

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Detecció del carcinoma de laringe mitjançant  
videolaringoscòpia amb imatge  
d'autofluorescència AFI**

**Tesi Doctoral per a obtenir el grau de Doctor en Medicina  
presentada per**

**José Francisco Casamitjana Claramunt**

**Director i tutor:** Dr. Miquel Quer Agustí  
**Director :** Dr. Francesc Roca-Ribas Serdà

**Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques**

**Departament de Cirurgia  
Facultat de Medicina**

Barcelona, 2022



El **Dr. Miquel Quer Agustí** Catedràtic d'Otorrinolaringologia de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de Servei d'Otorrinolaringologia de l'Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau i el **Dr. Francesc Roca-Ribas i Serdà** Professor Associat d'Otorrinolaringologia de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de Servei d'Otorrinolaringologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Fan constar

Que la tesi titulada " Detecció del carcinoma de laringe mitjançant videolaringoscòpia amb imatge d'autofluorescència AFI " ha estat realitzada per José Francisco Casamitjana Claramunt, llicenciat en Medicina, sota la seva supervisió i consideren que és apta per al tràmit de lectura i defensa pública davant el Tribunal establert, per optar al grau de Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona.

I perquè en quedi constància, signen el present document a Barcelona, 13 de desembre 2022.

Dr. Miquel Quer Agustí

Tutor de Tesis

Director de Tesis

Dr. Francesc Roca-Ribas Serdà

Co-director de Tesis

J. Francesc Casamitjana Claramunt

Doctorando



Dedicada a la meva dona Montse i als meus fills Francesc i Albert.  
Sou el motor de la meva vida.

Dedicada als meus pares, Francisco i Càndida, que ho van donar tot pels seus fills.  
Gràcies.

A la meva germana Montse i en Salvador



## Agraïments

Vull agrair de forma especial al Dr. Miquel Quer la seva eterna paciència amb mi i amb una tesi que ha durat massa temps.

Al Dr. Francesc Roca-Ribas pel seu recolzament i el lideratge de coneixement i trajectòria dins del món ORL i les fatigues compartides en la Societat Catalana d'ORL.

Als companys del meu servei. És una tesi de pràctica clínica i sense ells no l'hagués pogut dur a terme.

Anna i Joan, per tant temps treballant amb mi i compartint tant.

Als que heu arribat després Toni, Paula, Fabio i Yolanda, gràcies per donar-me el suport, temps i alegria en el treball.

Al Santi i al Mati, que amb la seva ajuda i el seu constant "Doc, no lo deje" m'han impulsat endavant.

A la Montse, Nieves, Vanessa i personal auxiliar de les consultes i programació, que mantenen el servei viu i fan molt més del que s'espera de la seva feina.

Aquesta tesi no seria possible sense el servei de pneumologia, amb en Santi Bardagí, la Pilar Ortega i tots els adjunts i infermeres que han fet que l'autofluorescència a les 8 del matí sigui un clàssic a l'hospital. Moltes gràcies.

Al servei de radiologia, en especial la Montse i l'Anna, que cada dia ens ensenyen i ajuden amb les urgències que repetidament sorgeixen i a tots els altres companys del servei que ens han ajudat.

Al servei d'oncologia i als membres del comitè oncològic, Marisa, Montse, i tots aquells que n'han format part i l'han fet possible des del 2006.

Un especial agraïment al Dr. Mateu Serra i a l'Eli (en la feina dura dels números) per la paciència d'ensenyar-me i ajudar-me durant aquests mesos.

Agrair al nostre bibliotecari Agustí Viladot la seva ajuda i col·laboració entusiasta.

I en general a l'hospital de Mataró, que ha fet possible aquesta tesi.

A la Montse, el Francesc, l'Albert, Coco, Ferran i família, Xavier i Nuria i família Yuste, gràcies per acceptar sense retrets tot el temps que us he pres i pel vostre amor sempre.



## Índex

Agraïments.....	7
2. Glossari d'acrònims .....	11
3. Introducció i generalitats .....	12
3.1. El càncer de laringe .....	12
3.1.1 Anatomia i embriologia de la laringe .....	13
3.1.2. Epidemiologia .....	16
3.1.3. Etiopatogènia .....	18
3.1.4. Localització laríngia del tumors .....	21
3.1.5. Lesions premalignes. Leucoplàsies .....	23
3.1.6. Tipus anatomopatològic i diagnòstic diferencial .....	24
3.1.7. TNM i Estadiatge .....	26
3.1.8. Exploració de la laringe. Proves diagnòstiques .....	29
3.2. Què és l'exploració laríngia amb llum d'autofluorescència? .....	29
3.2.1. Estudis d'autofluorescència en l'àmbit oncològic i de cap i coll .....	32
3.2.2. Classificació de les imatges de autofluorescència .....	35
3.3. Narrow Band Imagin NBI? .....	39
3.4. Diagnòstic anatomopatològic de les lesions.....	43
3.4.1. La biòpsia o citologia de la lesió mitjançant fibronasolaringoscòpia o fibrobroncoscòpia .....	43
3.4.2. Microlaringoscòpia o laringoscòpia rígida en suspensió.....	43
4. Justificació Científica .....	45
4.1. Utilitat pràctica dels resultats en relació amb la salut .....	46
4.1.1. Diagnòstic del càncer de laringe .....	46
5. Hipòtesis de treball .....	48
6. Objectius .....	49
6.1. Objectiu general .....	49
6.2. Objectius específics .....	49
6.3. Objectius secundaris .....	49
7. MATERIAL I MÈTODES .....	50
7.1. Metodologia .....	50
7.1.1. Disseny de l'estudi.....	50
7.1.2. Població d'estudi .....	50
7.1.3. Mostra d'estudi .....	50
7.1.4. Mostreig i reclutament.....	50
7.1.5. Justificació de la grandària de la mostra.....	51

7.2. Descripció de la prova diagnòstica d'estudi .....	51
7.3. Descripció de la prova de referència (gold standard) .....	51
7.4. Altres variables d'estudi .....	51
7.5. Anàlisi estadística .....	52
7.6. Aspectes ètics .....	52
7.7. Quadern de recollida de dades.....	53
7.7.1. Descripció.....	53
7.7.2. Quadern de recollida de dades i descripció de les variables .....	54
7.8. Procediment de l'estudi .....	62
8. Resultats.....	64
8.1. Descripció de la Mostra .....	64
8.1.1. Distribució de les mostres si les dividim segons el Gold Standard .....	72
8.1.2. Exploracions fibronasolaringscòpiques amb LLB, NBI i AFI .....	80
8.1.3. Exploració amb Tc cervical.....	86
8.1.4. Valoració de les Fibronasolaringscòpies amb LLB, AFI i NBI en sublocalització glòtica .....	88
8.2. Resultats de biòpsia i citologia en pacients amb fibronasolaringscòpia amb AFI .....	91
8.3. Resultats de la microcirurgia endolaríngia exploradora .....	94
8.4. TNM i estadiatge .....	95
8.5. Tractament.....	97
8.6. Anàlisi de la sensibilitat i especificitat per cadascuna de les llums.....	98
8.6.1. Anàlisi de sensibilitat i especificitat per tres grups, benigne, sospitós de malignitat i maligne.....	99
8.6.2. Anàlisi de sensibilitat i especificitat únicament en la localització de la glòtis .....	105
8.6.3. Anàlisi de sensibilitat i especificitat agrupant les valoracions fibronasolaringscòpiques en LLB+AFI i LLB+NBI .....	109
8.6.4. Anàlisi de sensibilitat i especificitat agrupant les valoracions fibronasolaringscòpiques en LLB+AFI i LLB+NBI per la glòtis.....	111
8.7. Anàlisi del falsos negatius .....	113
8.8. Anàlisi de la supervivència.....	116
8.8.1. Anàlisi de la supervivència global .....	116
8.8.2. Anàlisi de la supervivència lliure de malaltia .....	123
9. Discussió.....	128
9.1. Descripció de la malaltia.....	128
9.2. Descripció de l'autofluorescència en el càncer de laringe .....	129
9.3. Descripció de l'estudi i mostra .....	130
9.4. Validesa de la videolaringscòpia amb llum d'autofluorescència en el diagnòstic del càncer de laringe .....	132
9.5. Estudi de la supervivència en la mostra estudiada .....	134

10. Futures línies d'Investigació .....	136
11. Conclusions .....	137
12. Relació de figures .....	138
13. Relació de taules .....	140
14. Relació de gràfics.....	143
15. Annexos.....	146
15.1. Annex I: Informe del comitè d'ètica d'investigació clínica.....	146
16. Referències bibliogràfiques .....	147

## 2. Glossari d'acrònims

- AFI Autofluorescència
- AJCC American Joint Committee on Cancer
- AP Anatomia patològica
- CCE Carcinoma escamós
- COKN2A Gen p16
- Dm Diabetis mellitus
- EGFR Epidermal Growth Factor Receptor
- ELS Societat Europea de Laringologia
- FAD Flavina adenina dinucleòtid
- GS- Grup standart -
- GS+ Grup standart +
- IC Interval de confiança
- LLB Llum blanc
- MPOC Malaltia pulmonar obstructiva crònica
- NAD Nicotinamida adenina dinucleòtid
- NADH Nicotinamida
- NBI Narrow Band Imagin
- ORL Otorrinolaringologia
- p= Probabilitat igual
- PCNA Proliferating Cell Nuclear Antigen
- PIK3CA Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
- PTEN Phosphatase And Tensin Homolog
- PTGS2 Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2
- RFGÉ Reflux faringogastroesofàgic
- SCSCC Carcinoma Escamós Papil·lar
- TP53 Tumor Protein P53
- UICC International Union Against Cancer
- VEGFA Vascular Endothelial Growth Factor
- VPH Virus del Papil·loma Humà

### 3. Introducció i generalitats

#### 3.1. El càncer de laringe

El carcinoma de laringe representa el 20% de tots els tumors de cap i coll.<sup>(1)</sup> Es presenta en general a la segona meitat de la vida, essent el 90% a partir dels 40 anys, sense predilecció de raça, amb un franc predomini masculí i associat a l'hàbit tabàquic. Tot i que és més freqüent en els homes que en les dones, aquesta proporció s'ha anat modificant en els darrers 60 anys degut als canvis culturals i de comportament per l'increment de l'hàbit tabàquic en aquest segon grup.

El carcinoma de cèl·lules escamoses representa el 95% dels casos de neoplàsies de la laringe, encara que també es troben altres varietats de lesions epitelials (adenocarcinomes) o mesenquimàtiques.<sup>(2)</sup>

La localització més freqüent és a nivell glòtic amb un 60-75% dels casos, seguida de la supraglòtica amb el 25-40% i finalment la subglòtica amb tant sols un 5%. No obstant això, la proporció de lesions glòtiques i supraglòtiques varia en funció de la població estudiada probablement en relació amb hàbits tòxics (alcohol/tabac).<sup>(3)</sup>

Les exposicions ambientals es troben fortament relacionades amb el desenvolupament de les neoplàsies epitelials laríniques, ocorrent la immensa majoria dels casos en pacients fumadors i/o bebedors d'alcohol. Hi ha evidència més que suficient en la literatura recolzant el nexa causal entre tabac i desenvolupament d'aquestes lesions de cap i coll. El risc es troba en relació directa amb la quantitat i la durada de l'exposició al tabac. L'alcohol actua sinèrgicament, essent la seva influència més important en la supraglòtica i hipofarínge. Altres irritants crònics com el reflux faringolarínge (àcid o àlcali) o altres tòxics ambientals podrien estar implicats en la carcinogènesi laríngea, però l'evidència no és tant conclouent com en els descrits anteriorment.<sup>(3)(4)</sup>

D'altra banda, fins en un 15% dels tumors es pot detectar seqüències gèniques del virus del papil·loma humà (VPH), i en aquest cas el pronòstic sol ser millor, però el seu rol en la patogènesi del càncer de laringe és limitat. Si bé l'associació no és tant forta com la descrita a nivell orofarínge, el serotip més freqüentment relacionat amb els carcinomes larínics és el VPH 16.<sup>(4)</sup>

### 3.1.1 Anatomia i embriologia de la laringe

La laringe és un òrgan essencial del nostre organisme que té la funció d'esfínter per tal de poder separar la via digestiva i la via respiratòria del tracte fonatori. Té una estructura cartilaginosa i òssia composta pels cartílags epiglòtids, tiroides, aritenoides i cricoides que mercès a l'enllaç mitjançant membranes i lligaments configuren pròpiament la laringe (figures 1 i 2). Compta amb dos elements de sustentació que són l'os hioides i la tràquea. Entre els cartílags s'hi disposen unes membranes que permeten la unió dels mateixos; de dalt a baix trobem la membrana tirohioïdal, la membrana cricotiroïdal i l'estructura membranosa que uneix el cricoides amb el primer anell traqueal.

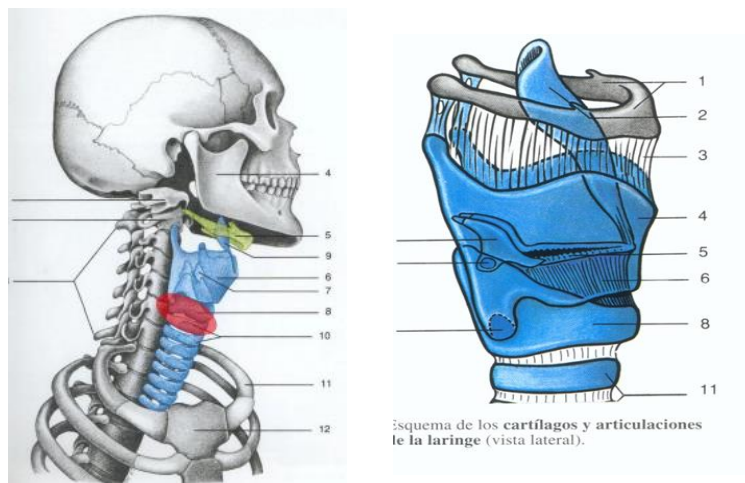
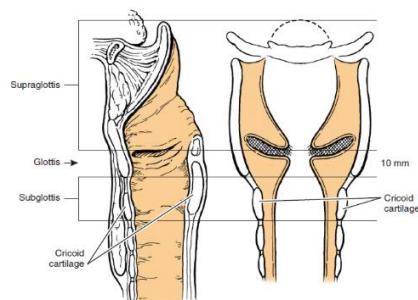


Figura 1 i 2. Atlas de Anatomía Humana McMinn – Hutchings

Sobre aquesta estructura cartilaginosa s'insereixen els músculs propis de la laringe (figura 2) que són els que donen pròpiament la funció a l'òrgan, dividint tres regions que tenen un origen embriològic diferent. (figura 3) Aquesta divisió embriològica és important pel tipus de drenatge limfàtic que fa cadascuna de les tres regions que és diferent i que defineix el pronòstic de la malaltia



Classification of laryngeal lesions by the anatomic site involved. (Copyright 2008 by Johns Hopkins University, Art as Applied to Medicine, Med: J-H, Biller HF Partial and total laryngectomy and radical neck dissection. In Maloney WH, ed: Otolaryngology, vol 4. New York: Harper & Row; 1971.)

Figura 2. Art as Applied to Medicine - Johns Hopkins University

La supraglotis va des de la vora lingual de l'epiglotis fins la cara superior de les cordes vocals i té un origen embriològic en el primordi bucofaringi. Té el drenatge limfàtic sobre els ganglis carotidis de les àrees cervicals II i III. La mucosa que la recobreix és un epiteli cilíndric pseudoestratificat.<sup>(5)(6)</sup>

La glotis i la subglotis tenen el seu origen en el primordi traqueobronquial. La glotis té ganglis escassos i unilaterals drenant als ganglis peritraqueals i a l'àrea IV. La glotis té un epiteli escamós no queratinitzat. La subglotis torna a ser un epiteli cilíndric pseudoestratificat<sup>(5)</sup>

En funció d'aquestes tres regions es divideix la classificació dels tumors laringis en supraglòtics, glòtics o subglòtics

Dins de la laringe pren una especial importància l'estructura de la corda vocal ja que el seu alt contingut de fibres elàstiques i de colàgena ens ajuda a explicar una major autofluorescència dels teixits i un major contrast quan aquests estan malats o són neoplàsics.

#### 3.1.1.1. Estructura de la corda vocal

L'estructura de la corda vocal consta de 3 capes.

**Epiteli.** És un epiteli escamós no queratinitzat i aglandular d'unes 50 micres de gruix que cobreix la vora lliure de la corda o plec vocal. La resta de la corda vocal està recoberta d'un epiteli respiratori cilíndric. Les glàndules que segreguen el moc que lubrica la corda vocal es situen en aquest epiteli. El pas d'un epiteli a un altre rep el nom de línia arqueta superior o inferior segons sigui en la cara superior o inferior de la corda vocal (CV). És un epiteli que, com a característiques, a més de ser aglandular té cèl·lules cuboides en la regió més inferior i a poc a poc es converteixen en polièdriques i les més superficials, que són més planes, són les que davant de tòxics poden crear paraqueratosis. Les cèl·lules de la línia basal són molt riques en ponts (cèl·lules i fibres d'ancoratge) amb la membrana basal la qual, per fibres d'ancoratge també, s'uneix a la làmina superficial del còrion (Figura 4). En aquesta regió també poden haver-hi cèl·lules de Langerhans i en la raça negra algun melanòcit (origen dels melanomes)<sup>(7)</sup>.

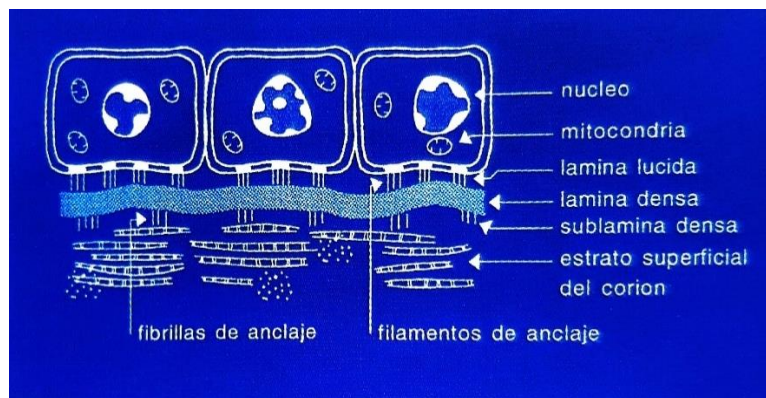


Figura 3. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la voz. Dr Rafael García Tapia

**Membrana basal** és l'àrea constituïda per la membrana citoplasmàtica de les cèl·lules epitelials basals, la làmina lúcida, la làmina densa i la sublàmina densa o làmina fibroreticular <sup>(7)</sup>. Són làmines bàsicament constituïdes per col·lagen tipus VII que serà el principal element de les fibres d'ancoratge. Fibres que neixen aquí i baixen fins al còrion i tornen a la làmina densa.

**Còrion de la corda vocal.** El constitueixen tres capes

- *Estrat superficial o espai de Reinke* -- Ric en fibres de col·lagen i substància fonamental i pobre en fibroblasts
- *Estrat Mitja*, és ric en fibres elàstiques disposades de forma paral·lela a l'eix longitudinal de la corda i també en fibroblasts
- *Estrat profund*, és ric en fibres de col·lagen, disposades en paral·lel al feix longitudinal de la corda vocal i també en fibroblasts

L'estrat mig i profund de la corda vocal forma **el lligament vocal** que al seva vegada s'uneix al múscul vocal pròpiament dit.<sup>(7)</sup>



Per sota hi ha una xarxa de limfàtics i com a sustentació de tot plegat el Feix intern del múscul tiroaritenoidal o també dit Múscul Vocal (figura 5)

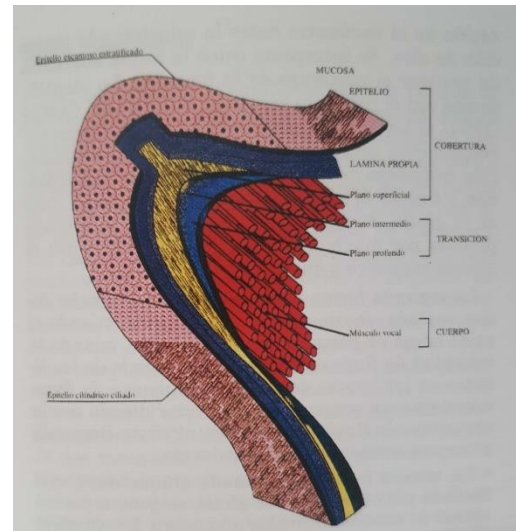
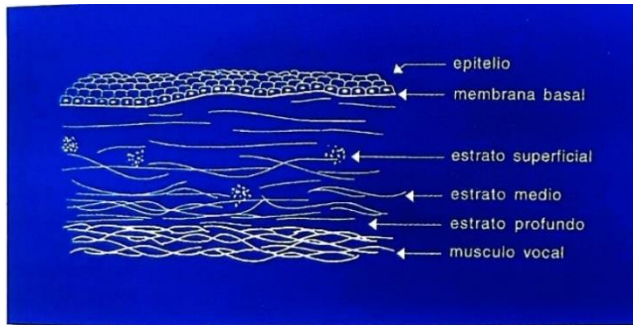


Figura 4 i 6. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la voz. Dr Rafael García-Tapia Urrutia. (capítol F.J. Cervera Paz)

### 3.1.2. Epidemiologia

El càncer de laringe és el segon tumor més freqüent del tracte aerodigestiu superior.<sup>(1)</sup> A EEUU representa quasi 100.000 persones afectades per aquesta malaltia i s'ha estimat que en el 2022 hi haurà 12.470 nous casos i 3.820 morts atribuïbles a aquest càncer.<sup>(8)</sup>

A Espanya s'esperen al voltant de 3.211 nous casos de càncer de laringe, dels quals 2.825 seran en homes i la resta en dones (dades obtingudes a partir de l'informe SEOM)<sup>(9)</sup>. Això representa una incidència entre 8-10 casos cada 100.000 habitants any i entre 25-30 nous casos de càncer de laringe en una zona com la nostra.

La incidència a Espanya és de les més altes del món i representa un 2% del total de tumors en homes i del 0.4% en dones.

La proporció entre homes i dones és de 9 a 1. La incidència és significativament menor en dones i també el seu pronòstic és millor. Aquesta diferència per sexes és més alta que en el global de tumors de cap i coll on la proporció és de 5 a 1 entre homes i dones. Des de sempre s'ha relacionat un possible efecte hormonal sobre les malalties oncològiques de cap i coll. Hi ha evidències d'expressions aberrants de receptors d'Estrogen (ER) i de receptors d'andrògens (AR) en el càncer de laringe i glàndules salivals. És per tant una línia d'investigació els possibles

tractaments antiestrogènics i antiandrogènics treballant sobre els receptors (en el cas de la laringe ER alfa i ER beta).<sup>(10)(11)</sup>

En les darreres dècades ha disminuït l'hàbit tabàquic en la població però ha augmentat la proporció de dones fumadores, i això ha provocat un augment en la proporció de dones afectades per aquest càncer (malgrat que la incidència general d'aquest tumor hagi disminuït), degut a que el tabaquisme és un dels factors principals en l'etiopatogènia del càncer de laringe.<sup>(12)</sup>

L'edat d'aparició acostuma ser en la sisena-setena dècada de la vida, malgrat pot aparèixer des d'edats molt joves fins a gent molt gran.

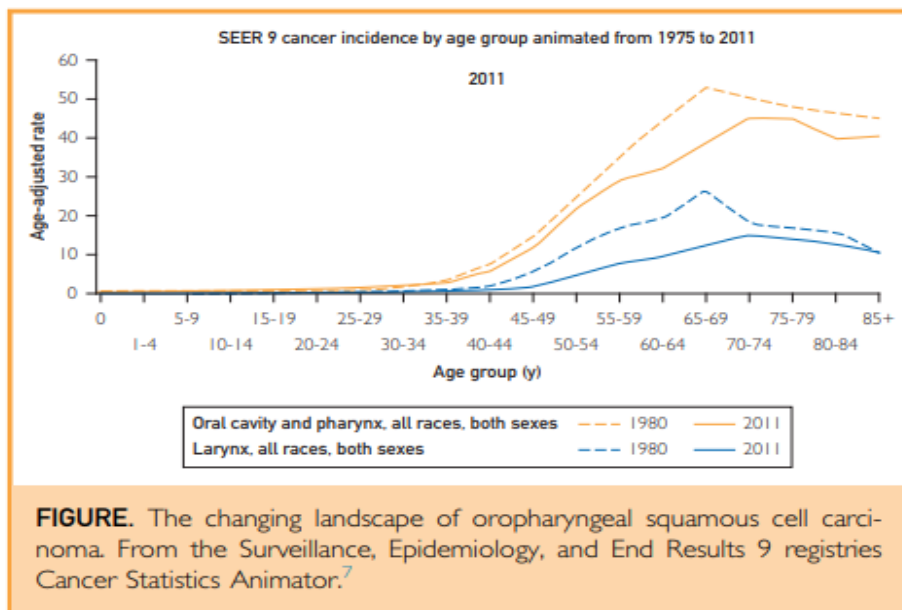


Figura 5. Panorama del càncer de orofaringe i laringe. *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment* Shanthi Marur, MD, and Arlene A. Forastiere, MD *Mayo Clin Proc.* n March 2016;91(3):386-396

Hi ha diferències racials, apareixent en gent més jove i essent més agressiu en els afroamericans que en els caucàsics.<sup>(13)(14)(15)</sup>

Té el seu origen en l'epiteli de la laringe essent en més del 95% dels casos com ja hem dit un carcinoma escamós. En general la localització més freqüent és en les cordes vocals (glotis) seguit de la supraglotis i en menor proporció de casos en la subglotis. La proporció de la localització en una o altra regió de la laringe pot variar per factors geogràfics en funció de la incidència de l'hàbit tabaquic o enòlic.<sup>(16)</sup>

Malgrat el seu pronòstic quan és diagnosticat en fases inicials de la malaltia és excel·lent (T1 i T2) amb supervivències entre el 80 i 90%, en el 60% dels casos els pacients es diagnostiquen en estadis alts de la malaltia(estadis III-IV), el que condiciona el seu pronòstic.<sup>(17)(18)</sup>

Es considera que entre un 5-10% del pacients que pateixen un carcinoma de cap i coll pot presentar segons tumors no metastàtics de forma sincrònica o bé metacrònica; en general els més associats són els de la via respiratòria de forma predominant el de pulmó<sup>(12)</sup>, de la via urinària (per efecte de l'hàbit tabàquic) i del cap i coll en general.

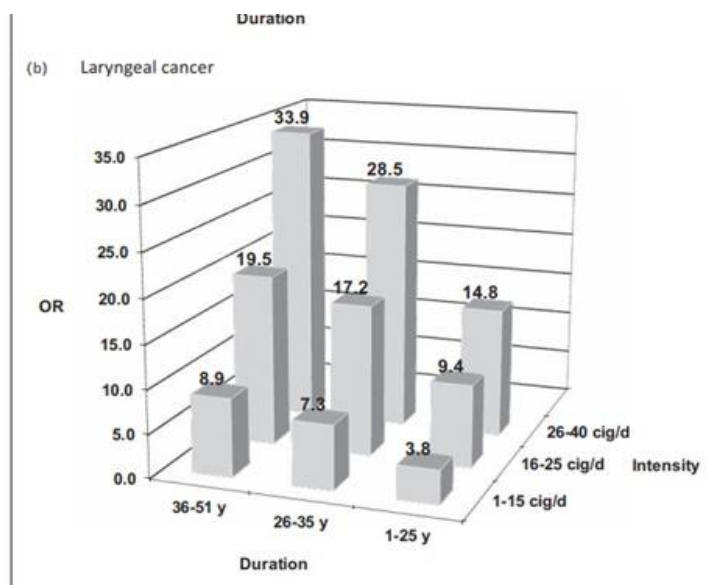
### 3.1.3. Etiopatogènia

#### 3.1.3.1. Factors de risc

Els factors més significatius que predisposen a la seva aparició són el consum de tabac i alcohol.

El tabac és el principal cancerigen en el càncer de laringe per acció de molts del seus components entre els quals el 3-4 benzopirè, les nitrosamines i els acetaldehids del fum del tabac, agents que s'adhereixen a les proteïnes de l'ADN modificant el creixement cel·lular<sup>(19)</sup> produint alteracions genètiques com en els gens P53 i P16 involucrats en el control del cicle cel·lular i per tant en el control del creixement cel·lular i dels tumors. En els fumadors ens podem trobar nivells alterats de mutacions de DNA " DNA addut", segments de DNA que adherits al carcinogen potenciarrien la capacitat d'interferir en el procés de replicació i reparació cel·lular.<sup>(20)</sup>

En el cas del tabac s'ha demostrat que té una associació lineal amb el desenvolupament de càncer de laringe, amb un risc per als fumadors que és 10 a 15 vegades més gran que el risc per als no fumadors, i en grans fumadors pot ser fins a 30 vegades superior.<sup>(21)(22)</sup>



Odds ratios (ORs) of head and neck cancers in current smokers according to intensity and duration of smoking as compared to never smokers [12\*].

Figura 6. Aupérin A. *Epidemiology of head and neck cancers: an update. Curr Opin Oncol. 2020 May;32(3):178-186.*

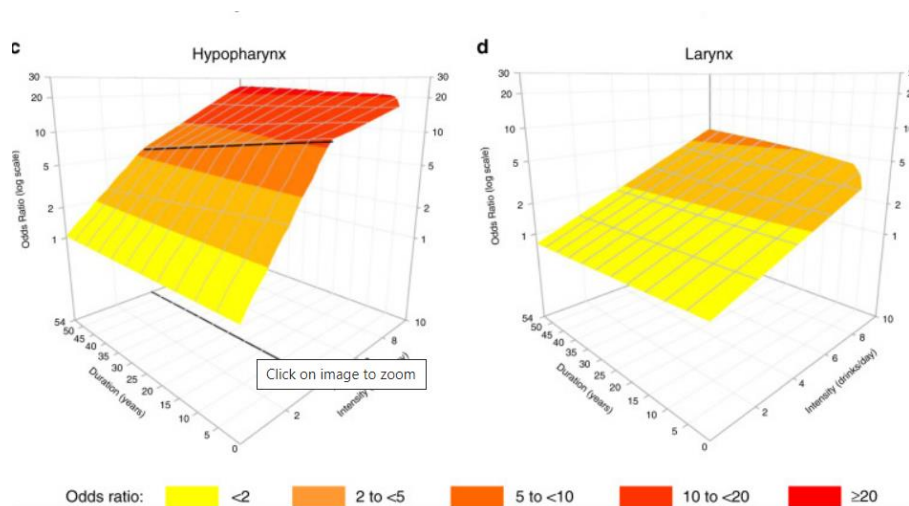


Figura 7. Gioia Di Credico *Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration Br J Cancer 2020 Oct;123(9):1456-1463. doi: 10.1038/s41416-020-01031-z. Epub 2020 Aug 24*

El consum d'alcohol també té una relació lineal amb l'aparició del càncer de laringe encara que en menor proporció que el tabac (OR 2.04) tal i com s'observa a la figura 8. En estudis sobre els efectes del consum d'alcohol en els tumors de cap i coll el que es mostra és que hi ha en primer lloc una relació lineal però que té més a veure amb la intensitat de la beguda (en grams d'alcohol /dia) que amb el temps que fa que beu (en anys)<sup>(23)</sup>. El que també se li ha observat és un fort efecte potenciador de l'acció del tabac multiplicant-se la probabilitat de patir un càncer de laringe en els pacients amb hàbit tabàquic i enòlic associats.<sup>(24)(25)(26)(23)(27)</sup>

Tal i com s'observa a figura 9 els efectes de tabac i alcohol actuen de forma sinèrgica actuant com hem dit l'alcohol com potenciador de l'efecte del tabac, essent aquest efecte més important en la supraglotis o en la hipofaringe que en la glotis

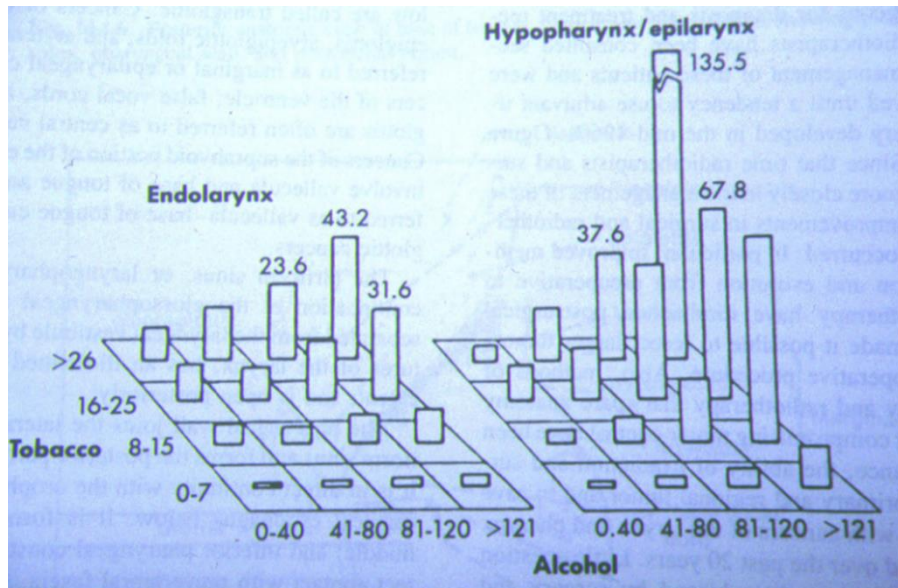


Figura 8. Gioia Di Credico Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration *Br J Cancer* 2020 Oct;123(9):1456-1463. doi: 10.1038/s41416-020-01031-z. Epub 2020 Aug 24

Els factors mediambientals també semblen tenir un paper en la patogènesi del carcinoma escamós de laringe associant-se a substàncies com l'asbest, els hidrocarburs aromàtics policíclics o la pols tèxtil. <sup>(28)</sup>

Un altre factor important són els antecedents familiars de tumors en la via respiratòria, observant-se associacions familiars del càncer de laringe entre pares, germans i avis. I la presència de forma sincrònica o meta crònica de càncer de pulmó o de la via respiratòria. <sup>(25)(26)(13)(28)(29)</sup>

Els factors dietètics semblen també contribuir a l'aparició del càncer de laringe com seria el consum de carn vermella mentre que el consum habitual de fruites i verdures protegiria de l'aparició del mateix. <sup>(30)</sup>

Factors més controvertits en la seva aparició són el reflux faringoesofàgic (RFGE), que no sembla que requereixi més estudi i el Virus del papil·loma Humà (VPH). Aquest últim, si bé ha demostrat una gran relació amb el càncer d'orofaringe, no és present en la major part de tumors de laringe ; malgrat tot és detectat en un 20-30% dels tumors de laringe i podria tenir relació en la seva aparició en un petit percentatge de casos. <sup>(31)(32)</sup>

### 3.1.4. Localització laríngia del tumors

La localització del tumor és com ja hem dit un factor determinant en el seu creixement i pronòstic, depenent del punt d'origen. Així dividim la laringe en tres sublocalitzacions, en funció del seu origen embriològic ja que aquest ens marca tres tipus diferents de creixement, de disseminació i també tres tipus diferents de conducta terapèutica.

La regió més superior és la supraglòtica que té com a límits de forma inferior un pla horitzontal a nivell del ventricle laringi i per la part superior la membrana tirohoidal i el cartílag epiglòtic. Els tumors supraglòtics tenen el seu origen en una mucosa que és un epiteli cilíndric pseudoestratificat (excepte les vores laterals i els replècs aritenoepiglòtics que tenen un epiteli escamós no queratinitzat). La mucosa té abundants glàndules mucinoses i també nombrosos limfàtics el que facilita la disseminació del tumor. El cartílag epiglòtic a la seva vegada té unes perforacions naturals que permeten el pas i el creixement tumoral des de la cara laríngia cap a la cara lingual i l'espai preepiglòtic. La regió supraglòtica es pot subdividir a la vegada, pel pla que marca l'hiodes, en regió suprahiodal i infrahiodal. El creixement cap a l'espai preepiglòtic bàsicament el faran els tumors d'aparició en la regió infrahiodal. Sembla que l'estructura elàstica de la laringe, formada pel conus elàstic i el lligament vocal, actuaria com a barrera pel creixement dels tumors supraglòtics. En moltes àrees geogràfiques on és habitual la ingesta d'alcohol i tabac aquesta localització pot ser la més freqüent, per la potenciació dels dos tòxics. Són tumors que podran créixer i disseminar-se de forma ganglionar amb facilitat. Si no envaeix la glotis, i el pacient té una deglució adequada, es poden practicar tècniques conservadores de la funció laríngia tant per via transoral (amb cirurgia transoral làser o cirurgia robòtica) o bé per cirurgia oberta. L'abundància de limfàtics en la zona fa necessària la realització d'un buidament ganglionar cervical profilàctic o terapèutic quan es doni el cas.

Els tumors glòtics s'originen de l'epiteli escamós no queratinitzat dels plec vocals, que a la seva vegada es recolza sobre la làmina pròpia del plec vocal (constituït per les tres capes) essent les dues últimes les que formen el lligament vocal i el conus vocal. Aquestes estructures tenen pocs limfàtics i constitueixen juntament amb els cartíl·lacs una barrera al creixement dels tumors. Aquest dos fets fan que sigui la localització de més bon pronòstic de les tres regions. Per aquestes raons i també perquè la clínica és la disfonia, que es manifesta de forma molt precoç.

La tercera localització és la subglotis, regió que delimitem entre 1 centímetre per sota la cara superior dels plec vocals fins la tràquea. La subglotis està formada per un epiteli pseudoestratificat que té una íntima relació amb el cartílag cricoides i també amb la membrana cricotiroidea.<sup>(5)</sup>

En general l'estructura membranosa i cartilaginosa laríngia es comporta com una barrera natural al creixement dels tumors. Estudis efectuats sobre com es disseminen els T4 de laringe expliquen que ho solen fer per invasió del cartílag tiroides per davant, sobretot a nivell del lligament de Boyle (lligament de la comissura anterior),<sup>(35)</sup> s'expandeixen pels laterals per l'espai paraglòtic i per l'espai entre aritenoides i tiroides en la part posterior. En la regió supraglòtica per la regió pre-epiglòtica, travessant el cartílag per les porositats que té.<sup>(13)</sup>

#### 3.1.4.1. Clínica d'aparició

La clínica d'aparició dels tumors de laringe varia en funció de la localització del seu origen.

Així els tumors supraglòtics, poden créixer sense donar clínica i quan la donen tenen relació amb molèsties a l'empassar, la odinodisfàgia i sensació de parestèsies faríngies. A mesura que creixen poden alterar la veu per ocupació del vestíbul laringi donant la veu d'ocupació (en "patata calenta"). Més endavant poden infiltrar la glotis amb afectació dels plecs vocals donant ja disfonia i, en el cas que tapin la llum glòtica, dispnea. Donat el volum que ocupen i que interfereixen amb la deglució poden sagnar essent també característics l'aparició d'esputs hemoptoics. La regió supraglòtica és rica en limfàtics pel que també pot ser el primer signe d'aparició la presència d'adenopaties cervicals.

En la regió glòtica la clínica més habitual és la disfonia per l'afectació de les cordes vocals, essent una manifestació primerenca en el temps donat que el creixement de la tumoració afecta la ona mucosa i per tant la generació de la veu. Això facilita el diagnòstic precoç dels tumors d'aquesta localització. S'hauria d'explorar la laringe de qualsevol persona amb una disfonia de més de 2-3 setmanes d'evolució. Altres símptomes que apareixeran seran en funció de la seva progressió cap a la supraglotis interferint en la deglució, la ocupació de l'espai glòtic o subglòtic donant dispnea.

En el cas de la subglotis és també un lloc on el tumor pot créixer de forma silent i en general la simptomatologia estarà lligada a l'afectació de la glotis donant disfonia o per l'ocupació de la llum laríngia donant dispnea.<sup>(36)</sup>

### 3.1.4.2. Fisiopatologia, formació, progressió i origen de la cèl·lula

L'aparició de tumors laríngis en general és per una hiperplàsia de les cèl·lules escamoses de la mucosa laríngia que deriva en una displàsia de les mateixes, passant de lleu a moderada i després a greu, convertint-se finalment en un carcinoma de laringe.<sup>(4)(37)</sup>

Molts cops no tenim l'antecedent d'una lesió leucoplàsica en els tumors diagnosticats de neoformació de laringe, pel que es pot sospitar que es puguin fer canvis directes de les cèl·lules endotelials a cèl·lules mare oncològiques per l'acció de factors externs que alteren el seu creixement. Dins d'aquesta trajectòria histològica que porta a l'aparició del carcinoma de laringe en general trobem mutacions oncogèniques que impulsen a la inactivació de gens supressors de tumors com CDKN2A/p16 i TP53 (que codifiquen p16INK4A i p53) en etapes primerenques i PTEN (que codifica homòleg de fosfatasa i tensina) en etapes posteriors.<sup>(38)</sup>

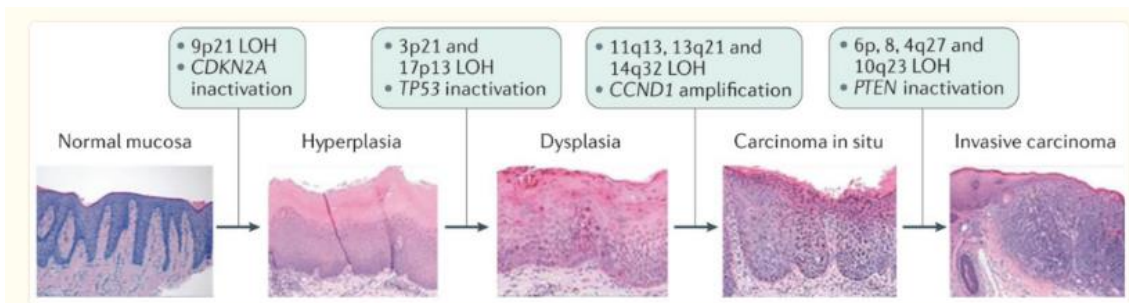


Figura 9. Armstrong WB, Vokes DE, Verma SP. Malignant tumors of the larynx. In: Flint PW, Haughey BH, Lund V, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, et al., editors. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. pp. 1601–33.

Altres biomarcadors que ajuden a entendre aquest procés de degeneració cel·lular són aquells que impliquen regulació del cicle cel·lular com el Ki 67, Cyclin D1, el p27, PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) o proteïnes reguladores de l'apoptosi com el Bcl-2 o factors de creixement cel·lular com l' Epidermal growth factor receptor (EGFR).<sup>(37)</sup>

### 3.1.5. Lesions premalignes. Leucoplàsies

Dins de les lesions laríngies el que anomenem leucoplàsies són taques blanques que amaguen a sota canvis de la mucosa que poden anar des de la hiperqueratosis (epiteli que fa formacions de queratina sense atípia) a la displàsia o bé amagar un carcinoma in situ. Les leucoplàsies apareixen per alteracions en el creixement de l'epiteli laríngi (epiteli escamós pseudoestratificat), per una manca de maduració i una alteració en l'estratificació. Poden malignitzar i les anomenarem displàsies.<sup>(39)(40)</sup>



En funció de la proporció d'epiteli que afecta podem anomenar:

- Displàsia lleu si l'alteració afecta la membrana basal i el terç inferior de l'epiteli
- Displàsia moderada si afecta els dos terços inferiors de l'epiteli i
- Displàsia severa o Carcinoma in situ si afecta la totalitat de l'epiteli sense envair la membrana basal

En els seguiments fets entre 6 mesos i 5 anys després del diagnòstic de leucoplàsia es va diagnosticar un càncer de laringe en el 7.6% dels pacients. Els dos factors que ho fan més probable són el sexe masculí i l'edat avançada. En general dins dels primers 5 anys d'aparició d'una leucoplàsia, un 26.1% del homes va ser diagnosticat de càncer de laringe i un 6.3% de les dones (diferència significativa entres sexe). Aquest diagnòstic tal i com hem dit és més probable quan més gran és el pacient, amb un risc relatiu del 4,90 i 2,55 pels major de 65 anys en front als que estaven entre els 50 i els 65 anys.<sup>(41)</sup>

En general quan diagnosticuem les leucoplàsies trobem les següents incidències: hiperplàsia amb/sense leucoqueratosi (42,9%), displàsia lleu (22,2%), displàsia moderada (7,9%), displàsia severa (14,3%) i càncer invasiu (12,7%).<sup>(43)</sup>

Per tant, davant d'aquestes lesions cal fer un control clínic del pacient, un diagnòstic histopatològic i el tractament mitjançant excisió o ablació i el control dels factors predisponents com el tabac i l'alcohol.<sup>(39)</sup>

### 3.1.6. Tipus anatomopatològic i diagnòstic diferencial

#### Classificació anatomopatològica dels tumors de laringe

En més del 95% del casos els tumors de laringe són Carcinomes escamosos

- **El carcinoma de cèl·lules escamoses de la laringe (CCE)**

Té el seu origen en l'epiteli estratificat no queratinitzat de la laringe. Té com a característiques histològiques la queratinització (sense formar perles de queratina) i la formació de ponts intercel·lulars. La seva malignitat es manifesta pel trencament de la membrana basal, creixent cap avall en forma d'illes de tumor i cordes de tumor en el teixit subepidèrmic.

Es divideix en molt diferenciat, moderadament diferenciat i poc diferenciat en funció del pleomorfisme cel·lular i l'activitat mitòtica i la desestructuració de l'epiteli.

El més diferenciat recorda un epitel·li normal mentre que el moderadament diferenciat té més estroma extracel·lular més mitosis i disminueix la queratinització. En el pobrement diferenciat predominen les cèl·lules basals amb molta mitosi i desestructuració de l'arquitectura de l'epitel·li.

Quan més poc diferenciat és més agressiu es comporta i més capacitat invasiva té.

- **Carcinoma verrucós de laringe o tumor de Ackerman**

És molt menys freqüent. De característiques histològiques molt semblants a l'escamós, però molt més exofític. La clínica sol ser per ocupació laríngia del tumor. Localment és més agressiu i destructor però no fa disseminació limfàtica el que fa que tingui millor pronòstic. El tractament és quirúrgic.

- **Carcinoma escamós Baseloide**

Domina en la seva histologia el component baseloide. Sembla que aquesta varietat histològica té més relació, a més del tabac i l'alcohol, amb el virus del Papil·loma Humà. És més agressiu que el CCE donat que tendeix més a la disseminació limfàtica (70% dels casos) i metastàtica

- **Carcinoma escamós Papil·lar (SCCC)**

Rep el nom pel seu tipus de creixement en forma de papil·les amb presència d'eixos fibrovasculars i poca tendència a la invasió del teixit i a la disseminació metastàtica pel que té millor pronòstic.

- **Carcinoma espinocelular**

Carcinoma escatós de cèl·lules del fus, és una variant del carcinoma escamós (SCC) caracteritzat per predominar el creixement de cèl·lules amb fus o de forma pleomòrfic. Creix en formes polipoides envoltant la laringe. Es dona en edats avançades, es sol diagnosticar en estadis inicials i té un pronòstic semblant al del carcinoma escamós.

- **Adenocarcinoma de laringe**

És una variant molt infreqüent, associada també a tabac i alcohol i no té relació amb el VPH. Les característiques histològiques són molt diferents que els anteriors amb la creació d'estructures tubuloglandulars que envaeixen la part profunda del teixit, encara que en la part superficial s'aprecien regions de queratinització, fins i tot de perles de queratina. Té una alta capacitat de disseminació tant ganglionar (75% dels casos) com metastàtica (25%).<sup>(4)</sup>

- **Carcinoma mucoepidermoide**

Té unes característiques histològiques molt semblants a l'anterior però predominen les característiques glandulars i no es troba diferenciació queratínica.

### 3.1.7. TNM i Estadiatge

El TNM i estadiatge segueix la classificació realitzada per l'American Joint Committee on Cancer 8ª edició (AJCC) i la International Union Against Cancer (UICC).

#### **TNM**

##### **T (afectació del tumor)**

Tx Dades insuficients per avaluar un tumor primari

Tis Carcinoma in situ

#### **SUPRAGLOTIS**

T1	Tumor limitat a una sublocalització de la supraglotis amb mobilitat normal de les cordes.
T2	Tumor que envaeix la mucosa de més d'una sublocalització de la supraglotis o la glotis, o de regions de fora de la supraglotis (base lingual, val·lècula, paret medial del si piriforme) sense fixació de la laringe.
T3	Tumor limitat a la laringe amb fixació de les cordes vocals i/o invasió de qualsevol dels següents: àrea postcricoidea, teixits preepiglòtics, espai paraglòtic i/o amb petites erosions de la cara interna del cartílag tiroïdal.
T4a	El tumor envaeix el cartílag tiroïdal i/o envaeix més enllà de la laringe (per exemple tràquea, teixits tous del coll, músculs extrínsecs de la llengua o laringe, tiroïdes o esòfag).
T4b	El tumor envaeix l'espai prevertebral, les estructures mediastíniques o inclou l'artèria caròtida.

### GLOTIS

T1	Tumor limitat a les cordes amb mobilitat normal.
T1 a	Afecta una sola corda.
T1 b	Afecta ambdues cordes vocals.
T2	Tumor que s'estén a la supraglotis i/o subglotis i/o la mobilitat de la corda està afectada.
T3	Tumor limitat a la laringe amb fixació de les cordes vocals i/o envaeix l'espai paraglòtic i/o amb erosió de la cara interna del cartílag tiroïdal.
T4a	El tumor envaeix el cartílag tiroïdal o envaeix els teixits del voltant de la laringe (músculs extrínsecs de la laringe o la llengua, tràquea o esòfag).
T4b	El tumor envaeix l'espai prevertebral, estructures mediastínicas o envolta l'artèria caròtida.

### SUBGLOTIS

T1	Tumor limitat a la subglotis.
T2	Tumor que s'estén a les cordes vocals amb mobilitat normal o disminuïda.
T3	Tumor limitat a la laringe amb fixació de la corda.
T4a	El tumor envaeix el cartílag cricoide o tiroide i/o envaeix els teixits del voltant de la laringe (músculs extrínsecs de la laringe o la llengua, tràquea o esòfag).
T4b	El tumor envaeix l'espai prevertebral, estructures mediastínicas o inclou l'artèria caròtida.

### **N (Afectació ganglionar)**

Nx	Els ganglis limfàtics no es poden avaluar.
N0	No es demostren metàstasis ganglionars regionals.
N1	Metàstasi en un únic gangli homolateral de diàmetre màxim menor o igual a 3 cm.
N2	Gangli únic homolateral 3-6 cm.
(a)	
(b)	Ganglis múltiples homolaterals entre 0- 6cm.

(c)	Ganglis bilaterals o contralaterals entre 0 i 6 cm.
N3	Qualsevol adenopatia > 6 cm.

### Metàstasis (extensió de la malaltia fora de la regió de cap i coll)

Mx	No es poden avaluar les metàstasis a distància.
M0	No s'aprecien metàstasis a distància.
M1	Metàstasi a distància.

### Estadiatge

L'estadiatge agrupa diferents TNM en funció de l'agressivitat de la malaltia i supervivència del pacient.

Estadi 0	Tis	N0	M0
Estadi I	T1	N0	M0
Estadi II	T2	N0	M0
Estadi III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Estadi IV	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
		N2	
Estadi IVa	T4b Qualsevol T	Qualsevol N N3	M0
Estadi IVb	Qualsevol T	Qualsevol N	M1

Desafortunadament, el càncer de laringe és una de les poques malalties oncològiques en que la taxa de supervivència als 5 anys ha disminuït en els últims 40 anys, del 66% al 63%, tot i que la incidència global està disminuint. Això té una relació en el canvi de paradigma de tractament que ha prioritzat la conservació de la funció laríngia mitjançant la pràctica de tècniques de cirurgia parcial endooral i tècniques de conservació de l'òrgan amb quimio i radioteràpia. <sup>(25)</sup> <sup>(26)</sup>

(13)

Un altre factor que intervé en el pronòstic i supervivència del càncer de laringe és el diagnòstic precoç de la malaltia. El diagnòstic en estadis inicials de la malaltia té com a conseqüència una més alta supervivència. D'aquí la importància de detectar les lesions laríngies premalignes i malignes en el estadi més precoç possible, determinar el seu grau i donar un tractament adient al procés que pateix el pacient.<sup>(33)</sup> El millor sistema d'exploració per la detecció de lesions malignes i premalignes ha estat l'exploració amb fibronasolaringoscopia per davant de les proves radiològiques de diagnòstic per la imatge.<sup>(34)</sup>

### 3.1.8. Exploració de la laringe. Proves diagnòstiques

En general el diagnòstic s'ha efectuat per laringoscòpia. A l'inici, va ser mitjançant els mirallets dentals. Va ser en la dècada dels 90 que es van generalitzar les tècniques de laringoscòpia indirecta mitjançant endoscopis de 70-90 graus i fibronasolaringoscops de llum blanca. Malgrat ja aleshores existien feixos de llum polaritzada o manipulada per emetre la llum en feixos monocromàtics que permetien diferents visualitzacions de la laringe, el resultat final de la visualització era deficient i pobre en resolució.

A finals de la primera dècada del segle XXI apareixen les tècniques de videofibrolaringoscòpia amb imatge d'alta definició, i la possibilitat d'emetre en feixos de llum més potents amb la introducció de les llums de xenó i posterior LED. Aquests dos fets han permès, en primer lloc, una millor valoració de la imatge laríngia. També, la divisió de la llum en les diferents ones d'emissions, permetent suprimir color o donar més intensitat a un feix concret, aconseguir que la imatge resultant sigui clara i interpretable. Aquestes tècniques han permès la millor distinció i diagnòstic de lesions neoplàsiques tant en el tracte respiratòri com gastrointestinal o en la via urinària.<sup>(44)</sup>

### 3.2. Què és l'exploració laríngia amb llum d'autofluorescència?

Quan la llum entra en un teixit pateix diferents fenòmens d'absorció i dispersió, donat que a mesura que es propaga a través del teixit van variant les condicions òptiques. La dispersió té lloc on hi ha canvis de refracció.<sup>(44)</sup>

En les cèl·lules els dispersors principals són els orgànuls que van des de >100 nm fins a 6 micròmetres. L'organel·la principal en la dispersió són les mitocòndries per la seva membrana lipídica i pels plects que hi ha en el seu interior. Això genera un contrast gran al seu voltant. Els teixits de suport (fibres d'elastina i col·lagen) també generen gran dispersió i alteracions en la refracció.<sup>(44)</sup>

Els components dels teixits que absorbeixen la llum reben el nom de cromòfors. Els components més visibles que podem visualitzar són la sang i la melanina, dels que el coeficient d'absorció

disminueix en proporció al creixement de la longitud d'ona (fenomen que condiona l'ús dels làser medicoquirúrgics). Les proteïnes i els aminoàcids absorbeixen més les ones de llum ultraviolades i, per altra banda, el cromòfor més important per les longituds d'ona Infraroges és l'aigua.<sup>(44)(45)</sup>

Un cop la llum arriba a les cèl·lules i és absorbida pels diferents components abans esmentats, es converteix en calor, i el calor s'irradia en forma de luminescència (La **luminescència** és la radiació òptica produïda per un sistema físic a causa de la transició d'un estat excitat a un estat fonamental).<sup>(46)</sup>

Les longituds d'ona emeses per un teixit es comporten com una petjada digital essent diferent per cada teixit i, fins i tot, per l'estat del teixit, podent variar si està inflammat o afectat per canvis neoplàsics. El fet que canviï la vascularització, la necrosis o l'increment cel·lular quan hi ha una hiperplàsia, fa que canviïn les propietats de luminescència.

La fluorescència cel·lular, el que en direm l'autofluorescència, es basa en la capacitat de les pròpies mol·lècules del cos (els esmentats fluoròfors) d'emetre llum fluorescent visiblement verda quan són excitats. Per tant la fluorescència que s'origina a partir de cromòfors fluorescents endògens rep el nom d'autofluorescència.<sup>(44)(45)(46)(50)</sup>

La major part de fluoròfors endògens capten les radiacions o bé ultraviolades o bé de llum visible i estan en la matriu estructural del teixits o en les vies metabòliques.<sup>(44)(45)</sup>

Els teixits de la matriu estructural són el col·lagen i la elastina i el de les vies metabòliques són el dinucleòtid d'adenina de nicotinamida (NADH), el dinucleòtid de adenina flavina (FAD) i els lipopigments. La fluorescència del col·lagen elastina permet valorar el teixits epitelics i els teixits connectius, capten la llum d'entre 300 i 400 nm i emeten entre 400 i 600 nm.

En general les proteïnes estructurals com el col·lagen i la elastina, estan dipositades en la submucosa (per aquest fet la submucosa té tres cops més autofluorescència que l'epiteli) però també trobem aquest fenomen induït per la queratina, porfirina i enzims de la via respiratòria com la nicotinamida adenina dinucleòtid (NAD) i la flavina adenina dinucleòtid (FAD) que són dins de la mucosa i es concentren en el citosol i les mitocòndries de les cèl·lules.

Les cèl·lules neoplàsiques tenen canvis en el seu metabolisme, amb disminució dels fluoròfors endògens. A més, l'engrossiment epitelial impedeix que la llum blava excitadora arribi a la submucosa.<sup>(47)</sup>

Tot plegat genera canvis en la fluorescència i en els seus rangs d'emissió, canviant la seva emissió del verd cap al púrpura o magenta i el vermell-violaci, en funció de la pèrdua d'autofluorescència. Per tant, permeten ser investigades per la seva fluorescència en temps real sense la necessitat de posar substàncies exògenes. És el que anomenem fluorescència intrínseca.

L'autofluorescència (AFI) que ens ocupa es compon de dues parts una autofluorescència per excitació de la llum emesa blava (390-470nm) i verda (540-560 nm). Un filtre de barrera es col·loca davant de l'CCD AFI per permetre només el pas de la llum amb una longitud d'ona entre 500-630 nm, tallant així l'excitació de la llum blava. Les imatges detectades seqüencialment d'autofluorescència i reflectància verd estan integrades per un processador d'imatges en una imatge AFI pseudocolors en temps real.

Les àrees neoplàsiques impliquen un engruiximent de la capa mucosa i augment de l'hemoglobina, de manera que aquestes àrees emeten una autofluorescència més feble en comparació amb les àrees no neoplàsiques. Durant l'endoscòpia, utilitzant la manera AFI, les àrees no neoplàsiques semblen ser de color verd, mentre que les àrees neoplàsiques són púrpura o magenta.<sup>(49)(50)(51)(5)</sup>

Les diferències en la emissió de la fluorescència dels teixits neoplàsics i no neoplàsics són detectades per un sensor digital de imatge CCD equipat amb un filtre que talla la llum d'excitació blava. El videoprocessador combina la senyal de reflectància de la mucosa de la llum verda utilitzada per la il·luminació per produir un fals color de la imatge que pot ser púrpura, violeta o verda. Així doncs, una lesió displàsica es veuria de color púrpura o magenta en un fons verd.<sup>(52)</sup>

Un dels problemes que provoca és una disminució en la visualització de la lesió i que lesions isquèmiques i inflamatòries també poden donar, en localitzacions com el colon, imatges violetes (falsos positius) En el colon es va definir el verd per la mucosa normal, el violeta per situacions intermitges i el púrpura per lesions neoplàsiques.<sup>(49)(52)</sup>





Figura 10. Generació d'autofluorescència en l'epiteli de les cordes vocals

Un dels inconvenients d'aquesta tècnica és que la resolució de la imatge pot ser més baixa que la que aconseguim amb llum blanca, podent donar colors ambigus entre lesions inflamatòries, isquèmiques i neoplàsiques que poden donar el típic color violaci, púrpura o magenta.

### 3.2.1. Estudis d'autofluorescència en l'àmbit oncològic i de cap i coll

Policard és considerat el primer autor en reconèixer la presència d'autofluorescència en els teixits en el 1924;<sup>(53)</sup> més endavant, en el 1954 Ronchese va observar la fluorescència vermella en el carcinoma escamós cutani. En el 1960 Ghadially ho va identificar en la producció de porfirina dels microorganismes que envoltaven els tumors ulcerats.<sup>(54)(55)</sup> Hung va observar els canvis d'espectre de la llum en el teixit bronquial cancerós, precancerós i normal in vivo.<sup>(56)</sup> Més tard Harries va ser el primer a utilitzar aquest mètode el 1995 per detectar i localitzar carcinomes de cavitat oral i orofaringe utilitzant un làser monocromàtic d'heli-cadmi amb una longitud d'ona d'excitació de 442 nm.<sup>(57)</sup>

En el 1999 Betz fa un publicació de l'imatge d'autofluorescència en teixits sans i cancerosos de la cavitat oral amb un espectrograma de la imatge en lesions neoplàsiques (en una sèrie de 30 pacients i algun pacient sa) a fi d'avaluar l'autofluorescència del teixit neoplàsic vers el teixit normal. En els estudis espectrogràfics com veiem en el gràfics següents es va observar una pèrdua d'autofluorescència per part del teixit neoplàsic i aquesta pèrdua era diferent en funció de la àrea neoplàsica, essent la cara interna del llavi i el paladar tou els que més mostraven la pèrdua.

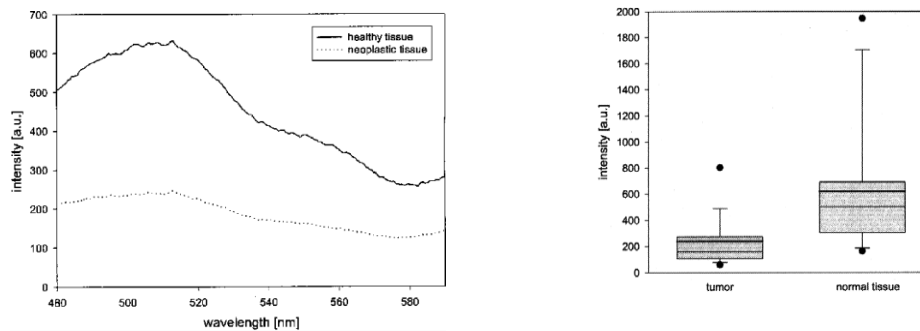


Figura 11 i 14. Kraft, M., Betz, C. S., Leunig, A., & Arens, C. (2010). Value of fluorescence endoscopy for the early diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Head & Neck*, 33(7), 941–948.

El mateix equip de Dr. Kraft publica al 2010 un metaanàlisi amb un total de 14 articles que recullen estudis de l'autofluorescència en el cap i coll i que suposa un total de 1000 pacients amb una sensibilitat per lesions neoplàsiques i preneoplàsiques del 91%, una especificitat del 84% i una precisió del 88% versus 73% de sensibilitat, 79% especificitat i un 77% quan l'endoscòpia es realitza únicament amb llum blanca.<sup>(51)</sup>

Conclou que la mucosa laríngia normal, els pòlips, quistes, nòduls i edema de Reinke presenten una coloració verdosa (sense pèrdua de fluorescència).

Les lesions per cicatrització postcirurgia, la radioteràpia, la hiperplàsia o displàsia lleu mostren un color violaci (pèrdua moderada de l'autofluorescència). Displàsies severes o carcinomes in situ tenen una major pèrdua d'autofluorescència adquirint la lesió un color vermell-violaci.<sup>(51)</sup>

En general es fa difícil en la practica clínica la definició dels colors i en ocasions, si el global de la mucosa laríngia està inflamada, en comptes de color verdós es veu amb un to rosat; malgrat tot però, les lesions neoplàsiques clarament hi destaquen amb el color púrpura, violaci o magenta propi de la lesió sospitosa de neoplàsia.

El mateix grup de treball format pels Drs Arens i Betz firmen un article amb el Dr Fostiropoulos<sup>(47)</sup> on fan un estudi prospectiu, en un total de 150 pacients (el grup més gran publicat) de la llum d'autofluorescència en lesions de laringe on s'avalua la utilitat de la llum d'autofluorescència AFI front la llum blanca de forma individual.

Els resultats mostren de forma significativa una millor sensibilitat de la prova amb la suma de les dues llums front la llum blanca del 98% vs. 88% ( $p=0.016$ ), així com la exactitud 97% vs. 90% ( $p=0.008$ ) i valor predictiu negatiu 97% vs. 86%.

Estudi de 152 pacients de l'estudi prospectiu de K. Fostiropoulos					
	Sensibilitat	Especificitat	Exactitud	Valor predictiu positiu	Valor predictiu negatiu
AFI+ LLB	98%	97%	97%	98%	97%
LLB sola	88%	93%	90%	94%	86%
p	P=0.016	p = 0,220	p = 0,008	p = 0,197	p = 0,021

En l'esmentat estudi, també es correlaciona el grau de pèrdua d'autofluorescència i per tant el color obtingut amb les diferents mostres anatomopatològiques.

Els carcinomes invasius i in situ presenten un color	Violeta vermell
Displàsies severes que de fet són carcinoma in situ	Violeta vermell
Displàsia moderada	Violeta a violeta vermellosa
Displàsia lleu/ laringitis crònica, granuloma papil·loma hemangioma	De verd a violeta
Cicatrius quirúrgiques	Violeta
Mucosa normal, quistes, nòduls, pòlips, edemes de Reinke	Verd

Ni et als en 2016 va fer un estudi prospectiu en 50 pacients on comparava la sensibilitat de la llum blanca, la llum d'autofluorescència i la llum de Narrow Band i en feia comparació de la sensibilitat i l'especificitat. El resultat va donar una alta sensibilitat pels tres tipus de llum.

Estudi estadístic	Llum Blanca	Narrow band	autofluorescència	X2	P value
Sensibilitat	74%	95%	97%	12.6	0.002
Especificitat	67%	85%	48%	8.3	0.016
Exactitud	71%	91%	77%	8.3	0.015

Conclou que el mètode amb més sensibilitat i especificitat és la llum de NBI, però que la llum de autofluorescència té una gran sensibilitat. Des d'aleshores fins ara són pocs els articles que parlen de l'autofluorescència en el càncer de laringe observant-se més publicacions en altres localitzacions anatòmiques com l'arbre respiratori o colon.

La llum d'autofluorescència també s'utilitza en l'actualitat per la valoració de l'anatomia patològica de les reseccions quirúrgiques en tumors de cap i coll, fent la recollida per imatges hiperespectrals per avaluació amb intel·ligència artificial.

### 3.2.2. Classificació de les imatges de autofluorescència

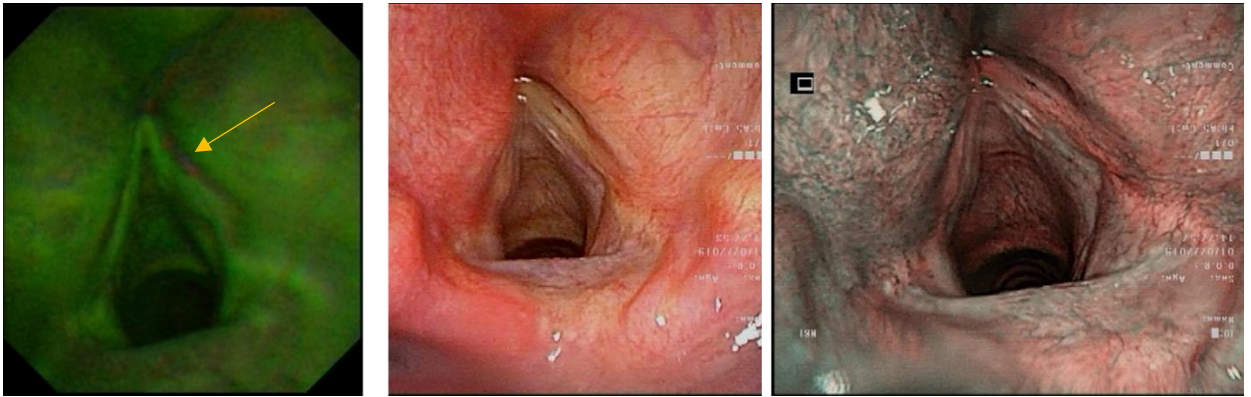
L'autofluorescència natural dels teixits, tal com hem dit, és el color verd. Els canvis a rosat, violaci, magenta o púrpura són per pèrdua de l'autofluorescència per la inflamació o el canvi en els teixits.

En l'apartat anterior, he citat i reproduït la taula dels Drs. Fostiropoulus i Arens en la que descriuen diferents tons de colors en funció de les diferents lesions. En la nostra pràctica clínica ho hem dividit de la següent forma:

- Negativa: Conserva la fluorescència verda del teixit.
- Benigna: Color rosat molt lleu o sense canvis de fluorescència.
- Sospitós de malignitat: Té un to rosat liliaci o vermell lila.
- Malignitat: Té un color lila.

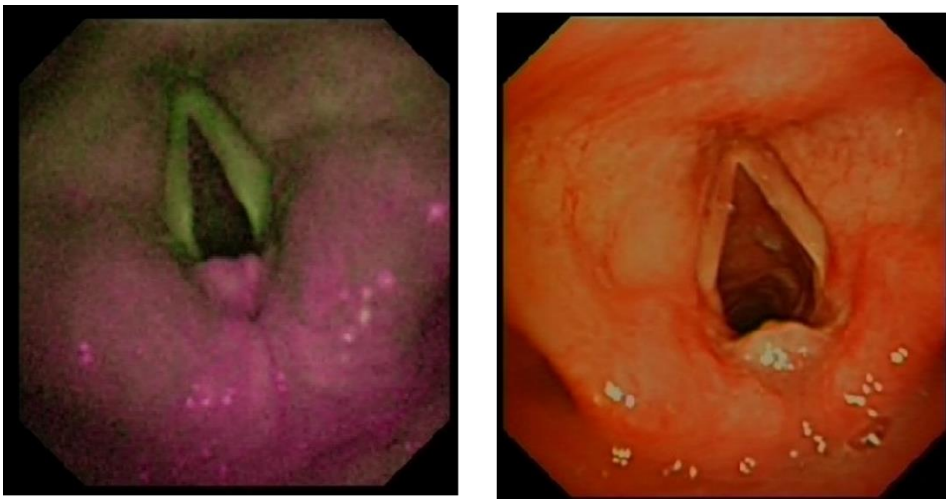
Les exploracions en directe permeten una millor visualització de la laringe i de les lesions del que seriem capaços d'apreciar en una sola foto.

En la primera fotografia, podem observar la imatge de color verd clàssica de l'autofluorescència que agafa les cordes vocals i tot el vestíbul laringi. En aquest cas, hi ha una petita inflamació de la banda dreta per un procés de mala fonació per la presència d'un petit sulcus en el terç anterior de la mateixa corda. Aquesta inflamació de la banda denota un to liliaci senyalat amb la fletxa.



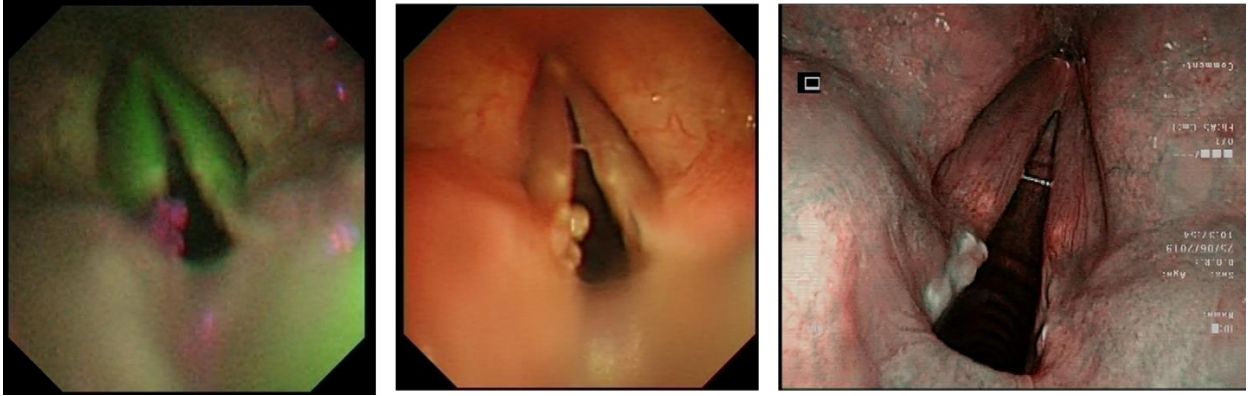
Laringe amb inflamació de la regió de la banda dreta.

En la següent imatge el que veiem és una inflamació de tota la laringe per un reflux greu. En aquest cas, la pèrdua de fluorescència és generalitzada a tota la laringe a excepció de les cordes vocals i és més difícil poder valorar canvis puntuals en una sublocalització determinada. El pacient no tenia més lesió que el propi RFGE que li provocava una hipertrofia de la comissura posterior.



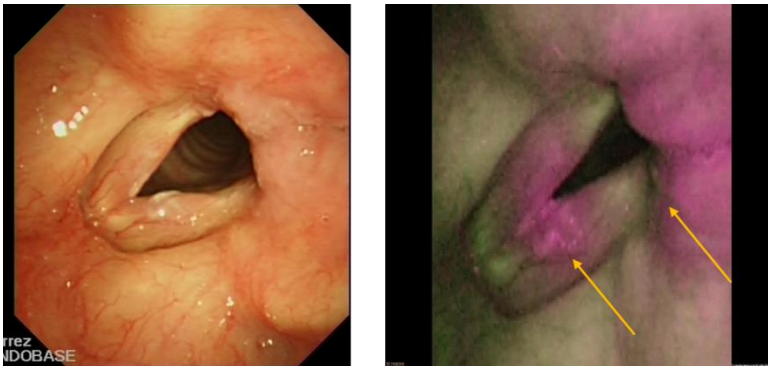
Cordes vocals i vestíbul normal però té un RFGE greu que fa que la comissura posterior i els aritenoides estiguin inflamats perdent autofluorescència.

En la següent imatge trobem un granuloma del terç inferior de la corda vocal esquerra. El fet que perdi autofluorescència pot ser per la inflamació o bé per canvis tumorals detectats pel seu color violeta.



Granuloma del terç inferior de la corda vocal esquerra.

En les següents imatges veiem dos punts de pèrdua d'autofluorescència. El color és més rosat que el violeta que s'observava en el cas anterior. Aquest cas era una micosis laringea que al resoldre's va millorar l'aspecte global de la laringe. A posteriori veiem un color diferent que el violeta que veurem en els carcinomes, però és difícil un diagnòstic basat en el color.



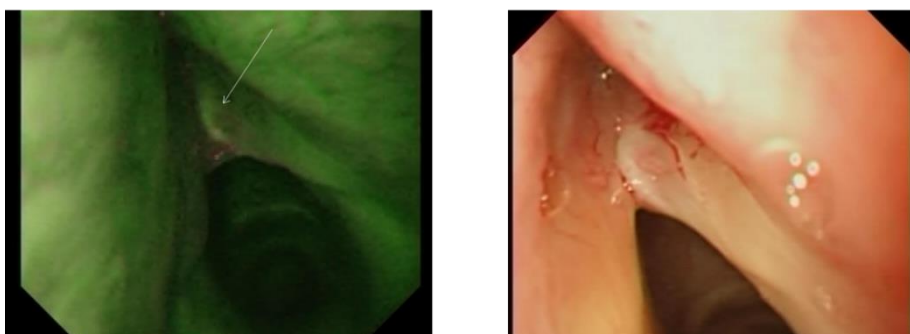
Micosis laríngia

En aquesta imatge, observem la presència d'una lesió en la corda vocal dreta amb llum blanca que a l'aplicar la llum AFI ho referma, però amb poca pèrdua d'autofluorescència. Ho catalogaríem de lesió sospitosa de malignitat i l'estudi per biòpsia ens va mostrar que era una displàsia moderada.



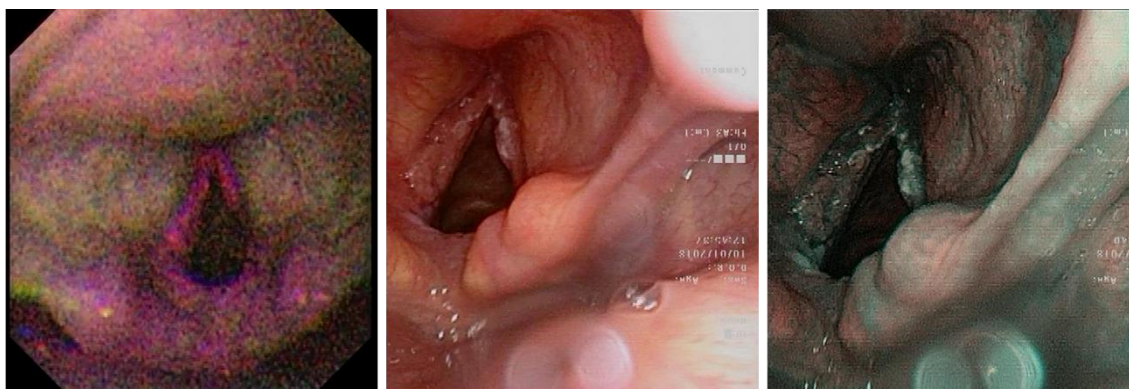
Displàsia moderada

Imatge d'un carcinoma incipient de la corda vocal dreta que al moment de fer la fibrobronoscòpia el color lila ens orienta d'on hem de fer la biòpsia.



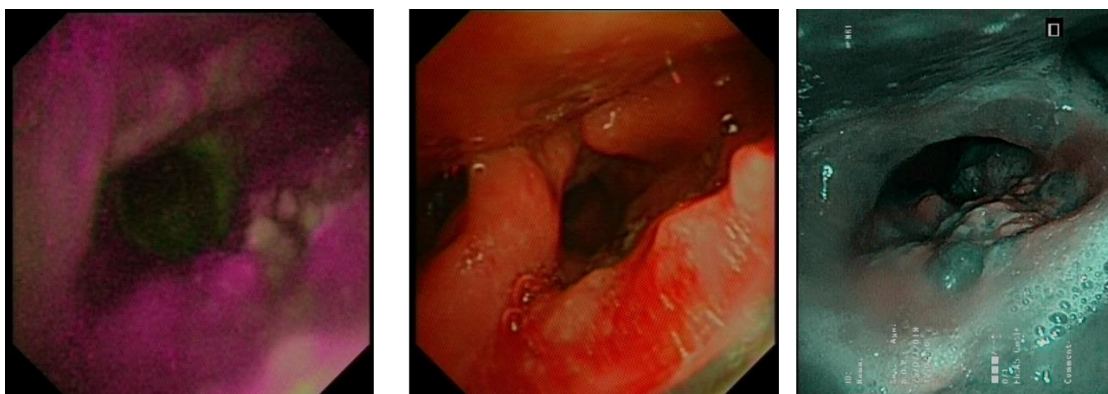
Carcinoma T1a

Pacient amb un carcinoma T1b que afecta la totalitat de la corda vocal esquerra i els dos terços anteriors de la corda vocal dreta. Destaca el color lila que delimita la extensió de la malaltia i que orienta de forma clara on fer les biòpsies.



Carcinoma T1b

Es tracta d'un carcinoma T2 de supraglòtis en el que observem un to lila principalment en l'epiglòtis. La imatge de banda i glòtis no té canvis en la fluorescència, el que fa pensar que no està afectat.

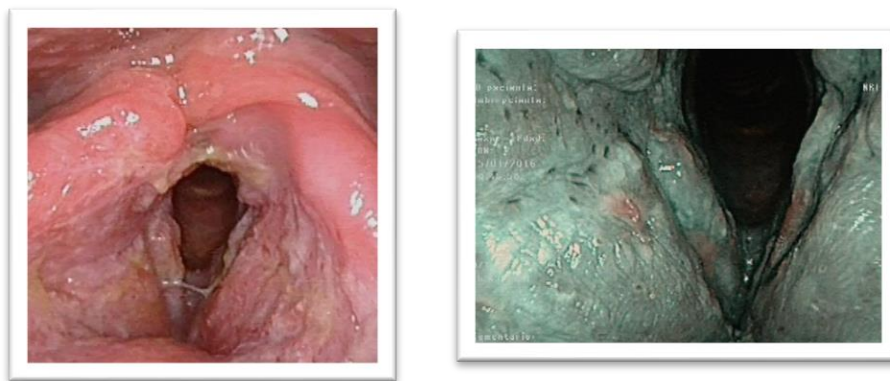


Carcinoma de supraglòtis T2

### 3.3. Narrow Band Imagin NBI?

La seva traducció seria 'imatge de banda estreta'. Rep aquest nom perquè el que fa és retallar una llum blanca de xenó de banda ampla en dos feixos d'il·luminació de 415nm i 540nm (la llum té més penetració en el teixit en tant sigui més llarga la seva ona d'emissió; els feixos corresponen als colors del blau al verd. Estan dissenyats per captar la mucosa i la submucosa. La llum blava (415nm) es relaciona amb el pic d'absorció de l'hemoglobina el que fa que els vasos ressalten sobre la mucosa i permeti valorar la seva morfologia.<sup>(52)(58)</sup>

La franja de 415 nm blava capta la capil·laritat superficial i la de 540nm de color verd els vasos subepiteliais. A més eliminem el vermell, amb la qual cosa els contingut dels vasos sanguinis plens d'hemoglobina i de color vermell es veuran en color negre.



Les imatges de NBI es classifiquen en 7 subtipus de vascularització que s'associen en funció de la seva arquitectura des de la normalitat, a lesions premalignes i a lesions malignes basant-se en l'article publicat en el 2011 per Ni et al<sup>(52)</sup> i adoptat com a base de descripció de les lesions NBI per la comunitat internacional i que nosaltres adoptarem pel nostre estudi.

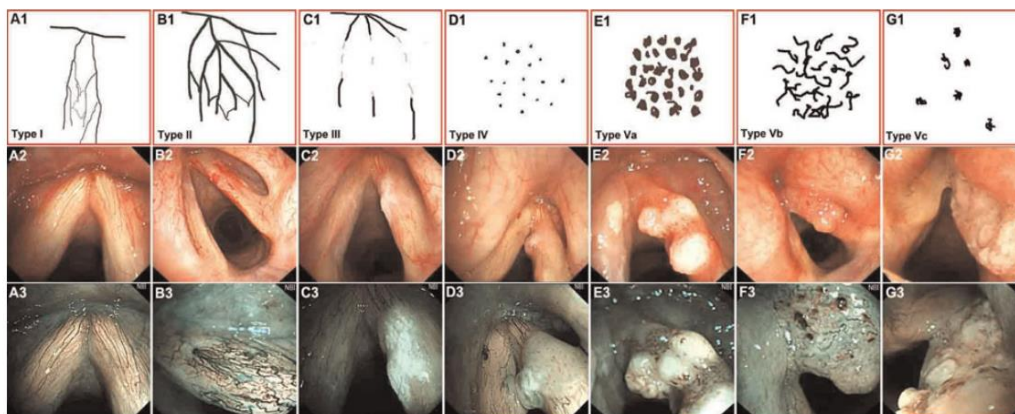


Figura 12. Ni XG, He S, Xu ZG, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol.* 2011;125(3):288–296



Divideix les imatges de la vascularització laríngia en 7 subtipus:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipus I (A1, A2 i A3): Els vasos són prims, oblics i arborescents. Estan interconnectats i els bucles capil·lars papil·lars intraepitelials són gairebé invisibles.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipus II (B1, B2 i B3): El diàmetre dels vasos oblics i arborescents s'engrandeix, i a nivell papil·lar intraepitelial, els bucles capil·lars són gairebé invisibles.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipus III (C1, C2 i C3): Els bucles capil·lars papil·lars intraepitelials estan enfosquits per la mucosa blanca.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipus IV (D1, D2 i D3): Els bucles capil·lars papil·lars intraepitelials es poden reconèixer com a petits punts.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipus Va (E1, E2 i E3): Els bucles capil·lars papil·lars intraepitelials apareixen com a sòlids o buits, amb un patró marronós i tacat i de diverses formes.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipus Vb (F1, F2 i F3): Els bucles capil·lars papil·lars intraepitelials apareixen com a formes irregulars, tortuoses i semblants a una línia.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipus Vc (G1, G2 i G3): els bucles capil·lars papil·lars intraepitelials apareixen com taques marronoses o formes tortuoses, semblants a una línia, amb distribució irregular, escampades per la superfície del tumor.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerem <b>normalitat</b> les dues primeres categories, els tipus I i II.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerem <b>lesions sospitoses o premalignes</b> els tipus III i IV.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerem com <b>lesions malignes</b> el tipus V amb les seves variants.<sup>(59)</sup></li> </ul>

També s'han proposat altres classificacions pels diferents tipus de lesions per NBI.<sup>(60)</sup>

En elles valoren els canvis de la vascularització en el sentit longitudinal dels vasos on s'observa un increment en el nombre de vasos i les anastomosis entre ells el que també comporta dilatació dels vasos, canvis sobtats de direcció o tortuositats i també canvis en el sentit perpendicular dels vasos creant bucles en sentit perpendicular. Adjunto la taula de canvis en ambdós sentits, longitudinal i perpendicular, i il·lustracions.

### **Canvis Vasculars Longitudinals**

Ectasia → Dilated vessels

Meander → Meandering, tortuous vessels

Varicose → Advanced meandering and dilated vessels

Convolute → Organized coil/tangle of vessels

Number of vessels → Increased vessels number

Branches of vessels → Increased branches of vessels

Change of direction → Abrupt change of vessels direction

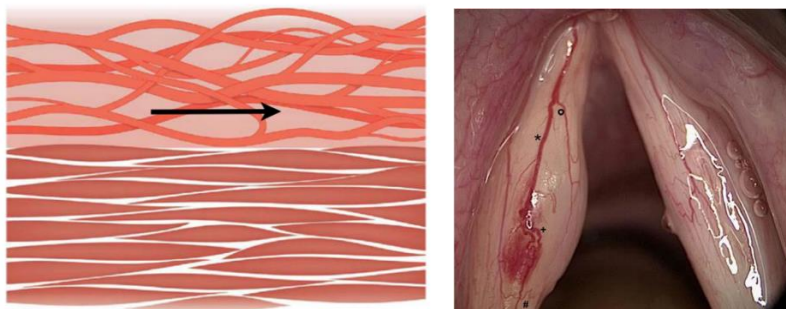
### **Canvis vasculars perpendiculars**

Enlarged vessel loops → Abnormal IPCLs with wide-angled turning points

Dot-like vessel loops → Abnormal IPCLs with narrow-angled turning points

Worm-like vessels → Abnormal vessels with spiral morphology and bizarre course

Al ser un treball retrospectiu no tenim definició en les imatges que es van gravar per poder establir de forma clara aquests canvis. A més, en general necessiten exploracions amb laringoscòpia rígida on nosaltres no tenim càmeres d'alta definició.



*Figura 13. Arens, Christoph; Piazza, Cesare; Andrea, Mario (2016). Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*

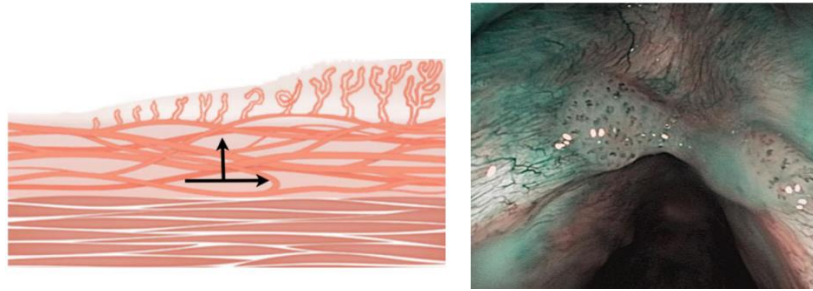


Figura 14. Arens, Christoph; Piazza, Cesare; Andrea, Mario (2016). Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*

La classificació de Ni et al és especialment útil pels carcinomes escamosos de cap i coll i lesions premalignes. Malgrat el carcinoma escamós és el més predominat, altres tumors també poden aparèixer en el cap i coll. Tumors com limfomes o tumors neuroendocrins, en general, no presentaran alteracions de la vascularització. Cal tenir present però, que l'alteració de la vascularització pot ser simulada per infeccions de la regió com poden ser infeccions fúngiques o tuberculoses o sifilítiques.<sup>(61)</sup>

Piazza et al al 2010<sup>(62)</sup> en un estudi sobre 279 pacients referien una sensibilitat amb la llum de Narrow Band del 61%, però en els anys posteriors, amb la introducció de l'alta definició en els aparells de fibronasolaringoscòpia, la millor visualització de la laringe va fer que els resultats de la sensibilitat i especificitat es situessin en valors entre 80-95% com es pot valorar en els últims treballs.<sup>(63)</sup>

En l'actualitat exploració amb la llum de NBI està àmpliament acceptada com mètode diagnòstic de precisió per les lesions de cap i coll, tant de la regió laríngia i de la hipofaringe com de la orofaringe i de la cavitat oral.<sup>(64)(59)</sup> Els estudis efectuats amb la llum de NBI donen una gran sensibilitat i especificitat per la detecció de les lesions malignes en la laringe, amb sensibilitats que van del 90% (85-95) i amb especificitats del 78% (69-87), amb valors predictius positius del 71% i predictius negatius del 78% en la laringe i també en la hipofaringe amb sensibilitat 95% (88-102) i especificitat del 86% (60-112) i amb valors predictius positius i negatius del 97% i 75% respectivament.<sup>(59)</sup>

Ni et als en 2016 va fer un estudi prospectiu en 50 pacients, com ja hem comentat darrerament, que la compara amb llum blanca i llum AFI on es conclou el NBI com a millor tècnica complementària de la llum blanca per la detecció del càncer de laringe.

La seva fiabilitat ha portat a promoure l'exploració fibroendoscòpica amb llum blanca i de Narrow Band per la detecció de tumors cervicals d'origen desconegut.<sup>(65)</sup> En estudi realitzat sobre una mostra de 35 pacients, on es va diagnosticar per paaf citologia un tumor d'origen desconegut cervical, l'exploració posterior en el consultori va detectar un 35% dels tumors d'origen desconegut gràcies al NBI (en l'estudi deixa clar que les lesions no eren observables amb llum blanca ni amb Tc o RNM). La major part d'ells eren a l'amígdala, i únicament en un cas, la panendoscòpia quirúrgica amb biòpsies a cegues va descobrir un primari que no s'havia vist amb el NBI. La sensibilitat, l'especificitat, els valors predictius positius, negatius i la precisió del NBI van ser del 91%, 95%, 91%, 95% i 90%, respectivament.

S'ha valorat la possibilitat de realitzar la tècnica del NBI per la redefinició de l'estadiatge dels tumors quan s'aplica aquest tipus de llum en la laringoscòpia rígida.<sup>(66)</sup>

L'inconvenient és la dificultat de la tècnica, pel que cal un procés d'aprenentatge per a la valoració de les lesions.<sup>(61)</sup>

### 3.4. Diagnòstic anatomopatològic de les lesions

#### 3.4.1. La biòpsia o citologia de la lesió mitjançant fibronasolaringoscòpia o fibrobroncoscòpia

Es realitza amb anestèsia local mitjançant l'administració de tetracaïna nasal, xilocaïna a la cavitat oral i la irrigació amb lidocaïna i sèrum de les cordes vocals i tràquea.

Té l'avantatge que es pot fer en el mateix consultori.<sup>(59)</sup> El fet de poder tenir un diagnòstic anatomopatològic no preoperatori abans del possible acte quirúrgic, permet una millor planificació del procés.

Presenta l'inconvenient de que les mostres poden ser més difícils d'obtenir i ser menys representatives al no poder-se observar la infiltració dels teixits, i per tant, no estar obtingudes del punt més òptim de la lesió.

#### 3.4.2. Microlaringoscòpia o laringoscòpia rígida en suspensió

El mètode per excel·lència pel diagnòstic del càncer de laringe és la microcirurgia endolaríngia.

Es practica sota anestèsia general amb la col·locació d'un tub rígid que permet, en primer lloc, l'exploració de la hipofaringe i l'exposició de la laringe. Un cop exposada la laringe, o hipofaringe

si és el cas, s'explora mitjançant microscopi òptic i/o endoscopi rígid la laringe. La incorporació dels endoscopis a l'exploració ha permès també l'aplicació de la llum d'autofluorescència, el Narrow Band o bé l'exploració laríngia per endoscopi de contacte.<sup>(66)</sup> Els treballs que han comparat l'exploració feta amb la llum de Narrow Band per endoscòpia vs. l'exploració feta a quiròfan, en general mostren que no hi ha canvis en la classificació TNM, però sí que l'exploració amb NBI tendeix a incrementar la dimensió de la lesió en un 12%.<sup>(66)</sup>

En el mateix acte s'aconsegueix mostres anatomopatològiques de les lesions i en funció de la disponibilitat es realitza l'exèresi de les lesions en el mateix acte quirúrgic.

## 4. Justificació Científica

L'estudi neix de la pràctica clínica i la necessitat d'optimitzar els recursos i de la col·laboració entre serveis. En arribar al 2006 a l'Hospital de Mataró i tenir el nombre de quiròfans ajustats, vàrem parlar amb el servei de pneumologia dirigit en aquell moment pel Dr. Bardagí per poder realitzar les biòpsies de les sospites de neoformacions amb el fibrobroncoscop. Més endavant i amb el recanvi del seu aparell, es va poder optar per un model que tenia la llum d'autofluorescència que estava indicada per visualitzar millor els tumors de l'arbre bronquial. Al principi, i posteriorment quan la Dra. Ortega va començar a dirigir el servei de pneumologia, les biòpsies les fèiem els dimecres al matí per tal de poder baixar amb ells i indicar quines eren les regions anatòmiques més sospitoses de malaltia. Ràpidament vam veure que la llum d'autofluorescència ens les indicava, als companys de pneumologia els ajudava a saber on havien de fer les biòpsies i per tant, en molt casos ja no era necessària la nostra presència, fins el punt que actualment ho fan de forma autònoma. De manera empírica, en les lesions dubtoses, tots nosaltres sabíem que havíem d'estar al damunt i arribar a un bon diagnòstic anatomopatològic quan el resultat de l'autofluorescència era positiva.

El que busca el nostre estudi és la validació de la nostra pràctica clínica. Aquest estudi es vol centrar en la sensibilitat i l'especificitat de l'AFI en el diagnòstic de les lesions malignes i premalignes a la laringe, la seva facilitat per identificar-les i poder realitzar en el mateix procediment un estudi anatomopatològic.

L'AFI és completament diferent dels procediments convencionals (estroboscòpia, NBI, i laringoscòpia amb llum blanca), ja que aquests avaluen lesions basades en trets morfològics, mentre que l'AFI mostra canvis de color que no requereixen de gran experiència per la identificació dels teixits sospitosos de neoplàsia. Malgrat no sigui el procediment més específic sí que és un indicador fàcil d'on hi ha la malaltia i per tant quan s'estengui l'ús de la fibronasolaringoscopia a altres professionals, facilitarà la identificació de lesions.

Els sistemes d'identificació de lesions basats en trets morfològics requereixen que el metge explorador tingui un alt grau d'habilitat i experiència, cosa que pot comportar una absència de diagnòstic i una baixa consistència entre observadors. Busquem una prova que faciliti la identificació de lesions suggestives de neoplàsia i que permeti fer la identificació i el diagnòstic per citologia i biòpsia sense necessitat d'entrar a quiròfan a fer una microcirurgia endolaríngia.

## 4.1. Utilitat pràctica dels resultats en relació amb la salut

### 4.1.1. Diagnòstic del càncer de laringe

El diagnòstic del carcinoma de laringe es realitza, en primer lloc, per la seva identificació visual amb laringoscòpia rígida o flexible amb llum blanca. Un cop identificades lesions exofítiques suggestives de malignitat es realitzen biòpsies sota anestèsia general.

L'estudi es basa en realitzar primer la detecció de la lesió suggestiva de malignitat per fibrolaringoscòpia i, en els casos que es pot, també mitjançant la utilització de llum NBI.

Un cop detectat, es realitza una videofibrolaringoscòpia diagnòstica (amb el fibrobroncoscop que disposa l'hospital Olympus BF –F260 amb plataforma Visera) fent una visualització amb llum blanca normal i posteriorment amb AFI (autofluorescència induïda amb llum blava d'ona curta que intensifica pigments que s'observen de forma més intensa en les cèl·lules d'origen oncològic), seguit de citologia i biòpsies en el mateix acte diagnòstic, la qual cosa permet un diagnòstic més ràpid d'aquests procediments i sense sotmetre al pacient a anestèsia general. Posteriorment en funció del resultat histològic o evolució clínica es decideix tractament amb cirurgia radical o, si s'escau, amb radioteràpia.

La validació de la prova de videolaringoscòpia amb fibrobroncoscop amb llum AFI, realitzada per especialistes no ORL (en el nostre cas pels companys de pneumologia), facilita el diagnòstic i el cribratge de pacients amb lesions sospitoses de malaltia oncològica o lesions preneoplàsiques.

El fet de poder obtenir mostres a través del canal del fibrobroncoscop permet estalviar procediments quirúrgics per tal d'arribar al diagnòstic anatomopatològic de la lesió i és especialment important en els casos on les lesions són petites i per tant no podem realitzar altres procediments diagnòstics com la citologia d'adenopaties regionals.

Per tant tenim tres guanys:

- Hi ha un estalvi pel pacient en no sotmetre'l a procediments anestèsics i quirúrgics més agressius.
- També comporta un estalvi de recursos sanitaris pel fet de no haver d'entrar a quiròfan.
- Permet accelerar el diagnòstic de la malaltia.

La validació d'aquesta prova, permetria utilitzar-la com mètode de suport pels propis especialistes ORL i també quan la practiquen altres companys especialistes. També permet que la puguin realitzar metges de família o bé altres professionals sanitaris com logopedes.

És interessant també valorar la sensibilitat de la biòpsia i la citologia realitzada en aquestes condicions. En especial de la citologia tècnica, que encara que és utilitzada, no hi ha publicacions que refereixin quina sensibilitat té realitzada en aquest àmbit.



## 5. Hipòtesis de treball

La realització de videofibrolaringoscòpia amb fibrobroncoscop amb llum d'autofluorescència seguida de citologia o biòpsia és una tècnica vàlida pel diagnòstic del carcinoma de laringe i amb una sensibilitat i especificitat superior a la llum blanca i el TAC i, com a mínim, tant bona com la del NBI. Com més avançada es troba la malaltia més sensible i específica és la prova d'autofluorescència.

## 6. Objectius

### 6.1. Objectiu general

- Validar la tècnica de videolaringoscòpia amb fibrobroncoscop amb llum d'autofluorescència (AFI) realitzada per altres especialistes no ORL en el diagnòstic del càncer de laringe en relació als resultats de la biòpsia i evolució clínica (considerats el gold standard) en les persones amb sospita clínica de càncer de laringe.

### 6.2. Objectius específics

- Determinar la sensibilitat i l'especificitat de la prova de la videofibrolaringoscòpia amb autofluorescència i citologia i biòpsia en el diagnòstic de càncer de laringe en els pacients amb sospita clínica.
- Determinar el valor predictiu positiu i negatiu de la prova de la videofibrolaringoscòpia amb autofluorescència i citologia i biòpsia en el diagnòstic de càncer de laringe en els pacients amb sospita clínica.

### 6.3. Objectius secundaris

- Comparar la sensibilitat i especificitat de les imatges d'autofluorescència respecte als casos que se'ls ha efectuat NBI per la detecció d'imatges malignes i premalignes.
- Comparar la sensibilitat de les imatges d'autofluorescència respecte a tècniques de diagnòstic per la imatge (TAC).
- Valoració de la sensibilitat i especificitat de la biòpsia i la citologia realitzades durant la tècnica de fibronasolaringoscòpia amb llum AFI.
- Avaluar la supervivència (global i lliure de malaltia) dels pacients diagnosticats en el nostre àmbit.
- Avaluar els principals factors associats a càncer de laringe en els pacients derivats a la consulta d'ORL per sospita clínica.

## 7. MATERIAL I MÈTODES

### 7.1. Metodologia

#### 7.1.1. Disseny de l'estudi

Estudi observacional del seguiment durant tres anys per sospita clínica de carcinoma de laringe amb recollida retrospectiva de dades a partir de la història clínica.

#### 7.1.2. Població d'estudi

Pacients derivats al Servei d'ORL del Consorci Sanitari del Maresme amb sospita clínica de possible carcinoma de laringe.

#### 7.1.3. Mostra d'estudi

##### **Criteris de selecció:**

- Inclusió (han de complir els tres criteris):
  - Pacients majors de 18 anys.
  - Pacients derivats al Servei d'ORL del Consorci Sanitari del Maresme amb sospita clínica de possible carcinoma de laringe per disfonia, odinodisfàgia, otàlgia reflexa o bé la presència de adenopaties laterocervicals.
  - Pacients que se'ls ha realitzat prova de videolaringoscòpia amb mode d'autofluorescència durant el període 2014-2018.
- Exclusió (han de complir qualsevol dels criteris):
  - Pacients menors de 18 anys.
  - Pacients dones embarassades o en període de lactància.
  - Pacients que han rebutjat fer la prova
  - Pacients sense cap visita de seguiment.

#### 7.1.4. Mostreig i reclutament

Es reclutaran tots els pacients derivats al servei d'ORL per la realització de la prova (en el servei de pneumologia) durant el període de 1 gener 2014 a 31 desembre 2018, d'acord amb les dades del registre de pacients derivats per aquesta prova al servei de pneumologia i que compleixin amb els criteris de selecció esmentats.

#### 7.1.5. Justificació de la grandària de la mostra

Per a l'estimació de la grandària de la mostra s'ha considerat com a mesura principal del resultat la sensibilitat de la prova. S'assumeix que aquesta sensibilitat serà, com a mínim, del 95%. Per demostrar aquesta sensibilitat amb una precisió (IC95%) del  $\pm 5\%$  cal una mostra de 73 individus amb càncer de laringe. D'acord amb la nostra experiència, la prevalença de càncer de laringe entre les persones derivades al servei d'ORL amb sospita clínica és d'aproximadament el 70%. Per això es necessita reclutar una mostra total d'unes 120 persones amb sospita clínica de càncer de laringe (84 amb càncer de laringe i 36 sense càncer de laringe).

#### 7.2. Descripció de la prova diagnòstica d'estudi

En el pacient derivat a la CCEE d'ORL per la sospita clínica d'una neoformació de laringe, un cop efectuada una laringoscòpia i identificada una lesió sospitosa de neoformació laríngia, és quan se li proposa al pacient realitzar una fibrobroncoscòpia amb llum d'autofluorescència. Aquesta consistirà en realitzar una fibrobroncoscòpia amb Olympus Exera, que permet efectuar el mode AFI amb la possible detecció de lesions per la llum d'autofluorescència i després realitzar biòpsia i/o citologia o ambdues sobre les zones sospitoses de malaltia per tal de determinar l'etiologia de la lesió.

#### 7.3. Descripció de la prova de referència (gold standard)

Detecció de la lesió per laringoscòpia amb llum blanca, seguit de la realització, sota anestèsia general, d'una microcirurgia endolaríngia per la determinació i descripció de la lesió i la realització de biòpsia i seguiment.

#### 7.4. Altres variables d'estudi

- Sociodemogràfiques: edat i sexe
- Antecedents familiars
- Antecedents patològics
  - Antecedents de malalties cròniques
  - Intervencions
- Consum de tabac, alcohol i altres tòxics
- Resultats visió convencional amb llum blanca
- Resultats visió amb llum de Narrow-Band
- Resultats valoració per Tc

## 7.5. Anàlisi estadística

S'ha realitzat una descripció de la mostra d'estudi amb freqüències absolutes i relatives per les variables categòriques i amb mitjanes i desviacions estàndard per a les variables contínues.

S'ha calculat la sensibilitat, l'especificitat, els valor predictiu positiu i negatiu i la precisió, amb els seus intervals de confiança del 95%, per cadascuna de les proves (Llum blanca, AFI, NBI, Tc) respecte del Gold Standard (considerant malalts als pacients amb resultat premaligne i maligne). S'han calculat també aquestes mesures de validesa per la combinació del resultat de dues proves juntes (Llum blanca+AFI i Llum blanca+NBI).

S'ha analitzat la concordança mitjançant el càlcul de l'índex kappa, de cadascuna de les proves respecte del Gold Standard, amb 3 categories de resposta (benigne, sospita / premaligne i maligne).

S'ha realitzat diversos anàlisis de supervivència, tant per mortalitat com lliure de malaltia, mitjançant taules Kaplan-Meier i s'ha comparat les corbes de supervivència en funció de la T, de l'estadiatge i segons localització, amb el test de log rank.

I per últim, s'ha estudiat quins són els factors associats a ser malalt (resultat del Gold Standard premaligne o maligne), mitjançant la comparació de proporcions amb el test de Xi-quadrat o l'exacte de Fisher (per aquells casos amb una freqüència esperada inferior a 5) i el test de t d'estudent per la comparació de mitjanes.

## 7.6. Aspectes ètics

- Es tracta d'un estudi observacional amb recollida retrospectiva de les dades.
- Interès general de l'estudi per a la millora de la gestió dels pacients amb sospita clínica de càncer de laringe (millora de la precisió diagnòstica, dels temps de diagnosi i inici del tractament, descongestió del servei d'ORL, etc.).
- Impossibilitat d'obtenir el consentiment informat a tots els pacients de forma retrospectiva, ja que alguns dels pacients poden ser èxits.
- No incloure tots els pacients podria esbiaixar els resultats de l'estudi.
- Fer constar que tots els pacients van donar el seu consentiment per realitzar la videolaringoscòpia amb fibrobroncoscop amb l'especificació de la llum d'autofluorescència.
- L'estudi serà realitzat i les dades seran tractades de forma totalment confidencial i d'acord amb el que estableix la següent normativa legal:

- Principis i normes enunciats a la Declaració d'Hèlsinki.
- Llei espanyola de recerca biomèdica (LIB 14/2007).
- Llei espanyola de protecció de dades de caràcter personal (LOPD 3/2018).
- Reglament (UE) 2016/679 del Parlament de la UE (de 27 d'abril de 2016).
- Tractant-se d'un estudi observacional amb recollida retrospectiva de les dades no comporta cap risc addicional pel pacient.
- El projecte té l'informe favorable del CEIm del CSdM.

## 7.7. Quadern de recollida de dades

### 7.7.1. Descripció

- La recollida de dades es farà sobre una plataforma Excel, arxiu que s'adjunta.
- En les dades recollides no hi ha cap dada que permeti identificar els pacients.
- Es recullen per ordre d'entrada d'arribada i any que se li va efectuar la autofluorescència.
- Mitjançant macros s'exportaran a una base de dades per tal que no es pugui barrejar les dades.
- S'adjunta arxiu amb les dades que es recolliran en l'Excel:
  - Edat (no data de naixement) i antecedents fisiològics i patològics del pacient rellevants per l'estudi.
  - Descripció de la lesió per llum blanca, AFI i NBI.
  - Descripció de les lesions per Tc en el cas que s'hagi efectuat.
  - Resultat de l'anatomia patològica recollida durant la videolaringoscòpia amb fibrobroncoscop i per biòpsia o citologia.
  - Descripció de la imatge laríngia en les intervencions quirúrgiques a les que hagi estat sotmès el pacient, bé pel diagnòstic o pel tractament, i el resultat anatomopatològic de les biòpsies efectuades.
  - Recurrències de la malaltia i supervivència.

### 7.7.2. Quadern de recollida de dades i descripció de les variables

Es va recollir en una base de dades amb base d'Excel:

- Filiació
  - Identificació anònima del pacient i numeració en l'estudi
  - Data d'introducció a l'estudi
  - Edat i sexe
  - Feina
    - Es va classificar en 8 grups en funció de les classificacions ocupacionals de l'Estat, i aquelles feines que poden tenir una implicació pel contacte amb substàncies cancerígenes, com la metal·lúrgia, construcció o pintura.
- Data de la primera visita
  - Motiu de la derivació
    - Si clínica
      - Disfonia
      - Odinodisfàgia
      - Otàlgia reflexa
      - Presència d'adenopaties cervicals
    - Derivació d'altres especialistes
    - Revisions per altres motius ORL
- Antecedents familiars i patològics
  - Antecedents familiars de Neoplàsia
    - Neoplàsia laríngia, cap i coll, pulmonar, tub digestiu, sistema urinari i renal, neoplàsia de mama, tiroides i un grup d'altres (limfomes i altres tumors).
  - Hàbit tabàquic (es recullen les variables que en la literatura s'associen)
    - Es recull si és fumador o exfumador
      - Nombre de cigarretes al dia
      - Anys amb l'hàbit tabàquic
  - Hàbit enòlic
    - Grams d'alcohol al dia
  - Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). Donada l'alta presència d'hàbit tabàquic en la mostra a estudiar
    - S'estudia de forma qualitativa si és present, i en cas que ho sigui, si és
      - Lleu
      - Modera
      - Greu
  - Reflux faringogastroesofàgic (RFGE)
    - S'estudia de forma qualitativa
      - Absent
      - Lleu
      - Moderada
      - Greu
  - Diabetis mellitus (Dm)
    - Si presenta DM
    - Si és tipus I o II

- Presència d'altres tumors sincrònics o metacrònics
  - Es recull si de forma prèvia, sincrònica o metacrònica hi ha la presència de tumors
  - Neoplàsia laríngia, cap i coll, pulmonar, tub digestiu, sistema urinari i renal, neoplàsia de mama, tiroides i un grup d'altres (limfomes i altres tumors)
- Clínica d'aparició
  - Disfonia
    - Si és present, i si ho és, si és
      - Lleu
      - Moderada
      - Greu
    - Temps que presenta la simptomatologia
  - Odinodisfàgia
    - Si és present, i si ho és, si és
      - Lleu
      - Moderada
      - Greu
    - temps que presenta la simptomatologia
  - Dispnea
    - Si és present, i si ho és, si és
      - Lleu
      - Moderada
      - Greu
    - temps que presenta la simptomatologia
  - Otàlgia reflexa
    - Si és present, i si ho és, si és
      - Lleu
      - Moderada
      - Greu
    - temps que presenta la simptomatologia
- Exploració
  - Inspecció i palpació cervical
    - Presència d'adenopaties cervicals
      - Unilateral
      - Bilaterals
      - Majors de 5 cm
  - **Exploració amb fibronasolaringoscop amb llum blanca**
    - Descripció de la lesió
      - 1 corda
      - 2 cordes
      - Ventricle i banda
      - Transglotis

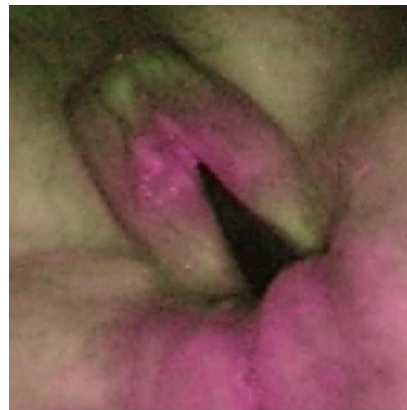
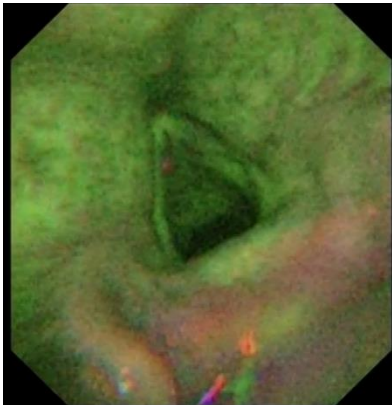


- Epiglotis
- Supraglotis
- Subglotis
- Hipofaringe
- Valoració general
  - 0 normal
  - 1 benigne
  - 2 sospitós de malignitat
  - 3 maligne
- Valoració per sublocalització
  - Cordes vocals, ventricles, bandes, aritenoides (distingint dreta i esquerra)
  - Comissura anterior
  - Epiglotis
    - 0 normal
    - 1 benigne
    - 2 sospitós de malignitat
    - 3 malignitat



- **Fibronasolaringoscòpia amb fibrobroncoscop amb canal de treball i llum AFI**
  - Descripció de la lesió
    - 1 corda
    - 2 cordes
    - Ventricle i banda
    - Transglotis
    - Epiglotis
    - Supraglotis
    - Subglotis
    - Hipofaringe
  - Valoració general
    - 0 normal
    - 1 benigne
    - 2 sospitós de malignitat (rosat lila)

- 3 maligne (lila)
- Valoració per sublocalització
  - cordes vocals (dreta i esquerra)
    - 1 Si afecta 1terç
    - 2 Si afecta 2/3 de la corda vocal
    - 3 Si afecta tota la corda vocal
  - comissura anterior
  - ventricles (dreta i esquerra)
  - bandes(dreta i esquerra)
  - aritenoides (dreta i esquerra)
  - epiglòtis
    - 0 normal
    - 1 benigne: no colorejada
    - 2 sospitós de malignitat: lesió rosada lila
    - 3 maligne: lesió lila (magenta)



- **Biòpsia i localització de la biòpsia i resultat AP**
  - Es va recollir el diagnòstic anatomopatològic reflectit en l'informe d'anatomia patològica (AP) i es va agrupar en:
    - 0 Absent
    - 1 Normal o benigne
    - 2 Hiperqueratosis
    - 3 Displàsia lleu
    - 4 Displàsia moderada
    - 5 Displàsia greu o Carcinoma in situ
    - 6 Carcinoma escamós molt diferenciat
    - 7 Carcinoma escamós moderadament diferenciat

- 8 Carcinoma escamós poc diferenciat
- 9 carcinoma escamós sense classificar
- 10 Altres (papil·lomes)
- 11 No conclouent
- **Citologia i localització de la citologia i resultat AP**
  - Es va recollir el diagnòstic anatomopatològic reflectit en l'informe d'anatomia patològica (AP) i es va agrupar en:
    - 0 Absent
    - 1 Normal o benigne
    - 2 Hiperqueratosis
    - 3 Displàsia lleu
    - 4 Displàsia moderada
    - 5 Displàsia greu o Carcinoma in situ
    - 6 Carcinoma escamós molt diferenciat
    - 7 Carcinoma escamós moderadament diferenciat
    - 8 Carcinoma escamós poc diferenciat
    - 9 carcinoma escamós sense classificar
    - 10 Altres (papil·lomes)
    - 11 No conclouent
- **Exploració amb fibronasolarinoscop amb llum Narrow Band**
  - **Descripció de la lesió**
    - 1 corda
    - 2 cordes
    - Si afecta ventricle i banda
    - Transglotis
    - Epiglotis
    - Supraglotis
    - Subglotis
    - Hipofaringe
  - **Valoració general**
    - 0 normal
    - 1 benigne
    - 2 sospitós de malignitat
    - 3 maligne
  - **Valoració per sublocalització,**
    - cordes vocals (dreta i esquerra)
      - 1 Si afecta 1terç
      - 2 Si afecta 2/3 de la corda vocal
      - 3 Si afecta tota la corda vocal
    - comissura anterior
    - ventricles (dreta i esquerra)
    - bandes(dreta i esquerra)
    - aritenoides (dreta i esquerra)
    - epiglotis
      - 0 normal
      - 1 benigne (Tipus I, II III de la Classificació de X-G NI)

- 2 sospitós de malignitat (Tipus IV de la Classificació de X-G NI)
- 3 malignitat (Tipus Va,b,c de la Classificació de X-G NI)

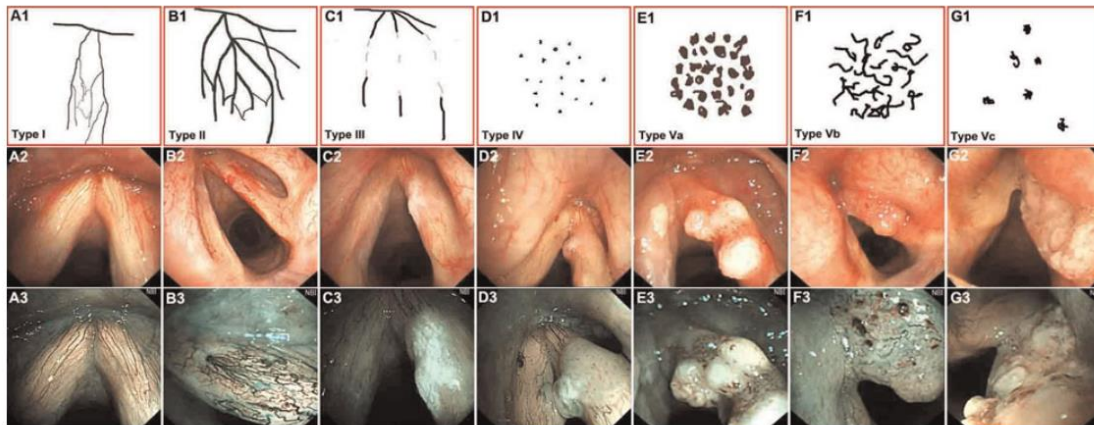


Figura 15. Ni XG, He S, Xu ZG, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol.* 2011;125(3):288–296

Tipus I	Tipus II	Tipus III	Tipus IV	Tipus Va	Tipus Vb	Tipus Vc
Normal	el diàmetre dels vasos oblics i arborescents està engrandit, i papil·lar intraepitelial els bucles capil·lars són gairebé invisibles	Els vasos estan amagats per lesió blanca	(D1, D2 i D3): les ases capil·lars papil·lars intraepitelials es poden reconèixer com a petits punts	(E1, E2 i E3): papil·lar intraepitelial les assassinades capil·lars apareixen com a sòlides o ous, amb un patró motejat de color marró i diverses formes	Tipus Vb (F1, F2 i F3): les ases capil·lars papil·lars intraepitelials apareixen com a formes irregulars, tortuoses i similars a línies	nanses capil·lars papil·lars intraepitelials apareixen com a taques marrons o fosques o formes tortuoses, semblants a línies, amb distribució irregular, disperses a la superfície del tumor

Taula 1 Ni XG, He S, Xu ZG, et al Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging *J Laryngol Otol* 2011;125(3):288–296



- Exploracions complementaries
  - **Tc cervical**
    - Descripció de la lesió i Valoració general en l'informe radiològic
      - 0 normal
      - 1 benigne
      - 2 sospitós de malignitat (lesió sospitosa però no capta contrast)
      - 3 malignitat (lesió sospitosa de malignitat i capta contrast)
    - Valoració per sublocalització
      - cordes vocals, ventricles, bandes, aritenoides (distingint dreta i esquerra)
      - epiglòtis
        - 0 normal
        - 1 benigne
        - 2 sospitós de malignitat
        - 3 malignitat
  - **Microcirurgia endolaríngia diagnòstica**
    - Descripció de la lesió i valoració general
      - 0 normal
      - 1 benigne
      - 2 sospitós de malignitat
      - 3 malignitat
    - Valoració per sublocalització
      - cordes vocals, ventricles, bandes, aritenoides (distingint dreta i esquerra)
      - epiglòtis
        - 0 normal
        - 1 benigne
        - 2 sospitós de malignitat
        - 3 malignitat
    - Biòpsia i localització de la biòpsia i resultat AP
      - 0 Absent
      - 1 Normal o benigne
      - 2 Hiperqueratosis
      - 3 Displàsia lleu
      - 4 Displàsia moderada
      - 5 Displàsia greu o carcinoma in situ
      - 6 Carcinoma escamós molt diferenciat
      - 7 Carcinoma escamós moderadament diferenciat
      - 8 Carcinoma escamós poc diferenciat
      - 9 Papil·loma
      - 10 Altres
- Estadiatge
  - TNM segons última edició de UIC (Unió Internacional contra el Càncer) i la AJCC (American Joint Committee on Cancer)

- Estadiatge segons ultima edició de UIC (Unió Internacional contra el Càncer) i la AJCC (American Joint Comitte on Cancer)
  - Tractament
    - Quirúrgic
      - Abordatge Transoral
        - Cordectomies
          - Descripció i valoració general
            - Anatomia patològica segons localització i seguin el mateix criteri anterior
          - Seconds looks
        - Laringectomia parcial supraglòtica
      - Abordatge extern
        - Laringectomia parcial supraglòtica
          - Descripció i valoració general
            - Anatomia patològica segons localització i seguin el mateix criteri anterior
        - Buidament funcional
          - Unilateral
          - Bilateral
          - Radical
      - Tractament complementaris
        - Quimioteràpia
    - Tractament conservador
      - Radioteràpia
      - Quimioteràpia + radioteràpia concomitant
      - Quimioteràpia d'inducció
- Descripció del tractament oncològic
  - 0 Absent
  - 1 cirurgia Transoral làser
  - 2 cirurgia oberta
  - 3 cirurgia + rtx
  - 4 Protocol de conservació d'òrgan
  - 5 Radioteràpia (RTX) + Quimioteràpia (QT) concomitant
- Descripció de tractament quirúrgic final
  - 0 Absent
  - 1 Cirurgia Transoral làser
  - 2 Laringectomia total +/- buidaments
  - 3 Laringectomia Parcial supraglòtica +/- buidaments
  - 4 Cordectomia + Buidament
- Recurrències
  - data
    - Estudi anatomopatològic
      - Descripció del tipo anatomopatològic del 0 al 10 segons classificació anterior

- Supervivència
  - Estat del pacient,
  - 0 pacient viu
  - 1 Mort per malalties generals
  - 2 Mort per neoplàsia laríngia
  - 3 Mort per altres neoplàsies
- Si el pacient esta viu saber en quines condicions esta
  - 0 No se sap
  - 1 Curat, amb malaltia
  - 2 Viu però amb persistència de la malaltia oncològica

### 7.8. Procediment de l'estudi

En el pacient derivat a la CCEE de ORL per la sospita clínica d'una neoformació de laringe, un cop a les consultes es realitza la historia clínica amb la recollida de dades i s'efectua una laringoscòpia indirecta amb equip Olympus Exera que permet efectuar l'exploració de la laringe amb llum blanca i amb llum de Narrow Band. Un cop efectuada la laringoscòpia i identificada una lesió sospitosa de neoformació laríngia, és quan se li proposa al pacient realitzar una fibrobroncoscòpia amb llum d'autofluorescència.

El pacient, després de ser informat i firmar el consentiment informat per tal d'efectuar-li una fibrolaringobroncoscòpia amb anestèsia local, és derivat al servei de pneumologia on se li efectuarà la prova diagnòstica que consistirà en realitzar una fibrobroncoscòpia amb Olympus Exera, que permet efectuar el mode AFI amb la possible detecció de lesions per la llum de autofluorescència i després realitzar biòpsia i/o citologia o ambdues sobre les zones sospitoses de malaltia per tal de determinar l'etiologia de la lesió.

Un cop efectuada la prova, aquells pacients amb lesions clarament sospitoses de malaltia o que l'anatomia patològica ha estat positiva per carcinoma escamós se'ls demana un Tc per valoració de la lesió i la seva extensió laríngia.

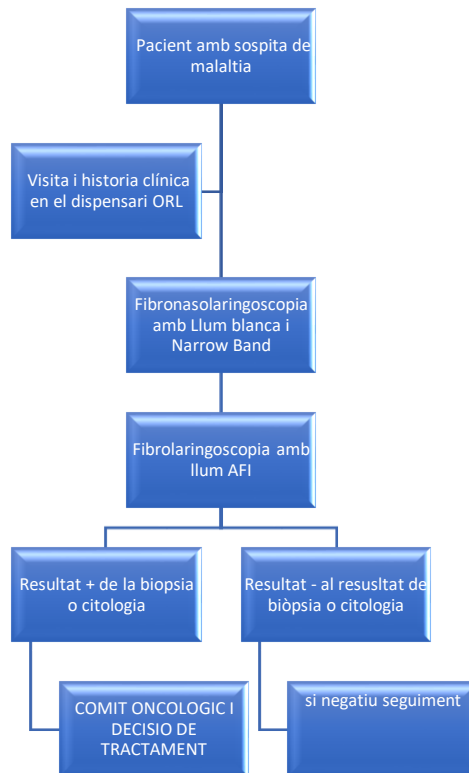


Figura 16 Algorisme d'actuació en el pacient amb sospita de malaltia

Aquells pacients on la biòpsia/o citologia és positiva, passaran pel comitè oncològic de cap i coll del nostre hospital i s'avaluarà el tractament que se'ls ha d'efectuar, sigui quirúrgic o conservador amb tractament de quimio-radioteràpia.

Aquells pacients on la mostra és insuficient o bé no s'ha pogut recollir o bé hi ha dubtes en el diagnòstic s'efectuarà una microcirurgia endolaríngia exploradora per tal de recollir biòpsies i si es creu oportú fer tractament quirúrgic en el mateix procediment

Els pacients sempre són presentats en el Comitè Oncològic de cap i coll de Hospital de Mataró que està coordinat i rep el suport de la Unitat Funcional de Cap i coll de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol En el comitè es decideix el tractament a seguir i es fa el seguiment dels pacients d'acord amb les recomanacions de la Societat Europea de Laringologia (ELS).<sup>(67)(68)</sup>



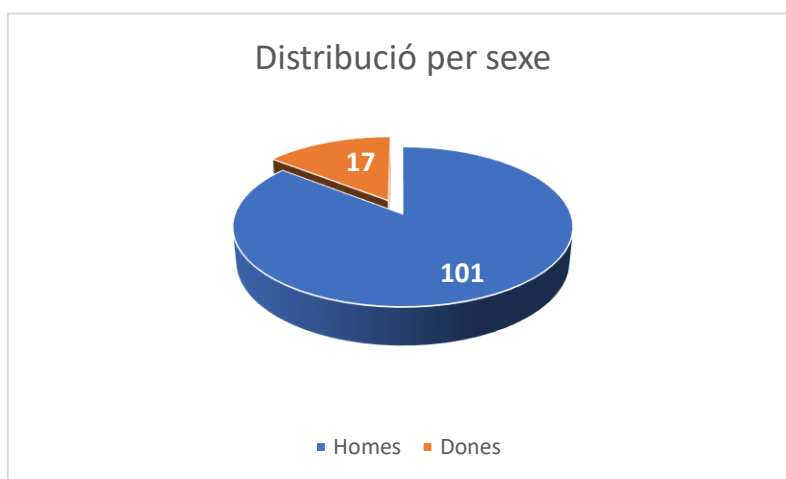
## 8. Resultats

### 8.1. Descripció de la Mostra

Es tracta d'un treball observacional, retrospectiu, de pacients derivats al servei d'ORL per clínica suggestiva de possible neoformació, per disfonia de llarga durada, odinodisfàgia dispnea o otàlgia reflexa als quals es va demanar una fibrolaringoscòpia amb fibrobroncoscop amb canal de treball per valorar la lesió amb llum d'autofluorescència i realitzar una biòpsia i/o citologia.

El pacient seguirà un mínim de 6 mesos i fins a 5 anys de controls en el nostre servei per poder valorar la seva evolució clínica i la conformitat dels diagnòstics.

Es tracta d'una mostra de 124 pacients de la que es van retirar 6 casos per manca de dades quedant una mostra de 118 pacients, dels quals 101 eren homes i 17 eren dones.

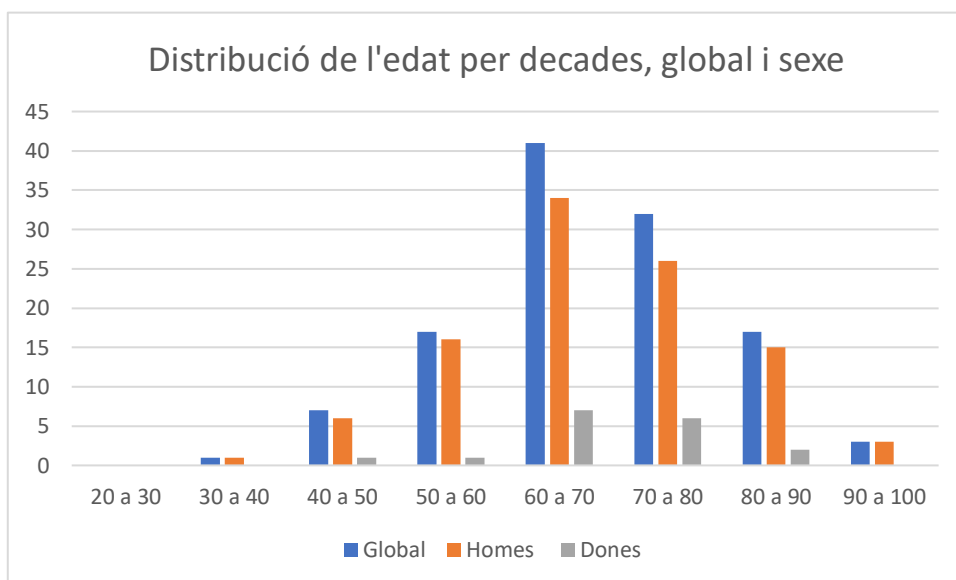


Gràfic 1. Distribució per sexe

L'edat distribuïda en dècades és la que reflexa la següent gràfica, observant que el gruix de pacients es situa entre el 60 i 80 anys i concretament 43 casos entre 60-70 anys. Essent l'edat mitjana de 69 anys en homes i 70 anys en dones.

			N válido	Media	Desviación estándar
Sexe	Home	edat	101	63,92	12,37
	Dona	edat	17	64,43	11,33

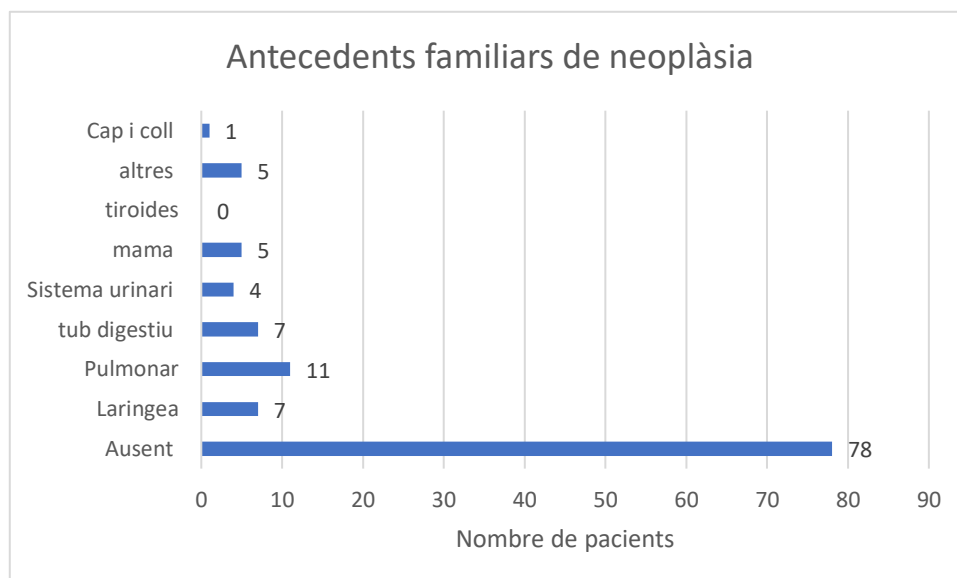
Taula 2. Promig edat entre homes i dones



Gràfic 2. Distribució de l'edat per dècades, global i sexe

### Antecedents familiars i patològics dels integrants de la mostra

En els antecedents familiars vam incidir en l'antecedent de malalties oncològiques en els familiars de primer i segon grau, trobant en 38 dels casos antecedents familiars de neoplàsia, essent les més freqüents la neoplàsia pulmonar amb 11 casos i laríngia amb 7, malalties que són antecedents associats a les neoplàsies de laringe.

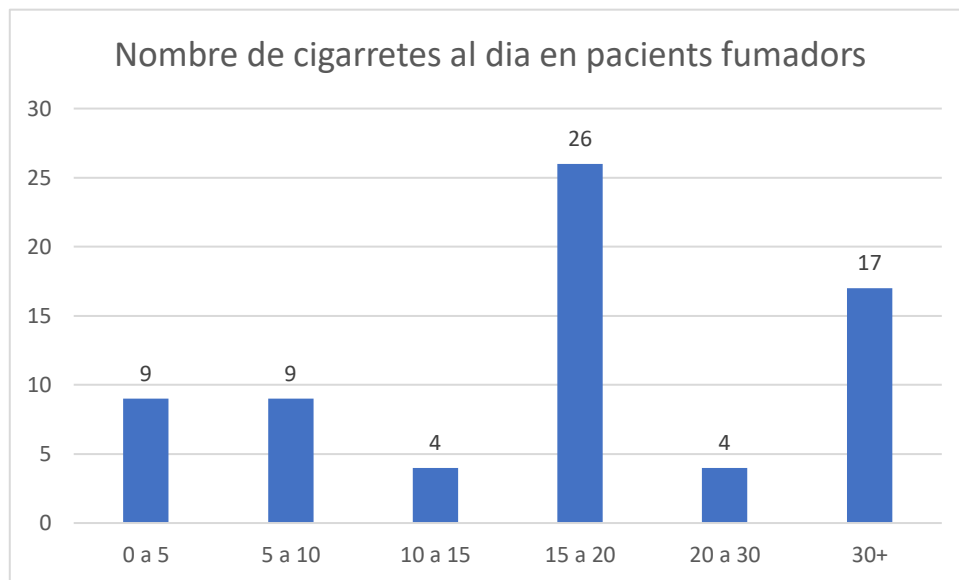


Gràfic 3. Antecedents familiars de neoplàsia

En els antecedents patològics de la població a estudi vàrem recollir les següents dades:

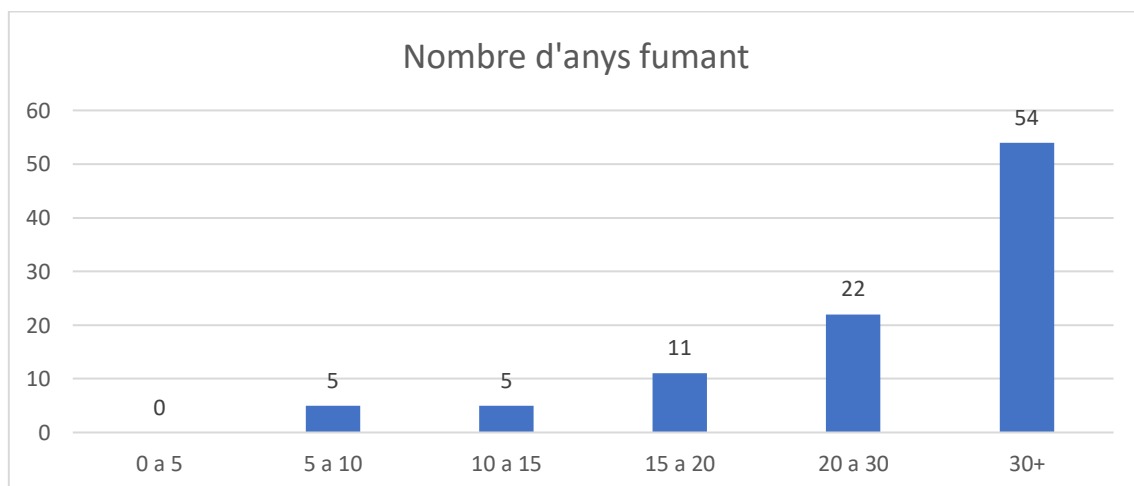
**L'hàbit tabàquic** era present en el moment de la visita en 69 dels 118 pacients que representa un 58.97% de la mostra. Si sumem aquells que havien fumat però portaven més d'un any sense fer-ho eren un total de 103 sobre 118 que representa un 87.29% de la mostra.

Respecte la distribució en funció del nombre de cigarretes fumades per dia, en el gràfic 4 podem observar que la franja més freqüent amb 26 casos (37,68%) consumien entre 15-20 cigarretes dia i que el 68% dels casos situava el seu consum per sobre de les 15 cigarretes al dia.



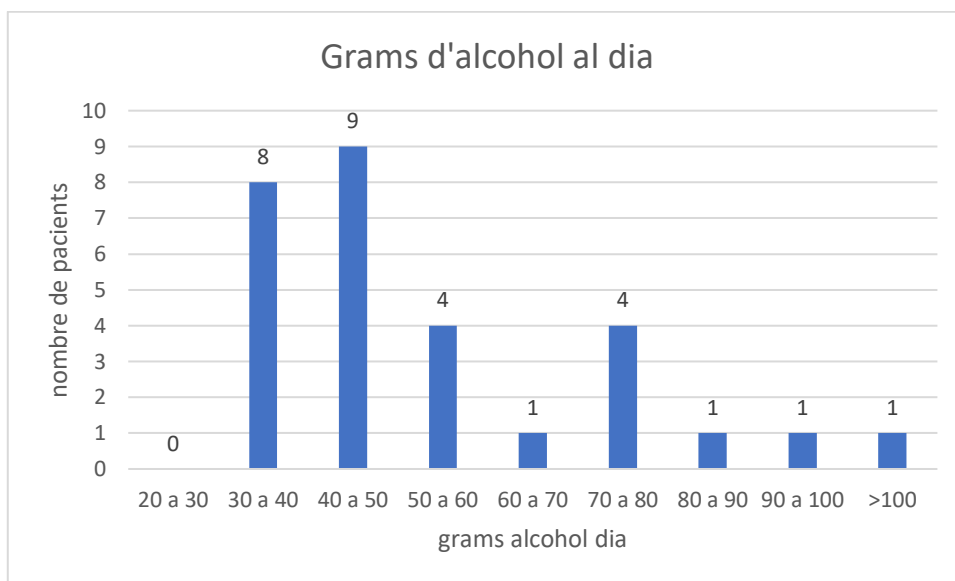
Gràfic 4. Nombre de cigarretes al dia en pacients fumadors

En quant el nombre d'anys que havien fumat també mostra un gran consum. Així, podem observar com la franja més freqüent és la que està en més de 30 anys fumant i que la major part de pacients porten més de 20 anys fumant.



Gràfic 5. Nombre d'anys fumant

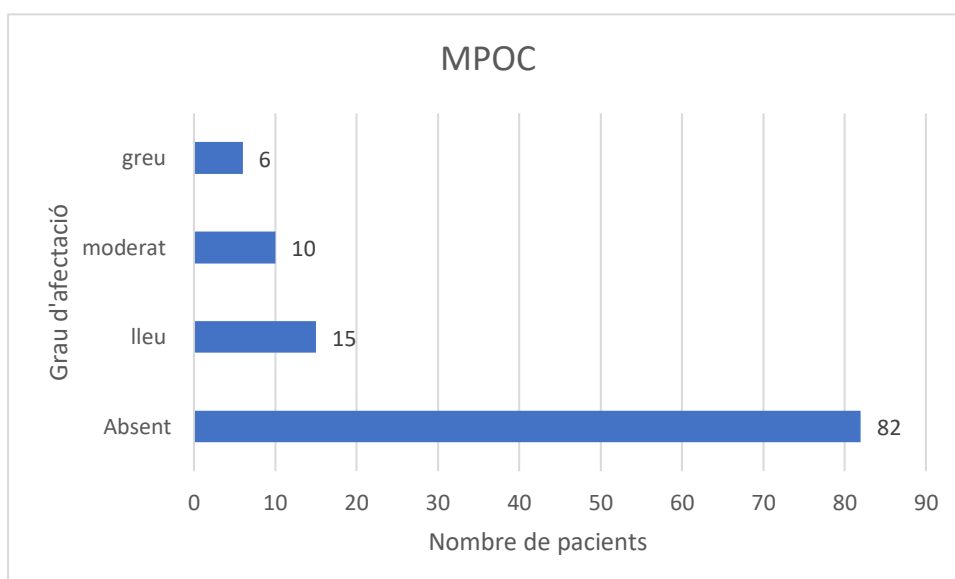
**L'hàbit enòlic** era present en 58 dels 118 pacients estudiats el que representa un 49.15% dels pacients. El consum d'alcohol calculat en grams d'alcohol al dia està representat en el gràfic 6, on la major part de casos es situa en un consum moderat entre 30 i 50 grams alcohol/dia.



Gràfic 6. Grams d'alcohol al dia

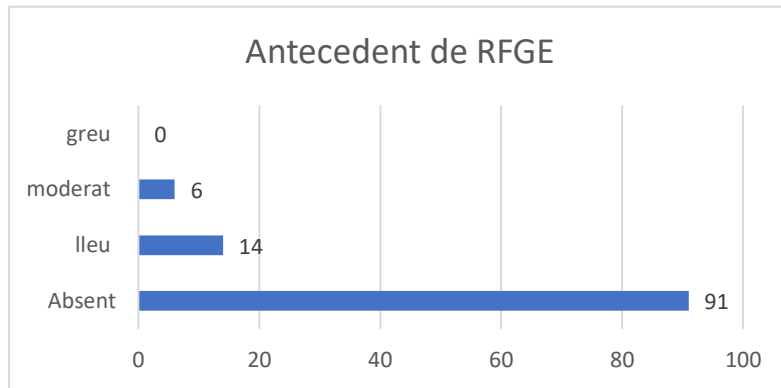
La presència de **malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)** va ser recollida de forma qualitativa en forma de, absent, lleu, moderada, greus segons figurava en la història clínica del pacient.

31 dels 118 pacients (23,27%) presentaven MPOC, essent una gran part (15/31) afectats de forma lleu.



Gràfic 7. Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica

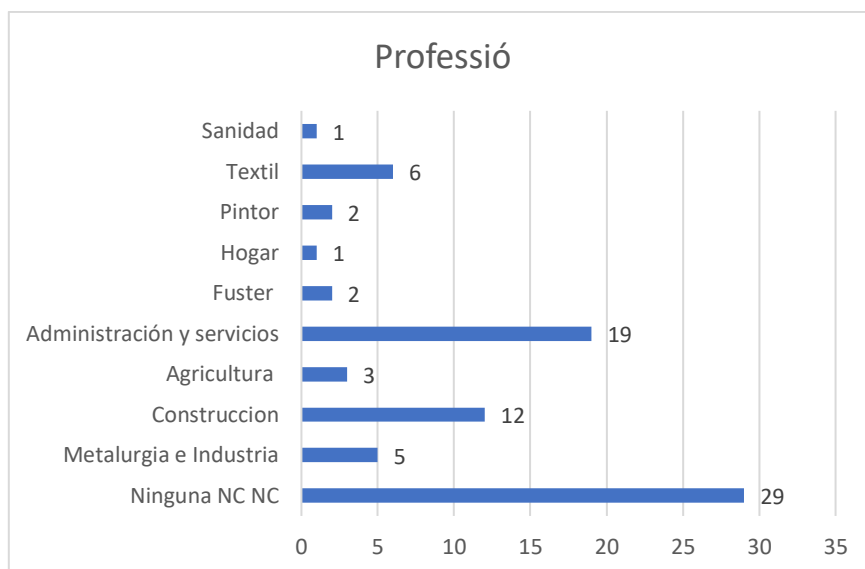
La presència de **Reflux faringogastroesofàgic (RFGE)** també va ser avaluat de forma qualitativa en els graus d'absent, lleu moderat i greu. L'antecedent de reflux sols era present en un 22% dels pacients que van entrar a l'estudi.



Gràfic 8. Antecedent de Reflux Faringogastroesofàgic

### Professió dels integrants de la mostra

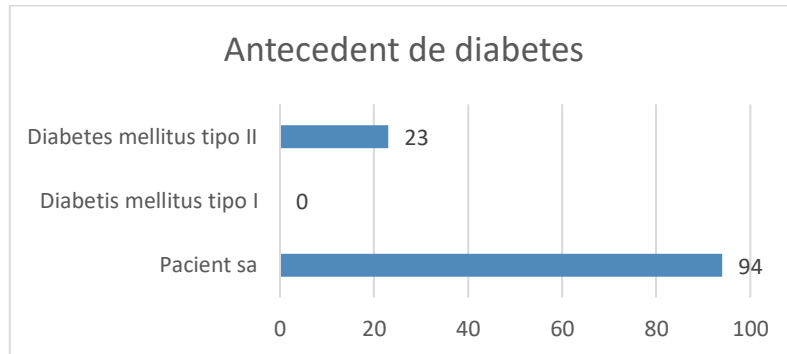
En l'aspecte laboral no vam trobar una gran proporció de pacients que treballassin en tipus de feina amb contaminació ambiental que pogués afectar al possible desenvolupament de la malaltia oncològica.



Gràfic 9. Professi3n dels pacients

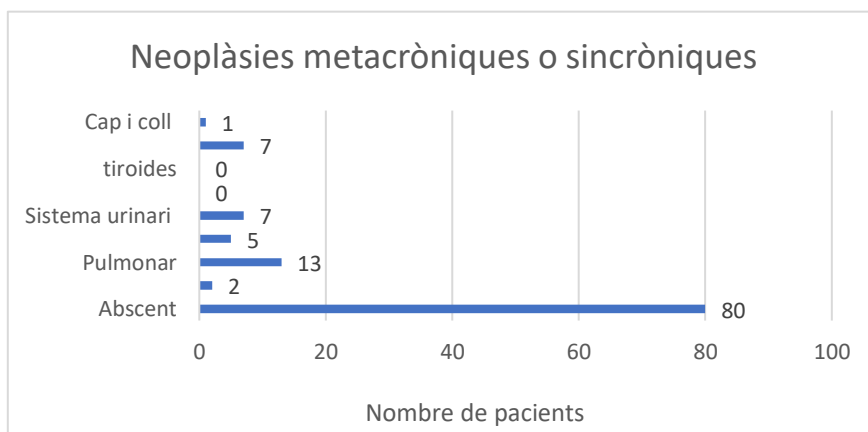
### Antecedent de diabetis mellitus

No es van trobar casos de diabetis mellitus tipus 1, mentre que de tipus II es van comptabilitzar 23 casos.

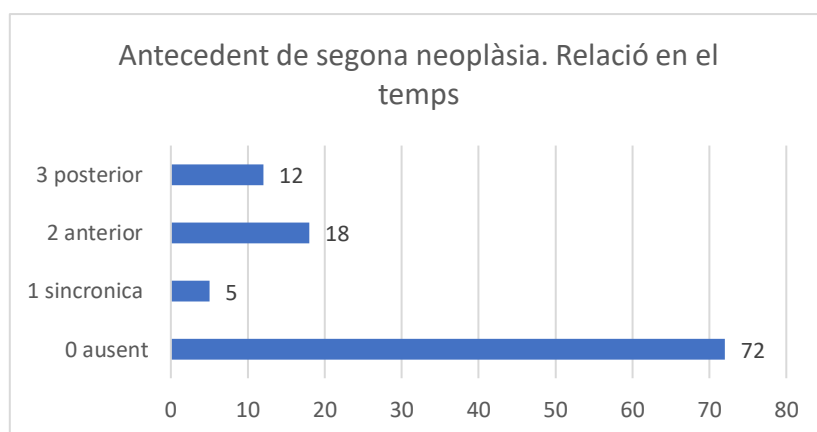


Gràfic 10. Antecedent de diabetis

En quant a l'antecedent o patiment de **malaltia neoplàsia sincrònica o metacrònica**, va ser present en 32/118 casos que representa un 27,11% dels pacients, on la major part de casos van ser de tipus pulmonar no metastàtic. L'antecedent en 18 casos era anterior al diagnòstic, en 5 casos era sincrònic amb el diagnòstic i en 12 casos va ser posterior al diagnòstic.



Gràfic 11. Neoplàsies metacròniques o sincròniques

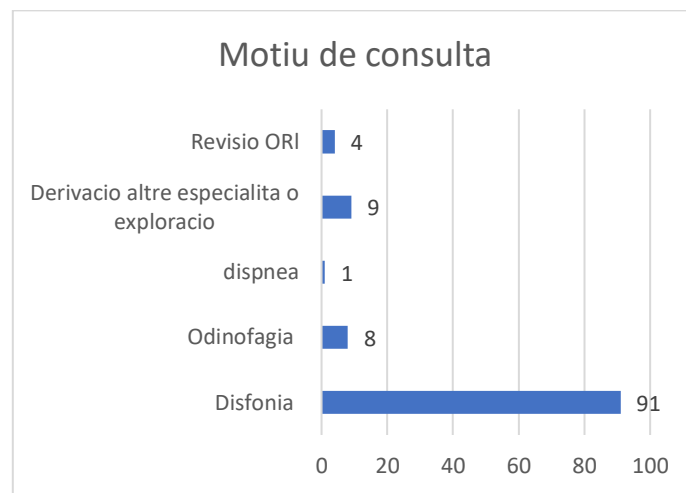


Gràfic 12. Antecedent de segona neoplàsia. Relació en el temps

En quant a la **clínica** que presentaven els pacients de la nostra mostra vàrem analitzar el motiu de consulta o bé si havien estat derivats per altres motius per altres companys o si es va descobrir en revisions per altres patologies.

El **motiu de consulta més freqüent** en el 77.12% dels casos va ser la disfonia seguit de l'odinodisfàgia amb el 6.78% dels casos. Destaca també que el 7.63% dels casos eren derivacions per estudis d'altres companys especialistes i un 3.39% dels casos en revisió per altres patologies.

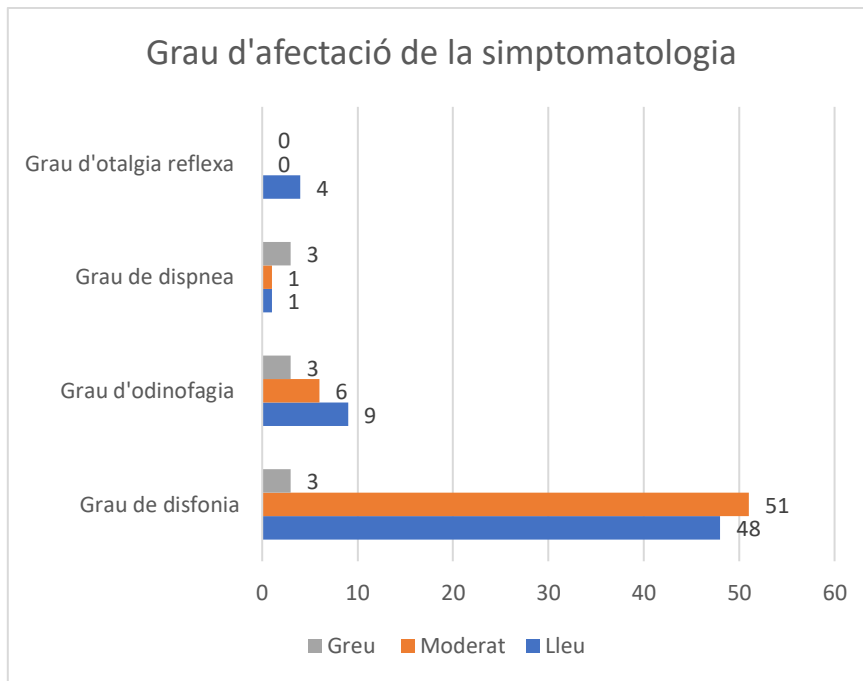
La mitjana en dies de presència dels símptomes en el moment del diagnòstic fou de 125.25 dies (una mica més de 4 mesos). Si ens fixem únicament en la disfonia, la mitjana va ser lleugerament menor als 112 dies.



Gràfic 13. Motiu de consulta

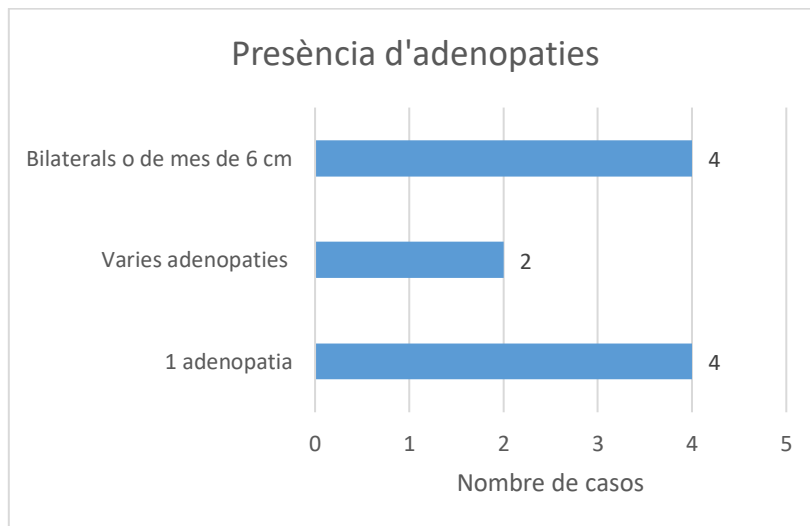
En quant a la clínica del pacients, 102 (86.44%) presentaven disfonia 18 (15.25%) presentaven odinodisfàgia, 5 (15,25%) presentaven dispnea i 4 (3.39%) presentaven otàlgia reflexa.

En referencia a la severitat de la simptomatologia que presentaven, en la major part de casos va ser lleu-moderada, excepte per a la dispnea on la major part de casos va ser greu.



Gràfic 14. Grau d'afectació de la simptomatologia

En quant a símptomes vam recollir també aquells casos que presentaven adenopaties palpables en el moment de la primera visita que van ser un total de 10 casos que representa un 8.78%.



Gràfic 15. Presència d'adenopaties



### 8.1.1. Distribució de les mostres si les dividim segons el Gold Standard

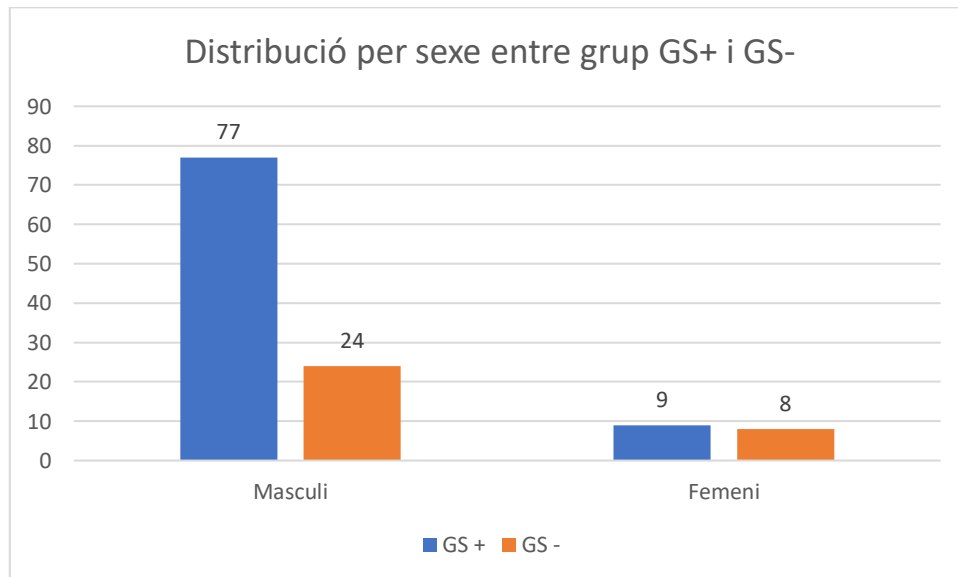
Amb l'estudi volem observar la sensibilitat de les diferents llums davant lesions que puguin ser neoplàsiques o premalignes i que, per tant, comportin una actuació mèdica preferent. Per tal de poder estudiar sensibilitat i especificitat, ens calien dos grups comparatius del tres que vam recollir en la base de dades. L'objectiu de l'estudi és valorar si la llum d'autofluorescència és un bon mètode de cribratge per aquest tipus de lesions i per tant les lesions premalignes les vam associar amb les malignes per l'estudi.

El que busca el treball és identificar aquelles lesions que poden conduir a un procés cancerós o bé el diagnòstic del mateix.

Dividim les mostres en dos grups, aquells que tenen malaltia (lesió maligna o premalignes) que en direm gold standard positiu (GS+) o bé aquells que l'anatomia patològica és de benignitat que en direm gold standard negatiu (GS-).

#### Sexe

La proporció de dones és més alta en el grup GS benigne (GS-), de 3.3 dones per cada 10 homes mentre que en grup GS Càncer (GS+) la proporció és de 1.1 dones cada 10 homes.



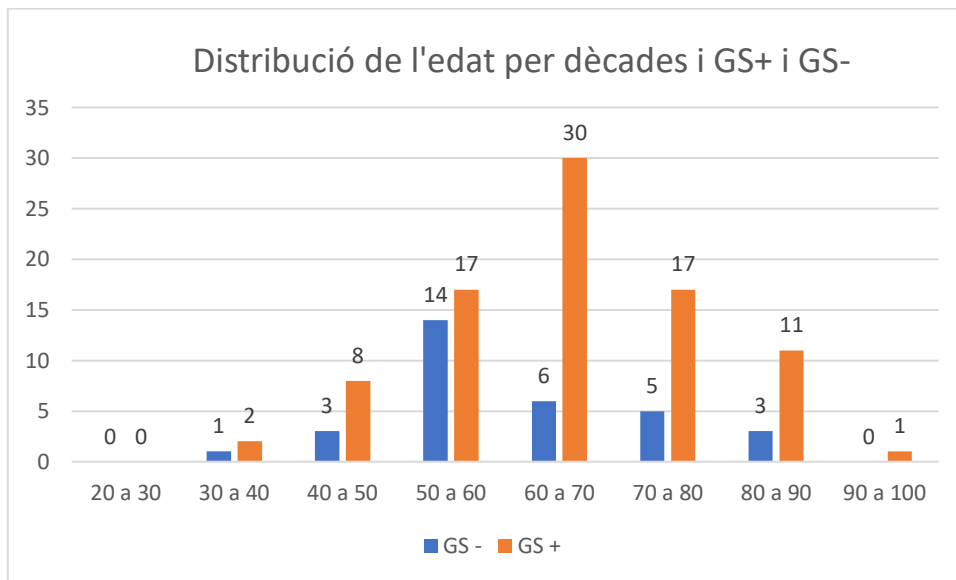
Gràfic 16. Distribució per sexe entre grup GS+ i GS-

Les mostres no eren significativament diferents amb una prova de Fisher de  $p > 0.073$ .

## Edat

La mitjana d'edat és molt semblant en els dos grups de 65.6 anys en grup GS+ i de 61.5 anys en el GS-.

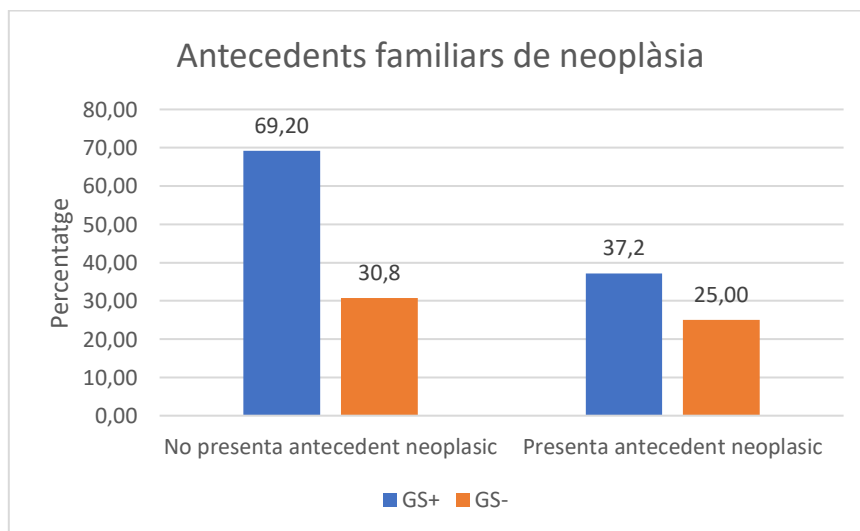
Si s'analitza la distribució per dècades, s'observa que els màxims d'un grup i altre estan entre la cinquena i la setena dècades de la vida sense diferències proporcionals entre els grups, essent una mostra una mica més jove la del GS-.



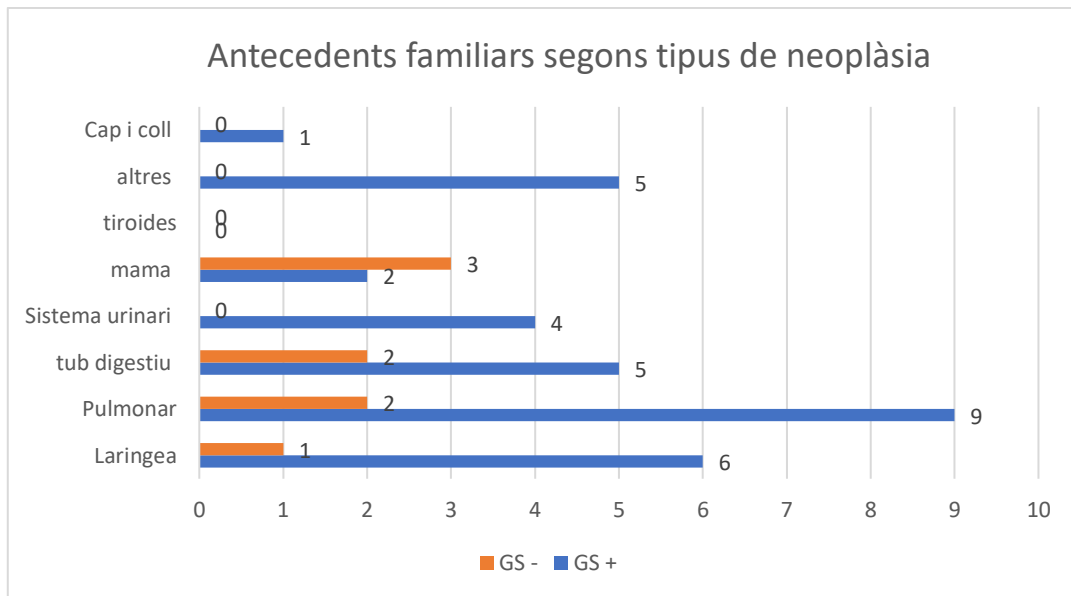
Gràfic 17. Distribució de l'edat per dècades i GS+ i GS-

## Antecedents familiars de neoplàsia

Els antecedents familiars de neoplàsia són més freqüents en el grup GS+ del 37.21% (32) respecte el 25% (8) en el grup GS- però no són estadísticament significatius amb Khi quadrat de  $p=0.213$ .



Gràfic 18. Antecedents familiars de neoplàsia

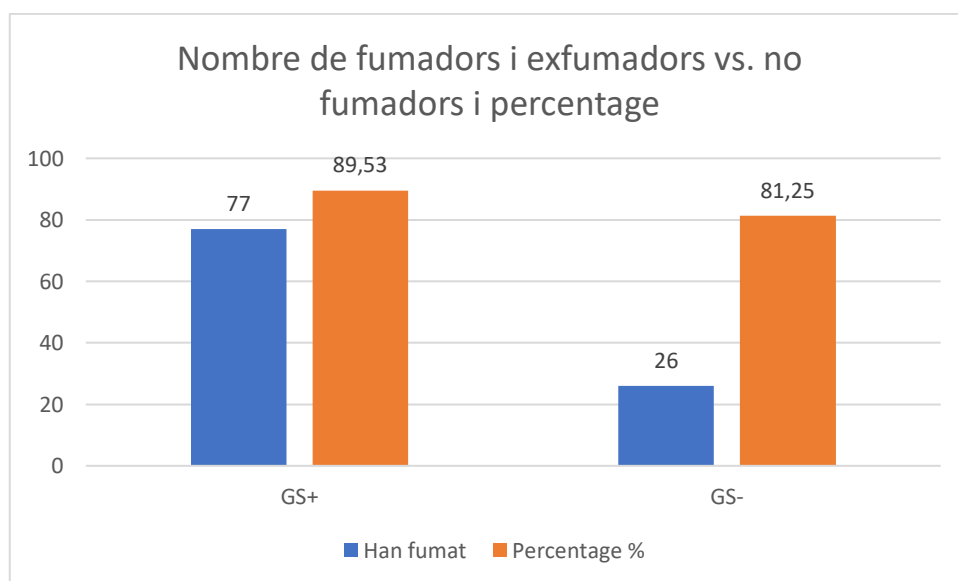


Gràfic 19. Antecedents familiars segons tipus de neoplàsia

La distribució per tipus de càncer encara que el més freqüent és la neoplàsia de pulmó, malgrat que l'agrupem amb els antecedents de càncer de laringe i de cap i coll no mostra canvis estadístics significatius entre els dos grups GS+ i GS- amb Khi quadrat  $p=0.304$ .

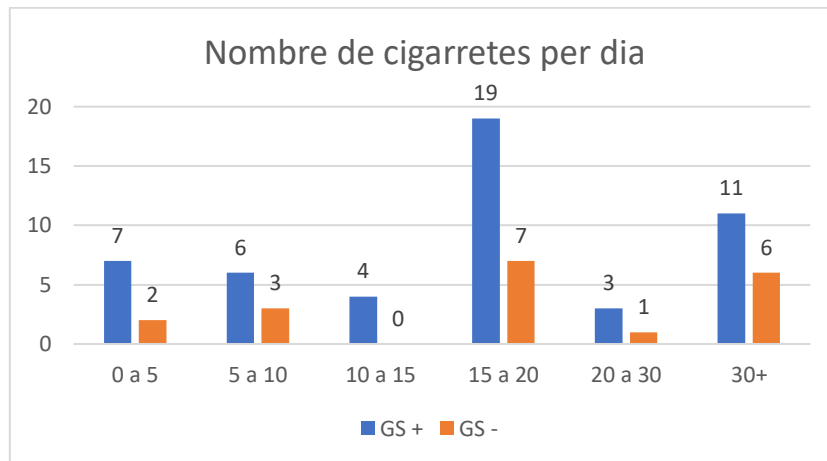
### Hàbit tabàquic

Hi ha una major proporció de fumadors en el grup GS+ d'un 89.53% respecte el grup GS- 81.25%, però les diferències no són estadísticament significatives amb un khi quadrat  $p=0.813$ .



Gràfic 20. Nombre de fumadors i exfumadors vs. no fumadors i percentatge

Al mirar el nombre de cigarretes dia destaca que la major part de pacients són grans fumadors de més de 15 cigarretes representen un 68.11% del total, amb proporcions molt semblants en les dues mostres del 66% en GS+ i GS-.

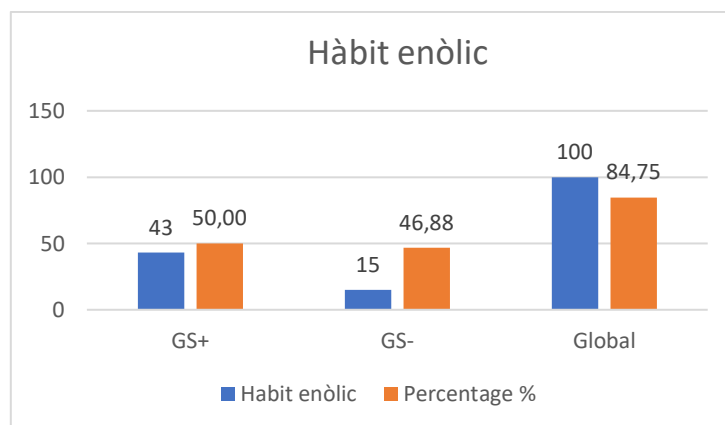


Gràfic 21. Nombre de cigarretes per dia segons GS+ i GS-

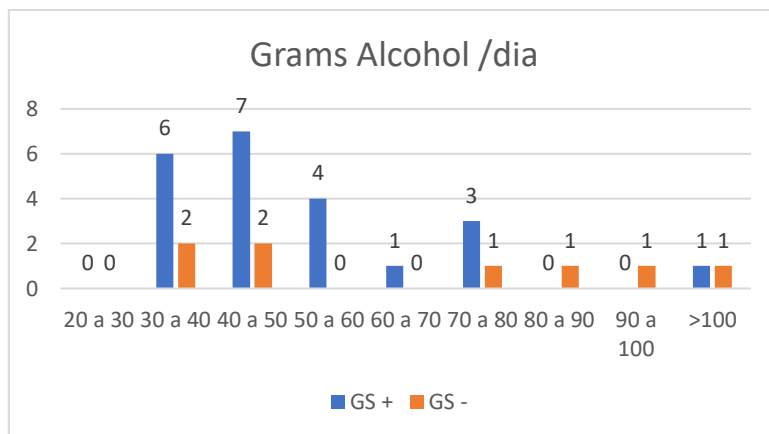
No hi ha diferents estadísticament significatives entres els dos grups GS+ i GS- amb Khi quadrat  $p=0.719$ .

### Hàbit enòlic

L'hàbit enòlic mostra proporcions molt semblants en les dues mostres i l'estudi estadístic així ho reflexa amb Khi quadrat de  $p=0.211$ .



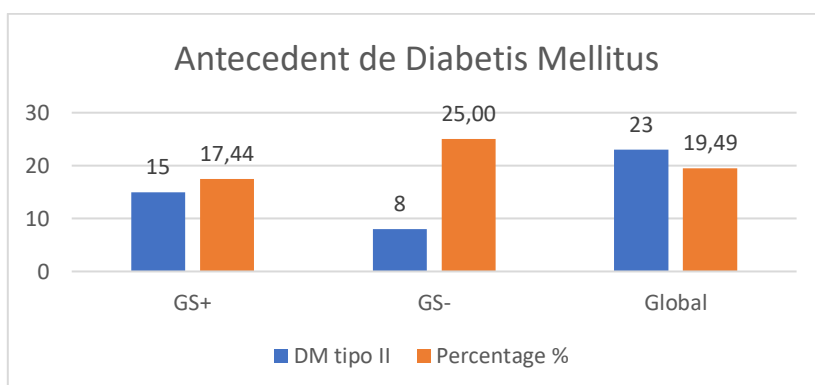
Gràfic 22. Hàbit enòlic i percentatge



Gràfic 23. Grams d'alcohol per dia segons GS+ i GS-

### Antecedent de Diabetis Mellitus

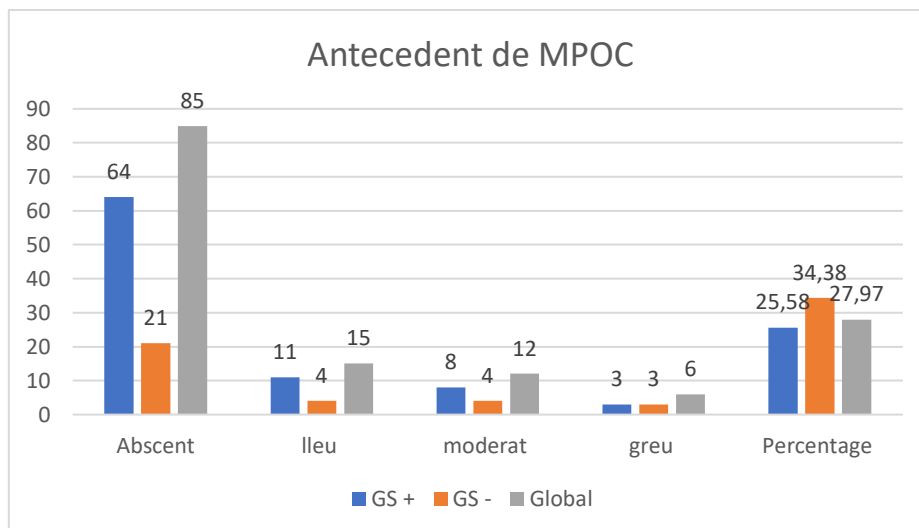
El percentatge d'afectació per diabetis mellitus en els dos grups és del 17.44% en el GS+ i el 25% en el GS- no havent una diferencia estadísticament significativa amb Khi quadrat  $p=0.211$ .



Gràfic 24. Antecedents de Diabetis Mellitus

### Antecedent de MPOC

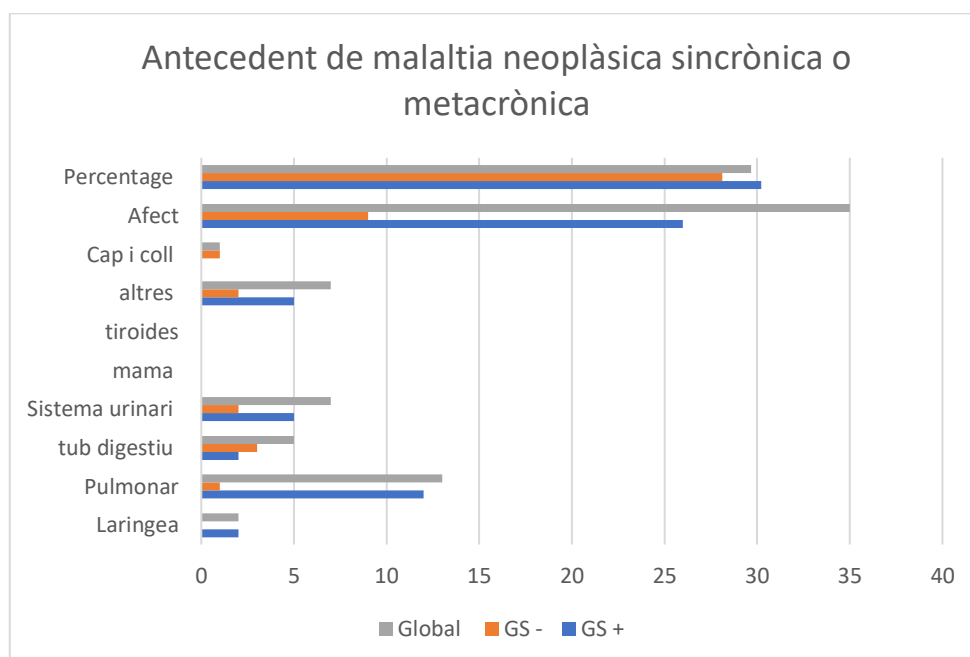
El grup de GS+ presenta un percentatge d'antecedent de malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) del 25.58% i del 34.38% en el grup GS-. No hi ha diferències estadísticament significatives amb un khi quadrat de  $p=0.27$ .



Gràfic 25. Antecedent de Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica segons GS+, GS- i Global

### Presència de neoplàsies en altres localitzacions anatòmiques no metastàtiques

En el càncer de laringe és coneguda la presència de malaltia neoplàsica d'altres localitzacions tant de forma sincrònica com metacrònica, en proporcions del 5-10% tal i com figura en la introducció.



Gràfic 26. Antecedent de malaltia neoplàsica sincrònica o metacrònica segons GS+, GS- i Global

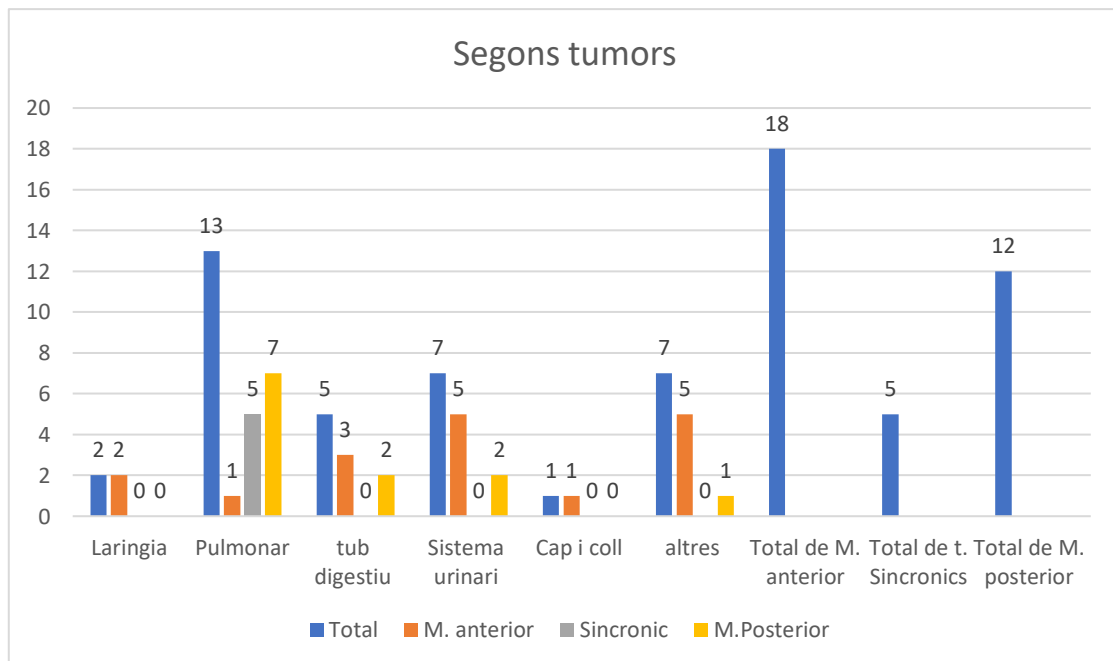
### Tumors d'aparició sincrònica o metacrònica

Es va recollir l'antecedent de presentar segones tumoracions de forma sincrònica o metacrònica (anteriors o posteriors).

Antecedent o patiment de **malaltia neoplàsia sincrònica o metacrònica** va ser present en 35/118 casos representa un 29.66% dels pacients, on la major part de casos van ser de tipus pulmonar no metastàtic. La distribució és la que figura en el gràfic 26 i que marca el gran predomini de la neoformació de pulmó (13 casos) respecte les altres, seguida de neoplàsies del sistema urinari. Ambdues tenen com a factor etiopatogènic l'hàbit tabàquic.

Els tumors van aparèixer de forma homogènia en el temps, 18 de forma anterior a l'aparició de la neoformació de laringe, 5 de forma sincrònica i 12 de forma posterior a l'aparició del tumor laringi.

Si observem la distribució dels tumors en funció del tipus i el moment d'aparició gràfic 27, el que més destaca és el predomini dels tumors pulmonars i de la via urinària en el grup GS+. En concret la neoplàsia de pulmó té una incidència més accentuada de forma posterior a l'aparició del tumor laringi



Gràfic 27. Distribució dels tumors en funció del tipus i moment d'aparició

### Tumors sincrònics

Els tumors sincrònics són aquells que es diagnostiquen al mateix temps que estem estudiant el nostre possible tumor primari. Van aparèixer 5 casos tots ells d'origen pulmonar: 4 casos van aparèixer en el grup GS+ i 1 cas va aparèixer en el grup GS-.

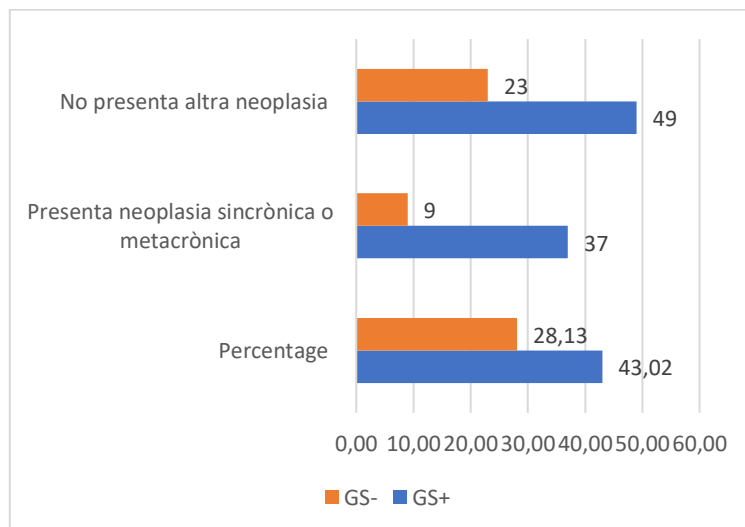
### Tumors metacrònics posteriors

En els 12 casos que es va presentar de forma posterior:

- 7 casos van ser neoplàsies de pulmó (6 en GS+ i 1 en GS-)
- 2 en les vies urinàries (1 en cada mostra)
- 2 en el sistema digestiu (ambdós en la mostra GS-)
- 1 en altres territoris del cos (en la mostra GS-)

Si contem els sincrònics i metacrònics posteriors en la mostra GS+, trobem que sobre els 86 pacients que estudiem 11 casos (12.79%) presenten tumors o en el moment del diagnòstic o de forma posterior. D'aquests, 10 casos (90%) són d'origen pulmonar.

El percentatge de pacients afectats en el grup GS+ i GS- va ser del 43.02% en el primer i del 28.13% en el segon (gràfic 28). Però la valoració estadística no mostra diferències significatives entre els dos grups amb Khi quadrat de  $p=0.140$  La neoformació de pulmó va ser la més freqüent en els dos grups.



Gràfic 28. Presència de neoplàsia sincrònica o metacrònica

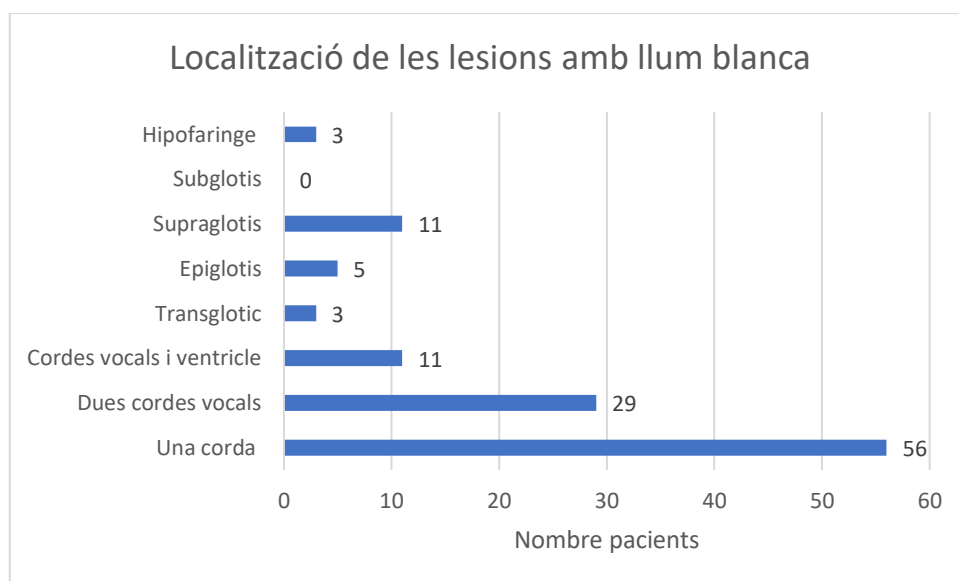


### 8.1.2. Exploracions fibronasaringoscòpiques amb LLB, NBI i AFI

Als pacients un cop realitzada la història clínica se'ls efectuen les exploracions fibronasaringoscòpiques amb llum blanca, Narrow band i AFI.

#### 8.1.2.1. Exploració fibronasaringoscòpica amb llum blanca

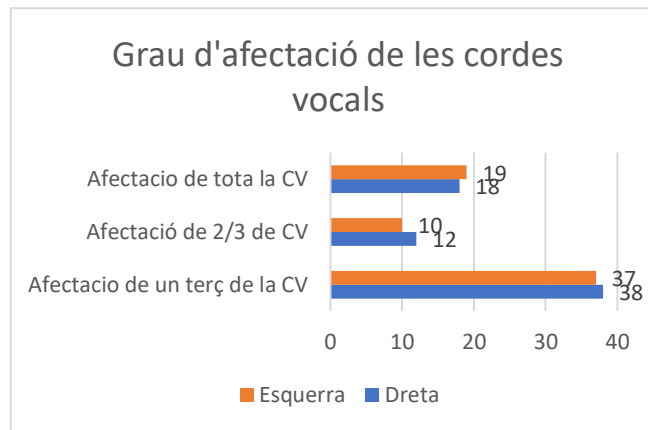
S'efectua l'exploració en tots els pacients, on l'explorador valora de 0 a 3 tal i com hem comentat anteriorment, essent 0 sense lesió, 1 lesió benigne, 2 lesió sospitosa o premaligna i 3 maligna; també avalua el grau d'extensió de la lesió a una o les dues cordes vocals, si s'estén a ventricle i banda, a epiglotis o si la lesió comprèn varies regions laríngies, ja sigui transglòtica, supraglòtica...



Gràfic 29. Localització de les lesions amb llum blanca

Les lesions es distribueixen tal com s'observa en la gràfica. Si les dividim per les regions anatòmiques de la laringe:

- En la regió glòtica el 83.90% dels casos.
- En la regió supraglòtica el 13.56% dels casos.
- En la hipofaringe el 2.54% dels casos.



Gràfic 30. Grau d'afectació de les cordes vocals

Dins de la localització glòtica, la corda vocal dreta (CVD) va estar afectada en 62 casos, la corda vocal esquerra (CVE) en un total de 66 casos i la comissura anterior en 21 casos.

Dels aritenoides, el costat dret estava afectat en 7 casos i l'esquerra en 8, fent un total de 15 casos.

El ventricle es veu afectat 9 cops en el costat esquerra, 10 en el dret i les bandes estaven afectades en 17 cops el costat esquerra.

La valoració per part de l'explorador de les lesions visualitzades va ser de 1 si la lesió semblava benigne, 2 si era sospitosa de malignitat o leucoplàsica i de 3 si li semblava maligna.

		Freqüència	percentatge vàlid
Vàlido	lesió benigne	9	7,6
	lesió leucoplàsica o sospitosa	62	52,5
	lesió maligna	47	39,8
	Total	118	100,0

Taula 3. Valoració de les lesions visualitzades

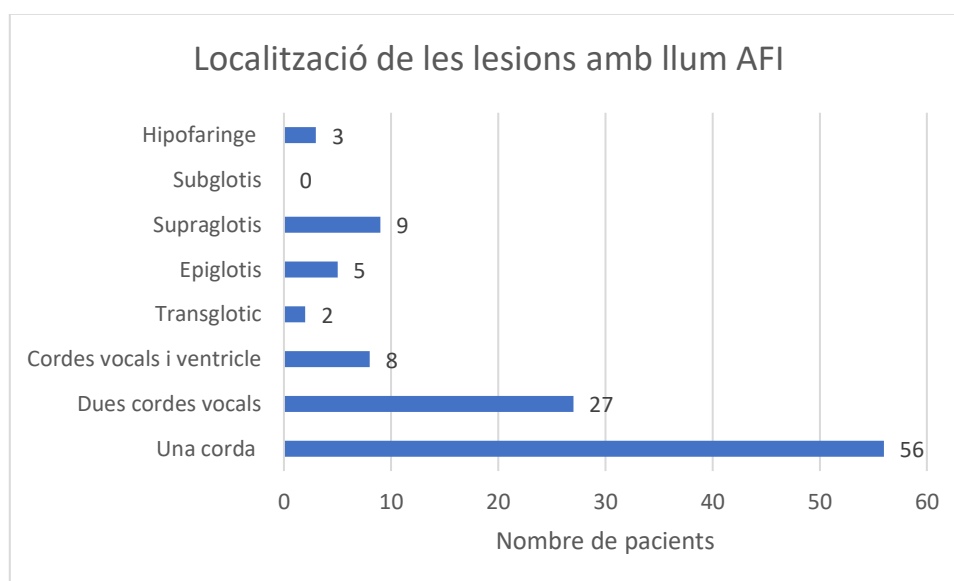
Si agrupem en un sol grup malignes i premalignes els percentatges són els que podem veure a la taula 4.

		Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid	Percentage acumulat
Vàlido	Negatiu	9	7,6	7,6	7,6
	Positiu	109	92,4	92,4	100,0
	Total	118	100,0	100,0	

Taula 4. Resultats Llum Blanca

### 8.1.2.2 Localització de les lesions amb llum d'autofluorescència

L'exploració va ser efectuada i valorada en un total de 116 casos (2 casos no queda ben recollida l'exploració i no són valorats). La localització més freqüent com era d'esperar va ser la glotis, seguit de la supraglotis i de la hipofaringe. No vam recollir cap cas a subglotis.



Gràfic 31. Localització de les lesions amb llum AFI

La valoració per part de l'explorador de les lesions visualitzades va ser de 0 sense lesió, 1 si la lesió semblava benigne, 2 si era sospitosa de malignitat o leucoplàsica i de 3 si li semblava maligne.

En el cas de l'exploració amb AFI els percentatges es van distribuir tal i com figura en la taula 5. Un 11% no s'observa lesió, en el 12.9% dels casos la lesió és considerada com a benigne, en el 20.7% dels casos la lesió era sospitosa de malignitat o leucoplàsica (qualificada com lleu positiva) i en el 55.2% dels casos es va considerar maligna.

		Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid
Vàlid	sense lesió	13	11,0	11,2
	rosada- benigne	15	12,7	12,9
	lleu positiva	24	20,3	20,7
	positiva severa	64	54,2	55,2
	Total	116	98,3	100,0
Perdidos	Sistema	2	1,7	
Total		118	100,0	

Taula 5. Resultats de la valoració malignitat de l'autofluorescència

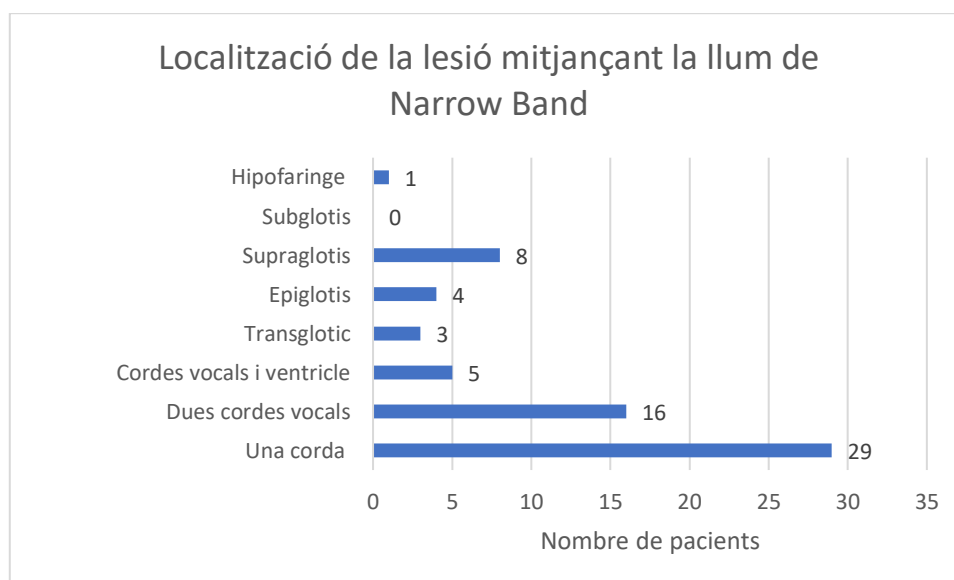
Si a la seva vegada agrupem en pacients negatius (lesió benigna) i pacients positius (lesió premaligna i maligna) obtenim percentatges del 24.1% per lesions benignes i del 75.9% per lesions malignes.

	Freqüència	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Negatiu	28	23,7	24,1	24,1
Positiu	88	74,6	75,9	100,0
Total	116	98,3	100,0	
Sistema	2	1,7		
Total	118	100,0		

Taula 6. Resultats de la valoració de malignitat agrupant lesions sospitoses i malignes

### 8.1.2.3. L'exploració fibronasolaringoscòpia amb llum de Narrow Band Imagin (NBI)

L'exploració fibronasolaringoscòpia amb llum de Narrow Band Imagin va ser efectuada en 71 dels 118 casos. D'aquests, en 11 casos no queda ben reflexada la valoració de la prova. La resta segueix la següent distribució.



Gràfic 32. Localització de la lesió mitjançant la llum de Narrow Band

La valoració per part de l'explorador de les lesions visualitzades va ser de 0 sense lesió, 1 si la lesió semblava benigne, 2 si era sospitosa de malignitat o leucoplàsica i de 3 si li semblava maligne.

En el cas del l'exploració amb NBI els percentatges es van distribuir tal i com figura en la taula 7. Un 9.3% no s'observa lesió, en el 5.9% dels casos la lesió és considerada com a benigne, en el 22% dels casos la lesió era sospitosa de malignitat o leucoplàsica i en el 22.9% dels casos es va considerar maligna.

	Freqüència	Percentatge vàlid
No observa lesió	11	9,3
Benigne	7	5,9
sospitosa o leucoplàsica	26	22,0
maligna	27	22,9
Total	71	60,2
Sistema	47	39,8

Taula 7. Resultats de la valoració malignitat de la llum de NBI

Si a la seva vegada agrupem en pacients negatius (lesió benigne) i pacients positius (lesió premaligna i maligna) obtenim percentatges del 11.7% per lesions benignes i el 88.3% per lesions malignes.

#### Resultat Narrow Band

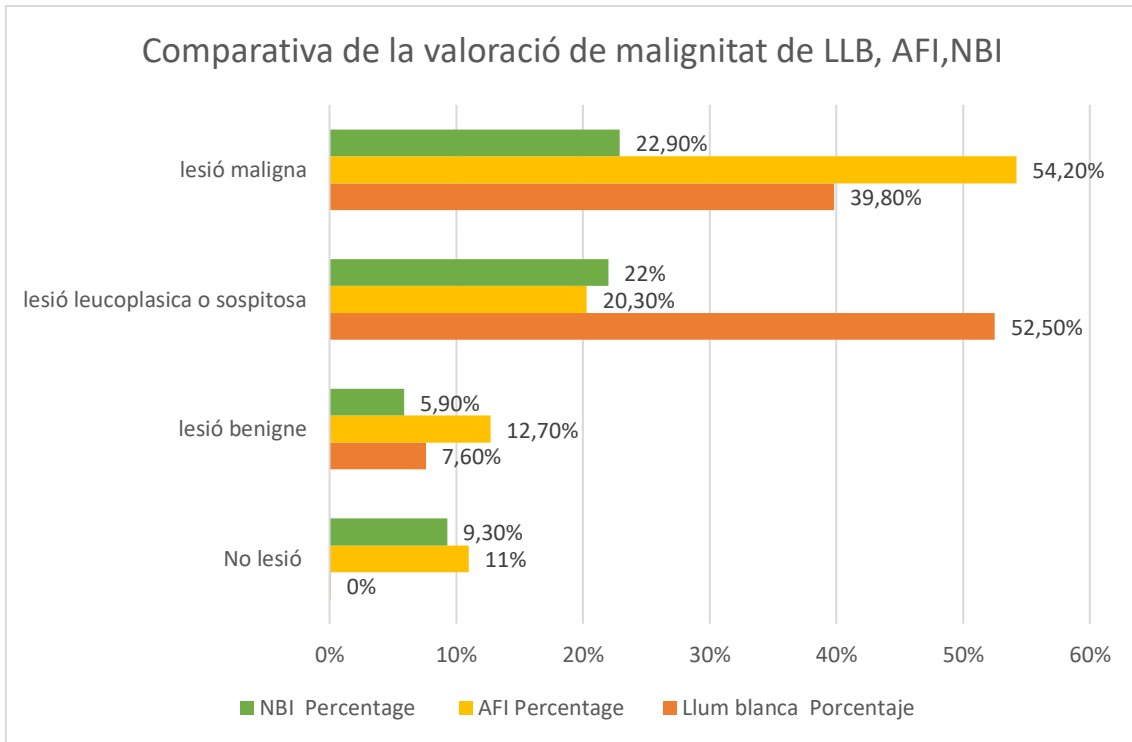
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Negatiu	7	5,9	11,7	11,7
	Positiu	53	44,9	88,3	100,0
	Total	60	50,8	100,0	
Perdidos	Sistema	58	49,2		
Total		118	100,0		

Taula 8. Resultats de la valoració de malignitat agrupant lesions sospitoses i malignes

Si agrupem les tres exploracions (taula 9), podem observar que els percentatges de benigne, sospitós de malignitat i de malignitat són similars en la llum blanca i el NBI, mentre que en la llum AFI quant més greu és la lesió, major és el percentatge de detecció.

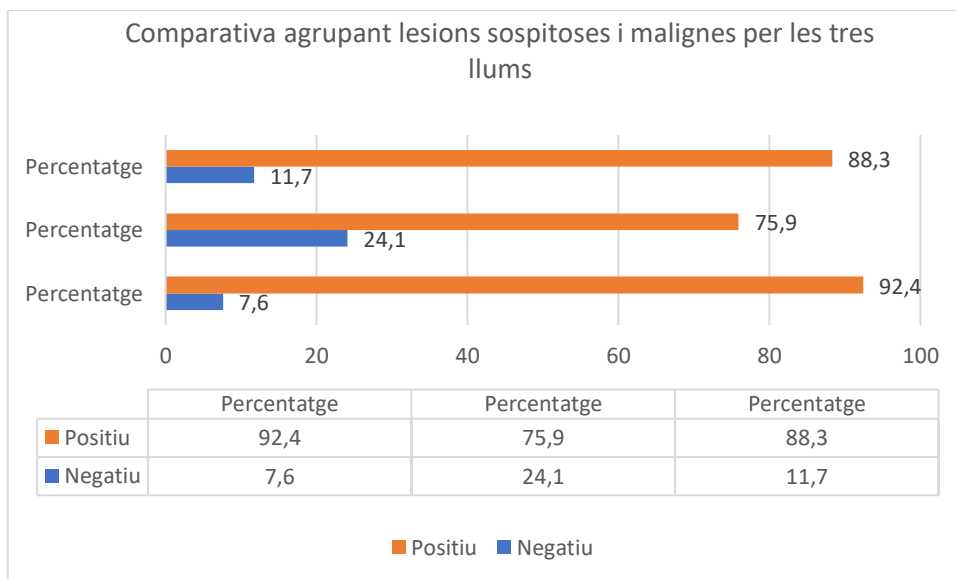
	Llum blanca		AFI		NBI	
	Freqüència	Percentatge	Freqüència	Percentatge	Freqüència	Percentatge
No lesió	0	0%	13	11%	11	9,30%
lesió benigne	9	7,60%	15	12,70%	7	5,90%
lesió leucoplàsica o sospitosa	62	52,50%	24	20,30%	26	22%
lesió maligna	47	39,80%	64	54,20%	27	22,90%
Total	118	100%	116	98,30%	71	60,20%

Taula 9. Comparativa dels resultats de la valoració de malignitat realitzades per laringoscòpia amb llum blanca, llum autofluorescència i llum de NBI



Gràfic 33. Comparativa dels resultats de la valoració de malignitat realitzades per laringoscòpia amb llum blanca, llum AFI i llum de Narrow Band

Si fem l'agrupació per positius i negatius, veiem també que els percentatges de llum blanca i de NBI són molt semblants, mentre que en el cas de la llum AFI encara que tenia una tendència a classificar la lesió com a maligne, és menys el percentatge global que indica.



Gràfic 34. Comparativa agrupant lesions sospitoses i malignes per les tres llums

### 8.1.3. Exploració amb Tc cervical

En una part de pacients es va **demanar Tc cervical**, bé per la sospita de la pròpia malaltia, per la palpació d'adenopaties cervicals o bé per acabar de definir correctament el diagnòstic de la malaltia si es coneixia que era neoplàsica, essent un total de 77 dels 118 casos (65.25%).

La valoració per part de l'explorador de les lesions visualitzades va ser de 0 sense lesió, 1 si la lesió semblava benigne, 2 si era sospitosa de malignitat però no captava contrast i de 3 si li semblava maligne i captava contrast segons l'informe radiològic.

En el cas de l'exploració amb el Tc els percentatges, es van distribuir tal i com figura en la taula 10. Un 21% no s'observa lesió, en el 5.9% dels casos la lesió es considerada com a benigne, en el 22% dels casos la lesió era sospitosa de malignitat o leucoplàsica i en el 22.9% dels casos es va considerar maligna.

		Freqüència	Percentage	Percentage vàlid
	sense lesió	25	21,2	32,5
	lesió benigne	4	3,4	5,2
	sospitosa- no capta contrast	13	11,0	16,9
	lesió maligna- capta contrast	35	29,7	45,5
	Total	77	65,3	100,0
Perdidos	Sistema	41	34,7	
Total		118	100,0	

Taula 10. Resultats de la valoració de malignitat de les exploracions amb Tc cervical

### Resultat TAC

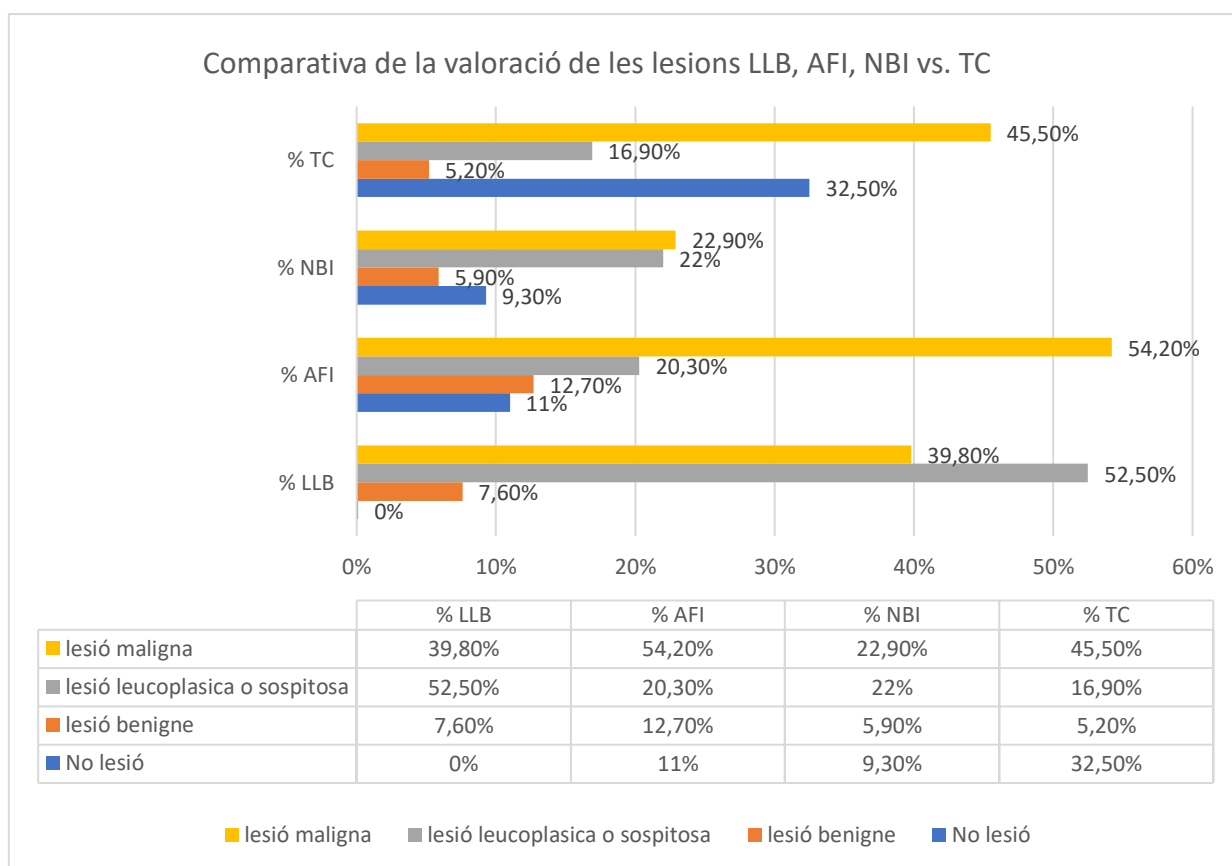
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Negatiu	29	24,6	37,7	37,7
	Positiu	48	40,7	62,3	100,0
	Total	77	65,3	100,0	
Perdidos	Sistema	41	34,7		
Total		118	100,0		

Taula 11. Resultats de la valoració de malignitat agrupant lesions sospitoses i malignes

Tal i com podem observar a continuació (taula 12 i gràfic 35), els percentatges de valoració de malignitat del Tc versus les exploracions laringoscòpiques tenen dades molt similars.

	Llum blanca		AFI		NBI		Tc	
	Freqüència	Percentatge	Freqüència	Percentage	Freqüència	Percentage	Freqüència	Percentage
<b>No lesió</b>	0	0%	13	11%	11	9,30%	25	32,50%
<b>lesió benigne</b>	9	7,60%	15	12,70%	7	5,90%	4	5,20%
<b>lesió leucoplàsica o sospitosa</b>	62	52,50%	24	20,30%	26	22%	13	16,90%
<b>lesió maligna</b>	47	39,80%	64	54,20%	27	22,90%	35	45,50%

Taula 12. Comparativa de les valoracions de malignitat realitzades per les exploracions amb les tres llums i el Tc cervical



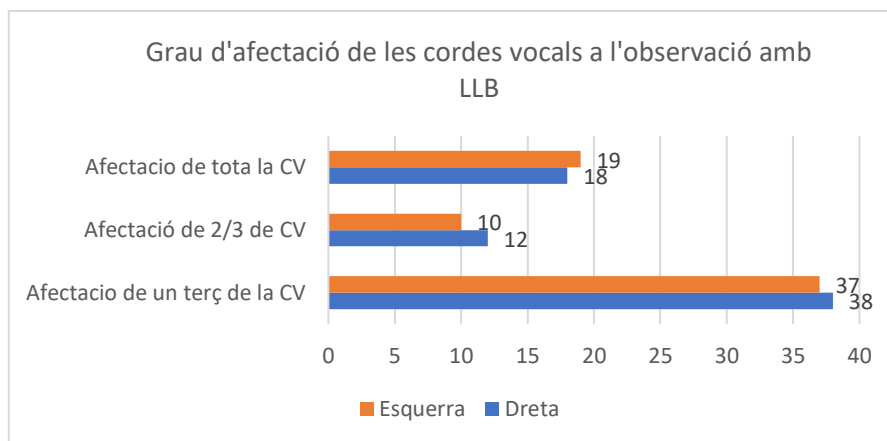
Gràfic 35. Comparativa de la valoració de les lesions LLB, AFI, NBI vs. Tc



#### 8.1.4. Valoració de les Fibronasolaringscòpies amb LLB, AFI i NBI en sublocalització glòtica

##### 8.1.4.1. Valoració amb fibronasolaringscop de la llum blanca de la glòtica

Dins de la localització glòtica, la corda vocal dreta (CVD) va estar afectada en 62 casos, la corda vocal esquerra (CVE) en un total de 66 casos i la comissura anterior en 21 casos.

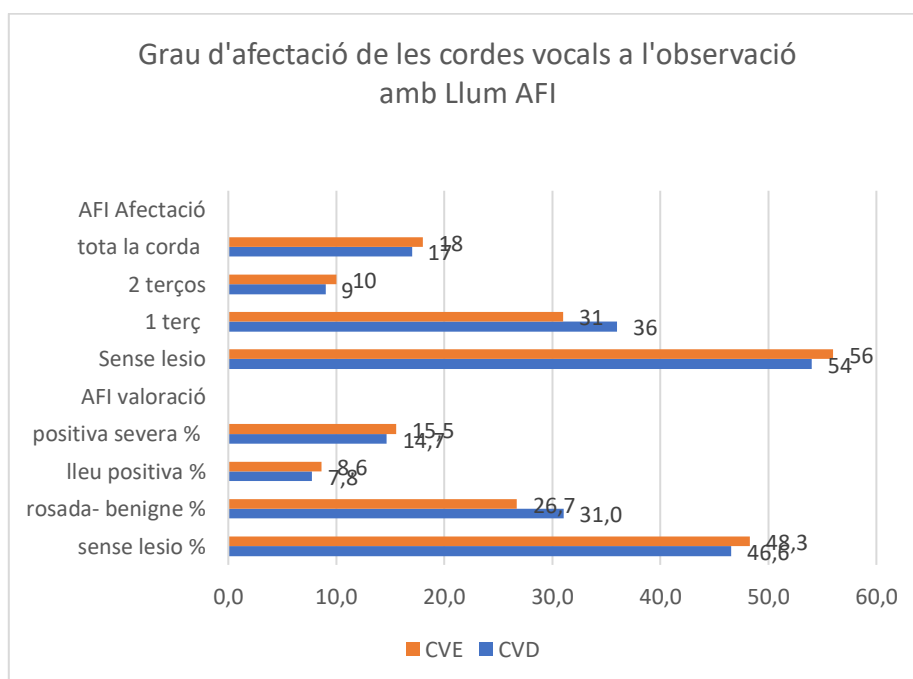


Gràfic 36. Grau d'afectació de les cordes vocals a l'observació amb LLB

Els aritenoides el costat dret en un total de 7 casos i el esquerra en un total de 8 fent un total de 15 casos.

El ventricle 9 cops en el costat esquerra i 10 en el dret i les bandes foren afectades en 17 cops el costat esquerra.

##### 8.1.4.2. Valoració amb fibronasolaringscop de la llum AFI de la glòtica



Gràfic 37. Grau d'afectació de les cordes vocals a l'observació amb llum AFI

Distribució gràfica de les localitzacions de la llum AFI en columnes de tres valors. En el valor superior és quan es valora com benigne, en el valor mig com sospitós de malaltia i en el valor inferior com maligne. Es veu com la localització glòtica és la que presenta valoracions més altes de malignitat (de fet, vol dir que disminueix la intensitat de l'autofluorescència).

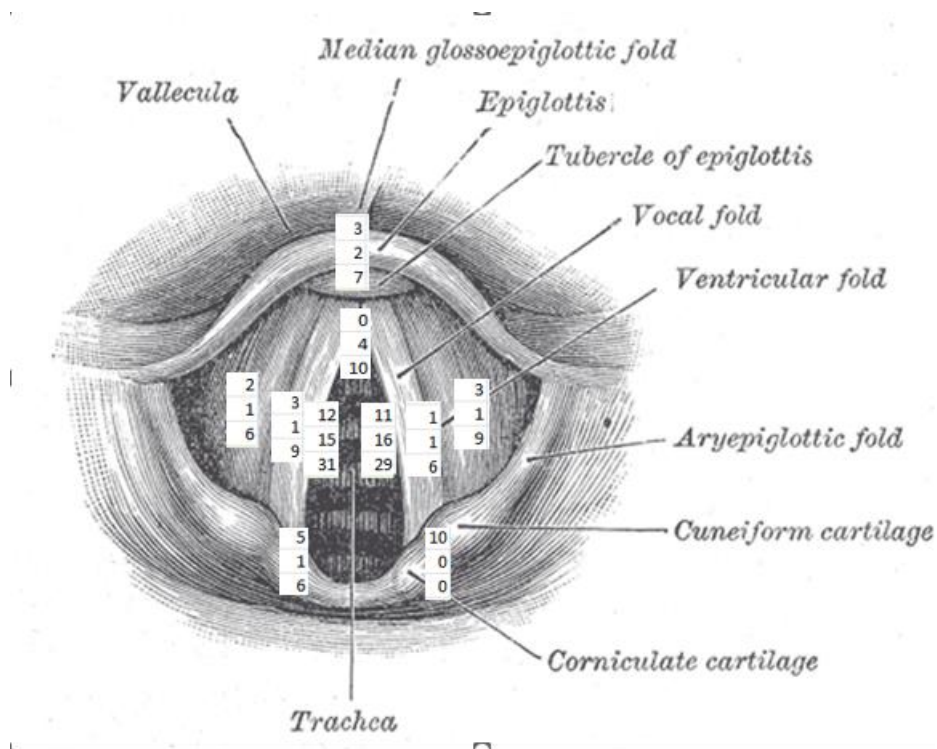
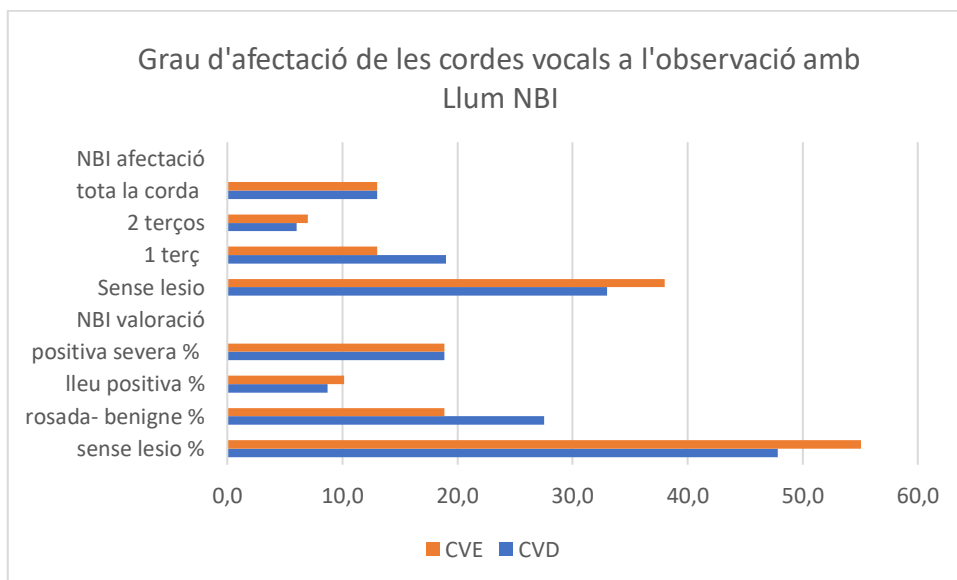


Figura 17. Distribució de la intensitat de NBI a la laringe

#### 8.1.4.3. Valoració amb fibronasolaringoscop de la llum NBI de la glòtis



Gràfic 38. Grau d'afectació de les cordes vocals a l'observació amb llum NBI

Distribució gràfica de les localitzacions de la llum NBI en columnes de tres valors. En el valor superior és quan es valora com benigne, en el valor mig com sospitós de malaltia i en valor inferior com maligne. Es veu com la localització glòtica és la presenta valoracions més altes de malignitat.

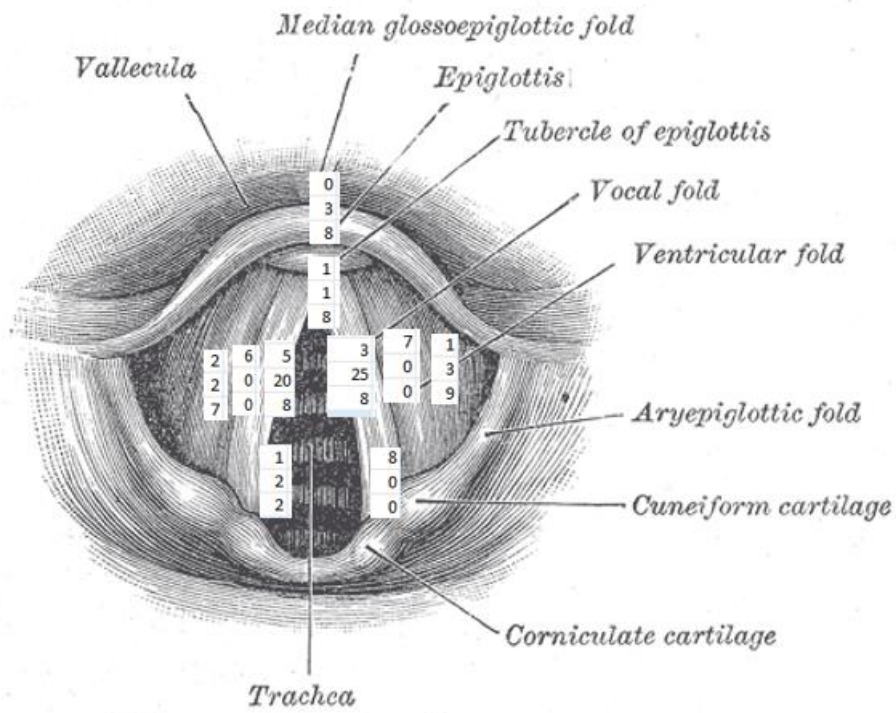


Figura 18. Distribució de la intensitat de NBI a la laringe

## 8.2. Resultats de biòpsia i citologia en pacients amb fibronasolaringoscòpia amb AFI

Al pacients que se'ls hi va efectuar la exploració d'autofluorescència, aquells que es va poder per accessibilitat de la lesió i per la col·laboració del pacient, se'ls va efectuar una biòpsia de les possibles lesions segons el que l'explorador valora en el llum de l'autofluorescència i la descripció que té en la història clínica de la lesió.

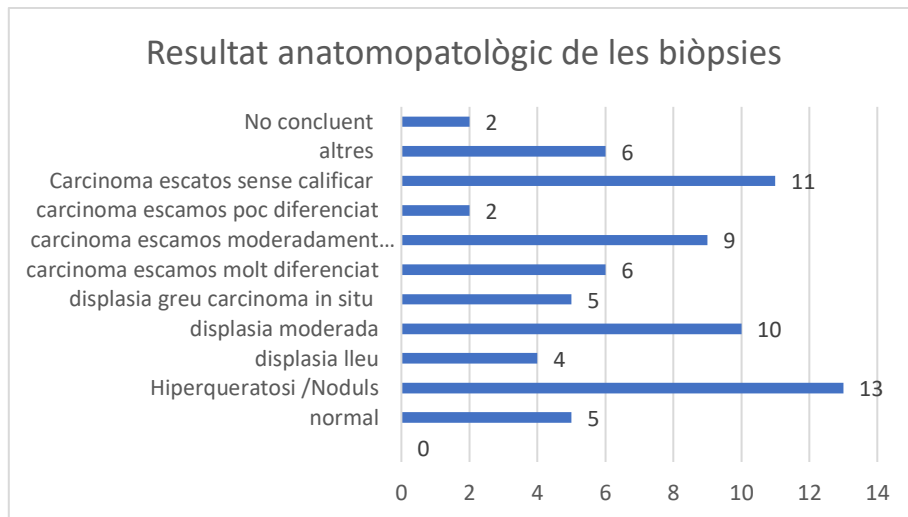
El nombre de biòpsies que es van realitzar durant la fibronasolaringoscòpia amb llum AFI va ser de 73, que representa un 61.9% dels casos. En cas d'identificació d'una pèrdua d'autofluorescència, sempre que es podia es realitzava o bé citologia o bé biòpsia, sempre i quant el pacient mostrés disponibilitat. Al ser un estudi retrospectiu, no queden reflectits aquells casos que eren més difícils d'explorar, encara que es pot sospitar per la qualitat o distància de les imatges però no és un valor precís.

Sempre que es podia s'efectuava biòpsies del teixit, donat que permeten un estudi anatomopatològic més complert. Les citologies es realitzaven per completar l'estudi o per si la biòpsia no tenia suficient definició pel diagnòstic.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	44	37,3	37,6	37,6
	Sí	73	61,9	62,4	100,0
	Total	117	99,2	100,0	
Perdidos	Sistema	1	,8		
Total		118	100,0		

Taula 13. Resultats Biòpsia amb llum AFI

El resultat de les biòpsies va ser d'un 24% dels casos de benignitat, un 19.18% de displàsies lleus o moderades i un 30.14% dels casos de carcinoma escamós tal i com i figura en el gràfic 39, on es descriu el resultat en els diferents tipus anatomopatològics.



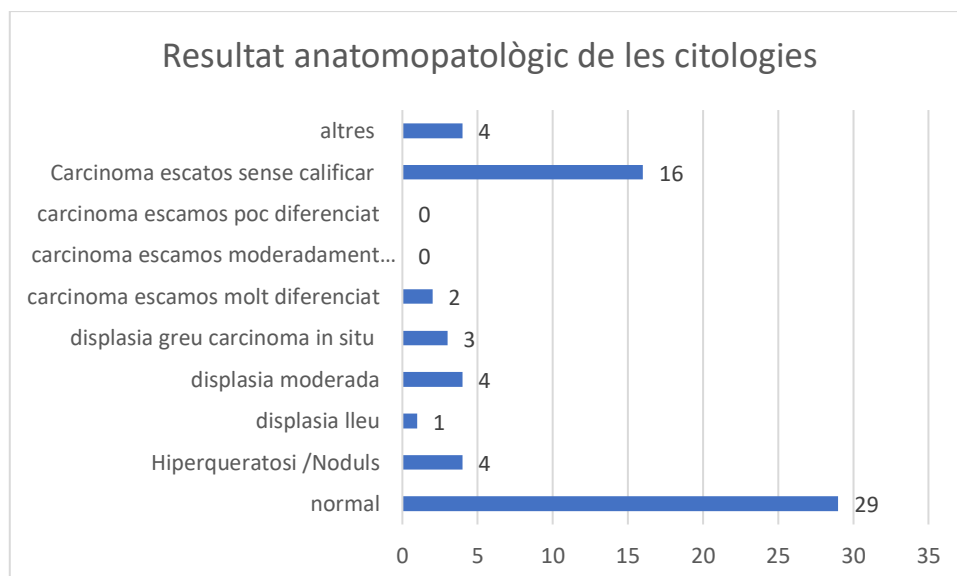
Gràfic 39. Resultat anatomopatològic de les biòpsies

En quan a **citologies**, es van poder realitzar un total de 63 casos, amb el següents resultats d'anatomia patològica.

### Citologies Ilum AFI

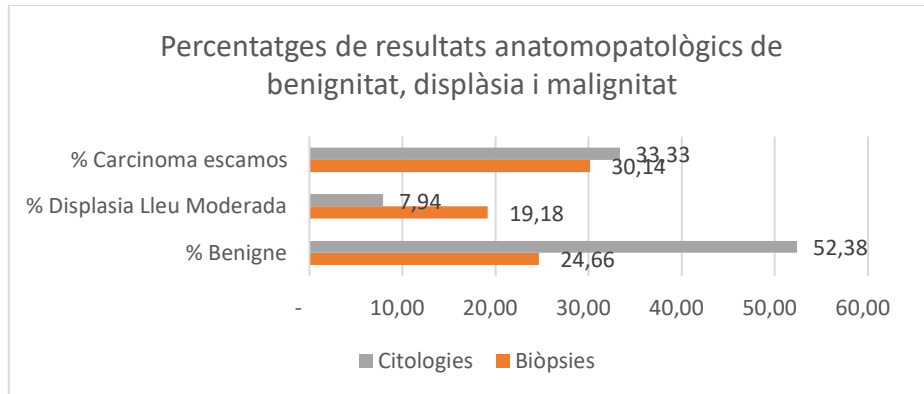
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	50	42,4	44,2	44,2
	Sí	63	53,4	55,8	100,0
	Total	113	95,8	100,0	
Perdidos	Sistema	5	4,2		
Total		118	100,0		

Taula 14. Resultats anatomopatològics de les citologies



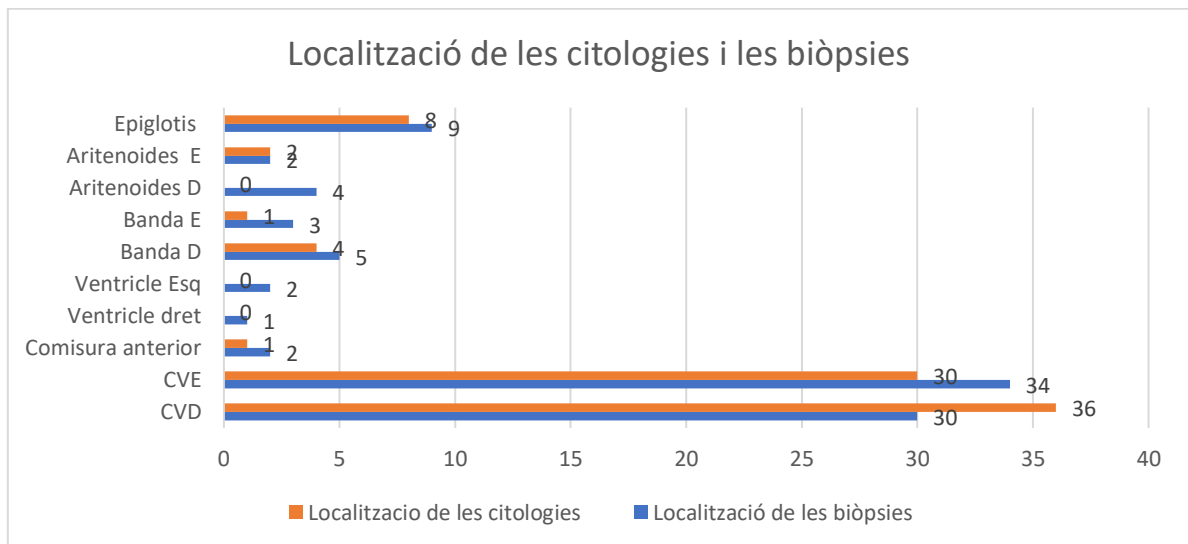
Gràfic 40. Resultat anatomopatològic de les citologies

La proporció entre biòpsies amb diagnòstics de patologia, ja sigui normal, benigna, patologia premaligna o maligna va ser la que figura en gràfic 41.



Gràfic 41. Percentatges de resultats anatomopatològics de benignitat, displàsia i malignitat

Tal i com era d'esperar, la localització per biòpsia i citologia van ser molt semblants, sense mostrar diferències significatives de lateralitat.

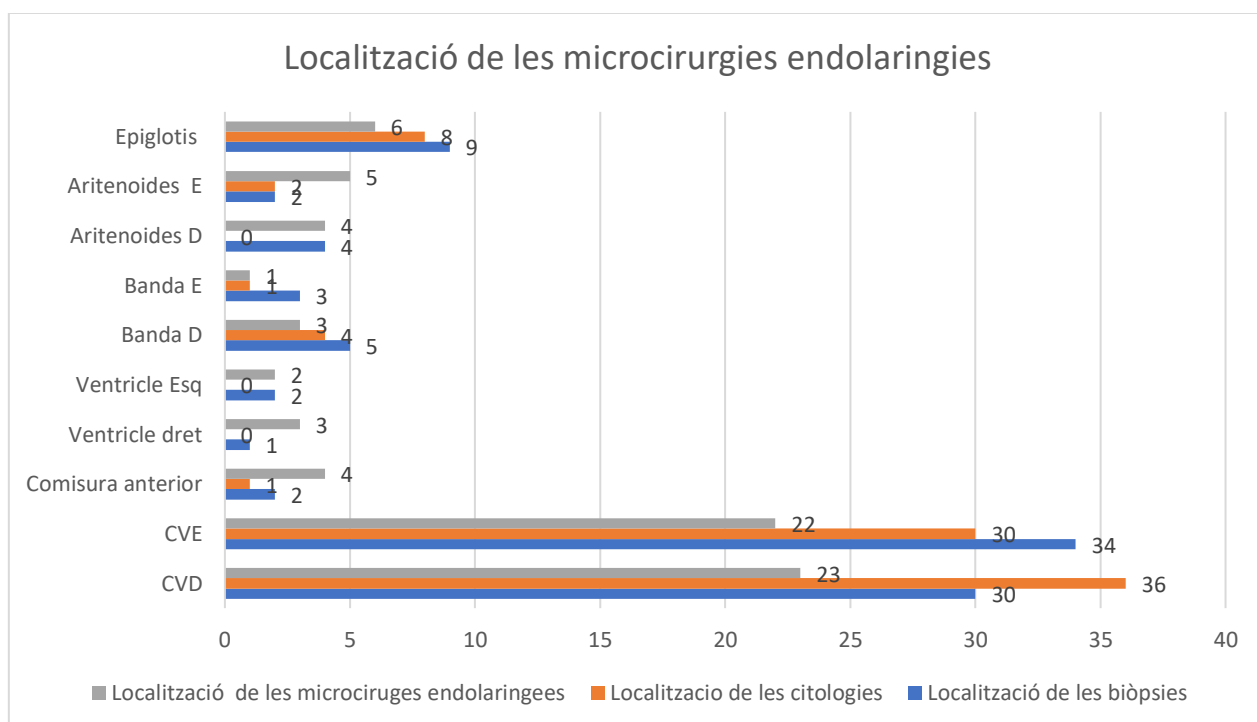


Gràfic 42. Localització de les citologies i les biòpsies

### 8.3. Resultats de la microcirurgia endolaríngia exploradora

En els casos on no es va obtenir un resultat conclouent es va realitzar una microcirurgia exploradora.

Es van realitzar un total de 33 microcirurgies endolaríngies exploradores (gràfic 43). Quan mirem la localització de les lesions, ja no es centren tant en la glotis i queden més distribuïdes per totes les sublocalitzacions, donat que amb el pacient dormit i quiet és més fàcil arribar a regions determinades de la laringe com la comissura anterior o els ventricles. La distribució de biòpsies és l'esperada per les localitzacions corresponents a les exploracions amb les diferents llums que hem efectuat. Com ja hem explicat, es realitzen en el casos que el diagnòstic anatomopatològic efectuat anteriorment creava dubtes pel la pròpia anatomia patològica, per la correspondència amb la sensació clínica o bé per la dificultat en la tècnica d'agafar les mostres.



Gràfic 43. Localització de les microcirurgies endolaríngies

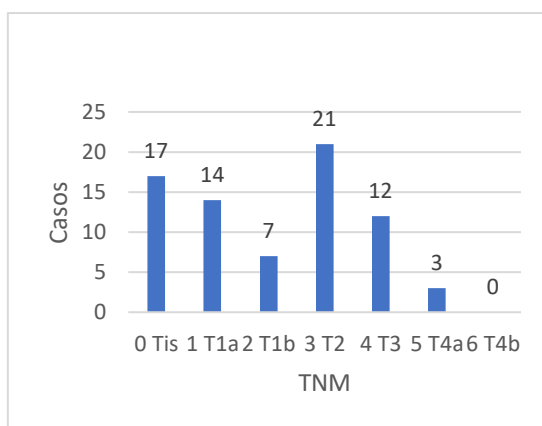
Resultat AP	Freqüència	AFI Biòpsia	AFI Citologia	Biòpsia Microendolaríngia
% Benigne	18,00	24,66	52,38	22,22
% Displàsia Lleu Moderada	14,00	19,18	7,94	16,67
% Carcinoma escamós	45,21	30,14	33,33	44,44

Gràfic 44. Taula resum de les tres proves

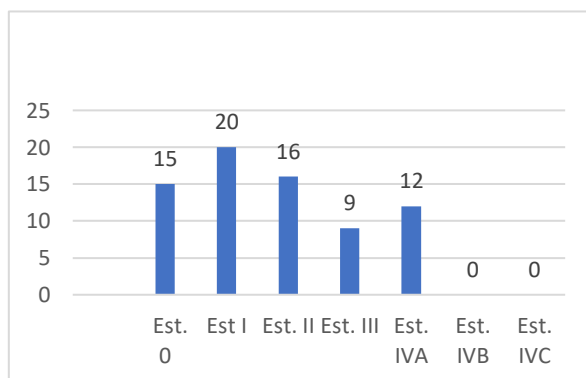
En el gràfic 44 es veu una concordança en les proporcions entre biòpsia, citologia i biòpsia per microcirurgia endolaríngia encara que la proporció més alta de diagnòstic de càncer de laringe per carcinoma escamós va ser en la microcirurgia endolaríngia.

#### 8.4. TNM i estadiatge

Es tracta de lesions positives per carcinoma escamós a totes les localitzacions majoritàriament carcinomes in situ T1, T2. Donat que epidemiològicament són lesions més freqüents i més petites que no es poden biopsiar a la consulta i que si els ganglis són petits no s'envien a punxar.



Gràfic 45. TNM de les lesions per carcinoma escamós



Gràfic 46. Estadiatge de les lesions per carcinoma escamós

Quan ho dividim per localitzacions, la localització majoritària és la glòtica amb 58 casos, seguida de la supraglòtica amb 11 casos i hipofaringe amb 3 casos. No es va introduir cap tumor de subglòtis.

En els 58 casos de la glòtis tenim:

- 14 carcinomes in situ
- 20 tumors T1: 13 tumors T1a i 6 tumors T1b. En cap cas va haver-hi afectació ganglionar essent N0



- 16 tumors T2: 1 tumor T2 N2a M0 i la resta de casos no tenen afectació ganglionar
- 8 tumors T3: 1 tumor T3 N1 M0 i 1 tumor T3 N2 M0
- 1 tumor T4a sense afectació ganglionar

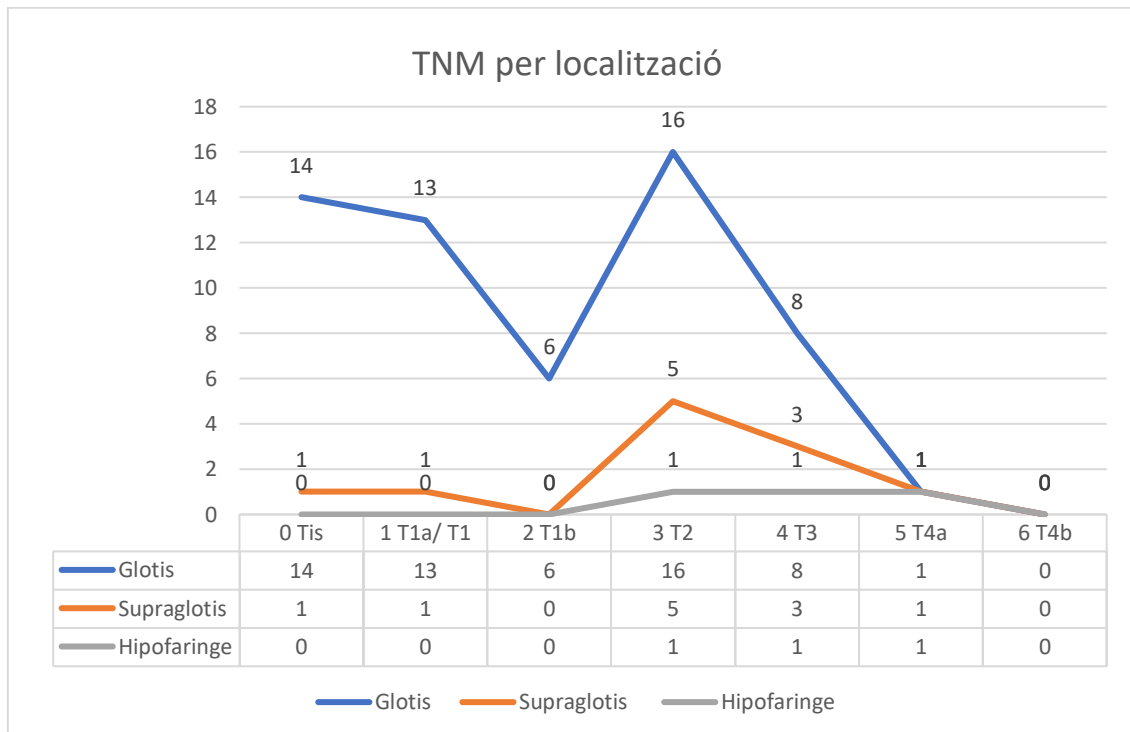
En els 11 casos supraglòtics:

- 1 cas de carcinoma in situ
- 1 cas de T1 sense afectació ganglionar
- 5 casos de T2, → 3 CASOS DE T2N2a M0 i 1 cas de T2N2M0 i un T2 N0 M0
- 3 casos de T3 → 1 T3N1M0 i un T4N2M0

En els 3 casos de hipofaringe:

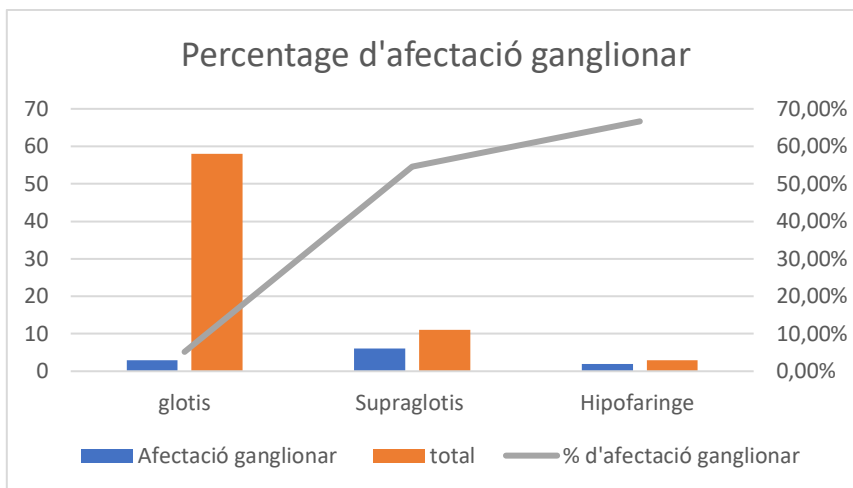
- Són 3 T3 → 1 T3N0M0 i 1 T3N1M0 i 1 T3N2aM0

A l'observar la gràfica 47, i tal i com es descriu en la literatura, els tumors de glotis es van diagnosticar en TNM i estadiatge més baixos, mentre que els tumors de supraglotis i de hipofaringe van ser diagnosticat en fases més tardanes.



Gràfic 47. TNM de les lesions per carcinoma escamós segons localització

Així la proporció d'afectació ganglionar és molt més gran en el grup de supraglotis i hipofaringe que en el grup de glotis (5,17% vs. 54,55% i 66,67% per supraglotis i hipofaringe).

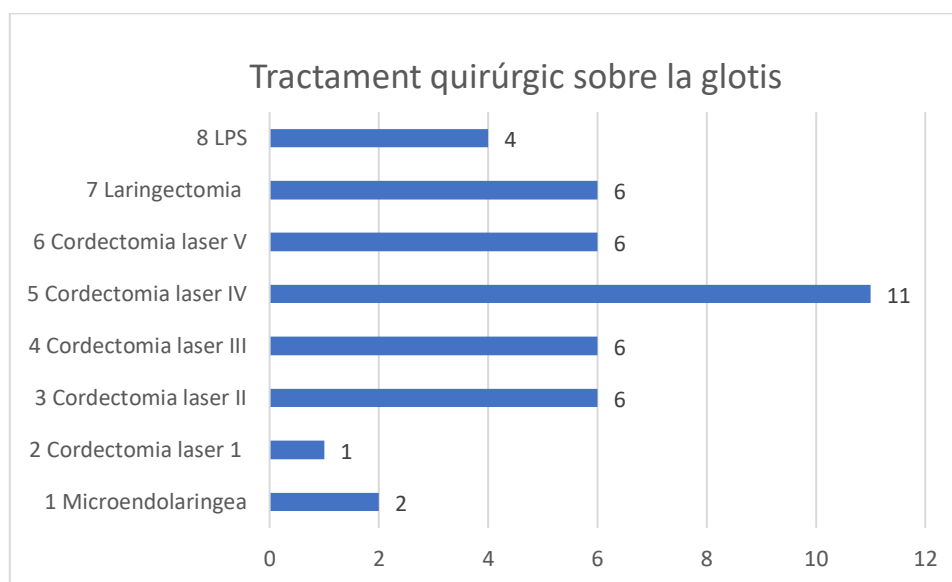


Gràfic 48. Percentatge d'afectació ganglionar

## 8.5. Tractament

El tractament efectuat als pacients neoplàsics es decideix per Comitè oncològic.

Es va realitzar tractament quirúrgic en 46 dels casos seguit en alguns d'ells de tractament complementari amb radioteràpia o amb quimioteràpia. La major part van ser cordectomies, en un total de 32 casos, es van efectuar 6 laringectomies totals i 4 laringectomies parcials supraglòtiques.



Gràfic 49. Tractament quirúrgic sobre la glotis

En 30 casos es va fer tractament conservadors amb tractament de radioteràpia i quimioteràpia concomitant en 7 casos, tractament de conservació òrgan en 1 cas i la resta es va fer radioteràpia radical.

## 8.6. Anàlisi de la sensibilitat i especificitat per cadascuna de les llums

La hipòtesis de la tesi doctoral es basa en valorar la sensibilitat de la prova de videolaringscòpia amb llum d'autofluorescència en pacients amb sospita de càncer de laringe, realitzada per especialistes no ORL (en el nostre cas, pneumòlegs) per valorar lesions malignes i premalignes de càncer de laringe.

Primer, fem una mirada valorant les exploracions i analitzant la mostra en els tres grups en els que es va recollir l'estudi, que va ser lesions benignes, lesions displàsiques o premalignes i el grup afectat de càncer de laringe.

A continuació, analitzem la sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius positius i negatius en cadascuna de les exploracions fibronasolaringoscòpiques amb els tres tipus de llum, blanca, autofluorescència i Narrow Band i també dels Tc cervical per la mostra en general. Agrupant la mostra en els grups ja esmentats de Grup standard positiu (que engloba als pacients amb lesions malignes i premalignes) i Grup standard negatiu (que engloba als que tenen lesions benignes).

La sensibilitat ens orienta sobre la capacitat de detectar aquells casos positius i l'especificitat ens orienta si aquells que es donen com a negatius realment ho són. El valor predictiu positiu ens diu la possibilitat que un pacient que té els resultat de la llum blanca, AFI o NBI positiu tingui la malaltia i el valor predictiu negatiu ens diu si quan surt negativa la prova el pacient no té la malaltia.

8.6.1. Anàlisi de sensibilitat i especificitat per tres grups, benigne, sospitós de malignitat i maligne

		Grup standard benigne	displàsia o leucoplàsia	Càncer	Total
<b>Llum blanca</b>					
lesió benigne	Recompte	5	2	2	9
	% dins de L_ cordes vocals-ti	55,60%	22,20%	22,20%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard	15,60%	14,30%	2,80%	32,70%
lesió leucoplasica o sospitosa	Recompte	25	10	27	62
	% dins de L_ cordes vocals-ti	40,30%	16,10%	43,50%	99,90%
	% dins de Cancer Grup standard	78,10%	71,40%	37,50%	187,00%
lesió maligna	Recompte	2	2	43	47
	% dins de L_ cordes vocals-ti	4,30%	4,30%	91,50%	100,10%
	% dins de Cancer Grup standard	6,30%	14,30%	59,70%	80,30%
Total	Recompte	32	14	72	118
	% dins de L_ cordes vocals-ti	27,10%	11,90%	61,00%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard	100,00%	100,00%	100,00%	300,00%

		Càncer Grup standard benigne	displàsia o leucoplàsia	Càncer	Total
<b>Autofluorescència</b>					
sense lesió/rosada-benigne	Recompte	16	7	5	28
	% dins de Resultat Autofluorescència 3cat	57,10%	25,00%	17,90%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard	50,00%	50,00%	7,10%	24,10%
lleu positiva	Recompte	8	2	14	24
	% dins de Resultat Autofluorescència 3cat	33,30%	8,30%	58,30%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard	25,00%	14,30%	20,00%	20,70%
positiva severa	Recompte	8	5	51	64
	% dins de Resultat Autofluorescència 3cat	12,50%	7,80%	79,70%	100,00%
	% dins de Cancer Gold standard	25,00%	35,70%	72,90%	55,20%
Total	Recompte	32	14	70	116
	% dins de Resultat Autofluorescència 3cat	27,60%	12,10%	60,30%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 15. Anàlisi de sensibilitat i especificitat per tres grups amb Llum Blanca i Autofluorescència

## Fibronasolaringoscòpia en llum blanca

Podem observar en la taula 16, que la prova té una alta sensibilitat del 95.30% (el que indica que detecta pràcticament tots aquells que tenen la malaltia) i valor predictiu positiu del 75.62% al ser una xifra més baixa, indica que no tots aquells que siguin positius presentaran la malaltia.

L'especificitat és del 15%, sent un índex molt baix mentre que en la literatura trobem índex del 70-80%. Es dona aquesta xifra per una alta proporció de falsos negatius (4 sobre 9).

El valor predictiu positiu (ens indica la possibilitat que realment estigui malalt si surt positiu) és del 75.2% i el valor predictiu negatiu (ens indica la possibilitat que si es negatiu realment no tingui la malaltia) és del 55.6%. L'exactitud o precisió de la prova és del 73.73%.

Sobre la taula 16, marco on situar Sensibilitat (en verd), Especificitat (en blau).

		Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		Total
<b>Resultat Llum Blanca</b>		No Càncer	Premaligne/maligne	
Negatiu	Recompte	5	4	9
	% dins de Resultat Llum Blanca	Valor Predictiu Negatiu 55,60%	44,40%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	Especificitat 15,60%	4,70%	7,60%
Positiu	Recompte	27	82	109
	% dins de Resultat Llum Blanca	24,80%	Valor Predictiu Positiu 75,20%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	84,40%	Sensibilitat 95,30%	92,40%
Total	Recompte	32	86	118
	% dins de Resultat Llum Blanca	27,10%	72,90%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 16. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de la fibronasolaringoscòpia amb llum blanca

## Fibronasolaringoscòpia en llum d'autofluorescència

Per la fibronasolaringoscòpia en autofluorescència, podem observar en la taula 17 una alta sensibilitat però per sota de la llum blanca (85.70%) i un valor predictiu positiu una mica superior (81.80%). Una especificitat del 50%, que malgrat estar per sobre la llum blanca, està per sota del que trobem publicat. El valor predictiu negatiu i la precisió tenen valors alts (57.10% i 75.86% respectivament).

		Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		Total
<b>Resultat Autofluorescència</b>		No Càncer	Premaligne/maligne	
Negatiu	Recompte	16	12	28
	% dins de Resultat Autofluorescència	57,10%	42,90%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	50,00%	14,30%	24,10%
Positiu	Recompte	16	72	88
	% dins de Resultat Autofluorescència	18,20%	81,80%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	50,00%	85,70%	75,90%
Total	Recompte	32	84	116
	% dins de Resultat Autofluorescència	27,60%	72,40%	100,00%
	% dins de Cancer Grupstandard 2 cat (premaligne=+)	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 17. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de la fibronasolaringoscòpia amb Autofluorescència

## Fibronasolaringoscòpia en llum Narrow Band

Per la fibronasolaringoscòpia amb Narrow Band, podem observar en la taula 18 que la prova té una alta sensibilitat del 87.50% i valor predictiu positiu 79.20% però una especificitat molt baixa (8.3%), estant molt per sota del publicat. El valor predictiu negatiu i la precisió tenen valors alts (14.3% i 71.67% respectivament).

		Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		
Resultat Narrow Band		No Càncer	Premaligne/maligne	Total
Negatiu	Recompte	1	6	7
	% dins de Resultat Narrow Band	14,30%	85,70%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	8,30%	12,50%	11,70%
Positiu	Recompte	11	42	53
	% dins de Resultat Narrow Band	20,80%	79,20%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	91,70%	87,50%	88,30%
Total	Recompte	12	48	60
	% dins de Resultat Narrow Band	20,00%	80,00%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 18. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de la fibronasolaringoscòpia amb Narrow Band

## Exploració per Tc cervical

Per l'exploració per Tc cervical, els resultats són els que donen una sensibilitat més baixa (72.80%) però en canvi obtenim taxes d'especificitat altes (81.30%), amb un valor predictiu positiu alt (93.8%) i un valor predictiu negatiu del 44.80%. Vol dir que és una prova no tant útil per cribratge, però molt específica per la detecció de la malaltia.

		Cancer Grup standard 2 cat		Total
Resultat TAC		No Càncer	Càncer	
Negatiu	Recompte	13	16	29
	% dins de Resultat TAC	44,80%	55,20%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat	81,30%	26,20%	37,70%
Positiu	Recompte	3	45	48
	% dins de Resultat TAC	6,30%	93,80%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat	18,80%	73,80%	62,30%
	Recompte	16	61	77
	% dins de Resultat TAC	20,80%	79,20%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 19. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de l'exploració per Tc cervical

## Comparació de les 4 proves

Cancer Grup Standard 2 cat (premaligne=+)

	Llum blanca			AFI			NBI			Tc		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Sensibilitat	95,3	91,5	99,1	85,7	79,3	92,1	87,5	79,1	95,9	73,8	65,1	82,2
Especificitat	15,6	9,1	22,1	50,0	40,9	59,1	8,3	1,3	15,3	81,3	72,6	90,0
Valor predictiu +	75,2	67,4	83,0	81,8	74,8	88,8	79,2	68,9	89,5	93,8	88,4	99,2
Valor predictiu -	55,6	46,6	64,6	57,1	48,1	66,1	14,3	5,4	23,2	44,8	33,7	55,9
Precisió	73,7	65,8	81,7	75,9	68,1	83,6	71,7	60,3	83,1	75,3	65,7	85,0

Taula 20. Taula resum de la sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió per llum blanca, AFI, NBI i Tc



En la taula 20 podem valorar que la sensibilitat més alta està en la llum blanca, seguit de les llums d'autofluorescència i NBI. Si contemplem els intervals de confiança, no hi ha grans diferències entre els tres tipus d'exploracions. La Tc cervical, malgrat té una sensibilitat més baixa (és normal per la dificultat de detecció de lesions molt petites), és la que mostra una especificitat més alta. El valor predictiu negatiu és en la llum AFI on té els valors més alts.

### 8.6.2. Anàlisi de sensibilitat i especificitat únicament en la localització de la glotis

Centrem el nostre estudi sobre la glotis, on teòricament seria més fàcil d'emetre l'autofluorescència perquè hi ha més contingut de col·lagen, i dividim la mostra en GS+ i GS-.

A partir d'aquí estudiem la sensibilitat i l'especificitat per cadascuna de les quatre exploracions: la fibronasolaringscòpia amb Llum Blanca, llum AFI, NBI, i per l'exploració amb la Tc cervical.

Pretenem valorar si el fet d'analitzar únicament els valors de les lesions glòtiques, que al ser perpendiculars a l'entrada del fibroscopi faciliten l'observació amb llum blanca, AFI o NBI, fa millorar els resultats de sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu, valor predictiu negatiu i precisió.

#### Fibronasolaringscòpia en llum blanca a glotis

Els valors respecte a la LLB són semblants però no milloren amb una sensibilitat del 96.60% una especificitat clarament més baixa del 12.20% i un valor predictiu positiu i negatiu del 60.90% i el 71.40% respectivament.

		Càncer Grup standard 2 cat	Total	
Resultat Llum Blanca Glotis		No Càncer	Càncer	
Negatiu	Recompte	5	2	7
	% dins de Resultat Llum Blanca	71,40%	28,60%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	12,20%	3,40%	7,10%
Positiu	Recompte	36	56	92
	% dins de Resultat Llum Blanca	39,10%	60,90%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	87,80%	96,60%	92,90%
	Recompte	41	58	99
	% dins de Resultat Llum Blanca	41,40%	58,60%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 21. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de la llum blanca a glotis

### Fibronasolaringscòpia en llum AFI a glotis

Els valors respecte a la llum AFI són millors amb una sensibilitat del 92% una especificitat del 46.30% i un valor predictiu positiu i negatiu del 70.30% i el 82.60% respectivament.

		Càncer Grup standard 2 cat		Total
Resultat Autofluorescència		No Càncer	Càncer	
Negatiu	Recompte	19	4	23
	% dins de Resultat Autofluorescència	82,60%	17,40%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	46,30%	7,10%	23,70%
Positiu	Recompte	22	52	74
	% dins de Resultat Autofluorescència	29,70%	70,30%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	53,70%	92,90%	76,30%
	Recompte	41	56	97
	% dins de Resultat Autofluorescència	42,30%	57,70%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 22. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de AFI a glotis

### Fibronasolaringoscòpia en llum Narrow Band a glotis

Els valors respecte a la NBI són millors sobretot en la sensibilitat amb un valor del 91.18%, una especificitat del 21.43% i un valor predictiu positiu i negatiu del 50.00% i el 70.83% respectivament.

		Càncer Grup standard 2 cat		Total
Resultat Narrow Band GLOTIS		No Càncer	Càncer	
Negatiu	Recompte	3	3	6
	% dins de Resultat Narrow Band	50,00%	50,00%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	21,40%	8,80%	12,50%
Positiu	Recompte	11	31	42
	% dins de Resultat Narrow Band	26,20%	73,80%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	78,60%	91,20%	87,50%
	Recompte	14	34	48
	% dins de Resultat Narrow Band	29,20%	70,80%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 23. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de Narrow Band a glotis

## Exploració de la glotis amb Tc cervical

En el cas del Tc cervical els valors són semblants, amb sensibilitat del 68.10%, especificitat del 78.60% i un VP+ del 91.40% i un VP- del 42.30%.

		Càncer Grup standard 2 cat		Total
		No Càncer	Càncer	
Negatiu	Recompte	11	15	26
	% dins de Resultat TAC	42,30%	57,70%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	78,60%	31,90%	42,60%
Positiu	Recompte	3	32	35
	% dins de Resultat TAC	8,60%	91,40%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	21,40%	68,10%	57,40%
	Recompte	14	47	61
	% dins de Resultat TAC	23,00%	77,00%	100,00%
	% dins de Càncer Grup standard 2 cat	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 24. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de Tc a glotis

## Comparació de les 4 proves en la glotis

	Llum blanca			AFI			NBI			Tc		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Sensibilitat	96,6	93,0	100,2	92,9	87,8	98,0	91,2	83,2	99,2	68,1	56,4	79,8
Especificitat	12,2	5,8	18,6	46,3	36,4	56,2	21,4	9,8	33,0	78,6	68,3	88,9
Valor predictiu +	60,9	51,3	70,5	70,3	61,2	79,4	73,8	61,4	86,2	73,8	62,8	84,8
Valor predictiu -	71,4	62,5	80,3	82,6	75,1	90,1	50,0	35,9	64,1	21,4	11,1	31,7
Precisió	61,6	52,0	71,2	73,2	64,4	82,0	70,8	58,0	83,7	70,5	59,0	81,9

Taula 25. Taula resum de la sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió per llum blanca, AFI, NBI i Tc en la glotis

Com es pot apreciar en la taula 25 i 26, les xifres de sensibilitat i VP- per les llums (LLB, AFI i NBI) milloren quan l'estudi es centra sobre la glotis.

	LLB	LLM Glotis	AFI	AFI Glotis	NBI	NBI Glotis	Tc	Tc Glotis
Sensibilitat	95,30%	96,60%	85,70%	92,90%	87,50%	91,18%	87,50%	68,09%
Especificitat	15,60%	12,20%	50,00%	46,30%	8,30%	21,43%	81,30%	78,57%
VP+	75,20%	60,90%	81,80%	70,30%	79,20%	73,80%	93,80%	73,80%
VP-	55,60%	71,40%	57,10%	82,60%	14,30%	50,00%	44,80%	21,40%
Precisió	73,73%	61,62%	75,86%	73,20%	71,67%	70,83%	75,32%	70,49%

Taula 26. Comparativa de taules resum per LLB, AFI, NBI i Tc

8.6.3. Anàlisi de sensibilitat i especificitat agrupant les valoracions fibronasolaringoscòpiques en LLB+AFI i LLB+NBI

Vam valorar agrupar les exploracions seguint la nostra pràctica clínica: en el cas del consultori d'ORL la llum blanca associada a llum de NBI, i en el cas de les exploracions amb llum d'autofluorescència associada a la llum blanca.

Resultat Llum blanca i Autofluorescència	Recompte	Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		Total
		No Càncer	Premaligne/maligne	
Negatiu		4	1	5
% dins de Resultat Llum blanca i Autofluorescència		80,00%	20,00%	100,00%
% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		12,50%	1,20%	4,20%
Positiu		28	85	113
% dins de Resultat Llum blanca i Autofluorescència		24,80%	75,20%	100,00%
% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		87,50%	98,80%	95,80%
	Recompte	32	86	118
% dins de Resultat Llum blanca i Autofluorescència		27,10%	72,90%	100,00%
% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		100,00%	100,00%	100,00%

Taula 27. Resultats agrupació LLB i AFI

Resultat Llum blanca i Narrow Band	Recompte	Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		Total
		No Càncer	Premaligne/maligne	
Negatiu	Recompte	0	2	2
	% dins de Resultat Llum blanca i Narrow Band	0,00%	100,00%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	0,00%	4,20%	3,30%
Positiu	Recompte	12	46	58
	% dins de Resultat Llum blanca i Narrow Band	20,70%	79,30%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	100,00%	95,80%	96,70%
	Recompte	12	48	60
	% dins de Resultat Llum blanca i Narrow Band	20,00%	80,00%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 28. Resultats agrupació LLB i NBI

	Llum blanca + AFI	Llum blanca + NBI
Sensibilitat	98,80%	95,80%
Especificitat	12,50%	0,00%
Valor predictiu +	75,20%	79,30%
Valor predictiu -	80,00%	0,00%
Precisió	75,42%	0,00%

Taula 29. Taula resum agrupacions LLB+AFI i LLB+NBI

Amb l'associació de les exploracions de llum blanca i llum AFI o de llum blanca i NBI s'aconsegueix índex de sensibilitat més alt que quan efectuem per separat, així com el valor predictiu positiu, però perd especificitat fins a nivells molt baixos respecte els trobats en la literatura.

8.6.4. Anàlisi de sensibilitat i especificitat agrupant les valoracions fibronasolaringoscòpiques en LLB+AFI i LLB+NBI per la glotis

		Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		
		No Càncer	Premaligne/maligne	
Negatiu	Recompte	3	0	3
	% dins de Resultat Llum blanca i Autofluorescència	100,00%	0,00%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	10,70%	0,00%	3,00%
Positiu	Recompte	25	71	96
	% dins de Resultat Llum blanca i Autofluorescència	26,00%	74,00%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	89,30%	100,00%	97,00%
Recompte		28	71	99
% dins de Resultat Llum blanca i Autofluorescència		28,30%	71,70%	100,00%
% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		100,00%	100,00%	100,00%

	Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)		Total
	No Càncer	Premaligne/maligne	



Negatiu	Recompte	0	2	2
	% dins de Resultat Llum blanca i Narrow Band	0,00%	100,00%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	0,00%	2,90%	2,10%
Positiu	Recompte	25	68	93
	% dins de Resultat Llum blanca i Narrow Band	26,90%	73,10%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	100,00%	97,10%	97,90%
	Recompte	25	70	95
	% dins de Resultat Llum blanca i Narrow Band	26,30%	73,70%	100,00%
	% dins de Cancer Grup standard 2 cat (premaligne=+)	100,00%	100,00%	100,00%

Taula 30. Resultats sensibilitat i especificades amb agrupacions LLB+AFI i LLB+NBI per la glotis

	llb+af	llb+nbi
sens	100,00%	97,10%
esp	10,70%	0,00%
vp+	74,00%	73,10%
vp-	100,00%	0,00%
Precisió	74,75%	71,58%

Taula 31. Taula resum sensibilitats i especificades amb agrupacions per la glotis

## 8.7. Anàlisi del falsos negatius

Davant el resultat de baixa especificitat per la llum AFI, fem una revisió dels casos on ha donat un fals negatiu, que serien les ocasions més greus donat que no detectaríem l'aparició d'un carcinoma.

Vam tenir un total de 4 falsos negatius en llum blanca i 12 falsos negatius amb llum AFI

Tenim que les lesions diagnosticades:

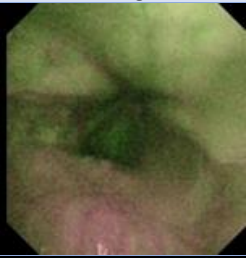
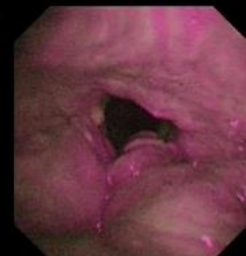

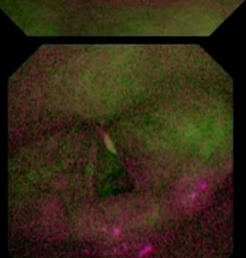
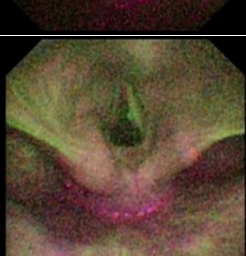
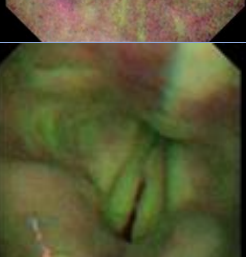
- En 4 casos són displàsies lleus.
- En 3 casos són displàsies moderades.
- En 3 casos o displàsia d'alt grau o carcinoma in situ.
- En 2 casos es un T1 carcinoma escamós de corda vocal.


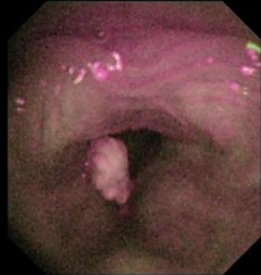
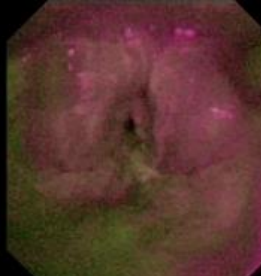

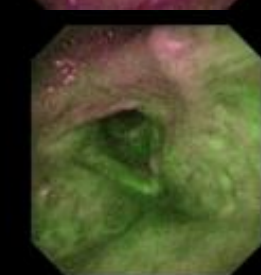
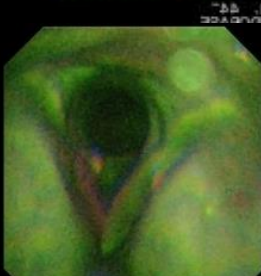
En quan a les característiques de la imatge:

- En 4 casos havia inflamació de la zona que no permetia una bona distinció de la lesió.
- En 3 casos havien lesions hiperqueratòsiques que no permetien valorar bé la pèrdua d'autofluorescència.
- En 5 casos es trobava en una valoració posterior que es podria canviar el sentit a positiu tot i que amb pèrdues d'intensitat molt lleu.

Al revisar els casos sols en 5 dels 12 es podria a posteriori fer un canvi en la interpretació del resultat el que representa tant sols un 4.13% de totes les valoracions. La manca d'especificitat quan s'efectua la prova de llum autofluorescència (i no descartem els casos que són difícils d'explorar) és per les inflamacions generals de la laringe o per les lesions hiperqueratòsiques. Aquestes dues dades s'han de tenir presents per fer un seguiment més exhaustiu dels casos.

En la taula 32 queden de forma anònima descrits els casos i s'adjunten les imatges.

Diagnòstic AP	Imatge	Característiques de la imatge i AFI	Visió de la llum AFI	Si es revisa canvia la valoració
1 Displàsia lleu (no ap)		Imatge poc distingible perquè es fa lluny	No es veu el punt d'autofluorescència	no
2 Displàsia moderada		Inflamació de tota laringe	Pèrdua global de AFI que no permet distingir la lesió	no
3 Displàsia moderada		AFI + en terç Mig	AFI lilaci En revisió si es podria donar per positiva	si
4 Displàsia lleu		Lesió hiperqueratòtica no permet veure part la pèrdua de AFI i la resta de laringe està inflamada	En revisió no es pot donar per positiva	no
5 Displàsia lleu		Imatge AFI + però molt lleu rosacea	En revisió si es podria donar per positiva	si
6 Displàsia lleu		La imatge dona una autofluorescència normal, està fet una mica lluny la imatge	En revisió no es pot donar per positiva	no

7	displàsia i lesio papilomatosa		Imatge AFI +	En revisió si es podria donar per positiva	si
8	Carcinoma escamós T1		Lesió hiperqueratòsica que no permet veure a fi	En revisió no es pot donar per positiva, encara que la dimensió ho fa sospitar	no
9	Carcinoma in situ		Inflamació de tota la laringe que no permet una bona distinció de la lesió	En revisió no es pot donar per positiva	no
10	Displàsia de alt grau		Inflamació de tota la laringe que no permet una bona distinció de la lesió	En revisió no es pot donar per positiva	no
11	Carcinoma in situ		lesió a fi + lleu rosàcia	En revisió si es podria donar per positiva	si
12	T1 de corda vocal		lesió a fi + lleu rosàcia	En revisió si es podria donar per positiva	si

Taula 32. Casos de falsos negatius

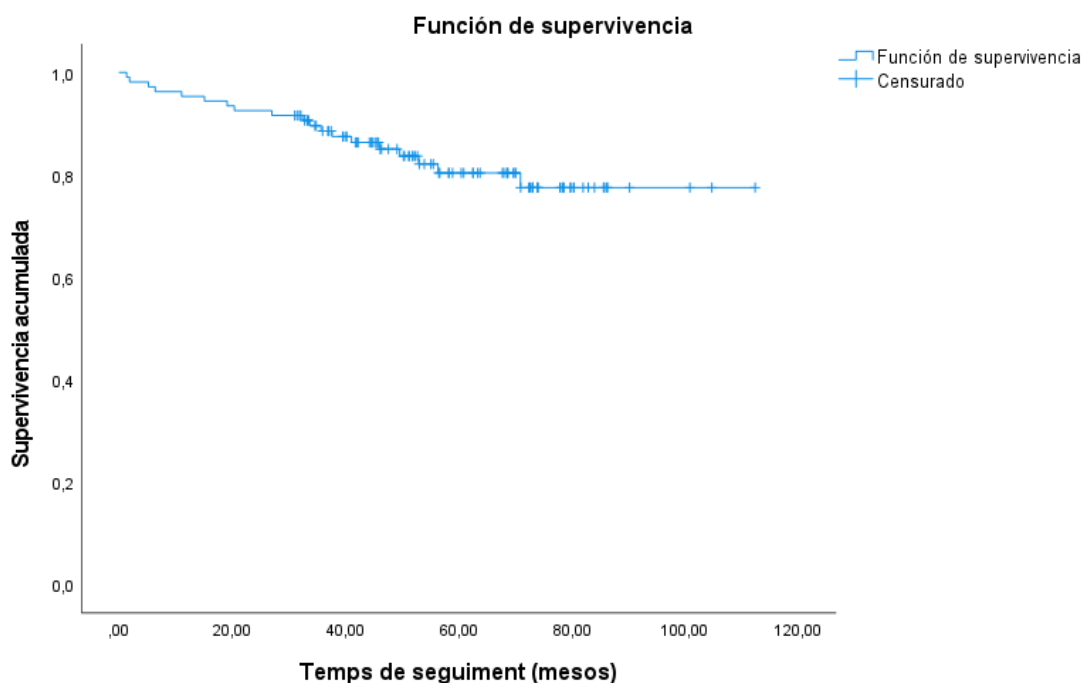
## 8.8. Anàlisi de la supervivència

### 8.8.1. Anàlisi de la supervivència global

Un dels objectius secundaris de l'estudi era la valoració de la supervivència tant global, com lliure de malaltia dels pacients que van entrar en l'estudi.

S'ha realitzat una anàlisi de la supervivència global de la mostra estudiada en la totalitat amb el mètode estadístic de Kaplan Meier i de les corbes de supervivència amb el test de log Rank.

La supervivència global als 60 mesos (5 anys) és del 80,4%.

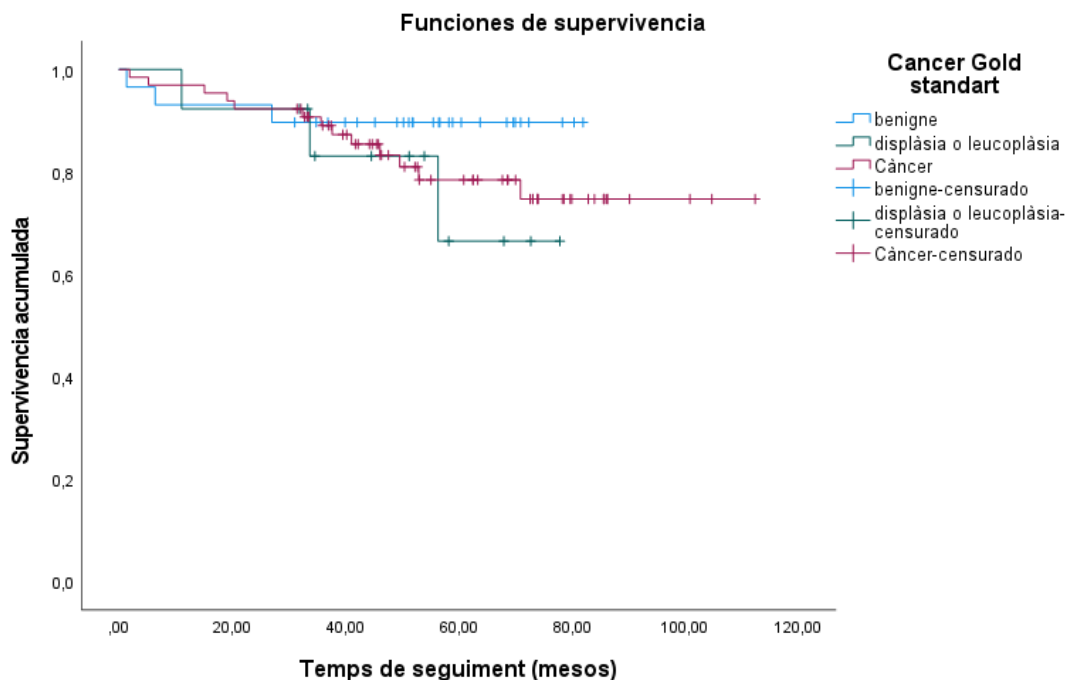


Gràfic 50. Valoració de la supervivència global

Si analitzem la supervivència global per els grups dividits en benigne, premalignes o displàsies i càncers seguint l'anàlisi estadístic de Kaplan-Meier, és als 60 mesos del 89.7% en les lesions benignes, del 66.5% en les lesions displàsiques i del 78.4% en els pacients amb càncer.

Cancer Grup standard	Estimación	Desv. Error	Media <sup>a</sup>	
			Intervalo de confianza de 95 % Límite inferior	Límite superior
benigne	74,685	4,037	66,773	82,598
displàsia o leucoplàsia	65,068	6,415	52,494	77,641
Càncer	93,519	4,638	84,428	102,609
Global	95,093	3,588	88,061	102,126

Taula 33. Resultats de la supervivència global per grups



Gràfic 51. Valoració de la supervivència global per grups

En la supervivència global no hi ha diferències estadísticament significatives, amb el test de log Rank no significatiu de 0.495 entre els tres grups, tenint la corba de menys supervivència el grup de displàsies. És possible que com que la mostra és petita i són pacients amb hàbits tòxics importants la comorbiditat pugui jugar un paper important.

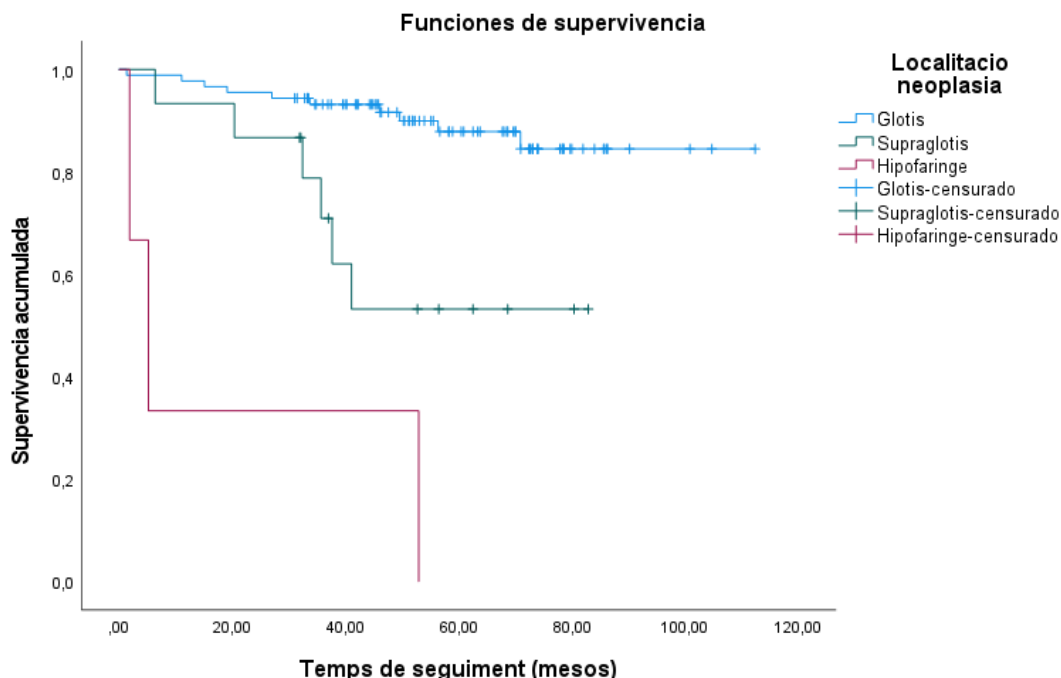
Si l'anàlisi de la supervivència global el fem en funció de la localització fent 3 grups (les lesions situades en la glotis, en la supraglotis i la hipofaringe) si que s'observen diferències significatives entre els tres grups, ja que les neoplàsies de supraglotis i hipofaringe tenen TNM i estadiatge més alts que repercuteixen en una disminució de la supervivència. La supervivència als 60 mesos és del 87.5% en la localització glòtica del 53.2% en la localització supraglòtica i del 0% en la localització de hipofaringe que tant sols tenim tres casos.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	40,320	2	<,001

Taula 34. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells de localització de la neoplàsia

Localitacio neoplàsia	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Glòtis	89	10	79	88,8%
Supraglòtis	15	6	9	60,0%
Hipofaringe	3	3	0	0,0%
Global	107	19	88	82,2%

Taula 35. Resultats de supervivència pels diferents nivells de localització neoplàsia.



Gràfic 52. Valoració de la supervivència global per localització

Quan analitzem la supervivència global per localització i la T observem que no hi ha diferències estadísticament significatives entre els diferents T. Aquest fet es donat perquè dins la mostra hi ha molt pocs tumors amb qualificació de T3 i T4, que seria el fet que faria empobrir la supervivència.

Malgrat tot la supervivència global té uns índex molt alts amb un 90% pels carcinomes in situ un 94.4% pels T1 Un 85.7% pels T3 i un paradoxal 100% pels T4 (tant sols hi ha un cas i al estar viu, és el que fa marcar així la corba). No hi ha diferències estadísticament significatives amb un test de Log Rank de  $p=0.859$ .

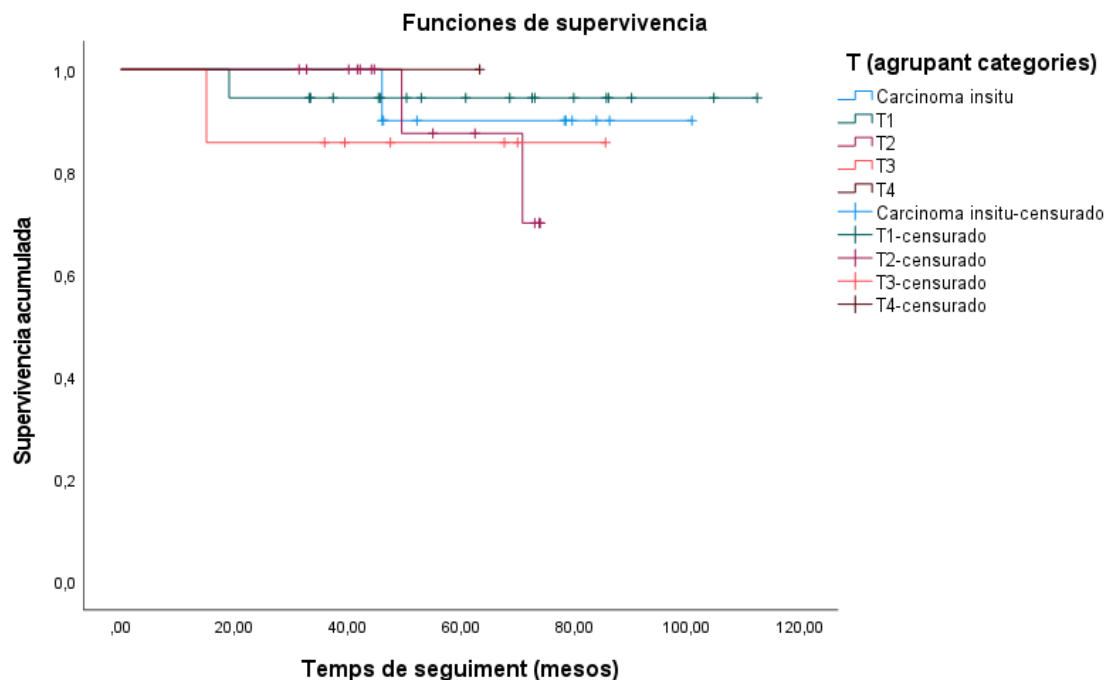
			N	Porcentaje
Carcinoma insitu	10	1	9	90,0%
T1	18	1	17	94,4%
T2	15	2	13	86,7%
T3	7	1	6	85,7%
T4	1	0	1	100,0%
Global	51	5	46	90,2%

Taula 36. Índex de supervivència global per nivells de T

### Comparacions globals

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,316	4	,859

Taula 37. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells de T (agrupant categories)



Gràfic 53. Valoració de la supervivència global per nivells de T (agrupant categories)

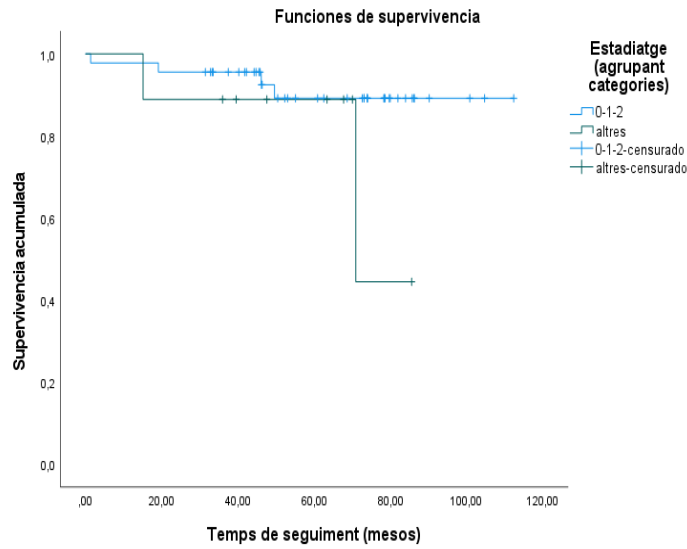
En aquesta última valoració no es té present la presència d'adenopaties, pel que hem fet l'estudi per estadiatge, i donat el poc nombre de casos en estadis alts, vam agrupar els estadis més favorables I i II en un grup i el III i, els IV i V (no tenim cap cas) en un segon grup.



### 8.8.1.1. Valoració de la supervivència global per estadiatge en la glotis

La supervivència 60 mesos amb l'anàlisi de Kaplan-Meier dona una supervivència per l'agrupació dels estadis 0, I i II del 89.2% i dels estadis alts del 88.9%. Al realitzar el test de Log Rank no s'observen diferències significatives entre les dues corbes amb  $p=204$ .

S'obtenen globalment uns índex de supervivència alts per tots els estadiatge



Gràfic 54. Valoració de la supervivència global per estadiatge en la glotis

### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,613	1	,204

Taula 38. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge (agrupant categories) en la glotis

### 8.8.1.2. Valoració de la supervivència global en les localitzacions de supraglotis i hipofaringe

En el cas de supraglotis i hipofaringe tenim un nombre petit de casos amb la qual cosa les corbes es presenten molt diferents a les dels estudis amb gran casuística.

Si valorem la supraglotis paradoxalment els T 3-4 tenen més supervivència que els T 1-2

Al fer l'anàlisi dels casos de la corba de T1-T2 tenim un total de 6 casos dels qual 4 van ser èxits. Al analitzar la mortalitat, de les 4 defuncions, 1 va ser per recurrència laríngia, 1 per mort per una altre neoplàsia i 2 de causes general. Un altre factor a tenir present és que no es valora les adenopaties pel que vam fer l'estudi per estadiatge

El 100% de supervivència dels carcinomes in situ de supraglotis es deu a que únicament disposem d'un cas.

Malgrat la diferència de les corbes al realitzar el test de log Rank no es va observar diferències significatives entre les tres corbes.

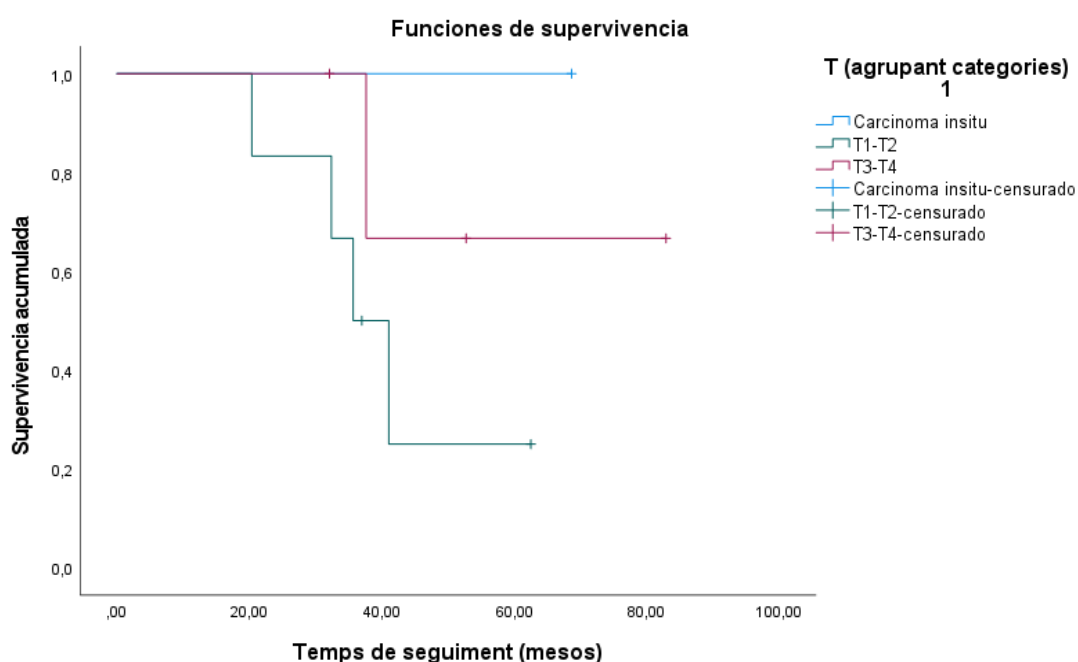
En el cas de la hipofaringe únicament vam recollir tres casos amb estadis alts i la supervivència als 60 mesos va ser del 0%.

A l'agrupar-ho per estadiatge, la supervivència segueix una lògica més normal tenint millor supervivència de forma significativa els estadis més baixos.

#### Resum de processament de casos

T (agrupant categories) 1	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Carcinoma insitu	1	0	1	100,0%
T1-T2	6	4	2	33,3%
T3-T4	4	1	3	75,0%
Global	11	5	6	54,5%

Taula 39. Resultats supervivència global en les localitzacions de supraglotis i hipofaringe



Gràfic 55. Valoració de la supervivència global en les localitzacions de supraglotis i hipofaringe

### Comparacions globals

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,438	2	,296

Taula 40. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells de T (agrupant categories) en les localitzacions de supraglotis i hipofaringe

#### 8.8.1.3. Valoració de la supervivència global en la localització de supraglotis, agrupat per estadiatge

Com hem realitzat anteriorment, agrupem l'estadiatge en un grup de estadis petits 0, I i II i un grup de estadis alts de III, IV abc. No es mostren diferències significatives entre les corbes al realitzar un test de log Rank amb  $p=0.105$ .

La corba de estadis petits té una estimació de supervivència als 60 mesos del 100% i en els estadis grans del 29.2%

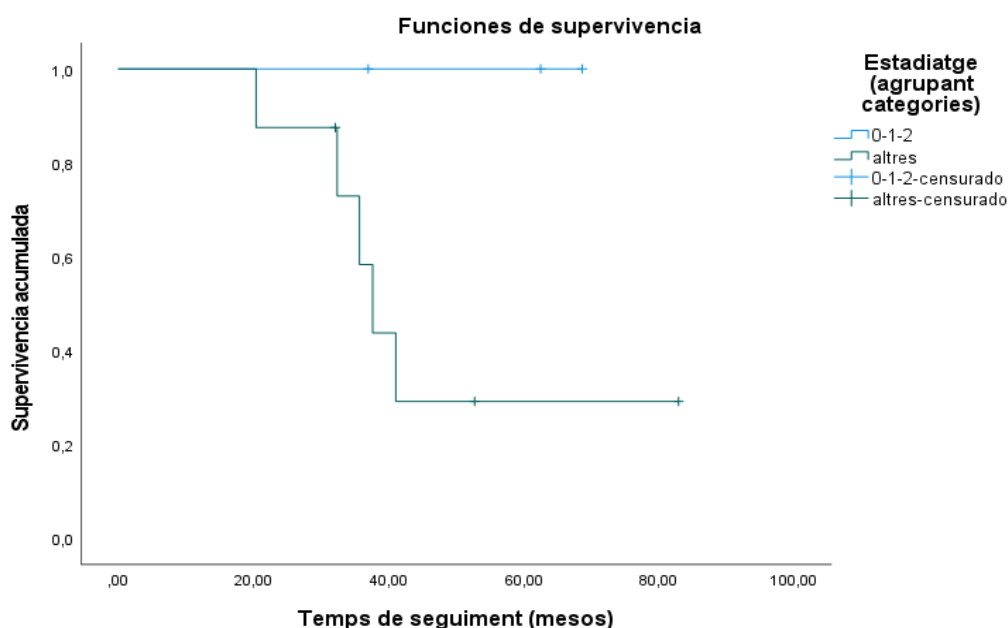
Estadiatge categories)	(agrupant)	N total	N de eventos	Censurado	
				N	Porcentaje
0-1-2		3	0	3	100,0%
altres		8	5	3	37,5%
Global		11	5	6	54,5%

Taula 41. Resultats supervivència global en localització de supraglotis per estadiatge

### Comparacions globals

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,631	1	,105

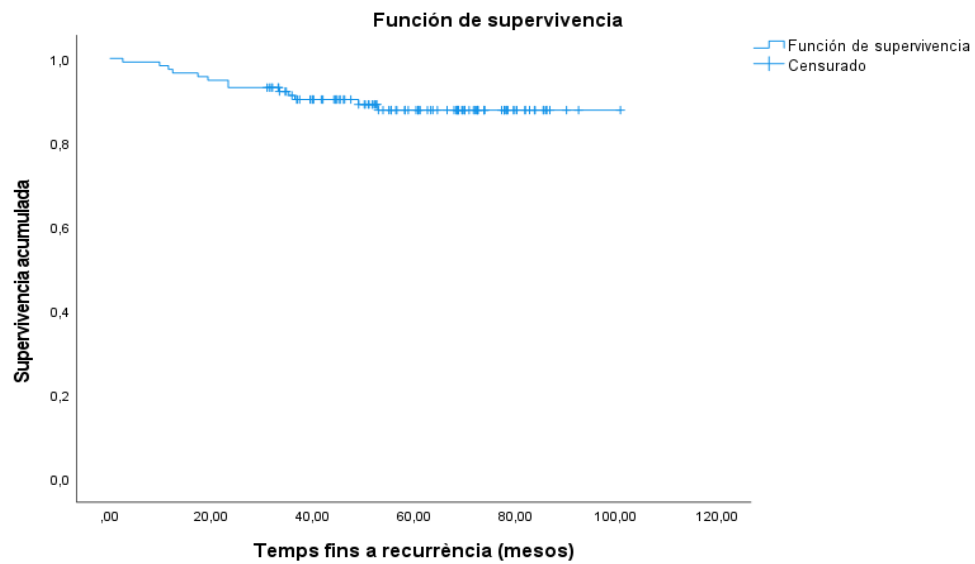
Taula 42. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge (agrupant categories) en localització de supraglotis



Gràfic 56. Valoració de la supervivència global per estadiatge en la supraglotis

### 8.8.2. Anàlisi de la supervivència lliure de malaltia

Si observem la supervivència de la mostra lliure de malaltia, malgrat que també ho hem calculat per la mostra global, sols té sentit presentar-ho en el grup GS+ que tenen malaltia premaligna o maligna. Observem una corba de supervivència lliure de malaltia als 60 mesos del 87% com mostra la corba de Kaplan-Meier que ens il·lustra.



Gràfic 57. Supervivència lliure de malaltia

### 8.8.2.1. Supervivència lliure de malaltia en funció de la localització del tumor i estadiatge

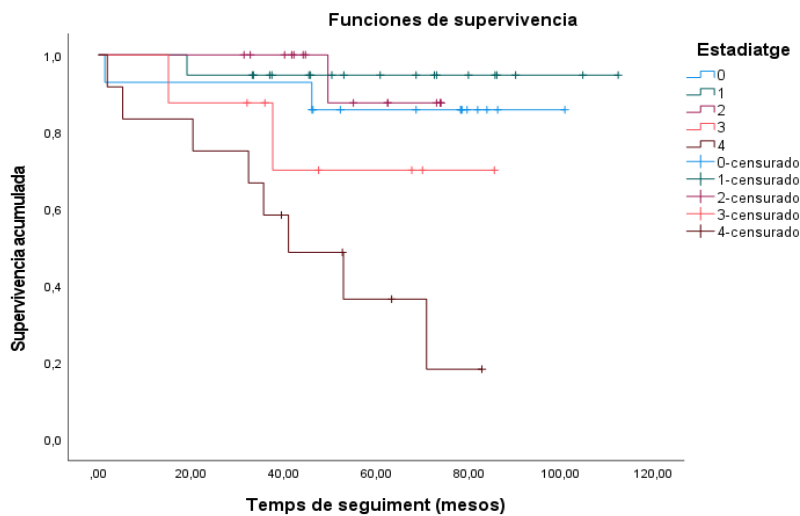
La supervivència lliure de malaltia per estadiatge sí mostra diferències significatives sobre els diferents estadis amb un test de Log Rank amb una  $p > 0.001$ .

Mentre que el estadi 0 i I tenen una supervivència pràcticament del 90% a 60 mesos i el estadi III del 70% (són els T3 o els tumors amb ganglis homolateral) en els estadis IV tal i com també s'observa en la literatura tenim supervivències molt baixes del 40% als 5 anys

#### Comparacions globals

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	22,836	4	<,001

Taula 43. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge en funció de la localització del tumor



Gràfic 58. Supervivència lliure de malaltia en funció de la localització del tumor i estadiatge

### 8.8.2.2. Supervivència lliure de malaltia per estadiatge a la glotis

La supervivència a 60 i 100 mesos quan ho analitzem per estadiatge en tumors glotis.

Ho fem agrupant els estadis petits en un grup (0, I i II) i en l'altre els estadis alts III i IV (a,b,c). No hi ha diferències significatives amb Long Rank de 0.759 entre els dos grups amb supervivències altes del 79.8% als 60 mesos en estadis inicials i del 87.5% als estadis alts.

Les supervivències globals són bones a l'alçada del que es recull en la literatura.

#### Mitges i medianes pels temps de supervivència

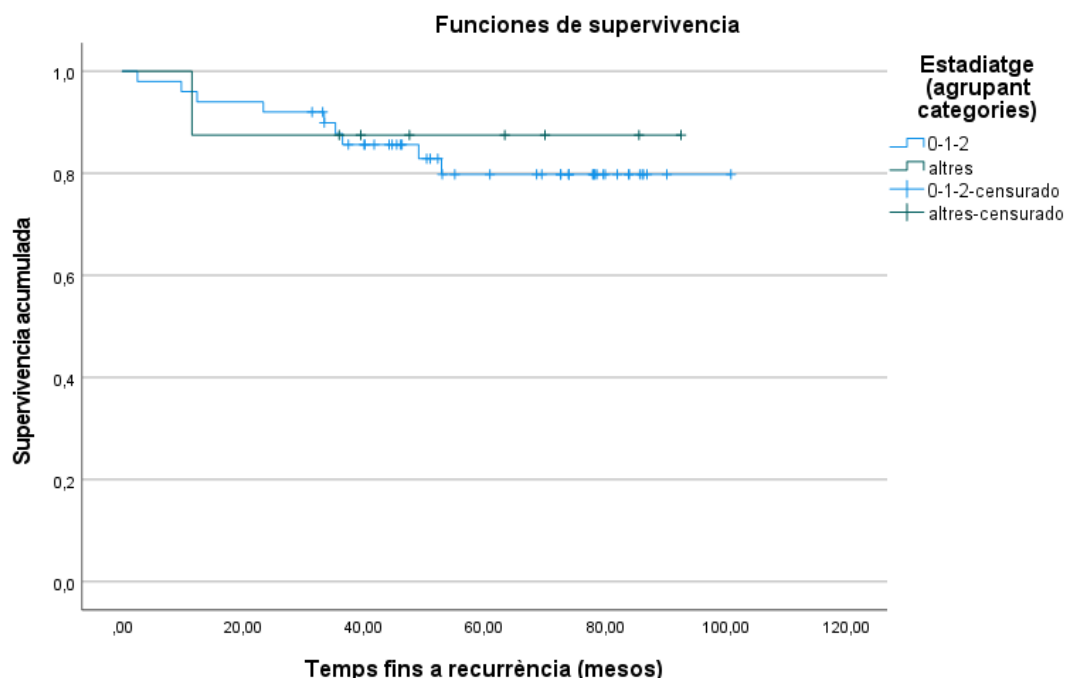
Estadiatge categories)	(agrupant)	Estimación	Desv. Error	Media <sup>a</sup>		Mediana Estimación
				Límite inferior	Límite superior	
0-1-2		86,627	4,313	78,174	95,080	.
altres		82,418	9,473	63,850	100,985	.
Global		86,990	4,004	79,141	94,839	.

Taula 44. Resultats supervivència lliure de malaltia per estadiatge a la glotis

#### Comparacions globals

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,094	1	,759

Taula 45. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge (agrupant categories) en supervivència lliure de malaltia a la glotis



Gràfic 59. Supervivència lliure de malaltia per estadiatge a la glotis

### 8.8.2.3. Supervivència lliure de malaltia per tumors de supraglotis en funció d'estadiatge

En l'estudi de supervivència en la supraglotis donat que només tenim recollits 11 casos encara té més sentit fer-ho únicament per estadiatge i agrupar-los per poder valorar significació en el estudi estadístic. S'ha analitzat la supervivència utilitzant el mètode de Kaplan-Meier i les corbes de supervivència amb el test de Log-Rank són no significatives amb un valor de p 0.504.

La supervivència als 60 mesos en el grups d'estadis 0,I i II va ser del 68% i pels estadis III i IV va ser del 88%. S'explica com en la glotis per la mostra petita en estadis alts que fa que quedi esbiaixada la prova.

#### Resum de processament de casos

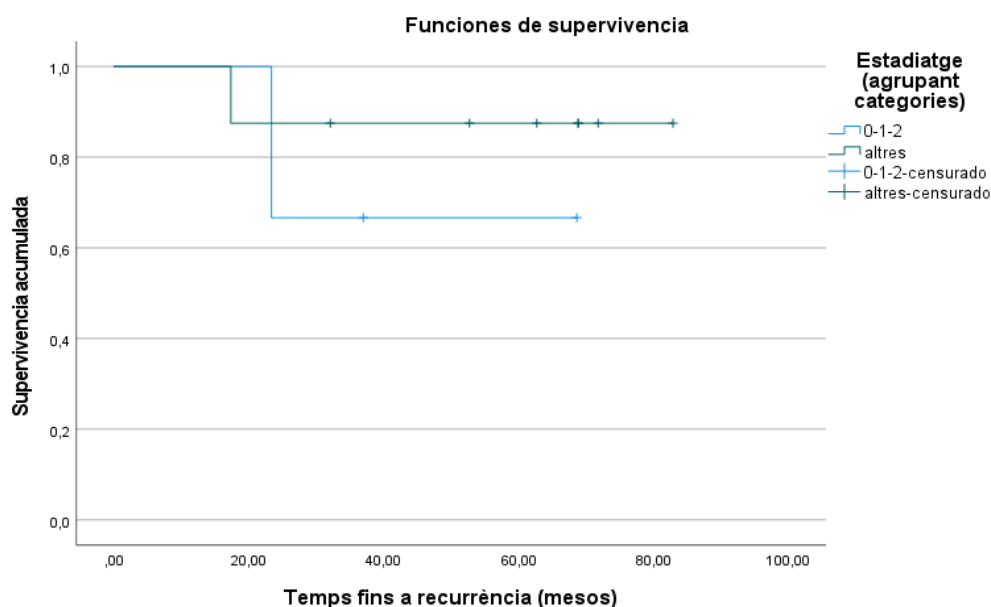
Estadiatge categories)	(agrupant	N total	N de eventos	Censurado	
				N	Porcentaje
0-1-2		3	1	2	66,7%
altres		8	1	7	87,5%
Global		11	2	9	81,8%

Taula 46. Resultats supervivència lliure de malaltia per tumors de supraglotis en funció d'estadiatge

#### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,447	1	,504

Taula 47. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge (agrupant categories) per tumors de supraglotis



Gràfic 60. Supervivència lliure de malaltia per tumors de supraglotis en funció d'estadiatge

#### 8.8.2.4. Supervivència lliure de malaltia en funció del tipus de tractament

Quan analitzem la supervivència de les neoplàsies de glotis en funció del tractament Ho agrupem en 4 grups :

1. Tractats amb cordectomies laser
2. (2+3+9) Cirurgia oberta parcial o total seguit de tractament de radioteràpia
3. (4+5) Conservació d'organ bé amb quimioterparia d'induccio seguit de radioteràpia o bé Radioterapia + quimioteràpia concomitant
4. Radioterapia i rescat quirurgic

S'ha analitzat la supervivència utilitzant el mètode de Kaplan-Meier i les corbes de supervivència amb el test de Log-Rank són no significatives amb un valor de p 0.0.461.

#### Resumen de procesamiento de casos

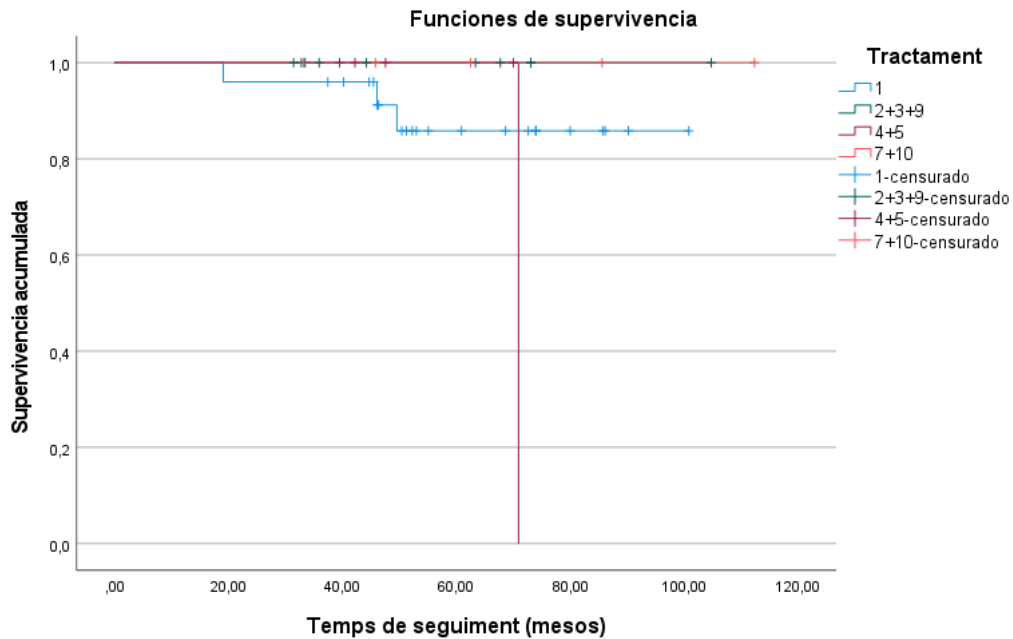
Tractament	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
1	25	3	22	88,0%
2+3+9	10	0	10	100,0%
4+5	5	1	4	80,0%
7+10	5	0	5	100,0%
Global	45	4	41	91,1%

Taula 48. Resultats supervivència lliure de malaltia en funció del tipus de tractament

#### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,582	3	,461

Taula 49. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells de tractament



Gràfic 61. Supervivència lliure de malaltia en funció del tipus de tractament



## 9. Discussió

### 9.1. Descripció de la malaltia

En la introducció ja hem reflectit que el càncer de laringe és el segon en importància dels tumors de cap i coll i que representa una incidència del voltant de 7 pacients cada 100.000 hab./any. Malgrat no és una incidència molt alta, per la qual cosa no hi ha programes de cribratge general, afecta un nucli de població determinat.

És més freqüent en homes que en dones en proporció de 9 a 1 en la sisena-setena dècada de la vida, i es presenta sobretot associat a l'hàbit tabàquic com a factor de risc important, i que pot estar acompanyat d'altres factors predisposants com l'hàbit enòlic, factors ambientals o els antecedents oncològics familiars o personals. La clínica, malgrat pot ser molt variada, en general es limita a 5-6 símptomes: la difonia, l'odinodisfàgia, la dispnea i l'otàlgia reflexa, que es mantenen més enllà de tres setmanes.

És per aquest motiu que si bé, un cribratge general de la població no sembla justificable, sí que ho seria un cribratge limitat al grup de pacients que per antecedents, hàbits o edat puguin ser susceptibles de patir la malaltia.

Les fibronasolaringscòpies ja no es limiten únicament al camp de l'ORL, sinó que també les efectuen altres especialistes (com pneumòlegs al fer una fibrobroncoscòpia o digestòlegs en les esofagoscòpies, o bé si realitzen FEES per valoracions de la deglució o els logopedes en estudis de la veu i deglució) així doncs, semblaria adequat poder aportar tècniques no invasives per tal de reforçar la detecció de les lesions que siguin fàcils d'executar i interpretar per part de l'explorador.

## 9.2. Descripció de l'autofluorescència en el càncer de laringe

El treball es duu a terme amb la finalitat de validar la pràctica clínica que efectuem per realitzar el diagnòstic de lesions premalignes i malignes en el càncer de laringe mitjançant la realització d'una fibronasolaringoscòpia en els despatxos de pneumologia sota anestèsia local, on s'efectua amb llum blanca i llum AFI, la confirmació de la lesió i la realització d'una biòpsia i citologia de la possible lesió. La informació d'autofluorescència ens ajuda a reforçar la necessitat, o no, d'altres mitjans diagnòstics per la lesió que ens ocupa.

La fluorescència cel·lular, el que en direm l'autofluorescència, es basa en la capacitat de les pròpies molècules del cos (esmentats fluoròfors) d'emetre llum fluorescent visiblement verda quan són excitats. Per tant la fluorescència que s'origina a partir de cromòfors fluorescents endògens rep el nom d'autofluorescència. <sup>(44)(45)(46)(50)</sup>

La major part de fluoròfors endògens capten les radiacions o bé ultraviolades o bé de llum visible, estan en la matriu estructural dels teixits o en les vies metabòliques. <sup>(44)(45)</sup>

Els teixits de la matriu estructural són el col·lagen i l'elastina i el de les vies metabòliques són el dinucleòtid d'adenina de nicotinamida (NADH), el dinucleòtid d'adenina flavina (FAD) i els lipopigments. La fluorescència del col·lagen elastina permet valorar el teixits epitelials i els teixits connectius, captant la llum d'entre 300 i 400 nm i emetent entre 400 i 600 nm.

En general, les proteïnes estructurals com el col·lagen i la elastina, estan dipositades en la submucosa (per aquest fet la submucosa té tres cops més autofluorescència que l'epiteli) però també trobem aquest fenomen induït per la queratina, porfirina i enzims de la via respiratòria com la nicotinamida adenina dinucleòtid (NAD) i la flavina adenina dinucleòtid (FAD) que són dins de la mucosa i es concentren en el citosol i les mitocondries de les cèl·lules.

Les cèl·lules neoplàsiques tenen canvis en el seu metabolisme, amb disminució dels fluoròfors endògens. A més, l'engrossiment epitelial impedeix que la llum blava excitadora arribi a la submucosa. <sup>(47)</sup>

L'emissió natural dels teixits és la de color verd, aquesta fluorescència natural que és tres cops més intensa en la submucosa que en la mucosa es pot veure minvada per canvis en la composició del teixit com pot ser la inflamació, la necrosis, el creixement cel·lular (neoplàsic o no) i l'augment de la vascularització. Aquest fet fa que les àrees neoplàsiques, en general, mostrin una disminució de la fluorescència tornant-se cap al color vermell rosat o lila o magenta. El canvi a un color més cridaner fa que sembli que sigui més brillant quant en realitat ho és menys. Aquests

canvis en la coloració no són exclusius de les tumoracions neoplàsiques, sinó que també poden estar presents en lesions víriques, inflamatòries, granulomatoses o infeccioses.

És per tant una prova que no requereix de intervenció activa sobre el pacient i avalua un fenomen natural de l'endoteli laringi.

L'objectiu de l'estudi és validar la pràctica clínica que efectuem i l'exploració de videolaringscòpia amb llum d'autofluorescència per especialistes no ORL com a mètode de cribratge i detecció del càncer de laringe i/o lesions precanceroses.

### 9.3. Descripció de l'estudi i mostra

Es un estudi observacional retrospectiu sobre una mostra calculada de 118 pacients que han estat derivats al nostre servei per valoració de clínica persistent suggestiva de possible neoformació laríngia. La mostra es recull en base a que en aquests pacients es demana de forma rutinària en el nostre servei una fibronasolaringscòpia per fibrobroncoscop amb dos objectius, la visualització de la laringe amb l'anomenada llum d'autofluorescència i la recollida de mostres mitjançant biòpsia o citologia per valoració anatomopatològica i confirmar o descartar diagnòstics. La major part de pacients que han entrat a l'estudi han estat homes (101 homes i 17 dones) la qual cosa té relació amb que aquestes lesions són més freqüents en homes en proporcions de 1/5 a 1/9.<sup>(63)</sup>

Es van recollir els antecedents i hàbits tòxics relacionats clàssicament amb el càncer de laringe, on destaca que la nostra mostra té una proporció de fumadors i de nombre de cigarretes/dia per sobre de la població normal. Mentre que en la nostra mostra teníem un 87.9% de pacients fumadors en la població general s'estima que un 23% de de la població és fumadora i un 25% de la població és exfumadora. El mateix trobem en l'hàbit enòlic, que la proporció de hàbit enòlic per sobre de 40 grams/dia és més del 50% de la mostra mentre que en la població general els que presenten hàbit enòlic en conducta de risc estarien al voltant del 2% (segons l'informe anual de salut 2016 del ministeri de Sanitat) La resta de antecedents MPOC, diabetis i antecedents familiars oncològics no divergeixen del que trobem en la població general.

La presència de segons tumors es dona en el 27.11% del pacients, en metaanàlisis<sup>(69)(70)</sup> el Risc relatiu de que un pacient amb tumor en faci un segon és del 2.18 (95% CI: 2.14–2.22) amb un seguiment de 30 mesos que entraria dins de les proporcions del nostre estudi.

La clínica va estar d'acord amb el tipus de lesions i tumors que vam diagnosticar, on la disfonia moderada greu va representar el 77.12% de les consultes. La dada que ens pot preocupar és que entre l'aparició dels símptomes fins que es va efectuar la primera vista, en el cas de la disfonia, van passar una mitjana de 112 dies, molt per sobre de les 3-4 setmanes recomanables. El nombre de casos en els que, a més dels símptomes típics d'odinodisfàgia, otàlgia reflexa o dispnea, van aparèixer símptomes com adenopaties van ser pocs del 8.78% del casos.

Tot plegat, ens fa veure que la mostra que analitzem són de lesions petites, benignes, premalignes o tumors petits que són els que, en general, en el nostre servei tendim a demanar la prova de videolaringoscòpia amb llum l'autofluorescència, amb la finalitat de tenir la informació per poder agafar mostres en forma de citologia o biòpsia. Un cop fet el diagnòstic no vam observar diferències entre els grups que vam comparar de GS+ (que inclou les lesions malignes i premalignes, 86 casos) i el grup GS- (que inclou les lesions benignes, 32 casos).

Sobre les 116 videolaringoscòpies realitzades amb llum blanca i llum d'autofluorescència es va poder complementar l'estudi amb biòpsia en el 61.9% del casos sent els diagnòstics més freqüents lesions benignes o hiperqueratòsiques i els carcinomes escamosos de laringe (un 30% dels casos) tant en el grup de biòpsies com de citologies. La localització més freqüent va ser la glotis en les cordes vocals sense predilecció pels costats.

Una gran avantatge d'aquest tipus de pràctica clínica és que es van realitzar únicament 33 microcirurgies endolaríngies diagnòstiques que suposa un mica més d'una quarta part (28.44%) del total de pacients de la mostra que podrien haver estat tributaris d'aquesta exploració quirúrgica, el que ha suposat un estalvi molt important per l'hospital en hores de quiròfan, en reducció de la llista d'espera i de la demora del diagnòstic del pacient. La mitjana de temps entre la sol·licitud i la seva realització no supera les dues setmanes (dada que no queda reflectida en l'estudi donat que no disposem de la data en que es demana la prova). En l'estudi el que sí que podem observar és que el 44.44% de les biòpsies que realitzem a quiròfan són per carcinomes escamosos en pacients en els quals la citologia/biòpsia no ha estat conclouent o per millorar el diagnòstic d'extensió de la malaltia.

Sobre el grup de pacients amb càncer de laringe la localització glòtica amb 58 dels 72 casos va suposar un 80% dels tumors, que es concentren en el T carcinoma in situ amb un 22% dels casos i un 32% la suma dels T1a i T1 b, (fet que s'explica pel tipus de pacient que enviem a fer la mostra i que esbiaixa el resultat de l'estudi respecte de la població de tumors de laringe en general). És per la mateixa raó que dins d'aquesta mostra tenim pocs tumors supraglòtics (15.27%) i encara menys tumors hipofarínges (4.16%). En les localitzacions de supraglotis i hipofarínges, tant el T

com l'estadiatge va ser més alt. El percentatge de casos amb lesions premalignes (displàsies moderades lleus) va ser petit (14%), el que representa també una mostra petita d'estudi i és la raó per incorporar-lo al grup de les lesions canceroses per la valoració de la llum d'autofluorescència.

Els estadiatges van estar en concordança amb la valoració TNM estant la major part dels casos en estadis 0, I i II (70%) el que després també ens configura unes supervivències globals i lliures de malaltia molt elevades.

#### 9.4. Validesa de la videolaringoscòpia amb llum d'autofluorescència en el diagnòstic del càncer de laringe

Consideracions a tenir present que poden haver modificat el resultat de l'estudi:

En aquest estudi no s'ha exclòs a cap pacient per dificultat en la realització de l'exploració i de les proves diagnòstiques i que pugui dificultar la seva valoració com passa en altres estudis de la bibliografia.<sup>(59)</sup>

L'aparell Olympus Visera que utilitzem a l'hospital té més de 10 anys. El mateix tipus de llum es podria aplicar amb càmeres i sistemes de vídeo 8k que millorarien molt la visualització de la laringe i per tant, seria d'esperar que millores la sensibilitat i l'especificitat de les imatges adquirides. Els estudi realitzats amb llum AFI al 2004 que no comptaven amb els mateixos sistema de càmera de vídeo actuals, tenien sensibilitats del 60%.<sup>(70)(71)</sup>

Hi ha molt pocs estudis de la prova de la videolaringoscòpia AFI en laringologia que tinguin una mostra de pacients elevada, l'article que presenta una mostra més gran és el realitzat per Kraft amb una mostra de 150 pacients <sup>(50)</sup> i l'article més citat en autofluorescència, que és la comparativa NBI-AFI té una mostra de 50 pacients.<sup>(52)</sup>

La major part d'estudis<sup>(52)(59)(60)(61)</sup> marquen el NBI com la millor valoració diagnòstica pel càncer de laringe per la seva definició morfològica de les lesions. En estudi comparatiu realitzat per Ni on compara la llum AFI i el NBI, conclou que el NBI és la prova més vàlida pel diagnòstic del càncer de laringe per sobre de la LLB i la AFI, sent la més útil en consulta. Diversos estudis comparen també la fiabilitat en funció de l'explorador quan realitza la tècnica de NBI i això és perquè és difícil la seva interpretació, perquè cal disposar d'imatge molt properes a la lesió i perquè s'ha de tenir sistemes de videolaringoscòpia potents i d'alta definició.<sup>(61)</sup>

L'objectiu del nostre estudi és validar la llum AFI com mètode de cribratge doncs no depèn plenament de la interpretació dels realitzador,<sup>(61)</sup> sinó que avaluem una propietat intrínseca del teixit podent facilitar el diagnòstic, així com també que altres especialistes realitzin la prova. Es una prova que no depèn tan de dades interpretatives.

Els resultats obtinguts quan hem intentat distingir entre lesions malignes, premalignes o benignes ha estat per sota dels obtinguts amb llum blanca amb valors de diagnòstic de les lesions de 91.5%, 71% i del 15% front als resultat de les exploracions amb llum AFI del 57.10% 8.3% i un 56%.

Quan fem estudis agrupant premalignes i malignes per tal de poder valorar sensibilitat, especificitat VP+ i VP- els valors obtinguts són més similars amb els tres tipus d'exploracions (veure taula 20) amb valors de sensibilitat per LLB 95.3%(91.5-99.1), del 85.7% (79.3-92.1) per la llum AFI i un 81.3 (73.6-90) pel NBI. Els nostres valors obtinguts estan per sota de les publicacions clàssiques de la literatura on obtenen sensibilitats per la llum AFI<sup>(52)</sup> del 97% i també de NBI on obtenen valors del 95% o en els treballs efectuats en hospitals catalans on obtenen valors del 90% (85-95) tant per llum blanca con per NBI.<sup>(59)</sup>

La especificitat que obtenim en el nostre estudi és baixa comparat amb els resultats de NBI d'altres estudis que van del 70-80% i que estan en sintonia amb els estudis comparatius de llum d'autofluorescència (48%).<sup>(52)(50)</sup>

Els nostres valors predictius positius, en general en les tres llums, són acordes amb la literatura amb valors del 75% per la llum blanca, un 84% per la llum AFI i un 79% per la llum NBI.

El valor predictiu negatiu, en el cas de la llum blanca i AFI, estan en valors acceptables del 55.6% i el 57.1 % respectivament, mentre que obtenim uns valors molt baixos per la llum NBI.

En l'estudi de la sensibilitat i l'especificitat en l'exploració per Tc, no voliem entrar en comparació amb les llums de videolaringoscòpia, sinó explicar quins resultats té i sobretot què podem esperar en lesions petites. La sensibilitat, com era d'esperar, és més baixa, però amb resultats notables del 81.3% (IC: 72.6-90) i una especificitat (la més alta) del 81.3% (IC: 72.6-90), la qual cosa, ens confirma la Tc com una bona prova per valoració dels casos de malignitat.

La manca de concordança amb els resultats esperats per la literatura és el que ens va portar a fer l'estudi dels falsos negatius, que en el cas de la llum AFI, van ser 12 casos.

En l'anàlisi dels 12 casos de falsos negatius (que serien els casos que més preocuparien), vam poder valorar que eren lesions petites, tant en grau com en extensió, on 11 dels dotze casos van

ser displàsies de lleus a severes, en laringes amb inflamació generalitzada (4/12 33%), lesions hiperqueratòsiques (en un 25% dels casos). En 5 dels 12 casos haguéssim pogut canviar el diagnòstic a posteriori revisant els casos, el que ens indica que davant dubtes per inflamació generalitzada o hiperqueratosis hem de completar el diagnòstic sempre amb anatomia patològica.

Vam estudiar també si el fet de fer una valoració de la glotis, on la composició de l'estructura de la corda vocal té una alta proporció de col·lagen i elastina respecte la resta de la laringe i la seva posició anatòmica és perpendicular a la llum d'incidència, millorava els resultats. Els resultats ho corroboren amb una sensibilitat del 92,9% (IC: 87,8-98,0).

Tal i com s'observa en els resultats en la taula 26, on s'analitza únicament respecte a les lesions glòtiques, observem que en les tres llums millora la sensibilitat, millora significativament el valor predictiu negatiu que són els valors que utilitzem com a mètode de cribratge.

Quan l'ORL a dispensari fa la prova de NBI o el pneumòleg fa l'autofluorescència en el dispensari de broncoscòpies, sempre ho fa també amb la llum blanca primer. Per tant, també vam calcular la sensibilitat i especificitat per la suma de les valoracions amb les dues llums amb sensibilitats del 98.8% per la llum blanca + AFI i del 95.8 % llum blanca + NBI.

Un dels objectius que era valorar si hi ha diferències entre la exploracions ORL (LLB+NBI) i les realitzades per pneumologia (LLB+AFI) indica que els valors de sensibilitat entre les dues exploracions són semblants (veure taula 31).

### 9.5. Estudi de la supervivència en la mostra estudiada

Un dels objectius secundaris de l'estudi era la valoració de la supervivència, tant global com lliure de malaltia, dels pacients que van entrar en l'estudi.

La supervivència global, quan ho dividim per grups de malignes, premalignes i benignes, amb l'anàlisi de corbes de supervivència de Kaplan-Meier no mostren diferències significatives als 60 mesos sent del 89.7% en les lesions benignes, del 66.5% en les lesions displàsiques i del 78.4% en els pacients amb càncer.

En l'anàlisi de la supervivència per localitzacions, sí que es van evidenciar en les corbes de supervivència de Kaplan-Meier diferències significatives amb un test de Log Rank  $p > 0.001$  sent la supervivència als 60 mesos del 87.5% en la localització glòtica, del 53.2% en la localització supraglòtica i del 0% en la localització de hipofaringe, on tant sols tenim tres casos.

Les corbes de supervivència, quan ho dividim per T del TNM o per estadiatge agrupant els estadis petits 0, I i II per una part i III i IV a i b per l'altre, en la glotis, no mostren diferències significatives amb supervivències superiors al 80% als 60 mesos. L'explicació és la composició de la mostra del nostre estudi, on la major part de lesions són petites i per tant no ho podem comparar amb mostres generals.

En l'anàlisi de la supervivència lliure de malaltia, quan ho fem per tota la mostra, obtenim una supervivència del 87%.

Si analitzem les corbes de supervivència de Kaplan-Meier per estadiatge si trobem diferències significatives entre les corbes pels estadis alts (III i IV). Mentre que en estadis petits 0, I i II obtenim una supervivència pràcticament del 90% a 60 mesos i en l'estadi III del 70% (són els T3 o els tumors amb ganglis homolateral), en els estadis IV tal i com també s'observa en la literatura tenim supervivències molt baixes del 40% als 5 anys.<sup>(13)</sup>

En les corbes de supervivència, quan analitzem estadiatge i glotis, no hi ha diferències estadístiques entre elles perquè totes tenen molt bona supervivència per sobre del 80%, al igual que en la supraglotis, encara que la supervivència en els estadis menors és del 68%.

Encara que en l'estudi de les corbes de supervivència lliure de malaltia per tractament entres cirurgies transoral làser, cirurgies obertes + radioteràpia, i tractament de conservació de l'òrgan no mostren entre elles diferències significatives, cal una mostra més homogènia i gran dels pacients amb tumor i un estudi més acurat de com evoluciona el tractament en tots ells i que no està recollit en el treball.



## 10. Futures línies d'Investigació

Següents passos a realitzar després d'aquest treball de revisió:

- Fer un treball prospectiu on es defineixi millor la recollida de dades i s'optimitzin millor els sistemes d'exploració i de captació d'imatge.
- La nostra proposta és la d'incorporar la llum AFI a l'exploració habitual en laringologia a fi de facilitar el cribratge de les lesions precanceroses i malignes laríngies. La proposta seria fer un cribratge no universal, sinó sobre la població diana susceptible de fer un càncer de laringe, englobada entre la cinquena i la setena dècada de la vida en pacients amb hàbits tòxics (sobretot tabàquic important, enòlic o ambiental), o amb antecedents familiars de neoplàsies de la via respiratòria.
- Una altra via, seria valorar la immunofluorescència induïda, tant en la exploració de l'oïda com en la exploració nasal o en el altres camps de l'anatomia quan es fan exploracions endoscòpiques.
- Les línies d'investigació ja estan obertes i avui van més en la línia del anàlisi hiperespectral de la llum en el camp de l'anatomia patològica.

## 11. Conclusions

1. L'exploració videolaringoscòpica amb llum d'autofluorescència induïda realitzada per pneumòlegs aconsegueix xifres de sensibilitat 85.7% (IC: 79.3-92.1) equiparables al altres estudis realitzats per otorrinolaringòlegs en estudis semblants. La qual cosa la fa un bon sistema de cribratge de les lesions malignes i premalignes de laringe.
2. Els resultats de l'exploració videolaringoscòpica amb llum d'autofluorescència induïda realitzada per pneumòlegs milloren la seva sensibilitat quan es centren en la glòtis amb xifres de sensibilitat 92,9% (IC: 87,8-98,0) també equiparables a les trobades en la literatura.
3. En les exploracions amb videolaringoscòpia, l'associació de llum blanca amb llum AFI o llum NBI milloren els resultats de sensibilitat respecte quan s'efectuen de forma individual.
4. La exploració videolaringoscòpia amb llum AFI presenta un valor Predictiu Negatiu relativament baix 57.1% (IC: 48.1-66.1), el que no permeten descartar completament una lesió premaligna o maligna de laringe, per la qual cosa es important si hi ha sospita clínica fer un seguiment o emprar altres mètodes diagnòstics.
5. Les corbes de supervivència de Kaplan-Meier per estudi de la supervivència global dels pacients amb lesions benignes, premalignes i malignes no mostren diferències estadístiques significatives amb supervivències totes elles superiors al 66.6% als 60 mesos. Ho atribuïm als baixos TNM i estadiatges de la mostra.
6. Els tumors de localització glòtica són els que mostren una millor supervivència global i lliure de malaltia tant per TNM com estadiatge amb supervivències als 60 mesos superiors als 80%.

## 12. Relació de figures

Figura 1 i 2. Atlas de Anatomía Humana McMinn – Hutchings .....	13
Figura 3. Art as Applied to Medicine - Johns Hopkins University .....	13
Figura 4. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la voz. Dr Rafael García Tapia .....	15
Figura 5 i 6. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la voz. Dr Rafael García-Tapia Urrutia. (capítol F.J. Cervera Paz) .....	16
Figura 7. Panorama del càncer de orofaringe i laringe. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment Shanthi Marur, MD, and Arlene A. Forastiere, MD Mayo Clin Proc. n March 2016;91(3):386-396.....	17
Figura 8. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. Curr Opin Oncol. 2020 May;32(3):178-186.....	19
Figura 9. Gioia Di Credico Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration Br J Cancer 2020 Oct;123(9):1456-1463. doi: 10.1038/s41416-020-01031-z. Epub 2020 Aug 24.....	19
Figura 10. Gioia Di Credico Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration Br J Cancer 2020 Oct;123(9):1456-1463. doi: 10.1038/s41416-020-01031-z. Epub 2020 Aug 24.....	20
Figura 11. Armstrong WB, Vokes DE, Verma SP. Malignant tumors of the larynx. In: Flint PW, Haughey BH, Lund V, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, et al., editors. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. pp. 1601–33. ....	23
Figura 12. Generació d'autofluorescència en l'epiteli de les cordes vocals.....	32
Figura 13 i 14. Kraft, M., Betz, C. S., Leunig, A., & Arens, C. (2010). Value of fluorescence endoscopy for the early diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. Head & Neck, 33(7), 941–948. ....	33
Figura 15. Ni XG, He S, Xu ZG, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. J Laryngol Otol. 2011;125(3):288–296.....	39
Figura 16. Arens, Christoph; Piazza, Cesare; Andrea, Mario(2016). Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.....	41
Figura 17. Arens, Christoph; Piazza, Cesare; Andrea, Mario(2016). Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.....	42
Figura 18. Ni XG, He S, Xu ZG, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. J Laryngol Otol. 2011;125(3):288–296.....	59

Figura 19 Algoritme d'actuació en el pacient amb sospita de malaltia .....	63
Figura 20. Distribució de la intensitat de NBI a la laringe .....	89
Figura 21. Distribució de la intensitat de NBI a la laringe .....	90

### 13. Relació de taules

Taula 1 Ni XG, He S, Xu ZG, et al Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging J Laryngol Otol 2011;125(3):288–296 .....	59
Taula 2. Promig edat entre homes i dones.....	64
Taula 3. Valoració de les lesions visualitzades.....	81
Taula 4. Resultats Llum Blanca .....	81
Taula 5. Resultats de la valoració malignitat de l'autofluorescència .....	82
Taula 6. Resultats de la valoració de malignitat agrupant lesions sospitoses i malignes.....	83
Taula 7. Resultats de la valoració malignitat de la llum de NBI .....	84
Taula 8. Resultats de la valoració de malignitat agrupant lesions sospitoses i malignes.....	84
Taula 9. Comparativa dels resultats de la valoració de malignitat realitzades per laringoscòpia amb llum blanca, llum autofluorescència i llum de NBI .....	84
Taula 10. Resultats de la valoració de malignitat de les exploracions amb Tc cervical.....	86
Taula 11. Resultats de la valoració de malignitat agrupant lesions sospitoses i malignes.....	86
Taula 12. Comparativa de les valoracions de malignitat realitzades per les exploracions amb les tres llums i el Tc cervical.....	87
Taula 13. Resultats Biòpsia amb llum AFI .....	91
Taula 14. Resultats anatomopatològics de les citologies .....	92
Taula 15. Anàlisi de sensibilitat i especificitat per tres grups amb Llum Blanca i Autofluorescència .....	99
Taula 16. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de la fibronasolaringoscòpia amb llum blanca.....	100
Taula 17. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de la fibronasolaringoscòpia amb Autofluorescència .....	101
Taula 18. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de la fibronasolaringoscòpia amb Narrow Band .....	102
Taula 19. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de l'exploració per Tc cervical .....	103
Taula 20. Taula resum de la sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió per llum blanca, AFI, NBI i Tc .....	103
Taula 21. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de la llum blanca a glotis .....	105

Taula 22. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de AFI a glotis.....	106
Taula 23. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de Narrow Band a glotis .....	107
Taula 24. Resultats sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió de Tc a glotis .....	108
Taula 25. Taula resum de la sensibilitat, especificitat, valors predictius i precisió per llum blanca, AFI, NBI i Tc en la glotis .....	108
Taula 26. Comparativa de taules resum per LLB, AFI, NBI i Tc.....	109
Taula 27. Resultats agrupació LLB i AFI .....	109
Taula 28. Resultats agrupació LLB i NBI .....	110
Taula 29. Taula resum agrupacions LLB+AFI i LLB+NBI .....	110
Taula 30. Resultats sensibilitat i especificades amb agrupacions LLB+AFI i LLB+NBI per la glotis .....	112
Taula 31. Taula resum sensibilitats i especificades amb agrupacions per la glotis .....	112
Taula 32. Casos de falsos negatius .....	115
Taula 33. Resultats de la supervivència global per grups .....	116
Taula 34. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells de localització de la neoplàsia .....	117
Taula 35. Resultats de supervivència pels diferents nivells de localització neoplàsia. ....	117
Taula 36. Índex de supervivència global per nivells de T .....	118
Taula 37. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells de T (agrupant categories) .....	118
Taula 38. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge (agrupant categories) en la glotis .....	120
Taula 39. Resultats supervivència global en les localitzacions de supraglotis i hipofaringe .....	121
Taula 40. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells de T (agrupant categories) en les localitzacions de supraglotis i hipofaringe .....	122
Taula 41. Resultats supervivència global en localització de supraglotis per estadiatge .....	122
Taula 42. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge (agrupant categories) en localització de supraglotis .....	122
Taula 43. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge en funció de la localització del tumor .....	124
Taula 44. Resultats supervivència lliure de malaltia per estadiatge a la glotis .....	125

Taula 45. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge (agrupant categories) en supervivència lliure de malaltia a la glotis.....	125
Taula 46. Resultats supervivència lliure de malaltia per tumors de supraglotis en funció d'estadiatge .....	126
Taula 47. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells d'estadiatge (agrupant categories) per tumors de supraglotis .....	126
Taula 48. Resultats supervivència lliure de malaltia en funció del tipus de tractament .....	127
Taula 49. Prova d'igualtat de distribucions de supervivència pels diferents nivells de tractament .....	127

## 14. Relació de gràfics

Gràfic 1. Distribució per sexe .....	64
Gràfic 2. Distribució de l'edat per dècades, global i sexe .....	65
Gràfic 3. Antecedents familiars de neoplàsia .....	65
Gràfic 4. Nombre de cigarretes al dia en pacients fumadors .....	66
Gràfic 5. Nombre d'anys fumant .....	66
Gràfic 6. Grams d'alcohol al dia .....	67
Gràfic 7. Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica .....	67
Gràfic 8. Antecedent de Reflux Faringogastroesofàgic.....	68
Gràfic 9. Professió dels pacients.....	68
Gràfic 10. Antecedent de diabetis .....	69
Gràfic 11. Neoplàsies metacròniques o sincròniques.....	69
Gràfic 12. Antecedent de segona neoplàsia. Relació en el temps .....	69
Gràfic 13. Motiu de consulta .....	70
Gràfic 14. Grau d'afectació de la simptomatologia .....	71
Gràfic 15. Presència d'adenopaties .....	71
Gràfic 16. Distribució per sexe entre grup GS+ i GS- .....	72
Gràfic 17. Distribució de l'edat per dècades i GS+ i GS-.....	73
Gràfic 18. Antecedents familiars de neoplàsia .....	73
Gràfic 19. Antecedents familiars segons tipus de neoplàsia .....	74
Gràfic 20. Nombre de fumadors i exfumadors vs. no fumadors i percentatge.....	74
Gràfic 21. Nombre de cigarretes per dia segons GS+ i GS- .....	75
Gràfic 22. Hàbit enòlic i percentatge .....	75
Gràfic 23. Grams d'alcohol per dia segons GS+ i GS- .....	76
Gràfic 24. Antecedents de Diabetis Mellitus .....	76
Gràfic 25. Antecedent de Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica segons GS+, GS- i Global .....	77
Gràfic 26. Antecedent de malaltia neoplàsica sincrònica o metacrònica segons GS+, GS- i Global .....	77



Gràfic 27. Distribució dels tumors en funció del tipus i moment d'aparició .....	78
Gràfic 28. Presència de neoplàsia sincrònica o metacrònica .....	79
Gràfic 29. Localització de les lesions amb llum blanca .....	80
Gràfic 30. Grau d'afectació de les cordes vocals .....	81
Gràfic 31. Localització de les lesions amb llum AFI.....	82
Gràfic 32. Localització de la lesió mitjançant la llum de Narrow Band .....	83
Gràfic 33. Comparativa dels resultats de la valoració de malignitat realitzades per laringoscòpia amb llum blanca, llum AFI i llum de Narrow Band .....	85
Gràfic 34. Comparativa agrupant lesions sospitoses i malignes per les tres llums .....	85
Gràfic 35. Comparativa de la valoració de les lesions LLB, AFI, NBI vs. Tc .....	87
Gràfic 36. Grau d'afectació de les cordes vocals a l'observació amb LLB .....	88
Gràfic 37. Grau d'afectació de les cordes vocals a l'observació amb llum AFI .....	88
Gràfic 38. Grau d'afectació de les cordes vocals a l'observació amb llum NBI .....	89
Gràfic 39. Resultat anatomopatològic de les biòpsies.....	92
Gràfic 40. Resultat anatomopatològic de les citologies.....	92
Gràfic 41. Percentatges de resultats anatomopatològics de benignitat, displàsia i malignitat ..	93
Gràfic 42. Localització de les citologies i les biòpsies .....	93
Gràfic 43. Localització de les microcirurgies endolaringies .....	94
Gràfic 44. Taula resum de les tres proves .....	94
Gràfic 45. TNM de les lesions per carcinoma escamós.....	95
Gràfic 46. Estadiatge de les lesions per carcinoma escamós .....	95
Gràfic 47. TNM de les lesions per carcinoma escamós segons localització .....	96
Gràfic 48. Percentatge d'afectació ganglionar.....	97
Gràfic 49. Tractament quirúrgic sobre la glotis .....	97
Gràfic 50. Valoració de la supervivència global .....	116
Gràfic 51. Valoració de la supervivència global per grups .....	117
Gràfic 52. Valoració de la supervivència global per localització .....	118
Gràfic 53. Valoració de la supervivència global per nivells de T (agrupant categories) .....	119

Gràfic 54. Valoració de la supervivència global per estadiatge en la glotis .....	120
Gràfic 55. Valoració de la supervivència global en les localitzacions de supraglotis i hipofaringe .....	121
Gràfic 56. Valoració de la supervivència global per estadiatge en la supraglotis .....	122
Gràfic 57. Supervivència lliure de malaltia .....	123
Gràfic 58. Supervivència lliure de malaltia en funció de la localització del tumor i estadiatge	124
Gràfic 59. Supervivència lliure de malaltia per estadiatge a la glotis .....	125
Gràfic 60. Supervivència lliure de malaltia per tumors de supraglotis en funció d'estadiatge	126
Gràfic 61. Supervivència lliure de malaltia en funció del tipus de tractament .....	127

## 15. Annexos

### 15.1. Annex I: Informe del comitè d'ètica d'investigació clínica



Codi CEIm 62/22

#### INFORME DEL COMITÈ D'ÈTICA D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

**Mireia Bolívar Prados**, en qualitat de secretaria tècnica del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica amb Medicaments de l'Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme,

#### CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta presentada per **ConSORCI Sanitari del Maresme** per a que sigui realitzada a l'Hospital de Mataró l'estudi titulat:

**Avaluació de la validesa diagnòstica de la prova videolaringoscopia amb imatge de autofluorescència (AFI) amb fibrobroncoscop per la detecció del carcinoma de laringe**

I considera que:

- Es compleixen els requisits necessaris d'adequació del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i es troben justificats els riscos i molèsties previsibles pel subjecte
- La capacitat de l'Investigador i els mitjans disponibles són apropiats per a dur a terme l'estudi
- Les compensacions econòmiques previstes no interfereixen amb el respecte dels postulats ètics

I que aquest Comitè emet **informe favorable condicionat\*** per a que l'esmenat estudi sigui realitzat a l' Hospital de Mataró per **Casamitjana, J** com Investigador Principal.

El que firmo en Mataró a data de signatura electrònica,

**Mireia Bolívar Prados**  
Secretaria Tècnica del CEIm del CSdM,  
Hospital de Mataró

BOLIVAR  
PRADOS  
MIREIA -  
45985345L

Firmado digitalmente  
por BOLIVAR PRADOS  
MIREIA - 45985345L  
Fecha: 2022.09.29  
15:38:38 +02'00'

*\* Recordem al promotor i investigador, que és necessari presentar les modificacions pertinents en control de canvis per a poder rebre un dictamen favorable.*

## 16. Referències bibliogràfiques

1. 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 Jan 28;43(1):4
2. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Elsevier. Philadelphia; 2017. 526-532 p.
3. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, Lesperance MM. *Cummings Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 6th edition. Vol 3. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015.
4. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. *WHO classification of tumours of the head and neck*, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017
5. Armstrong WB, Vokes DE, Verma SP. Malignant tumors of the larynx. In: Flint PW, Haughey BH, Lund V, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, et al., editors. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. pp. 1601–33.
6. Armstrong WB, Nettekville JL. Anatomy of the larynx, trachea, and bronchi. *Otolaryngol Clin North Am*. 1995 Aug;28(4):685-99
7. García-Tapia Urrutia R, Cobeta Marco I. *Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la voz*. Madrid: Garsi; 1996.
8. National Cancer Institute, SEER: Cancer Stat Facts: Larynx Cancer [Internet], 2016 [Cited 2022 Dec 14] Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/larynx.html>
9. Sánchez-Siles M, Pelegrín-Hernández JP, Hellin-Meseguer D, Guerrero-Sánchez Y, Corno-Caparrós A, Cabezas-Herrera J, Pastor-Quirante F, Fernández-Ruiz JA, Aliaga-Sánchez A, Lucero-Berdugo M, Camacho-Alonso F. Genotype of Null Polymorphisms in Genes GSTM1, GSTT1, CYP1A1, and CYP1A1\*2A (rs4646903 T>C)/CYP1A1\*2C (rs1048943 A>G) in Patients with Larynx Cancer in Southeast Spain. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 1;12(9):2478

10. Qin C, Lu Y, Zhang H, Zhang Z, Xu W, Wen S, Gao W, Wu Y. Biological roles and clinical significance of estrogen and androgen receptors in head and neck cancers. *J Cancer*. 2022 Apr 4;13(7):2189-2199
11. Schwartz N, Chaudhri RA, Hadadi A, Schwartz Z, Boyan BD. 17Beta-estradiol promotes aggressive laryngeal cancer through membrane-associated estrogen receptor-alpha 36. *Horm Cancer*. 2014 Feb;5(1):22-32
12. León X, López M, García J, Montserrat JR, Gras JR, Kolanczak KA, Quer M. Epidemiologic characteristics of squamous head and neck carcinoma patients. Results of a hospital register. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2019 Sep- Oct;70(5):272-278
13. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):31-50
14. Goodwin WJ, Thomas GR, Parker DF, Joseph D, Levis S, Franzmann E, Anello C, Hu JJ. Unequal burden of head and neck cancer in the United States. *Head Neck*. 2008 Mar;30(3):358-71
15. Han J, Sumer BD. The Changing Demographics and Treatment of Larynx Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021 Nov;28(12):6927-6928
16. Barnes L, Tse LLY, Hunt JL. Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea: Introduction. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. pp. 111–7.
17. Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, Rothwell DM, Schulze K, Warde PR, Schneider KM, Mackenzie RG, Hodson DI, Hammond JA, Gulavita SP, Eapen LJ, Dixon PF, Bissett RJ, Mackillop WJ. Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the Surveillance, Epidemiology, and End Results areas of the United States. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):496-505
18. Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Sep;140(9):855-60

19. Pérez Ortín, Polo López, Fragola Arnau. Tumores malignos de la laringe [Internet]. En: Libro virtual de ORL. Madrid: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, 2009. Available from:<https://seorl.net/PDF/Laringe%20arbor%20traqueo-bronquial/113%20-%20TUMORES%20MALIGNOS%20DE%20LA%20LARINGE.pdf>
20. Szyfter K, Szymeja Z, Szyfter W, Hemminki K, Banaszewski J, Jaskuła-Sztul R, Louhelainen J. Molecular and cellular alterations in tobacco smoke-associated larynx cancer. *Mutat Res.* 1999 Sep 30;445(2):259-74
21. Rothman KJ, Cann CI, Flanders D, Fried MP. Epidemiology of laryngeal cancer. *Epidemiol Rev.* 1980;2:195-209
22. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Curr Opin Oncol.* 2020 May;32(3):178-186
23. Di Credico G, Polesel J, Dal Maso L, Pauli F, Torelli N, Luce D, Radoï L, Matsuo K, Serraino D, Brennan P, Holcatova I, Ahrens W, Lagiou P, Canova C, Richiardi L, Healy CM, Kjaerheim K, Conway DI, Macfarlane GJ, Thomson P, Agudo A, Znaor A, Franceschi S, Herrero R, Toporcov TN, Moyses RA, Muscat J, Negri E, Vilensky M, Fernandez L, Curado MP, Menezes A, Daudt AW, Koifman R, Wunsch-Filho V, Olshan AF, Zavallos JP, Sturgis EM, Li G, Levi F, Zhang ZF, Morgenstern H, Smith E, Lazarus P, La Vecchia C, Garavello W, Chen C, Schwartz SM, Zheng T, Vaughan TL, Kelsey K, McClean M, Benhamou S, Hayes RB, Purdue MP, Gillison M, Schantz S, Yu GP, Chuang SC, Boffetta P, Hashibe M, Yuan-Chin AL, Edefonti V. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br J Cancer.* 2020 Oct;123(9):1456-1463
24. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* 2006 Feb;7(2):149-56
25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan-Feb;66(1):7-30
26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7-30
27. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller

- J, Boffetta P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 16;99(10):777-89. doi: 10.1093/jnci/djk179. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 6;100(3):225
28. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med.* 2012 Jan;54(1):71-84
29. Loyo M, Pai SI. The molecular genetics of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008 Aug;41(4):657-72
30. Di Maso M, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Zucchetto A, Libra M, Negri E, Levi F, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Polesel J. Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol.* 2013 Dec;24(12):3107-12
31. Zhang D, Zhou J, Chen B, Zhou L, Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2014 Oct;134(10):982-9
32. Gama RR, Carvalho AL, Longatto Filho A, Scorsato AP, López RV, Rautava J, Syrjänen S, Syrjänen K. Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2016 Apr;126(4):885-93
33. Guarnizo A, Glikstein R, Tsehmaster-Abitbul V, Busca I, El-Sayed S, Odell M. Comparison of diagnostic accuracy of computed tomography virtual endoscopy and flexible fibre-optic laryngoscopy in the evaluation of neck anatomic structures and neoplasms. *Neuroradiol J.* 2021 Feb;34(1):8-12
34. Johnson FL. Management of advanced premalignant laryngeal lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Dec;11(6):462-6
35. Chen SA, Muller S, Chen AY, Hudgins PA, Shin DM, Khuri F, Saba NF, Beitler JJ. Patterns of extralaryngeal spread of laryngeal cancer: thyroid cartilage penetration occurs in a minority of patients with extralaryngeal spread of laryngeal squamous cell cancers. *Cancer.* 2011 Nov 15;117(22):5047-51

36. Marchiano E, Patel DM, Patel TD, Patel AA, Xue YE, Eloy JA, Baredes S, Park RC. Subglottic Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study of 889 Cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Feb;154(2):315-21
37. Cavaliere M, Bisogno A, Scarpa A, D'Urso A, Marra P, Colacurcio V, De Luca P, Ralli M, Cassandro E, Cassandro C. Biomarkers of laryngeal squamous cell carcinoma: a review. *Ann Diagn Pathol.* 2021 Oct;54:151787
38. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Nov 26;6(1):92
39. Parker NP. Vocal fold leukoplakia: incidence, management, and prevention. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Dec;25(6):464-468
40. Cosway B, Paleri V. Laryngeal dysplasia: an evidence-based flowchart to guide management and follow up. *J Laryngol Otol.* 2015 Jun;129(6):598-9
41. Kostev K, Jacob LEC, Kalder M, Sesterhenn AM, Seidel DU. Association of laryngeal cancer with vocal cord leukoplakia and associated risk factors in 1,184 patients diagnosed in otorhinolaryngology practices in Germany. *Mol Clin Oncol.* 2018 May;8(5):689-693
42. Nguyen P, Bashirzadeh F, Hodge R, Agnew J, Farah CS, Duhig E, Clarke B, Perry-Keene J, Botros D, Masters IB, Fielding D. High specificity of combined narrow band imaging and autofluorescence mucosal assessment of patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2013 May;35(5):619-25
43. Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Lim SC. Predictive factors of recurrence and malignant transformation in vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Jul;272(7):1719-24
44. Joel M, Tuan VD. Optical properties of tissue. Chapter 2 in *Biomedical Photonics Handbook*, pp. 1–76, CRC Press, Boca Raton, Florida: (2003)
45. Lu G, Fei B. Medical hyperspectral imaging: a review. *J Biomed Opt.* 2014 Jan;19(1):10901



46. Zhang Y, Chen Y, Yu Y, Xue X, Tuchin VV, Zhu D. Visible and near-infrared spectroscopy for distinguishing malignant tumor tissue from benign tumor and normal breast tissues in vitro. *J Biomed Opt.* 2013 Jul;18(7):077003
47. Kraft M, Fostiropoulos K, Gürtler N, Arnoux A, Davaris N, Arens C. Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer. *Head Neck.* 2016 Jan;38(1):15-20
48. Gillenwater A, Jacob R, Richards-Kortum R. Fluorescence spectroscopy: a technique with potential to improve the early detection of aerodigestive tract neoplasia. *Head Neck.* 1998 Sep;20(6):556-62
49. Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, Arens C. Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope.* 2002 Mar;112(3):488-93
50. Kraft M, Arens C, Betz C, Fostiropoulos K. Fluoreszenzbildgebung in der Laryngologie: Physikalische Grundlagen, klinische Anwendung und Studienergebnisse. *HNO.* 2016 Jan;64(1):4-12
51. Kraft M, Betz CS, Leunig A, Arens C. Value of fluorescence endoscopy for the early diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Head Neck.* 2011 Jul;33(7):941-8
52. Ni XG, He S, Xu ZG, Gao L, Lu N, Yuan Z, Lai SQ, Zhang YM, Yi JL, Wang XL, Zhang L, Li XY, Wang GQ. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol.* 2011 Mar;125(3):288-96
53. Policard A. Étude sur les aspects offerts par des tumeurs expérimentales examinées à la lumière de Wood. *Compte-rendus Soc Biol.* 1924,49:1423-4
54. Ronchese F. The fluorescence of cancer under the Wood's light. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1954; 7: 967- 971
55. Ghadially FN. Red fluorescence of experimentally induced and human tumors. *J Pathol Bacteriol* 1960; 80: 345- 351

56. Hung J, Lam S, LeRiche JC, Palcic B. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. *Lasers Surg Med.* 1991;11(2):99-105
57. Harries ML, Lam S, MacAulay C, Qu J, Palcic B. Diagnostic imaging of the larynx: autofluorescence of laryngeal tumours using the helium-cadmium laser. *J Laryngol Otol.* 1995 Feb;109(2):108-10
58. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt.* 2004 May-Jun;9(3):568-77
59. Vilaseca I, Valls-Mateus M, Nogués A, Lehrer E, López-Chacón M, Avilés-Jurado FX, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M. Usefulness of office examination with narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma and follow-up of premalignant lesions. *Head Neck.* 2017 Sep;39(9):1854-1863
60. Arens C, Piazza C, Andrea M, Dikkers FG, Tjon Pian Gi RE, Voigt-Zimmermann S, Peretti G. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 May;273(5):1207-14
61. Valls-Mateus M, Nogués-Sabaté A, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M, Avilés-Jurado FX, Vilaseca I. Narrow band imaging for head and neck malignancies: Lessons learned from mistakes. *Head Neck.* 2018 Jun;40(6):1164-1173
62. Piazza C, Del Bon F, Peretti G, Nicolai P. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Dec;20(6):472-6
63. Šatanková J, Staníková L, Švejdová A, Černý M, Laco J, Chrobok V. Diagnostic Value of Narrow Band Imaging in Visualization of Pathological Lesions in Larynx and Hypopharynx. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021;64(1):22-28
64. Takano JH, Yakushiji T, Kamiyama I, Nomura T, Katakura A, Takano N, Shibahara T. Detecting early oral cancer: narrowband imaging system observation of the oral mucosa microvasculature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar;39(3):208-13

65. Filauro M, Paderno A, Perotti P, Marchi F, Garofolo S, Peretti G, Piazza C. Role of narrow-band imaging in detection of head and neck unknown primary squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2018 Sep;128(9):2060-2066
66. Zwakenberg MA, Halmos GB, Wedman J, van der Laan BFAM, Plaat BEC. Evaluating Laryngopharyngeal Tumor Extension Using Narrow Band Imaging Versus Conventional White Light Imaging. *Laryngoscope*. 2021 Jul;131(7):E2222-E2231
67. Simo R, Bradley P, Chevalier D, Dikkers F, Eckel H, Matar N, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Quer M. European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Sep;271(9):2469-79
68. Šifrer R, Rijken JA, Leemans CR, Eerenstein SEJ, van Weert S, Hendrickx JJ, Bloemena E, Heuveling DA, Rinkel RNPM. Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Jan;275(1):147-151
69. Salcedo-Bellido I, Requena P, Mateos R, Ortega-Rico C, Olmedo-Requena R, Lozano-Lorca M, Arrebola JP, Barrios-Rodríguez R. Factors associated with the development of second primary tumours in head and neck cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022 Nov;31(6):e13699.
70. Arens C, Dreyer T, Glanz H, Malzahn K. Indirect autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004 Feb;261(2):71-6.
71. Adjei Boakye, E., Buchanan, P., Hinyard, L., Osazuwa-Peters, N., Schootman, M., & Piccirillo, J. F. (2018). Incidence and risk of second primary malignant neoplasm after a first head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngology. Head & Neck Surgery*, 144(8), 727–737.