Miquel Quer i Agustí y a todo el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por su dedicación y filosofía en la formación de Profesionales de la Salud.

1. Introducción

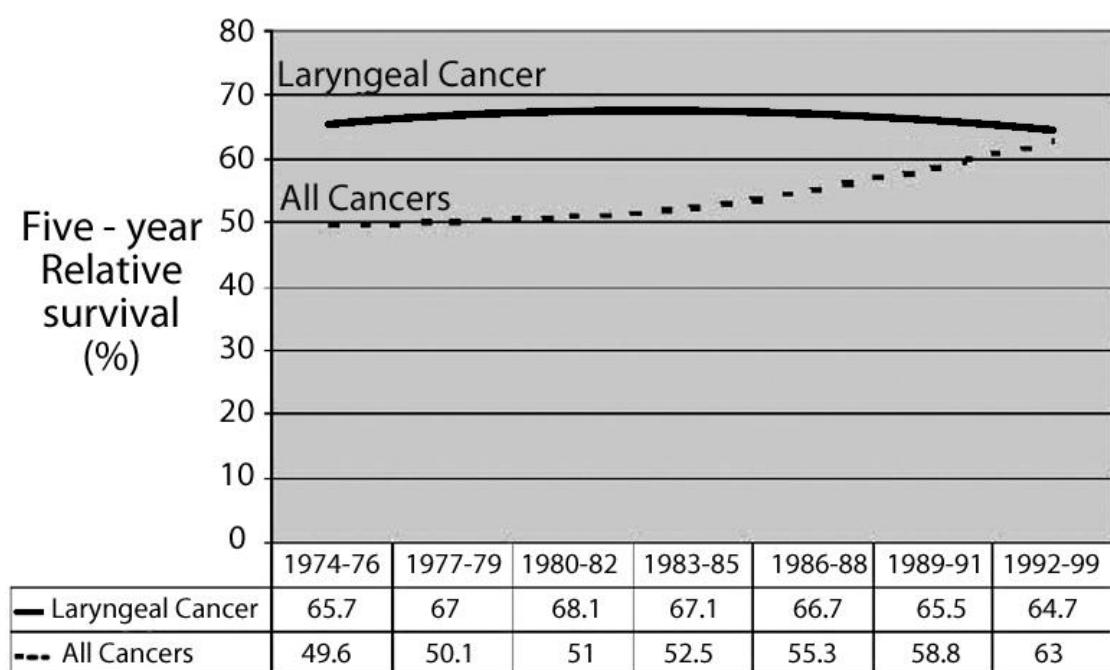
Existen evidencias obtenidas en estudios realizados tanto en Estados Unidos como en Europa de acuerdo con las cuales durante las últimas décadas se ha producido un cambio en los patrones de tratamiento en los pacientes con carcinomas de la laringe.

Shah y cols¹ publicaron los resultados de un estudio retrospectivo en el que se analizaban los tipos de tratamiento utilizados en diferentes centros de USA en pacientes con carcinomas de la laringe, comparando los periodos 1980-1985 y 1990-1992. La principal conclusión de dicho estudio fue que se apreciaba una disminución en el porcentaje de pacientes que recibían como tratamiento inicial del tumor la cirugía, con un incremento en el uso de radioterapia, y del uso de tratamientos combinados con radioterapia y quimioterapia en los pacientes con tumores avanzados, reflejando la aparición del concepto de preservación de órgano en el manejo de este grupo de pacientes.

Del mismo modo, en un estudio en el que se analizaba el tipo de tratamiento llevado a cabo en pacientes con carcinomas de la laringe durante el periodo 1975-1998 en una serie de centros del norte de Italia, pudo comprobarse una disminución significativa a largo del periodo de estudio en el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con cirugía, ya se tratase como tratamiento único o asociada a radioterapia². Los porcentajes de pacientes tratados con cirugía oscilaron entre el 80.6% para los pacientes tratados durante el cuatrienio 1975-1978, y el 20.7% en los tratados durante el periodo 1994-1998.

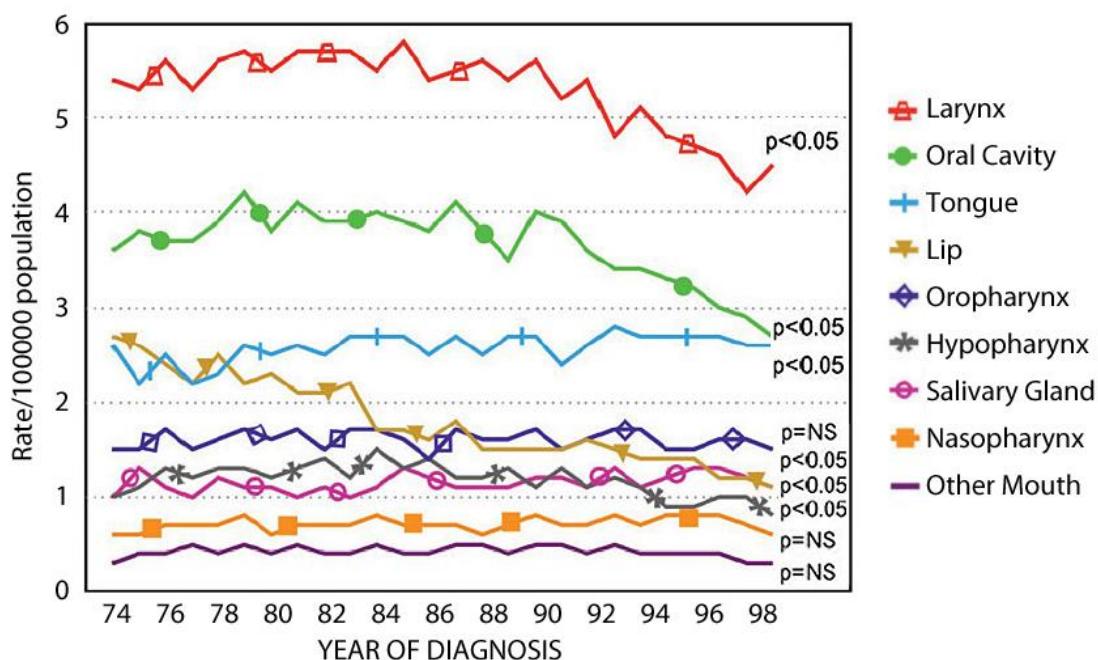
Los resultados obtenidos del análisis de los datos incluidos en el programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) han determinado que, a diferencia del resto de localizaciones en cabeza y cuello, así como del resto de modelos de tumor, los carcinomas de la laringe son los únicos tumores en los que se ha venido produciendo una disminución en los valores de supervivencia a lo largo de los últimos años³.

El programa SEER es un registro esponsorizado por el gobierno de USA, de acceso libre, que publica de forma periódica datos de incidencia y supervivencia obtenidos de diferentes registros oncológicos poblacionales que incluyen aproximadamente a un 10% de la población de USA. En el estudio realizado en 1994 se detectó que, de los 24 cánceres evaluados, el único en el cual se produjo una disminución en la supervivencia durante el periodo de estudio fue el carcinoma de la laringe³. La siguiente figura muestra los valores de supervivencia relativa a los 5 años de los pacientes con carcinomas de la laringe frente a los obtenidos para el resto de modelos oncológicos estudiados.



La supervivencia relativa a los 5 años disminuyó desde el 68.1% obtenido durante el periodo 1980-1982, y el 64.7% del periodo 1992-1999.

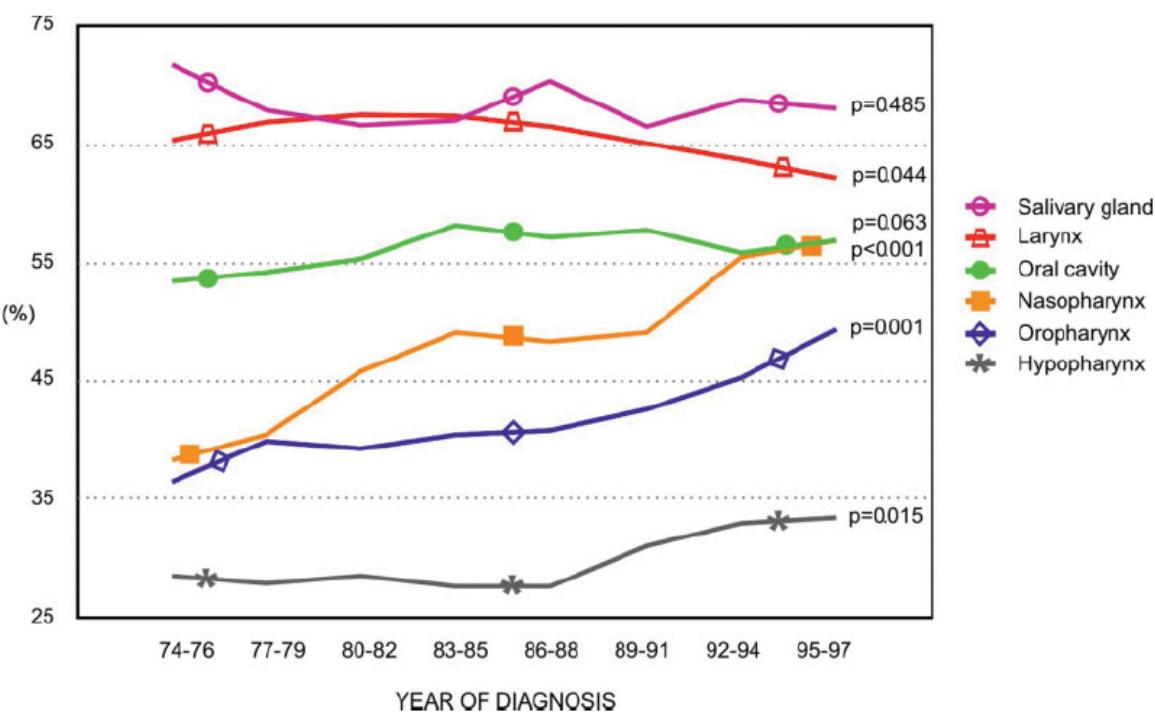
En 2004 Carvalho y cols⁴ evaluaron de forma específica los carcinomas de cabeza y cuello incluidos en el programa SEER. Los autores identificaron un total de 96.232 casos de carcinomas de cabeza y cuello incluidos en la base de datos, de los cuales 27.287 (28.5%) correspondieron a carcinomas de localización laríngea. En primer lugar, los autores determinaron la existencia de una tendencia significativa hacia la disminución en la incidencia de aparición de los carcinomas de la laringe a lo largo del periodo de estudio, tal como aparece en la siguiente figura, que muestra la incidencia de aparición cada 100.000 habitantes.



Los autores encontraron una tendencia significativa a lo largo del periodo de estudio (1974-1997) hacia una disminución en la proporción de pacientes tratados de forma exclusiva con cirugía ($P<0.001$), y a un incremento en la proporción de pacientes tratados de forma conjunta con cirugía y radioterapia ($P=0.013$), en tanto que no se apreciaron modificaciones en el porcentaje de pacientes tratados

con radioterapia. La base de datos no incluía información relevante respecto al uso de quimioterapia, por lo que no se aportaron datos en referencia a dicha modalidad terapéutica.

Entre las diferentes localizaciones en cabeza y cuello, la laringe fue la única en la que se produjo una tendencia negativa en la supervivencia. La supervivencia a los 5 años para los pacientes con carcinoma de laringe disminuyó desde el 65.2% (1974-1976) al 62.0% (1995-1997) ($P=0.044$). Para el resto de las localizaciones no aparecieron cambios significativos en la supervivencia (tumores de glándulas salivares o cavidad oral) o bien se evidenció una mejoría significativa (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe). La siguiente figura muestra los valores correspondientes a la supervivencia los 5 años en función de la localización primaria del tumor y del año de diagnóstico.



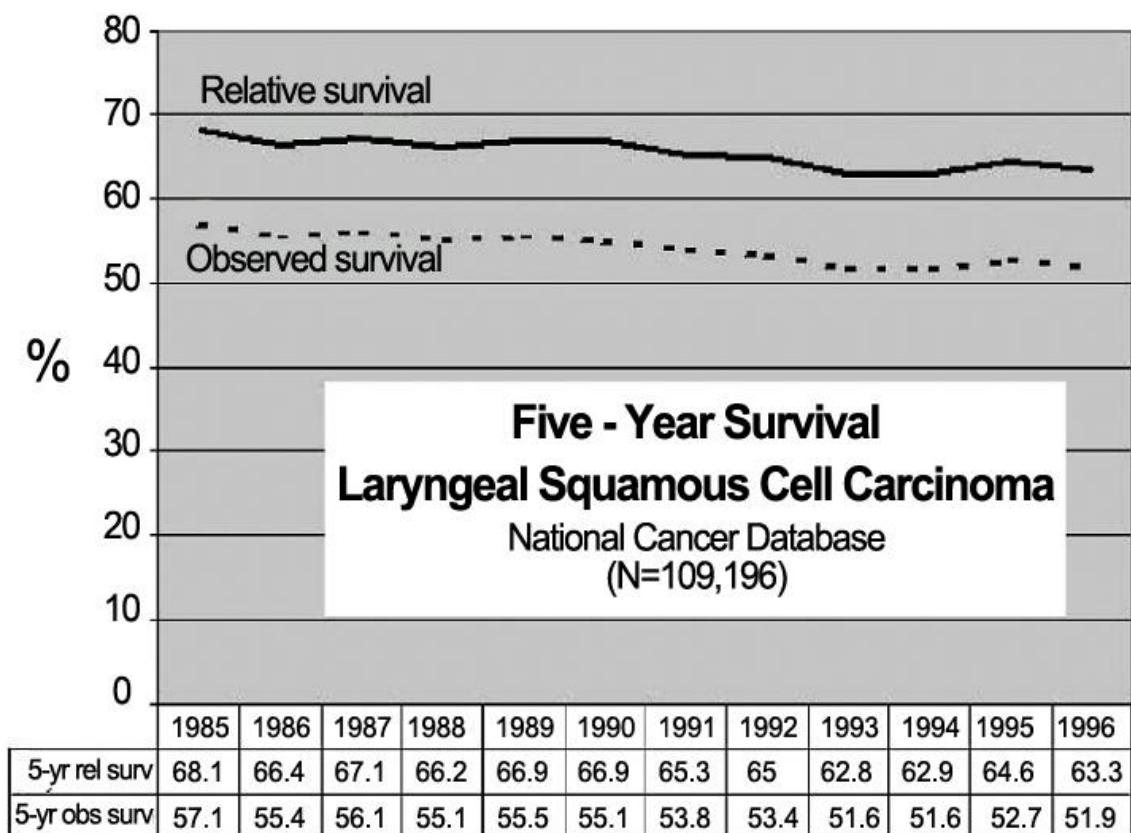
Para los pacientes con carcinoma limitado a la laringe se produjo una disminución significativa en la supervivencia, pasando desde el 82.3% (1983-1985) al 74.3% (1995-1997) ($P=0.002$). Para los pacientes con afectación regional (definida como

extensión más allá de los límites del órgano de origen y/o afectación ganglionar), la supervivencia permaneció prácticamente constante durante el periodo de estudio, alrededor del 55% ($P=0.847$). La conclusión obtenida por los autores fue que se produjo una disminución significativa en la supervivencia correspondiente a los pacientes con carcinomas de la laringe, especialmente a expensas de aquellos pacientes con el tumor limitado a nivel del órgano laríngeo.

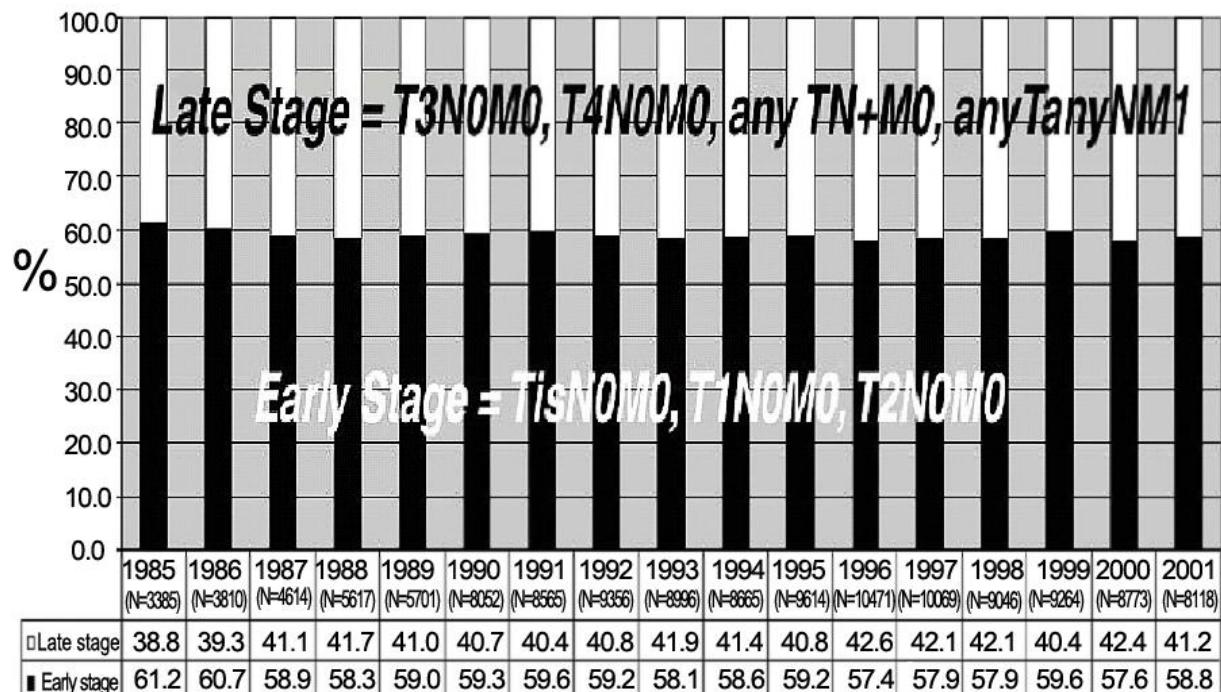
Hoffman y cols⁵ llevaron a cabo un estudio en el que se analizó de nuevo la existencia de tendencias en la supervivencia de los pacientes con carcinoma de la laringe. Para ello los autores revisaron los datos de los pacientes con carcinoma de laringe incluidos en el National Cancer Data Base (NCDB). El NCDB es un registro de datos hospitalarios de pacientes con cáncer que recoge información del 75% de los nuevos casos de carcinoma diagnosticados en USA. Esta base de datos contiene información de más de 15 millones de pacientes oncológicos diagnosticados entre 1985-2002. El NCDB fue establecido de forma conjunta por el American College of Surgeons' Commission on Cancer y la American Cancer Society^{6,7}. Los autores analizaron los datos de 158,426 pacientes con carcinoma de laringe diagnosticado entre 1985-2001. Se definieron como tumores en estadio inicial los Tis-T1-T2N0M0, y como tumores con estadios avanzados el resto de pacientes. Se analizó el primer tratamiento efectuado, no disponiéndose de información referente a los posibles tratamientos de rescate. Como medidas de supervivencia se analizaron la supervivencia observada y la supervivencia relativa, definida como el cociente entre la supervivencia observada y la supervivencia esperada en sujetos de edad, sexo y raza similares.

El primer resultado relevante obtenido fue la confirmación a partir de los datos obtenidos en el NCDB de la tendencia a la disminución en la supervivencia a lo

largo del periodo de estudio aparecida en el estudio SEER. La supervivencia relativa a los 5 años para los pacientes con un carcinoma de la laringe osciló entre el 68.1% en 1985 y el 62.8% en 1993. La siguiente figura muestra los valores de supervivencia observada y relativa obtenidas del análisis de los datos del NCDB.



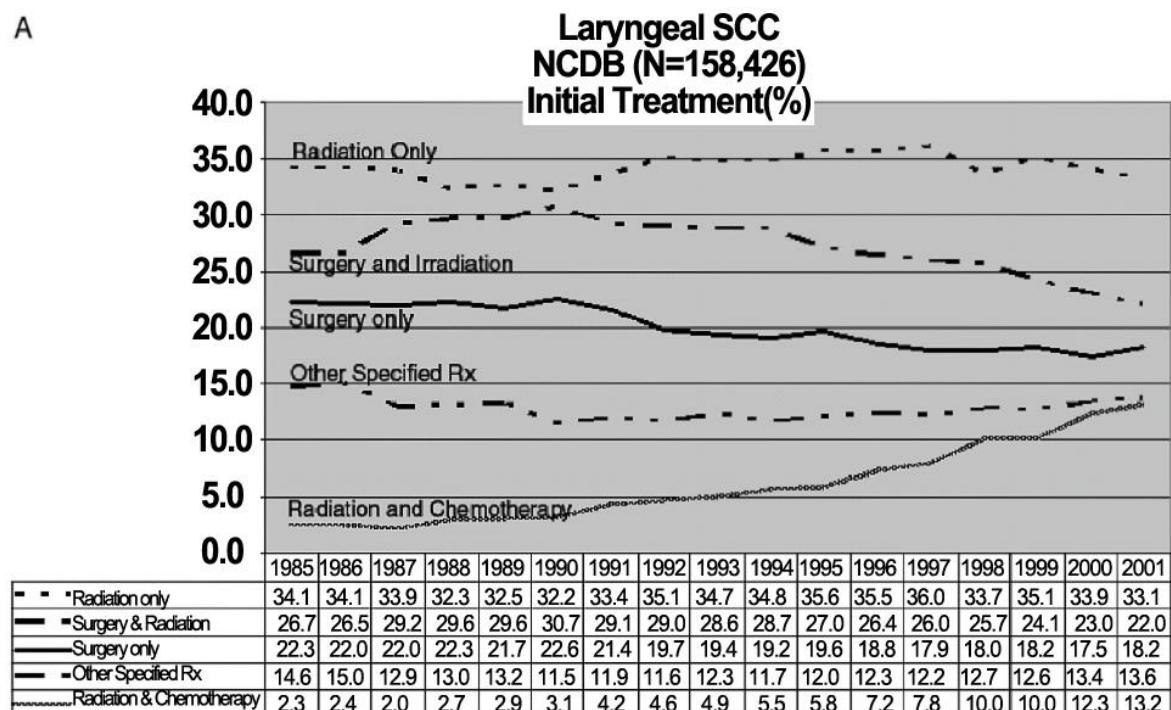
Una primera hipótesis que los autores intentaron evaluar fue el hecho de que la disminución en la supervivencia fuera consecuencia de un incremento a lo largo del periodo de estudio de la proporción de pacientes diagnosticados con tumores más avanzados. De acuerdo con los resultados obtenidos, no se apreciaron diferencias sustanciales en el patrón de estadiaje de los pacientes a lo largo del periodo de estudio, tal como muestra la siguiente figura.



Sí que apareció un incremento progresivo en la proporción de pacientes pertenecientes a razas no caucásicas. De todas formas, si estos cambios en los patrones demográficos estuvieran relacionados con los cambios existentes en la supervivencia de los carcinomas de la laringe, sería de esperar que se apreciara un efecto similar en otros modelos tumorales en los que también se ha visto incrementada la proporción de pacientes pertenecientes a poblaciones de minoría étnica. El hecho es que para otros modelos tumorales epidemiológicamente relacionados con el carcinoma de la laringe, no se ha evidenciado a lo largo de los últimos años una disminución en las cifras de supervivencia, aún al contrario, existen datos que muestran un aumento en los niveles de supervivencia a lo largo del tiempo en pacientes con carcinomas de esófago, cavidad oral o pulmón³. En consecuencia, de acuerdo con los autores, no parece razonable atribuir la tendencia negativa en los valores de supervivencia a los cambios en los patrones demográficos de incidencia del carcinoma de laringe.

Otra hipótesis que evaluaron los autores es la posible relación entre la tendencia negativa en la supervivencia y las modificaciones en los protocolos de tratamiento recibido por los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello durante las últimas décadas.

En el contexto de la generalización de protocolos de preservación de órgano, los autores encontraron una disminución significativa en el uso de cirugía asilada o asociada a radioterapia en el tratamiento de los pacientes con carcinoma de laringe, junto a un incremento en el uso de asociaciones de quimioterapia y radioterapia, tal como muestra la siguiente figura.

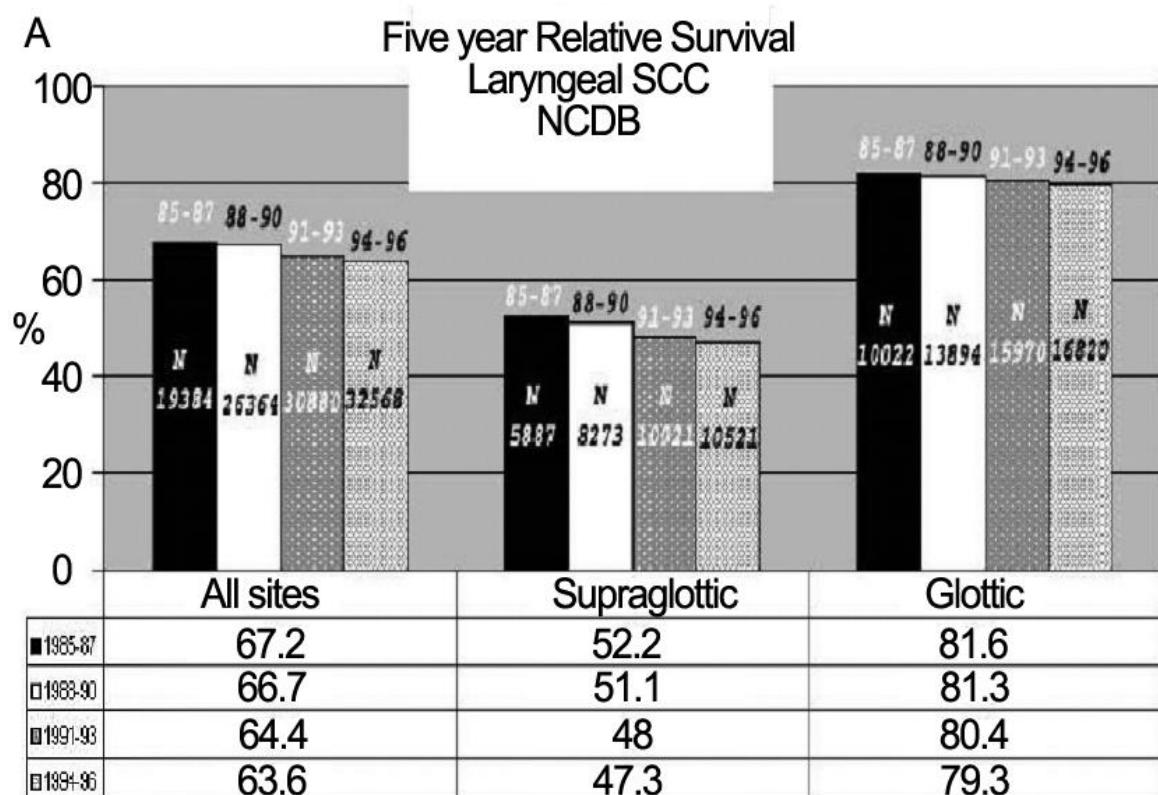


Existió un paralelismo entre la disminución en el uso de cirugía y el decrecimiento en la supervivencia.

En un comentario editorial publicado recientemente^{9,10} se citaba que la introducción de tratamientos no quirúrgicos en el manejo de los pacientes con carcinoma de la laringe no es la única modificación terapéutica relevante

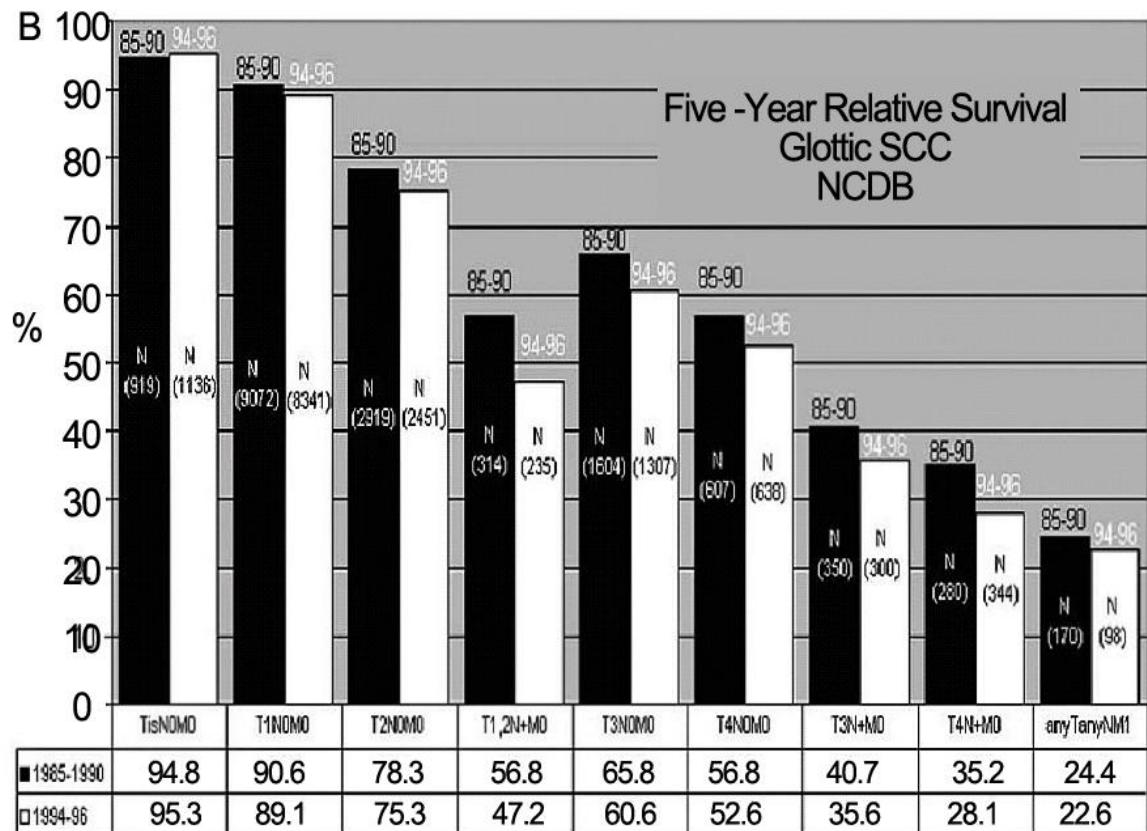
introducida en los últimos años en el manejo de los pacientes con carcinomas de la laringe, argumentando la posibilidad de que la generalización en el uso de técnicas de resección endoscópica pudiese estar relacionada con la disminución en la supervivencia. Desgraciadamente, los datos recogidos en el NCDB no permiten diferenciar los tipos de cirugía parcial realizados, por lo que los autores del estudio no pudieron evaluar la posible relación entre deterioro en la supervivencia y el uso de cirugía endoscópica.

Un análisis más pormenorizado de la supervivencia en función de las características del carcinoma de laringe mostró que la disminución progresiva en la supervivencia afectaba de forma más importante a los pacientes con tumores supraglóticos que a los pacientes con tumores glóticos, tal como aparece en la siguiente figura.

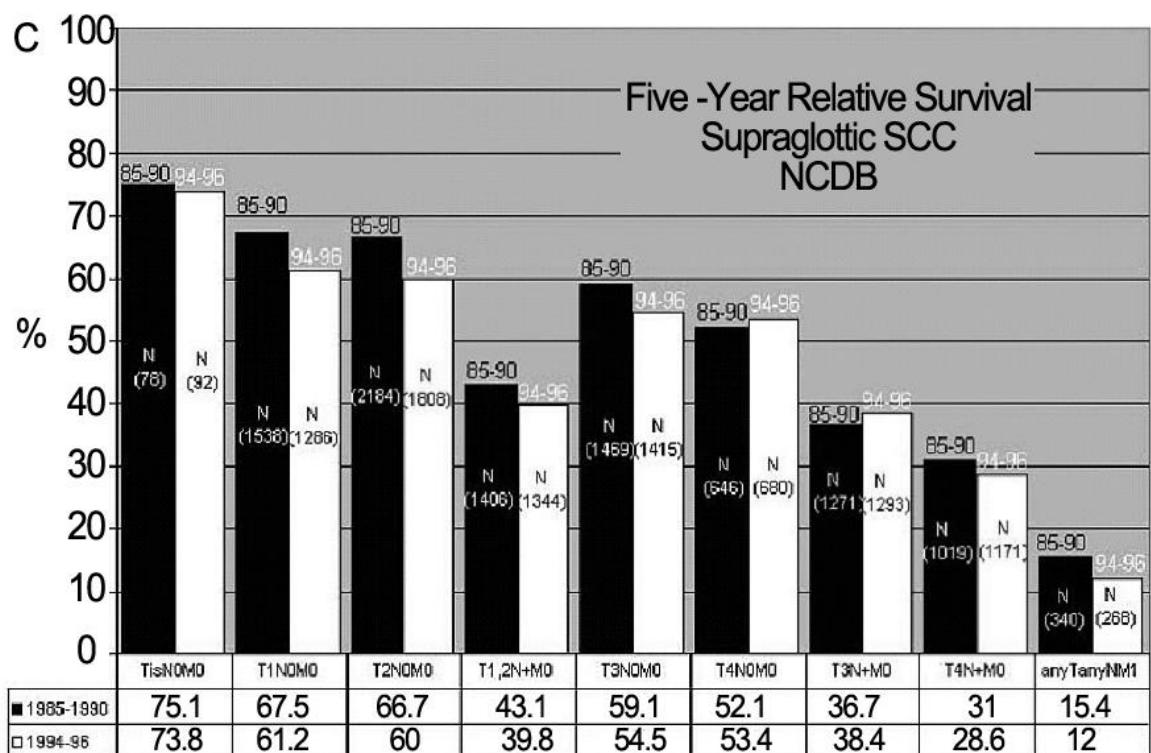


Al analizar de forma aislada a los pacientes con tumores glóticos, pudo observarse como la declinación en supervivencia a lo largo del tiempo fue

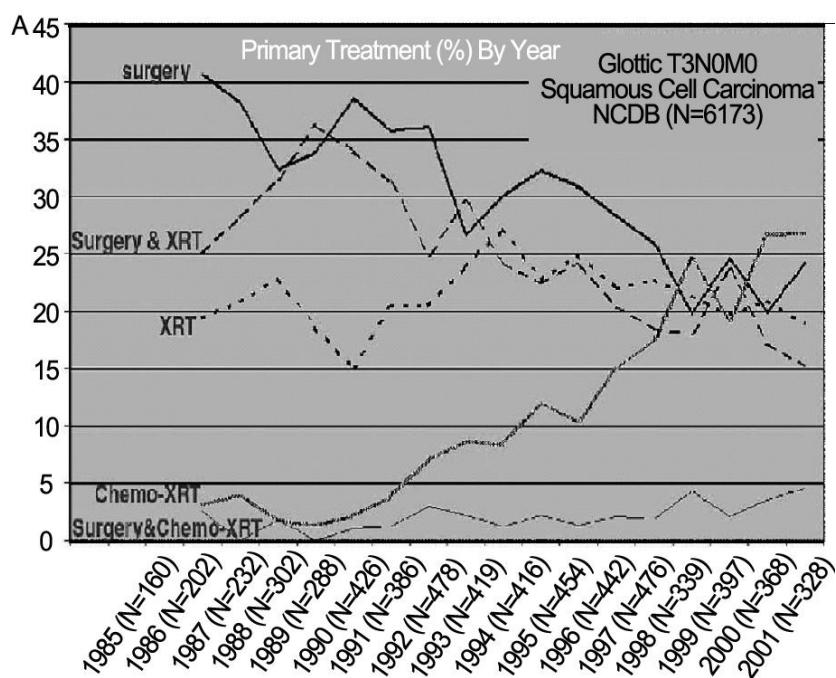
superior para los pacientes con tumores avanzados, tal como se muestra a continuación.



Por el contrario, para los pacientes con carcinomas de supraglotis la declinación máxima en supervivencia correspondió a los pacientes con tumores iniciales (T1-T2N0), apareciendo también una disminución importante en la supervivencia de los pacientes con tumores supraglóticos T3N0.



Finalmente, los autores evaluaron las supervivencias de los pacientes con tumores T3N0 de localización glótica. Se pudo apreciar una declinación notable en el porcentaje de pacientes con este tipo de tumor tratado de forma quirúrgica a lo largo del tiempo, junto con un incremento en el uso de la quimioradioterapia.



Se pudo comprobar como la supervivencia para los pacientes tratados sólo con radioterapia fue inferior a la conseguida con el tratamiento quirúrgico, en tanto que no existieron diferencias notables entre los pacientes tratados con cirugía o con quimioradioterapia.

Cosetti y cols¹¹ llevaron a cabo una nueva evaluación de los datos correspondientes a los carcinomas de la laringe incluidos en el registro SEER. Los autores analizaron la supervivencia a lo largo del periodo 1977-2002, considerando de forma independiente las localizaciones supraglótica y glótica, así como el estadiaje de tumor. Debe tenerse en cuenta que el registro SEER codifica a los pacientes en función de la afectación local, regional o a distancia de la enfermedad. De acuerdo con sus resultados, para los carcinomas localizados en la supraglotis no se produjeron variaciones significativas en la supervivencia a lo largo del periodo estudiado en el caso de tumores con extensión local o regional de la enfermedad, en tanto que apareció un deterioro significativo en la supervivencia en el caso de los tumores con afectación a distancia. En el caso de los tumores de localización glótica, no se apreciaron diferencias en la supervivencia para el grupo de tumores con extensión local, en tanto que para los pacientes que contaron con tumores con extensión regional o a distancia se produjo un descenso de casi el 20% en la supervivencia a lo largo del periodo de estudio. De acuerdo con los autores, la disminución en la supervivencia apareció de forma independiente al tipo de tratamiento realizado.

2. Hipótesis

A lo largo de las últimas décadas se han producido modificaciones en las características epidemiológicas de los pacientes con carcinoma de laringe, en el tipo de tratamiento realizado, y en la supervivencia conseguida.

3. Objetivo del trabajo

El objetivo del presente estudio es verificar, a partir de la revisión retrospectiva de una base de datos que recoge información de forma prospectiva de pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello, la existencia de variaciones a lo largo del tiempo de las características epidemiológicas, de tratamiento y supervivencia de los pacientes diagnosticados y tratados por un carcinoma de la laringe en el Hospital de Sant Pau de Barcelona durante el periodo 1985-2010.

4. Material y Métodos

Los datos utilizados en la elaboración del presente estudio se obtuvieron de forma retrospectiva a partir de la información recogida de forma prospectiva y contenida en una base de datos oncológica desarrollada en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, y que incluye datos referentes a las características epidemiológicas, de tratamiento y seguimiento de la totalidad de pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en dicho centro a partir del año 1985¹². La base de datos cuenta con un soporte en Microsoft®Office Access, realizándose el estudio estadístico con el programa SPSS 17.0 para Windows.

Los pacientes fueron clasificados en el momento del diagnóstico por un Comité Oncológico compuesto por un otorrinolaringólogo, un oncólogo y un radioterapeuta, con el asesoramiento ocasional de un radiólogo y /o un patólogo. Despues del diagnóstico y tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello, el programa de seguimiento rutinario consistió en revisiones trimestrales durante los primeros dos años, que incluyen la historia clínica y un examen loco-regional, cuatrimestrales entre el tercer y quinto años, y semestrales posteriormente. La política de seguimiento del Hospital de Sant Pau contempla la posibilidad de dar de alta a los pacientes tras un intervalo libre de enfermedad superior a los 10 años.

Todos los pacientes realizaron una radiografía de tórax y un estudio analítico con periodicidad anual, realizándose pruebas de diagnóstico complementarias de acuerdo con los requerimientos de la evolución clínica. Las visitas de control se realizaron de manera rotatoria entre los diferentes departamentos relacionados

con el tratamiento de los pacientes: Otorrinolaringología, Oncología Radioterápica y Oncología Médica.

4.1 ESTUDIOS REALIZADOS

Se llevaron a cabo tres estudios diferenciados:

- ❖ Epidemiológico: evaluación de las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con un carcinoma diagnosticados en nuestro centro.
- ❖ Terapéutico: evaluación de los tipos de tratamiento empleados.
- ❖ De resultados: supervivencia ajustada conseguida en los pacientes durante el periodo de estudio.

En el presente estudio se incluyeron todos los pacientes con carcinoma que cumplieron los criterios de inclusión correspondientes a cada uno de los apartados del estudio.

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

A.- Estudio Epidemiológico.

- Diagnóstico mediante biopsia de carcinoma escamoso de localización laringea
- Tratarse del tumor índice correspondiente en la base de datos utilizada en la elaboración del presente estudio (primer tumor diagnosticado en el Hospital de Sant Pau).
- Haber sido diagnosticado entre 1985-2010.

B.- Estudio Terapéutico.

- Pacientes y tumores que cumplieron los criterios de inclusión especificados en el apartado anterior.
- Haber recibido tratamiento en el Hospital de Sant Pau.
- Haber completado el tratamiento en el periodo 1985-2009.

C- Estudio de Supervivencia.

- Pacientes y tumores que cumplieron los criterios de inclusión del apartado anterior.
- Contar con un periodo de seguimiento en ausencia de recidiva local, regional o a distancia de la enfermedad superior a los 2 años.
- Haber sido diagnosticados entre 1985-2008.

4.3 POBLACIÓN INICIAL DE ESTUDIO.

Durante el periodo 1985-2010 fueron diagnosticados un total de 2231 pacientes con carcinomas escamosos de localización laríngea.

A. Estudio Epidemiológico.

Tal como quedó establecido en los criterios de inclusión, el estudio epidemiológico se llevó a cabo a partir del análisis de los pacientes con una biopsia de carcinoma escamoso localizados en la laringe.

La siguiente tabla muestra la distribución de los casos incidentes incluidos en el estudio en función de la cronología.

Año	Frecuencia	Porcentaje
1985	136	6,1
1986	95	4,3
1987	105	4,7
1988	124	5,6
1989	109	4,9
1990	93	4,2
1991	85	3,8
1992	87	3,9
1993	97	4,3
1994	95	4,3
1995	91	4,1
1996	116	5,2
1997	83	3,7
1998	95	4,3
1999	77	3,5
2000	80	3,6
2001	90	4,0
2002	77	3,5
2003	81	3,6
2004	75	3,4
2005	73	3,3
2006	65	2,9
2007	71	3,2
2008	64	2,9
2009	54	2,4
2010	13	0,6
Total	2231	100,0

A.1. Edad.

En el momento del diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello, la edad media de los pacientes fue de 62,7 años (rango 26,7-94,0 años, desviación estándar de 10,9 años). La siguiente tabla muestra la distribución categorizada por edades del conjunto de pacientes analizados.

	Frecuencia	Porcentaje
< 50 años	288	12,9
50-60 años	601	26,9
60-70 años	760	34,1
> 70 años	582	26,1
Total	2231	100,0

A.2. Sexo.

Una gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (96.1%) fueron del sexo masculino. La siguiente tabla muestra la distribución de los paciente en función del sexo.

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	2143	96,1
Femenino	88	3,9
Total	2231	100,0

A.3. Consumos de tabaco y alcohol.

El histograma y la tabla que aparecen a continuación muestran la distribución en los consumos de tabaco previos al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello. Los pacientes con antecedentes en los consumos de tabaco en forma de cigarrillo o pipa fueron categorizados con los pacientes con consumo de <20 cigarrillos/día.

	Frecuencia	Porcentaje
No consumo	129	5,8
<20 cig/día	373	16,7
>20 cig/día	1729	77,5
Total	2231	100,0

De igual forma, el histograma y la tabla siguientes muestran la distribución en los consumos de alcohol previos al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello de acuerdo con diferentes categorías de consumo.

	Frecuencia	Porcentaje
No consumo	433	19,4
< 80 gr/día	1123	50,3
> 80 gr /día	675	30,3
Total	2231	100,0

Dada la interacción entre el consumo de ambos tipos de tóxicos, la siguiente tabla muestra la distribución en el total de pacientes estudiados de acuerdo con las categorías de consumo evaluadas de forma conjunta.

	TABACO			Total
	No	<20 cig/día	>20 cig/día	
ALCOHOL	No	99	104	230
		4,4%	4,7%	10,3%
	< 80 gr/día	28	228	867
		1,3%	10,2%	38,9%
	> 80 gr/día	2	41	632
		0,1%	1,8%	28,3%
Total		129	373	1729
		5,8%	16,7%	77,5%
				100,0%

Del total de pacientes estudiados, tan sólo un 4.4% no reconocían antecedentes en los consumos de tabaco y alcohol, un 16.2% mantuvieron unos niveles de uso de tóxicos moderado (fumadores de <20 cigarrillo/día y con consumo de alcohol <80gr/día), en tanto que una mayoría del 79.47% de pacientes reconocían consumos severos de tabaco (>20 cigarrillos/día) y/o de alcohol (<80 gr/día).

A.4. Estado general (índice de Karnofsky).

Se valoró el estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico medido de acuerdo con el índice de Karnofsky. Una gran mayoría de los pacientes contaba con unos porcentajes elevados de acuerdo con dicha valoración.

	Frecuencia	Porcentaje
70%	70	3,1
80%	255	11,4
90%	1906	85,4
Total	2231	100,0

A.5. Localización del tumor primario.

La siguiente tabla muestra la distribución por localizaciones correspondiente a los pacientes incluidos en el estudio epidemiológico.

	Frecuencia	Porcentaje
Supraglotis	849	38,1
Glotis	1347	60,4
Subglotis	35	1,6
Total	2231	100,0

Por localizaciones, la glotis representó más de la mitad de los pacientes evaluados, seguida por los pacientes con tumores de localización supraglótica. Los tumores con localización subglótica representaron sólo un 1.6% de los pacientes estudiados.

A.6. Anatomía patológica.

De acuerdo con la histología, una gran mayoría de los pacientes contaron con carcinomas escamosos moderadamente diferenciados (71.6%). La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de acuerdo a los resultados anatomo-patológicos.

	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma in situ	81	3,6
Carcinoma bien diferenciado	306	13,7
Carcinoma moderadamente diferenciado	1641	73,5
Carcinoma mal diferenciado	173	7,7
Carcinoma verrucoso	12	0,5
Carcinoma pseudosarcomatoso	18	0,8
Total	2231	100,0

En relación con los cálculos epidemiológicos, los carcinomas verrucosos se incluyeron en la categoría de los carcinomas bien diferenciados, y los carcinomas sarcomatoideos con los carcinomas mal diferenciados.

A.7. Categorías TNM.

La siguiente tabla muestra la distribución correspondiente a las categorías de extensión local de la enfermedad, clasificados de acuerdo con la 6^a edición del TNM². Los pacientes susceptibles de cambio de categoría de acuerdo con las nuevas ediciones del TNM fueron revisados de forma retrospectiva y actualizados de acuerdo con los criterios de clasificación pronóstica vigentes.

Para los pacientes con varios tumores sincrónicos (n=59), se consideró la categoría correspondiente al tumor localmente más avanzado.

	Frecuencia	Porcentaje
T1	774	34,7
T2	578	25,9
T3	640	28,7
T4	172	7,7
In situ	67	3,0
Total	2231	100,0

En la siguiente tabla se muestra la distribución correspondiente a los pacientes de acuerdo con la categoría de extensión regional (N).

	Frecuencia	Porcentaje
N0	1767	79,2
N1	196	8,8
N2	212	9,5
N3	56	2,5
Total	2231	100,0

Existió una relación significativa entre el grado de extensión local del tumor (T) y la extensión regional de la enfermedad (N), tal como aparece en la siguiente tabla (Chi-cuadrado, P<0.0001).

		N				Total	
		N0	N1	N2	N3		
T	T1	756	6	8	4	774	
	33,9%	0,3%	0,4%	0,2%	34,7%		
	T2	453	53	58	14	578	
		20,3%	2,4%	2,6%	0,6%	25,9%	
	T3	388	111	114	27	640	
		17,4%	5,0%	5,1%	1,2%	28,7%	
	T4	103	26	32	11	172	
		4,6%	1,2%	1,4%	0,5%	7,7%	
	In situ	67	0	0	0	67	
		3,0%	0,0%	0,0%	0,0%	3,0%	
Total		1767	196	212	56	2231	
		79,2%	8,8%	9,5%	2,5%	100,0%	

En el momento del diagnóstico, un total de 14 pacientes (0.6%) contaron con la presencia de metástasis a distancia (M1). De acuerdo con las categorías de extensión local, regional y a distancia descritas, la siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con la agrupación por estadios descrita en el sistema de clasificación TNM.

	Frecuencia	Porcentaje
Estadio 0	67	3,0
Estadio I	756	33,9
Estadio II	451	20,2
Estadio III	556	24,9
Estadio IV	401	18,0
Total	2231	100,0

Para los cálculos epidemiológicos los pacientes con un carcinoma in situ se categorizaron de forma conjunta con los pacientes T1, agrupando los pacientes con estadio 0 de forma conjunta con los del estadio I.

B.- Estudio Terapéutico.

Para la realización de esta parte del estudio se excluyeron los pacientes que no recibieron tratamiento en nuestro centro o que en el momento de cierre de la base de datos no habían completado su secuencia terapéutica. Un total de 2122 pacientes cumplieron los criterios de inclusión correspondientes a esta parte del estudio.

Un porcentaje de pacientes incluidos en el estudio siguió tratamiento paliativo, consistente en la administración de quimioterapia o radioterapia sin finalidad curativa, o bien medidas de soporte. De los pacientes tratados con intención radical, el tratamiento empleado consistió en cirugía, radioterapia, quimioterapia o varias combinaciones de estas modalidades según diferentes protocolos. En general, los pacientes con tumores precoces (estadios I y II) recibieron un tratamiento con cirugía o radioterapia. Los pacientes con tumores avanzados (estadios III-IV) recibieron un tratamiento combinado con cirugía y radioterapia, o bien iniciaron un tratamiento con quimioterapia de inducción. En caso de existir una respuesta completa a la quimioterapia el paciente fue tratado a continuación con radioterapia; en caso de respuesta insuficiente, se llevó a cabo un tratamiento quirúrgico. En aquellos pacientes con tumores avanzados donde no fue posible iniciar un tratamiento con quimioterapia de inducción, se realizó un tratamiento con cirugía, radioterapia o ambos en función de la localización, extensión tumoral y estado general del paciente. Durante los últimos años de la serie, algunos

pacientes siguieron tratamiento con quimio-radioterapia concomitante, ocasionalmente precedida por quimioterapia de inducción.

B.1. Tratamiento sobre la localización primaria del tumor.

Para el estudio terapéutico se procedió a la clasificación de los pacientes de acuerdo con las siguientes categorías de tratamiento:

- Tratamiento paliativo
- Radioterapia
- Cirugía
- Cirugía + radioterapia

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con las categorías de tratamiento consideradas:

	Frecuencia	Porcentaje
Paliativos	85	4,0
RT	1305	61,5
Cirugía	332	15,6
Cirugía + RT	400	18,9
Total	2122	100,0

B.2. Tratamiento sobre las áreas ganglionares.

En general, con la salvedad de los pacientes con carcinomas in situ, los pacientes con T1N0 de localización glótica, y algunos T2N0 de localización glótica seleccionados por tratarse de tumores superficiales y en los que se consideró que existía un escaso riesgo de afectación a nivel cervical, se procedió a un tratamiento electivo o terapéutico sobre las áreas ganglionares que vino

mediatizado por el tratamiento de la localización primaria del tumor y la extensión de la afectación a nivel regional.

Se analizó el tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares de los pacientes tratados con intención radical clasificándolos de acuerdo a las siguientes categorías:

- Observación
- Radioterapia
- Cirugía
- Cirugía + radioterapia

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en función del tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares:

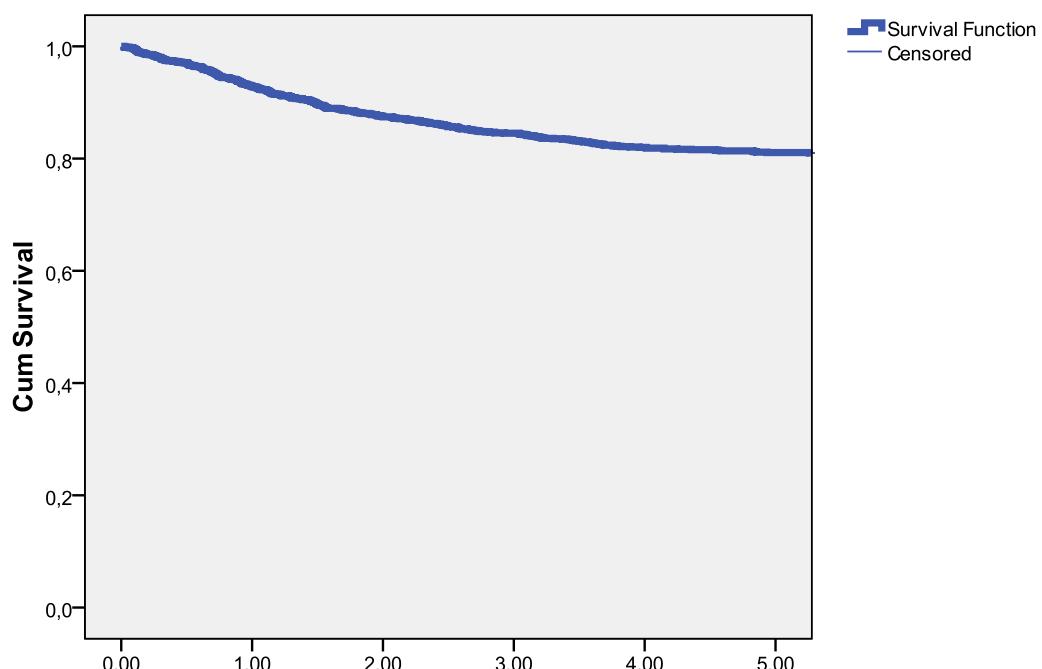
	Frecuencia	Porcentaje
Observación	819	40,2
Radioterapia	693	34,0
Cirugía	153	7,5
Cirugía + Radioterapia	372	18,3
Total	2037	100,0

C.- Estudio de Supervivencia.

En la parte del estudio en que se evaluaron los resultados se consideraron tan sólo los pacientes diagnosticados con anterioridad al año 2008 y que contaron con un seguimiento mínimo de 2 años o hasta el fallecimiento. Un total de 1940 pacientes contaron con los criterios de inclusión correspondientes a esta parte del estudio.

Hasta el momento de cierre del estudio, un total de 298 (15.4%) pacientes habían sufrido una recidiva local aislada de la enfermedad, 80 (4.1%) pacientes una recidiva regional aislada, y 91 (4.7%) pacientes una recidiva combinada local y regional. En ausencia de recidiva local o regional de la enfermedad, 58 (3.9%) pacientes sufrieron la aparición de metástasis a distancia como única localización de fracaso terapéutico.

La siguiente gráfica muestra la curva de supervivencia actuarial ajustada correspondiente a los pacientes incluidos en el estudio.



La supervivencia actuarial ajustada a los 5 años fue del 81.1% (IC 0.009).

4.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para cada uno de los estudios. se procedió a la categorización de los pacientes en función del año de diagnóstico, iniciándose el cálculo a partir del año 1985.

Se efectuó en primer lugar un estudio descriptivo de la distribución correspondiente a cada una de las variables a lo largo del periodo de tiempo estudiado.

A continuación se procedió a la evaluación de la existencia de tendencias a lo largo del periodo de estudio. Para el estudio estadístico se utilizó el programa “Joinpoint Regression Program, Version 3.4.2. October 2009; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute”³.

Se trata de un programa de análisis estadístico de acceso libre obtenido en <http://srab.cancer.gov/joinpoint>.

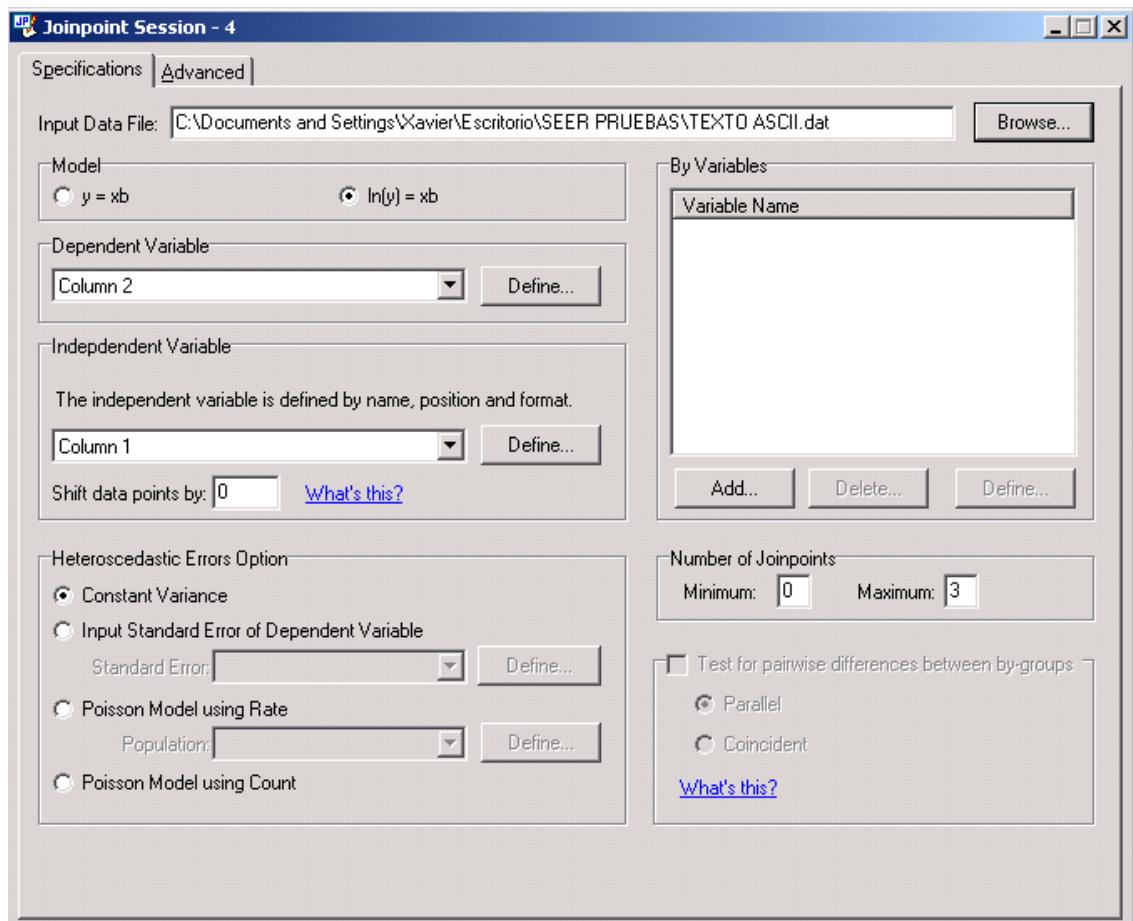
El software analiza los datos de tendencias y los ajusta de acuerdo con el modelo de puntos de inflexión que mejor se ajusta a los datos aportados utilizando como test de significación el método de permutación de Monte Carlo.

Se ofrece como resultado una representación gráfica de las rectas de regresión adaptadas a las tendencias existentes entre los datos, con los puntos de inflexión en caso de que existiesen modificaciones en las tendencias a lo largo del tiempo, con una evaluación del mejor modelo ajustado a los datos utilizados en el análisis.

Para la cuantificación de las tendencias, el programa ofrece dos tipos de cálculo:

- El porcentaje de cambio anual APC (annual percentage rate change-APC), que representa la variación porcentual en la tasa de frecuencias correspondiente a una año respecto a la del año anterior. Se trata de una medida relativa, por lo que puede compararse de forma independiente a la magnitud de la población estudiada. El programa utilizado por el Joinpoint Regression Program utiliza criterios estadísticos para determinar cómo y cuándo se producen variaciones significativas en las cifras de APC a lo largo del tiempo. Debe tenerse en cuenta que la significación del valor del APC dependerá tanto de las modificaciones existentes en la tendencia dentro del intervalo analizado, como de la duración de dicho intervalo.
- El promedio de los porcentajes de cambio anual AAPC (Average Annual Percent Change -AAPC), que representa una medida que resume las tendencias en tasa en un intervalo prefijado, permitiendo con un único valor la descripción de la media de APC sobre un periodo de tiempo. Se trata de una medida válida incluso en el caso de que el modelo indique que se han producido cambios en la tendencia durante el periodo estudiado.

La siguiente figura muestra la pantalla de entrada del programa Joinpoint Regression Program 3.4.2. En general, se utilizaron los valores por defecto ofrecidos por el programa (Method: Grid Search; Model Selection Method: Permutation Test).



En los estudios realizados se utilizó como variable independiente el año de diagnóstico del tumor, y como variables dependientes las diferentes variables evaluadas

A.- Estudio Epidemiológico.

En el estudio epidemiológico se evaluaron las siguientes variables a lo largo de la cronología del periodo de estudio:

- Edad. Se evaluaron la media de edad y la desviación estándar correspondiente a cada uno de los años estudiados. Se llevó a cabo una evaluación de la distribución en función de las diversas categorías de edad en base a los diferentes bienios en los que se dividió el periodo de estudio. Finalmente se procedió al estudio de la existencia de tendencias en la edad de diagnóstico a lo largo del periodo de estudio.
- Sexo. Se consideró el porcentaje de pacientes de cada género a lo largo del periodo de estudio, así como la posible existencia de cambios en la tendencia de dichos porcentajes.
- Localización. Se procedió a evaluar el porcentaje de pacientes correspondientes a las diferentes sub-localizaciones laríngeas a lo largo del tiempo.
- Categoría T y estadiaje. Se procedió a la evaluación de los porcentajes correspondientes a las categorías de extensión local y del estadiaje. En el análisis de tendencias, para la categoría de extensión local se agruparon los tumores incipientes versus avanzados (T1-T2 versus T3-T4), y en el análisis de los estadios, los iniciales versus avanzados (estadios I-II versus III-IV).

B.- Estudio Terapéutico.

El estudio terapéutico se restringió a aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión correspondientes, categorizándose los pacientes en función de que hubiesen recibido o no un tratamiento quirúrgico (radioterapia versus cirugía o cirugía + radioterapia). Se analizaron las tendencias para el global de la población, así como en función de la extensión local del tumor.

C.- Estudio de Supervivencia.

El estudio de la supervivencia se restringió a aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión correspondientes. Se procedió a la realización de un cálculo de la supervivencia ajustada para cada uno de los años evaluados. En los estudios de supervivencia se utilizó el método actuarial de Kaplan-Meier.

Las supervivencias actariales se evaluaron considerando el global de pacientes, así como en función del estadio, agrupando los estadios iniciales (I-II) y avanzados (III-IV).

5. Resultados

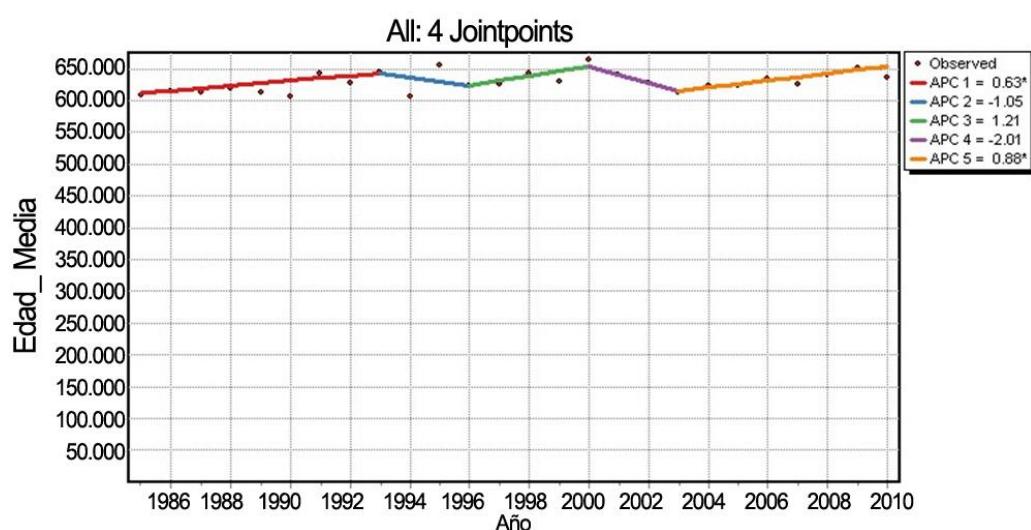
A.- Estudio Epidemiológico.

A.1. Edad.

La siguiente tabla muestra los valores correspondientes a la edad media de los pacientes en función del bienio del año de diagnóstico.

BIENIOS	N	Edad Media	Desviación Estándar
1985	231	61,2112	9,66001
1987	229	61,6561	10,23042
1989	202	61,0456	10,39281
1991	172	63,5583	10,33299
1993	192	62,5723	11,37886
1995	207	63,7085	11,60755
1997	178	63,5223	10,96835
1999	157	64,7462	10,98778
2001	167	63,4937	11,25016
2003	156	61,8500	11,06501
2005	138	62,7922	11,48956
2007	135	63,1991	12,05457
2009	67	64,9086	10,15432
Total	2231	62,7495	10,90652

Se analizó la existencia de tendencias en la evolución cronológica de la edad mediante el programa Jointpoint Regression.



El mejor ajuste se consiguió con la incorporación de 4 puntos de inflexión. Se produjeron unas etapas de incremento en la edad media al inicio y al final del periodo estudiado.

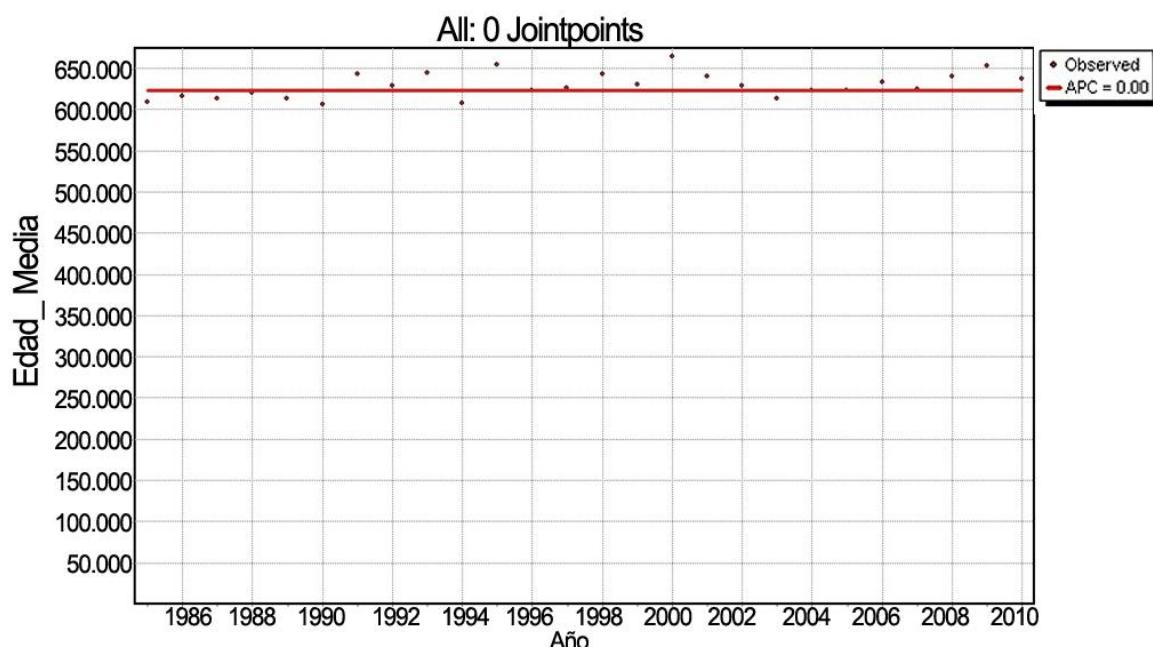
Estimated Joinpoints						
Cohort	Joinpoint	Estimate	Lower CI	Upper CI		
	1	1993	1987	1995		
	2	1996	1991	1998		
	3	2000	1994	2004		
	4	2003	2001	2008		
Annual Percent Change (APC)						
Cohort	Segment	Lower Endpoint	Upper Endpoint	APC	Lower CI	Upper CI
	1	1985	1993	0.629*	0.272	0.988
	2	1993	1996	-1.046	-5.919	4.080
	3	1996	2000	1.212	-1.375	3.866
	4	2000	2003	-2.012	-6.890	3.121
	5	2003	2010	0.877*	0.533	1.223

* The Annual Percent Change (APC) is statistically significant from zero.

Average Annual Percent Change (AAPC)						
Cohort	Range	Lower Endpoint	Upper Endpoint	AAPC	Lower CI	Upper CI
	Last 5 Obs.	2006	2010	0.877*	0.567	1.188
	Last 10 Obs.	2001	2010	0.228	-0.818	1.284

* The Average Annual Percent Change (AAPC) is statistically significant from zero.

Considerando el global del periodo evaluado, no se apreció un incremento significativo en la edad promedio tal como se muestra en la siguiente gráfica.

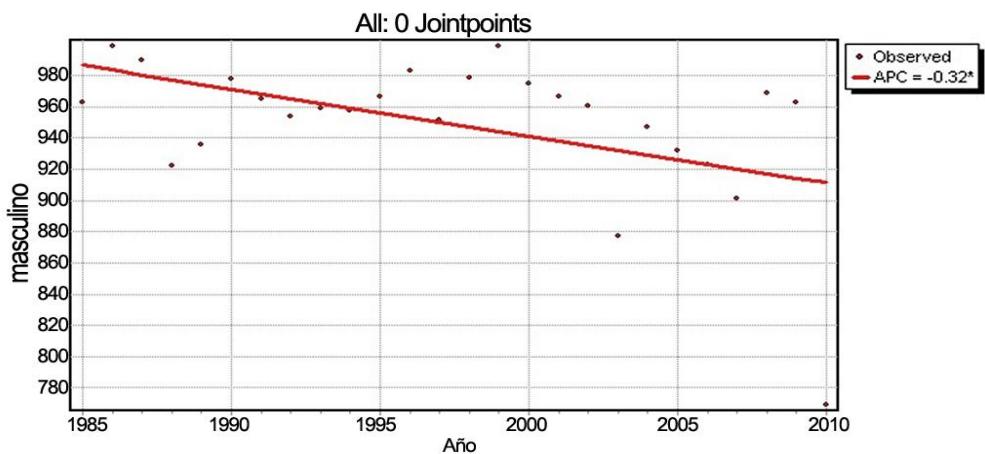


A.2. Sexo.

La siguiente tabla muestra la distribución por sexos de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello a lo largo del periodo cronológico de estudio.

	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
BIENIOS	1985	226 97,8%	5 2,2% 231 100,0%
	1987	227 99,1%	2 0,9% 229 100,0%
	1989	193 95,5%	9 4,5% 202 100,0%
	1991	165 95,9%	7 4,1% 172 100,0%
	1993	184 95,8%	8 4,2% 192 100,0%
	1995	202 97,6%	5 2,4% 207 100,0%
	1997	172 96,6%	6 3,4% 178 100,0%
	1999	155 98,7%	2 1,3% 157 100,0%
	2001	161 96,4%	6 3,6% 167 100,0%
	2003	142 91,0%	14 9,0% 156 100,0%
	2005	128 92,8%	10 7,2% 138 100,0%
	2007	126 93,3%	9 6,7% 135 100,0%
	2009	62 92,5%	5 7,5% 67 100,0%
Total		2143 96,1%	88 3,9% 2231 100,0%

La siguiente figura muestra el análisis correspondiente a la proporción de pacientes de sexo masculino diagnosticados anualmente. El modelo de ajuste seleccionado por el programa no incluyó ningún punto de inflexión, con un descenso significativo cifrado en un 0,32% anual en la proporción de pacientes varones.

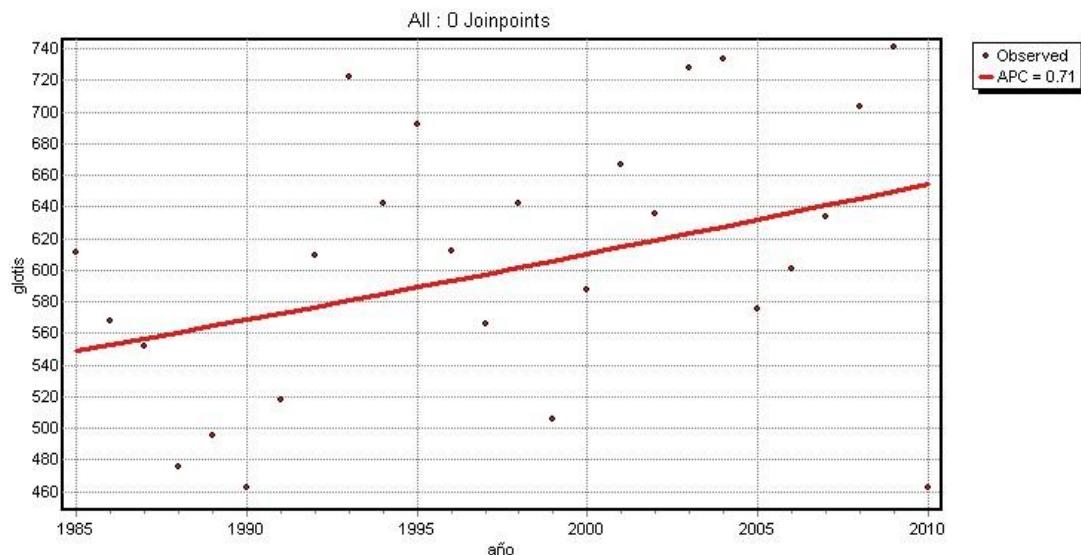


A.3. Localización del tumor primario.

Se presentan a continuación los datos correspondientes a la distribución en función de la localización del tumor primario a lo largo del tiempo.

	LOCALIZACIÓN			Total	
	Supraglotis	Glotis	Subglotis		
BIENIOS	1985	89 38,5%	137 59,3%	5 2,2%	231 100,0%
	1987	108 47,2%	117 51,1%	4 1,7%	229 100,0%
	1989	99 49,0%	97 48,0%	6 3,0%	202 100,0%
	1991	74 43,0%	97 56,4%	1 ,6%	172 100,0%
	1993	57 29,7%	131 68,2%	4 2,1%	192 100,0%
	1995	66 31,9%	134 64,7%	7 3,4%	207 100,0%
	1997	69 38,8%	108 60,7%	1 ,6%	178 100,0%
	1999	68 43,3%	86 54,8%	3 1,9%	157 100,0%
	2001	57 34,1%	109 65,3%	1 ,6%	167 100,0%
	2003	41 26,3%	114 73,1%	1 ,6%	156 100,0%
	2005	55 39,9%	81 58,7%	2 1,4%	138 100,0%
	2007	45 33,3%	90 66,7%	0 ,0%	135 100,0%
	2009	21 31,3%	46 68,7%	0 ,0%	67 100,0%
Total		849	1347	35	2231
		38,1%	60,4%	1,6%	100,0%

La siguiente figura muestra las tendencias existentes en la proporción de pacientes con carcinomas de localización glótica diagnosticados a lo largo del periodo de estudio.



Se produjo una tendencia hacia el incremento de la proporción de pacientes que contaron con un diagnóstico en la localización glótica del tumor, pero sin que dicha tendencia alcanzase la significación estadística.

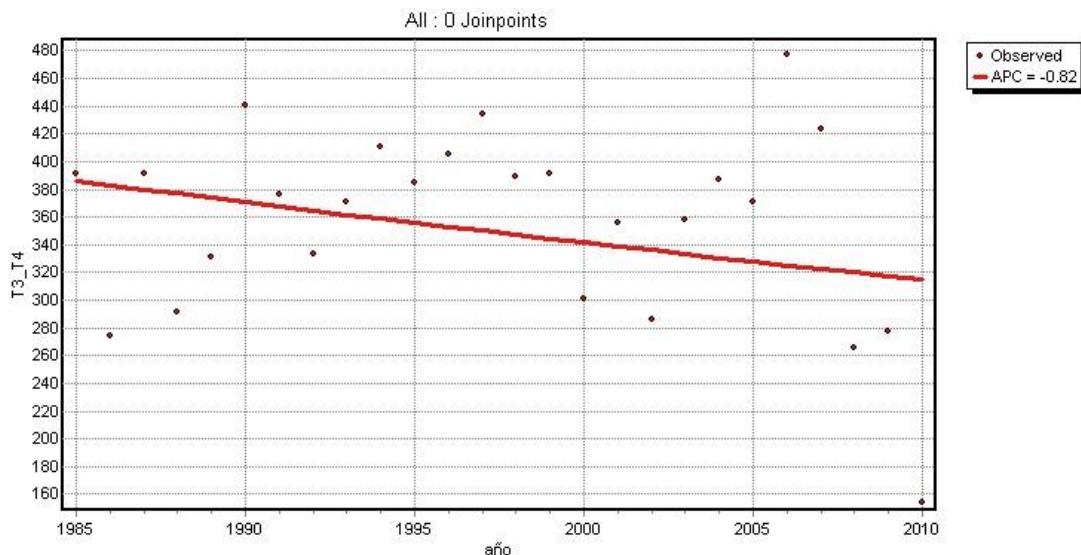
A.4. Categorías TNM y estadio.

A.4.1. Categoría de extensión local T.

A continuación se muestran los datos correspondientes a la categoría de extensión local del tumor agrupados en función de que se tratase de tumores iniciales (T1-T2) o tumores localmente avanzados (T3-T4) a lo largo del periodo de estudio.

	T1-T2	T3-T4	TOTAL
BIENIOS	152	79	231
	65,8%	34,2%	100,0%
	152	77	229
	66,4%	33,6%	100,0%
	125	77	202
	61,9%	38,1%	100,0%
	111	61	172
	64,5%	35,5%	100,0%
	117	75	192
	60,9%	39,1%	100,0%
	125	82	207
	60,4%	39,6%	100,0%
	105	73	178
	59,0%	41,0%	100,0%
	103	54	157
	65,6%	34,4%	100,0%
	113	54	167
	67,7%	32,3%	100,0%
	98	58	156
	62,8%	37,2%	100,0%
	80	58	138
	58,0%	42,0%	100,0%
	88	47	135
	65,2%	34,8%	100,0%
	50	17	67
	74,6%	25,4%	100,0%
Total	1419	812	2231
	63,6%	36,4%	100,0%

La siguiente gráfica muestra la tendencia a lo largo del periodo de estudio en el porcentaje de pacientes con carcinomas de la laringe diagnosticados con una categoría avanzada del tumor a nivel local (T3-T4).



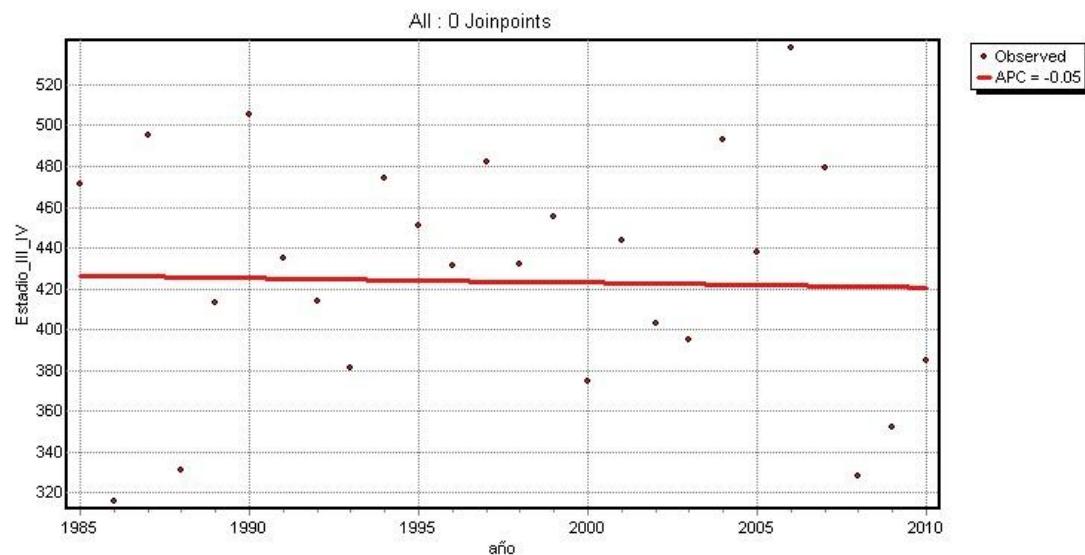
Se produjo una tendencia no significativa hacia la disminución en el porcentaje de pacientes con tumores diagnosticados con una categoría avanzada de extensión local del tumor.

A.4.2. Estadiaje.

Como evaluación conjunta de la extensión tumoral, se consideró la evolución cronológica del estadiaje tumoral.

	ESTADIO		Total
	I-II	III-IV	
BIENIOS	1985	137 59,3%	231 100,0%
	1987	136 59,4%	229 100,0%
	1989	110 54,5%	202 100,0%
	1991	99 57,6%	172 100,0%
	1993	110 57,3%	192 100,0%
	1995	116 56,0%	207 100,0%
	1997	97 54,5%	178 100,0%
	1999	92 58,6%	157 100,0%
	2001	96 57,5%	167 100,0%
	2003	87 55,8%	156 100,0%
	2005	71 51,4%	138 100,0%
	2007	80 59,3%	135 100,0%
	2009	43 64,2%	67 100,0%
	Total	1274 57,1%	2231 100,0%

En la evaluación de tendencias, se analizó el porcentaje de pacientes con tumores con estadios avanzados (III-IV) en el momento del diagnóstico.



No aparecieron tendencias definidas en el porcentaje de pacientes con tumores diagnosticados en estadios avanzados (III-IV) a lo largo del periodo de estudio.

B.- Estudio Terapéutico.

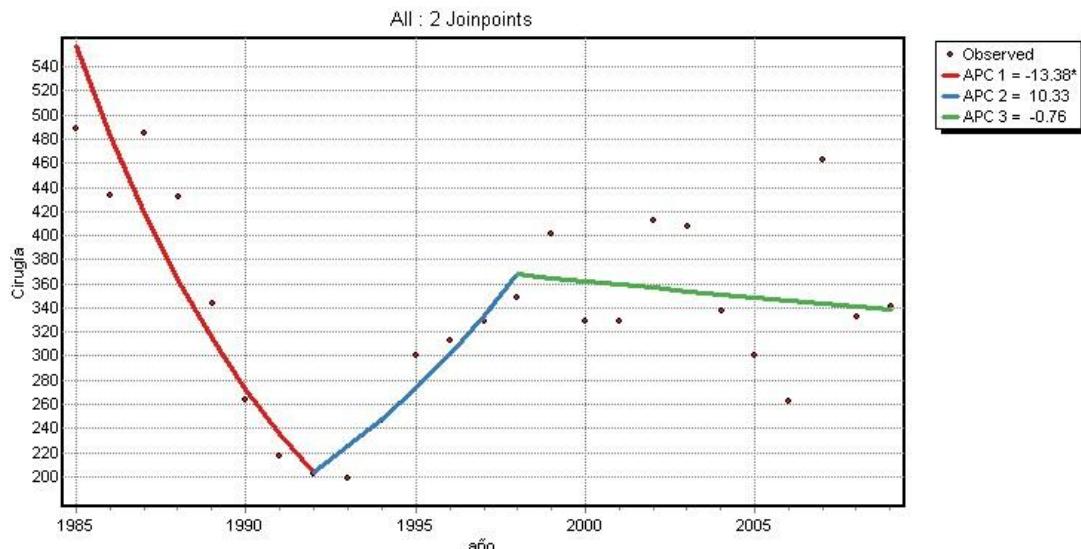
De los pacientes inicialmente incluidos en el estudio, un total de 2122 cumplieron los criterios de inclusión para ser analizados de acuerdo con el tipo de tratamiento realizado.

B.1. Tratamiento realizado a nivel local.

La siguiente tabla muestra la distribución del tipo de tratamiento radical o paliativo a lo largo del tiempo.

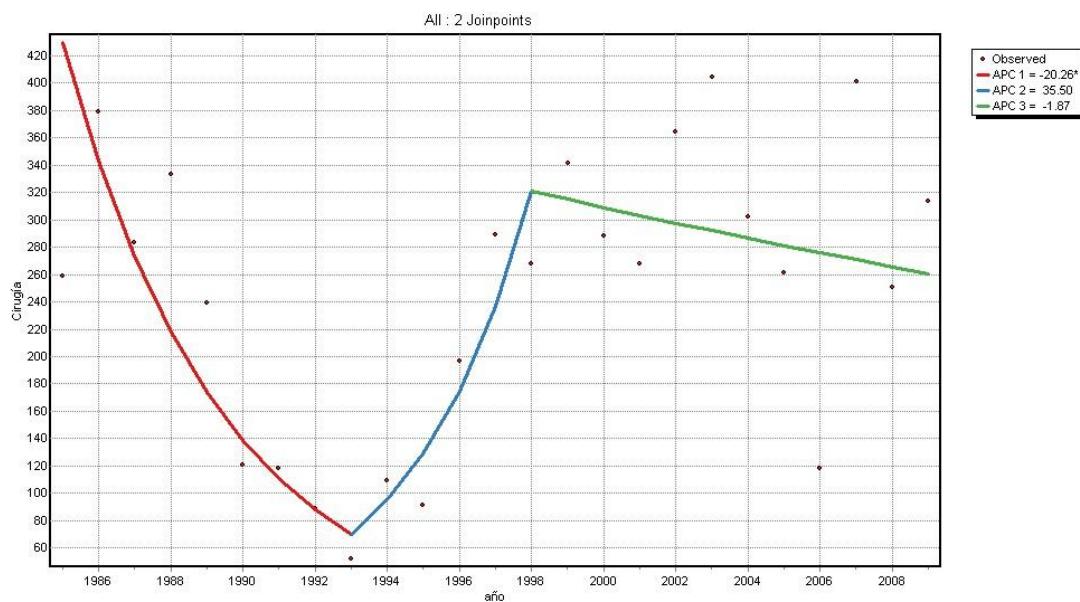
	Tratamiento				Total	
	Paliativos	RT	Cirugía	Cirugía + RT		
BIENIOS	1985	6 2,7%	113 50,7%	25 11,2%	79 35,4%	223 100,0%
	1987	6 2,8%	112 51,6%	18 8,3%	81 37,3%	217 100,0%
	1989	12 6,1%	124 63,3%	14 7,1%	46 23,5%	196 100,0%
	1991	13 7,8%	119 71,3%	11 6,6%	24 14,4%	167 100,0%
	1993	7 3,8%	136 73,9%	9 4,9%	32 17,4%	184 100,0%
	1995	6 3,0%	134 66,3%	32 15,8%	30 14,9%	202 100,0%
	1997	9 5,3%	104 60,8%	38 22,2%	20 11,7%	171 100,0%
	1999	4 2,7%	90 60,8%	37 25,0%	17 11,5%	148 100,0%
	2001	3 1,9%	98 61,3%	39 24,4%	20 12,5%	160 100,0%
	2003	5 3,3%	90 59,2%	39 25,7%	18 11,8%	152 100,0%
	2005	6 4,6%	88 67,2%	26 19,8%	11 8,4%	131 100,0%
	2007	5 4,0%	69 55,6%	31 25,0%	19 15,3%	124 100,0%
	2009	3 6,4%	28 59,6%	13 27,7%	3 6,4%	47 100,0%
Total		85 4,0%	1305 61,5%	332 15,6%	400 18,9%	2122 100,0%

La siguiente figura muestra el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor a lo largo del periodo de estudio (incluyendo los pacientes sólo tratados con cirugía y los tratados con cirugía + radioterapia).



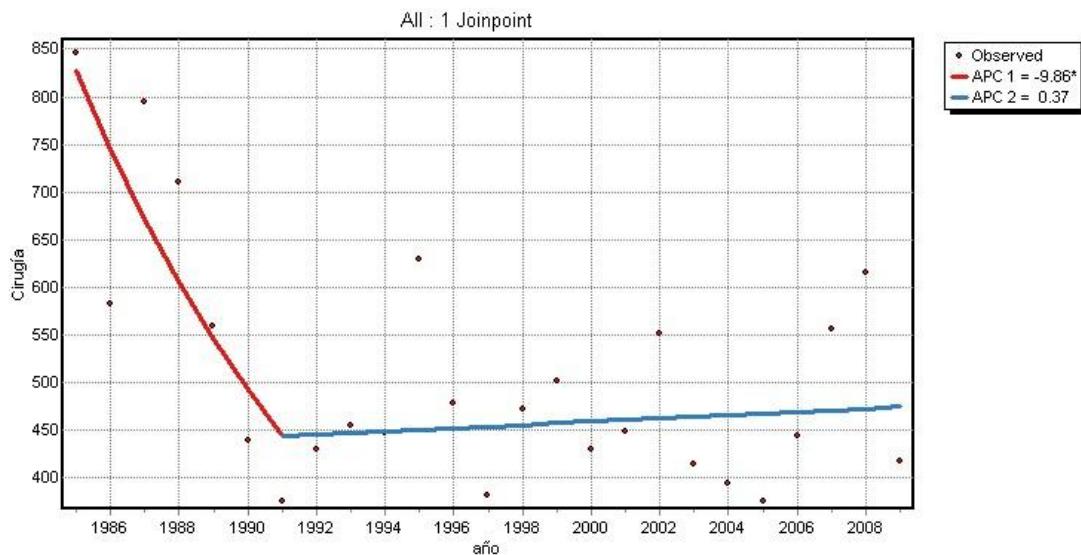
De acuerdo con los resultados obtenidos, aparecieron 3 periodos diferenciados en cuanto al uso de tratamiento quirúrgico en los pacientes con carcinomas de la laringe. El primer periodo comprendido entre 1985-1993 se correspondió con una tendencia significativa hacia la disminución en el uso de cirugía. Posteriormente, entre 1993-1998 se produjo un incremento en el porcentaje de pacientes tratados de forma quirúrgica, porcentaje que se ha mantenido estable o con una ligera tendencia hacia la disminución desde entonces.

Se analizaron estas tendencias en el uso del tratamiento quirúrgico en función de la categoría de extensión local del tumor. En primer lugar se examinó el porcentaje de pacientes con tumores iniciales (T1-T2) tratados de forma quirúrgica.



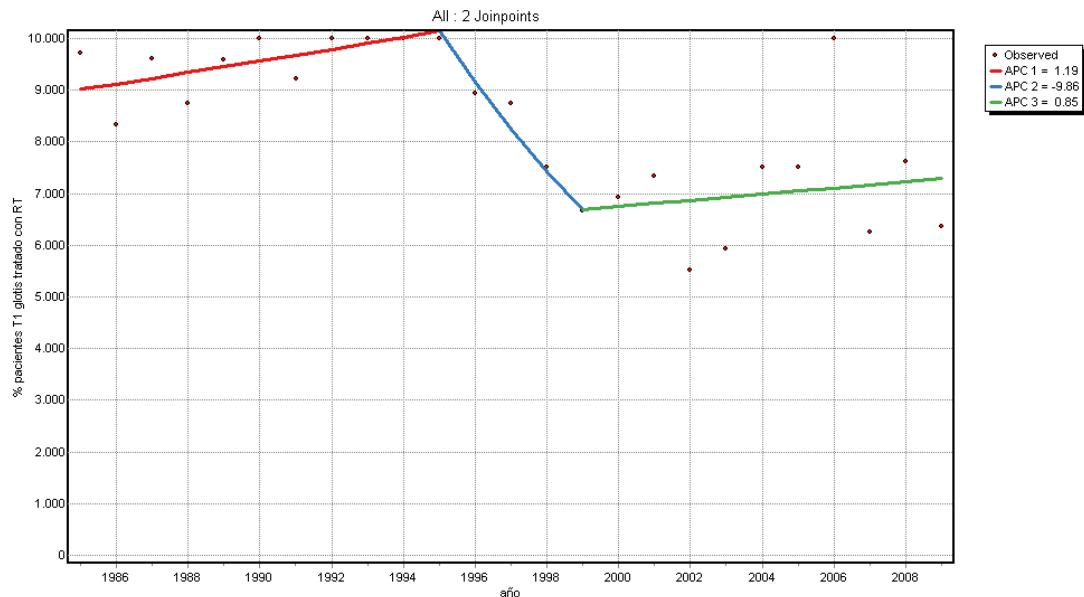
El tratamiento de los pacientes con tumores iniciales (T1-T2) mantuvo unas tendencias semejantes a las encontradas al analizar el global de la población de pacientes con carcinomas de laringe.

La siguiente figura muestra las tendencias en el porcentaje de pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4) que recibieron un tratamiento quirúrgico a lo largo del periodo de estudio.



En este caso el mejor ajuste de las tendencias existentes a lo largo del periodo de estudio se consiguió con la inclusión de un único punto de inflexión el año 1991. Hasta entonces se produjo un decremento significativo en el porcentaje de pacientes con tumores avanzados sometidos a tratamiento quirúrgico, en tanto que a partir de dicho año se mantuvo estable, con una ligera tendencia no significativa al incremento en el porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento quirúrgico.

Por último, se analizó de forma específica el tratamiento correspondiente a los pacientes con un T1N0 de glotis. La siguiente figura muestra el porcentaje de pacientes con tumores de estas características tratados con radioterapia.



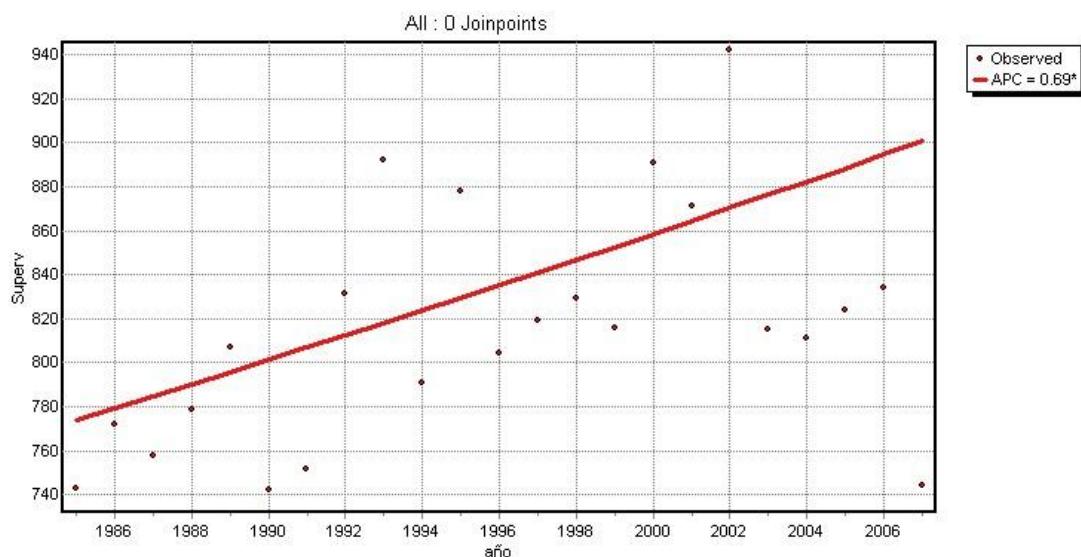
Se puede apreciar la existencia de un periodo inicial entre los años 1985-1995 en que el porcentaje de pacientes con T1 de glotis tratados con radioterapia era superior al 90%. Posteriormente, entre 1995 y 1999 se produjo una reducción en el uso de radioterapia en el tratamiento de estos tumores, con una APC anual durante este intervalo de -9.86, para estabilizarse de nuevo el porcentaje de pacientes tratados con radioterapia a partir del año 1999 alrededor del 70%.

C. Estudio de Supervivencia.

Finalmente, se procedió a realizar una evaluación cronológica de la supervivencia ajustada. En esta parte del estudio se incluyeron un total de 1940 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión correspondientes.

En aras de simplificar la exposición de los resultados, en esta parte del estudio optamos por omitir las tablas de resultados correspondientes a los bienios, ofreciendo directamente las gráficas de los valores de supervivencia correspondientes a cada uno de los años evaluados.

La siguiente figura muestra los valores correspondientes a la supervivencia actuarial ajustada a los 5 años de los pacientes a lo largo del periodo de estudio.

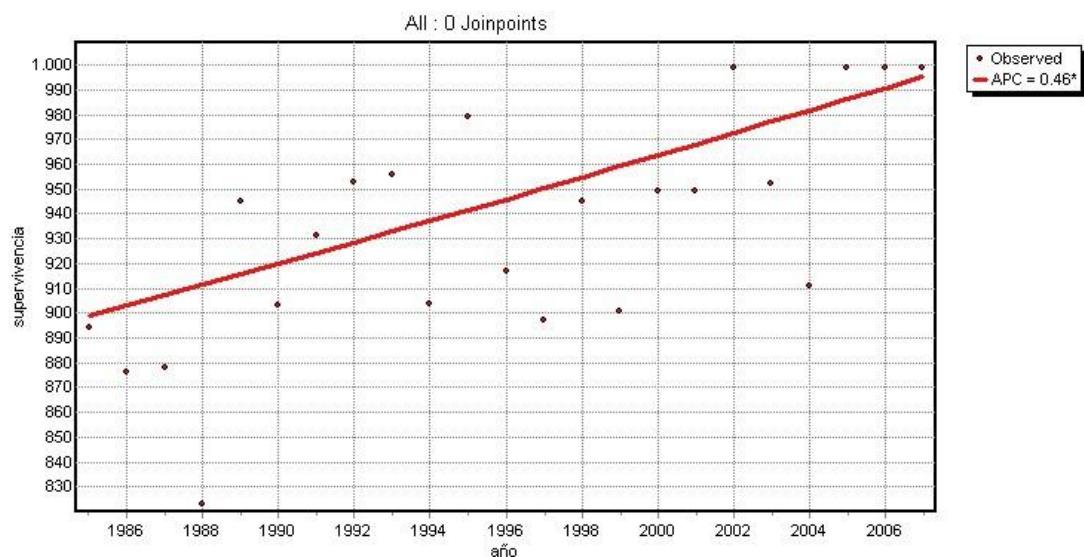


Se pudo constatar una tendencia hacia un incremento significativo en la supervivencia ajustada a lo largo del periodo de estudio, con un valor de APC del 0.69.

Se procedió al análisis de la supervivencia en función del estadiaje tumoral, considerando por un lado los pacientes con tumores con estadios iniciales

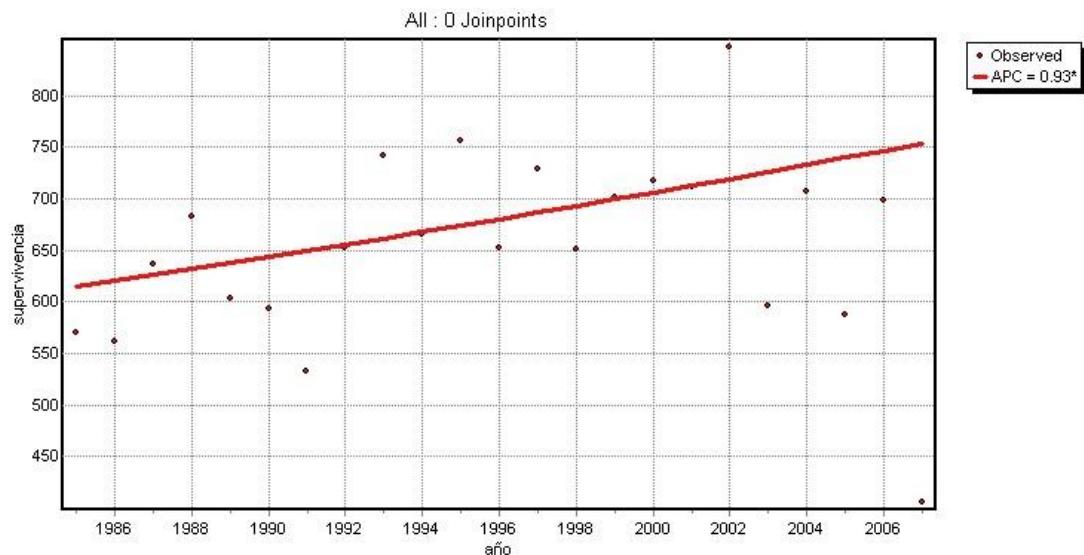
(estadios I-II) y por el otro los pacientes con tumores con estadios avanzados (estadios III-IV).

La siguiente figura muestra los valores de la supervivencia actuarial ajustada a los 5 años para los pacientes con tumores con estadios iniciales (I-II).



Durante el periodo de estudio se produjo una tendencia significativa hacia el incremento en la supervivencia para los pacientes con un tumor diagnosticado en estadios iniciales (I-II), con una APC de 0.46.

Igualmente, al analizar los pacientes con tumores con estadios avanzados también se pudo comprobar la existencia de una tendencia significativa hacia un incremento en la supervivencia ajustada, tal como aparece en la siguiente figura.



En este caso la tendencia alcanzó unos valores de la APC de 0.93.

6. Discusión

Los carcinomas de la laringe cuentan con una elevada incidencia en el estado español¹³. Para la población masculina, España cuenta con la mayor tasa de incidencia de carcinomas de laringe de la Unión Europea, con una incidencia ajustada por 100.000 habitantes de 17.31 casos.

La siguiente figura muestra la distribución correspondiente a la mortalidad por cáncer de laringe en la Unión Europea (tasas ajustadas por la población estándar europea por 100.000 habitantes).



Existen evidencias obtenidas de estudios epidemiológicos de acuerdo con la cuales está disminuyendo la incidencia del carcinoma de laringe en los países desarrollados, posiblemente como consecuencia de la disminución en el consumo de tabaco en estos países^{4,14}.

Por otro lado, diferentes estudios clínicos han detectado una modificación sustancial en las modalidades de tratamiento de los pacientes con carcinoma de la laringe, con una disminución progresiva a lo largo de las últimas décadas en el uso de cirugía^{1,2}, y su sustitución por tratamientos no quirúrgicos. Basándose en los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos^{15,16,17}, en muchos centros el tratamiento clásico de los tumores avanzados de la laringe consistente en la realización de cirugía y radioterapia postoperatoria se ha sustituido por tratamientos conservadores, incluyendo el uso de quimioterapia de inducción y quimioradioterapia.

Coincidiendo con estas modificaciones en los patrones de tratamiento, se ha descrito una tendencia según la cual durante los últimos años la supervivencia correspondiente a los pacientes con carcinomas de la laringe se ha venido deteriorando. Esta disminución en la supervivencia de los pacientes con carcinoma de laringe supone un hallazgo singular, ya que para el resto de modelos tumorales analizados los resultados de supervivencia indican una estabilización o una mejoría en la supervivencia^{3,4}.

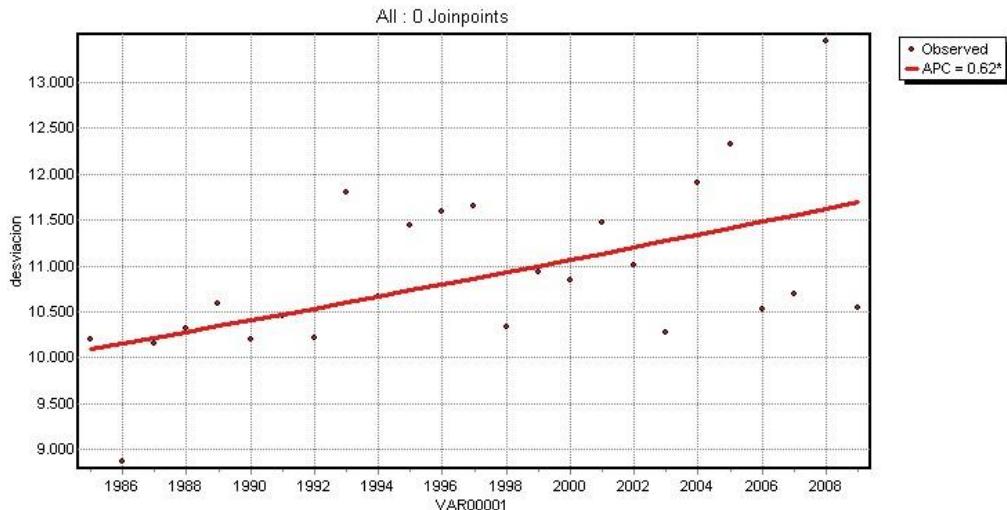
Algunos autores que han hipotetizado con la existencia de una asociación causal entre ambas tendencias: la disminución en el uso de la cirugía en el manejo de los pacientes con carcinoma de la laringe sería responsable de la declinación en las expectativas de supervivencia para este grupo de pacientes¹⁸. Sin embargo, otros autores opinan que no existe tal relación causal, considerando que el deterioro en la supervivencia es previo a la introducción de los protocolos de preservación para los pacientes con tumores avanzados, y que existirían otras alternativas que podrían igualmente justificar los cambios en la supervivencia, como son la

generalización en el uso de técnicas de cirugía endoscópica en el manejo de los pacientes con carcinomas de la laringe^{9,10}.

En nuestro centro disponemos desde el año 1985 de un registro hospitalario que recoge de forma sistemática y prospectiva información epidemiológica, terapéutica y de seguimiento de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello¹². Al tratarse de una base de datos hospitalaria y no de un registro poblacional, no nos permite evaluar la existencia de cambios en la incidencia de aparición de los pacientes con carcinoma de laringe. En cambio, supone una herramienta útil para evaluar cambios en los patrones epidemiológicos, así como modificaciones en los tipos de tratamiento efectuados, y del resultado conseguido con dichos tratamientos.

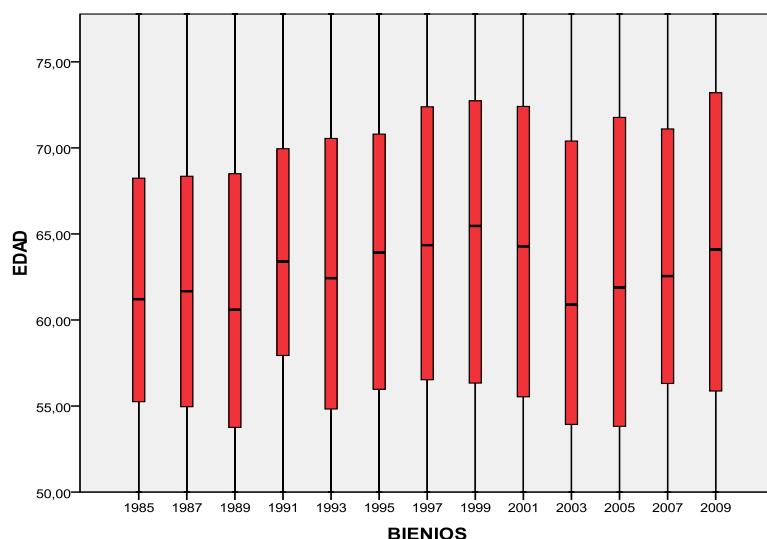
El primer elemento analizado en nuestra cohorte de pacientes fue la edad de los pacientes diagnosticados con carcinoma de laringe. Pudimos observar fluctuaciones en la tendencia de la edad media de aparición de los tumores, si bien considerando el global del periodo estudiado (1985-2010) no se produjeron variaciones significativas en la edad media de los pacientes.

Analizando los resultados, se pudo apreciar una tendencia al incremento en los valores de la desviación estándar a lo largo del periodo de estudio, tal como puede apreciarse en la siguiente figura.



Apareció un incremento significativo en el valor correspondiente a la desviación estándar de la edad de los pacientes, con un valor del APC de 0.62. El significado de este hallazgo es que cada vez se diagnostican pacientes con edades más extremas, tanto más jóvenes como más ancianos, con un valor resultante de la edad media que no se ha visto modificado a lo largo del periodo de estudio.

Una representación gráfica de este hallazgo se muestra en la siguiente figura, en que aparecen los bloxplot correspondientes a la edad de los pacientes en función del bienio de diagnóstico. Puede apreciarse como, con el paso de los años, aumenta de forma progresiva la amplitud de las cajas que representan los datos de edad de los pacientes.



Donde sí que se apreciaron cambios significativos fue en el patrón epidemiológico en función del sexo. Pudo observarse un incremento significativo en el porcentaje de pacientes del sexo femenino afectas de un carcinoma de la laringe a lo largo del periodo de estudio. Pensamos que es incremento en la proporción de mujeres con carcinoma de laringe refleja los cambios en los patrones de conducta que se han venido produciendo en nuestro entorno, con el incremento paulatino en la proporción de mujeres con antecedentes de tabaquismo. De acuerdo con las cifras del Plan de Salud de la Generalitat de Cataluña 1998-2001, entre 1982 y 1998 la prevalencia de tabaquismo en la población general entre 15 y 64 años se mantuvo prácticamente estable, si bien pudo observarse una notable diferencia en el comportamiento a lo largo del tiempo en función del sexo. Así, durante dicho periodo la prevalencia de tabaquismo en el sexo masculino se redujo en un 14%, en tanto que se incrementó en un 11% en el sexo femenino¹⁹.

En un estudio observacional analítico de cohortes estratificadas llevado a cabo por Bernal y cols²⁰ en que se analizaban los riesgos de aparición de diferentes tipos de carcinoma en el estado español, el riesgo de sufrir la aparición de un carcinoma de la laringe en el año 2000 frente al existente en el año 1985 disminuyó para la población masculina, con un riesgo relativo de 0.82 (IC 95%: 0.4-1.9), en tanto que para la población femenina este riesgo se vio incrementado, con un valor del riesgo relativo de 1.66 (IC 95%: 0.8-2.5).

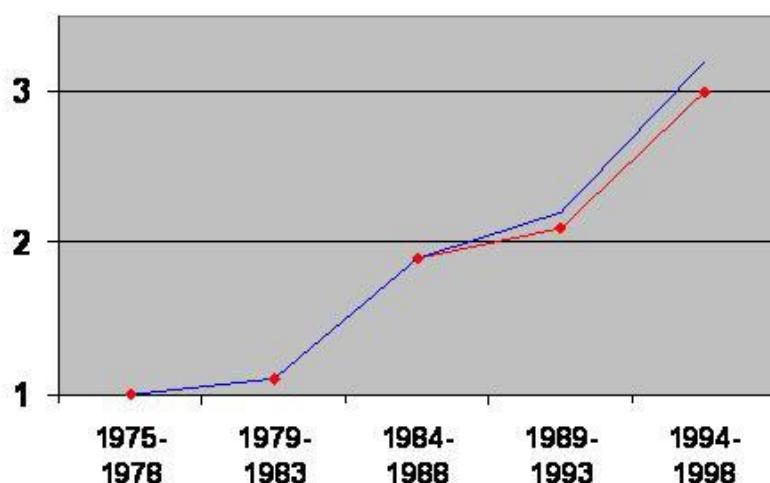
En cuanto a la sub-localización del tumor en la laringe, apareció una cierta tendencia hacia el incremento en la proporción de pacientes con tumores localizados en la región glótica, pero sin que dicha tendencia alcanzase una significación estadística.

Igualmente, se produjo una tendencia hacia el diagnóstico de los pacientes con categorías menos avanzadas del tumor a nivel local, pero al igual que sucedía con el caso anterior, esta tendencia no alcanzó la significación estadística.

Por el contrario, al considerar el estadiaje tumoral no existió apenas modificación en el porcentaje de pacientes diagnosticados con tumores en estadios iniciales (estadios I-II) y avanzados (estadios III-IV).

Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Hoffman y cols⁷, que tampoco encontraron cambios significativos en el estadiaje de los pacientes con carcinomas de la laringe a lo largo del tiempo.

Por el contrario, Barzan y cols², en un estudio epidemiológico desarrollado en norte de Italia, sí que encontró diferencias significativas en la categoría de extensión local en el momento del diagnóstico y en el estadio en los pacientes con carcinomas de la laringe. La siguiente figura muestra los valores de odds ratio correspondientes a la proporción de pacientes diagnosticados con una categoría T1 vs \geq T2 (línea azul) ($P<0.001$) o con estadio I vs estadio \geq II (línea roja) ($P<0.001$) a lo largo del periodo de estudio analizado, considerando como categoría de referencia la proporción correspondiente al trienio 1975-1978.



Coincidiendo con el resto de autores consultados^{1,2,5}, se apreció una disminución significativa a lo largo del tiempo en el porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico a lo largo del periodo de estudio. En nuestro caso, los cambios en el uso de la cirugía mantuvieron una tendencia diferente en función de la categoría de extensión local del tumor en el momento del diagnóstico.

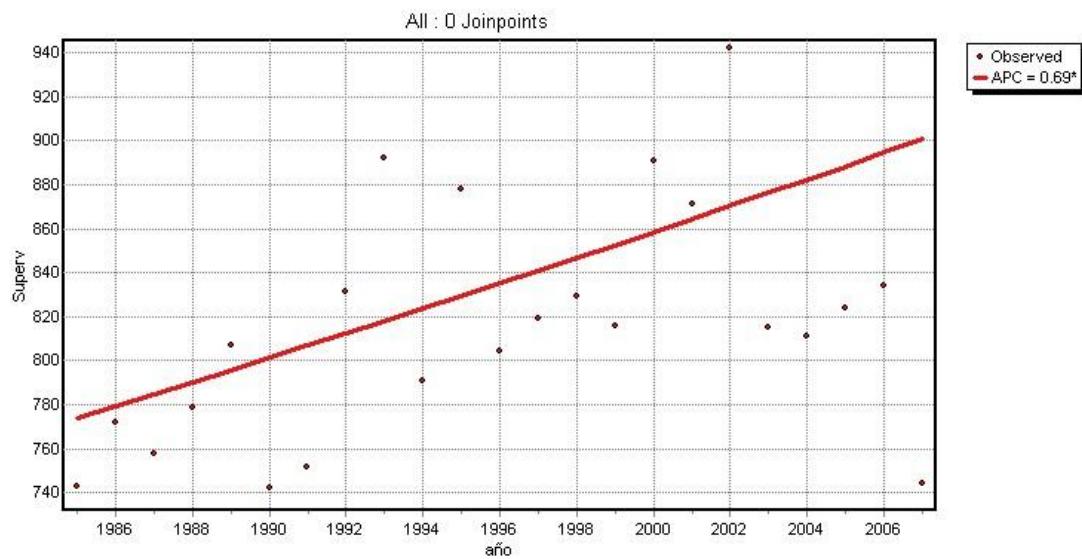
Para los pacientes con tumores incipientes (T1-T2) , encontramos una primera etapa comprendida entre los años 1985-1993 en que se produjo una tendencia significativa hacia la disminución en la proporción de pacientes con carcinomas de laringe tratados quirúrgicamente, pasando desde una proporción cercana al 40% al inicio de este periodo hasta unas cifras por debajo del 10% hacia el final de dicha etapa. Posteriormente, entre 1993 y 1998 apareció un periodo en que se produjo un incremento en la proporción de pacientes tratados con cirugía, hasta alcanzar unas cifras cercanas al 30%, y posteriormente esta proporción se ha venido manteniendo de forma más o menos estable hasta la actualidad.

Para los pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4) la evolución cronológica fue algo diferente, con una tendencia significativa a la disminución en la proporción de pacientes tratados con cirugía durante el periodo 1985-1991, disminuyendo la proporción de pacientes tratados de forma quirúrgica desde el 80% en 1985 alrededor del 45% en 1991, y permaneciendo estable a estos niveles, con unas proporción de pacientes quirúrgicos entre el 45%-50% desde entonces.

Estos cambios en las tendencias de tratamiento se corresponden con revisiones en los protocolos institucionales de tratamiento de los pacientes con carcinomas de la laringe en nuestro centro.

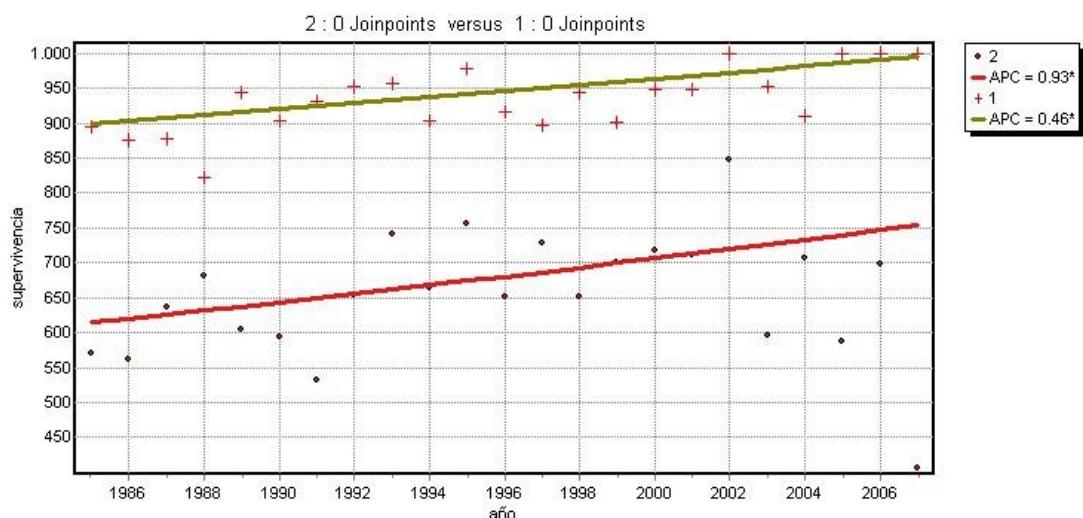
Los resultados obtenidos en nuestro estudio al analizar las tendencias en la supervivencia no coinciden con los comunicados por un grupo de autores que analizaron los resultados de supervivencia en pacientes con carcinoma de laringe incluidos en los registros de tumores del SEER³ y del NCDB⁵. De acuerdo con los resultados obtenidos en estos estudios, durante los últimos años se ha producido una disminución en la supervivencia de los pacientes con carcinoma de laringe, en contraposición con una mayoría de tumores, incluyendo carcinomas con otras localizaciones en cabeza y cuello, en los cuales se ha evidenciado una mejoría en la supervivencia.

Considerando en global de pacientes de nuestro estudio, pudimos constatar una tendencia significativa hacia el incremento en la supervivencia ajustada, con una APC a lo largo del periodo del 0.69 (IC 95%: 0.25-1.13), pasando de unos niveles de supervivencia del 77% durante el año 1985 a una previsión de supervivencia cercana al 90% al final del periodo de estudio en el año 2007.



Al analizar las tendencias en las cifras de supervivencia ajustada en función del estadio je tumoral, se observó que el beneficio en supervivencia aparecía tanto para los pacientes con tumores iniciales (estadio I-II) como para los pacientes con

tumores en estadios avanzados (estadio III-IV). La siguiente figura muestra de forma conjunta las tendencias en la supervivencia correspondientes a ambos grupos de pacientes. La tendencia en el incremento en los niveles de supervivencia fue superior para los pacientes con tumores avanzados (línea roja) que para los pacientes con tumores iniciales (línea ocre), si bien no existieron diferencias significativas entre las tendencias correspondientes a ambos grupos de pacientes ($P=0.21$).



7. Conclusión

A lo largo de los últimos 25 años se ha verificado la existencia de una tendencia significativa hacia el incremento en la proporción de pacientes con carcinoma de laringe del sexo femenino. Respecto al tipo de tratamiento realizado, el análisis de nuestros datos muestra cambios en relación al uso de la cirugía en los pacientes con carcinoma escamoso, con un primer periodo (1985-1992) en que se produjo una disminución en la proporción de pacientes tratados quirúrgicamente, un segundo periodo (1992-1997) con un incremento en el uso de cirugía, y un periodo final (1997-2010) en que la proporción de pacientes tratados de forma quirúrgica se mantuvo estable.

A diferencia de los resultados de otros estudios realizados a partir del análisis de la información obtenida de bases de datos poblacionales que sugerían una disminución en la supervivencia de los pacientes con carcinomas de laringe a lo largo de los últimos años, nuestros resultados muestran la existencia de una tendencia significativa hacia la mejoría en las cifras de supervivencia ajustada.

8. Bibliografía

- 1.- Shah JP, Karnell LH, Hoffman HT, et al. Patterns of care of cancer of the larynx in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:475–483.
- 2.- Barzan L, Talamini R, Franchin G, et al. Changes in presentation and survival of head and neck carcinomas in northeastern Italy, 1975–1998. *Cancer* 2002;95:540-552.
- 3.- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8–29.
- 4.- Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 2005;114:806-816.
- 5.- Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: Changes in demographics, pattern of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116(Suppl. 111):1-13.
- 6.- Jessup JM, Menck HR, Winchester DP, Hundahl SA, Murphy GP. The National Cancer Data Base report on patterns of hospital reporting. *Cancer* 1996;78:1829–1837.
- 7.- Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:951–962.
- 9.- Wolf GT. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer: The VA laryngeal cancer study revisited. *Head Neck* 2010;32:7-14.
- 10.- Forastiere AA. Larynx preservation and survival trends: Should there be concern? *Head Neck* 2010;32:14-17.

11.- Cosetti M, Yu GP, Schantz SP. Five-year survival rates and time trends of laryngeal cancer in the US population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:370-379.

12.- León X, Orús C, Quer M. Diseño, mantenimiento y explotación de una base de datos oncológica en pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:185-190.

13.- La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones.

http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc_est2.pdf.pdf

14.- Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer* 2007;110:429-435.

15.- The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685-1690.

16.- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:498-506.

17.- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2091-2098

18.- Olsen KD. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2010;32:1-7.

19.- Pla de Salut de la Generalitat de Catalunya 1999-2001. Generalidad de Cataluña. Departamento de Sanidad y Seguridad Social.

20.- Bernal M, Gómez GJ, Gómez FJ, et al. Cambios recientes en la incidencia y mortalidad del cáncer en España. Oncología (Barc.) 2006;29.