

Efectividad de la quimioterapia con radioterapia frente a cirugía en el tratamiento del cáncer de laringe avanzado

Revisión sistemática

Effectiveness of chemotherapy and radiotherapy compared with surgery in advanced laryngeal cancer. Systematic review.

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Efectividad de la quimioterapia con radioterapia frente a cirugía en el tratamiento del cáncer de laringe avanzado

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Effectiveness of chemotherapy and radiotherapy compared with surgery in advanced laryngeal cancer. Systematic review.

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

García-León, Francisco Javier

Efectividad de la quimioterapia con radioterapia frente a cirugía en el tratamiento del cáncer de laringe avanzado. Francisco Javier García León, Raúl García Estepa, Antonio Romero Tabares, Jaime Gómez-Millán Borrachina. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2016.

94 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-15600-83-1

1. Cáncer laringeo / tratamiento 2. Farmacoterapia 3. Cirugía I. García Estepa, Raúl II. Romero Tabares, Antonio III. Millán Borrachina, Jaime IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Francisco Javier García León, Raúl García Estepa, Antonio Romero Tabares y Jaime Gómez-Millán Borrachina.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-83-1

NIPO: 680-15-183-2

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Efectividad de la quimioterapia con radioterapia frente a cirugía en el tratamiento del cáncer de laringe avanzado

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Effectiveness of chemotherapy and radiotherapy compared with surgery in advanced laryngeal cancer. Systematic review

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que compitan con el interés primario y los objetivos de este informe y que puedan influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

Francisco Javier García León: *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)*. Planteamiento de la pregunta de investigación, elaboración del protocolo, metodología, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos, primera versión del informe.

Raúl García Estepa: *AETSA*. Planteamiento de la pregunta de investigación, elaboración del protocolo, metodología, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos, redacción del informe y coordinación.

Antonio Romero Tabares: *AETSA*. Búsqueda bibliográfica, documentación y redacción del informe.

Jaime Gómez-Millán Borrachina: *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)*. Planteamiento de la pregunta de investigación y redacción del informe.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. Jorge Contreras Martínez. *Unidad de Gestión Clínica de Oncología Intercentros (Málaga)*.

La Agencia de de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones. Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso del revisor.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	13
Abreviaturas.....	15
Resumen ejecutivo	17
Executive summary	19
Introducción	21
Justificación del estudio	24
Objetivo	27
Material y métodos.....	29
1 Criterios de inclusión de estudios	29
1.1 Población	29
1.2 Intervención	29
1.3 Comparación	29
1.4 Resultados	29
1.5 Diseño de estudios.....	30
2 Métodos de búsqueda de la literatura	30
2.1 Bases de datos.....	30
2.2 Otras fuentes.....	30
3 Colección y análisis de datos.....	31
3.1 Selección y extracción de datos	31
3.2 Riesgo de sesgo y nivel de evidencia.....	31
3.3 Medidas de efecto.....	32
3.4 Datos ausentes	32
Resultados.....	33
Descripción de los estudios.....	33
Resultados de la búsqueda	33
Estudios excluidos	33
Estudios incluidos.....	34
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	45
Ensayos clínicos....	45
Estudios no aleatorizados.....	46
Nivel de evidencia	50
Efecto de la intervención	51
Supervivencia global	51
Supervivencia libre de enfermedad	51
Recurrencia	56
Control loco-regional.....	56
Otros resultados de efectividad	56
Complicaciones.....	58
Calidad de vida	58

Otros Resultados.....	61
Aspectos económicos	61
Aspectos éticos	61
Aspectos organizativos	62
Aspectos sociales y legales	63
Discusión.....	65
Conclusiones	71
Bibliografía.....	73
Anexos.....	81
Anexo 1 Clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) sobre estadios del cáncer de laringe.....	81
Estadio anatómico/Grupos de pronóstico	84
Anexo 2 Tratamiento para el cáncer de laringe avanzado.....	85
Anexo 3 Estrategia de búsqueda en las bases de datos documentales.....	88
Anexo 4 Diagrama de recuperación de estudios.....	93

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Artículos excluidos tras lectura completa.....	34
Tabla 2. Características de los estudios.....	38
Tabla 3. Características de la población	39
Tabla 4. Clasificación y localización del tumor	41
Tabla 5. Intervención	42
Tabla 6. Medida de resultados	44
Tabla 7. Nivel de evidencia de cada estudio.....	50
Tabla 8. Resultado. Supervivencia	53
Tabla 9. Resultado. Supervivencia libre de enfermedad	55
Tabla 10. Resultados. Otros Resultados efectividad.....	57
Tabla 11. Resultados. Calidad de vida	60
Figura 1. Riesgo de sesgo.....	48
Figura 2. Hazard Ratio	52

Abreviaturas

- ACS.** *American Cancer Society*
AHRQ. *Agency for Healthcare Research and Quality's*
AJCC. *American Joint Committee on Cancer*
BDI. *Beck Depression Inventory*
CCRT. *Quimio-Radioterapia concomitante*
CDC. *Centers for Disease Control and Prevention*
CMBD. *Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria*
CRD. *Centre for Reviews and Dissemination*
DVA. *Department of Veterans Affairs*
EGFR. *Radioterapia combinada con anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico*
EORTC. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EORTC QLQ-C30. *EORTC Quality of Life Core Questionnaire* **EORTC QLQ-H&N35.** *EORTC Quality of Life questionnaire module for Head and Neck Cancer Patient*
EU. *Unión Europea*
EUNETHTA. *European network for Health Technology Assessment*
Gy. *Grays*
HR. *Hazard ratio*
HNQOL. *Head and Neck Quality of Life*
INAHTA. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
MSSSI. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*
NCI. *National Cancer Institute*
NCCN. *National Comprehensive Cancer Network*
NICE. *National Institute for Health and Care Excellence*
OMS. *Organización Mundial de la Salud*
PAI. *Proceso asistencial integrado*
QLQ-C30. *EORTC quality of life questionnaire*
QT. *Quimioterapia*
QTRT o QTRT/QT. *Radioterapia y quimioterapia secuencial*
RM. *Resonancia magnética*
RT. *Radioterapia*
RTQT. *Radioterapia y quimioterapia concurrente*
SF-36. *Medical Outcomes Study (MOS) 36-Item Short Form*
SIGN. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
TC. *Tomografía computarizada*
TEP/TC. *Tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada*
VHA. *Veterans Health Administration*

Resumen ejecutivo

Justificación

La combinación de quimioterapia y radioterapia ha desplazado a la laringectomía en el tratamiento del cáncer primario avanzado de laringe en las últimas décadas. Ello ha permitido la preservación de órgano en un número importante de pacientes.

No hay sin embargo estudios concluyentes en cuanto a la efectividad de ambas técnicas, lo cual tiene implicaciones en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes así como la organización asistencial.

Objetivo

El objetivo es comparar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia respecto al quirúrgico en términos de la efectividad (supervivencia, funcionalidad, calidad de vida) y seguridad (complicaciones).

Material y métodos

Se ha realizado una revisión sistemática con síntesis cualitativa. Se consultaron las bases de datos MedLine (OVID, PubMed), Embase, *Web of Science* y centros de evaluación de tecnologías sanitarias en el periodo 1991 a diciembre de 2014. Para ello se utilizó tanto lenguaje natural como controlado, con los siguientes términos: *laryngeal neoplasms, advanced, laryngectomy, organ preservation, treatment outcome*. Se incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y estudios comparativos con grupo control realizados en seres humanos y publicados en idioma español, francés, e inglés. Dos investigadores seleccionaron, evaluaron y extrajeron los datos. El riesgo de sesgo se estableció con los criterios de la Colaboración Cochrane y el de evidencia con los de SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*).

Resultados

Se incluyeron 13 estudios de los que 11 estudiaron la supervivencia y 2 la calidad de vida que incluyeron a 20.073 pacientes. Tres fueron ensayos clínicos aleatorios y el resto estudios observacionales. La mediana de edad en los estudios fue de 60 años, ligeramente superior en los tratados quirúrgicamente, con una razón varón/mujer de 4,8.

La calidad de los ensayos clínicos fue alta para los dos sobre supervivencia y baja para el de calidad de vida, con alto riesgo de sesgo de realización, detección y desgaste; los estudios observacionales tuvieron un riesgo de sesgo moderado o alto, con riesgo de sesgo de confusión en la mayoría de ellos. Cinco de los trece estudios tuvieron un nivel de evidencia suficiente.

La supervivencia global fue superior en el grupo de pacientes tratados con cirugía, con diferencias estadísticamente significativas de las curvas de supervivencia en 4 de los 6 estudios en los que se calculó. El HR mostró igualmente una diferencia estadísticamente significativa en 5 de 7 estudios en los que se calculó.

La supervivencia libre de enfermedad fue igualmente superior en el grupo de pacientes tratados con cirugía, con diferencias estadísticamente significativas de las curvas de supervivencia en 4 de 6 estudios. El HR mostró igualmente una diferencia estadísticamente significativa en 3 de 5 estudios.

Las tasas de recurrencia y control loco-regional así como calidad de vida presentaron resultados diversos.

Conclusiones

El tratamiento quirúrgico seguido de radioterapia proporciona una mayor supervivencia global y libre de enfermedad que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia con preservación de órgano.

Executive summary

Background

The combination of chemotherapy and radiotherapy has displaced laryngectomy in the treatment of advanced primary cancer of the larynx in recent decades. This has allowed the preservation of organ in a significant number of patients.

However, there is no conclusive studies about the effectiveness of both techniques, which they have implications for the survival and quality of life of patients and the health care organization.

Objective

To compare the chemotherapy treatment with radiotherapy to surgery in terms of effectiveness (survival, function, quality of life) and safety (complications).

Methodology

Systematic review with qualitative synthesis was done. The following terms were used in natural and controlled language: laryngeal neoplasms, advanced, laryngectomy, organ preservation and treatment outcome. The database consulted were MEDLINE (OVID, PubMed), Embase, Web of Science and HTA database during the period 1991 to December 2014. Systematic reviews, metanalysis, health technology assessment reports and comparative studies with a control group conducted in humans and published in Spanish, French, and English were included. The selection and evaluation of studies, and extraction of data was done for two researchers. The risk of bias was established with the criteria of the Cochrane Collaboration and SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) scale was use for level of evidence.

Results

13 studies (11 about survival and 2 about quality of life) that included 20,073 patients were included. Three were randomized clinical trials and observational studies the rest. The median age of studies was 60 years, slightly higher than in those treated surgically, with a male / female ratio 4.8. The quality was high for two trials about survival and low for the trial about quality of life, with high risk of performance bias, detection and attrition; Observational studies had a moderate or high risk of bias, with risk of confounding in most of them. Five of the thirteen studies had a sufficient level of evidence. Overall survival was higher in the group of patients treated with surgery, with statistically significant differences in survival curves in 4 of the 6 studies in which it was calculated. The HR also showed a statistically significant difference in 5 of 7 studies in which it was calculated. The disease-free survival was also higher in the group of patients treated with surgery, with statistically significant differences in survival curves in 4 studies. The HR also showed a statistically significant difference on 3 studies. Recurrence rates, loco-regional control and quality of life had mixed results.

Conclusions

The surgery followed by radiotherapy provides better overall and disease-free survival than treatment with chemotherapy and radiotherapy.

Introducción

Cáncer de laringe

El cáncer de laringe comparte con el resto de los cánceres de cabeza y cuello ciertas características histológicas, etiológicas, clínicas y de tratamiento. Representa el 1,9% de todos los cánceres en hombres y el 0,3% en mujeres, ocupando la posición 21 entre las localizaciones del cáncer (13 entre varones y 24 entre mujeres) con 156.000 casos nuevos y 80.000 fallecimientos¹ anuales en todo el mundo.

En la Unión Europea (UE) la incidencia estandarizada es de 4,4 casos por cada 100.000 habitantes, con grandes diferencias por sexo: 8,3 en varones respecto a 0,9 en mujeres². Los registros de cáncer españoles presentan los valores más elevados de la incidencia de este cáncer en nuestro entorno^{3,4}. En comparación con la UE, España presenta una incidencia (11,0) y mortalidad (4,3) superior en varones, siendo similar en mujeres; anualmente en España se producen 2.914 nuevos casos en hombres y 268 en mujeres, 1.235 defunciones en hombres y 86 en mujeres y la prevalencia a 5 años es de 10.246 y 954 respectivamente⁵. La incidencia en mujeres muestra un ascenso en España en las últimas décadas asociado a la evolución del consumo de tabaco⁶; se ha observado igualmente una mayor incidencia y mortalidad en zonas de menor nivel socioeconómico, diferencia no explicada por exposición ambiental⁷. En el año 2013 se registraron en los hospitales españoles 4.972 casos de cáncer de laringe como diagnóstico principal al alta con una estancia media de 12 días⁸. En los Estados Unidos, el cáncer de laringe supone un 25% de los 55.000 casos de cáncer de cabeza y cuello diagnosticados anualmente⁹.

La mayoría de cánceres de laringe podría ser evitados al ser ampliamente conocidos sus factores de riesgo¹⁰, siendo los más importantes el consumo de tabaco y de alcohol, a los que hay que añadir la exposición ocupacional¹¹ y la infección por el virus del papiloma humano¹², así como factores dietéticos, reflujo gastroesofágico, y características personales como la edad y ser varón o afroamericano^{13,14}.

En su mayoría, los cánceres de laringe son carcinomas de células escamosas, células delgadas y planas que revisten el interior de la laringe. La laringe está situada entre la base de la lengua y la tráquea, con funciones en la fonación, deglución y respiración (aunque también contribuye al gusto y olfato); la pérdida de la función de este órgano afecta

de una forma importante a la calidad de vida de las personas¹⁵. La laringe se divide en tres regiones anatómicas de orígenes embrionarios distintos:

- Supraglotis: Incluye la epiglotis suprahioidea, epiglotis infrahioidea, pliegues aritenoepiglóticos, aritenoides y bandas ventriculares (falsas cuerdas vocales).
- Glotis: Incluye las cuerdas vocales verdaderas y sus comisuras anterior y posterior.
- Subglotis: Incluye desde el límite inferior de la glotis hasta el margen inferior del cartílago cricoides.

La distribución de los cánceres según su localización anatómica a nivel mundial es la siguiente: 30-35% en la supraglotis, 60-65% en la glotis y 5% en la subglotis^{16,17}. En Estados Unidos la distribución es del 40, 59 y 1% respectivamente¹³. Según los datos de las altas hospitalarias en España en el año 2013, el 38% de estos cánceres se localizó en la supraglotis, el 38% en glotis y el 2% en la subglotis, el resto no está especificado⁸. En Andalucía se considera que el 50% es de localización supraglótica¹⁸, pero con datos más recientes del Registro Poblacional de Cáncer de Andalucía, en el 35% de los casos la localización es en supraglotis, en el 61% en glotis y en el 2,5% en subglotis. Para los estadios avanzados, la distribución es la siguiente: supraglotis 49%, glotis 46% y subglotis 4%¹.

La sintomatología de este cáncer depende de su localización. Los de glotis suelen manifestarse con ronquera, aunque pueden presentar disfagia, odinofagia, otalgia, tos crónica, hemoptisis y estridor; la afectación inicial de las cuerdas vocales facilita su diagnóstico temprano.

Para el resto de cánceres de laringe, su detección suele ocurrir en estadios más avanzados cuando estos se extienden hasta las cuerdas vocales, se identifica una masa cervical por afectación de los tejidos linfáticos, o aparecen síntomas como dolor o dificultad para deglutir, dolor de oídos, dificultad para respirar o pérdida de peso¹³. En los cánceres supraglóticos se produce obstrucción de las vías respiratorias o afectación de los ganglios linfáticos, mientras que en los subglóticos los pacientes suelen presentar estridor o disnea^{15,19}.

Para establecer un correcto plan de tratamiento, es necesario clasificar correctamente el tumor primario, establecer su estadiaje y verificar su extensión local y a distancia. La clasificación del cáncer de laringe del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* que se incluye en el Anexo 1 es fruto de un largo proceso de colaboración internacional²⁰.

Tras la exploración física y laringoscópica, el diagnóstico por imagen ayudará a establecer el estadio del tumor. La tomografía computarizada

¹ Registro Poblacional de Cáncer de Andalucía, Octubre 2014, datos no publicados.

(TC) y resonancia magnética (RM) son las técnicas de elección. La tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) ayuda al diagnóstico y estadiaje de pacientes con metástasis primaria y cáncer recurrente. Es necesaria la biopsia para el diagnóstico histológico¹⁹.

En España el 63,8% de los pacientes diagnosticados entre 1995 y 1999 sobrevivió una media de 5 años²¹. Los tumores localizados en glotis tienen mayor supervivencia²² al ser su diagnóstico más temprano y presentar menos metástasis cervicales. Los de localización supraglótica presentan metástasis cervicales entre el 24 y 75%, y los subglóticos son propensos a la extensión extralaringea.

La supervivencia está determinada por factores como los hábitos del paciente, tipo histológico, localización y estadio²³. Se observan diferencias importantes en cuanto a la supervivencia entre hospitales²⁴, con mejor supervivencia en centros con docencia e investigación²⁵, aunque es la comorbilidad el factor que más impacto tiene en el pronóstico de los tumores primarios²⁶.

El porcentaje de supervivencia a los 5 años del diagnóstico en los estadios avanzados según estadio y localización es la siguiente²⁷:

Estadio III: Supraglotis 53%, Glotis 56%, Subglotis 47%.

Estadio IV: Supraglotis 34%, Glotis 44%, Subglotis 32%.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de laringe no metastático en estadios avanzados incluye cirugía, radioterapia, y distintas combinaciones de radioterapia y quimioterapia (concurrente: RTQT, secuencial: QTRT o QTRT/QT). El paradigma de tratamiento ha evolucionado en las últimas décadas desde el tratamiento quirúrgico (laringectomía total) a tratamiento no quirúrgico con preservación de órgano mediante radioterapia (RT) y quimioterapia (QT)²⁸.

Las opciones quirúrgicas son muy amplias, desde la resección quirúrgica trans-oral mínimamente invasiva con láser a la laringectomía parcial o total. En los casos avanzados la única opción suele ser la laringectomía total, con un buen control local, pero con importantes secuelas funcionales y psicológicas.

Aunque la mejor aproximación para la preservación de la laringe está por definir²⁹, actualmente, las estrategias no quirúrgicas incluyen:

- 1) RT
- 2) Quimio-Radioterapia concomitante (CCRT)
- 3) Quimioterapia de inducción seguida de RT y
- 4) RT combinada con anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El Anexo 2 recoge las indicaciones de tratamiento primario para el cáncer de laringe avanzado de localización glótica o supraglótica en las *NCCN Guidelines Version (NCCN 2014)*³⁰ y del *cancer.gov*³¹ para localización subglótica.

Justificación del estudio

En las últimas décadas la combinación de QT y RT ha desplazado a la laringectomía en el tratamiento del cáncer primario avanzado de laringe a raíz de los trabajos *Veterans Affairs larynx induction chemotherapy (IC) trial*³² y el *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) larynx Trial*³³ que mostraron una supervivencia similar en el tratamiento con quimioterapia que con el tratamiento convencional en los cánceres de laringe e hipofaringe.

Ya a mediados de los años noventa hubo autores que establecieron una posible relación entre el descenso del uso de la cirugía y la disminución de la supervivencia en el cáncer de laringe en Estados Unidos³⁴ o constataron cómo no había avances en la supervivencia de este cáncer en la mayoría de los países europeos³⁵. Más recientemente, se ha abierto un debate sobre la necesidad de reexaminar el tratamiento del cáncer de laringe en estadios avanzados³⁶, especialmente en lo referente a cirugía y quimioterapia³⁷.

En este debate se ha puesto de manifiesto la necesidad de aplicar estándares más rigurosos en la estrategia de preservación de órgano y reevaluar el papel del tratamiento quirúrgico en los cánceres de cabeza y cuello^{38,39}.

Entre los trabajos recientes, algunos no encuentran diferencias en términos de supervivencia entre el tratamiento con preservación de órgano (quimioterapia y radioterapia concurrentes) y el tratamiento con laringectomía total en pacientes de cáncer de laringe en estadio avanzado³⁷, mientras que en otros los mejores resultados se obtienen con el tratamiento quirúrgico⁴⁰.

Nos encontramos por tanto con estudios de resultados contradictorios en cuanto al tratamiento de preservación de órgano en los estadios avanzados del cáncer de laringe. Ello tiene importantes implicaciones prácticas tanto en la supervivencia como en calidad de vida de los pacientes, así como en la organización asistencial.

Si las preferencias de los pacientes han de tenerse necesariamente en cuenta en la elección de cualquier opción terapéutica, esto es de especial importancia en los cánceres de laringe en estadios avanzados, ya que las

consecuencias afectan a la propia supervivencia y a la calidad de vida. En este sentido, hay estudios que muestran que es más valorada la supervivencia que el mantenimiento de la funcionalidad⁴¹.

Como consecuencia de todo lo anterior, desde el Plan Andaluz del Cáncer se propuso a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) la evaluación de estas intervenciones con el fin de ofrecer a los profesionales sanitarios la mejor información disponible proveniente de la investigación clínica más relevante. Esta propuesta ha sido finalmente incorporada en las actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Objetivo

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

En el tratamiento del cáncer de laringe en estadios avanzados ¿Tiene la preservación de órgano con quimioterapia y radioterapia los mismos resultados que el tratamiento quirúrgico en cuanto a efectividad, en términos de supervivencia, funcionalidad y calidad de vida, y en cuanto a seguridad, en términos de complicaciones?

Los objetivos específicos del proyecto son las comparaciones de la efectividad y seguridad del tratamiento del cáncer de laringe en estadio avanzado con preservación de órgano con quimioterapia y radioterapia respecto a la cirugía, analizando las siguientes variables:

- Supervivencia global
- Supervivencia libre de enfermedad
- Supervivencia libre de laringectomía
- Control loco-regional
- Calidad de vida
- Resultados funcionales:
 - Capacidad de la voz
 - Capacidad de deglución
- Complicaciones

Material y métodos

El trabajo es un informe de evaluación de tecnologías sanitarias. Se analizó la efectividad de los tratamientos mediante una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA⁴².

Los aspectos éticos, sociales y organizativos relativos a la tecnología evaluada fueron analizados de acuerdo con la metodología establecida por EUnetHTA (*European network for Health Technology Assessment*)⁴³.

1 Criterios de inclusión de estudios

Los criterios de inclusión de los artículos se establecieron en base al modelo PICO(D) (Población, Intervención, Comparación, Outcomes-Resultados, Diseño de estudios) de estructuración de pregunta de investigación.

1.1 Población

Pacientes con carcinoma escamoso primario de laringe en estadios avanzados (Estadios III y IV del AJCC), con diagnóstico confirmado por biopsia y previamente no tratados.

1.2 Intervención

Tratamiento con quimioterapia acompañada de radioterapia con preservación de laringe.

1.3 Comparación

Tratamiento quirúrgico acompañado o no de radioterapia.

1.4 Resultados

Las variables de resultados analizadas han sido las siguientes:

Supervivencia global. Porcentaje de personas que están vivas tras un periodo definido desde que se produjo el diagnóstico.

Supervivencia libre de enfermedad. Periodo de tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta que aparecen de nuevo signos o síntomas de esa enfermedad.

Supervivencia libre de laringectomía. Periodo de tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta que se practicó una laringectomía.

Control loco-regional. Porcentaje de pacientes con enfermedad controlada a nivel local y regional.

Recurrencia. Reparición del cáncer después del tratamiento.

Calidad de vida. Utilización de escalas para medir la calidad de vida del paciente a una fecha dada.

Funcionalidad de voz y deglución. Capacidad de hablar y deglutir medidas según escalas.

1.5 Diseño de estudios

Se incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y estudios comparativos con grupo control: ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, casos controles y cuasi experimentales, realizados en seres humanos y publicados en idioma español, francés, inglés e italiano. Se excluyeron las revisiones narrativas, cartas y comunicaciones.

2 Métodos de búsqueda de la literatura

2.1 Bases de datos

Se consultaron las siguientes bases de datos:

- Medline (OVID) (1991 a Diciembre 2014) y (PubMed) (Diciembre 2014)
- EMBASE (1991 a Diciembre 2014)
- *Web of Science* (2012 a 2014)

Las estrategias de búsqueda utilizadas se presentan en el Anexo 3. Se realizó una búsqueda para resultados que incluyesen supervivencia, otra para resultados que incluyesen calidad de vida y otra para los aspectos éticos⁴⁴. Se buscaron términos tanto en lenguaje libre como controlado.

2.2 Otras fuentes

También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Centre for Reviews*

and Dissemination (CRD), en la POP Database de *European network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, la *Cochrane Library*, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ)

Se revisaron los sitios WEB de instituciones nacionales e internacionales como la *American Cancer Society* (ACS) (<http://www.cancer.org>), el *National Cancer Institute* (NCI) (<http://www.cancer.gov/>), la *National Coalition for Cancer Research* (<http://cancercoalition.org/>), la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (<http://www.nccn.org/>) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (<http://www.cdc.gov/>) así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Se revisaron los registros de ensayos clínicos de la *Cochrane Library*, el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrial.gov/>), el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) y el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

3 Colección y análisis de datos

3.1 Selección y extracción de datos

Uno de los autores (FJGL) revisó el título y resumen de cada uno de los artículos localizados en la búsqueda de las bases de datos, seleccionando los que cumplían los criterios de inclusión; las dudas fueron consensuadas con un segundo autor (RGE).

Los trabajos seleccionados fueron revisados a texto completo. Se hizo una revisión por pares (FJGL, RGE) y se obtuvieron los datos relativos a las características de los pacientes, las intervenciones y resultados; estos datos se incorporaron a tablas previamente definidas.

3.2 Riesgo de sesgo y nivel de evidencia

Cada uno de los artículos fue evaluado en cuanto a riesgo de sesgo por dos autores (FJGL, RGE). Esta valoración del riesgo de sesgo se hizo de acuerdo a los criterios recomendados por Colaboración Cochrane, tanto para los ensayos clínicos aleatorios⁴⁵ (analizados y representados gráficamente mediante Review Manager 5.3.3)⁴⁶ como para los estudios

El nivel de evidencia de los artículos originales se estableció por consenso (FJGL y RGE) según los criterios SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)⁴⁸.

3.3 Medidas de efecto

De cada estudio se recogió el porcentaje de supervivencia, comparación de la supervivencia a partir de las curvas *Kaplan-Meier* y el *Hazard ratio* (HR).

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para valores de $p < 0,05$.

3.4 Datos ausentes

Los resultados se interpretaron con intención de tratar.

Resultados

Descripción de los estudios

Resultados de la búsqueda

En la búsqueda inicial sobre estudios de supervivencia se encontraron 405 estudios; una vez excluidos los 50 duplicados fueron revisados por título y resumen 355, excluyéndose 339 por no cumplir alguno de los criterios de inclusión (Anexo 4).

Se seleccionaron para lectura a texto completo 16 artículos^{25,32,37,40,49-60}.

En la revisión secundaria se recuperaron varios artículos de interés que se utilizaron en los apartados de introducción y discusión.

En la búsqueda inicial sobre estudios relacionados con la calidad de vida, se encontraron 208 estudios; una vez excluidos los 22 duplicados fueron revisados por título y resumen 186, excluyéndose 182 por no cumplir alguno de los criterios de inclusión (Anexo 4).

Se seleccionaron para lectura a texto completo 4 artículos^{54,61,62,63}. En la revisión secundaria se recuperaron varios artículos de interés que se utilizaron en los apartados de introducción y discusión.

No se encontró ninguna revisión sistemática ni ningún metanálisis ni informe de evaluación de tecnologías sanitarias que cumpliera con los criterios de inclusión en las agencias y organismos de evaluación de tecnologías sanitarias revisados. Tampoco se identificaron ensayos clínicos en curso cuyos objetivos coincidiesen con los de esta revisión.

Estudios excluidos

Tras la lectura a texto completo se excluyeron 4 artículos en la búsqueda sobre supervivencia^{50,55,58,59} y dos en la de calidad de vida^{62,63}. Un estudio fue encontrado en las dos búsquedas⁵⁴ (ver Tabla 1).

Tabla 1. Artículos excluidos tras lectura completa.

Estudios sobre supervivencia.		
Estudio	Motivo	Especificación
Chen 2007 ⁵⁰	Redundancia	Resultados incluidos en un trabajo posterior Chen
Patel 2011 ⁵⁸	Población	El 15% de los pacientes tenían cáncer de hipofaringe y no se mostraban los resultados desagregados.
Rades 2011 ⁵⁹	Población	El 38% de los pacientes tenían cáncer de hipofaringe y no se mostraban los resultados desagregados.
Petrakos 2012 ⁵⁵	Resultados	Sin resultados específicos para estadios avanzados.
Estudios sobre calidad de vida.		
Fung 2005 ⁶³	Población	Incluye pacientes con cáncer de hipofaringe.
Guibert 2011 ⁶²	Resultados	Resultados no específicos para cáncer avanzado.

Hanna 2004⁶⁴ seleccionado en ambas búsquedas se incluyó en estudios de calidad de vida.

Estudios incluidos

En la revisión se incluyeron 13 trabajos, de los que 11 estudiaron la supervivencia^{25, 32, 37, 40, 49, 51, 52, 53, 56, 57, 60} y 2 la calidad de vida^{54, 61}.

Características de los estudios

Tres de los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados^{32,56,61}, ocho cohortes retrospectivas^{25, 37, 40, 49, 52, 53, 57, 60}, un estudio cuasiexperimental cuyo comparador era una cohorte retrospectiva histórica⁵¹ y otro transversal⁵⁴ (Tabla 2).

Siete de los estudios se realizaron en EE.UU, uno en Francia y uno en Holanda, Alemania, Italia, Canadá y Suecia-Reino Unido. Cuatro estudios fueron multicéntricos (de 2 a 15 centros), cinco de un solo centro y cuatro realizados con datos de registros de cáncer de ámbito local, regional o nacional.

En seis estudios el periodo de recogida de datos se inició con anterioridad a 1990; en seis estudios se finalizó el periodo de recogida de datos con posterioridad a 2005. En cuanto a la fecha de publicación, su posición mediana corresponde al año 2009.

Los autores declararon en siete estudios que no tenían conflictos de intereses y en otros cuatro no proporcionaron información al respecto; un estudio tuvo financiación público-privada y otro se realizó en un centro que recibió financiación de la industria.

Población

Los estudios aportaron datos de 20.010 pacientes (9.052 con preservación de órgano y 10.958 con cirugía).

En los 11 estudios de supervivencia, 400 pacientes procedían de dos ensayos clínicos aleatorios, 18.502 procedían de tres registros poblacionales de cáncer y 1.020 de registros hospitalarios de historias clínicas. Los dos estudios específicos sobre calidad de vida incluyeron a 88 pacientes en total.

El número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos^{32,56,61} osciló entre 46 y 332; en los cuatro estudios realizados a partir de registros de cáncer^{25,52,54,60} se incluyeron entre 42 y 12.932 pacientes. En el estudio cuasiexperimental con cohorte retrospectiva histórica como comparador⁵¹ se incluyeron 78 pacientes; en el resto de las cohortes retrospectivas se incluyeron entre 80 y 315 pacientes (mediana 166) (Tabla 3).

En siete estudios con datos disponibles, la mediana de las medias de edad fue de 60 años tanto para el grupo tratado con preservación de órgano como el de cirugía, aunque en general la edad fue ligeramente superior en el grupo tratado quirúrgicamente. En todos ellos la mayoría de los pacientes fueron varones; la razón varón/mujer tuvo un rango entre 3 y 67, con un valor mediano de 4,8.

En ocho estudios se incluyeron pacientes en estadios III o IV y en uno⁵³ en estadio IV; en el resto de estudios no se utilizó la clasificación de estadiaje y se incluyeron pacientes T3 o T4³⁷, T3 o T4a⁵², T3⁵⁶ o T4a⁴⁰.

Se especificó la localización del tumor en 9 estudios; en cinco se incluían localizaciones en glotis y supraglotis^{32,49,51,53,6}, siendo mayor el porcentaje de localizaciones en supraglotis que en glotis. En cuatro estudios se incluían localizaciones en glotis, supraglotis y subglotis^{37,40,52,57}, dos de los cuales^{37,57} incluían además localización en transglotis (Tabla 4).

Tratamiento con preservación de órgano

En el tratamiento de preservación de órgano (Tabla 5) se utilizó quimioterapia de inducción con cisplatino más fluorouracilo en cuatro trabajos (tres estudios, pues con la misma población hay un estudio sobre supervivencia y otro sobre calidad de vida)^{32,51,56,61}; se usó quimioterapia concomitante en cinco estudios: cisplatino más fluorouracilo⁵⁴, cisplatino con o sin fluorouracilo⁵³, cisplatino o cetuximab⁴⁹, cisplatino o carboplatino⁵² o cisplatino solo³⁷.

Un estudio incluyó pacientes con quimioterapia de inducción y concomitante con distintas pautas de tratamiento quimioterápico⁵⁷. En un estudio se indicó que la pauta era individualizada⁴⁰, en otro que se usaron las guías NCCN²⁵ y otro no especificó la pauta⁶⁰.

En los nueve estudios en los que se especificó la pauta de radioterapia, se administraron dosis entre 44 y 80 Grays (Gy); la mayoría recibió entre 65 y 76 Gy.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico (Tabla 5) en los ocho estudios que especificaron esta información, consistió en laringectomía total, aunque en algunos estudios^{32, 61} esta fue parcial en algunas localizaciones supraglóticas; se realizó disección del cuello o disección radical en función del grado de invasión ganglionar.

La información sobre el tratamiento radioterápico recibido tras la cirugía en general no estaba suficientemente especificada.

Medida de resultados

Los resultados de los estudios se muestran en la Tabla 6. Once estudios presentaron resultados sobre la supervivencia global, seis de ellos a los 2 años^{32, 49, 51, 52, 56, 60}, cinco a los 5 años^{37, 40, 52, 53, 60}, uno a los 3 años⁵⁷ y otro a 3 meses, 1 y 4 años²⁵.

En cinco estudios se calculó la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años^{32,49,52,56,60}, en uno a los 3 años⁵⁷ y en tres a los 5 años^{40, 52, 60}. Un estudio calculó la supervivencia y tasa libre de metástasis⁴⁹.

Dos estudios calcularon la tasa de control locoregional a los 5 años^{37,40}, uno a los 3 años⁵⁷ y otro a los 2 años⁴⁹.

La tasa de recurrencia fue incluida en cinco estudios^{32, 37, 51, 56, 57}, la tasa de preservación de órgano se evaluó en seis^{32, 37, 49, 51, 52, 56, 57}, la tasa de cirugía de rescate en uno⁵¹ y la supervivencia libre de metástasis en otro⁴⁹.

En los dos estudios de calidad de vida se utilizaron distintas escalas: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) y *Quality of life questionnaire head and neck 35* (EORTC QLQ-H&N35)⁵⁴, *Head and Neck Quality of Life (HNQOL)*, *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*, *Beck Depression Inventory (BDI)* y cuestionarios de encuesta salud de alcohol y de tabaco⁶¹ y signos asociados a calidad de vida como disfagia o dolor^{49,ii}.

ⁱⁱ Aunque su objetivo primario fue estudiar la supervivencia evaluó como variables secundarias signos asociados a la calidad de vida como disfagia o dolor

Métodos estadísticos

El cálculo de la supervivencia e intervalo libre de enfermedad fue realizado en todos los estudios mediante las curvas de *Kaplan-Meier*.

En cuatro estudios se especificó que la diferencia entre las curvas se realizó con el test de *log-rank*^{37, 40, 52, 56} y en uno con el test de Wilcoxon⁴⁹. En siete estudios se modelaron los riesgos que afectan a la supervivencia mediante el modelo de riesgo proporcional o de Cox^{25, 37, 49, 52, 53, 57, 60} calculándose el *Hazard Ratio* (HR). Otros cálculos para variables continuas se realizaron con *t*-test (para dos muestras) o ANOVA (para tres muestras)⁵²; para variables nominales se usó el test de chi-cuadrado^{32, 52, 53}.

En uno de los estudios sobre calidad de vida, se usó *t*-test para variables continuas, chi-cuadrado para variables categóricas y *t*-test de datos apareados en las comparaciones antes y después del tratamiento⁶¹, en otro estudio las diferencias en las variables demográficas, clínicas y de calidad de vida entre grupos se establecieron mediante test no paramétricos de Wilcoxon⁵⁴, y en otro se usó la chi-cuadrado para analizar diferencia de porcentajes⁶⁰.

Tabla 2. Características de los estudios.

Estudio	Diseño	País	Nº Centros	Periodo recogida datos	Declaración de intereses
Veterans 1991 ³²	ECA	EE.UU	15	1985-1990	Financiación Pública Privada
Clayman 1995 ⁵¹	Cuasiexperimental [*]	EE.UU	1	1975-1991 [†]	No informado
Richard 1998 ⁵⁶	ECA	Francia	5	1986-1989	No informado
Gourin 2009 ⁵³	Cohorte retrospectiva	EE.UU	1	1985-2002	No informado
Chen 2010 ²⁵	Cohorte retrospectiva	EE.UU	NCDB	1996-2002	DNC
Timmermans 2014 ³⁷	Cohorte retrospectiva	Holanda	1	1999-2008	Centro financiado por la industria.
Karatzanis 2014 ⁴⁰	Cohorte retrospectiva	Alemania	1	1980-2007	DNC.
Karlsson 2014 ⁵⁷	Cohorte retrospectiva	Suecia, Reino Unido	2	1998-2008	DNC
Bussu 2013 ⁴⁹	Cohorte retrospectiva	Italia	1	2004-2009	DNC
Dziegielewski 2012 ⁵²	Cohorte retrospectiva	Canadá	2 ACR	1998-2008	DNC
Uchchukwu 2014 ⁶⁰	Cohorte retrospectiva	EE.UU	SEER 18 Registros	1992-2009	DNC
Terrel 1998 ⁶¹	ECA	EE.UU	15	1985-1995	No informado
Hanna 2004 ⁵⁴	Transversal	EE.UU	1 ACRDTR	2003 Aprox.	DNC

Veterans: *The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group*; ECA: *Ensayo Clínico Aleatorizado*; NCDB: *National Cancer Database*; ACR: *Alberta Cancer Registry*; ACRDTR: *Arkansas Cancer Research Center Tumor Registry*; DNC: *Declaran no conflictos de interés*; SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results 18 Database of National Cancer Institute*; *: *utiliza como comparador una cohorte retrospectiva histórica*; †: *Intervención 1986-1991, control 1975-1990.*

Tabla 3. Características de la población.

Estudio	Seguimiento	Número de Pacientes			Edad	Sexo
		Preservación	Cirugía	Total		
	Tiempo (Rango)				Años (Rango)	Razón Varón/Mujer
Veterans 1991 ³²	M _c 33 (11-62) Meses	166	166	332	M _c 62 (24-79)	29
Clayman 1995 ⁵¹	$\bar{X} \pm DE$ Meses ^a	26	52	78	$\bar{X} \pm DE$ ^c	3,2
	Preservación				58,6 ($\pm 10,3$)	2,7
	Cirugía	45,6($\pm 27,5$)			60,1 ($\pm 10,7$)	3,4
Richard 1998 ⁵⁶	M _c 5 Años	36	32	68	$\bar{X} \pm DE$	67
	Preservación				55 (± 9)	
	Cirugía				58 (± 7)	
Gourin 2009 ^{53f}	\bar{X} 35 Meses	112	199	311	\bar{X} 56 (32-87). 72,3%>50	4,9
	Preservación				72,6%>50	
	Cirugía				71,9%>50 ^g	
Chen 2010 ²⁵	$\bar{X} \pm DE$ 5($\pm 1,46$) Año	5662	7270	12.932	NE	3,2
Timmermans 2014 ³⁷	NE	20	60	80		3
	Preservación				\bar{X} 57,2 (43-72)	
	Cirugía				\bar{X} 64,1 (44-85)	
Karatzanis 2014 ⁴⁰	\bar{X} 4,7 Años	28	287	315	\bar{X} 59 (31-91)	11,8
	M _c 2,2 (0,2 \pm 26,1)					
Karlsson 2014 ⁵⁷	NE	34	79	113	\bar{X} 65 (28-87)	4,8

Tabla 3. Características de la población. (continuación)

Estudio	Seguimiento	Número de Pacientes			Edad	Sexo
		Preservación	Cirugía	Total	Años (Rango)	Razón Varón/Mujer
Bussu 2013 ^{49†}	M _c 26 Meses	34	89	123		
Preservación					M _c 64 (40-83)	
Cirugía					M _c 65 (31-79)	
Dziegielewski 2012 ⁵²	\bar{X} 3,4 Años	60	116	176		
Preservación					\bar{X} 62,5 (42-79)	
Cirugía					\bar{X} 64,2 (36-92)	
Uchchukwu 2014 ⁶⁰		2.834	2.560	5.394	\bar{X} 61.0	
Preservación					\bar{X} 61,8	
Cirugía					\bar{X} 60	
Total Estudios Supervivencia	\bar{X} M _c 33 Meses	9.012	10.910	19.922		
Terrel 1998 ⁶¹	\bar{X} 10,4 (8,5-12,7)Años	21	25	46	\bar{X} 58,3	
Preservación					\bar{X} 61,2	
Cirugía					\bar{X} 55,7#	
Hanna 2004 ⁵⁴	\bar{X} 15 Meses (3-53)	19	23	42	\bar{X} ± DE	3,6
Preservación					60,8 (±8,6)	
Cirugía					65,6 (±10,3)	
Total Estudios Calidad de Vida		40	48	88		
Total	33 Meses	9.052	10.958	20.010		

\bar{X} : Media; M_c: Mediana; DE: desviación estándar; NE: No Especificado; *: El 52% de los pacientes tenían cáncer de localización hipofaríngea. †: El número de pacientes de cada grupo de intervención incluye estadios III o IV mientras que seguimiento y edad incluyen estadios I a IV. ‡: En el periodo de seguimiento y edad están incluidos además 43 pacientes tratados con cricohipoidopexia. §: $p = 0,86$. #: $p < 0,005$.

Tabla 4. Clasificación y localización del tumor. %.

Estudio	Clasificación	Localización				
		Glotis	Supraglotis	Subglotis	Transglotis	NE
Veterans 1991 ³²	III (56), IV (44)	37	63			
Clayman 1995 ⁵¹	III, IV	35	65			
Preserv.		35	65			
Cirugía		35	65			
Richard 1998 ⁵⁶	T3	41	31			28
Preserv.		36	36			28
Cirugía		36	43			21
Gourin 2009 ^{53*}	IV	30	50			20
Chen 2010 ²⁵	III (44), IV (56)					
Timmermans 2014 ³⁷	T3, T4					
CRT		5	95			
Cirugía		18	35	4	43	
Karatzanis 2014 ⁴⁰	T4a	39	57	4		
Karlsson 2014 ⁵⁷	III, IV	21	56	2	21	
Bussu 2013 ⁴⁹	III, IV					
CRT		27	73			
Cirugía		65	35			
Dziegielewski 2012 ^{52†}	T3, T4a					
CRT		42	50	8		
Cirugía		47	44	9		
Uchekukwu 2014 ⁶⁰	III (42), IV (58)		57			
Preserv.			61			
Cirugía			53			
Terrel 1998 ⁶¹	III (50), IV (50)					
Preserv.	III (57), IV (43)					
Cirugía	III (44), IV (56)					
Hanna 2004 ⁵⁴	III, IV					

*: Pacientes estadios I a IV. †: Localización en hipofaringe: 2,3%;

Tabla 5. Intervención.

Estudio	Preservación de órgano		
		Quimioterapia	Radioterapia
Veterans 1991 ³²	Inducción	Cisplatino + Fluorouracilo	66-76 Gy
Clayman 1995 ⁵¹	Inducción	Cisplatino + Fluorouracilo	Dosis media Gy 69,71
Richard 1998 ⁵⁶	Inducción	Cisplatino + Fluorouracilo	65 ± 70 Gy 6 ± 7 semanas
Gourin 2009 ⁵³	Concomitante	Cisplatino con o sin Fluorouracilo	NE
Chen 2010 ²⁵	Guías NCCN		
Timmermans 2014 ³⁷	Concomitante	Cisplatino	46 Gy. 6 fracciones por semana, 6
Karatzanis 2014 ⁴⁰	Individualizado sin especificar		70-72 Gy. Fraccionamiento convencional
Karlsson 2014 ⁵⁷	1 centro Concomitante,	Cisplatino (1 centro además Fluorouracilo)	1 centro hipofraccionada, 1 hiperfraccionada
Bussu 2013 ⁴⁹	Concomitante	Cisplatino (Cetuximab)	Hiperfraccionada
Dziegielewski 2012 ⁵²	Concomitante	Cisplatino o Carboplatino	63-80 Gy
Uchchukwu 2014 ⁶⁰	NE	NE	NE
Terrel 1998 ⁶¹	Inducción	Cisplatino + Fluorouracilo	66-76 Gy
Hanna 2004 ⁵⁴	Concomitante	Cisplatino + Fluorouracilo	66-72 Gy. 1,8-2 Gy por dia. 5 dias semana

NE: No Especificado

Tabla 5. Intervención. (continuación)

Estudio	Cirugía	
	Cirugía	Radioterapia
Veterans 1991 ³²	LT, laringectomía parcial horizontal en algunas localizaciones supraglóticas	Todos. 5000 -5040 cGy (dosis adicional hasta 2380 cGy según riesgo)
Clayman 1995 ⁵¹	NE	NE
Richard 1998 ⁵⁶	LT. N0: disección cuello, Ganglios palpables: disección radical del cuello	50 Gy márgenes libres y N0. Resección insuficiente o ganglios positivos 65-70
Gourin 2009 ⁵³	Cordectomía o laringectomía parcial, total o ampliada.	
Chen 2010 ²⁵	Guías NCCN	
Timmermans 2014 ³⁷	LT	Radioterapia en 85% de los pacientes
Karatzanis 2014 ⁴⁰	NE	La mayoría recibió radioterapia con o sin quimioterapia
Karlsson 2014 ⁵⁷	NE	Pautas diferentes en los dos centros: en 1 radioterapia a todos los pacientes.
Bussu 2013 ⁴⁹	LT. Disección cuello en N0; en ganglios positivos modificación de disección radical.	
Dziegielewski 2012 ⁵²	LT. Disección cuello uni o bilateral.	
Uchekukwu 2014 ⁶⁰	NE	NE
Terrel 1998 ⁶¹	LT, laringectomía parcial horizontal en algunas localizaciones supraglóticas	Todos. 5000 -5040 cGy (dosis adicional hasta 2380 cGy según riesgo)
Hanna 2004 ⁵⁴	LT. Disección cuello	

LT: Laringectomía total. cGy: centiGrays NE: No Especificado. NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

Tabla 6. Medida de resultados. A un plazo en años.

Estudio	Supervivencia			Tasa control	Tasa recurrencia	Calidad de vida
	Global	Libre enfermedad	Libre metástasis			
Veterans 1991 ³²	2	2			2	
Clayman 1995 ³¹	2			2	2	
Richard 1998 ³⁶	2	2			2	
Gourin 2009 ⁵³	5	*				
Chen 2010 ²⁵	0,25, 1 y 4					
Timmermans 2014 ³⁷	5			5	5	
Karatzanis 2014 ⁴⁰	5	5				
Karlsson 2014 ³⁷	3	3		3	3	
Bussu 2013 ⁴⁹	2	2	2	2		‡
Dziegielewski 2012 ⁵²	2 y 5	2 y 5		†		
Uchekukwu 2014 ⁴⁰	2 y 5	2 y 5				
Terrel 1998 ⁶¹						§
Hanna 2004 ⁵⁴						#

*: Muestra HR. †: Calculado al punto medio de seguimiento de las curvas de *Kaplan-Meier*. ‡: Secuelas tempranas y tardías, antes o después de 60 días. §: Resultados a largo plazo (10 años post tratamiento). #: Resultados a 15 meses post tratamiento).

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los dos ensayos clínicos que estudiaron la supervivencia fueron de calidad alta^{32, 56}, siendo esta baja en el que estudió la calidad de vida, con alto riesgo de sesgo de realización, detección y desgaste⁶¹.

Los diez estudios no aleatorizados tuvieron un riesgo de sesgo moderado o alto, con riesgo de sesgo de confusión en la mayoría de ellos; el mayor riesgo de sesgo se observó en uno de los estudios sobre calidad de vida⁵⁴.

Ensayos clínicos

Sesgo de selección

El sesgo de selección fue indeterminado, pues aunque se incluyeron en los estudios todos los pacientes que cumplieron los requisitos y la asignación a cada grupo se realizó de forma aleatoria (especificándose cómo se hizo sólo en uno de ellos⁵⁶), no se indicó cómo se hizo la ocultación de la asignación.

Sesgo de realización

La evidencia de las intervenciones (cirugía o preservación de órgano) imposibilitó el cegamiento de los participantes, pero se considera que el riesgo de sesgo fue bajo en los estudios sobre supervivencia y alto en el de calidad de vida⁶¹ en el que el no cegamiento pudo influir en los resultados.

Sesgo de detección

La evidencia de las intervenciones imposibilitó el cegamiento de los investigadores, pero se considera que el riesgo de sesgo fue bajo en los estudios sobre supervivencia al no estar influenciadas las medidas de resultados por el propio conocimiento de los evaluadores, pero no así en el de calidad de vida⁶¹.

Sesgo de desgaste

En dos estudios^{32, 56} hubo un 2% y 7% de pérdidas respectivamente, similares en el grupo de intervención y de comparación y sin sesgo identificado. En el estudio sobre calidad de vida⁶¹ hubo una pérdida importante (29%) sin información acerca de sus características.

Sesgo de notificación

No conocemos los protocolos de investigación, pero se presentan resultados adecuados para los objetivos y metodología, por lo que el riesgo de sesgo se considera bajo.

Otros sesgos

En un estudio³² no se observaron otros posibles sesgos, mientras que en los otros dos^{56, 61} no se suministró información ni sobre la aprobación del estudio por un comité de investigación ni sobre la declaración de intereses o financiación. Uno de ellos⁵⁶ presentó un riesgo incierto debido a la cancelación prematura del estudio.

Estudios no aleatorizados

Sesgo de confusión

La mayoría de los estudios presentaron riesgo moderado o grave de sesgo de confusión no corregido; las variables confusoras que pudieron haber afectado más a los estudios fueron la gravedad de los pacientes al analizarse conjuntamente los estadios III y IV y el año de diagnóstico por las posibles diferencias en cuanto a calidad asistencial a lo largo del tiempo. Seis estudios controlaron el estadiaje como variable de confusión mediante estratificación o análisis de regresión mientras que cuatro no lo hicieron^{40, 49, 51, 54}. Sólo un estudio estratificó por año de intervención⁶⁰.

Sesgo de selección

El riesgo de sesgo de selección en los estudios relacionados con la supervivencia fue bajo, procediendo el grupo de preservación de órgano y el de cirugía de la misma población, no relacionados con la intervención o los resultados. En uno de ellos²⁵ no está suficientemente especificado el proceso de asignación de los pacientes a cada tratamiento, y en el estudio sobre calidad de vida⁵⁴ el riesgo de sesgo de selección fue elevado al eliminarse los fallecidos.

Sesgo de intervención

El tipo de intervención estuvo bien definido y era objetivo (preservación de órgano o cirugía) con riesgo de sesgo bajo por el pequeño impacto que este conocimiento pueda tener en los resultados, todos unívocos con excepción

de los de calidad de vida, susceptibles de estar sesgados en la comunicación por los pacientes.

Sesgo de realización

El riesgo de sesgo de realización fue bajo en cuatro estudios y moderado o grave en el resto. La cointervención con radioterapia fue desigual en los dos grupos de comparación^{49, 51} y desigual la realización de las intervenciones entre los dos centros participantes en otros dos estudios^{52, 57}.

Sesgo de desgaste

El riesgo de sesgo de desgaste fue bajo, excepto en tres estudio que fue moderado o alto, con una ausencia de datos no analizada del 10%, 22% y 24%^{25, 51, 54}.

Sesgo de resultados

Este riesgo fue bajo para los estudios relacionados con la supervivencia, al ser una medida objetiva, no influenciada por el conocimiento de la intervención. Sin embargo, fue importante para el estudio sobre calidad de vida al poder estar influenciada la medida de resultados por el conocimiento sobre la intervención.

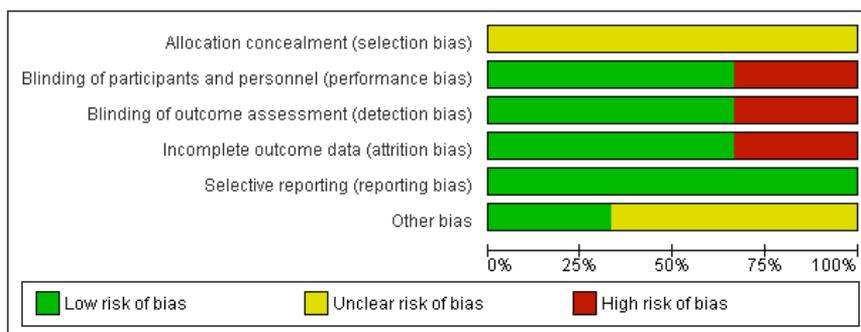
Sesgo de comunicación

El sesgo de comunicación fue moderado al ser los resultados publicados coherentes con los objetivos del estudio, aunque no dispusimos del protocolo de investigación.

Figura 1. Riesgo de sesgo.

1.1 Todos los estudios agrupados.

1.1.a. Ensayos clínicos.



1.1.b. Estudios no aleatorizados.

Sesgo										
Confusión	Green	Green	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Orange	Orange
Selección	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Blue	Blue	Orange	Orange
Intervención	Green	Green	Green	Green	Green	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
Realización	Green	Green	Green	Green	Blue	Blue	Blue	Blue	Orange	Orange
Desgaste	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Blue	Blue	Orange	Orange
Resultados	Green	Blue	Orange	Orange						
Comunicación	Blue	Blue	Blue	Blue						

Green	Bajo
Blue	Moderado
Orange	Grave
Red	Crítico

1.2. Para cada uno de los estudios.
 1.2.a. Ensayos clínicos.

	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Anonymous 1991	?	+	+	+	+	+
Richard 1998	?	+	+	+	+	?
Terrel 1998	?	-	-	-	+	?

1.2.b) Estudios no aleatorizados.

	Confusión	Selección	Intervención	Realización	Desgaste	Resultados	Comunicación	Global
Clayman 1995 ⁵¹	■	■	■	■	■	■	■	■
Gourin 2009 ⁵³	■	■	■	■	■	■	■	■
Chen 2010 ²⁵	■	■	■	■	■	■	■	■
Timmermans 2014 ³⁷	■	■	■	■	■	■	■	■
Karatzanis 2014 ⁴⁰	■	■	■	■	■	■	■	■
Karlsson 2014 ⁵⁷	■	■	■	■	■	■	■	■
Bussu 2013 ⁴⁹	■	■	■	■	■	■	■	■
Dziegielewski 2012 ⁵²	■	■	■	■	■	■	■	■
Uchechukwu 2014 ⁶⁰	■	■	■	■	■	■	■	■
Hanna 2004 ⁵⁴	■	■	■	■	■	■	■	■

Nivel de evidencia

No hubo estudios de nivel de evidencia máximo (1++). Los dos ensayos clínicos sobre supervivencia fueron de nivel 1+ y el de calidad de vida de nivel 1-. Un estudio observacional sobre supervivencia fue de nivel 1+, dos de nivel 2+ y el resto 2- (Tabla 7).

Cinco de los estudios tuvieron un nivel de evidencia 1+ o 2+, suficiente como para poder establecer recomendaciones en base a sus resultados^{32, 51, 53,56, 60}.

Tabla 7. Nivel de evidencia de cada estudio.

Estudio	Nivel de evidencia
Veterans 1991 ³²	1+
Clayman 1995 ⁵¹	1+
Richard 1998 ⁵⁶	1+
Gourin 2009 ⁵³	2+
Chen 2010 ²⁵	2-
Timmermans 2014 ³⁷	2-
Karatzanis 2014 ⁴⁰	2-
Karlsson 2014 ³⁷	2-
Bussu 2013 ⁴⁹	2-
Dziegielewski 2012 ⁵²	2-
Uchekukwu 2014 ⁶⁰	2+
Terrel 1998 ⁶¹	1-
Hanna 2004 ⁵⁴	2-

Efecto de la intervención

Supervivencia global

Los resultados fueron mejores en el grupo tratado con cirugía tanto a los tres meses, como a uno y a cuatro años²⁵, a dos años^{49,51,56,52,60}, a tres años⁵⁷ o cinco años^{37,40,52,53,60}. El *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans*³² fue el único que mostró un porcentaje de supervivencia a los dos años de seguimiento igual (68%) entre el grupo de pacientes tratados con cirugía que con quimioterapia y radioterapia (Tabla 8). La significación sobre estas diferencias se indicó solamente en tres estudios, de los que uno no había diferencia significativa³², en otro la había solo para algunos subgrupos⁴⁹ y en otro para todos los subgrupos y periodos de corte⁶⁰.

En la comparación de las curvas de supervivencia entre ambas intervenciones no se observaron diferencias estadísticamente significativas en dos estudios^{32,51}. Sin embargo, la supervivencia fue significativamente mayor para el grupo que incluía la cirugía en otros cuatro estudios^{49,53,56,60}.

En cinco^{53,25,49,52,60} de los siete estudios en los que se calculó el HR^{25,37,49,52,53,57,60}, se observó una supervivencia superior y estadísticamente significativa en el grupo tratado con cirugía; en otros dos^{37,57} no hubo diferencias estadísticamente significativas (Figura 2).

Supervivencia libre de enfermedad

Se observó una mayor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados quirúrgicamente, tanto a los dos como a los tres o cinco años (Tabla 9).

En la comparación de las curvas la supervivencia fue superior y estadísticamente significativa en 4 de ellos^{53,40,56,60}, no habiendo diferencias en los otros dos^{32,49}.

En cuanto al HR, se observó una supervivencia superior y estadísticamente significativa en el grupo tratado con cirugía en tres estudios^{52,53,60} y sin diferencias significativas en los otros dos^{49,57} (Figura 2).

Figura 2. Hazard Ratio de los estudios.

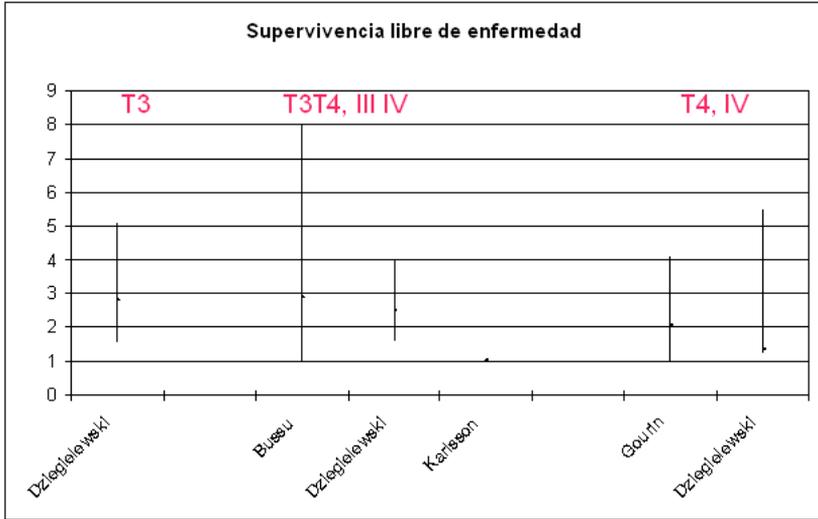
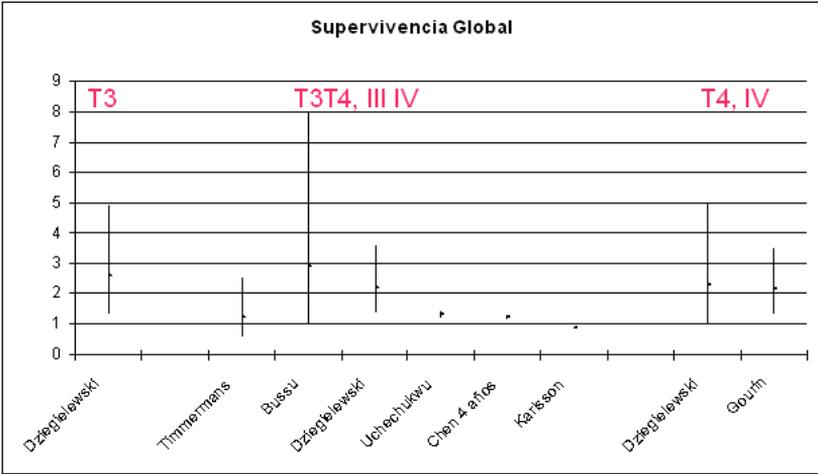


Tabla 8. Resultado. Supervivencia global.

	Tipo	2 años (%)			5 años (%)			<i>p</i> Curva Supervivencia	Hazard Ratio†
		Preservación	Cirugía	<i>p</i>	Preservación	Cirugía	<i>p</i>		
Veterans 1991 ³²	III,IV	68%	68 %					<i>p</i> = 0,984	
Clayman 1995 ⁵¹	III,IV	72%	81 %					<i>p</i> = 0,281	
Richard 1998 ⁵⁶	T3	69 %	84 %					<i>p</i> = 0,006	
Gourin 2009 ⁵³	IV				21%	49%		<i>p</i> < 0,001	2,13 (1,30-3,50) <i>p</i> = 0,003
	T4 T4b				25%	55%		<i>p</i> < 0,001	
Timmermans 2014 ³⁷	T3 T4				43%	52%		<i>p</i> = 0,828	1,23 (0,60-2,55) <i>p</i> = 0,57
Karatzanis 2014 ⁴⁰	T4a				17% *	41%		<i>p</i> < 0,001	
Bussu 2013 ⁴⁹	III,IV	68%	90%	<i>p</i> = 0,07				No significación	2,88 (1,03-8,00) <i>p</i> = 0,043
	cT4a	54%	93%	<i>p</i> = 0,03					
	Implica linfáticos	77%	94%	<i>p</i> = 0,33					
	Implica linfáticos, excluye cT4a	84%	85%	<i>p</i> = 0,22					
	cN0	51%	86%	<i>p</i> = 0,03					
	cT3N0	60%	94%	<i>p</i> = 0,0004					
Dziegielewski 2012 ⁵²	T3 T4a	58%	70%		43%	56%			2,2 (1,4-3,6) <i>p</i> = 0,04
	T3	66%	89%		52%	70%			2,6 (1,3-4,9) <i>p</i> = 0,004
	T4a	32%	60%		16%	49%			2,3 (1,0-5,0) <i>p</i> = 0,04

Tabla 8. Resultado. Supervivencia global. (continuación)

Uchechukwu 2014 ⁶⁰		57%	64%	$p < 0,001$	39%	44%	$p < 0,001$	$p < 0,01$	1,32 (1,22-1,43) $p < 0,01$
	III	66%	73%	$p = 0,001$	47%	54%	$p = 0,001$		
	IV	49%	60%	$p = 0,001$	31%	40%	$p < 0,001$		
	T3N0	66%	76%	$p = 0,001$	48%	59%	$p < 0,001$		
	T4aN0	59%	73%	$p = 0,001$	38%	56%	$p < 0,001$		
Chen 2010 ²⁵	III,IV	3 meses							1,46 (1,22-1,75)
		1 años							1,35 (1,24-1,47)
		4 años							1,24 (1,18-1,30)
Karlsson 2014 ⁵⁷	III, IV	3 años							‡ $p = 0,56$

*: Incluye un 9% de pacientes con RT con o sin cirugía. †: Preservación respecto a Cirugía cuyo valor es 1. ‡: El valor HR en Preservacion es 1 y en Cirugía con radioterapia con o sin quimioterapia 0,90.

Tabla 9. Resultado. Supervivencia libre de enfermedad.

	Tipo	2 años			5 años %			<i>p</i> Curva	Hazard Ratio†
		Preservación	Cirugía	Diferencia	Preservación	Cirugía	Diferencia		
Veterans 1991								<i>p</i> = 0,1195	
Richard 1998 ⁵⁶								<i>p</i> = 0,02	
Gourin 2009 ⁵³								<i>p</i> < 0,0001	
	T4							<i>p</i> < 0,0001	2,04 (1,01-4,11) <i>p</i> =0,045
	IV							<i>p</i> < 0,001	2,13 (1,30-3,50) <i>p</i> =0,003
Karatzanis 2014 ⁴⁰					24%*	62%		<i>p</i> < 0,001	
Bussu 2013 ⁴⁹	Total	72%	92%	<i>p</i> = 0,08				No significación	2,88 (1,03-8) <i>p</i> =0,043
	Implica ganglios linfáticos	82%	94%	<i>p</i> = 0,33					
	Implica ganglios linfáticos excluye cT4a	84%	85%	<i>p</i> = 0,22					
Dziegielewski 2012 ⁵²	T3 T4a	47%	64%		35%	51%			2,5 (1,6-4,0) <i>p</i> <0,001
	T3	53%	81%		44%	64%			2,8 (1,56-5,1) <i>p</i> =0,001
	T4a	26%	56%		9%	45%			2,6 (1,2-5,5) <i>p</i> =0,02
Uchekukwu 2014 ⁶⁰	Total	64%	70%		51%	55%		<i>p</i> < 0,001	1,33 (1,21-1,45) <i>p</i> <0,001
	III	73%	79%		60%	66%		<i>p</i> = 0,007	
	IV	55%	66%		42%	49%		<i>p</i> < 0,001	
	T3N0	74%	82%		63%	69%		<i>p</i> = 0,002	
	T4N0	66%	79%		56%	69%		<i>p</i> < 0,001	
		3 años							
Karlsson 2014 ⁵⁷	Total								‡ <i>P</i> =0,93
	III	72%	78%	<i>p</i> = 0,865					
	IV	42%	58%	<i>p</i> = 0,181					

*: Incluye un 9% de pacientes con RT con o sin cirugía. †: Preservación respecto a Cirugía cuyo valor es 1. ‡: El valor HR en Preservación es 1 y en Cirugía con radioterapia con o sin quimioterapia 1,02

Recurrencia

La tasa global de recurrencia fue mayor en el grupo tratado con quimioterapia y radioterapia que en el intervenido quirúrgicamente, aunque las diferencias no fueron significativas en dos estudios^{32,56}. En un estudio³⁷ se observó una o más recurrencias más frecuentemente en el grupo de quimioterapia, siendo su diferencia estadísticamente significativa.

La tasa de recurrencia local fue significativamente superior para el grupo tratado con quimioterapia en un estudio³². Otros estudios presentaron resultados de signos distintos, estadísticamente no significativos para el total de pacientes⁵⁶ o tanto para estadio II como IV⁵⁷. En un estudio no se informó acerca de su significación estadística³⁷ (Tabla 10).

Control loco-regional

En dos estudios se halló un control loco-regional significativamente superior para el grupo tratado quirúrgicamente, en uno de ellos para el total de pacientes⁵¹ (entre los que había para este cálculo un 52% de localizaciones en hipofaringe), y en el otro tanto para pacientes T3 como T4⁵² (Tabla 10).

En otros dos estudios se obtuvo igualmente un mayor control loco-regional en el grupo tratado quirúrgicamente pero en uno de ellos las diferencias no fueron estadísticamente significativas ni para el estadio III ni el IV⁵⁷ y en el otro no se informaba acerca de la significación estadística³⁷.

Otros resultados de efectividad

Un estudio³² encontró mayor persistencia del tumor (estadísticamente significativa) y de recidiva en los nodos regionales (estadísticamente no significativa) (Tabla 10).

En cuanto a las metástasis, fueron significativamente superiores para el grupo tratado quirúrgicamente en un estudio³², significativamente superiores para el grupo tratado con quimioterapia y radioterapia en otros dos^{49,56} y sin diferencias significativas en un tercero⁵¹.

Un estudio presentó un segundo cáncer primario con mayor frecuencia y con significación estadística en el grupo tratado quirúrgicamente³², mientras que en otro esta diferencia no era significativa⁵⁶.

Tabla 10. Otros Resultados de efectividad.

	Recurrencia global		Persistente Tumor		Control loco-		Recurrencia local	
	Preservación	Cirugía	Preservación	Cirugía	Preservación	Cirugía	Preservación	Cirugía
Veterans 1991 ³²	ns	ns	9%	3%			12%	2%
Clayman 1995 ^{31†}						Mejor $p = 0,001$		
Richard 1998 ³⁶	52%	34% ns					16,6%	9,3% ns
Timmermans 2014 ³⁷	30 %	13,3%			76%	87%	33%	50%
Karlsson 2014 ³⁷								
III					75%	100% ns	23%	0% ns
IV					95%	85% ns	5%	14% ns
Bussu 2013 ^{49*}								
Dziegielewski 2012 ³²								
T3					53%	94% $p = 0,006$		
T4					54%	67% $p = 0,048$		

	Recidiva nodos		Metástasis		2º cáncer primario	
	Preservación	Cirugía	Preservación	Cirugía	Preservación	Cirugía
Veterans 1991 ³²	8%	5% ns	11%	17% $p=0,00$	2%	6% $p=0,048$
Clayman 1995 ^{31†}			$p=0,354$			
Richard 1998 ³⁶			17%	0%	11%	22% ns
Bussu 2013 ⁴⁹			12%	0,1%		
ns: Diferencia estadísticamente no significativa ($p>0,05$); *: No da resultados por subgrupos; †: Incluye hipofaringe.						

Complicaciones

En siete estudios no se contemplaron las complicaciones de las intervenciones^{25,37,51-53,57, 60}.

En un estudio⁴⁹ cuyos resultados comparativos se recogen en el apartado siguiente sobre calidad de vida, en el grupo tratado quirúrgicamente la complicación temprana más frecuente fue la fístula salivar (9%) seguida de hemorragia en el cuello e infección de la herida (2% y 1% respectivamente).

En el grupo tratado con radioquimioterapia se observó dolor persistente como complicación temprana, disfagia como complicación tardía y traqueostomía temporal en el 85%, 26% y 6% de los pacientes respectivamente.

En otro estudio³² falleció por complicaciones el 2% de los 166 pacientes de cada grupo de tratamiento. La frecuencia de mucositis grado 2 fue ligeramente superior en el grupo tratado con quimioterapia (38%) que en el de tratamiento quirúrgico primario (24%). La frecuencia y tipo de complicaciones tras cirugía fue similar en ambos grupos. El 7% de los pacientes necesitó suspender la quimioterapia por su toxicidad.

En un estudio⁵⁶ las complicaciones quirúrgicas fueron similares en ambos grupos de tratamiento, mientras que la toxicidad ocurrió en 15 (45%) pacientes del grupo tratado con quimioterapia.

Carecemos de información sobre las complicaciones de la quimioterapia en un estudio⁴⁰ en el que en los 321 pacientes tratados inicialmente con cirugía no hubo ningún fallecimiento, siendo sus complicaciones más frecuentes la fístula (9%), problemas en la cicatrización (4%), aspiración y general (2%), y hemorragia (1%), hasta completar un el 21% de pacientes con complicaciones.

Los estudios sobre calidad de vida^{54,61} ofrecen igualmente resultados en cuanto a complicaciones que son descritos en el apartado siguiente.

Calidad de vida

En tres estudios se disponía de información acerca de la calidad de vida de los pacientes^{49,54,61}. (Tabla 12)

En un estudio⁴⁹ con 89 pacientes tratados quirúrgicamente y 34 con preservación de órgano, se observaron los siguientes porcentajes de complicaciones con repercusión en la calidad de vida, respectivamente para el grupo tratado quirúrgicamente y el de preservación de órgano: cirugía de rescate (7% y 47%), secuela temprana de disfagia (35 y 94%),

secuela tardía de dolor (4% y 18%), fibrosis del cuello (9% y 59%), tubo nasogástrico temporal (100% y 35%) y traqueostomía permanente (100% y 12%).

En uno de los estudios⁶¹ se obtuvieron mejores resultados y estadísticamente significativos para el grupo tratado con quimioterapia en el SF-36 en cuanto a salud mental; fueron igualmente mejores los resultados pero sin significación estadística con respecto a la ausencia de limitaciones por funcionalidad o salud física, dolor, percepción del estado de salud, vitalidad, actividades sociales y trastornos emocionales. En el HNOQOL los resultados fueron significativamente mejores en el grupo tratado con quimioterapia para el dolor, y no hubo diferencias estadísticamente significativas para el resto de parámetros. En los pacientes no laringectomizados se obtuvieron resultados mejores y significativamente mejores para el grupo de quimioterapia y radioterapia con respecto a la salud mental y dolor en el SF-36 y emoción y respuesta al tratamiento en HNOQOL, no habiendo diferencia estadísticamente significativa en el resto de parámetros.

Los resultados del tercer estudio⁵⁴ fueron desiguales, en general con mejores resultados para la preservación de órgano pero sin significación estadística en cuanto a las distintas escalas del QLQ-C30. Respecto al QLQ-H&N35 los resultados a largo plazo fueron significativamente mejores para el grupo de quimioterapia en cuanto a alteraciones sensoriales y peores en cuanto a sequedad de boca; para el resto de parámetros no hubo significación estadística, sin que se observase una tendencia general a beneficio de una técnica o la otra.

Tabla 11. Resultados. Calidad de vida.

Bussu 2013 ⁴⁹			Terrel 1998 ⁵¹			Hanna 2004 ⁵⁴		
			SF-36					
Disfagia (60 días)	Preservación	94%	Salud Mental	Preservación	76	QLO-C30	Preservación	
	Cirugía	3% $p < 0,05$		Cirugía	63 $p < 0,05$		Cirugía	ns
Dolor > 60 días	Preservación	18%	PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE	Preservación		Alteraciones sensoriales	Preservación	20%
	Cirugía	4% ns		Cirugía	ns		Cirugía	59% $p < 0,001$
			HNQOL					
Fibrosis >60 días	Preservación	59%	Dolor	Preservación	81	Boca seca	Preservación	38%
	Cirugía	9% $p < 0,05$		Cirugía	64 $p < 0,05$		Cirugía	18% $p = 0,009$
Tubo nasogástrico temporal	Preservación	35%	Habla, comer, emoción, molestias (mediaHNQOL), respuesta al tto	Preservación				
	Cirugía	100% $p < 0,05$		Cirugía	ns			
Traqueostomía permanente	Preservación	12%						
	Cirugía	100% $p < 0,05$						

PF: Funcionalidad física; RP: Rol físico, BP: Dolor corporal; GH: Estado de salud; VT: Vitalidad; SF: Sociabilidad; RE: Control emocional; MH Salud Mental; SF-36: *Medical Outcomes Study (MOS) 36-Item Short Form*; QLO-C30: *EORTC quality of life questionnaire*; HNQOL: *Head and Neck Quality of Life*.

Otros resultados

Aspectos económicos

Existe una revisión sistemática sobre análisis económico del carcinoma de cabeza y cuello en cualquiera de sus estadios, pero no da resultados específicos para la localización laríngea y no ofrece conclusiones debido a la heterogeneidad de los estudios⁶⁴.

Según un estudio económico realizado en España hace 15 años, sobre pacientes con carcinoma de laringe en estadios avanzados, el tratamiento con quimioterapia de inducción supuso un incremento de costes en 600 € (9% superior) respecto al tratamiento con laringectomía total seguida de radioterapia. Los autores indican sin embargo que es preciso incluir en estos estudios los efectos económicos de la preservación del órgano⁶⁵.

Un estudio realizado en EE.UU en pacientes de estas mismas características mostraba cómo el tratamiento con quimioterapia de inducción supuso un incremento en el coste de 3.000 \$ (9% superior) respecto a la laringectomía seguida de radioterapia. Los autores indicaban igualmente que dado que la supervivencia parece equivalente con ambas técnicas, las preferencias de los pacientes resultarían determinantes⁶⁶.

Aspectos éticos

Se trata de una patología grave cuyas alternativas de tratamiento están bien establecidas en cuya elección son importantes los valores de los pacientes. Un reto importante es la selección de los candidatos adecuados a cada una de las opciones de tratamiento.

El proceso de decisión entre las alternativas terapéuticas es difícil. La opción elegida puede afectar a la dignidad de las personas, por su posible efecto en la percepción de la propia imagen personal y en la deglución (por su relación con actos sociales como comer en público)⁶⁷. Supone un reto a los profesionales dar la información adecuada para la toma de decisiones por los pacientes sobre las alternativas, riesgos, pronóstico y consecuencias asociadas, incluyendo como puede afectar a su vida diaria.

Respecto a la distribución justa de recursos y su accesibilidad, son de aplicación las consideraciones sobre el tratamiento del cáncer en general, sin que se observen unas características específicas. En cuanto a la práctica clínica, la variabilidad de las altas hospitalarias por intervenciones quirúrgicas para el cáncer de laringe (sin especificar estadios) ocupa una posición intermedia⁶⁸. Sobre las consecuencias éticas de la implantación de las tecnologías, ambas están implantadas con desplazamiento de cirugía por la quimioterapia, siendo necesaria una redefinición de las alternativas de tratamiento.

La preocupación por conocer cuál es la calidad de la información dada a los pacientes de cáncer de cabeza y cuello motivó que se desarrollase una herramienta específica para conocer su grado de satisfacción con la información recibida⁶⁹.

Estudios sobre cáncer de cabeza y cuello muestran áreas de mejora (tales como información sobre grupos de apoyo, ayudas económicas, efectos a largo plazo en la vida laboral, funcionalidad y calidad de vida); también indican que la satisfacción con la información recibida antes del tratamiento es predictiva del componente de salud mental del HR-QoL a los 6 meses del tratamiento⁷⁰. Hay trabajos que indican igualmente cómo la incorporación de información en formato multimedia mejora el conocimiento y satisfacción de los pacientes en estadios avanzados de cáncer de cabeza y cuello⁷¹, con menores niveles de ansiedad y depresión en pacientes que recibieron información personalizada⁷². Por otra parte, una revisión sistemática no encontró evidencia que apoyase o rechazase la efectividad de la intervención psicológica en pacientes con cáncer de cabeza y cuello⁷³.

Sea cual sea la opción de tratamiento, es necesario el consentimiento informado del paciente; ello implica que la decisión sea ejercida voluntariamente y sin presiones, disponiendo de la información adecuada y con capacidad de entender las alternativas, retener la información y usarla para tomar la decisión⁷⁴.

Aspectos organizativos

La cirugía en los tumores de cabeza y cuello está ampliamente implantada en los centros hospitalarios de tercer nivel del SSPA. No se trata, por tanto, de una nueva tecnología. El proceso asistencial integrado (PAI)⁷⁵ de los tumores de cabeza y cuello contempla diferentes actuaciones diagnósticas y terapéuticas para ofrecer un tratamiento integral al paciente oncológico, donde se incluyen la cirugía, radioterapia y quimioterapia en sus distintas combinaciones. Por tanto, una mayor utilización de la cirugía no requeriría cambios estructurales importantes. Sin embargo, sí requeriría de una mayor orientación hacia los recursos humanos y tecnológicos para tratar el cáncer de laringe con cirugía, para la enseñanza y entrenamiento de los cirujanos en las técnicas de cirugía conservadora, así como para la rehabilitación de las secuelas fonatorias inducidas por el tratamiento quirúrgico. Por último, la cirugía es una técnica que requiere tratamiento complementario con radioterapia con o sin quimioterapia, que seguirían siendo necesarias.

Aspectos sociales y legales

El paciente necesita conocer los cambios que se pueden producir en su vida social, las actividades de rehabilitación e instrumentos y accesorios para la voz que puede necesitar así como su financiación, impacto en su imagen y la de los demás así como los posibles efectos en la esfera laboral.

Los aspectos legales más destacables están relacionados con el proceso de consentimiento informado otorgado por el paciente o sus representantes.

Discusión

Resultados principales

Los resultados de nuestra revisión apuntan en la dirección de que el tratamiento quirúrgico presenta mejores resultados que el de quimioterapia con preservación de la laringe, en algunos subgrupos de pacientes con cáncer de laringe en estadio avanzado. Esto ocurre tanto en la supervivencia global y libre de enfermedad calculada a un número determinado de años tras el diagnóstico, como en la comparación de las curvas de supervivencia y el HR. Igualmente ocurre con la recurrencia de la enfermedad y el control loco-regional.

Estos resultados no fueron observados en todos los estudios ni todas las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas, pero la mayoría de los resultados fueron en este sentido. En los dos estudios aleatorizados, uno³² no presentó diferencias significativas, mientras que el otro⁵⁶ dio una mayor supervivencia para el tratamiento quirúrgico. En los cinco estudios que comparan las curvas de supervivencia y que tenían un nivel de evidencia suficiente como para poder hacer recomendaciones, no se encontraron diferencias en dos de ellos^{32,51} y tuvieron mejores resultados para la cirugía en los otros tres^{56,53,60}. En los siete estudios que calculan el HR solo dos tuvieron un nivel de evidencia suficiente para emitir recomendaciones^{53,60}, ambos con superioridad para la cirugía.

Para el resto de medidas de efectividad, los resultados fueron muy desiguales, posiblemente como expresión de tamaños muestrales insuficientes o heterogeneidad de los mismos.

Nuestros resultados muestran una concordancia entre la supervivencia global y la libre de enfermedad, coherente con lo indicado por otros autores para quienes la supervivencia libre de enfermedad puede ser representativa de la supervivencia global, y puede ser usada como variable subrogada, pero no así para el control loco-regional⁷⁶.

Los estudios sobre calidad de vida tuvieron menor calidad, con graves riesgos de sesgos y elevada heterogeneidad, con diferentes periodos de seguimiento, y uso de escalas de medida distintas, no alcanzando los criterios de evidencia suficientes para poder realizar recomendaciones.

Los resultados nos muestran cómo los pacientes se encuentran ante la elección entre una posible mayor supervivencia con el tratamiento quirúrgico pero perdiendo la voz, o el mantenimiento de una mejor comunicación social con el tratamiento de preservación de órgano con quimioterapia pero con acortamiento de la vida. La mejor estrategia de tratamiento de cáncer de laringe en estadios avanzados está por determinar y no se puede basar exclusivamente en los criterios de preservación del órgano. La decisión terapéutica es difícil y el proceso de

selección de los pacientes adecuados para cada alternativa terapéutica complejo y forzosamente multidisciplinar. En igualdad de condiciones de tratamiento, aspectos como las preferencias de los pacientes, organización asistencial y los menores costes del tratamiento quirúrgico con radioterapia respecto al de preservación de órgano han de tenerse en cuenta⁶⁶.

Esta situación de incertidumbre previsiblemente perdurará, dado que no encontramos registrado ningún ensayo clínico que pueda responder a las dudas planteadas en nuestro estudio. La mayoría de los estudios en marcha se refiere a cáncer avanzado de cabeza y cuello y habría que preguntarse hasta qué punto sus resultados son aplicables a laringe que, aunque comparte su raíz filogenética, presenta sus propias particularidades anatómicas.

Limitaciones

Los resultados de esta revisión hemos de tomarlos con cautela. La calidad de los estudios incluidos en la evaluación de la efectividad entre ambos tratamientos fue muy desigual: el riesgo de sesgo en los dos ensayos clínicos fue bajo, mientras que en los nueve estudios observacionales fue moderado o grave.

Un aspecto importante es la heterogeneidad de los estudios. En cuanto a la metodología, tenemos ensayos clínicos y cohortes retrospectivas; en algunas de estas últimas, la información ha sido obtenida específicamente para el estudio mientras que en otras se han utilizado los datos de registros hospitalarios o registros poblacionales de cáncer. Las limitaciones en la comparabilidad son especialmente notorias en los estudios a partir de registros, dado que puede ser distinta su cobertura, su metodología, grado de cumplimentación de la información o precisión en aspectos tan relevantes como tipo de intervención.

Los estudios incluidos en esta revisión recogieron sus datos a lo largo de un dilatado periodo de tiempo, durante el que se produjeron cambios en los protocolos de tratamiento y mejoras en las técnicas quirúrgicas y calidad asistencial. En dos de los estudios^{32,56} el periodo de recogida de datos fue corto y anterior a 1991 mientras que en el resto este periodo fue muy largo y para la mayoría de los pacientes muy posterior a esa fecha. Las características de los pacientes también fueron distintas en cuanto a la distribución por sexo (destacándose el mayor porcentaje de varones en el *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs*³²), el periodo de seguimiento, criterios de clasificación y localización del tumor, factores que afectan a la supervivencia. La intervención fue igualmente diferente con tratamiento quimioterápico de inducción o concomitante según los estudios.

La heterogeneidad en estos factores dificulta la comparabilidad de los estudios incluidos en esta revisión. A pesar de ello, nuestra revisión apunta a que la dirección de las diferencias parece clara en el sentido de mejores resultados de supervivencia con la cirugía, así como que el debate sobre las estrategias de efectividad de los tratamientos del cáncer de laringe en estadios avanzados sigue abierto.

A pesar del gran interés por conocer la efectividad de los distintos tratamientos con preservación de órgano en el tratamiento del cáncer de laringe en estadio avanzado, es preciso no olvidar que el objetivo último es la supervivencia y calidad de vida, y que la preservación del órgano es un aspecto importante, pero no el objetivo del tratamiento. Es por ello por lo que posiblemente haya que dedicar más atención a la investigación sobre efectividad de los tratamientos y no centrarse exclusivamente en la preservación de órgano. Tres metaanálisis no fueron incluidos en nuestro estudio^{77,78,79}, dos de ellos por incluir también localizaciones hipofaríngeas^{77,78} y el tercero por ser posterior al rango de fechas de la búsqueda⁷⁹.

La principal limitación de estos metaanálisis fue que incluyeron estudios de cáncer de laringe realizados hace más de 25 años comparando quimioterapia de inducción seguida de radioterapia con laringectomía total seguida de radioterapia. Desde entonces, las técnicas de tratamiento radioterápico han evolucionado hacia la planificación del tratamiento basada en TAC, permitiendo una mayor conformación de la dosis al volumen a tratar preservando los tejidos sanos, y asegurando la correcta irradiación del volumen blanco al disponer de técnicas de imagen portal de alta calidad incorporada en los aceleradores lineales. Son estudios que comparan cirugía con quimioterapia de inducción (cisplatino y fluoruracilo) seguida de radioterapia. Diferentes metaanálisis⁷⁷ y estudios aleatorizados⁸⁰ han mostrado que la radioquimioterapia concurrente es superior a la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia. Por otra parte, no hay ningún estudio que compare cirugía con radioquimioterapia concurrente, que es el tratamiento no quirúrgico que mayor eficacia ha mostrado. Dentro de la quimioterapia de inducción, los nuevos esquemas que combinan docetaxel, cisplatino y fluoruracilo han mostrado ser superiores en supervivencia y control locoregional a los esquemas de cisplatino y fluoruracilo utilizados en estos estudios⁸¹. Nuestra revisión aporta estudios más recientes y más acordes con las pautas de tratamiento actuales, si bien es cierto que incluimos cohortes retrospectivas cuyo nivel de evidencia es menor que los estudios aleatorizados, pero en ausencia de estos últimos, son la mejor opción para la toma de decisiones.

El presupuesto en el que se basa el tratamiento actual del cáncer de laringe en estadio avanzado³⁶ es que no existe diferencia en cuanto a la supervivencia entre el tratamiento con quimioterapia de inducción y radioterapia y la laringectomía total seguida de radioterapia (establecido en el *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs*)³²

y la superioridad del tratamiento con quimioterapia concurrente y radioterapia respecto a tratamiento secuencial o radioterapia sola (establecido en el RTOG 91-11 de 2003⁸⁰).

Nuestros resultados difieren del *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs* iniciado en 1985 y publicado en 1991³², en el que en ese estudio no se observó diferencia estadísticamente significativas en supervivencia global y libre de enfermedad así como en la recurrencia global entre ambas modalidades de tratamiento. En base a estos resultados se estableció el paradigma de la preservación del órgano en el tratamiento del cáncer de laringe (glotis y supraglotis) en estadio avanzado con una estrategia de tratamiento basada en quimioterapia de inducción (neoadyuvante) y radioterapia definitiva, obteniéndose un alto porcentaje de preservación de órgano; los resultados fueron reproducidos por EORTC para el cáncer de hipofaringe, aunque incluyendo también tumores de menor extensión (T2)³³. Entre 1992 y 2003 la quimioterapia de inducción con cisplatino más fluoracilo fue el tratamiento de elección en estos pacientes⁸², debido a la no superioridad en la supervivencia de un tratamiento sobre el otro. Pero en el propio *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs*³² los resultados no fueron unánimes, pues el tratamiento quirúrgico dio unos resultados mejores y estadísticamente significativos para la persistencia del tumor y recurrencia local así como la supervivencia en los pacientes T4N0⁵³.

Tratando de dar una explicación al diferente resultado de este respecto a la mayoría de los otros estudios, algunos autores han indicado que en este estudio los criterios de selección y aleatorización fueron más estrictos que en el resto, en los que existen dudas acerca del proceso de asignación de los pacientes. En los estudios observacionales el riesgo de sesgo de selección de los pacientes es mayor, pudiendo ocurrir que la mayor supervivencia no fuese explicada por el tratamiento quirúrgico sino por la menor comorbilidad y mejor estado de salud de estos pacientes²⁵.

El periodo de tiempo en el que se realizó el estudio puede haber influido igualmente en los resultados. Mientras que el *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs*³² se realizó antes de 1990, el resto de los estudios menos uno⁵⁶, recogió la mayoría de sus pacientes en años posteriores; teniendo en cuenta⁶⁰ que los resultados de la cirugía han mejorado a lo largo de este periodo de tiempo, los resultados no serían comparables. Otro trabajo realizado en las mismas fechas que el *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs*³² obtuvo mejores resultados para el tratamiento quirúrgico⁵⁶; aunque ambos estudios tuvieron la misma metodología y características, su población fue diferente con un 100% de pacientes con fijación de las cuerdas vocales en comparación con menos del 60% de los pacientes en el *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs*.

Otros autores⁶⁰ indican que una limitación del *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs*³² fue limitar el análisis de supervivencia a 2 años, ya que un periodo más prolongado podría haber dado resultados con diferencias significativas a 5 años; indica que el menor porcentaje de mujeres podría explicar las diferencias en los resultados: las mujeres tienen mejor resultado y las ventajas de la cirugía son mayores para ellas que para los varones, por ello sus resultados serían peores que en el resto de los estudios. Se ha indicado igualmente que las condiciones en las que se realizó tuvieron un mejor control y seguimiento de los pacientes que el que ocurre en la práctica habitual, más parecida a la de los estudios observacionales; ello daría problemas de generalización de los resultados y validez externa. Por otra parte, se ha indicado que la brecha entre los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico respecto a no quirúrgico ha disminuido con el tiempo por el efecto de la aplicación de los nuevos protocolos en el año 2006 (tras el estudio de Forastriere 2003⁸¹) y una posible mejor asignación de los pacientes a cada tipo de intervención.

Se ha sugerido igualmente³⁶ que quizás no se informa de forma adecuada a los pacientes sobre la opción quirúrgica, las opciones del tratamiento quirúrgico con preservación de órgano y las complicaciones de la quimioterapia; específicamente sobre *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs*, el 48% de los pacientes del estudio con cuerdas vocales móviles podría no haber necesitado laringectomía total y haber recibido tratamiento quirúrgico con preservación de órgano, especialmente teniendo en cuenta en los avances del tratamiento quirúrgico con preservación de órgano en los últimos 25 años.

Estas críticas³⁶ han sido relativizadas⁸³: ni *Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs* ni RTOG 91-11 mostraron mejor supervivencia con tratamiento quirúrgico, el incremento de la preservación de órgano con quimioterapia o técnicas quirúrgicas ha desplazado a la radioterapia sola pero no a la cirugía y finalmente, no hay un tratamiento estándar, sino varias opciones de tratamiento válidas para situaciones concretas tal como establece el consenso de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*⁸⁴ (Para la mayoría de pacientes T3, T4 sin invasión de cartílago la preservación de órgano lo adecuado como tratamiento estándar es la quimioradioterapia concurrente como la opción más extendida; no es la única opción, pero es una alternativa a quimioterapia secuencial o laringectomía total, dado que no ha sido comparada directamente con la laringectomía total).

Por otra parte, se ha indicado⁸⁵ que los trabajos retrospectivos carecen de suficiente detalle en los tratamientos, y otros autores²⁵ piden prudencia en la interpretación de los peores resultados obtenidos con la quimioterapia y radioterapia, haciendo énfasis en los posibles sesgos de selección e información.

El estudio de la calidad de vida de estos pacientes presenta dificultades comunes con el conjunto de tumores localizados en cabeza y cuello, para los que revisiones sistemáticas recientes han puesto de manifiesto sus limitaciones (estudios de tamaño insuficiente, retrospectivos y metodológicamente débiles), aunque han permitido identificar determinantes como la presencia de sonda de alimentación, comorbilidad, traqueotomía, estadio y localización⁸⁶. Otras revisiones indicaron la necesidad de desarrollar modelos conceptuales y nuevos instrumentos de medición aplicables en la práctica clínica^{87,88}. En este sentido se ha propuesto⁸⁹ el uso del *University of Washington QOL questionnaire* (UWQOLQ) como la herramienta más apropiada a incorporar en la práctica clínica, y la *Derriford Appearance Scale 24* (DAS24) para la investigación de los factores que afectan a la calidad de vida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Implicaciones prácticas

De nuestros resultados no se derivan cambios en los aspectos organizativos, dado que las distintas opciones están basadas en el trabajo multidisciplinar ya instaurado. Tampoco parece decisivo su efecto económico, dada la pequeña diferencia en los costes entre las opciones terapéuticas, si bien es preciso tener en cuenta que los estudios disponibles presentan limitaciones al no tener adecuadamente en cuenta los costes sociosanitarios indirectos (desplazamientos durante el tratamiento, duración de las bajas laborales, cuidados personales, rehabilitación de la voz, etc)³².

El aspecto de mayor interés desde la perspectiva ética es que el paciente reciba la información adecuada para la toma de decisiones acerca de las distintas opciones terapéuticas para que su consentimiento sea válido al estar debidamente informado. Paralelamente, esto supone un reto para los profesionales sanitarios en cuanto a sus habilidades de comunicación sobre opciones terapéuticas y pronóstico de la enfermedad incluido el impacto que tendrá en su vida.

Conclusiones

En el cáncer de laringe en estadio avanzado:

- El tratamiento quirúrgico seguido de radioterapia proporciona una mayor supervivencia global y libre de enfermedad que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia con preservación de órgano.
- Carecemos de estudios de buena calidad que nos permitan establecer la superioridad de una u otra pauta terapéutica en cuanto a la calidad de vida de los pacientes.
- Es necesario desarrollar herramientas de ayuda a la toma de decisiones por los pacientes sobre las alternativas de tratamiento. Ello requiere investigación específica sobre calidad de vida.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [citado 16/10/2014]. URL: <http://globocan.iarc.fr>
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374–403.
3. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009; 21:194–200.
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132:1133-45.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [citado 16/10/2014]. URL: <http://globocan.iarc.fr>
6. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C; CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:iii30-36.
7. Feja Solana C, Alcalá Nalvaiz JT, Rabanaque Hernández MJ, Saez Zafra M, Marcos-Gragera R, Martos Jiménez MC. Desigualdades geográficas en mortalidad e incidencia por cáncer de laringe en varones: factores socioeconómicos y ambientales. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:745-56.
8. Portal Estadístico. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; [s.d.][citado 16/10/2014]. Conjunto Mínimo Básico de Datos – Hospitalización (CMBD-H). URL: <http://peestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/Comun/DefaultPublico.aspx>
9. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64: 9–29.
10. Cattaruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *Eur J Cancer. Part B, Oral Oncology* 1996;32B:293–305.

11. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med.* 2012;54:71-84.
12. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res.* 2007;86:104-14.
13. American Cancer Society. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers Overview [Internet]. [Atlanta]: American Cancer Society; 2014 [citado 16/10/2014] URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003216-pdf.pdf>
14. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Laryngeal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2014 Jul 31. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. [citado 10/10/2014] URL: http://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/laryngeal-treatment-pdq#link/_318_toc
15. Chu EA, Kim YJ. Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008; 41:673–95.
16. Shin, YS. Recent Advances in Management of Laryngeal Cancer. *Cancer Res Treat*, 2004; 36:13-18.
17. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, and te EUROCORE Working Group. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCORE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51:2130–43.
18. Bartual Pastor J, Roquette Gaona J, Bartual Magro J, Oliva Domínguez, M. Consideraciones sobre el cáncer de laringe. *An Soc Otorrinolaringol Andaluza* 2012; 5:13-30.
19. Brockstein B, Stenson K, Sher D. Treatment of locoregionally advanced (stage III and IV) head and neck cancer: The larynx and hypopharynx. In: Uptodate. Rose, BD (Ed), Walham, MA, 2014. URL: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-locoregionally-advanced-stage-iii-and-iv-head-and-neck-cancer-the-larynx-and-hypopharynx?source=search_result&search=carnerd++laringe&selectedTitle=1~150
20. Gras Cabrerizo JC. Estudio comparativo de los sistemas de estadiaje en el carcinoma de cabeza y cuello [tesis doctoral]. [Barcelona]: Departamento de Cirugía, Universidad de Barcelona; 2009.
21. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931–91
22. Bezerra de Souza DL, Jerez Roig J, Bernal MM. Laryngeal cancer survival in Zaragoza (Spain): a population-based study. *Clin Transl Oncol.* 2012;14:221-4.

24. Merino E, Hellín D, Amorós LM, Pernas J, Jiménez-Cervantes J. Cáncer de laringe y supervivencia a cinco años.. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 1994;21(4):357-68.
25. Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, Irish J, Schulze K, Jackson LD, et al. Laryngeal cancer treatment and survival differences across regional cancer centres in Ontario, Canada. *Clin Oncol.* 2011;23:19-28.
26. Chen AY, Fedewa S, Pavluck A, Ward EM. Improved survival is associated with treatment at high-volume teaching facilities for patients with advanced stage laryngeal cancer. *Cancer.* 2010;116:4744-52.
27. Gimeno-Hernández J, Iglesias-Moreno MC, Gómez-Serrano M, Carricondo F, Gil-Loyzaaga P, Poch-Broto J. The impact of comorbidity on the survival of patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2011;131:840-6.
28. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. Larynx. En: Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. *AJCC Cancer Staging Manual.* 6ª ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 47-57.
29. Sheahan P. Management of advanced laryngeal cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5(2):e0015.
30. Lagha A, Chraiet N, Labidi S, Rifi H, Ayadi M, Krimi S, et al. Larynx preservation: what is the best non-surgical strategy? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88:447-58.
31. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers [Internet]. Version 2.2014. Fort Washington: (PA): NCCN; 2014 [citado 10/07/2014]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf
32. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Laryngeal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2014 Jul 31. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. [citado 10/10/2014] URL: http://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/laryngeal-treatmentpdq#link/_318_toc
33. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324:1685-90.
34. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst.* 1996;88:890-9.
35. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope.* 2006 Sep;116(9 Pt 2 Suppl 111):1-13.

36. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008;44:1345-89.
37. Olsen KD. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2010;32:1-7.
38. Timmermans AJ, de Gooijer CJ, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW. T3-T4 laryngeal cancer in The Netherlands Cancer Institute; 10-year results of the consistent application of an organ-preserving/-sacrificing protocol. *Head Neck*. 2015;37:1495-503.
39. Hörmann K, Sadick H. Role of surgery in the management of head and neck cancer: a contemporary view of the data in the era of organ preservation. *J Laryngol Otol*. 2013;127:121-7.
40. Gourin CG, Johnson JT. A contemporary review of indications for primary surgical care of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2009;119:2124-34.
41. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Kapsreiter M, Zenk J, Velegrakis GA, Iro H. Management of locally advanced laryngeal cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43:4.
42. Laccourreye O, Malinvaud D, Ménard M, Consoli S, Giraud P, Bonfils P. Total laryngectomy or laryngeal preservation for advanced laryngeal cancer. Impact of the functional risk upon the patient's preferences. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131:93-7.
43. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-11.
44. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model® version 2.1 [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA; 2015 [citado 17/10/2015]. URL: <http://www.corehta.info/BrowseModel.aspx>
45. Droste S, Dintsios CM, Gerber A. Information on ethical issues in health technology assessment: how and where to find them. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26:441-9.
46. Higgins JPT, Green S (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [actualizado marzo 2011]. Barcelona. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
47. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
48. Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0, 24 Sep 2014 [citado 29/06/2014]. URL: <http://www.riskofbias.info>

49. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2014 [citado 16/10/2014]. (SIGN publication no. 50). URL: <http://www.sign.ac.uk>
50. Bussu F, Paludetti G, Almadori G, De Virgilio A, Galli J, Miccichè F, et al. Comparison of total laryngectomy with surgical (cricohyoidopexy) and nonsurgical organ-preservation modalities in advanced laryngeal squamous cell carcinomas: A multicenter retrospective analysis. *Head Neck*. 2013;35:554-61.
51. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:1270-6.
52. Clayman GL, Weber RS, Guillaumondegui O, Byers RM, Wolf PF, Frankenthaler RA, et al. Laryngeal preservation for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:219-23.
53. Dziegielewski PT, O'Connell DA, Klein M, Fung C, Singh P, Alex Mlynarek M, et al. Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;41 Suppl 1:S56-64.
54. Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA, Porubsky ES. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2009;119:1312-7.
55. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, et al. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:875-9
56. Petrakos I, Kontzoglou K, Nikolopoulos TP, Papadopoulos O, Kostakis A. Glottic and supraglottic laryngeal cancer: epidemiology, treatment patterns and survival in 164 patients. *J BUON*. 2012;17:700-5.
57. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol*. 1998;34:224-8.
58. Karlsson TR, Al-Azzawe M, Aziz L, Hurman D, Finizia C. Survival outcome depending on different treatment strategies in advanced stages III and IV laryngeal cancers: an audit of data from two European centres. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:547-54.
59. Patel UA, Howell LK. Local response to chemoradiation in T4 larynx cancer with cartilage invasion. *Laryngoscope*. 2011;121:106-10.
60. Rades D, Schroeder U, Bajrovic A, Schild SE. Radiochemotherapy versus surgery plus radio(chemo)therapy for stage T3/T4 larynx and hypopharynx cancer - results of a matched-pair analysis. *Eur J Cancer*. 2011;47:2729-34.

61. Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:855-60. Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:855-60.
62. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:964-71.
63. Guibert M, Lepage B, Woisard V, Rives M, Serrano E, Vergez S. Quality of life in patients treated for advanced hypopharyngeal or laryngeal cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011;128:218-23.
64. Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, et al. Voice and swallowing outcomes of an organ-preservation trial for advanced laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1395-9.
65. De Souza JA, Santana IA, de Castro G Jr, de Lima Lopes G Jr, Tina Shih YC. Economic analyses in squamous cell carcinoma of the head and neck: a review of the literature from a clinical perspective. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(5):989-96.
66. León X, Quer M, Orús C, López-Pousa A, Pericay C, Vega M. How much does it cost to preserve a larynx? An economic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257:72-6.
67. Davis GE, Schwartz SR, Veenstra DL, Yueh B. Cost comparison of surgery vs organ preservation for laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;131:21-6.
68. David P. Schenck, Ethical Considerations in the Treatment of Head and Neck Cancer *Cancer Control.* 2002;9(5):410-9
69. Oliva G, Allepuz A, Kotzeva A, Tebé C, Bernal-Delgado E, Peiró S, et al, y Grupo VPM-SNS.. Variaciones en hospitalizaciones por cirugía oncológica en el Sistema Nacional de Salud. *VPM Atlas de Variación en la Práctica Médica en el sistema Nacional de Salud* 2009;3(2).
70. Llewellyn CD, Horne R, McGurk M, Weinman J. Development and preliminary validation of a new measure to assess satisfaction with information among head and neck cancer patients: the satisfaction with cancer information profile (SCIP). *Head Neck.* 2006;28:540-8.
71. Llewellyn CD, McGurk M, Weinman J. How satisfied are head and neck cancer (HNC) patients with the information they receive pre-treatment? Results from the satisfaction with cancer information profile (SCIP). *Oral Oncol.* 2006;42:726-34.
72. D'Souza V, Blouin E, Zeitouni A, Muller K, Allison PJ. Do multimedia based information services increase knowledge and satisfaction in head and neck cancer patients? *Oral Oncol.* 2013;49:943-9.

73. D'Souza V, Blouin E, Zeitouni A, Muller K, Allison PJ. An investigation of the effect of tailored information on symptoms of anxiety and depression in Head and Neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2013;49:431-7.
74. Semple C, Parahoo K, Norman A, McCaughan E, Humphris G, Mills M. Psychosocial interventions for patients with head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD009441.
75. Treleaven J, Gadd E, Cullis J, Favre J, McLeod A, Meller S, et al. Guidelines on obtaining consent for systemic anti-cancer therapy in adults. *Hematology.* 2012;17:249-54.
76. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Proceso Asistencial Integrado Cáncer de Cabeza y Cuello. 1ª ed. [Sevilla] : Consejería de Salud; 2011
77. Michiels S, Le Maître A, Buyse M, Burzykowski T, Maillard E, Bogaerts J, et al; MARCH and MACH-NC Collaborative Groups. Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: meta-analyses of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2009;10:341-50.
78. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000;355:949-55.
79. Ma J, Liu Y, Yang X, Zhang CP, Zhang ZY, Zhong LP. Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2013;11:67.
80. Luo XN, Chen LS, Zhang SY, Lu ZM, Huang Y. Effectiveness of chemotherapy and radiotherapy for laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiol Med.* 2015 Dec;120:1153-69.
81. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov 27;349:2091-8.
82. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJ, et al; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol.* 2013;31:2854-60.

83. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:1333-52.
84. Wolf GT. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer: the VA laryngeal cancer study revisited. *Head Neck.* 2010;32:7-14.
85. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3693-704.
86. Forastiere AA. Larynx preservation and survival trends: should there be concern?. *Head Neck.* 2010;32:14-7.
87. Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;62:251-67.
88. Sayed SI, Elmiyeh B, Rhys-Evans P, Syrigos KN, Nutting CM, Harrington KJ, et al. Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: a review of the state of the discipline and likely future directions.. *Cancer Treat Rev.* 2009;35:397-402.
89. Ojo B, Genden EM, Teng MS, Milbury K, Misiukiewicz KJ, Badr H.A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *Oral Oncol.* 2012;48:923-37.
90. Djan R, Penington A. A systematic review of questionnaires to measure the impact of appearance on quality of life for head and neck cancer patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:647-59.

Anexos

Anexo 1.

Clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) sobre estadios del cáncer de laringe.

Tumor primario (T)

X	No se puede evaluar el tumor primario.
0	No hay prueba de un tumor primario.
is	Carcinoma <i>in situ</i> .
<i>Supraglotis</i>	
T1	Tumor confinado a un subsitio de la supraglotis, con movilidad normal de la cuerda vocal.
T2	El tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o la glotis, o una región fuera de la supraglotis (por ejemplo, la mucosa de la base de la lengua, la vallécula, la pared media del seno piriforme) sin fijación de la laringe.
T3	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de cuerda vocal o invade cualquiera de los siguientes sitios: área poscricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico o corteza interna del cartílago tiroideo.
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada.
	El tumor se disemina a través del cartílago tiroideo o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello —incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la glándula tiroidea o el esófago—).
4b	Enfermedad local muy avanzada.
	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.

Glottis	
1	El tumor está confinado en la(s) cuerda(s) vocal(es) (puede comprometer la comisura anterior o posterior), con movilidad normal.
1a	El tumor está confinado en una cuerda vocal.
1b	El tumor compromete ambas cuerdas vocales.
2	El tumor se diseminó hasta la supraglotis o la subglottis, o con deterioro de movilidad de la cuerda vocal.
3	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de una cuerda vocal, o invasión del espacio paraglótico o de la corteza interna del cartílago tiroideo.
4a	Enfermedad local moderadamente avanzada.
	El tumor se disemina a través de la corteza externa del cartílago tiroideo o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello —incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago—).
4b	Enfermedad local muy avanzada.
	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.
Subglottis	
1	El tumor está confinado en la subglottis.
2	El tumor se disemina hasta la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o deteriorada.
3	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de la cuerda vocal.
4a	Enfermedad local moderadamente avanzada.
	El tumor invade el cartílago cricoideo o tiroideo, o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello —incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago—).

4b	Enfermedad local muy avanzada.
	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.

Ganglios linfáticos regionales

X	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión mayor.
2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión mayor.
	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor.
	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor.
2a	Metástasis in un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión mayor.
2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor.
2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor.
3	Metástasis en un ganglio linfático, > 6 cm en su dimensión mayor.
<i>^bLas metástasis de nivel VII se consideran metástasis en ganglio linfático regional.</i>	

Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Estadio anatómico/Grupos de pronóstico

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M
IVB	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Anexo 2.

Tratamiento primario para el cáncer de laringe avanzado.

Cáncer de glotis

Estadio T3 en pacientes seleccionados susceptibles de cirugía conservadora:

- RT
- Cirugía (Laringectomía/endoscópica parcial o resección abierta). Algunos pacientes pueden requerir RTQT por rebasamiento ganglionar extracapsular, nueva resección o RTQT en presencia de márgenes afectos o RT según otros factores pronósticos histológicos

Estadio T3 susceptibles de laringectomía total, N0-N1:

- Tratamiento concurrente RTQT o si no es posible RT sola. Puede ser necesario tratamiento adyuvante con disección de cuello o cirugías de rescate según los casos
- Cirugía. Para N0 laringectomía con tiroidectomía ipsilateral y para N1 laringectomía con tiroidectomía ipsilateral, disección ipsilateral o bilateral cuello. En los casos que es necesario tratamiento adyuvante, este puede ser:
 - RTQT hay desbordamiento extracapsular o márgenes positivos
 - RT para otros factores pronósticos histológicos. Puede considerarse RTQT para otros factores.
- Quimioterapia de inducción seguida de RT (QTRT)
- Ensayo clínico multimodal

Estadio T3 susceptibles de laringectomía total, N2-N3:

- Tratamiento concurrente RTQT. Como tratamiento adyuvante puede haber disección del cuello o cirugía de rescate más disección del cuello según los casos
- Cirugía: Laringectomía con tiroidectomía ipsilateral, disección de cuello ipsilateral o bilateral. En los casos que es necesario tratamiento adyuvante, este puede ser:
 - RTQT si hay desbordamiento extracapsular o márgenes positivos
 - RT para otros factores pronósticos histológicos. Puede considerarse RTQT para otros factores
 -
- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (QTRT)

- Ensayo clínico multimodal
- Estadio T4a para cualquier valor de N:
- Cirugía, seguida de tratamiento adyuvante con RT, o con RTQT; en algunos pacientes muy seleccionados se indica sólo observación.

Para algunos pacientes seleccionados T4a que rechazan la cirugía, las opciones son:

- Radioquimioterapia concurrente (RTQT)
- Ensayo clínico para preservación de función quirúrgica o no quirúrgica
- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (QTRT)

Cáncer supraglótico

Estadio T3, N0 susceptibles de laringectomía total:

- RTQT. Puede ser necesaria la cirugía de rescate, en ocasiones acompañada de disección de cuello
- Cirugía. Laringectomía, tiroidectomía ipsilateral con disección de cuello ipsilateral o bilateral. Para pacientes N0 o un nodo positivo sin efectos adversos considerar la RT; para pacientes con desbordamiento extracapsular o márgenes positivos RTQT; RT para otros factores pronósticos histológicos. Puede considerarse RTQT para otros factores pronósticos
- RT si el paciente no es candidato para RTQT
- Quimioterapia de inducción seguida de Radioterapia (QTRT)
- Ensayos clínico multimodal

Pacientes seleccionados de T3, N1 susceptibles de preservación de órgano:

- Quimioterapia concurrente/RT (RTQT). Puede ser necesaria disección de cuello o cirugía de rescate (en ocasiones acompañada de disección de cuello)
- RT definitiva. Puede ser necesaria disección de cuello o cirugía de rescate (en ocasiones acompañada de disección de cuello)
- Laringectomía supraglótica parcial y disección de cuello. Con desbordamiento extra capsular o márgenes positivos se indica Quimioterapia/RT RT para otros factores pronósticos histológicos. Puede considerarse RTQT para otros factores pronósticos
- Quimioterapia de inducción seguida de RT (QTRT)
- Ensayos clínicos multimodal

Pacientes T3, N2-3 con indicación de laringectomía total:

- Quimioterapia concurrente/RT (RTQT). Puede ser necesaria disección de cuello o cirugía de rescate(en ocasiones acompañada de disección de cuello)
- Laringectomía, tiroidectomía ipsilateral con disección de cuello. Si no se observan efectos adversos se indica RT; Con desbordamiento extra capsular o márgenes positivos se indica quimioterapia/RT (RTQT) y para otros factores pronósticos considerar RT o RTQT
- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (QTRT)
- Ensayos clínicos multimodal

Pacientes T4a, N0-N3:

- Laringectomía, tiroidectomía si indicado con disección de cuello ipsilateral o bilateral. Si hay rebasamiento extracapsular o márgenes positivos se indica quimioterapia/RT; para otros factores pronósticos considerar RT o quimioterapia/RT (RTQT)

Pacientes T4a, N0-N3 que rechazan la cirugía:

- Quimioterapia concurrente/RT (RTQT)
- Ensayo clínico
- Quimioterapia de inducción (QTRT)

Cáncer de subglotis

Pacientes estadio III (T3 N0 M0, T1-T3 N1 M0):

- Laringectomía con tiroidectomía aislada y disección de ganglios traqueoesofágicos, generalmente seguida de radioterapia postoperatoria
- Radioterapia sola, RTQT o QTRT para pacientes que no son candidatos para cirugía
- Ensayos clínicos

Pacientes estadio IV (T4a N0-N2 M0, T4b, T1-T3 N1-N2 M0):

- Laringectomía total junto con tiroidectomía y disección de ganglios traqueoesofágicos bilaterales generalmente seguidas de radioterapia postoperatoria
- Radioterapia sola, RTQT o QTRT para pacientes que no son candidatos para cirugía
- Ensayos clínicos

Anexo 3.

Estrategia de búsqueda en las bases de datos documentales.

MEDLINE OVID

Supervivencia

1. *Laryngeal Neoplasms/cl, co, di, dt, mo, pa, rt, su, th [Classification, Complications, Diagnosis, Drug Therapy, Mortality, Pathology, Radiotherapy, Surgery, Therapy]
2. (laringeal or larynx).ti,ab.
3. (cancer or neoplasm? or tumor?r* or adenocarc* or carcinom* or malignit*).ti.
4. 2 and 3
5. 1 or 4
6. ((organ or larynx or laringeal) adj3 (preserv* or conserv*)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
7. (survival or predictive or prognosis).ti.
8. 6 or 7
9. *Laryngeal Neoplasms/su [Surgery]
10. *Laryngectomy/
11. (laryngectomy or operative or surgery or surgical).ti,ab.
12. 9 or 10 or 11
13. 5 and 8 and 12
14. Treatment Outcome/
15. Disease-Free Survival/
16. Survival Rate/
17. survival.mp.
18. 14 or 15 or 16 or 17
19. 13 and 18
20. limit 21 to yr="1991 -Current"
21. ("advanced" or "t3" or "t4" or "t3/t4" or "III" or "IV").ti,ab
22. 20 and 21
23. limit 22 to (english or french or spanish)

Calidad de vida

1. *Laryngeal Neoplasms/cl, co, di, dt, mo, pa, rt, su, th [Classification, Complications, Diagnosis, Drug Therapy, Mortality, Pathology, Radiotherapy, Surgery, Therapy]
2. (laringeal or larynx).ti,ab.
3. (cancer or neoplasm? or tumor?r* or adenocarc* or carcinom* or malignit*).ti.
4. 2 and 3
5. 1 or 4
6. (organ or larynx or laringeal) adj3 (preserv* or conserv*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
7. *Laryngeal Neoplasms/su [Surgery]
8. *Laryngectomy/
9. (laryngectomy or operative or surgery or surgical).ti,ab.
10. 7 or 8 or 9
11. 5 and 6 and 10
12. ("advanced" or "t3" or "t4" or "t3/t4" or "III" or "IV").ti,ab.
13. 11 and 12
14. quality of life/ or exp Questionnaires/ or "Activities of Daily Living"/ or quality-adjusted life years/ or exp "Outcome and Process Assessment (Health Care)"/ or ((quality adj3 life) or (questionnaire? or (report? adj2 self)) or daily living or (qaly or adjusted life year*) or (outcome? and (measure? or "QOL" or evaluat* or assess*))).ti,ab.
15. 13 and 14
16. limit 15 to yr="1991 -Current"
17. limit 16 to (english or french or spanish)
18. from 16 keep 1-156

EMBASE

Supervivencia

- #1 'larynx':ti OR laryngeal:ti
#2 cancer:ti OR neoplasm*:ti OR tumor:ti OR tumour:ti OR adenocarc*:ti OR carcinom*:ti OR malignit*:ti
#3 ((organ OR larynx OR laringeal) NEAR/3 (preserv* OR conserv*)):ab,ti
#4 survival:ab,ti OR predictive:ab,ti OR prognosis:ab,ti

#5 laryngectomy:ab,ti OR operative:ab,ti OR surgery:ab,ti OR surgical:ab,ti
 #6 'advanced':ab,ti OR 't3':ab,ti OR 't4':ab,ti OR 't3/t4':ab,ti OR 'iii':ab,ti OR 'iv':ab,ti
 #7 #1 AND #2 AND (#3 OR #4) AND #5 AND #6
 #8 'larynx cancer'/exp/mj
 #9 'larynx surgery'/exp/mj
 #10 #8 AND #9
 #11 #7 OR #10
 #12 #3 AND #11
 #13 #7 OR #12
 #14 'disease free survival'/exp OR 'treatment outcome'/exp
 #15 'cancer survival'/exp OR 'survival rate'/exp
 #16 #14 OR #15
 #17 #13 AND #16
 #18 #17 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)
 #19 #18 AND [1991-2014]/py
 #20 #19 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [1991-2014]/py

Calidad de vida

#1 'larynx':ti OR laryngeal:ti
 #2 cancer:ti OR neoplasm*:ti OR tumor:ti OR tumour:ti OR adenocarc*:ti OR carcinom*:ti OR malignit*:ti
 #3 ((organ OR larynx OR laringeal) NEAR/3 (preserv* OR conserv*)):ab,ti
 #4 (quality NEAR/3 life):ab,ti OR questionnaire*:ab,ti OR (report* NEAR/2 self):ab,ti OR daily:ab,ti AND living:ab,ti OR (qaly:ab,ti OR adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti) OR (outcome*:ab,ti AND (meassure*:ab,ti OR 'qol':ab,ti OR evaluat*:ab,ti OR assess*:ab,ti))
 #5 laryngectomy:ab,ti OR operative:ab,ti OR surgery:ab,ti OR surgical:ab,
 #6 'advanced':ab,ti OR 't3':ab,ti OR 't4':ab,ti OR 't3/t4':ab,ti OR 'iii':ab,ti OR 'iv':ab,ti 1074688
 #7 #1 AND #2 AND (#3 OR #4) AND #5 AND #6
 #8 'larynx cancer'/exp/mj
 #9 'larynx surgery'/exp/mj
 #10 #8 AND #9
 #11 #7 OR #10
 #12 #3 AND #11
 #13 #7 OR #12
 #14 'quality of life'/de OR 'quality adjusted life year'/de OR 'health assessment questionnaire'/de OR 'patient health questionnaire'/de

- #15 #13 AND #14
- #16 #15 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)
- #17 #16 AND [1991-2014]/py
- #18 #17 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [1991-2014]/py

Web of Science

Supervivencia

- 1# TS=(larynx or laryngeal)
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=2012-2014
- 2# TS=(cancer OR neoplasm* OR tumor OR tumour OR adenocarc* OR carcinom* OR malignit*)
- 3# TS=((organ OR larynx OR laringeal) NEAR/3 (preserv* OR conserv*))
- 4# TS=(survival OR predictive OR prognosis)
- 5# TS=(surgery or laryngectomy)
- 6# #5 AND #4 AND #3 AND #2 AND #1
- 7# (#6) AND Idioma: (English OR French OR Spanish)
AND Tipos de documento: (Article OR Review)
- 8# TS=('advanced' OR 't3' OR 't4' OR 't3/t4' OR 'iii' OR 'iv')
- # 9 #8 AND #7

Calidad de vida

- 1# TS=(larynx or laryngeal)
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=2012-2014
- 2# TS=(cancer OR neoplasm* OR tumor OR tumour OR adenocarc* OR carcinom* OR malignit*)
- 3# TS=((organ OR larynx OR laringeal) NEAR/3 (preserv* OR conserv*))
- # 4 TS=((quality near3 life) or questionnaire* or (report* near2 self) or "daily living" or qaly or (adjusted life year*) or "QOL" or (outcome* and (meassure* or evaluat* or assess*)))
- 5# TS=(surgery or laryngectomy)
- 6# #5 AND #4 AND #3 AND #2 AND #1
- 7# (#6) AND Idioma: (English OR French OR Spanish)
AND Tipos de documento: (Article OR Review)

- 8# TS=('advanced' OR 't3' OR 't4' OR 't3/t4' OR 'iii' OR 'iv')
- #9 #8 AND #7

PubMed

- #1 (laryngeal[Title/Abstract]) OR larynx[Title/Abstract],
- #2 (((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasms[Title/Abstract]) OR
OR tumor[Title/Abstract])OR
adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR
carcinoma[Title/Abstract],
- #3 #1 and #2,
- #4 (preservation or conservation[Title/Abstract]),
- #5 #3 and #4,1177,07:28:27
- #6 ("ahead of print"[Filter]) OR "inprocess"[Filter],
- #7 #5 and #6,

Anexo 4.

Diagrama de recuperación de estudios

Estudios de supervivencia



Estudios de calidad de vida



