

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE RESCATE EN LAS RECIDIVAS DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO.

Tesis para la obtención del grado de Doctor

Directores:

Dr. Miquel Quer i Agustí
Dr. Xavier León Vintró
Dr. Vicenç Martínez Vecina

Autora:

Laura Gañán Albuisech

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es fruto de un trabajo en equipo, multidisciplinar, de un grupo de profesionales que dedican, día a día, en cada una de sus situaciones laborales, esfuerzos para mejorar en su actividad clínica y asistencial en el trato y cuidado de los pacientes oncológicos.

Es de obligado cumplimiento, profesional y también emocional, agradecer por mi parte a todas aquellas personas que ha colaborado, de una u otra manera, a hacer posible este trabajo en forma finalmente de tesis doctoral:

- Al Dr. Xavier León, que desde el principio de mi formación como residente ORL me inculcó el hábito del esfuerzo, del trabajo bien hecho y la exigencia hacia la excelencia profesional. Y todo ello sin dejar ni muchísimo menos como prioridad la importancia de la vida familiar y dándonos ejemplo de cómo es posible compatibilizar la vida laboral y familiar.
- Al Dr. Miquel Quer, por ese ejemplo difícil de volver a encontrar como líder, de saber estar, de admiración y respeto absoluto hacia el prójimo, y sobre todo como pilar y motor de la importancia del trabajo en equipo por encima de los intereses profesionales individuales, que desde mi punto de vista son la base alcanzar la calidad asistencial, clínica y científica.
- Al Dr. Vicenç Martínez Vecina, por haberme dado la oportunidad de compatibilizar mejor mi vida profesional y familiar, haciendo posible que disfrute de la vida entre montañas, tan singular, y de poder estar hoy aquí optando al título de Doctor.

- Al Dr. Albert Anglès Trasserra , Responsable de Sistemas de información y documentación médica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por haber colaborado con su tiempo, esfuerzo y conocimiento ,a explotar datos de los periodos de ingresos de los pacientes incluidos en este estudio.
- Al Dr José Carlos Villatoro Sologostaga, ex residente del Servicio ORL donde me formé, por haber colaborado con la base de pacientes de este estudio.
- A mis Maestros en esta nuestra profesión de médicos, en especial a los Doctores Fabra y Montserrat, que me han contagiado, sin duda, su pasión por la Otorrinolaringología, su respeto al paciente, y su sabiduría.
- A Mario, mi amigo, marido y compañero en ésta mi vida, por su apoyo incondicional a nivel personal y profesional, para intentar que mi vida profesional, académica y familiar sigan rumbos a la par, algo no fácil a día de hoy; por todos aquellos sacrificios personales y también profesionales que ha realizado y realiza, por su cariño, por todo. Sin él nada de esto sería posible.
- A mis hijas Laia y Júlia , esos regalos que me ha dado la vida, fuente de energía, cariño, sorpresa, alegría; fuentes de vida.
- A mis padres, por su ejemplo impagable, su capacidad de sacrificio por los suyos, su fortaleza, su bondad, por su apoyo y amor recibidos constantemente.
- A Miguel y Mariví, por su ejemplo de amor a los pacientes, de capacidad de trabajo y de amor incondicional al género humano.
- A mis compañeros a lo largo de mi trayectoria profesional hasta el momento, desde celadores hasta gerentes de hospital, por su ejemplo

profesional, experiencias de la vida, de los que siempre hay algo que aprender que te ayude a mejorar.

- A los pacientes oncológicos que he tratado a lo largo de mi carrera profesional y a sus familias; mi profundo respeto y admiración por su lucha diaria contra la enfermedad, que son estímulo para intentar mejorar en nuestra profesión constantemente.

¡A todos ellos, siempre agradecida!

INDICE

1.-INTRODUCCIÓN, 11

1.1.-Aspectos generales asociados a la cirugía de rescate, 11

1.2.-Características histológicas de la recidiva tumoral post-radioterapia, 12

1.3.1.- Resultados de los tratamientos de rescate en pacientes con tumores localizados en la cavidad oral y la orofaringe, 25

1.3.2.- Resultados de los tratamientos de rescate en pacientes con tumores localizados en la laringe e hipofaringe, 45

1.3.2.1.-Cirugía parcial como tratamiento de rescate en pacientes con carcinomas de laringe o hipofaringe tratados previamente con radioterapia, 53

1.3.2.2.-Cirugía transoral láser en el tratamiento de rescate de pacientes con tumores de laringe-hipofaringe recidivados post-radioterapia, 54

1.3.3.3.- Cirugía parcial abierta en el tratamiento de rescate de pacientes con tumores de laringe-hipofaringe recidivados post-radioterapia, 59

1.3.3.-Tratamiento de rescate tras recidiva local en pacientes tratados previamente con cirugía, 71

1.3.4.1.-.- Manejo de las áreas ganglionares en pacientes NO sometidos a una cirugía de rescate a nivel local tras un tratamiento inicial con radioterapia., 85

1.3.4.-Tratamiento de rescate ganglionar, 80

1.3.-Resultados de la cirugía de rescate, 14

1.4.1.- Complicaciones de la laringectomía total de rescate, 96

1.4.-Complicaciones asociadas a la cirugía de rescate, 94

1.5.-Alternativas no quirúrgicas de tratamiento en pacientes con CECC recidivados, 104

2.-JUSTIFICACIÓN, 111

3.-OBJETIVOS, 113

4.- MATERIAL Y MÉTODOS, 115

4.1.1.- Características clínicas de los pacientes, 116

4.1.-Caracterización de la población estudiada, 116

4.2.- Tratamiento realizado, 123

4.3.- Control de la enfermedad, 125

4.4.- Determinaciones efectuadas, 128

4.5.- Técnicas estadísticas, 131

5.-RESULTADOS, 133

5.1.-Factores pronósticos relacionados con la intención del tratamiento tras la recidiva tumoral, 133

5.2.- Supervivencia ajustada de la enfermedad tras la recidiva, 147

5.3.- Análisis de los tratamientos quirúrgicos de rescate en pacientes con recidiva local y/o regional de la enfermedad, 154

5.3.1.- Pacientes con una recidiva local o loco-regional de la enfermedad, 154

5.3.2.-Resultados de las laringectomías totales simples y laringectomías totales ampliadas de rescate, 158

5.3.3.-Resultados de las cirugías parciales abiertas de laringe como tratamiento de rescate, 170

5.3.4.-.- Resultados de las cirugías parciales transorales con láser CO₂ de laringe como tratamiento de rescate, 175

5.3.5.-Resultados de las cirugías de rescate realizadas a nivel de cavidad oral y oro faringe, 181

5.3.6.- Resultados de los vaciamientos de rescate en pacientes con una recidiva aislada a nivel cervical, 194

5.4.-Estudio multivariante en pacientes tratados con cirugía de rescate., 200

5.4.-Estudios multivariantes, 200

5.4.1.-Estudio multivariante en pacientes con recidiva local, 200

5.4.2.-Estudio multivariante en pacientes con recidiva regional, 210

5.4.3.-Comparación de la morbilidad de las cirugías de rescate en comparación con las cirugías como tratamiento inicial., 215

5.4.4.1.-Periodos de ingreso en los pacientes con laringectomía total simple., 217

5.4.4.2.-Periodos de ingreso en los pacientes con laringectomía total ampliada, 218

5.4.4.3.-Periodos de ingreso en los pacientes con resección endoscópica láser, 219

- 5.4.4.4.-Periodos de ingreso en los pacientes con cirugía parcial abierta, 220
- 5.4.4.5.- Periodos de ingreso en los pacientes con cirugía de cavidad oral (glosectomías, 221
- 5.4.4.6.- Periodos de ingreso en los pacientes con bucofaringectomía-mandibulectomía, 222
- 5.4.4.-Periodos de ingreso hospitalario, 217
- 5.4.5.-Valoración conjunta de los pacientes con una recidiva local o regional sometidos a tratamientos quirúrgicos de rescate, 224
- 5.4.6.-Efectividad clínica de las cirugías de rescate, 230

6.-DISCUSIÓN, 233

- 6.1.-Factores pronósticos relacionados con la intención del tratamiento tras la recidiva tumoral, 233
- 6.2.-Supervivencia ajustada de la enfermedad tras la recidiva., 236
- 6.3.- Comparación de los resultados conseguidos entre la cirugía como tratamiento inicial y de rescate, 244
 - 6.3.1.-Carcinomas de laringe-hipofaringe, 244
 - 6.3.2.- Cavidad oral-oro faringe, 249
- 6.4.- Resultados de los vaciamentos de rescate en pacientes con una recidiva aislada a nivel cervical, 251
- 6.5.-Estudio multivariante en pacientes tratados con cirugía de rescate. Clasificación pronóstica, 253
- 6.6.- Comparación de la morbilidad de las cirugías de rescate en comparación con las cirugías como tratamiento inicial, 265
- 6.7.- Valoración conjunta de los pacientes con una recidiva local o regional sometidos a tratamientos quirúrgicos de rescate, 272
- 6.8.- Efectividad clínica de las cirugías de rescate, 275

7.-CONCLUSIONES, 277

8.-BIBLIOGRAFIA, 279

1.-INTRODUCCIÓN

1.1.-Aspectos generales asociados a la cirugía de rescate

Tras la recidiva loco-regional de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) tratado con cirugía o radioterapia iniciales, se acepta que en la mayoría de ocasiones el tratamiento de rescate con intención curativa debe incluir la práctica de una cirugía de repesca.

El tratamiento quirúrgico de rescate tras el fracaso loco-regional de un tumor se inicia con la asunción general de que los resultados obtenidos en cuanto al control final de la enfermedad son peores que los correspondientes a un tratamiento inicial, con un riesgo mayor de complicaciones y una peor calidad de vida.

*Fried y cols*² definieron una serie de principios generales a considerar en el momento de plantear una cirugía de rescate en pacientes que han sufrido el fracaso loco-regional tras el tratamiento inicial de un CECC:

- El diagnóstico de la persistencia o recidiva tumoral puede ser difícil debido a los cambios inducidos por el tratamiento previo.
- Para poder llevar a cabo un diagnóstico precoz de la persistencia o recidiva tumoral es preciso la realización periódica y sistemática de una exploración clínica cuidadosa y estudios de imagen adecuados.
- El diagnóstico precoz de la recidiva generalmente conduce a un mejor pronóstico.
- La cirugía de rescate es con frecuencia la última posibilidad de obtener la curación de la enfermedad.
- Siempre debe descartarse la posible existencia de una diseminación metastásica o una segunda neoplasia que condicionen los tratamientos de rescate.

- Las recidivas locales del tumor requieren habitualmente una resección local amplia con un control intra-operatorio de los márgenes de resección.
- En caso de recidiva regional, la opción más adecuada suele ser la realización de un vaciamiento cervical radical.
- Con frecuencia, este tipo de cirugías de rescate requieren de un tiempo reconstructivo con el uso de colgajos locales, regionales o libres microanastomosados.

1.2.-Características histológicas de la recidiva tumoral post-radioterapia

Un elemento a tener presente en el momento de abordar quirúrgicamente la recidiva local de un tumor tratado previamente con radioterapia es la existencia de diferencias sustanciales en el patrón de infiltración tumoral en relación al tumor inicial. Los tumores recidivados suelen contar con una extensión submucosa, o contar con múltiples focos microscópicos de tumor poco evidentes tanto en la exploración física como al utilizar pruebas de imagen.

Zbären y cols³ realizaron un estudio de los patrones de infiltración en 21 recidivas de carcinomas de laringe tras un tratamiento con radioterapia, comparándolos con los correspondientes a 52 laringectomías realizadas en pacientes no irradiados. En el grupo de tumores no irradiados el tumor aparecía como una masa de márgenes bien definidos, con un crecimiento concéntrico del tumor en el 77% de ocasiones, en tanto que tras radioterapia el tumor solía aparecer como numerosos focos tumorales en un tejido fibroso, adoptando una apariencia concéntrica compacta sólo en un 19% de las ocasiones ($P < 0.05$), tal como aparece en la siguiente figura 1.

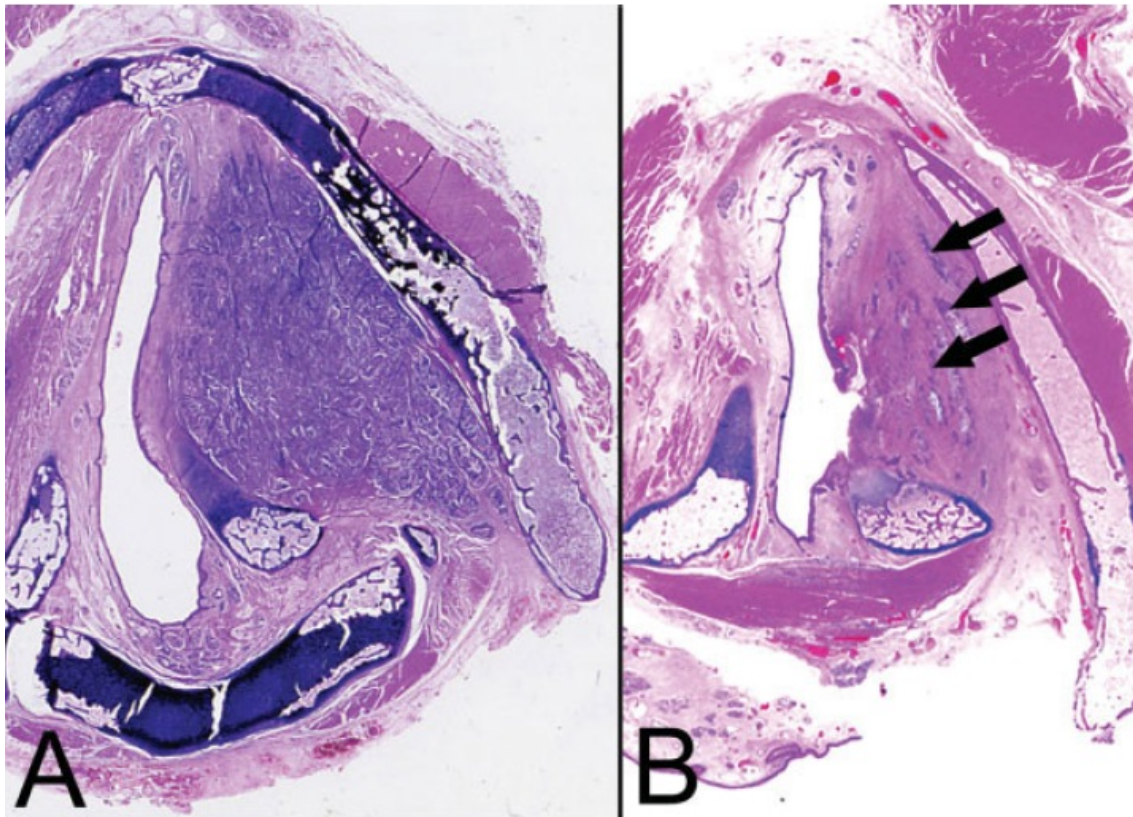


Figura 1³ : Diferencias histológicas en cortes de pacientes, según recibieron o no RT.

Además, en un 76% de los especímenes de rescate aparecían células disociadas en la proximidad de los márgenes de infiltración, porcentaje que disminuyó al 23% en el caso de los tumores tratados con cirugía de forma primaria ($P < 0.05$). Como consecuencia de estas características histológicas, los tumores recidivados quedan con frecuencia infraestadiados por los estudios de imagen y la valoración clínica.

1.3.-Resultados de la cirugía de rescate

Son numerosos los autores que han comunicado sus resultados en relación a los tratamientos de rescate en pacientes con CECC tras el tratamiento inicial.

Una de las principales razones por las cuales se contraindicaba la cirugía de rescate, especialmente en localizaciones como la cavidad oral y la orofaringe, era la imposibilidad de llevar a cabo una reconstrucción y rehabilitación adecuadas, especialmente tras resecciones extensas. Es por ello que el análisis de resultados de series que analizan la experiencia previa a la incorporación de técnicas avanzadas de reconstrucción no reflejan las posibilidades reales de la cirugía de rescate y sus resultados.

Con la finalidad de obtener una visión actualizada de la eficacia de los tratamientos quirúrgicos de rescate, se ha procedido a la revisión de los trabajos más relevantes que analizan los resultados obtenidos con este tipo de tratamientos publicados a partir del año 2000.

WJ Goodwin⁴ realizó en el año 2000 un meta-análisis en el que analizó un total de 32 trabajos publicados entre 1980-1998 relacionados con los resultados correspondientes a la cirugía de rescate en pacientes con un CECC(carcinoma escamoso de cabeza y cuello) recidivado, incluyendo información relativa a 1,633 pacientes. Del total de pacientes incluidos, 1,624 (99%) habían recibido tratamiento con radioterapia. La localización primaria de los tumores incluidos en el meta-análisis fue la laringe en 677 pacientes (41%), la faringe en 532 (32%), la cavidad oral en 389 (24%), y otras localizaciones en 35 (2%).

La siguiente tabla muestra los resultados correspondientes a la supervivencia de los pacientes analizados en el meta-análisis.

	Supervivencia a 3 años (%)		Supervivencia a 5 años (%)		Pacientes libres enfermedad a 2 años (%)	
Total	319	37	1080	39	499	51
Laringe Parcial	N/A	N/A	68	83	156	84
Laringe total	56	53	293	48	203	76
Cavidad oral	N/A	N/A	116	43	239	36
Faringe	263	34	266	26	57	25

Tabla 1⁴: Tabla de Goodwin et al. Muestra la supervivencia media en las diferentes poblaciones estudiadas en el meta-análisis

El resultado más relevante fue que la supervivencia a los 5 años del total de pacientes fue de un 39.4%, y que esta supervivencia tendía a ser superior para el grupo de pacientes con tumores localizados en la laringe (47.5%) y la cavidad oral (43.4%), que para los pacientes con tumores de localización faríngea (26%).

Además del estudio meta-analítico, WJ Goodwin⁴ presentó los resultados correspondientes a una serie prospectiva de 109 pacientes con CECC recidivados y sometidos a tratamientos quirúrgicos de rescate durante el periodo 1991-1997. La siguiente tabla muestra la distribución correspondiente a la localización y el estadio de los tumores recidivados incluidos en el estudio.

Estadio	Laringe	Cavidad oral	Faringe	Cervical	Total
I	11	1	2	0	14
II	12	6	7	1	26
III	12	5	12	0	29
IV	11	9	10	10	40
TOTAL	46	21	31	11	109

Tabla 2^a (Goodwin et al): Tabla que muestra la distribución de los 109 pacientes en el estudio observacional prospectivo, según localización y estadio.

El tratamiento inicial realizado incluyó cirugía en 55 pacientes (46%), radioterapia en 96 (88%), y quimioterapia en 18 (17%). El periodo de tiempo transcurrido entre el tratamiento del tumor inicial y la cirugía de rescate fue inferior a los 6 meses en 34 pacientes (31%), entre 6-12 meses en 24 pacientes (22%), 12-24 meses en 18 pacientes (17%), y superior a los 24 meses en 33 pacientes (30%).

La mediana de supervivencia ajustada para los pacientes analizados fue de 21.5 meses. El autor encontró diferencias significativas en la mediana de supervivencia en función del sexo, siendo esta superior para los pacientes del sexo masculino (n=83, 21.7 meses), que para las de sexo femenino (n=26, 12.2 meses) (P=0.03). Los autores no encontraron diferencias significativas en variables como la edad, estadio inicial de la recidiva, o la localización del tumor entre los sexos que justificasen esta diferencia en los valores de supervivencia.

No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia en relación al estadio inicial de la enfermedad, ni en el intervalo entre el tratamiento inicial y la recidiva, ni el tratamiento previo con cirugía, radioterapia o cirugía y

radioterapia. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada desde el momento de la realización de la cirugía de rescate en función del intervalo entre el tratamiento inicial y la recidiva ($P=0.844$)

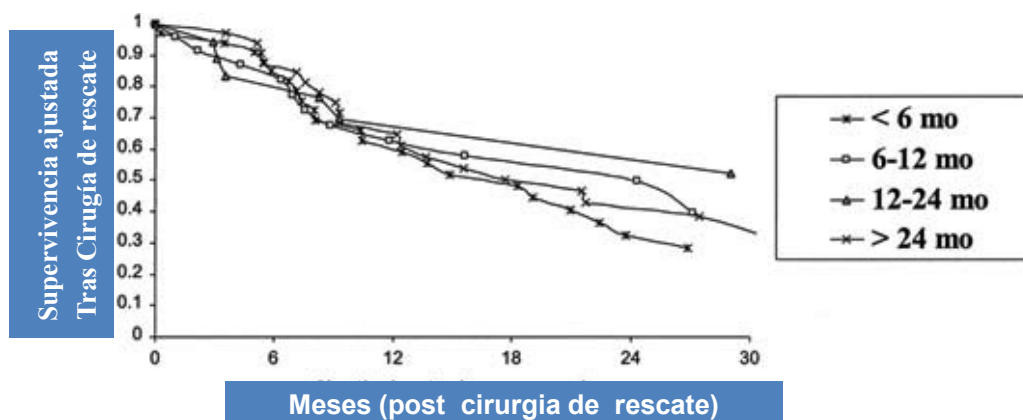


Figura 2⁴: Supervivencia ajustada tras cirugía de rescate, según intervalo tiempo entre tratamiento inicial y recidiva

Por el contrario, sí que aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función del estadio de la recidiva ($P=0.006$), tal como puede apreciarse en la siguiente figura :

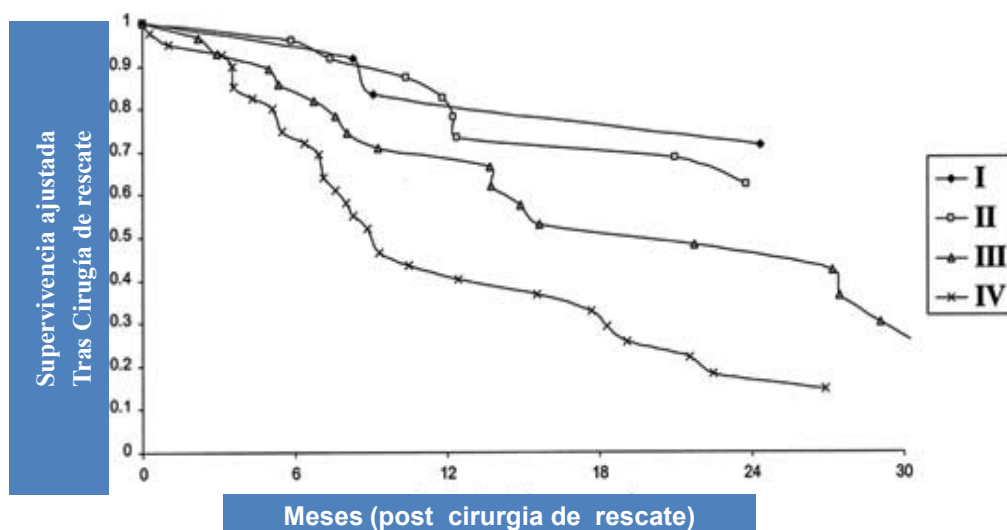


Figura 3⁴: Supervivencia ajustada tras cirugía de rescate, según estadio tumoral de la recidiva

Igualmente, aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la localización de la recidiva, tal como puede apreciarse en la siguiente figura (figura 4) ($P=0.043$), tras ajustar supervivencia en función del estadio de la recidiva, edad y sexo).

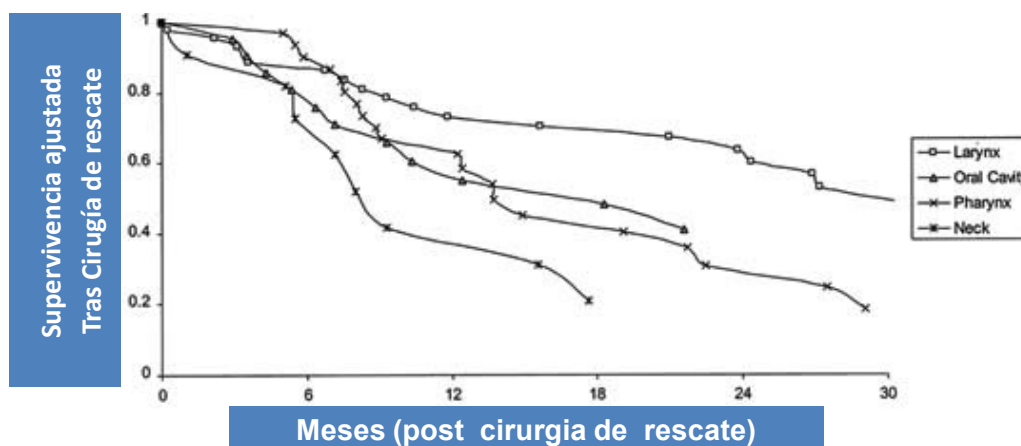


Figura 4⁴: Supervivencia ajustada tras cirugía de rescate, en función de la localización de la recidiva.

Asimismo, aparecieron complicaciones significativas en el postoperatorio de 22 de los pacientes (20.2%), correlacionándose estas complicaciones con el estadio de la recidiva (0% en pacientes con estadio I, 12% en estadio II, 29% en estadio III, y 28% en estadio IV, $P=0.060$).

La media de ingreso hospitalario correspondiente a los pacientes evaluados fue de 11.5 días, apareciendo igualmente una relación entre la duración del ingreso y la extensión de la recidiva (6.0 días en pacientes con estadio I, 7.9 días en estadio II, 13.3 días con estadio III, y 14.4 en estadio IV).

*Gleich y cols*⁵ analizaron los resultados de los tratamientos de rescate obtenidos en pacientes con CECC localmente avanzados (T3-T4) con una recidiva local o regional de la enfermedad tras un tratamiento con cirugía o radioterapia. Los pacientes identificaron un total de 48 pacientes, 24 con una recidiva local aislada, 20 con una recidiva regional aislada, y 4 con una recidiva loco-regional. De los pacientes incluidos en el estudio, 20 contaron con un

tumor localizado en la cavidad oral, 16 en la orofaringe, 7 en la laringe, y 5 en la hipofaringe. La supervivencia global a los 5 años correspondiente al conjunto de pacientes fue del 15%, tal como aparece en la siguiente figura.

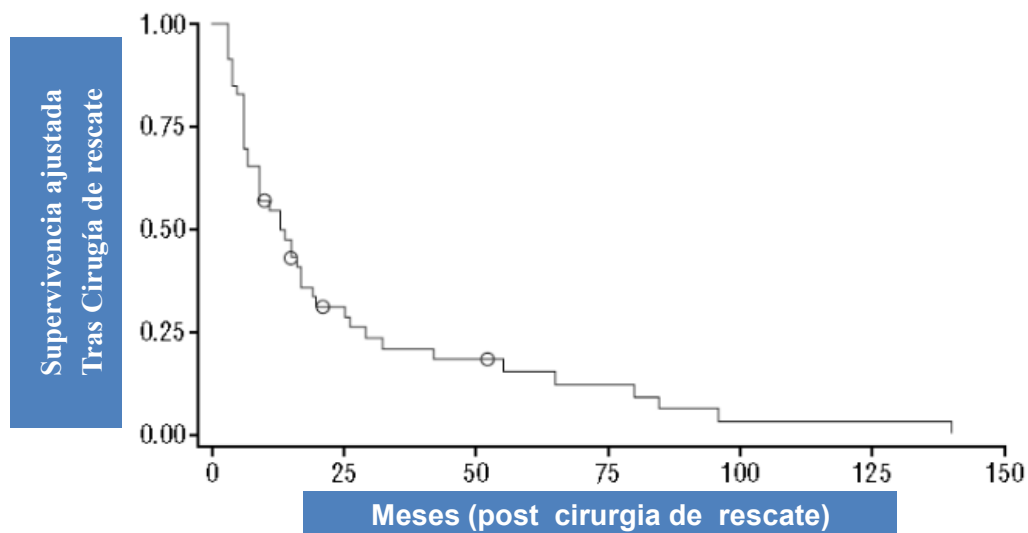


Figura 5⁵: Supervivencia global a los 5 años del total de pacientes

De los 28 pacientes con una recidiva local del tumor, 25 habían recibido como tratamiento inicial cirugía y radioterapia postoperatoria, 5 cirugía exclusiva, y 9 radioterapia o quimio-radioterapia. El tratamiento de rescate consistió en cirugía en 25 ocasiones, complementada con radioterapia postoperatoria en 2, y radioterapia exclusiva en 3. La supervivencia a los 5 años correspondiente a este grupo de pacientes fue del 16%. No apareció una relación significativa entre el intervalo entre el tratamiento inicial y la recidiva y el resultado del tratamiento de rescate.

De los pacientes con una recidiva regional, 16 recibieron un tratamiento quirúrgico, en 11 ocasiones con radioterapia postoperatoria complementaria, y 4 con radioterapia como tratamiento exclusivo. En ninguno de los cuatro pacientes en los que el tratamiento de rescate no incluyó la cirugía se consiguió el control de la enfermedad. La supervivencia a los 5 años correspondiente a este grupo de pacientes fue del 14%.

*Taussky y cols*⁶ por su parte, analizaron los resultados correspondientes a los pacientes con una recidiva local o regional de la enfermedad en pacientes con CECC tratados de forma específica con un protocolo de radioterapia acelerada con boost concomitante, con o sin quimioterapia. De los 297 pacientes tratados con este protocolo, un 25% (n=75) sufrieron una recidiva local o regional de la enfermedad. Un total de 55 pacientes contaron con una recidiva conjunta local y regional, 12 una recidiva regional, y 4 una recidiva local. Un total de 17 pacientes (23%) fueron considerados candidatos a cirugías de rescate. Los motivos principales por los que los pacientes no fueron considerados candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate fueron la consideración de la enfermedad como irresecable (43%), y el mal estado general del paciente (30%). Existió una relación significativa entre la localización primaria del tumor y la posibilidad de tratamiento de rescate. La totalidad de pacientes con tumores localizados en la laringe (n=5) recibieron cirugía de rescate, frente a un 16-20% en los tumores con otras localizaciones (P=0.001). También apareció una relación significativa entre la categoría de extensión local y regional del tumor y las posibilidades de tratamiento de rescate quirúrgico. La proporción de pacientes con tumores iniciales T1-T2 que fueron considerados candidatos a cirugía fue del 36%, frente a un 17% en el caso de los pacientes con tumores avanzados T3-T4 (P=0.014). Igualmente, el porcentaje de pacientes que siguieron un tratamiento quirúrgico de rescate para los pacientes N0-N1 fue del 35%, frente al 12% correspondiente a los pacientes N2-N3 (P=0.002).

La siguiente figura (figura 6), muestra la supervivencia correspondiente a los pacientes con recidiva loco-regional en función de la realización o no de un tratamiento quirúrgico de rescate.

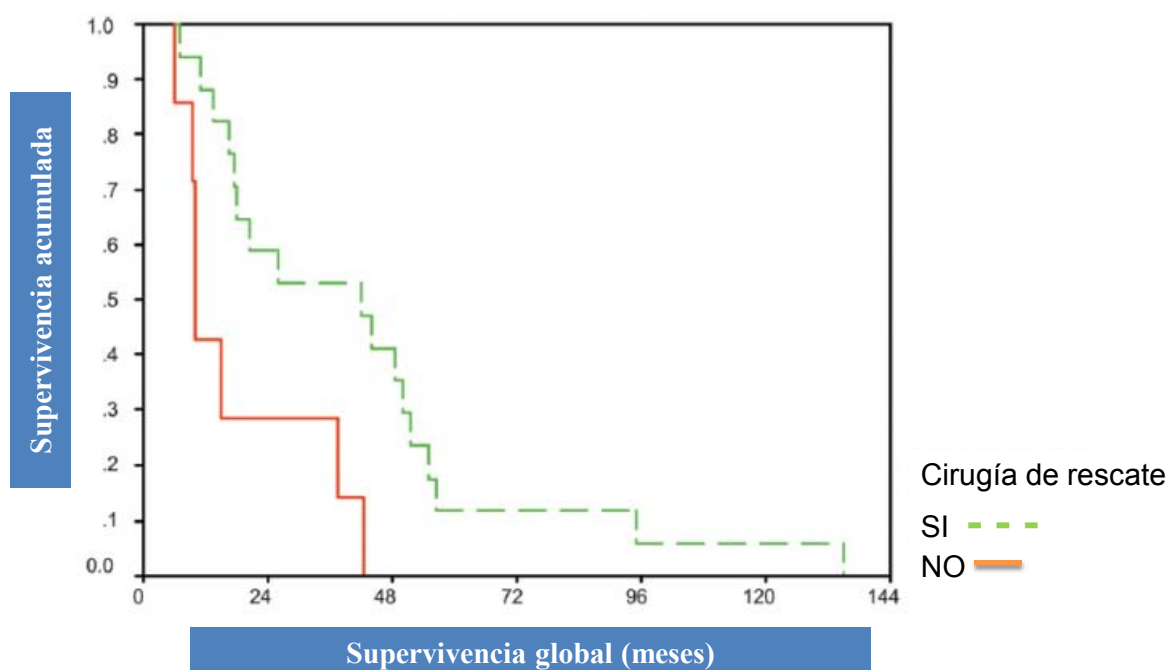


Figura 6⁶: Supervivencia correspondiente a los pacientes con recidiva locoregional en función de la realización o no de un tratamiento quirúrgico de rescate.

Existieron diferencias significativas en función del tipo de tratamiento. La supervivencia mediana para los pacientes recidivados no tratados con cirugía de rescate fue de 11 meses, frente a los 44 meses para los pacientes tratados con cirugía ($P=0.0001$). Un 96% de los pacientes recidivados no tratados quirúrgicamente fallecieron como consecuencia de la evolución de la enfermedad, frente a un 60% de los pacientes que fueron considerados quirúrgicos, con una supervivencia actuarial post-recidiva a los 3 años del 16% y 46% respectivamente.

*Richey y cols*⁷ analizaron los resultados obtenidos en los tratamientos de rescate en pacientes con CECC que recibieron un tratamiento inicial con quimio-radioterapia durante el periodo 1995-2004. De los 204 pacientes que recibieron tratamiento con quimioradioterapia, se produjo una recidiva tumoral en 55 ocasiones (25%). De los pacientes recidivados, fueron considerados candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate 38. En los 17 pacientes

restantes, incluyendo 10 casos de diseminación metastásica, no se consideró la realización de un rescate quirúrgico. Para los pacientes tratados con cirugía de rescate con intención radical, la recidiva se produjo a nivel local en 21 ocasiones (55%), a nivel regional en 12 (32%), y de forma conjunta loco-regional en 5 (13%). La supervivencia libre de enfermedad loco-regional a los 2 años para los pacientes que siguieron un tratamiento quirúrgico de rescate fue del 41.5%, con una cifra de supervivencia ajustada del 27.5%. De acuerdo con los resultados de un análisis univariante, el antecedente de una categoría de extensión regional N3 ($P=0.01$), y la existencia de márgenes positivos y/o ruptura capsular en el estudio anatomopatológico ($P=0.15$) fueron las variables que se relacionaron de forma más importante con la supervivencia de los pacientes sometidos a una cirugía de rescate.

Un porcentaje variable de pacientes según las series con una recidiva local del tumor después de un tratamiento con radioterapia sometidos a una cirugía de rescate siguen posteriormente un tratamiento complementario con radioterapia o quimioradioterapia post-operatoria, si bien no existen excesivos estudios que hayan evaluado la efectividad de este tratamiento adyuvante.

*Janot y cols*⁸ llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico para evaluar la eficacia del tratamiento con quimio-radioterapia postoperatoria en pacientes con CECC tratados previamente con radioterapia. Los autores incluyeron en el estudio pacientes con una recidiva local tratados quirúrgicamente tras un tratamiento previo con radioterapia ($n=92$) o con una segunda neoplasia en una localización irradiada previamente ($n=38$), aleatorizándolos a un tratamiento con quimio-radioterapia post-operatoria (60 Gy de radioterapia normofraccionada junto con seis ciclos de hidroxiaurea-5 fluoruracilo), o a observación. Un 28% de los pacientes incluidos en la rama de quimio-radioterapia experimentaron toxicidad aguda grado 3 o 4 relacionada con el tratamiento, con dos muertes tóxicas asociadas a sepsis neutropénica. Se produjeron además tres muertes diferidas asociadas al tratamiento en la rama de quimio-radioterapia. En la rama de quimio-radioterapia aparecieron 16 recidivas locales, en 9 ocasiones aisladas y en 7 asociadas a una recidiva regional o a distancia de la enfermedad, en tanto que en la rama de pacientes mantenidos en observación aparecieron 32 recidivas locales, 18 aisladas y 14

asociadas a una recidiva regional o a distancia. Existieron diferencias significativas en el control loco-regional de la enfermedad entre las dos ramas de tratamiento a favor de la rama de quimio-radioterapia, con un hazard ratio de 2.73 (IC 95%: 1.66-4.51, $P < 0.0001$), tal y como se presenta en la siguiente figura (figura 7) del estudio:

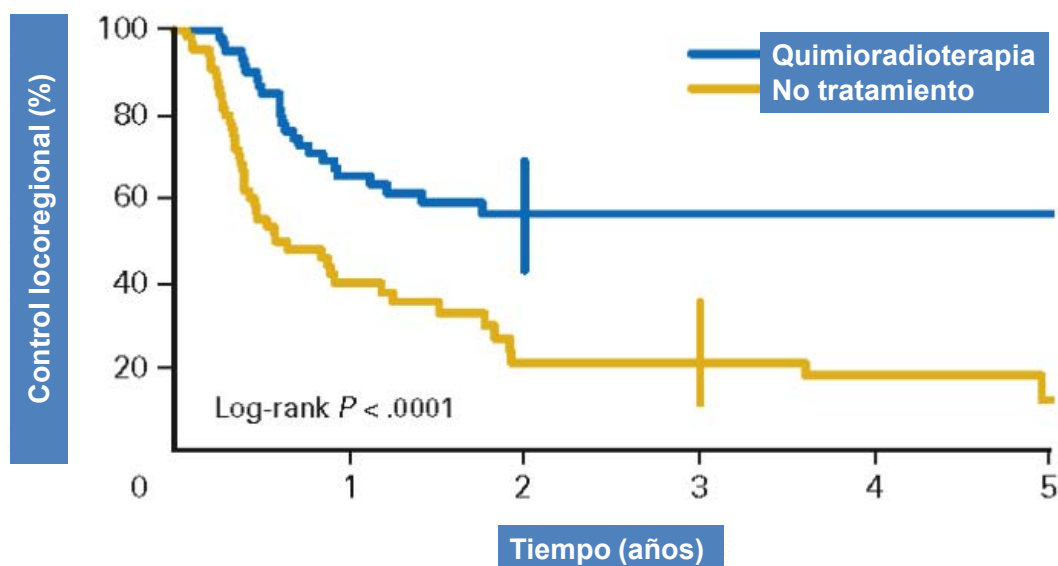


Figura 7⁸: Control regional de la enfermedad a lo largo del tiempo post tratamiento de la recidiva, según utilizaran quimio-radioterapia u otros tratamientos

Existieron igualmente diferencias significativas en la supervivencia ajustada a favor de la rama de tratamiento con quimio-radioterapia ($P=0.006$), tal y como se presenta en la siguiente figura (figura 8) del citado estudio:

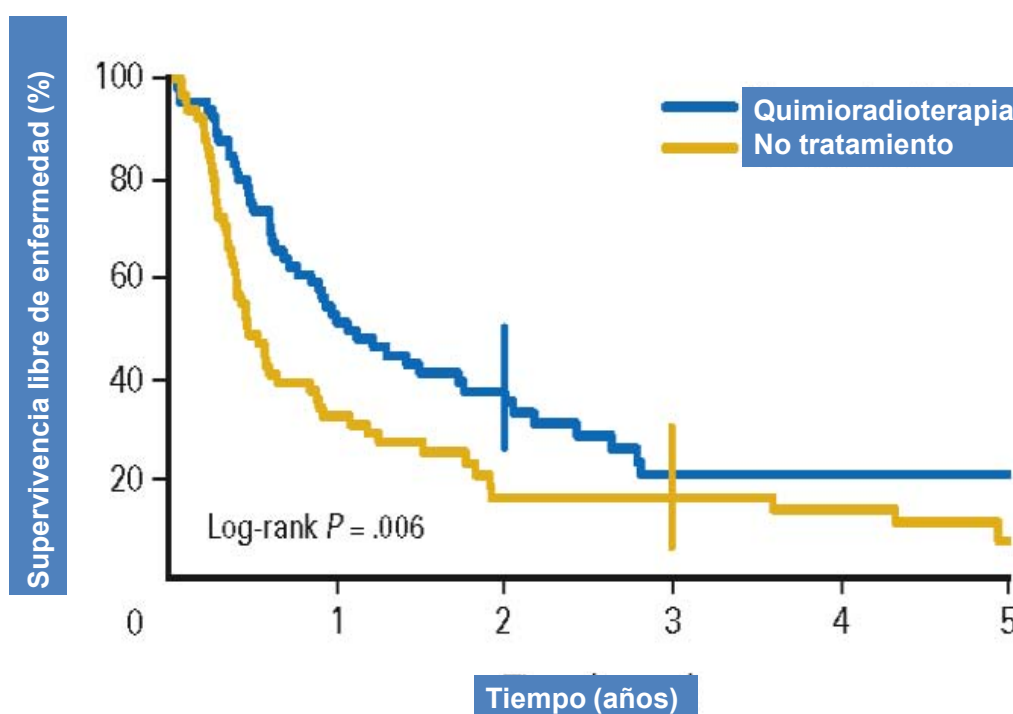


Figura 8^a: Supervivencia en porcentaje a lo largo del tiempo, en función del tipo de tratamiento de rescate recibido (QT vs otros).

De acuerdo con un estudio multivariante, tras ajustar en función del centro, el tipo de paciente (recidiva versus segunda neoplasia), y la localización tumoral, la rama de tratamiento apareció como una variable pronóstica relacionada con la supervivencia ajustada, con un valor de hazard ratio de 1.68 (IC 95%: 1.13-2.50, P=0.01).

La principal conclusión extraída por los autores del ensayo fue que la administración post-operatoria de un tratamiento con quimio-radioterapia tras cirugías de rescate en pacientes previamente irradiados ayudaba a la erradicación de la enfermedad microscópica residual, reduciendo de forma significativa la incidencia de nuevas recidivas locales, a expensas de un incremento en la toxicidad.

1.3.1.- Resultados de los tratamientos de rescate en pacientes con tumores localizados en la cavidad oral y la orofaringe

*Schwartz y cols*⁹ estudiaron 38 pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral que sufrieron una recidiva local del tumor después de un tratamiento inicial con radioterapia (n=14), cirugía (n=14) o cirugía y radioterapia (n=10). Un total de 21 pacientes (55%) presentaron una recidiva local aislada de la enfermedad, en tanto que los 17 pacientes restantes (45%) contaban con una recidiva conjunta local y regional. La totalidad de los 14 pacientes tratados exclusivamente con radioterapia fueron considerados candidatos a un intento de rescate quirúrgico, consiguiendo el control final de la enfermedad en 5 ocasiones (35.7%). De los 24 pacientes tratados con cirugía, sólo un 54.1% (13/24) recibieron un tratamiento quirúrgico de rescate, consiguiendo el control de la enfermedad en 3 casos (23.1%). La totalidad de pacientes que no recibieron un tratamiento de rescate quirúrgico fallecieron como consecuencia de la evolución de la enfermedad, tal como muestra la siguiente

figura

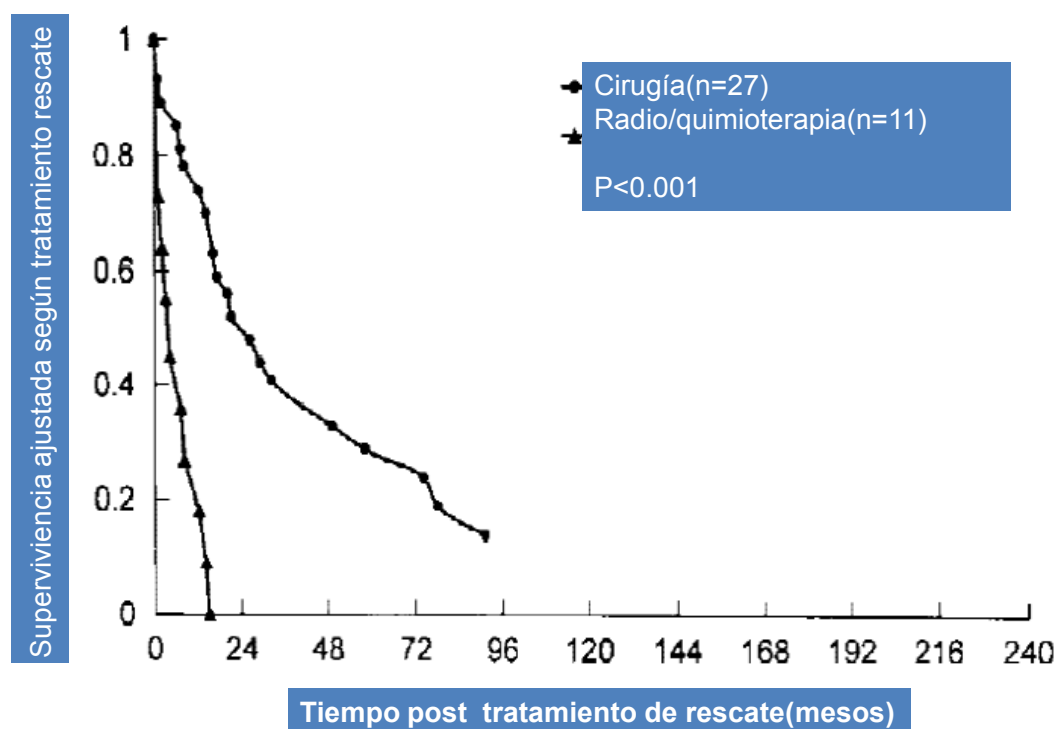


Figura 9^o: Supervivencia ajustada en el tiempo según el tipo de tratamiento de rescate realizado.

Existió, asimismo, una relación significativa entre el estadio inicial de la enfermedad y la supervivencia tras la recidiva, en tanto que el estadio de la recidiva contó con escasa capacidad pronóstica, como puede observarse en la siguiente figura :

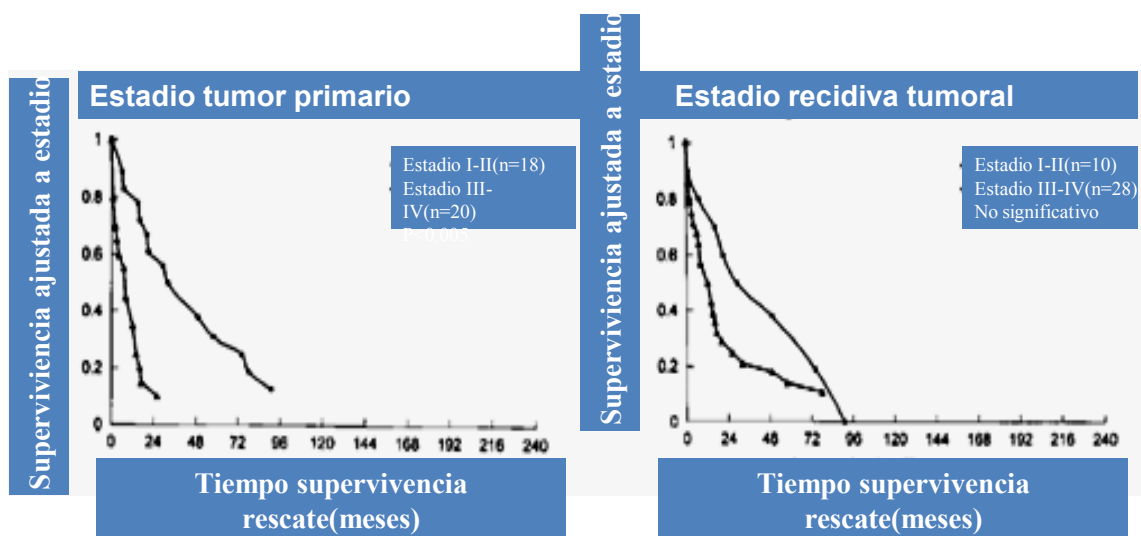


Figura 10⁹: Supervivencia del rescate según estadio del tumor primario (izquierda.),y del estadio de la recidiva tumoral (derecha)

Lin & cols¹⁰ analizaron los resultados de 56 pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados con cirugía de rescate, encontrando diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva en función del estadio de la recidiva ($P < 0.05$), como puede observarse en la siguiente figura :

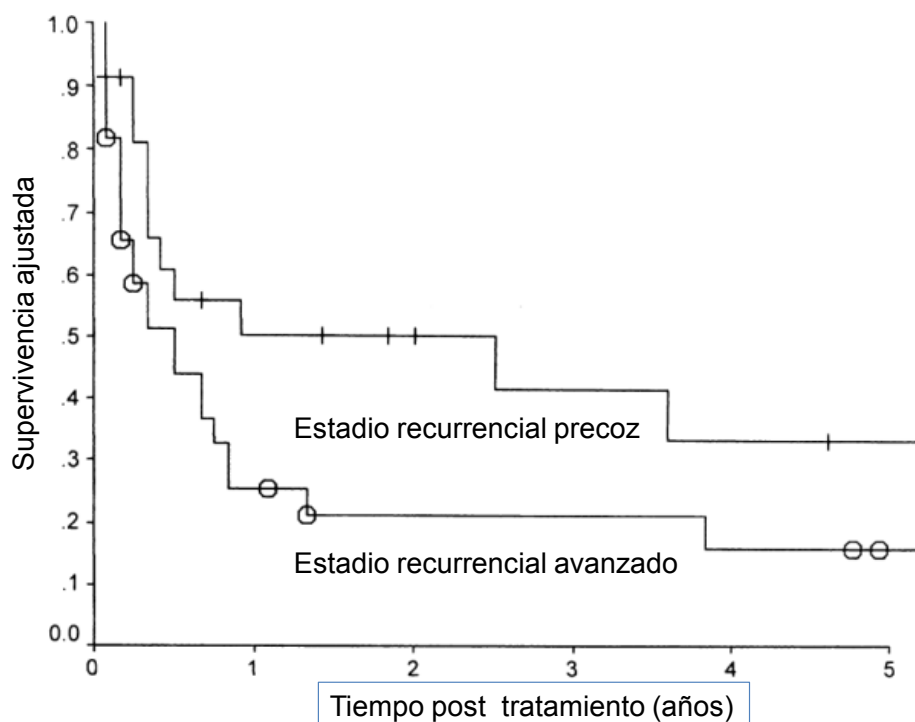


Figura 11¹⁰: Supervivencia ajustada en el tiempo, según estadio en el momento de la recidiva tumoral.

El porcentaje de complicaciones asociadas a la cirugía para los pacientes con cirugía como tratamiento inicial, del 30.4%, fue significativamente inferior al que sufrieron los pacientes sometidos a un tratamiento de rescate, que alcanzó el 60.7% ($P < 0.0001$).

Ord y cols¹¹ analizaron las posibilidades de tratamiento de rescate tras una recidiva local en una serie de 349 pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados con cirugía con/sin radioterapia post-operatoria. Un total de 19 pacientes (5.4%) sufrieron una recidiva local, y 5 (1.4%) loco-regional. De los pacientes con una recidiva local, siete fueron considerados irresecables, y de ellos sólo uno consiguió el control de la enfermedad tras un tratamiento con quimio-radioterapia. De los doce pacientes tratados con cirugía de rescate, en dos casos con radioterapia adyuvante, se consiguió el control de la enfermedad en 9 ocasiones. La supervivencia a los 3 años para el conjunto de pacientes

con una recidiva local fue del 52.6%. Ninguno de los pacientes con una recidiva conjunta loco-regional fue considerado candidato a tratamiento de rescate con intención radical, falleciendo todos ellos como consecuencia de la evolución de la enfermedad.

*Yom y cols*¹² analizaron la posible influencia en el periodo existente entre la finalización del tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva en el control de la enfermedad y la aparición de complicaciones en pacientes con tumores locamente avanzados (T3-T4) de la orofaringe tratados con quimio-radioterapia. De un total de 54 pacientes tratados, 12 (22%) no consiguieron una respuesta completa a las 4-8 semanas de completado el tratamiento. Dos no fueron considerados candidatos a cirugía, en tanto que los otros 10 siguieron un tratamiento quirúrgico con intención radical, pudiendo ser controlados siete de estos pacientes. De los 42 pacientes que inicialmente consiguieron una remisión completa de la enfermedad una vez finalizada la quimio-radioterapia, seis sufrieron una recidiva tardía. Fueron considerados candidatos a un intento de rescate quirúrgico cuatro de los pacientes, consiguiéndose un control final de la enfermedad en dos. La principal conclusión obtenida por los autores fue que la revaloración a las 4-8 semanas de completar un tratamiento con quimio-radioterapia ofrecía a los pacientes con tumores avanzados de la orofaringe una oportunidad para llevar a cabo un tratamiento de rescate quirúrgico de forma precoz, con unos resultados aceptables en cuanto a supervivencia y control de la enfermedad.

*Koo y cols*¹³ analizaron los resultados obtenidos con tratamientos de rescate tras un fracaso local o regional en 23 pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados inicialmente con cirugía y en algunos casos con radioterapia postoperatoria. El tratamiento de rescate consistió en una nueva cirugía y radioterapia postoperatoria en 13 ocasiones, y radioterapia o quimio-radioterapia en 10. Ninguno de los pacientes que no recibió un tratamiento quirúrgico de rescate sobrevivió a la enfermedad, en tanto que la supervivencia para los pacientes tratados con cirugía de rescate fue de un 25% (P=0.01).

En la siguiente figura, podemos observar la supervivencia ajustada en el tiempo, según el tratamiento recibido de la recidiva tumoral.

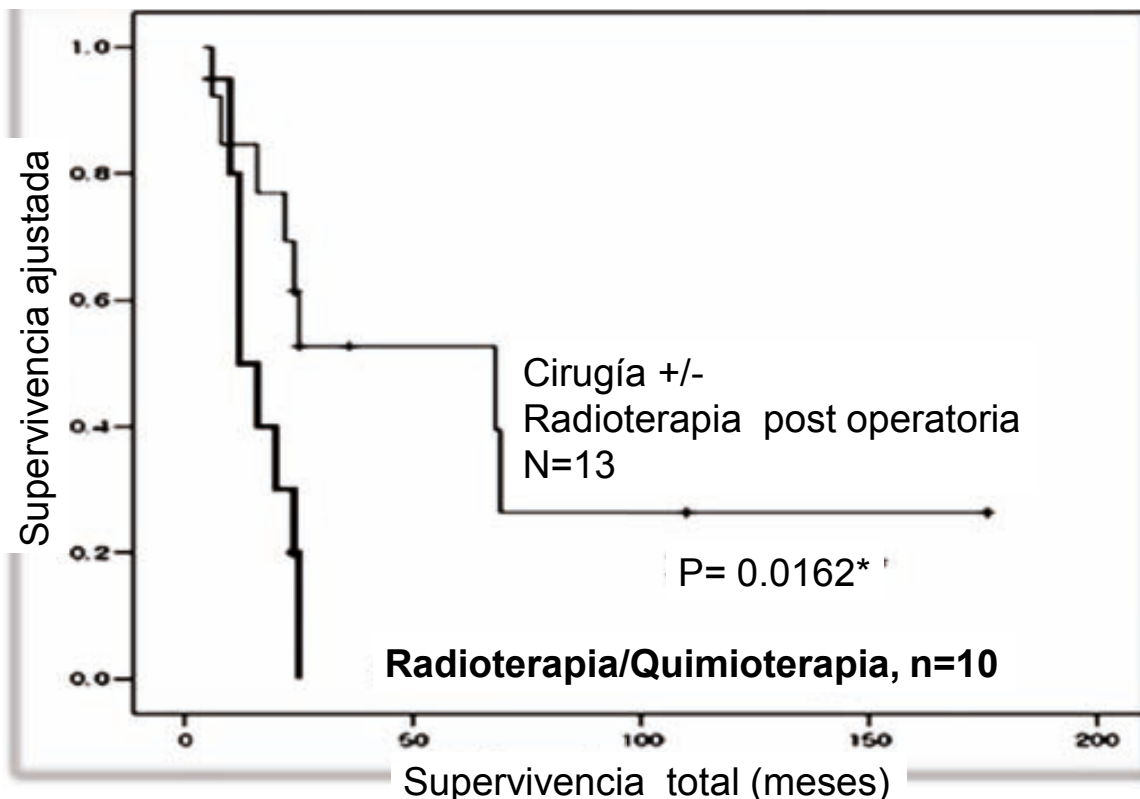


Figura 12¹³: Supervivencia total en el tiempo según el tipo de tratamiento recibido en la recidiva tumoral.

Las otras variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia después del tratamiento de rescate fueron el intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento inicial, y el estadio patológico del tumor inicial.

Gonçalves Agra y cols¹⁴ realizaron un estudio en que se evaluaron los factores pronósticos implicados en el tratamiento de rescate de pacientes con carcinomas escamosos localizados en la cavidad oral (n=176) o la orofaringe (n=70). Los pacientes recibieron como tratamiento inicial radioterapia (n=96, 39.0%), cirugía (n=73, 29.7%) o cirugía y radioterapia (n=76, 30.9%). Se produjo una recidiva local del tumor en 154 ocasiones (62.6%), regional en 59 (24.0%) y loco-regional en 33 (13.4%).

El tratamiento de rescate consistió en una resección local en 87 pacientes (35.3%), un vaciamiento cervical en 59 (24.0%), y una resección local asociada a vaciamientos en 100 ocasiones (40.7%). Los márgenes de resección fueron positivos o cercanos en un 33.7% de las ocasiones. Se realizó un tratamiento adyuvante con radioterapia postoperatoria tras la cirugía de rescate en 79 pacientes (32.1%), en 19 ocasiones en pacientes que habían recibido previamente un tratamiento con radioterapia. Un 37.0% de los pacientes experimentaron la aparición de complicaciones asociadas a la cirugía de rescate, siendo las más frecuentes la infección de la herida quirúrgica (n=42,17.1%), la dehiscencia o necrosis de los colgajos utilizados en la reconstrucción (n=43, 17.5%), o la aparición de fístulas faringo-cutáneas (n=26, 10.6%). La mortalidad peri operatoria asociada a los procedimientos de rescate fue del 2.0%, con el fallecimiento de 5 de los pacientes intervenidos.

La siguiente tabla, muestra la relación entre diferentes variables y la supervivencia global de los pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico de rescate.

<i>Variables</i>	<i>Categorías</i>	<i>n</i>	<i>SV 5 años(%)</i>	<i>p</i>
<i>Década</i>	<i>1980</i>	<i>37</i>	<i>36.2</i>	<i>.742</i>
	<i>1990</i>	<i>209</i>	<i>28.6</i>	
<i>Edad (años)</i>	<i><40</i>	<i>17</i>	<i>8.9</i>	<i>.205</i>
	<i>41-64</i>	<i>164</i>	<i>33.2</i>	
	<i>>65</i>	<i>65</i>	<i>27.2</i>	
<i>Sexo</i>	<i>Hombre</i>	<i>194</i>	<i>29.6</i>	<i>.803</i>
	<i>Mujer</i>	<i>52</i>	<i>29.6</i>	
<i>Localización tumor</i>	<i>Labios</i>	<i>33</i>	<i>41.5</i>	<i>.226</i>
	<i>Cavidad oral</i>	<i>143</i>	<i>33.6</i>	
	<i>Orofaringe</i>	<i>70</i>	<i>25.6</i>	
<i>Tratamiento previo</i>	<i>Cirugía</i>	<i>73</i>	<i>39.3</i>	<i>.028</i>
	<i>Cirugía + RT</i>	<i>76</i>	<i>26.1</i>	
	<i>RT</i>	<i>96</i>	<i>25.3</i>	
	<i>Quimioterapia</i>	<i>1</i>	<i>-</i>	
<i>Intervalo Libre Enfermedad</i>	<i>Hasta 1 año</i>	<i>156</i>	<i>26.7</i>	<i>.023</i>
	<i>>1 año</i>	<i>90</i>	<i>42.1</i>	
<i>Tipo recidiva</i>	<i>Local</i>	<i>154</i>	<i>26.7</i>	<i>.898</i>
	<i>Regional</i>	<i>59</i>	<i>42.1</i>	
	<i>Loco regional</i>	<i>33</i>	<i>30.5</i>	
<i>Re estadio</i>	<i>rCS I/II</i>	<i>51</i>	<i>43.6</i>	<i>.027</i>
	<i>rCS III/IV</i>	<i>195</i>	<i>29.1</i>	
<i>Márgenes Quirúrgicos</i>	<i>Negativos</i>	<i>124</i>	<i>33.8</i>	<i>.162</i>
	<i>Positivos/cercano</i>	<i>63</i>	<i>26.5</i>	

Tabla 3¹⁴: Supervivencia global después del tratamiento de rescate, según la clínica y diferentes variables patológicas.

Aparecieron diferencias significativas en la supervivencia en función del tratamiento inicial realizado, el intervalo entre el tratamiento inicial y la recidiva, y el estadio de la misma. Llama la atención que la supervivencia fue mejor para aquellos pacientes que recibieron como tratamiento inicial cirugía exclusiva. Los pacientes con un mayor intervalo libre de enfermedad desde la finalización del tratamiento inicial y con una recidiva con estadio I-II contaron con una supervivencia significativamente superior, tal como muestran las siguientes curvas de supervivencia en la siguiente figura (figura 13):

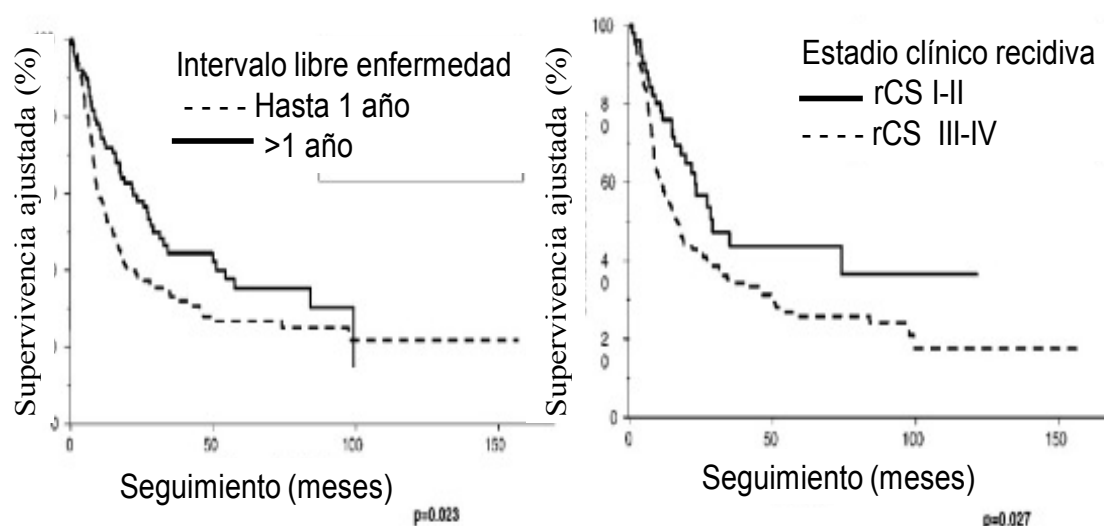


Figura 13¹⁴: Supervivencia ajustada en el tiempo, en función del intervalo libre de enfermedad del tumor primario a la recidiva (izquierda.) y del estadio clínico a la recidiva (derecha.)

Ni la localización primaria del tumor, ni la localización local o regional de la recidiva, ni el status de los márgenes de resección aparecieron como variables pronósticas relacionadas con la cirugía de rescate.

Los resultados de un estudio multivariante mostraron que tanto la extensión de la recidiva como el intervalo libre de enfermedad fueron variables relacionadas de forma independiente con el resultado. En relación con los pacientes con una recidiva inicial (estadios I-II), los pacientes con recidivas avanzadas (estadios III-IV) contaron con un riesgo de muerte 1.54 veces superior (IC 95%: 1.01-

2.38). Igualmente, en relación con los pacientes con una recidiva tardía (más de 1 año posterior al tratamiento inicial), los pacientes con una recidiva precoz contaron con un riesgo de fracaso 1.43 veces superior (IC 95%: 1.01-2.02).

*Liao y cols*¹⁵ realizaron un estudio de en pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados quirúrgicamente con la finalidad de definir el punto de corte con la mejor capacidad pronóstica en el intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento inicial en relación con los tratamientos de rescate. Los autores analizaron un total de 272 pacientes con carcinomas de cavidad oral recidivados, de los cuales 133 contaron con una recidiva local, 139 regional, y 87 con metástasis a distancia. A partir de los valores de supervivencia conseguidos tras la recidiva, se definió como el mejor punto de corte el intervalo de 10 meses tras el tratamiento inicial, considerándose a los pacientes como recidivas precoces (n=161) o tardías (n=111) de la enfermedad en relación a dicho periodo. Los pacientes con recidivas precoces tuvieron una tendencia significativa a ser más jóvenes (P=0.01), contar con tumores peor diferenciados (P=0.038), status pN2b (P<0.001), tener ganglios con ruptura capsular (P<0.001), estadio patológico IV (P=0.011), y una recidiva regional (P<0.001) o a distancia (P<0.001). De los 161 pacientes con una recidiva precoz, 130 contaron con fracaso a nivel loco-regional (80.7%), siendo considerados candidatos a un tratamiento de rescate 75 (50%), consistente en 50 casos en cirugía con/sin radioterapia, y en 25 en radioterapia o quimio-radioterapia. De los 111 pacientes con una recidiva tardía, 95 (85.6%) contaron con fracaso a nivel loco-regional, siendo considerados candidatos a un tratamiento de rescate 79 (72.6%), consistente en 58 casos en cirugía con/sin radioterapia, y en los 11 casos restantes en radioterapia o quimio-radioterapia. Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la cronología de aparición de la recidiva, tal como aparece en la siguiente figura:

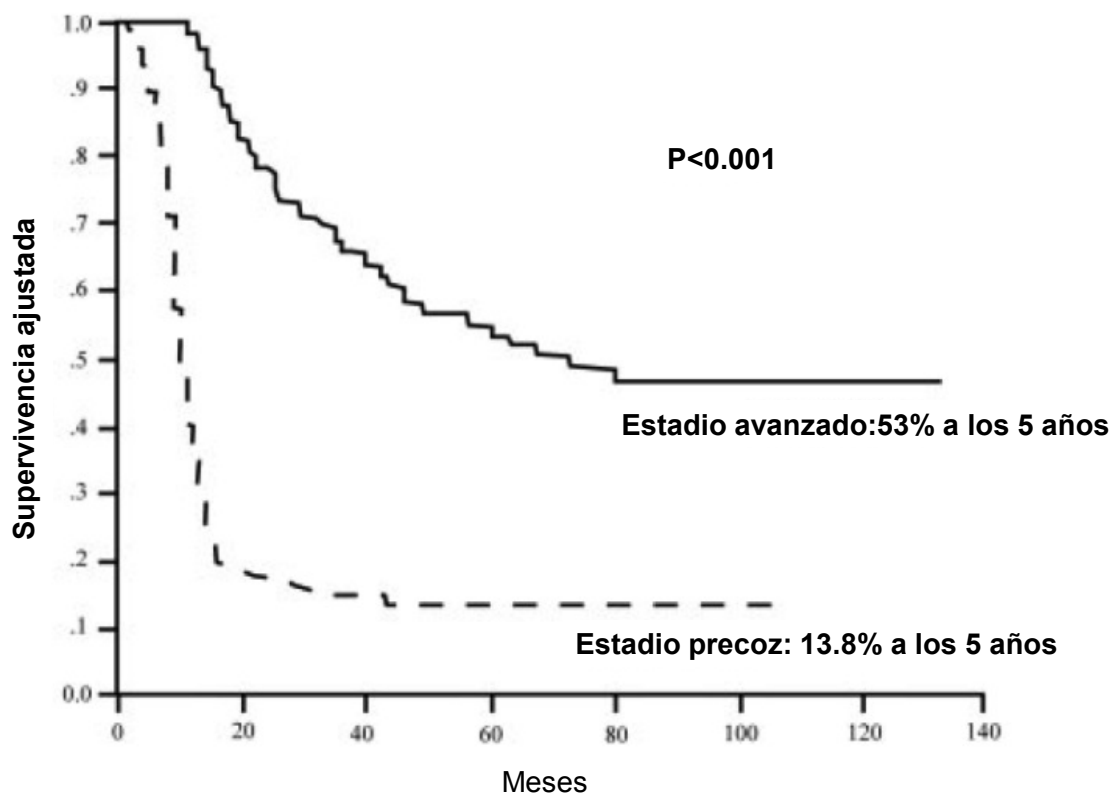


Figura 14¹⁵: Supervivencia específica a los 5 años post recidiva, en %, en pacientes con Carcinoma escamosos de cavidad oral, según presentaron recidivas precoces o tardías.

Otros autores que analizaron la influencia del intervalo libre de enfermedad en el pronóstico tras una recidiva en carcinomas de cavidad oral fueron *Mücke y cols*¹⁶. Los autores¹⁶ analizaron un total de 202 recidivas locales en 773 pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados de forma quirúrgica, definiendo en su caso como punto de corte con mejor capacidad pronóstica los 18 meses tras la finalización del tratamiento. La siguiente figura, muestra las curvas de supervivencia observada correspondientes a los pacientes con una recidiva de la enfermedad en función de que el intervalo entre el tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva fuese superior o inferior a los 18 meses.

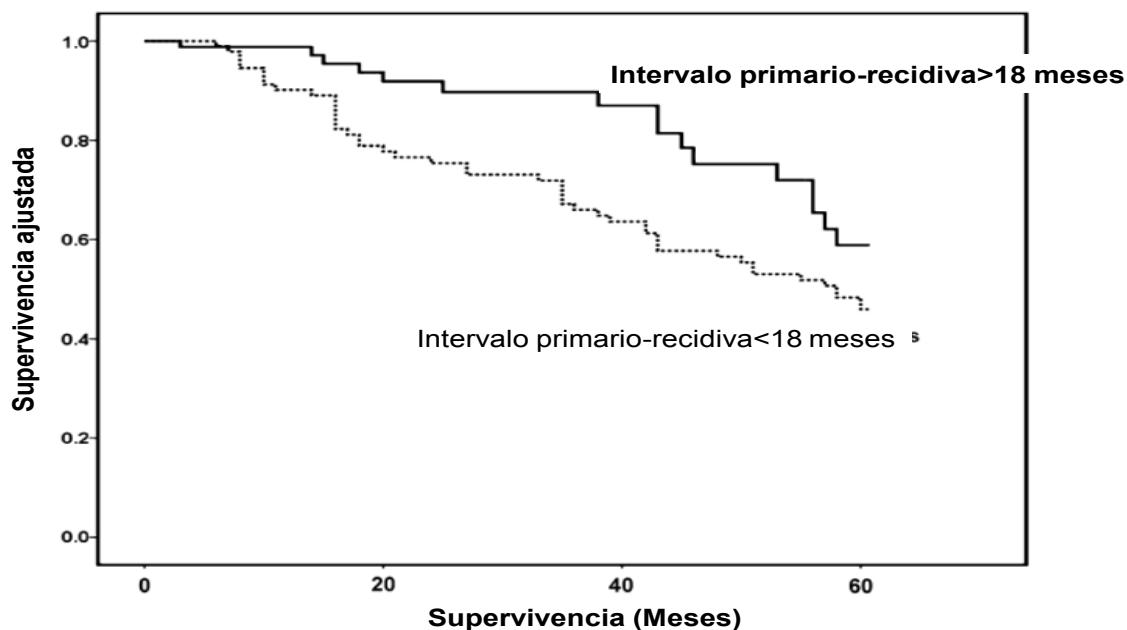


Figura 15¹⁶: Supervivencia ajustada en el tiempo de los pacientes a estudio, según el intervalo de tiempo entre el primario y la recidiva tumoral.

Zafereo y cols¹⁷ presentaron los resultados obtenidos en 199 pacientes con carcinomas de orofaringe con una persistencia o recidiva local del tumor después del tratamiento inicial durante el periodo 1998-2005. El tratamiento inicial de los pacientes incluidos en el estudio consistió mayoritariamente en radioterapia o quimio-radioterapia (98.8%). La secuencia terapéutica de tratamiento inicial incluyó la cirugía en 25 pacientes. En este grupo de pacientes recidivados se realizó un tratamiento quirúrgico de rescate en 41 ocasiones (20.6%). De los 158 pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico de rescate, se dispuso de información adecuada de 127, que fueron incluidos en el estudio. Estos pacientes recibieron como tratamiento de la recidiva una re irradiación con o sin quimioterapia (n=18), quimioterapia con intención paliativa (n=70), o tratamiento de soporte (n=39).

Las variables que se relacionaron de forma significativa con la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico de rescate tras la recidiva fueron la extensión inicial del tumor, así como la extensión de la recidiva, y el intervalo de tiempo

entre el tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva. El porcentaje de pacientes con un tumor inicial T1-T2 (n=82) que siguió un tratamiento quirúrgico de rescate fue del 34.1%, frente a un 15.1% para los pacientes con tumores T3-T4 (n=86) (P=0.02). En relación a la categoría de extensión local de la recidiva, el porcentaje de cirugía de repesca para los pacientes rT1-T2 (n=40) fue del 47.5%, frente al 17.1% para los rT3-4 (n=128) (P<0.001). Finalmente, el porcentaje de repesca quirúrgica para los pacientes con una persistencia del tumor tras el tratamiento inicial (n=80) fue del 14.5%, significativamente inferior al correspondiente a pacientes que contaron con un intervalo libre de enfermedad (n=88) que alcanzó el 30.7% (P=0.047).

Las cirugías de rescate incluyeron una mandibulectomía segmentaria en 18 ocasiones (44%) y una laringectomía total en 7 (17%). Un total de 28 pacientes requirieron del uso de colgajos libres y 5 (12%) de colgajos de pectoral durante el tiempo reconstructivo. No se produjeron muertes peri-operatorias en el grupo de pacientes sometidos a cirugía de rescate. El porcentaje de complicaciones fue del 46%, con un periodo medio de hospitalización de 8 días (rango 1-24 días). Pudo analizarse el control de la enfermedad en 39 de los pacientes intervenidos. Se produjo una nueva recidiva del tumor en 26 de los 39 pacientes (66.7%), siendo lo más frecuente una nueva recidiva local (n=20).

La supervivencia global a los 5 años para los pacientes tratados con cirugía fue del 28%, similar a la obtenida en los pacientes sometidos a re-irradiación, que fue del 32%. Todos los pacientes tratados con quimioterapia o tratamiento de soporte fallecieron como consecuencia de la evolución de la enfermedad, tal como puede apreciarse en la siguiente figura:

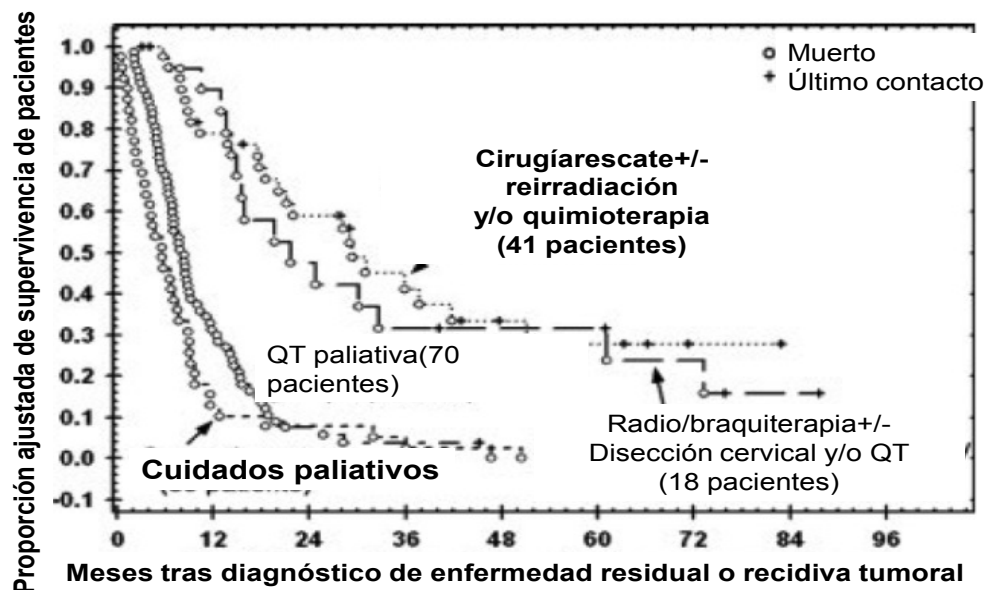


Figura 16¹⁷: Supervivencia global ajustada tras recidiva tumoral o tratamiento de enfermedad residual, según los diferentes tratamientos realizados

La supervivencia a los 3 años para los pacientes tratados de forma quirúrgica que contaron con un periodo libre de enfermedad tras el tratamiento inicial fue del 56%, significativamente superior al correspondiente a los pacientes sometidos a cirugía por una persistencia del tumor, que fue tan sólo del 18% ($P < 0.01$). Otras variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia de los pacientes tratados con cirugía de rescate fueron la extensión inicial del tumor, la existencia de afectación regional, y el status de los márgenes de resección. El porcentaje de fracaso para los pacientes en los que se consiguieron márgenes negativos ($n=32$) fue del 59%, alcanzando el 100% para aquellos pacientes con márgenes positivos o cercanos ($n=7$).

La principal conclusión extraída por los autores del estudio fue que sólo un grupo selecto de pacientes con una recidiva local tras un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia consigue una supervivencia prolongada tras un tratamiento quirúrgico de rescate, incluyendo a los pacientes con un intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento inicial, con recidivas limitadas

en las cuales es posible la obtención de márgenes de resección negativos, y que no contaban con enfermedad a nivel regional.

*Bachar y cols*¹⁸ revisaron los resultados de los tratamientos de rescate en pacientes con carcinomas localizados a nivel amigdalario tratados con radioterapia. Un total de 239 pacientes de los 640 tratados (37.3%) recidivaron a nivel loco-regional, de los cuales 175 (73%) fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate con cirugía. De los pacientes rescatados, 67 contaron con una recidiva del tumor a nivel local, 66 a nivel loco-regional, y 42 contaban con una recidiva exclusiva a nivel ganglionar. La mortalidad perioperatoria asociada a las cirugías de rescate fue del 4.3% (7 pacientes muertos como consecuencia de complicaciones quirúrgicas). La supervivencia ajustada a los 5 años de los pacientes sometidos a un tratamiento de rescate fue del 40%, con una supervivencia observada del 23%.

*Kernohan y cols*¹⁹ estudiaron los resultados de 77 pacientes con carcinomas de cavidad oral recidivados a nivel local (n=39) o regional (n=38) tras un tratamiento inicial con cirugía (n=41), radioterapia (n=5) o un tratamiento combinado de cirugía y radioterapia (n=31). La supervivencia tras la cirugía de rescate a los 5 años fue del 50%. Que el paciente hubiese seguido inicialmente un tratamiento combinado de cirugía y radioterapia, y la recidiva a nivel regional fueron las variables que se relacionaron de forma significativa con una peor supervivencia en un estudio multivariante. Los autores pudieron determinar además que la relación entre el intervalo entre el final del tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva como variable relacionada en el pronóstico de la enfermedad dependía de la localización de la recidiva. Las recidivas locales inmediatas del tumor tras el tratamiento inicial contaron con un pronóstico más desfavorable que las recidivas locales tardías, en tanto que el pronóstico correspondiente a las recidivas regionales se mostró mucho menos dependiente de su cronología de aparición.

*Kostrzewa y cols*²⁰ analizaron los resultados correspondientes a una cohorte de 72 pacientes con una recidiva local de un carcinoma de cavidad oral (n=36) o de orofaringe (n=36) tratados previamente con radioterapia o quimioradioterapia y que recibieron un tratamiento quirúrgico de rescate incluyendo una reconstrucción con un colgajo libre micro anastomosado. La secuencia

terapéutica inicial incluyó el uso de cirugía en 38 pacientes. Los autores comunicaron unos periodos promedio de ingreso hospitalario de 9 días, con unos porcentajes de complicación quirúrgica del 36% para los pacientes con tumores oro faríngeos, y del 14% para los de cavidad oral. La supervivencia ajustada a los 5 años para el conjunto de pacientes fue del 43.7%. No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia tras la cirugía de rescate en función de la localización del tumor primario, el estadio inicial o el de la recidiva, la práctica de cirugía durante el tratamiento inicial del tumor, el tratamiento previo con radioterapia o quimio-radioterapia, o el status de los márgenes de resección. Las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia fueron la existencia de una recidiva regional asociada, y el intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento inicial. La supervivencia a los 5 años correspondiente a los pacientes con una recidiva local aislada fue del 56.9%, en tanto que la de los pacientes con una recidiva regional asociada disminuyó al 21.4% ($P < 0.001$). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia en función del intervalo libre de enfermedad.

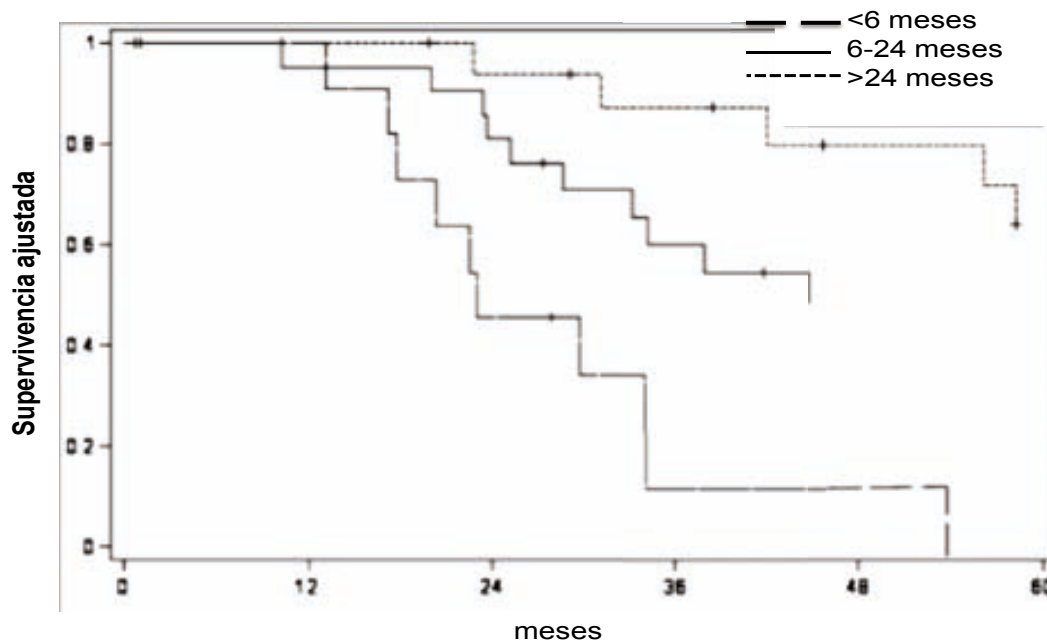


Figura 17²⁰: Supervivencia ajustada en el tiempo, en función del intervalo tiempo libre de enfermedad (del primario a la recidiva).

La supervivencia empeoró de forma significativa a medida que se reducía el intervalo libre de enfermedad entre el final del tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva ($P < 0.001$).

*Rööslí y cols*²¹ comunicaron los resultados obtenidos en una serie amplia de pacientes con carcinomas de oro faringe con una recidiva de la enfermedad a nivel local y/o regional tras un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia (n=65), cirugía y radioterapia (n=35), o cirugía exclusiva (n=31). El porcentaje de pacientes que fueron elegibles para la realización de un tratamiento quirúrgico de rescate para los pacientes tratados con radioterapia, cirugía más radioterapia, o cirugía exclusiva fue del 27.6%, 42.8%, y 48.4%, respectivamente. La supervivencia ajustada a los 5 años para el conjunto de pacientes sometidos a una cirugía de rescate fue del 40%.

*Nichols y cols*²² también comunicaron sus resultados obtenidos con tratamientos de rescate tras el fracaso local o loco-regional en pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia (n=54) o quimio-radioterapia (n=210). Se produjo una recidiva local del tumor en 32 ocasiones, regional en 12 y loco-regional en 5. El periodo promedio hasta la recidiva fue de 15 meses. De los 37 pacientes con una recidiva local o loco-regional, 8 pacientes fueron considerados irresecables (n=5) o rechazaron el tratamiento quirúrgico propuesto (n=3). Se realizó un tratamiento quirúrgico con intención curativa en 29 pacientes, consiguiéndose una resección macroscópica completa en el 79% de los casos, con márgenes de resección negativos en el 58.6%. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes tratados con cirugía de rescate fue del 43.4%, existiendo una relación significativa entre la calidad de la exéresis y los márgenes de resección y el resultado, tal como aparece en la siguiente figura :

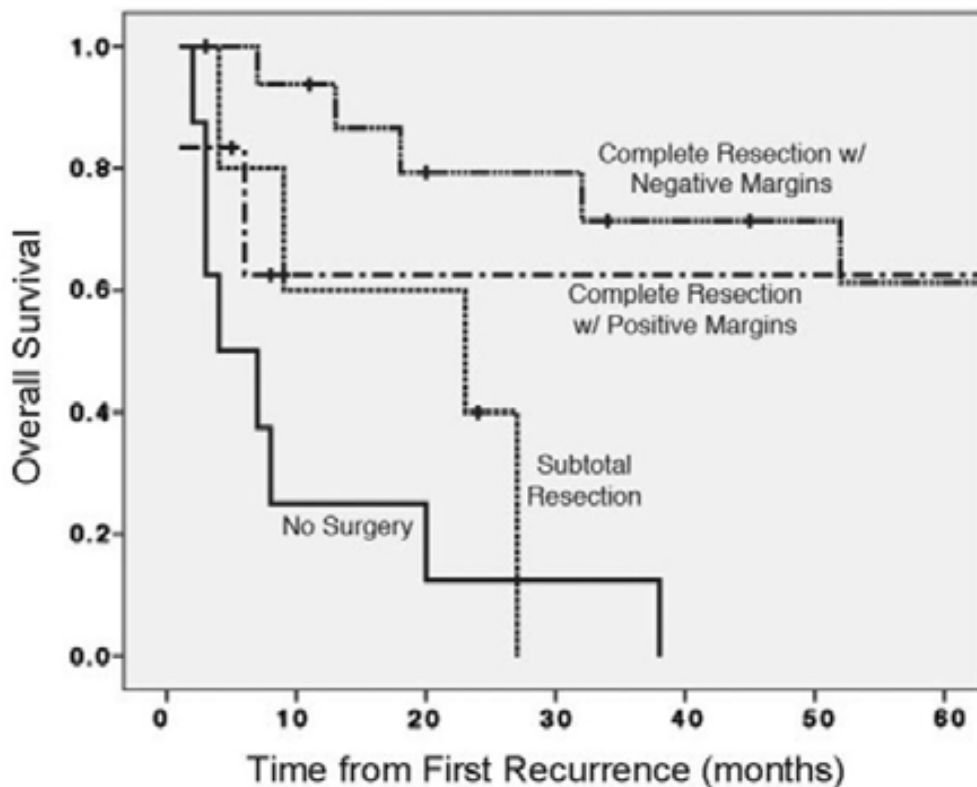


Figura 18²²: Supervivencia ajustada en el tiempo en pacientes tratados con cirugía de rescate, en función del grado de resección tumoral y la presencia o no de márgenes libres de tumor

Righini y cols²³ publicaron recientemente los resultados correspondientes a cirugías de rescate tras el fracaso local en pacientes con carcinomas de la orofaringe tratados con radioterapia a lo largo de un periodo dilatado de tiempo (1980-2005). Un 32% de los pacientes sufrieron una persistencia del tumor tras el tratamiento con radioterapia, en tanto que el 68% restante contó con una recidiva local del tumor con un intervalo promedio entre el tratamiento inicial y la recidiva de unos 22 meses. Se revisaron un total de 105 pacientes en los cuales la cirugía de rescate incluyó la realización de una mandibulectomía segmentaria (74%) o marginal (26%). En un 86% de las ocasiones se requirió de una reconstrucción con un colgajo regional de pectoral mayor o dorsal ancho. Un 39% de los pacientes sufrieron algún tipo de complicación local, siendo las más frecuentes las dehiscencias (23%) y las fístulas oro cutáneas (11.5%). La mortalidad peri operatoria fue del 6%, con tres fallecimientos como consecuencia de complicaciones a nivel de la herida cervical, y tres asociadas

a complicaciones sistémicas. El estudio patológico de la pieza de reacción mostró unos márgenes positivos en 20 casos (19%) y cercanos en 22 (21%). Un 31% de los pacientes contaron además con la presencia de metástasis ganglionares en los vaciamientos asociados a la cirugía local. La supervivencia ajustada a los 5 años tratados con cirugía de rescate fue del 21%, tal como aparece en la siguiente figura:

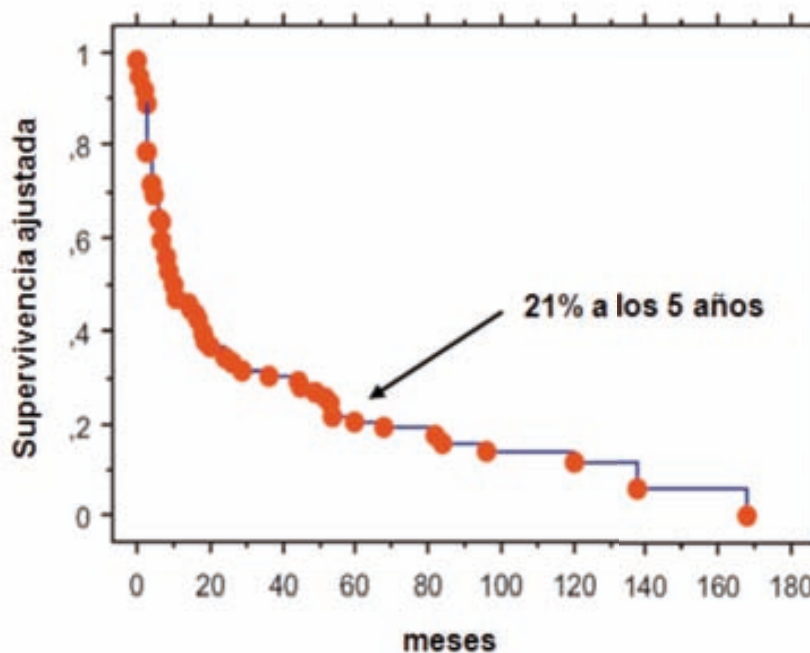


Figura 19²³: Supervivencia ajustada en el tiempo en pacientes tratados con recidiva tumoral tratados con cirugía de rescate. La supervivencia a los 5 años fue del 21%

En un estudio univariante las variables que se relacionaron con una peor supervivencia fueron la persistencia tumoral ($P=0.01$), la localización del tumor en el surco glosa amigdalino y la base de lengua ($P=0.02$), la extensión tumoral rT3-T4 ($P=0.03$), la recidiva ganglionar ($P=0.048$) y los márgenes de resección ($P=0.04$). Los resultados de un estudio multivariante mostraron que las variables que se relacionaron de forma independientes con el resultado final de la cirugía de rescate fueron el tamaño tumoral ($P=0.03$) y el intervalo entre el tratamiento primario y el diagnóstico de la recidiva ($P=0.02$).

De acuerdo con los autores, los dos problemas principales en las cirugías de rescate realizadas en pacientes con carcinomas de oro faringe recidivados tras radioterapia fueron los problemas locales de cicatrización, con un elevado porcentaje de complicaciones a nivel local, y el pobre control local de la enfermedad conseguido a pesar de la agresividad de la cirugía.

Analizando de forma conjunta los datos aportados por diferentes autores, aproximadamente un 60% de los pacientes que recibieron un tratamiento de rescate tras una recidiva loco-regional tras el tratamiento inicial de un carcinoma de cavidad oral u oro faringe presentan una nueva recidiva loco-regional. Una gran proporción de estos pacientes no son tributarios de un nuevo intento de rescate. Sin embargo, en casos seleccionados de tumores resecables en pacientes con buen estado general, es factible el planteamiento de una nueva cirugía de repesca.

*Gonçalves Agra y cols*²⁴ analizaron los resultados conseguidos con una segunda cirugía de rescate en pacientes con carcinomas de cavidad oral y oro faringe recidivados tras un primer intento quirúrgico de repesca. Del total de 246 pacientes sometidos a una primera cirugía de rescate, 135 (54.9%) sufrieron una nueva recidiva, tratándose de un fracaso aislado a nivel loco-regional en 119 ocasiones (48.4%). De estos pacientes, un total de 41 fueron considerados candidatos a un nuevo intento quirúrgico de rescate. Se trataba de 7 pacientes con una recidiva regional, y 34 con una recidiva local. La localización del tumor primario fue la cavidad oral en 29 pacientes (70.7%) y la oro faringe en 12 (29.3%). El estadio clínico de las recidivas fue definido como inicial (estadios I-II) en 7 pacientes (17.1%) y avanzado (estadios II-IV) en 34 (82.1%). La cirugía consistió en una exéresis amplia en bloque de la recidiva local, requiriendo en ocasiones técnicas de reconstrucción complejas, en los casos de recidiva local, y un vaciamiento cervical radical en los casos de recidiva ganglionar. Los márgenes de resección aparecieron libres de tumor en el 61% de las ocasiones, cercanos en el 14.6%, y afectados en el 24.4%. Un 92.6 % de los pacientes habían recibido previamente un tratamiento con radioterapia a dosis radicales. Ocho pacientes recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia tras la segunda cirugía de rescate.

Se dispuso de un seguimiento adecuado para 38 pacientes. Once pacientes (28.9%) no presentaron una nueva recidiva de la enfermedad, 24 (58.5%) contaron con una nueva recidiva loco-regional (63.1%), y 3 con la aparición aislada de metástasis a distancia (7.9%). La supervivencia ajustada a los 3 años para los pacientes sometidos a una segunda cirugía de rescate fue del 20%, tal como se aprecia en la siguiente figura:

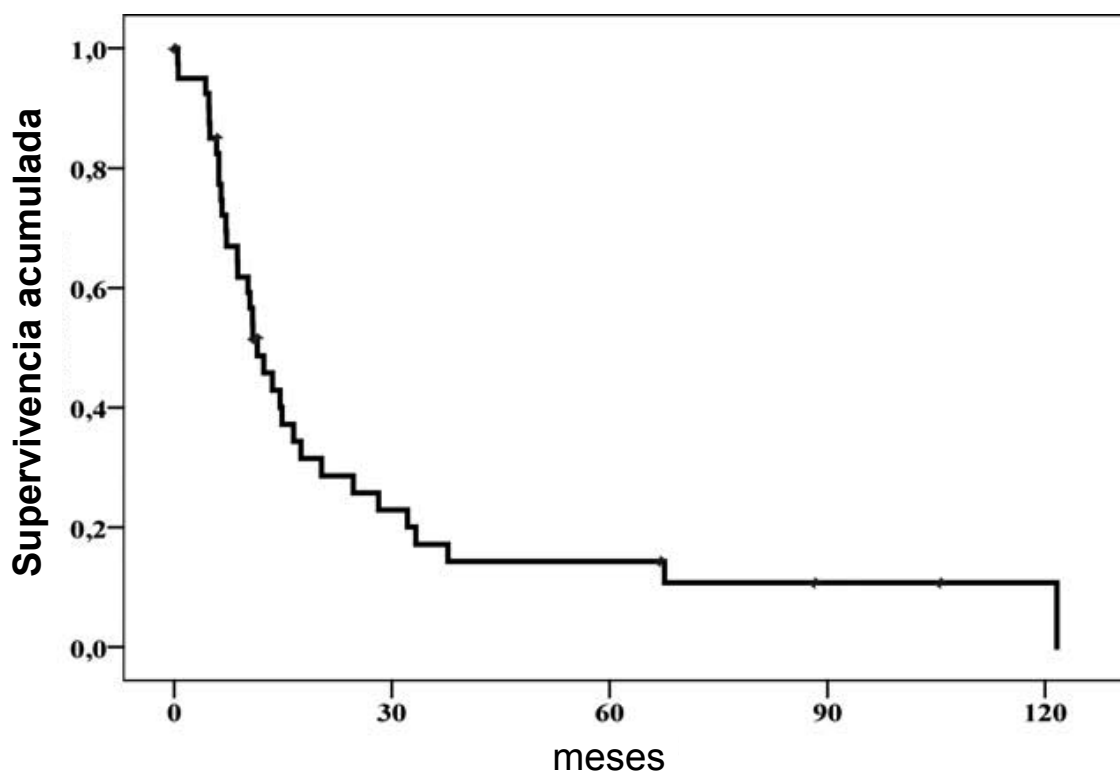


Figura 20²⁴: Supervivencia ajustada en el tiempo en pacientes con tumores de cavidad oral y oro faringe re intervenidos tras una primera cirugía de rescate.

El intervalo libre de enfermedad tras la primera cirugía de rescate apareció como una variable relacionada de forma significativa con la supervivencia. Ninguno de los pacientes con un intervalo libre de enfermedad inferior a los 6 meses consiguió la curación (n=14), frente a una supervivencia a los 3 años del 33.2% para los pacientes con intervalos libres de recidiva más prolongados (n=27), (P=0.007). Apareció igualmente una tendencia según la cual los

pacientes con recidivas iniciales (estadios I-II) y con límites de resección no afectados contaron con una mayor supervivencia, pero sin alcanzar en estos casos la significación estadística.

1.3.2.- Resultados de los tratamientos de rescate en pacientes con tumores localizados en la laringe e hipofaringe

Existen una gran cantidad de trabajos que han analizado los resultados obtenidos por los tratamientos de rescate tras una recidiva en pacientes con carcinomas de laringe e hipofaringe. Los protocolos de tratamiento inicial para este tipo de tumores se ha venido modificando de forma sustancial a lo largo de las últimas décadas, con la incorporación de la cirugía transoral láser, la ampliación de las técnicas de cirugía conservadora para los pacientes con tumores iniciales, y la generalización de los protocolos de preservación basados en tratamientos de quimioterapia de inducción o quimio-radioterapia. Como consecuencia los requerimientos y tipos de tratamientos de rescate han evolucionado de forma paralela.

Con la finalidad de obtener una visión actualizada de los resultados obtenidos mediante las técnicas de rescate, se realizó una revisión de los estudios más relevantes publicados a partir del año 2000.

Algunos autores centraron su interés en el manejo de las recidivas locales en pacientes con tumores en estadios iniciales tratados con radioterapia.

*Ganly y cols*²⁵ analizaron los resultados en los tratamientos de rescate obtenidos en 43 pacientes con un T1 (n=20) y T2 (n=23) de glotis tratados con radioterapia. Un total de 21 pacientes fueron considerados candidatos a un tratamiento con cirugía parcial (8 cordectomías, 11 laringectomías frontolaterales, y 2 supracricoideas). En los 22 pacientes restantes se realizó una laringectomía total. Un total de 21% tuvieron algún tipo de complicación postoperatoria, incluyendo un 14% de fístulas. La supervivencia ajustada a los 5 años para el conjunto de pacientes fue del 72%. La supervivencia para los pacientes tratados con una laringectomía total fue significativamente peor que la correspondiente a los pacientes tratados con cirugía parcial (51% versus 93%, P=0.002), tal como puede apreciarse en la siguiente figura:

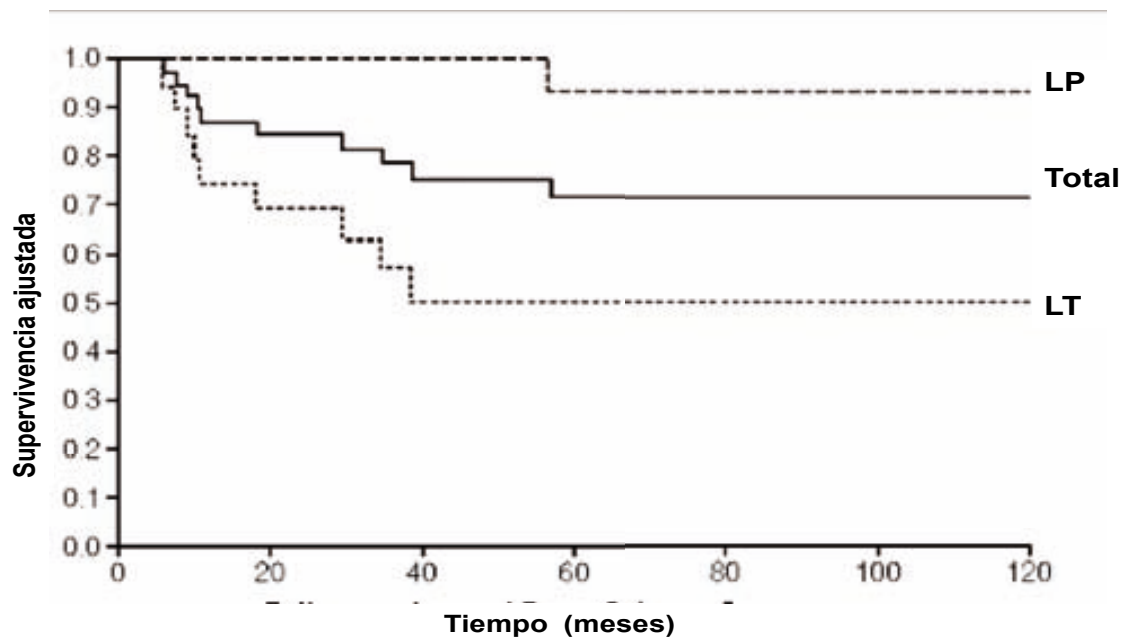


Figura 21 ²⁵: Supervivencia ajustada en pacientes T1 y T2 glotis recidivados que requirieron tratamiento de rescate; se realizó laringectomía parcial (LP) o laringectomía total(LT), seguida de RT. La supervivencia a los 5 años total de pacientes fue del 83%, del grupo de LP del 93% y del grupo de LT 71% ($p=.06$).

Tanto la edad de los pacientes como la extensión local de la recidiva fueron las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes menores de 60 años fue del 94.1%, significativamente superior a la de los pacientes de más edad, que se redujo al 51.47% ($P=0.01$). Existió una correlación entre la supervivencia y la extensión de la recidiva. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes con tumores rT1, rT2, rT3 y rT4 fue del 100%, 84.0%, 41.7% y 20.0% respectivamente ($P<0.001$).

Gallo y cols²⁶ analizaron los resultados obtenidos con laringectomías totales ampliadas con resección en bloque de la piel cervical (laringectomías cuadradas) realizadas como cirugía de rescate después del fracaso local con extensión tumoral a los tejidos pre-laríngeos de 15 pacientes tratados con cirugía parcial (13 casos) o radioterapia (2 casos). La totalidad de pacientes no irradiados previamente siguieron un tratamiento con radioterapia postoperatoria tras la cirugía de rescate. Un total de 5 pacientes fallecieron como

consecuencia de una nueva recidiva local del tumor, y en un caso adicional la muerte fue debida a una hemorragia masiva en el post-operatorio, lo que supone unos porcentajes de supervivencia a los 5 años de un 60%, tal como aparece en la siguiente figura:

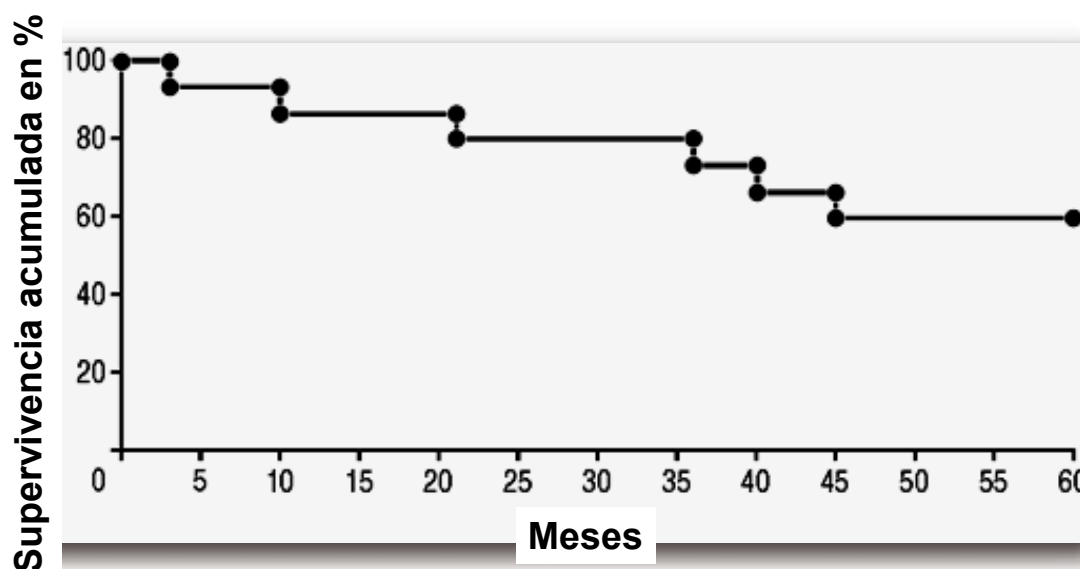


Figura 22²⁶: Supervivencia acumulada en % a lo largo del tiempo del total de pacientes con recidiva tumoral, tratados en el rescate con laringectomías cuadradas. La supervivencia a los 5 años fue entorno al 60%

La cirugía incluyó la práctica de una tiroidectomía total en la mayoría de las ocasiones, encontrándose una infiltración difusa de la glándula en tres casos. Los tres pacientes fallecieron como consecuencia de una nueva recidiva tumoral.

*Stoeckli y cols*²⁷ evaluaron los resultados correspondientes a 44 pacientes con carcinomas recidivados en la laringe y 33 pacientes con carcinomas recidivados en la hipofaringe tras un tratamiento con radioterapia o quimioradioterapia. El porcentaje de pacientes recidivados que fue considerado

candidato a un intento de rescate quirúrgico fue del 88.6% (39/44) para los pacientes con tumores laríngeos, y del 45.5% (15/33) para los hipo faríngeos. Todos los pacientes con carcinomas de laringe recidivados y tratados con cirugía de rescate contaron con una recidiva local del tumor, y recibieron un tratamiento con laringectomía total (n=36) o parcial (n=3). La supervivencia ajustada a los 5 años para estos pacientes fue del 63%, sin que existiesen diferencias significativas en función de la localización glótica o supra glótica del tumor. Sí que aparecieron diferencias en la supervivencia en función de la categoría de extensión local de la recidiva (rpT), tal como muestra la siguiente figura .:

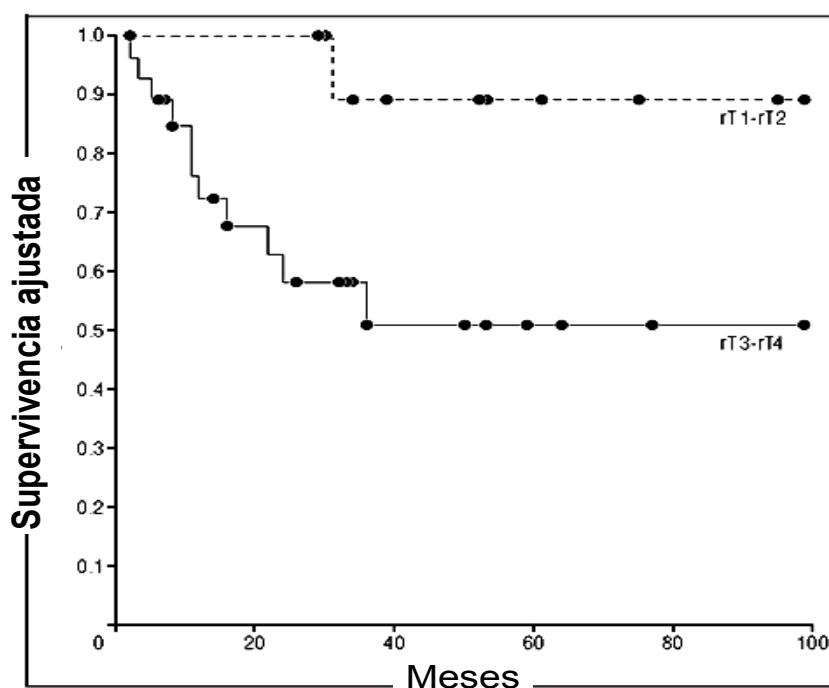


Figura 23²⁷: Supervivencia ajustada en el tiempo para pacientes con recidiva T1-T2 vs T3-T4, en tratamiento con cirugía radical de rescate después de fallo de radioterapia en un carcinoma escamoso de laringe .El sistema de clasificación es el descrito por Sobin y Wittekind.

En el caso de los carcinomas de hipofaringe, se analizaron 9 pacientes con recidivas locales y 6 pacientes con una recidiva regional tratados con una cirugía de rescate. La supervivencia ajustada para este grupo de pacientes fue

tan sólo del 20%, sin que apareciesen diferencias significativas en función de la localización local o regional de la recidiva.

El año 2003 *Weber y cols*²⁸ publicaron los resultados obtenidos mediante cirugía de rescate tras recidiva local en pacientes incluidos en un ensayo clínico en que se evaluaba la capacidad de diferentes estrategias terapéuticas - quimioterapia de inducción y tratamiento con cirugía o radioterapia en función del grado de respuesta, quimio-radioterapia concomitante o radioterapia exclusiva- en el manejo de pacientes con tumores avanzados de laringe a priori candidatos a un tratamiento quirúrgico con laringectomía total²⁸. De un total de 517 pacientes evaluables, 129 (25%) requirieron de la práctica de una laringectomía total de rescate. El porcentaje de pacientes tratados mediante una laringectomía de rescate fue del 31% para los pacientes que siguieron un tratamiento inicial con radioterapia (n=172), del 28% para los pacientes que iniciaron el tratamiento con quimioterapia de inducción (n=173), y del 16% para los pacientes tratados con quimio-radioterapia (n=172). No existieron diferencias significativas en el porcentaje de complicaciones en función de la estrategia terapéutica utilizada. Igualmente, no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia tras la laringectomía total de rescate en función del tratamiento inicial, tal como muestra la siguiente figura (P=0.73). La supervivencia a los 2 años para los pacientes tratados con quimioterapia de inducción fue del 69%, para los tratados con quimio-radioterapia del 71%, y para los tratados con radioterapia del 76%, como puede apreciarse en la siguiente figura:

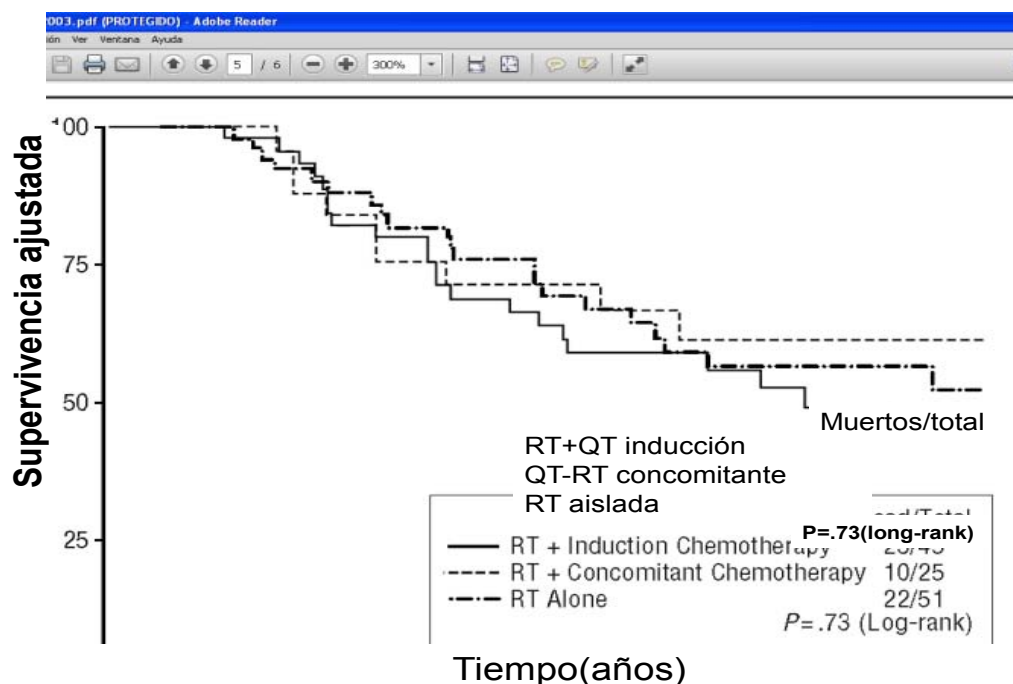


Figura 24²⁸: Supervivencia tras tratamiento de rescate con laringectomía total, en pacientes que habían recibido previamente otros tratamientos de elección (RT+QT inducción; QT-RT concomitante; RT aislada). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia en ninguna de las tres terapias.

Fowler y cols ²⁹ examinaron los resultados obtenidos en pacientes sometidos a una laringectomía total tras radioterapia (n=53), cirugía (n=6) o cirugía y radioterapia (n=5). La serie incluyó pacientes con carcinomas no escamosos (un carcinoma mucoepidermoide y uno neuroendocrino), y dos pacientes sin evidencia de tumor. La siguiente figura, muestra la supervivencia global a largo plazo obtenida en este grupo de pacientes.

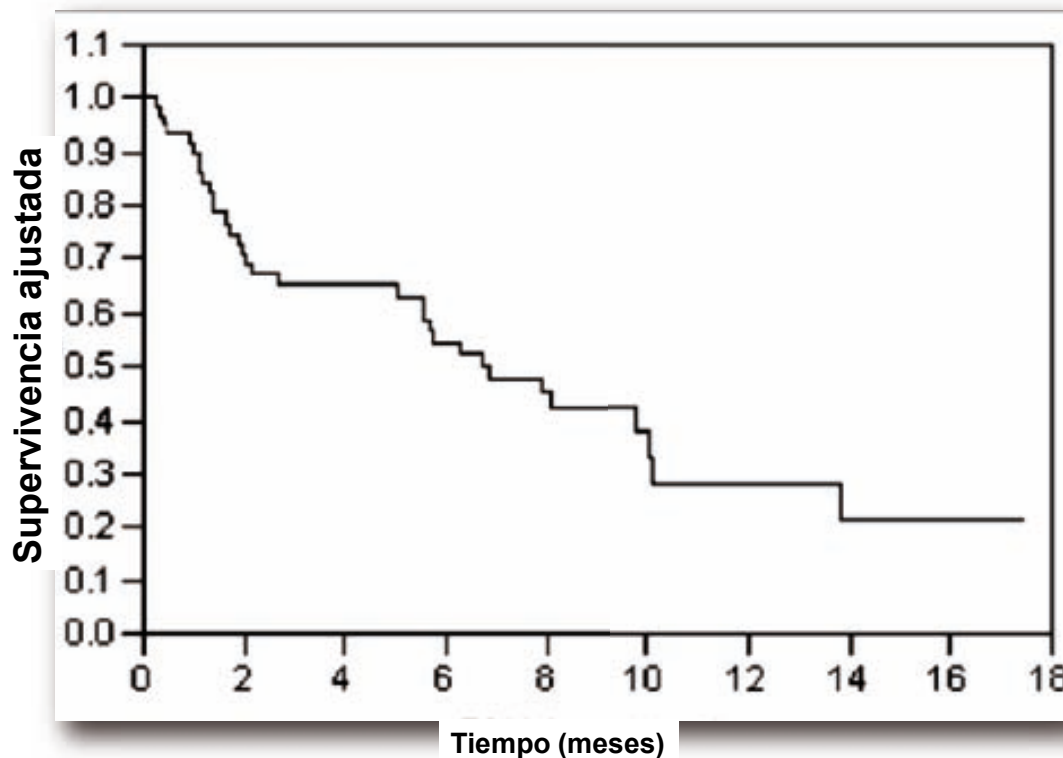


Figura 25²⁹: Supervivencia ajustada tras laringectomía total de rescate.

Existió una relación significativa entre la supervivencia y la afectación regional (rpN), la extensión del tumor (rpT), y los márgenes de resección.

*Van der Putten y cols*³⁰ analizaron los resultados de 120 laringectomías de rescate realizadas en pacientes tratados con radioterapia, encontrando unos porcentajes de supervivencia ajustada a los 5 años del 57%, con unas cifras de control local, regional y a distancia después de la laringectomía del 70%, 79% y 86% respectivamente. Los resultados de un estudio multivariante demostraron que la única variable que se relacionó de forma significativa con la supervivencia fue el status de los márgenes de resección.

A diferencia de la mayoría de autores, *Young y cols*³¹ encontraron unos bajos porcentajes de supervivencia tras una laringectomía de rescate en pacientes tratados con radioterapia (n=16) o quimio-radioterapia, tal como aparece en la siguiente figura :

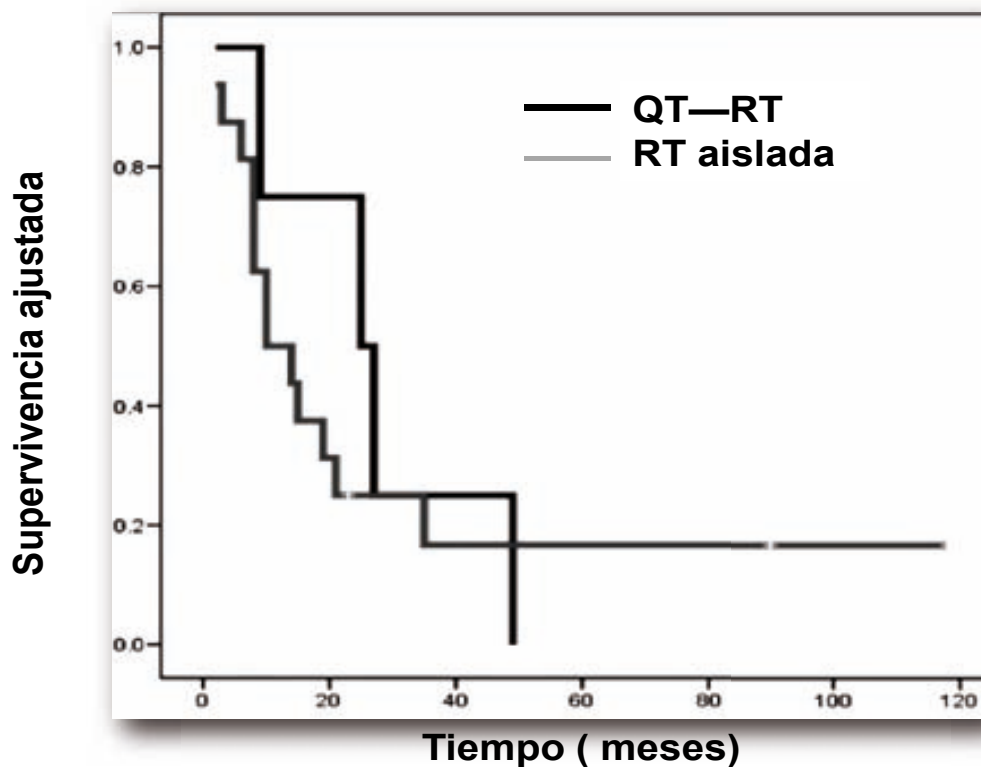


Figura 26³¹: Supervivencia ajustada de los tratamientos de rescate, en función del tratamiento recibido previo a la realización de laringectomía total. Destaca la baja supervivencia en ambas alternativas terapéuticas.

Cabe destacar que, de acuerdo con los autores³¹, sólo un 7% del total de laringectomías en su centro fueron realizadas como técnicas de rescate, lo que puede que justifique los malos resultados oncológicos alcanzados.

1.3.2.1.-Cirugía parcial como tratamiento de rescate en pacientes con carcinomas de laringe o hipofaringe tratados previamente con radioterapia

El objetivo del tratamiento quirúrgico de rescate tras una recidiva local en pacientes con carcinomas de laringe o hipofaringe que han recibido un tratamiento con radioterapia es conseguir una exéresis completa del tumor con un margen de tejido sano. Desde un punto de vista histológico, en estos casos de recidiva es frecuente una mayor extensión del tumor a la clínicamente aparente³. Estos hallazgos patológicos justifican que en una proporción importante de casos, especialmente en aquellos tumores localmente avanzados en el momento del diagnóstico y tratamiento iniciales, el tratamiento de rescate tras una recidiva local del tumor consista en la realización de una laringectomía total o una faringolaringectomía.

Sin embargo, existen evidencias que señalan que casos seleccionados de carcinomas de laringe e hipofaringe recidivados a nivel local tras un tratamiento previo con radioterapia pueden ser tratados de forma adecuada con una cirugía parcial.

La realización de cirugías conservadoras en el contexto de los tratamientos de rescate requiere de una valoración muy precisa de la extensión de la enfermedad. La determinación adecuada del grado de afectación real puede estar dificultada por la existencia de fenómenos de inflamación residual o cambios funcionales asociados al tratamiento previo con radioterapia. En estos casos es imprescindible la realización de una exploración endoscópica minuciosa, en ocasiones bajo anestesia general, para conseguir una valoración precisa de la extensión de la enfermedad y la posible afectación de estructuras limitantes en relación a la práctica de cirugías parciales como son la región subglótica, la comisura posterior o la articulación cricoaritenoidea. Igualmente importante es la necesidad de obtener una exploración por imagen. En relación a la posible invasión de las estructuras cartilaginosas, existen evidencias que señalan que la RM podría contar con una mayor sensibilidad que la TC en la evaluación del esqueleto laríngeo³². Finalmente, en el momento de plantear una cirugía conservadora, especialmente en el caso de cirugías abiertas, es

necesario valorar el estado general del paciente, su edad y comorbilidades, atendiendo especialmente a la función respiratoria y la existencia de alteraciones en la deglución.

Las alternativas de tratamiento conservador en los casos de recidiva local a nivel de laringe-hipofaringe incluyen la realización de una exéresis transoral a partir de un abordaje endoscópico láser, o bien la realización de técnicas de cirugía parcial mediante abordaje quirúrgico convencional.

1.3.2.2.-Cirugía transoral láser en el tratamiento de rescate de pacientes con tumores de laringe-hipofaringe recidivados post-radioterapia

En la actualidad, la mayor parte de las situaciones en las cuales estaría indicada una cirugía parcial abierta de la laringe son indicaciones adecuadas para la realización de una exéresis transoral endoscópica con láser. A lo largo de las últimas décadas, la cirugía láser ha venido sustituyendo a las técnicas de cirugía parcial convencionales, siendo la principal limitación de las técnicas láser el no disponer de una exposición endoscópica suficiente.

La principal ventaja del abordaje endoscópico tras el fracaso del tratamiento con radioterapia es que no es necesaria la realización de condrotomías, minimizando en consecuencia el riesgo de condronecrosis. Otras ventajas incluyen que en la mayoría de las ocasiones no es necesaria la realización de traqueotomías, y que se minimizan los ingresos hospitalarios y los costes derivados del tratamiento, que suelen ser inferiores a los correspondientes a técnicas equivalentes de cirugía abierta convencional.

*Quer y cols*³³ fueron de los primeros autores que analizaron los resultados obtenidos mediante la utilización de cirugía endoscópica láser como tratamiento de rescate tras el fracaso a nivel local de pacientes con carcinomas de laringe tratados con radioterapia. Los autores evaluaron un total de 24 pacientes tratados con una resección láser de rescate tras radioterapia realizada entre 1988-1995. Se trataba de 21 pacientes con tumores glóticos (17 rT1 y 4 rT2), y 3 pacientes con tumores supraglóticos localizados en la banda ventricular (1 rT1 y 2rT2). No se produjeron complicaciones significativas en el

postoperatorio de ninguno de los pacientes evaluados. Se produjo una nueva recidiva local del tumor en 6 de los pacientes (25%), que requirieron de la realización de una laringectomía total. La tasa final de preservación conseguida con el abordaje endoscópico en este grupo de pacientes fue del 75%.

*De Gier y cols*³⁴ publicaron un estudio de características similares en el que se evaluaban los resultados correspondientes a un total de 40 pacientes con carcinomas glóticos sometidos a un procedimiento endoscópico láser por recidivas a nivel local tras radioterapia. El tumor primario había sido clasificado como Tis (Tumor in situ) en 4 pacientes, T1a en 26, T1b en 7 y T2 en 3 pacientes. Los autores clasificaron los pacientes en función de que contasen o no con una afectación de la comisura anterior. Se consiguió el control final de la enfermedad con uno o dos procedimientos endoscópicos en el 50% de los pacientes, un 57% para el grupo de pacientes en los cuales no existía una afectación a nivel de la comisura anterior (n=23), y un 41% para los pacientes en los que ésta se encontraba afectada (n=17). A partir de su experiencia, los autores³⁴ propusieron una serie de criterios a considerar en el momento de indicar una exéresis láser como tratamiento de rescate en pacientes con carcinomas glóticos recidivados tras radioterapia:

- 1.-No se precisa una gran resección tumoral.
- 2.-Tumor limitado a la glotis, con extensión como máximo a nivel supraglótico.
- 3.-No extensión subglótica
- 4.-Visualización tumoral completa a través de endoscopia laríngea
- 5.-No asimetría en la movilidad de las cuerdas vocales.
- 6.-No afectación de la comisura anterior.

*Steiner y cols*³⁵ ampliaron las indicaciones para la realización de cirugías endoscópicas de rescate tras radioterapia para pacientes con tumores glóticos localmente avanzados. Los autores³⁵ evaluaron 34 pacientes recidivados. En el momento del diagnóstico de la recidiva 21 pacientes contaron con tumores iniciales rT1-rT2, y 13 pacientes con tumores localmente avanzados rT3-rT4. Mediante uno o varios procedimientos endoscópicos, los autores consiguieron un control local de la enfermedad en un 71% de los pacientes con tumores

iniciales rT1-2, y un 69% en el grupo de pacientes con tumores avanzados rT3-rT4. En 9 pacientes la cirugía endoscópica no consiguió el control de la enfermedad. En 3 pacientes se siguió un tratamiento paliativo, y en 6 pacientes se realizó una laringectomía total. Un paciente adicional requirió la realización de una laringectomía como consecuencia de una condronecrosis extensa.

No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la categoría de extensión de la recidiva, tal como aparece en la siguiente figura :

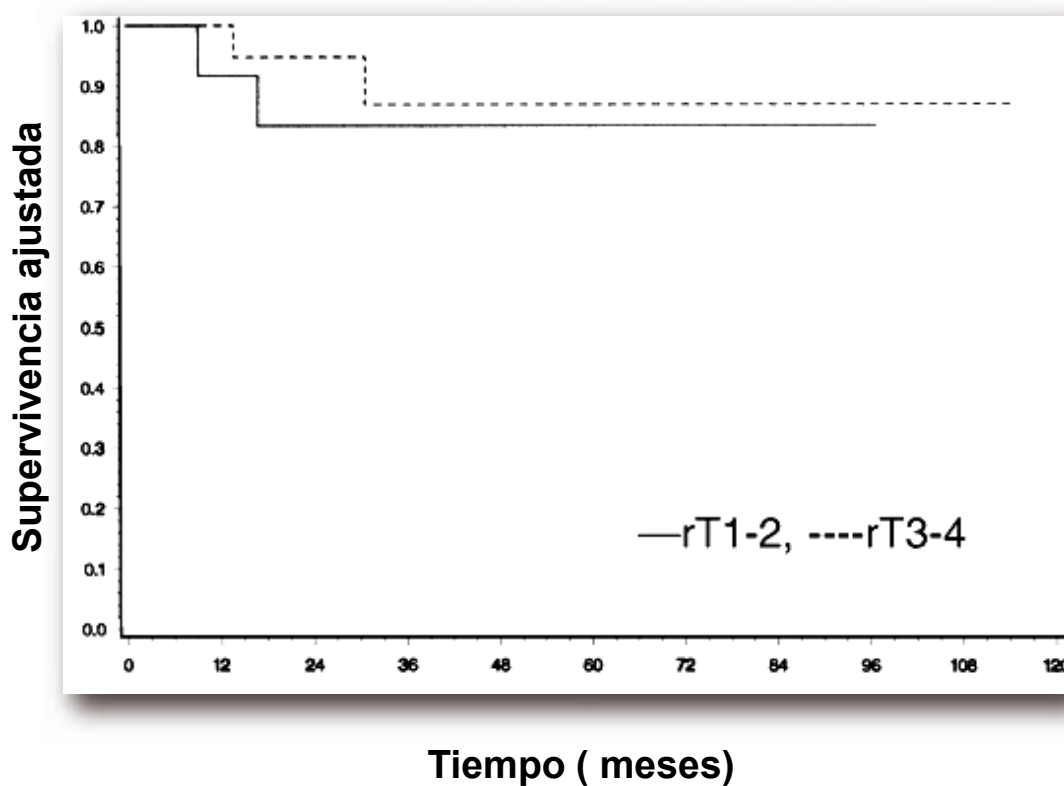
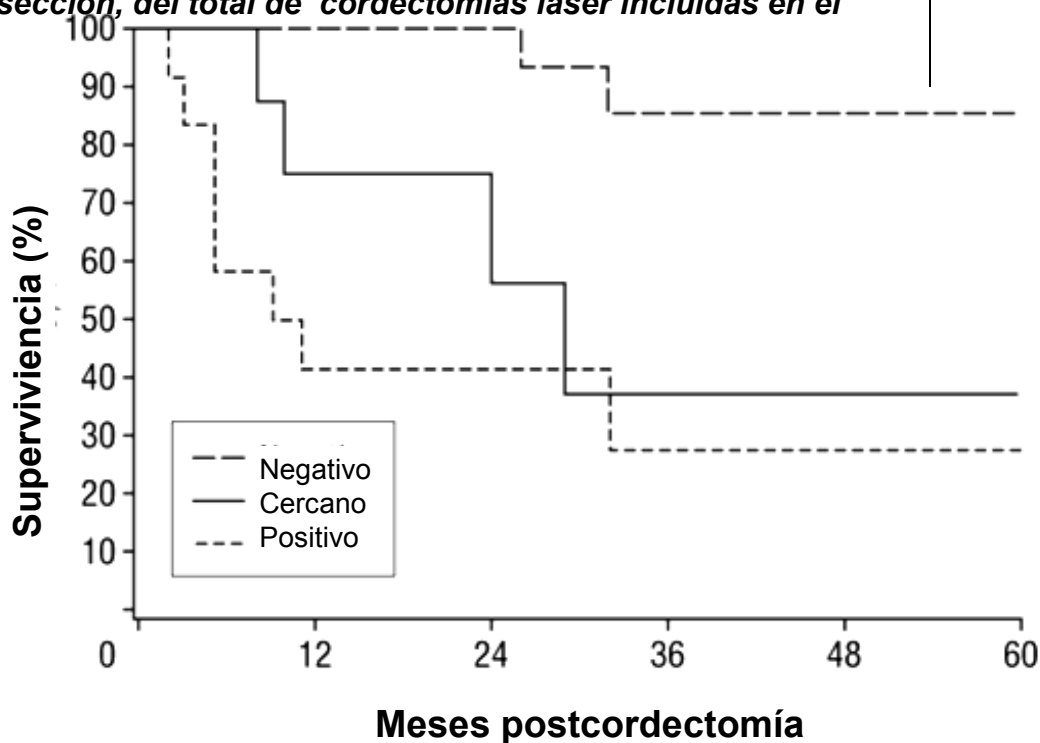


Figura 27³⁵: Supervivencia ajustada del grupo de pacientes rT1-2 y rT3-4 según método estimado de Kaplan-Meier

Ansarin y cols¹ pusieron de manifiesto el impacto de los márgenes de resección adecuados en los resultados al realizar este tipo de cirugía. Los autores analizaron una serie de 37 pacientes consecutivos con tumores glóticos recidivados post-radioterapia. Un 49% de las recidivas contaron con

una categoría de extensión local rpT2-3. La comisura anterior apareció afectada en el 78% de los casos. Se consiguieron unos márgenes de resección libres en 17 ocasiones (45.9%), cercanos en 8 (21.6%) y afectados en 12 (32.4%). El porcentaje de control oncológico final fue del 86%, con un 70.2% (26/37) de pacientes con preservación de la función laríngea. El factor pronóstico que se relacionó de forma más significativa con la supervivencia libre de recidiva fue el estatus de los márgenes de resección ($P=0.002$). La supervivencia libre de recidiva para los pacientes con unos márgenes de resección negativos fue significativamente superior a la obtenida con los pacientes con unos márgenes cercanos o afectados, tal como aparece en la siguiente figura :

Figura 28¹: Supervivencia libre de enfermedad (%) en función de los márgenes de resección, del total de cordectomías láser incluidas en el estudio.



... y segundo tumor en otros miembros superiores, pero sin restringir la localización primaria del tumor al plano glótico o a la laringe. Se analizaron un total de 114 pacientes, 91 (80%) tratados con una cirugía de rescate, y 23 (20%) con una segunda neoplasia localizada en un

área irradiada previamente. Los tumores primarios se localizaron en el plano glótico (n=45, 39.4%), supraglotis (n=10, 8.7%), hipofaringe (n=7, 6.1%), o la orofaringe (n=52,45.6%). Los tratamientos previos incluyeron cirugía (n=42, 36.8%), radioterapia (n=48, 42.1%), quimio-radioterapia (n=14, 12.2%), y otros tratamientos (n=10, 8.7%). Un total de 12 pacientes (10.5%) siguieron tratamiento con radioterapia complementaria una vez completada la resección láser. La supervivencia ajustada a los 5 años para el conjunto de pacientes fue del 64%. De las variables analizadas, la única que se relacionó de forma significativa con la supervivencia fue el tipo de tratamiento previo realizado por los pacientes. Los pacientes que recibieron tratamiento tras una recidiva local post-cirugía contaron con una supervivencia ajustada a los 5 años del 79%, superior a la correspondiente a los pacientes con antecedente de tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia, que fue del 59% (P=0.001).

Finalmente, *Roedel y cols*³⁷ presentaron los resultados correspondientes a 53 pacientes con tumores iniciales de glotis (T1-2) tratados con radioterapia y que sufrieron una recidiva local rescatada con cirugía endoscópica láser. Un total de 22 pacientes pudieron ser controlados con un único procedimiento endoscópico, en tanto que 31 (58%) sufrieron una nueva recidiva local del tumor, que recibió tratamiento con una nueva resección endoscópica en 15 ocasiones, una laringectomía total en 9, y 6 pacientes que siguieron un tratamiento paliativo. En 31 ocasiones (58%) la recidiva tumoral pudo ser controlada exclusivamente mediante el abordaje transoral con una o varias resecciones endoscópicas. Un total de 11 pacientes (35%) murieron como consecuencia de la evolución del tumor. Considerando el global de seguimiento, 15 pacientes (28%) recibieron un tratamiento con laringectomía total, en 14 ocasiones como consecuencia del fracaso del abordaje endoscópico en el control de la enfermedad, y en una ocasión como tratamiento de una extensa condronecrosis. Los autores apreciaron la existencia de una afectación a nivel de la comisura anterior en el 53% de los casos (28/53). No se encontró una relación significativa entre la afectación de la comisura y el control loco-regional o la supervivencia de los pacientes.

1.3.3.- Cirugía parcial abierta en el tratamiento de rescate de pacientes con tumores de laringe-hipofaringe recidivados post-radioterapia

En determinadas ocasiones, pacientes con una recidiva local de la enfermedad tras un tratamiento inicial con radioterapia pueden ser considerados candidatos a un tratamiento de rescate con técnicas de cirugía parcial convencional.

En general, las contraindicaciones para la realización de hemilaringectomías verticales tras el fracaso local del tratamiento con radioterapia son la afectación interaritenoidea o de la articulación cricoaritenoidea, la existencia de una afectación bilateral del cartílago aritenoides, la disminución bilateral en la movilidad de las cuerdas vocales, la penetración por parte del tumor del cartílago tiroides, y la existencia de una extensión subglótica mayor de 10 mm a nivel de comisura anterior, o 5 mm a nivel de la apófisis vocal del aritenoides, y la existencia de problemas de función pulmonar.

En el caso de las cirugías horizontales, del tipo de la laringectomía supra glótica, las principales contraindicaciones serían la afectación por parte del tumor del plano glótico, el cartílago tiroides o la comisura posterior, la existencia de una infiltración extensa de la base de la lengua o de la pared interna del seno piriforme, y el antecedente por parte del pacientes de problemas de función pulmonar.

En 2003 *Yiotakis y cols*³⁸ analizaron los resultados publicados en la literatura sobre el uso de las laringectomías parciales verticales como técnica de rescate tras el fracaso a nivel local de pacientes con tumores glóticos con estadios iniciales (T1-T2) tratados con radioterapia. Los autores revisaron un total de 24 series que incluían información de un total de 462 pacientes. La mediana en el porcentaje de control local de la enfermedad en el conjunto de las series publicadas fue del 82% (media 78%, rango 50-100%). El porcentaje de laringectomías totales como consecuencia de una segunda recidiva local del tumor para los 424 casos en los que se dispuso de una información adecuada fue del 15.5%. En el caso de las cirugías supraglóticas, la información disponible en la literatura era mucho más limitada. La revisión identificó 8 artículos que incluían resultados correspondientes a laringectomías

supraglóticas de rescate post-radioterapia, agrupando tan sólo a 49 pacientes. La mediana en el control local de los pacientes analizados fue del 77% (media del 61%, rango del 0-100%).

Otra de las técnicas de cirugía parcial que se han venido utilizando como tratamiento de rescate tras una recidiva local en pacientes tratados previamente con radioterapia es la laringectomía supracricoidea.

Según Laccourreye et al ^{39,40} las contraindicaciones para laringectomía supracricoidea (LSC) en relación con la extensión del tumor son la infiltración del cartílago aritenoides, afectación completa de la región cricoaritenoides o del espacio interaritenoides, extensión subglótica anterior de más de 10 mm o posterior de más de 5 mm por debajo del margen libre de la cuerda vocal, extensión a valécula o repliegues glosopiglóticos, invasión del espacio preepiglótico, o infiltración del hueso hioides, y la prolongación extra laríngea del tumor.

Además, dada la gran tendencia a la aspiración en estas técnicas, especialmente en las primeras semanas del postoperatorio, es imperativo que los candidatos gocen de buen estado de salud y una función respiratoria adecuada.

Teniendo en cuenta estas premisas, diversos autores han presentado resultados satisfactorios con la LSC como tratamiento de rescate en pacientes con recidiva tumoral de cabeza y cuello tras ser tratados con RT.

La siguiente tabla (tabla 4) resume los resultados oncológicos y funcionales de los diversos grupos de pacientes tratados con laringectomía supracricoidea de rescate.

	Laccourreya ⁴⁰	Rifai ⁴¹	Spriano ⁴²	Marchese ⁴³	Clark ⁴⁴	Makeieff ⁴⁵	Sewnaik ⁴⁶	León ⁴⁷
N (CHEP/CHP)	12 (8/4)	45* (30/5)	15 (11/4)	7 (0/7)	6 (4/2)	23 (18/5)	14 (14/0)	9 (6/3)
Edad (mediana y rango))	58 (40-85)	- (32-64)	65 (58-73)	64 (55-72)	-	65 (47-77)	- (49-79)	54 (43-67)
Mortalidad postoperatoria (% y proporción)**	8% (1/12)	2% (1/45)	7% (1/15)	0% (0/7)	33% (2/6)	13% (3/23)	0% (0/14)	11% (1/9)
Complicaciones cervicales	25% (4/12)	-	47% (7/15)	57% (4/7)	33% (2/6)	-	29% (4/14)	67% (6/9)
Intervalo días para decanulación	15 (3-30)	-	22 (6-65)	12	8 (6-13)	28 (14-90)	74 (12-365)	11 (6-60)
% pacientes decanulados	83% (10/12)	91% (41/45)	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (6/6)	91% (21/23)	100% (14/14)	100% (9/9)
Nutrición Oral (días: media-rango)	-	12 (8-23)	23 (12-48)	42 (20-130)	**	24 (10-96)	45 (10-120)	27 (16-40)
Hospitalización (días: media-rango)	-	-	31 (14-60)	-	27.5 (10-117)	30 (15-72)	18 (1-35)	34 (19-42)
Control Laringectomía Supracricoidea	83% (10/12)	91% (41/45)	100% (15/15)	86% (6/7)	100% (6/6)	74% (17/23)	100% (14/14)	89% (8/9)
Control Final***	100% (12/12)	96% (43/45)	100% (15/15)	86% (6/7)	100% (6/6)	87% (20/23)	100% (14/14)	89% (8/9)
Preservación laringe funcional (%)	50% (6/12)	85% (38/45)	80% (12/15)	71% (5/7)	50% (3/6)	67% (15/23)	79% (11/14)	78% (7/9)
Supervivencia (años)	75% (3)	93% (2)	80% (3)	86% (5)	67% (3)	83% (3)	-	78% (2)

. Tabla 4^{39, 40}: Resultados oncológicos y funcionales de Laringectomías supracricoides de rescate post RT, La técnica utilizada, por diversos autores, es bien CHEP (cricohioidoepiglotopexia), o CHP (cricohioidopexia). *27 recidivas post RT/8 recidivas post cirugía endoscópica láser; **Muerte como consecuencia directa de la cirugía, o en los dos primeros meses tras la cirugía;*incluye LT (laringectomías totales) como terapia de las recidivas.**

El porcentaje de control local tras una laringectomía supracricoidea de rescate fue mayor del 80% en la mayoría de los casos. Con la intención de mejorar los resultados finales el tratamiento radical, la realización de una laringectomía total podría después ser una opción en caso de una nueva recidiva local del tumor.

Otro punto importante en la evaluación de esta técnica quirúrgica es la preservación de la función laríngea. Los porcentajes de ésta en la literatura varían entre el 50% y el 85%. Cabe señalar que cuando las indicaciones usuales de laringectomía supracricoidea se exceden, la posibilidad de lograr una laringe funcional disminuye. *Laccourreye y cols*⁴⁰ no pudieron decanular ninguno de los dos casos en los que se resecó una porción anterior del cartílago cricoides. Los otros casos de fracaso en la funcionalidad laríngea en las LSC se han asociado a complicaciones cervicales postoperatorias⁴⁴, la imposibilidad de lograr la deglución normal sin aspiración, o la aparición de la estenosis laríngea tras la decanulación^{42, 45, 46}.

El año 2008 *Pellini y cols*⁴⁸ publicaron los resultados conjuntos obtenidos en cinco hospitales terciarios italianos durante el periodo 1987-2004 con laringectomías supracricoideas como técnica de rescate tras el fracaso local en pacientes tratados con radioterapia. Se analizaron un total de 78 pacientes, con una distribución en relación a la categoría de extensión local en el momento del diagnóstico inicial previo a la radioterapia (cT), en el momento del diagnóstico de la recidiva (rcT) y del estudio patológico tras la cirugía de rescate (rpT) que se muestra en la siguiente figura:

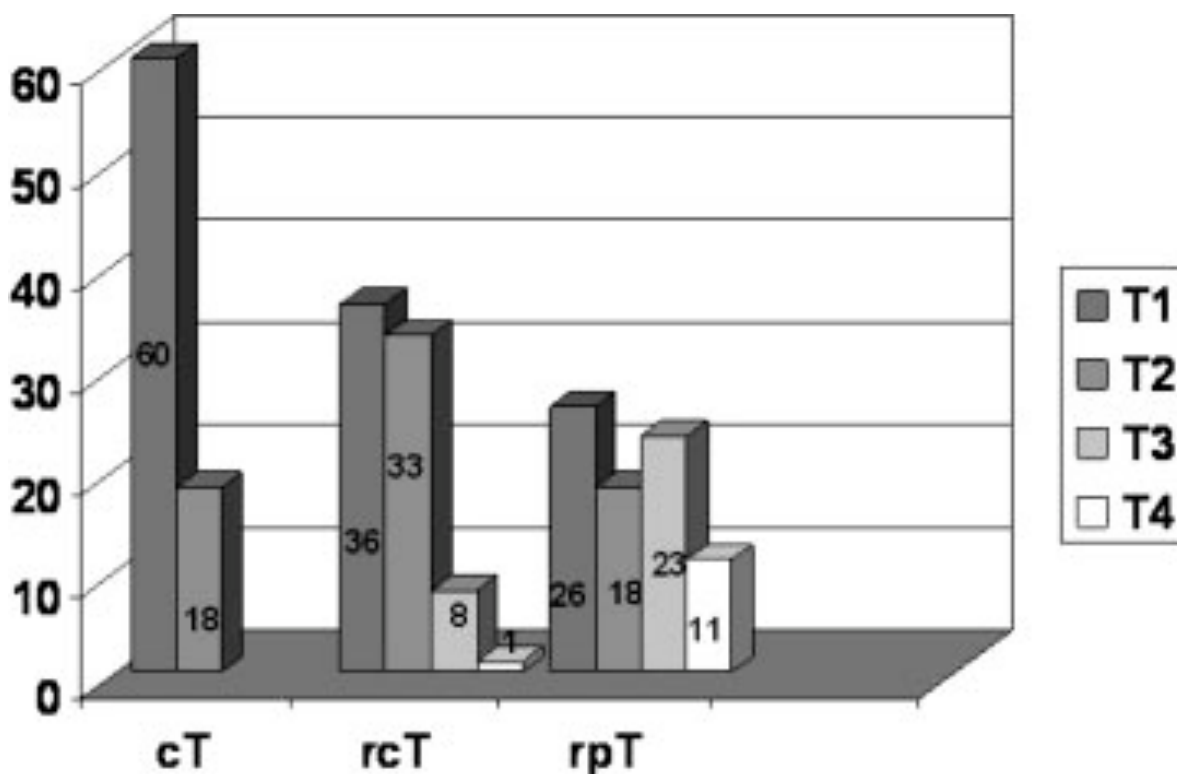


Figura 29⁴⁸: Clasificación del primer diagnóstico (cT) en el momento de la recidiva (rcT); y después de la cirugía de rescate mediante estudio anatomopatológico (rpT) en el presente estudio de pacientes donde el primario se trató con RT y fracasó.

Un total de 72 pacientes (79.5%) siguieron un tratamiento con una cirugía supracricoidea con crico-hioido-epiglottopexia, y 16 (20.5%) con crico-hioidopexia. Se resecó uno de los aritenoides en 41 pacientes (52.5%).

Aparecieron complicaciones post-operatorias en el 27% de los pacientes, incluyendo infecciones cervicales, enfisema subcutáneo, neumonías de aspiración y un caso de dehiscencia de la pexia. El periodo promedio hasta la retirada de la sonda naso gástrica fue de 15 días (rango 12-90 días), con 6 pacientes (7.6%) que requirieron de una gastrostomía en el postoperatorio. El periodo promedio hasta la decanulación fue de 40 días, pudiendo ser decanulados un total de 76 pacientes (97.4%). La supervivencia global y libre de enfermedad local a los 5 años fue del 81.8% y 95.5%, tal como muestra la figura.

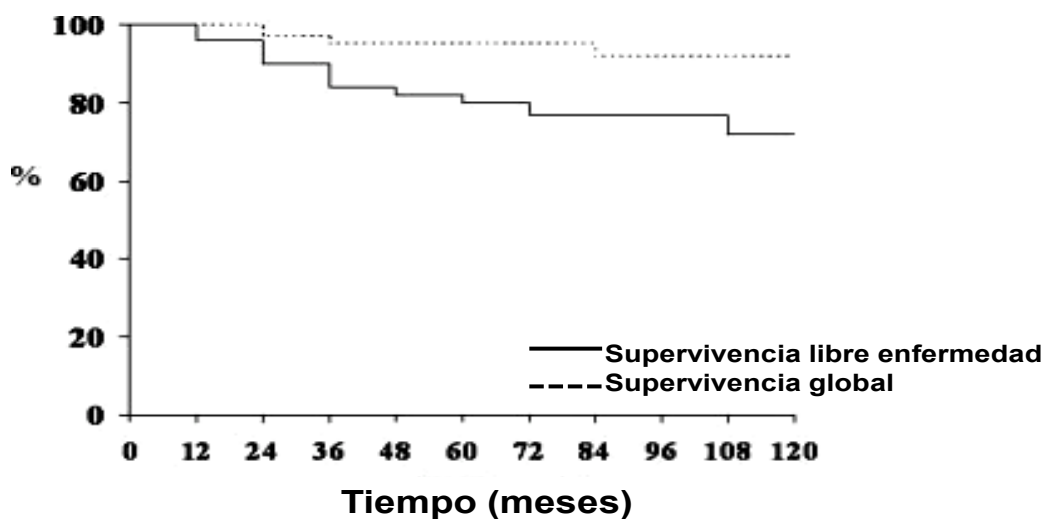


Figura 30⁴⁸: Supervivencia global y libre de enfermedad, respectivamente, observada en el estudio de pacientes tratados con RT en el primario, y con cirugía de rescate posterior mediante LSC (laringectomía supracricoidea).

Se produjo una recidiva local del tumor en 4 ocasiones. Se intentó un rescate quirúrgico mediante una laringectomía total en un caso, pero todos los pacientes fallecieron con una nueva recidiva local como consecuencia de la evolución de la enfermedad.

La principal conclusión extraída por los autores⁴⁸ fue que las técnicas supracricoideas representan una estrategia efectiva de preservación de función en el contexto de cirugías de rescate tras fracaso local en pacientes tratados con radioterapia en casos bien seleccionados, consiguiendo un buen control local y recuperación funcional, con una aceptable morbilidad.

De forma simultánea, el año 2008 *Deganello y cols*²⁶ publicaron los resultados de una revisión de 31 laringectomías supracricoideas de rescate tras radioterapia en otro centro italiano. De forma previa a la radioterapia los pacientes contaron con tumores glóticos in situ en 2 ocasiones, T1 en 23, T2 en 4, y con 2 tumores supra glóticos T2. La técnica realizada incluyó una crico-hioido-epiglotopexia en 23 casos (74.2%), y una crico-hioidopexia en 8 (25.8%).

La tasa de complicaciones postoperatorias fue del 16.1%. Cuatro pacientes requirieron de una totalización de la laringectomía, en 3 ocasiones por motivos oncológicos, y en uno como consecuencia una laringe no funcional. El periodo promedio para decanulación fue de 27 días (14-59 días) y para el inicio de dieta oral de 30 días (12-72 días). Se procedió a una resección de un aritenoides en 11 ocasiones, sin que apareciesen diferencias significativas en el periodo de decanulación o de inicio de dieta en relación a la exéresis del aritenoides. La supervivencia libre de enfermedad loco-regional a los 5 años fue del 75%, tal como muestra la siguiente figura.

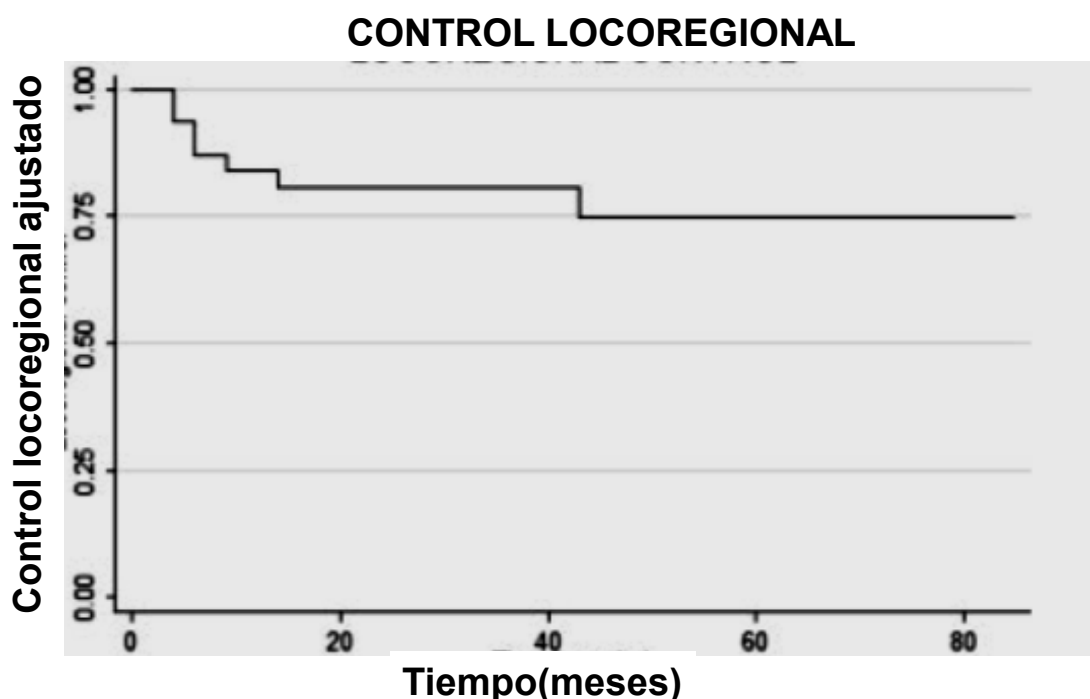


Figura 31²⁶: Control loco regional a 5 años post cirugía de rescate mediante laringectomía supracricoidea parcial. La caída en la curva representa la aparición de recidiva. El 75% de los pacientes se encontraban libres de enfermedad al final del periodo de observación del estudio.

Se produjo un fracaso loco-regional en 7 ocasiones, intentándose un nuevo rescate quirúrgico en 5 casos. Sólo se consiguió el control local de la

enfermedad en un paciente con una recidiva limitada en aritenoides y tratado con una laringectomía total.

Los resultados de un meta-análisis realizado por *Paleri y cols*⁴⁹ en que se evaluaba el rendimiento oncológico de la cirugía parcial abierta de la laringe tras una recidiva local en pacientes tratados con radioterapia agrupando datos de 26 estudios, mostró que el porcentaje de control local a los 2 años fue del 86.9% (IC 95%: 84.0-89.5%), la supervivencia ajustada del 91.2% (IC 95%: 88.2-93.9%) y la supervivencia global del 83.1% (IC 95%: 79.1-86.7%). Fue posible conseguir una decanulación de los pacientes en el 95.1% (IC 95%: 92.6-97.2%), con una cifra final acumulada de preservación laríngea del 83.9% (IC 95%: 80.7-87.0%).

*Holsinger y cols*⁵⁰ analizaron los resultados de 105 cirugías de rescate realizadas tras la recidiva local en pacientes con tumores T1-T2 de laringe tratados con radioterapia. Los autores analizaron la efectividad conseguida tanto con técnicas de cirugía parcial como con la laringectomía total en este tipo de pacientes. La mayoría de pacientes fueron tratados con una laringectomía total (n=73, 69.5%), considerándose candidatos a una cirugía conservadora un 30.5% de los pacientes (n=32), incluyendo 6 procedimientos transorales. Se produjo una recidiva loco-regional tras la cirugía de rescate en 14 pacientes, en 9 ocasiones en pacientes tratados con una laringectomía total (12.3%) y en 5 de los tratados con cirugía parcial (15.6%). En 4 pacientes tratados con cirugía parcial de rescate apareció una nueva recidiva local aislada del tumor, que fue tratada con una laringectomía total. Esta nueva cirugía consiguió el control de la enfermedad en un caso, en tanto que los otros tres pacientes sufrieron una nueva recidiva local en forma de recidiva peri estoma que no pudo ser rescatada. La siguiente figura, muestra las curvas de supervivencia global en función del tipo de cirugía realizada.

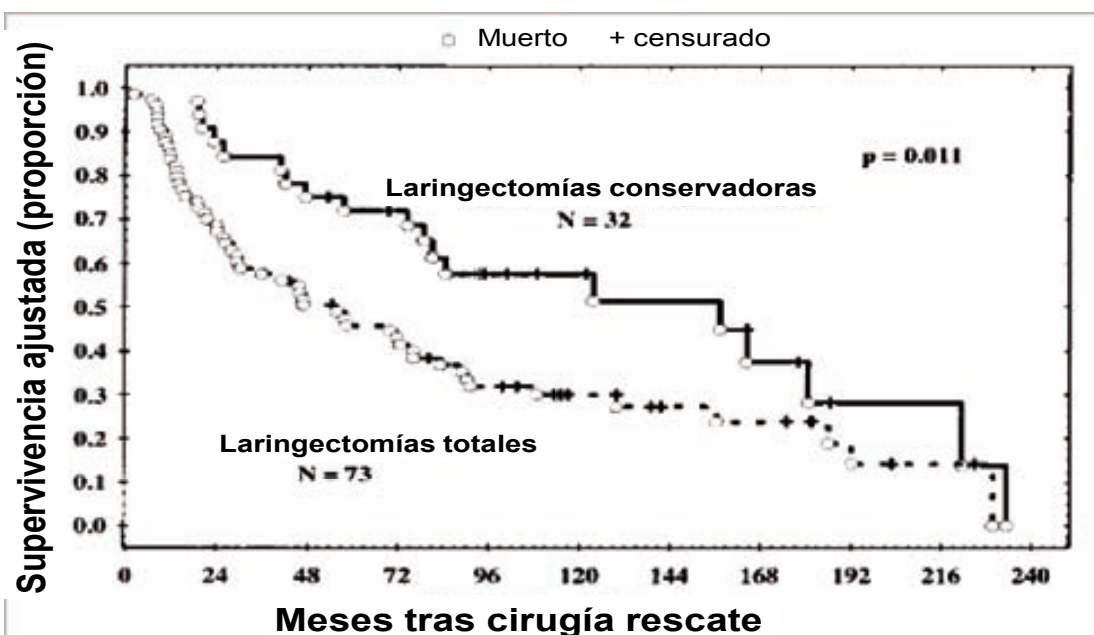


Figura 32⁵⁰: Supervivencia ajustada en proporción, tras laringectomías de rescate. La línea continua representa la gráfica de laringectomías parciales conservadoras; la línea discontinua representa las laringectomías totales.

La supervivencia de los pacientes tratados con cirugía parcial fue significativamente superior a la de los pacientes sometidos a una laringectomía total. Aunque es evidente que se trata de dos poblaciones no comparables, dado que la extensión de la enfermedad es diferente en ambos grupos de pacientes, la principal conclusión extraída por los autores fue que, si bien la cirugía conservadora tras una recidiva local en pacientes irradiados estaría indicada en un porcentaje limitado de casos, cuando puede realizarse es un procedimiento seguro desde un punto de vista oncológico, y se trata de una alternativa eficaz a la laringectomía total.

*Piazza y cols*⁵¹ evaluaron los resultados obtenidos mediante la aplicación de diferentes tipos de cirugía en una cohorte de pacientes con carcinomas de la laringe recidivados a nivel local tras un tratamiento con radioterapia. Se analizaron un total de 71 pacientes que, en función de la localización y la extensión de la enfermedad, fueron considerados candidatos a resección

endoscópica láser (n=22), cirugía parcial abierta (n=15) o laringectomía total (n=34). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de enfermedad tras la cirugía de rescate en función del tipo de tratamiento realizado.

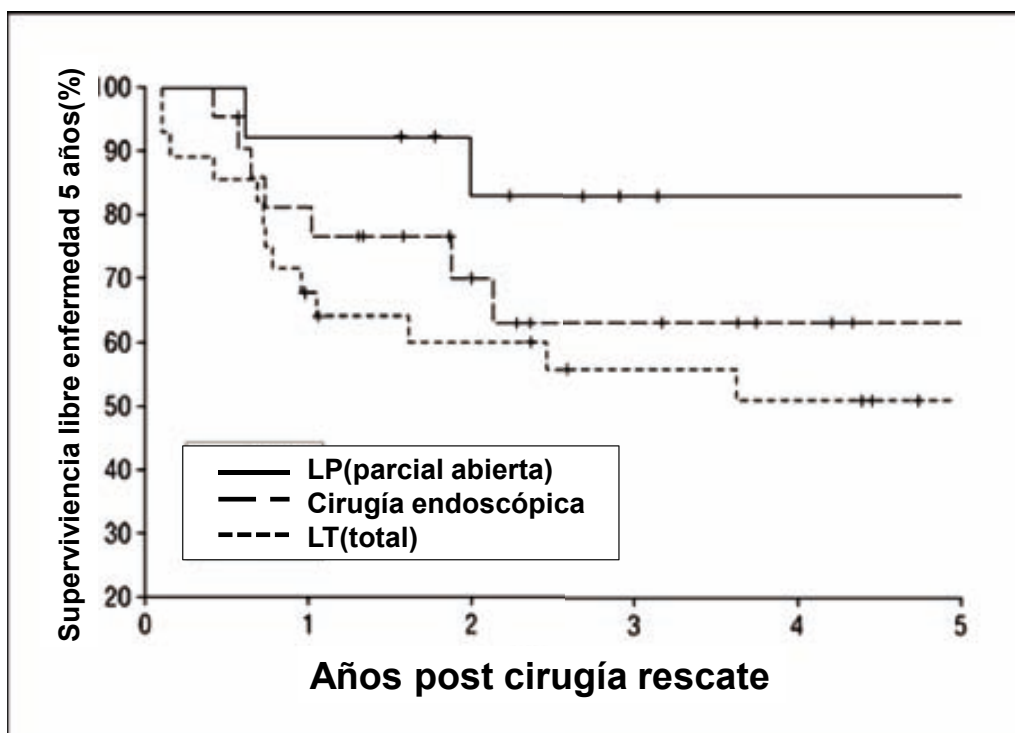


Figura 33⁵¹: Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, en función de la cirugía de rescate recibida: Grupo A (resección endoscópica), grupo B (laringectomía parcial abierta), y grupo C (Laringectomías totales).

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 63% para los pacientes tratados con cirugía endoscópica, del 83% para los tratados con cirugía parcial abierta, y del 51% para los sometidos a laringectomía.

Lo interesante de este trabajo es que explicita la posibilidad de llevar a cabo nuevos tratamientos de rescate en caso de fracaso loco-regional, especialmente en el grupo de pacientes tratados con técnicas de cirugía parcial. De los 7 pacientes con una nueva recidiva local tras cirugía

endoscópica, 6 pudieron ser rescatados con una nueva cirugía, al igual que en los dos pacientes con recidiva local tras cirugía parcial abierta de la laringe. La supervivencia ajustada a los 5 años incluyendo los nuevos procedimientos de repesca para los pacientes incluidos en el estudio fue del 95% para los pacientes tratados con cirugía láser, del 100% para los tratados con cirugía parcial, y del 48% para los tratados con una laringectomía.

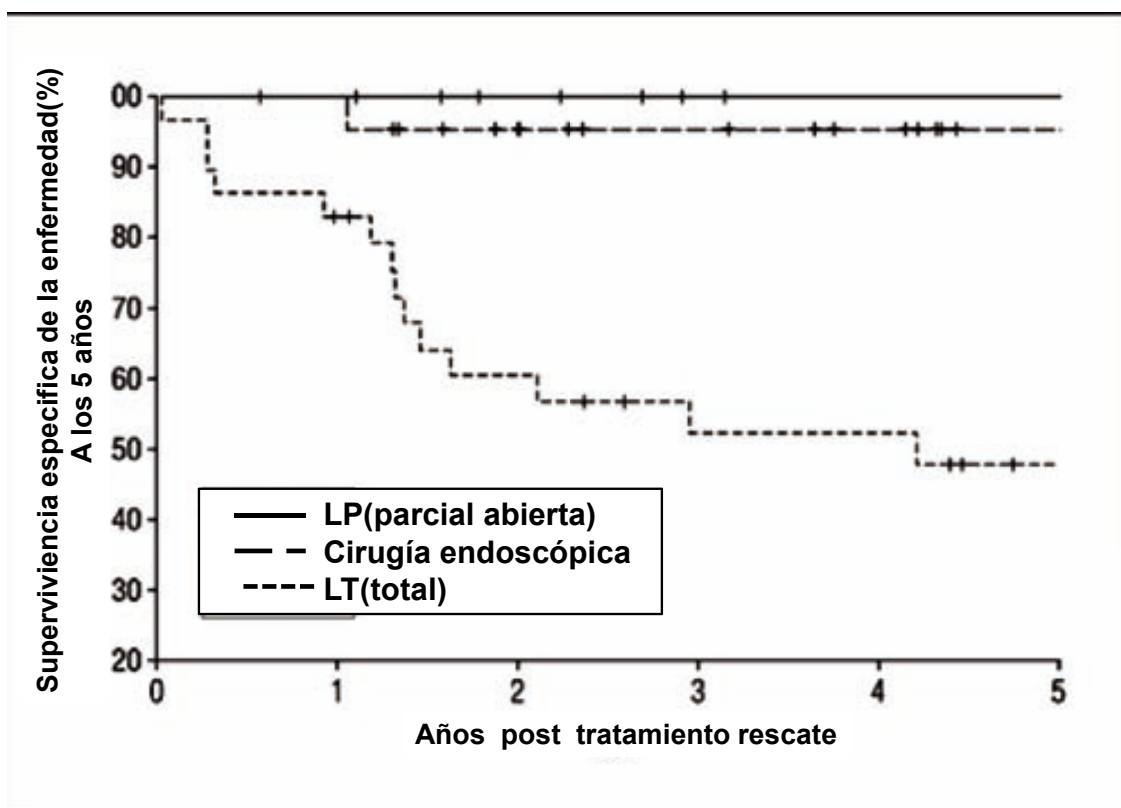


Figura 34⁵¹: Supervivencia a los 5 años, específica de la enfermedad, según las diferentes técnicas de rescate quirúrgicas. Grupo A (cirugía endoscópica laríngea); grupo B (laringectomías parciales abiertas); grupo C (laringectomías totales).

1.3.3.1.-Tratamiento de rescate tras recidiva local en pacientes tratados previamente con cirugía

A diferencia de lo que sucede para el grupo de pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia, no son excesivas las series que evalúan de forma específica los resultados conseguidos con los tratamientos de rescate para los pacientes que han recibido cirugía como tratamiento del tumor.

El tratamiento de una recidiva local tras una resección previa supone un reto terapéutico importante. La realización de una nueva cirugía queda limitada en ocasiones por la extensión y grado de infiltración de la recidiva, la dificultad de resección y reconstrucción, la limitación en el uso de tratamiento adyuvante con radioterapia y quimio-radioterapia en función del tratamiento previo, y el mal estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico de la recidiva. En pacientes adecuados con un diagnóstico precoz de la recidiva, el tratamiento de elección es la realización de una exéresis amplia de la recidiva tumoral. La radioterapia y quimio-radioterapia, cuando son posibles en función del estado general y de los tratamientos previos, quedan reservadas para aquellos pacientes en los que no es posible el tratamiento quirúrgico o, en función de los hallazgos anatomopatológicos, como tratamiento adyuvante tras la cirugía de rescate.

*Yuen y cols*⁵² evaluaron los resultados correspondientes a un grupo de 65 pacientes que sufrieron una recidiva local tras una laringectomía. Cabe destacar que en su serie se incluyeron tanto pacientes en los que la laringectomía fue el tratamiento inicial del tumor como casos en que se utilizó como tratamiento de rescate tras el fracaso local de un tratamiento previo con radioterapia. Del total de recidivas, tan sólo se intentó una cirugía de rescate en 16 ocasiones (24.6%), consiguiéndose el control final de la enfermedad en 9 (13.8%). Cabe destacar que en ninguna de las 14 ocasiones en que la recidiva local apareció a nivel del estoma traqueal se consiguió el control de la enfermedad.

Posteriormente, el mismo grupo de autores⁵³ evaluaron los resultados obtenidos con los tratamientos de rescate en pacientes con CECC de diversas localizaciones que sufrieron una recidiva a nivel local, regional o a distancia tras el tratamiento quirúrgico del tumor. Se analizaron un total de 377 pacientes recidivados, de los que sólo un 27% (n=102) fueron considerados candidatos a una nueva cirugía de rescate. Del total de pacientes, 83 contaron con una recidiva del tumor a nivel local. De los pacientes con recidiva local, 24 (29%) fueron candidatos a una cirugía de rescate: 33% de los pacientes con tumores de cavidad oral (17/52), 14% de los pacientes con tumores de oro faringe (1/7), 10% de los hipo faríngeos (1/10), y 36% de los laríngeos (5/14). La supervivencia ajustada a los 5 años para el conjunto de pacientes con una recidiva local de la enfermedad fue del 10%. Los pacientes con una recidiva local que fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate quirúrgico alcanzaron una supervivencia ajustada a los 5 años de 35%. Los pacientes con recidivas locales a nivel de la cavidad oral y la laringe contaron con una tendencia a tener unas cifras de control de enfermedad superiores a la de los pacientes con tumores localizados en la oro faringe y la hipofaringe (P=0.08).

La siguiente figura, muestra las curvas de supervivencia correspondientes al global de pacientes con recidiva local, regional o a distancia en función del tipo de tratamiento realizado.

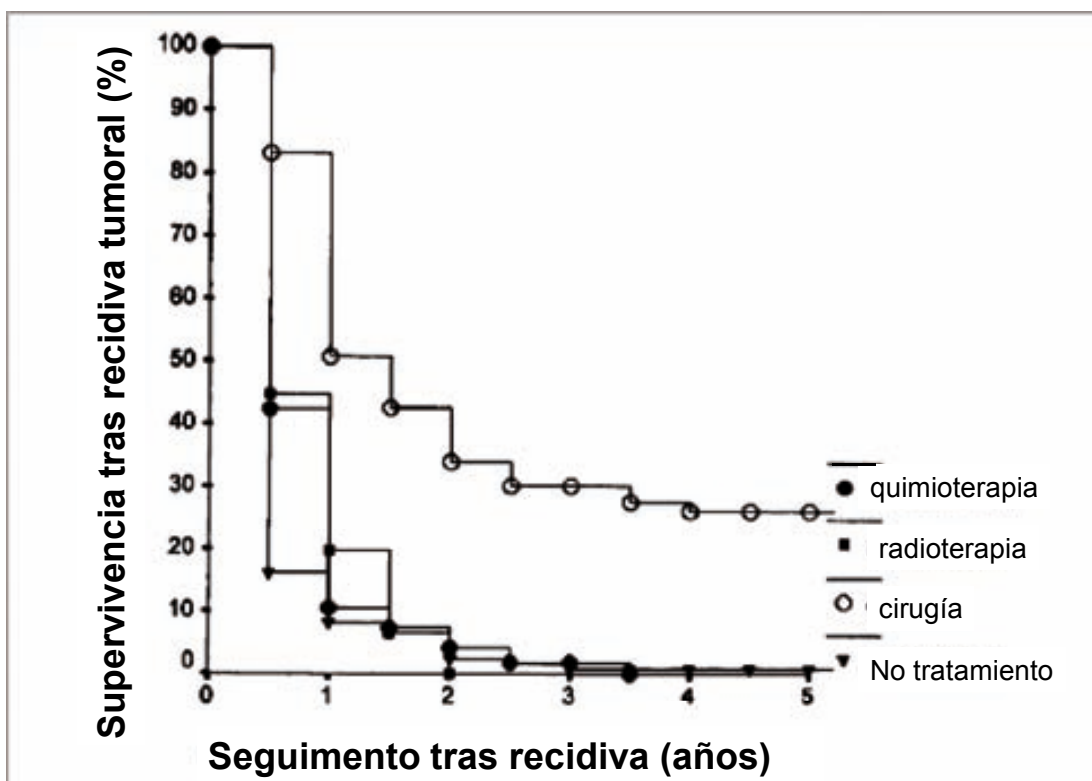


Figura 35⁵³: Supervivencia de los pacientes con tumor primario tratado con cirugía y posterior recidiva tumoral en función de las diferentes terapias de rescate

Tal y como puede apreciarse, el único tratamiento de rescate que consiguió el control de la enfermedad en una proporción significativa de ocasiones fue el quirúrgico.

Ritoe y cols⁵⁴ llevaron a cabo un estudio similar, incluyendo un total de 80 pacientes con recidiva de la enfermedad tras una laringectomía local realizada como tratamiento inicial del tumor en 38 pacientes, o como tratamiento de rescate, preferentemente en pacientes tratados con radioterapia, en los 42 pacientes restantes. El fracaso de la enfermedad se produjo a nivel local en 22 ocasiones: una recidiva en el estoma en 10 casos, a nivel faríngeo en 9, y en parte blandas de la región cervical en 3. De los datos proporcionados por los autores no puede deducirse el porcentaje de pacientes que fueron candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical. Sin embargo, los autores⁵⁴

proporcionaron información del pronóstico final de la cohorte de pacientes recidivados, mostrando unas posibilidades de supervivencia marginales, tal como aparece en la siguiente curva de supervivencia:

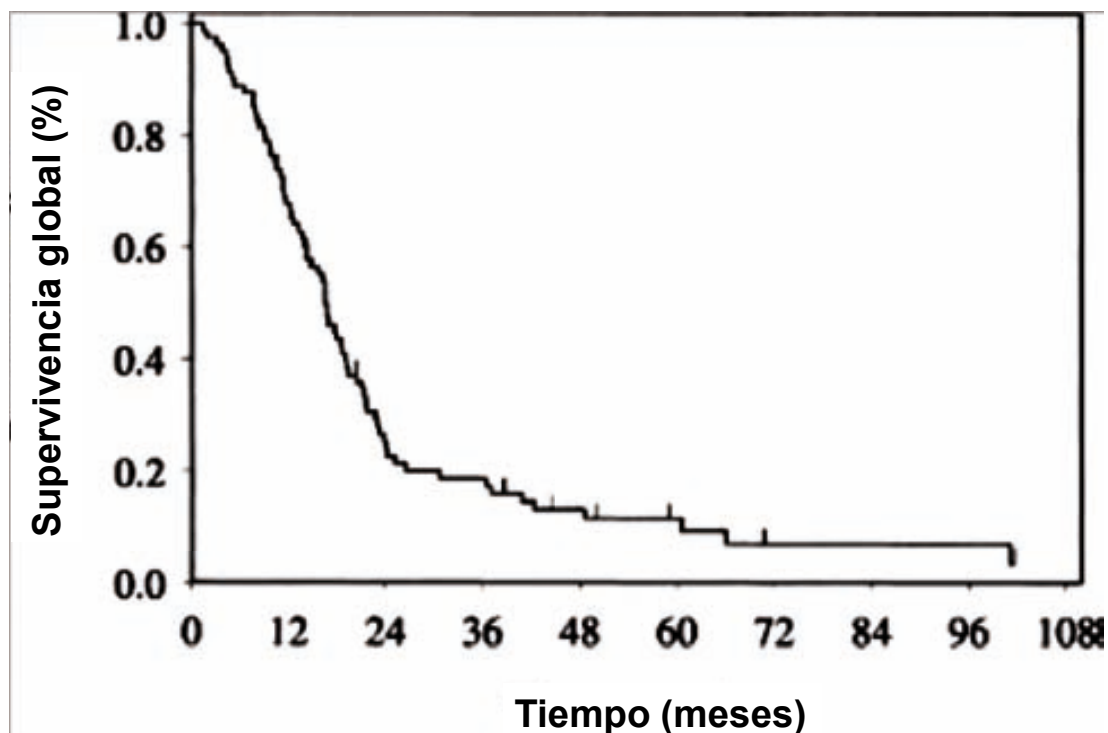


Figura 36⁵⁴: Supervivencia global en el tiempo (%) del total de pacientes recidivados tratados con cirugía previa, independientemente del tratamiento de rescate realizado.

Eckardt y cols ⁵⁵ evaluaron los resultados correspondientes a una serie de 1,000 pacientes con carcinomas localizados a nivel de cavidad oral y tratados de forma mayoritaria con cirugía. Se produjo una recidiva local del tumor en un 19.8% de las ocasiones. La supervivencia global a los 5 años correspondiente al conjunto de pacientes tras la recidiva local fue del 14.4%, como puede apreciarse en la siguiente figura:

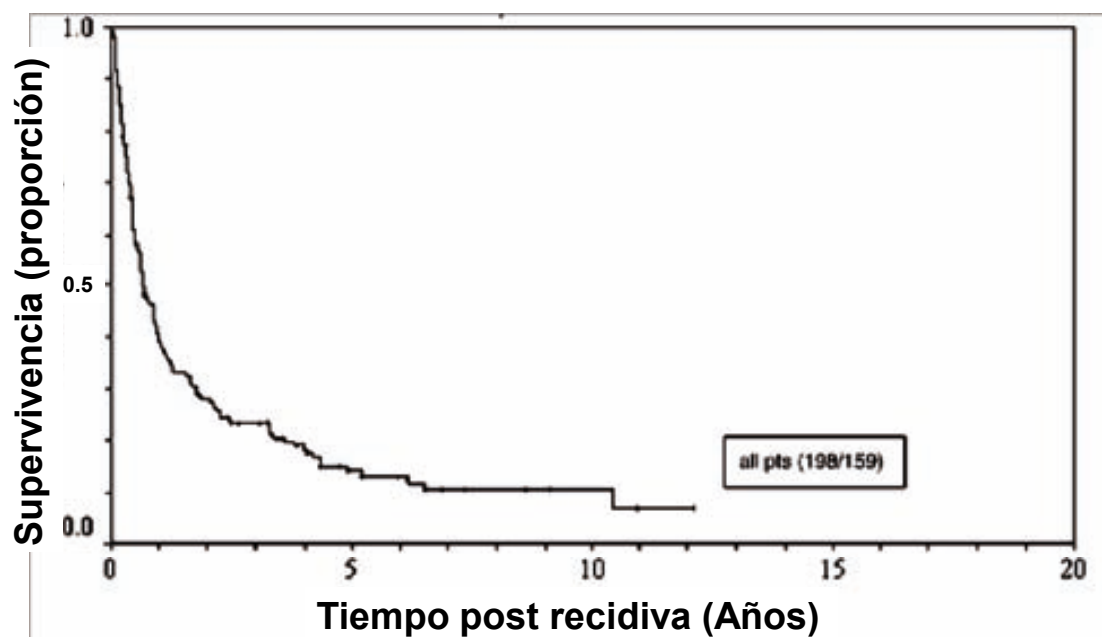


Figura 37⁵⁵: Supervivencia global de los pacientes tras recidiva local a los 5 años

El tratamiento de la recidiva consistió en una exéresis local del tumor en los casos más favorables (n=65), cirugía y radioterapia y/o quimioterapia postoperatoria (n=52), radioterapia y/o quimioterapia (n=42) o tratamiento de soporte (n=42). Existieron diferencias significativas en la supervivencia en función del tipo de tratamiento realizado. Para los pacientes tratados exclusivamente con cirugía, la supervivencia a los 5 años fue del 31%, en tanto que para los que recibieron cirugía y tratamiento adyuvante disminuyó al 15.4%. Ninguno de los pacientes que no recibió tratamiento quirúrgico pudo ser rescatado. La siguiente figura, muestra las curvas de supervivencia global en función del tipo de tratamiento de rescate realizado.

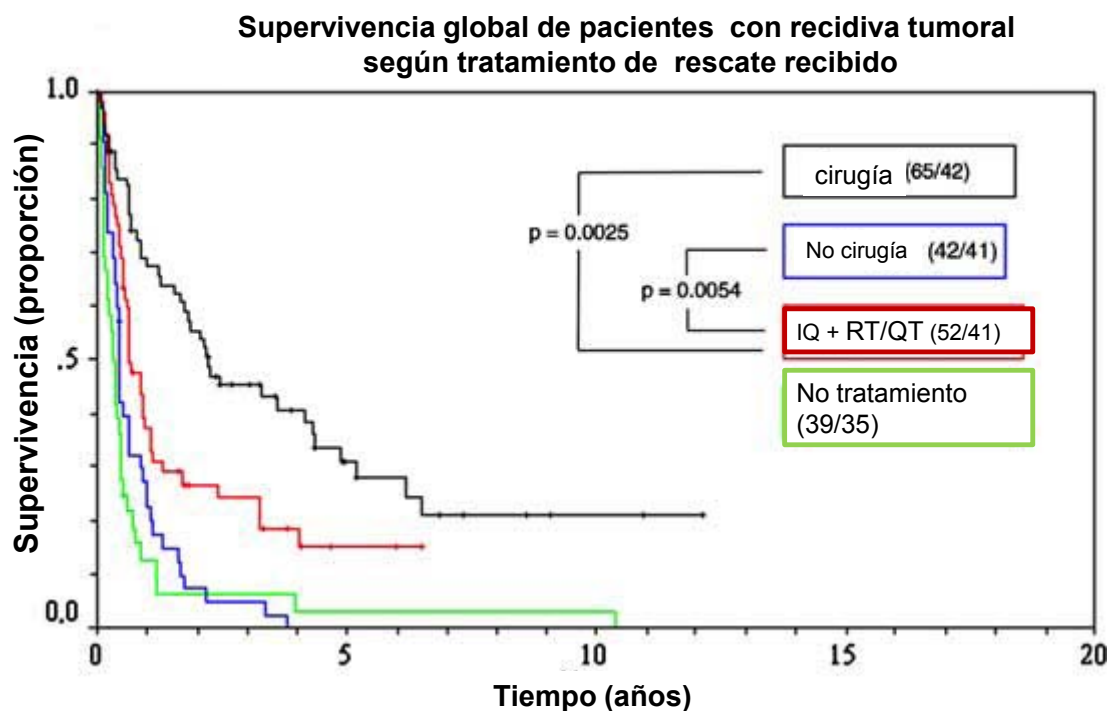


Figura 38⁵⁵: La supervivencia global tras el diagnóstico de recurrencia cáncer influenciado por modalidad de tratamiento utilizando el método de Kaplan y Meier.

Agrawal y cols⁵⁶ evaluaron los resultados correspondientes a un grupo de 105 pacientes con CECC con una recidiva local o regional del tumor tratados mayoritariamente con cirugía (96%). Se llevó a cabo un tratamiento de rescate en un 59% de las ocasiones (n=62), que consistió en un tratamiento quirúrgico (n=42), cirugía y radioterapia postoperatoria (n=17), o radioterapia exclusiva (n=3). Para los pacientes que fueron candidatos a un tratamiento de rescate, existieron diferencias significativas en la supervivencia en función de la extensión inicial del tumor. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con tumores con estadios I-II fue del 58%, frente al 14% correspondiente a los pacientes con tumores con estadios III-IV (P=0.0001), como puede apreciarse en la siguiente figura:

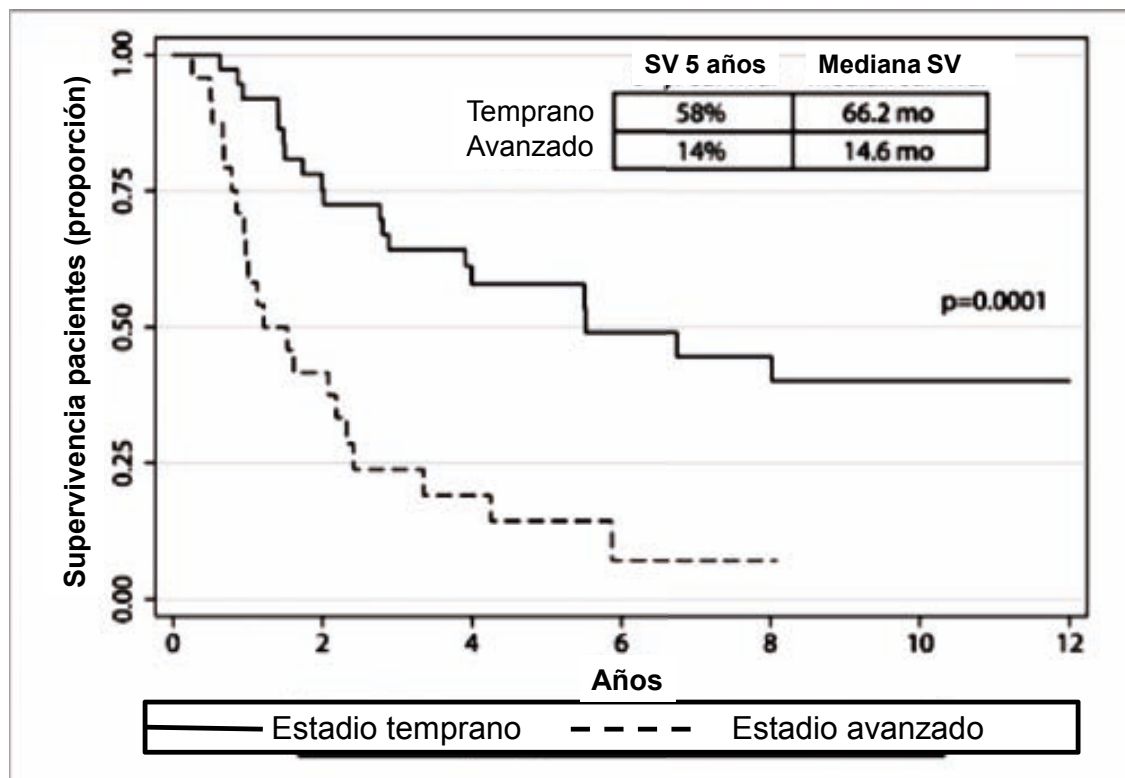


Figura 39⁵⁶: Supervivencia global tras cirugía de rescate, en función del estadio del tumor primario (temprano vs avanzado). $p=0.0001$.

Igualmente, aparecieron diferencias significativas en función de la localización de la recidiva.

Los pacientes con una recidiva local de la enfermedad contaron con una supervivencia significativamente superior a la correspondiente a los pacientes con una recidiva ganglionar (supervivencia a los 5 años del 58% versus 12% respectivamente, $P=0.0001$), como puede apreciarse en la siguiente figura :

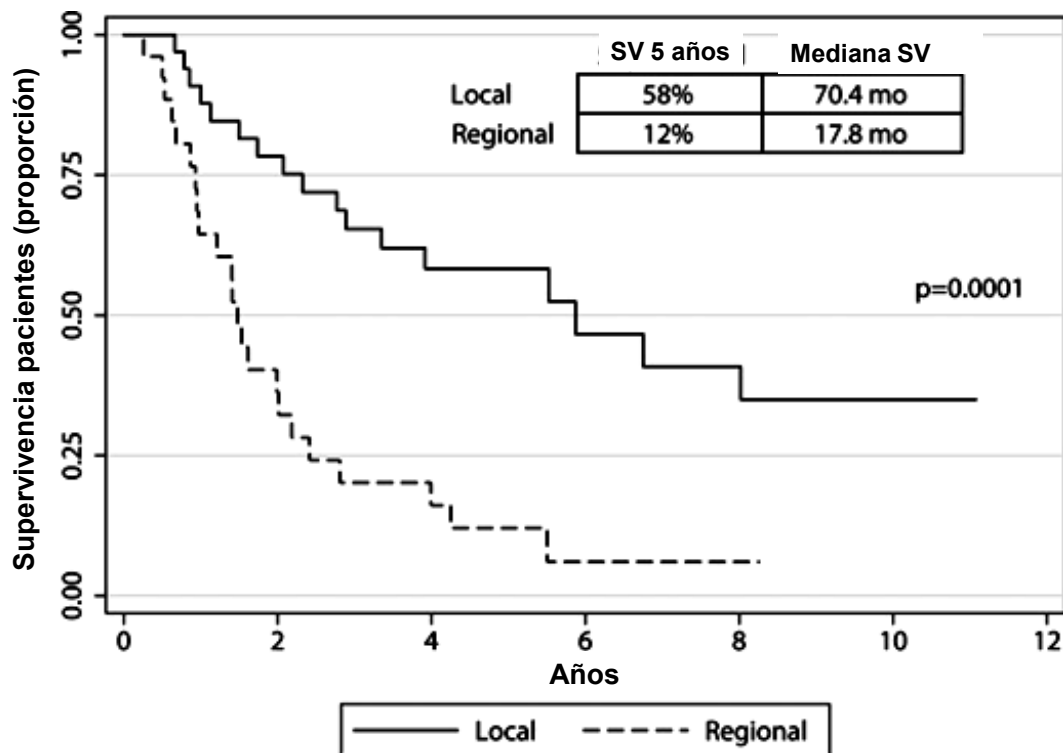


Figura 40⁵⁶: Supervivencia global tras tratamiento de rescate, en función de la localización de la recidiva (local vs loco regional).

De acuerdo con los resultados de un análisis multivariante, tanto el estadio inicial del tumor como la localización de la recidiva aparecieron como variables que se relacionaron de forma independiente con la supervivencia de los pacientes sometidos a un tratamiento de rescate.

Variable	Hazard Ratio	P	IC 95%
Recidiva regional/local aislada	3.09	0.001	1.60-5.98
Estadio primario avanzado / temprano	3.41	<0.001	1.75-6.67

Tabla 5⁵⁶: Tabla que muestra los resultados mediante modelo de regresión multivariable de Cox, del estudio realizado por Agrawal y cols.

1.3.4.-Tratamiento de rescate ganglionar

Las perspectivas de rescate de las recidivas ganglionares aisladas dependen en gran medida del tratamiento inicial realizado sobre las áreas ganglionares, de la extensión del tumor, y el estado general del paciente⁵⁷. En general pueden plantearse tres escenarios diferentes. En el primero, en el que las áreas ganglionares no han recibido tratamiento, la situación es la más favorable, ya que hipotéticamente es posible un diagnóstico precoz de la enfermedad y el uso tanto de cirugía como de radioterapia en el tratamiento de rescate. En el caso en que el cuello haya recibido tratamiento con radioterapia electiva (N0) o terapéutica (N+), a priori es factible la realización de un tratamiento de rescate quirúrgico, pero dada la dificultad de conseguir un diagnóstico precoz de la recidiva en un cuello irradiado, el diagnóstico suele hacerse en fases avanzadas y de difícil abordaje quirúrgico. Finalmente, el peor escenario aparece cuando la recidiva cervical se produce en un paciente que ha recibido tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares. Esta es la situación de peor pronóstico, ya que la recidiva suele infiltrar los planos musculares y el eje vascular, haciendo muy difícil cualquier tipo de tratamiento de rescate. La única situación con un pronóstico relativamente favorable sería la aparición de la recidiva en áreas ganglionares no tratadas previamente en pacientes sometidos a vaciamientos selectivos.

Una proporción importante de los pacientes con recidiva ganglionar, entre un 26%⁵⁸ y un 88%⁵⁹ según las series, no fueron considerados candidatos a tratamiento de rescate quirúrgico con intención radical.

El año 2002 *Kowalski*⁶⁰ llevó a cabo una revisión de los resultados obtenidos en 82 pacientes con carcinomas de cavidad oral con una recidiva regional aislada. Un 37.8% de los pacientes no fueron considerados candidatos a tratamiento de rescate, y 15 (18.3%) siguieron un tratamiento con radioterapia. Se realizó un tratamiento de rescate quirúrgico en 36 pacientes, complementado con radioterapia post-operatoria en 22 ocasiones. Los autores encontraron una relación significativa entre la supervivencia y los tratamientos previos, de manera que la supervivencia para los pacientes que no habían recibido un tratamiento quirúrgico previo a nivel ganglionar alcanzó el 25%, en tanto que no se consiguió el control de la enfermedad en ningún caso en los pacientes con

recidiva sobre una cirugía ganglionar previa ($P < 0.001$). La otra variable que se relacionó de forma significativa con el pronóstico fue el intervalo entre la finalización del tratamiento inicial y la recidiva regional. La supervivencia para los pacientes con un intervalo libre de enfermedad superior a los 6 meses fue del 22.5%, en tanto que fue nula para los pacientes con una recidiva en un periodo inferior a los 6 meses ($P < 0.001$).

Wong y cols⁵³ evaluaron los resultados obtenidos en un grupo de 148 pacientes con CECC que recibieron un tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor, y que sufrieron una recidiva del tumor aislada a nivel ganglionar.

La siguiente tabla muestra el porcentaje de pacientes que fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate radical con cirugía y la supervivencia final ajustada conseguida con la cirugía de rescate en función de la unilateralidad o bilateralidad de la recidiva, y de que el paciente hubiese sido tratado previamente con cirugía ganglionar:

Recidiva regional	N (pacientes)	% cirugía rescate	Supervivencia 5 años tras cirugía rescate
Ipsilateral, no vac.	61	34(56%)	32%
Contralateral, vac. ipsilateral	33	13(40%)	22%
Bilateral no vac.	3	1(33%)	9 meses tras cirugía rescate
Ipsilateral, vac previo	44	14(32%)	18 %
Bilateral vac. previo	7	0	-

Tabla 6⁵³ Porcentaje de pacientes considerados candidatos a rescate con cirugía y supervivencia ajustada tras cirugía de rescate en función de la uni o bilateralidad de la recidiva, y cirugía ganglionar previa (vac.)

*Ord y cols*¹¹ analizaron los resultados correspondientes a 30 casos de recidivas regionales aisladas en pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados con cirugía con/sin radioterapia sobre la localización primaria del tumor. De los casos de recidiva ganglionar, 19 aparecieron en cuellos no tratados previamente. Cinco de los pacientes no fueron considerados candidatos a tratamiento de rescate. Los 25 pacientes restantes recibieron como tratamiento un vaciamiento cervical radical, complementado con radioterapia postoperatoria en 18 ocasiones. El 50% de los pacientes con una recidiva regional pudieron ser rescatados. Los mejores resultados se consiguieron en aquellos pacientes con recidivas en cuellos previamente no tratados que recibieron un tratamiento con cirugía y radioterapia post-operatoria (n=19), que alcanzaron una cifra de control de la enfermedad del 68%.

*Jeong y cols*⁶¹ revisaron los resultados correspondientes a 25 pacientes con carcinomas de laringe con una recidiva regional (n=19) o loco-regional (n=6) rescatada con vaciamientos cervicales. Un total de 18 pacientes no habían recibido un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares durante la secuencia de tratamiento inicial. Se llevó a cabo un tratamiento con radioterapia complementaria en 5 casos. La supervivencia a los 5 años para este grupo de pacientes fue del 61.2%. El antecedente de cirugía previa a nivel ganglionar apareció como una variable con capacidad pronóstica.

En este sentido, *Jones y cols*⁶² analizaron los resultados correspondientes a los intentos de rescate quirúrgico en casos de recidiva ganglionar en pacientes tratados previamente con un vaciamiento cervical. Se realizaron un total de 69 re-vaciamientos cervicales, consiguiéndose una supervivencia a los 5 años del 31%, tal y como puede apreciarse en la siguiente figura :

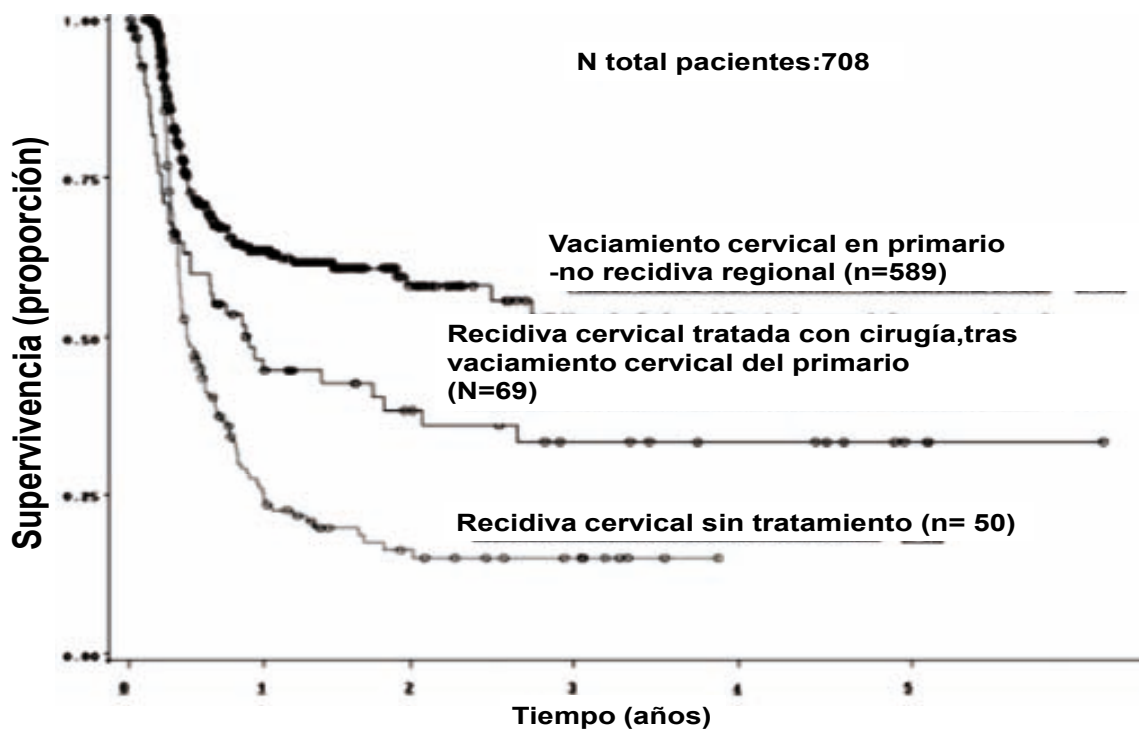


Figura 41⁶²: Supervivencia ajustada a la recidiva, en todos aquellos pacientes que recibieron en el primario un vaciamiento cervical sin recidiva regional posterior, versus aquellos que sufrieron recidiva a nivel regional, siendo o no tratados.

Lim y cols ⁶³ evaluaron los factores pronósticos para los tratamientos de rescate en pacientes con CECC con una recidiva regional aislada. Se identificaron 61 pacientes, que recibieron un tratamiento con cirugía de rescate con/sin radioterapia en 35 casos, quimio-radioterapia exclusiva en 14, y tratamiento de soporte en 12. Un 57.4% de las recidivas regionales aparecieron en cuellos tratados previamente con cirugía. Existieron diferencias en el control de la enfermedad de acuerdo con el tipo de tratamiento, tal y como muestra la siguiente figura:

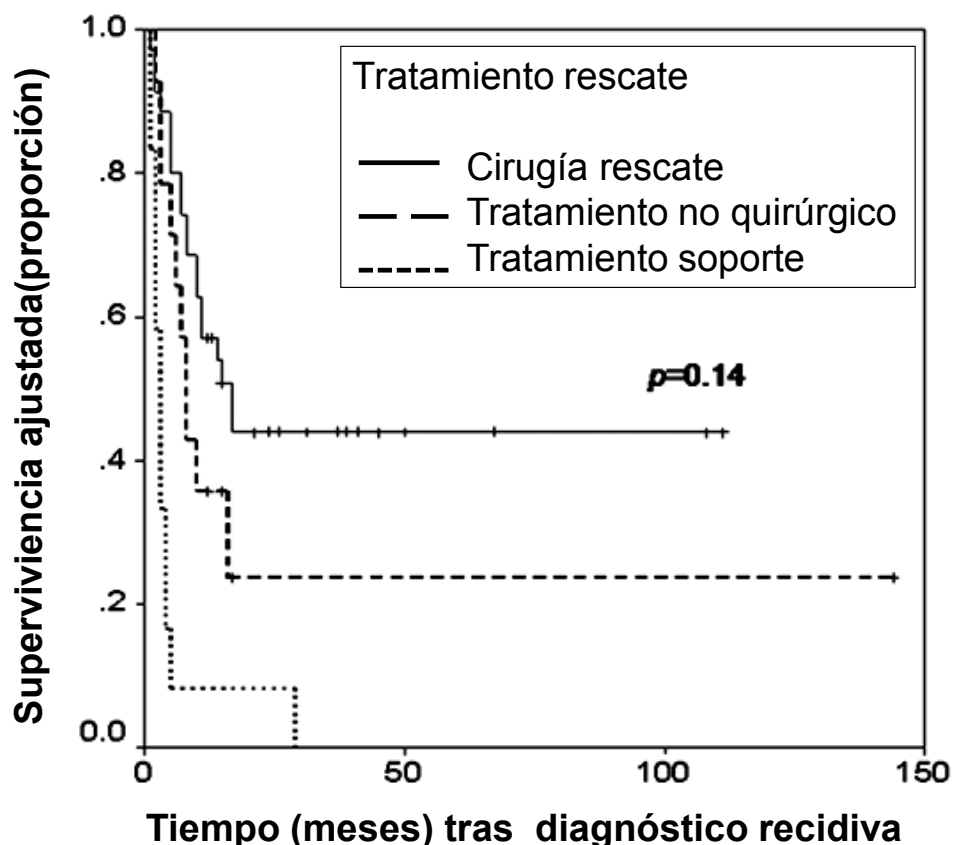


Figura 42⁶³: Supervivencia ajustada (proporción) tras el diagnóstico de la recidiva regional aislada, en función de los diversos tratamientos recibidos en la recidiva; quirúrgico vs no quirúrgico vs tratamiento de soporte

El porcentaje de control regional de la enfermedad para los pacientes tratados con cirugía fue del 45.7% y para los tratados con quimio-radioterapia del 28.6%. En un estudio univariante, las variables que se relacionaron con un mejor pronóstico de la enfermedad ($P < 0.05$) fueron el que el paciente siguiese un tratamiento inicial sólo con cirugía, un estadio patológico inicial pN0, un intervalo libre de enfermedad superior a un año, la recidiva en un lado del cuello previamente no intervenido, y un estadio rN1 de la recidiva.

En otro trabajo analizando el pronóstico en 47 pacientes con CECC con una recidiva regional aislada, *Deschamps y cols*⁶⁴ encontraron un porcentaje de supervivencia a los 5 años tan sólo del 5%. La única variable que se relacionó de forma significativa con la supervivencia fue la realización de un tratamiento quirúrgico de rescate. La mediana de supervivencia de los pacientes que

recibieron un tratamiento quirúrgico de rescate (n=29) fue de 17.5 meses, frente a los 8.5 meses de los pacientes no tratados con cirugía (n=18) (P=0.007)

1.3.4.1.- Manejo de las áreas ganglionares en pacientes N0 sometidos a una cirugía de rescate a nivel local tras un tratamiento inicial con radioterapia.

Un aspecto a considerar en la práctica de la cirugía de rescate en caso de recidiva local del tumor es el manejo de las áreas ganglionares. En caso de sospecha clínica o por imagen de la existencia de una recidiva a nivel regional, no existen dudas en relación a la conveniencia de llevar a cabo de forma simultánea a la resección local del tumor el tratamiento quirúrgico que se considere más apropiado en función de las características de la recidiva ganglionar.

La discusión aparece en relación al manejo ganglionar en el caso de que tanto la exploración clínica como las técnicas de imagen no muestren evidencia de afectación regional (cN0). Ante esta situación existen como alternativas el llevar a cabo un tratamiento quirúrgico electivo de las áreas ganglionares en todas las ocasiones, efectuar vaciamiento sólo en el caso que las áreas ganglionares no hubiesen sido tratadas con radioterapia, o bien mantener el paciente en observación.

Existen evidencias que señalan que tras el tratamiento con radioterapia se producen cambios en el sistema linfático, incluyendo la disminución del calibre de los vasos linfáticos y en el tamaño de los ganglios⁶⁵, que aparecen fibrosados y hialinizados⁶⁶. Estos cambios podrían actuar como barrera para la diseminación ganglionar en caso de recidiva local del tumor primario.

Entre los autores que han evaluado la conveniencia de llevar a cabo vaciamientos de forma electiva a nivel regional en recidivas locales en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello los resultados son contradictorios.

Por un lado, en función de la existencia de una proporción suficientemente elevada de pacientes con metástasis ganglionares ocultas en los vaciamientos electivos, un grupo de autores se decanta por la postura intervencionista de llevar a cabo de forma sistemática vaciamientos profilácticos siguiendo los criterios que se utilizarían en el tratamiento quirúrgico de un tumor primario.

*Wax y cols*⁶⁷ analizaron un total de 34 pacientes tratados con una laringectomía total de rescate tras el fracaso de un tratamiento con radioterapia, incluyendo 20 pacientes con tumores glóticos y 14 con tumores supraglóticos. En el momento del diagnóstico de la recidiva 22 de los pacientes (64.7%) contaban con tumores en estadios avanzados. Todos los pacientes eran N0 en el momento del diagnóstico inicial y N0 en el momento del diagnóstico de la recidiva. Seis pacientes (17.6%) mostraron la presencia de metástasis ganglionares ocultas en los vaciamientos electivos realizados con la laringectomía. El porcentaje de pacientes rpN+ fue del 10% para los pacientes con tumores de localización glótica, y del 28.6% para los de localización supraglótica. En base a los resultados obtenidos, los autores recomiendan la realización de un vaciamiento cervical electivo unilateral en los pacientes con recidiva post-radioterapia con tumores glóticos avanzados T3-T4, y de forma bilateral para la totalidad de los pacientes con tumores supra glóticos.

*Yao y cols*⁶⁸ evaluaron también pacientes con carcinomas de la laringe N0 tratados con cirugía de rescate después del fracaso a nivel local después de un tratamiento con radioterapia. En el estudio se realizaron vaciamientos de forma electiva en 41 pacientes, en tanto que los 22 restantes se mantuvieron en observación. Se incluyeron un total de 41 pacientes con tumores localizados en la glotis (10 observación, 31 vaciamiento), y 22 con tumores supra glóticos (12 observación, 10 vaciamiento). Existió una tendencia a mantener en observación a aquellos pacientes con tumores menos avanzados. De los pacientes con tumores glóticos tratados con vaciamiento, el porcentaje de metástasis ganglionares ocultas fue del 10% (3/31), y el de los supra glóticos del 20% (2/10). Las conclusiones ofrecidas por los autores fueron similares a las de *Wax y cols*⁶⁷, en el sentido de indicar la cirugía ganglionar electiva en los pacientes N0 con tumores glóticos avanzados rT3-T4 y en la totalidad de los supra glóticos.

Por su parte, *Solares y cols*⁶⁹ estudiaron una cohorte de 69 pacientes N0 con carcinomas con diferentes localizaciones en cabeza y cuello recidivados a nivel local tras un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia y que recibieron un tratamiento quirúrgico de rescate incluyendo vaciamentos cervicales electivos. Aparecieron adenopatías metastásicas en un 25% de los pacientes (17/69), en tres ocasiones con la presencia de ruptura capsular. El porcentaje de pacientes rpN+ fue 55% para los pacientes con tumores de localización supra glótica, 43% para los de hipofaringe, 20% para los de cavidad oral y oro faringe, y del 12% para los pacientes con tumores de localización glótica. En caso de conseguirse el control local del tumor con la cirugía de rescate, ningún paciente sufrió la aparición de una recidiva regional aislada. El riesgo de una nueva recidiva local del tumor para los pacientes pN0 fue del 13.5%, para los pacientes con uno o dos ganglios positivos en el vaciamiento fue del 20%, y para los pacientes con tres o más ganglios positivos ascendió al 42.9%.

La presencia de más de tres ganglios positivos en la pieza del vaciamiento apareció como un factor pronóstico significativo en relación al fracaso en el control de la enfermedad y la supervivencia, tal como muestra la siguiente figura :

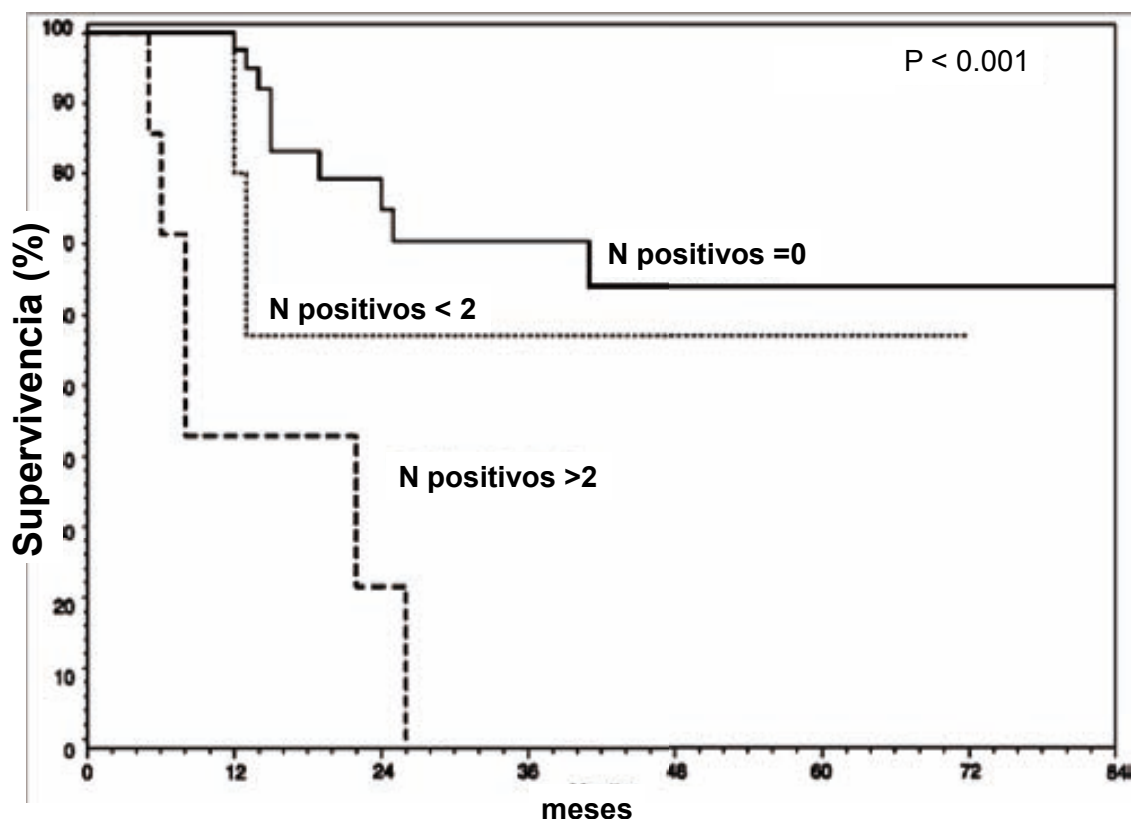


Figura 43⁶⁹: Supervivencia (meses) del tratamiento de rescate en aquellos pacientes sometidos a estudio y mediante tratamiento quirúrgico cervical asociado, en función del número de ganglios positivos en la pieza de resección quirúrgica . La presencia de 3 o más ganglios apareció como factor de mal pronóstico ($P < 0.001$)

La conclusión alcanzada por los autores fue que el tratamiento previo con radioterapia no alteraba el patrón de diseminación linfática, y que la práctica de vaciamientos electivos está en consecuencia indicada en los pacientes N0 sometidos a cirugía de rescate en las mismas situaciones en las que estaría indicada si la cirugía se plantease como tratamiento primario del tumor.

En un estudio realizado en cirugías de rescate por una recidiva local de la enfermedad en pacientes con carcinomas de oro faringe tratados con radioterapia, *Righini y cols*⁷⁰ encontraron una incidencia de metástasis ganglionares ocultas en los vaciamientos electivos realizados en pacientes clínica y radiológicamente N0 del 28% (21/74).

*Deganello y cols*²⁶ evaluaron los resultados obtenidos en un grupo de 26 pacientes sin evidencia de afectación regional (N0) en el momento del diagnóstico de una recidiva local de carcinomas iniciales de la laringe tratados con radioterapia, y que recibieron un tratamiento de rescate con una laringectomía supracricoidea. Un total de 11 pacientes recibieron un tratamiento quirúrgico electivo a nivel cervical, apareciendo metástasis ganglionares ocultas en 3 ocasiones (27.3%). En 15 ocasiones, se optó por mantener a los pacientes en observación, apareciendo una recidiva ganglionar aislada de la enfermedad en 2 casos (13.3%). La frecuencia conjunta de afectación ganglionar en este grupo de pacientes fue del 19.2% (5/26). Los autores concluyeron que los tumores glóticos con una recidiva clasificada como rT2 o superior se beneficiarían de la realización electiva de vaciamientos cervicales.

Finalmente, en un estudio realizado recientemente, *Amit y cols*⁷¹ examinaron la conveniencia de realizar vaciamientos electivos durante las laringectomías de rescate en pacientes sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad a nivel cervical en el momento de la recidiva local del tumor. Los autores analizaron 42 pacientes divididos en dos grupos: grupo I, pacientes que recibieron tratamiento sólo sobre el compartimento cervical central (n=14), y grupo II, aquellos en los que además se irradiaron las áreas ganglionares (n=28). Los pacientes incluidos en el grupo I contaron con una menor extensión local del tumor y predominio de los tumores de localización glótica. Ocho de los pacientes incluidos en el grupo II contaron con la presencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico inicial del tumor que involucraron tras el tratamiento inicial con radioterapia o quimio-radioterapia. Se realizaron un total de 42 vaciamientos ipsilaterales y 9 contra laterales. El porcentaje global de metástasis ganglionares ocultas fue del 19% (8/42). No existieron diferencias significativas en el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas en función del grupo de tratamiento (P=0.69). La incidencia de pacientes pN+ en el grupo I fue del 12% (2/14), y en el grupo II del 22% (6/28). El porcentaje de metástasis ganglionares ocultas para los pacientes con tumores glóticos y supra glóticos fue del 15% y 25%, respectivamente, no apareciendo diferencias significativas en función de la

localización primaria del tumor ($P=0.45$). Cabe destacar que no aparecieron metástasis ocultas en ninguno de los vaciamentos contra laterales, y que la incidencia de aparición de metástasis ocultas en pacientes considerados inicialmente como N+ y que aparentemente habían conseguido un control regional de la enfermedad con el tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia fue del 50% (4/8). De acuerdo con los autores, parece apropiada la realización electiva y sistemática de vaciamentos cervicales en los pacientes sometidos a una laringectomía total de rescate.

Otros autores^{66, 72, 73} defienden mantener una política de observación para los pacientes N0 durante la cirugía de rescate con los argumentos de que el porcentaje de metástasis ganglionares ocultas en los pacientes que han recibido previamente un tratamiento con radioterapia sobre las áreas ganglionares es muy reducido, y que la adición de vaciamentos no conlleva una mejoría en la supervivencia en tanto que añade morbilidad a los procedimientos. La justificación en la disminución del riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas estaría en la existencia de cambios crónicos en el tejido linfático como consecuencia de un tratamiento con radioterapia, con una disminución en el tamaño ganglionar y el calibre de los vasos linfáticos^{72, 73} y por una fibrosis y hialinización de los ganglios linfáticos⁶⁶.

*Temam y cols*⁷⁴ estudiaron los resultados obtenidos en los vaciamentos electivos realizados durante la cirugía de rescate por el fracaso local tras radioterapia o quimio-radioterapia en 30 pacientes N0 con carcinomas de diversas localizaciones (6 en cavidad oral, 17 oro faringe, 3 supra glotis y 4 hipofaringe), apareciendo metástasis ganglionares ocultas en sólo una ocasión (3%). Por su parte, *Farrag y cols*⁷⁵ evaluaron 47 pacientes con carcinomas de laringe N0 recidivados tras radioterapia y repescados con una laringectomía total o supracricoidea. Se realizó un vaciamento cervical electivo en 30 pacientes N0, con una frecuencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas del 3.3% (1/30). Se mantuvieron en observación 17 pacientes, sin que se produjese una recidiva ganglionar en ninguno de los casos.

La conclusión obtenida por *Bohannon y cols*⁷⁶ fue que la inclusión de los vaciamentos cervicales electivos en la cirugía de rescate post-radioterapia en pacientes con carcinomas de laringe N0 no ofrecía una mejora en la

supervivencia. Los autores analizaron un total de 71 pacientes recidivados respecados con una laringectomía total (12 supra glóticos y 59 glóticos). En función del equipo quirúrgico, los pacientes fueron tratados con vaciamientos de forma electiva (n=38), o se mantuvieron en observación (n=33). No existieron diferencias en relación a la extensión del tumor en relación al tipo de tratamiento seguido a nivel de las áreas ganglionares. Aparecieron metástasis ganglionares ocultas en el 7.9% de los pacientes tratados con cirugía ganglionar (3/38), en tanto que el porcentaje de recidivas ganglionares en el grupo de pacientes mantenidos en observación alcanzó el 15.1% (5/33). Todos los pacientes que contaron con la presencia de metástasis ganglionares ocultas en los vaciamientos fallecieron como consecuencia de la evolución de la enfermedad. En el momento de analizar la supervivencia en función del manejo de las áreas ganglionares, no aparecieron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes tal como muestra la siguiente figura:

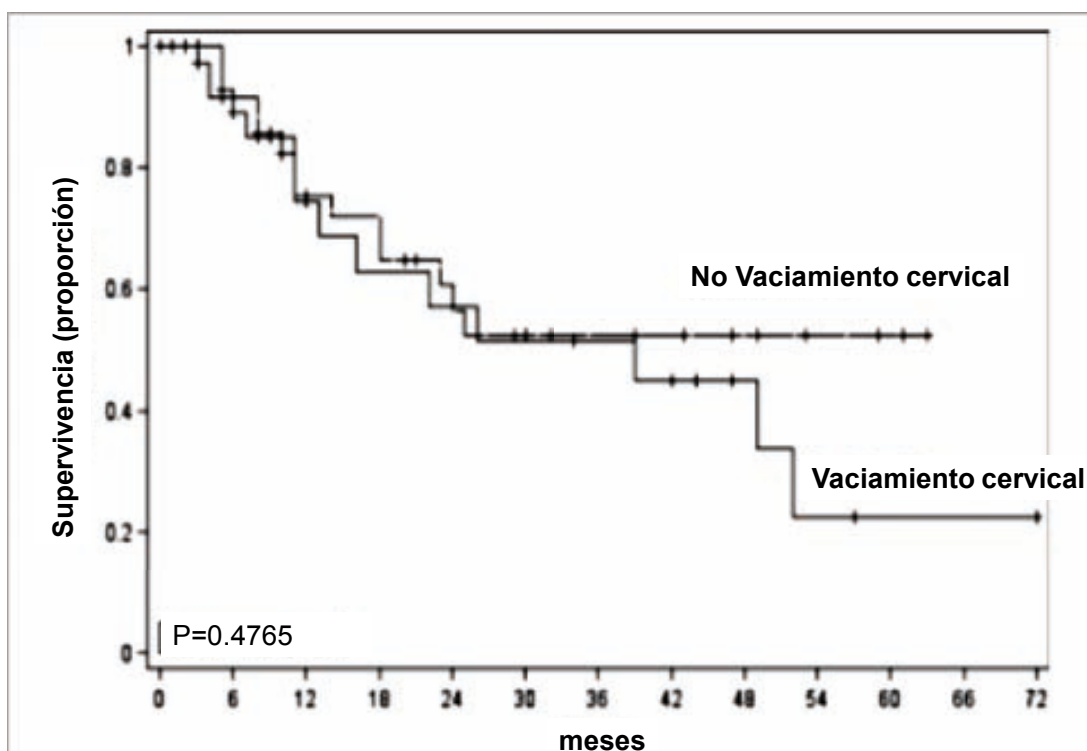


Figura 44⁷⁶: Supervivencia en el tiempo del grupo de pacientes estudio, en función de si recibieron o no tratamiento regional mediante vaciamiento cervical

Por otra parte, los pacientes tratados con vaciamentos cervicales contaron con un porcentaje de complicaciones postoperatorias (42.2%) significativamente superior al correspondiente a los pacientes sin vaciamentos (21.3%) ($P=0.04$). Los pacientes que recibieron vaciamentos cervicales tuvieron un porcentaje de fístulas superior (32%) al de los pacientes sin vaciamiento (18%).

*Dagan y cols*⁷⁷ llegaron a una conclusiones similares a partir de un estudio realizado en pacientes con CECC de diversas localizaciones. Los autores analizaron un total de 57 pacientes con tumores localizados en la oro faringe ($n=21$), hipofaringe ($n=2$) glotis ($n=19$) o supra glotis ($n=15$), con una recidiva local aislada después de un tratamiento con radioterapia. Un total de 40 pacientes recibieron un vaciamiento electivo simultáneo con la exéresis de la recidiva local del tumor, y 17 fueron considerados candidatos a observación. Los pacientes sometidos a vaciamiento contaron con una extensión local de la recidiva local más avanzada rT3-4 (52% en los pacientes con vaciamiento versus 24% en observación), y un mayor porcentaje de pacientes con límites positivos o cercanos (28% en los pacientes con vaciamiento versus 0% en observación). El porcentaje de pacientes sometidos a cirugía ganglionar con metástasis ganglionares ocultas fue del 10% (4/40: 2 supra glotis, 1 glotis y 1 oro faringe). De los pacientes mantenidos en observación, uno (5.8%) sufrió la aparición de una recidiva ganglionar de forma sincrónica a una nueva recidiva local del tumor. No aparecieron diferencias significativas en el control regional en función del tipo de tratamiento llevado a cabo sobre las áreas ganglionares. La supervivencia ajustada de los pacientes tratados con un vaciamiento electivo fue inferior a la correspondiente a los pacientes mantenidos en observación, tal como aparece en la siguiente figura, si bien debe tenerse en cuenta que los pacientes tratados con cirugía ganglionar contaban con tumores más extensos., como puede observarse en la siguiente figura:

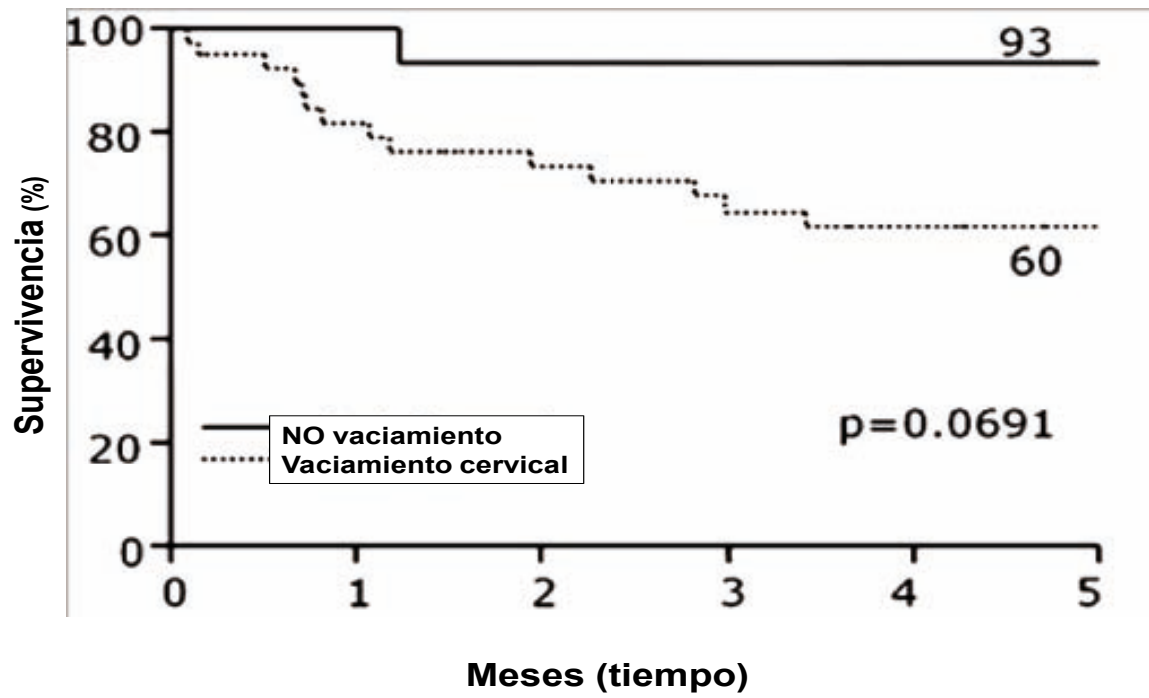


Figura 45⁷⁷: Supervivencia en % de los pacientes en función de si recibieron o no tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares

1.4.-Complicaciones asociadas a la cirugía de rescate

En las década de los 80 y 90 se publicaron una gran cantidad de trabajos que analizaban la incidencia de aparición de complicaciones quirúrgicas en pacientes con CECC en función del uso previo de radioterapia, con unos resultados contradictorios. Mientras algunos autores no encontraron una relación significativa entre el antecedente de irradiación y la morbilidad⁷⁸⁻⁸⁰ para otros la radioterapia comportaba un incremento en la aparición de complicaciones⁸¹.

Dada la incorporación durante las últimas décadas de nuevos procedimientos quirúrgicos y de reconstrucción, y los cambios en los protocolos de tratamiento en pacientes con tumores avanzados, con la generalización de los tratamientos con quimio-radioterapia y las técnicas de radioterapia acelerada, con la finalidad de obtener una visión actualizada, se llevó a cabo una revisión de los trabajos publicados en la literatura que abordan aspectos relacionados con la aparición de complicaciones en las cirugías de rescate a partir del año 2000.

Además de la referencia a la aparición de complicaciones asociadas a los tratamientos quirúrgicos de rescate tras una recidiva loco-regional en pacientes con CECC en los estudios que analizan los resultados oncológicos, existen trabajos que analizan de forma específica las complicaciones y morbilidad asociadas a este tipo de cirugía.

*Lavertu y cols*⁸² compararon las complicaciones post-operatorias en cirugías de rescate entre pacientes con CECC de diversas localizaciones que habían recibido previamente un tratamiento con radioterapia (n=30) y pacientes tratados con quimio-radioterapia (n=24). La cifra de complicaciones para ambos grupos de pacientes fue similar, de un 46%, sin que aparecieran igualmente diferencias en función del tipo de complicaciones menores o mayores en función del tipo de tratamiento.

*Agra y cols*⁸¹ analizaron las complicaciones asociadas a las cirugías de rescate en 124 pacientes con CECC tratados inicialmente con cirugía (n=20), cirugía y radioterapia (n=21), radioterapia exclusiva (n=68), o quimio-radioterapia (n=14). La frecuencia global de complicaciones post-quirúrgicas fue del 53.2%, menores en 53 pacientes (42.7%) y mayores en 23 (18.5%). Las

complicaciones más habituales fueron la infección de la herida (25.0%), la fístula salivar (22.6%), la dehiscencia de la herida (11.3%) y la necrosis de los colgajos (9.7%). Cuatro pacientes (3.2%) fallecieron en el periodo post-operatorio. Existieron diferencias significativas en los periodos de ingreso en función de la morbilidad post-operatoria. El periodo medio de ingreso para los pacientes sin ninguna complicación fue de 7.4 días, para los pacientes con complicaciones menores de 12.3 días, y para los pacientes con complicaciones mayores de 18.7 días ($P=0.04$). Los resultados de un estudio multivariante mostraron que un estadio avanzado de la recidiva fue la variable que se mostró asociada de forma más intensa con la aparición de complicaciones. En relación con los pacientes con recidivas con estadios I-II, los pacientes con estadios III-IV contaron con un riesgo 3.0 veces superior de sufrir la aparición de complicaciones post-quirúrgicas (IC 95%: 1.1-8.0).

En un estudio en que se evaluaron las complicaciones asociadas a cirugías de repesca a nivel loco-regional en una cohorte de 17 pacientes con CECC tratados con un protocolo de radioterapia acelerada con boost concomitante, *Taussky y cols*⁶ describieron una incidencia de aparición de complicaciones postoperatorias del 76.5%, las más frecuentes relacionadas con problemas de cicatrización de la herida quirúrgica o aparición de fístulas.

En otro estudio en que se analizaron las complicaciones sufridas por 16 pacientes con carcinomas de oro faringe tratados con una cirugía de rescate tras el fracaso de un tratamiento con radioterapia acelerada, en 8 ocasiones a nivel local y en los 8 restantes a nivel regional, la frecuencia de complicaciones post-operatorias mayores comunicada por *Temam y cols*⁸³ fue del 62.5%. EL periodo promedio de ingreso de los pacientes fue de 38 días (rango 14-102 días).

*Kim y cols*⁸⁴ evaluaron las complicaciones postquirúrgicas en un grupo de 106 pacientes con CECC sometidos a procedimientos quirúrgicos de rescate tras un tratamiento inicial con cirugía ($n=79$) y/o radioterapia ($n=84$), y que requirieron del uso de colgajos libres micro-anastomosados para la reconstrucción del defecto quirúrgico. No se comunicaron casos de fracaso en la reconstrucción con los colgajos libres. El porcentaje de pacientes que sufrió la aparición de complicaciones postoperatorias fue del 34%, siendo las más

frecuentes las dehiscencias a nivel de la herida quirúrgica (7.5%), y la aparición de fístulas salivares (3.8%).

En un estudio llevado a cabo en nuestro país, *Encinas Vicente y cols*⁸⁵ evaluaron las complicaciones aparecidas en 23 pacientes con CECC sometidos a un tratamiento quirúrgico de rescate después de un tratamiento con quimio-radioterapia. El porcentaje de complicaciones que requirió de una reparación quirúrgica fue del 30.7%, con un periodo medio de ingreso hospitalario de 58.2 días (rango 7-197 días). En un estudio de características similares, *Morgan y cols*⁸⁶ comunicaron un porcentaje de complicaciones postoperatorias del 23%.

1.4.1.- Complicaciones de la laringectomía total de rescate

La laringectomía total ha sido una de las cirugías más empleadas como técnica quirúrgica de rescate tras la recidiva local de un tumor tratado previamente con cirugía parcial o, en la mayoría de ocasiones, con radioterapia. Un elevado número de autores ha analizado la incidencia de aparición de complicaciones de esta técnica en el contexto de cirugía de rescate.

*Paydarfar y cols*⁸⁶ elaboraron un meta-análisis analizando los factores de riesgo asociados a la aparición de fístulas faringocutáneas en pacientes tratados con una laringectomía total. A partir de los datos obtenidos en un total de 26 estudios, los factores de riesgo asociados a la aparición de fístulas en pacientes laringectomizados fueron la existencia de niveles postoperatorios de hemoglobina inferiores a 12.5 g/l (RR 2.10, IC 95%: 1.24-3.55, P=0.006), la existencia previa de traqueotomía (RR 1.60, IC 95%: 1.05-2.44, P=0.03), el tratamiento previo con radioterapia (RR 2.28, IC 95%: 1.59-3.25, P<0.001), y la asociación de tratamiento previo con radioterapia y cirugía ganglionar (RR 2.96, IC 95%: 1.51-5.80, P=0.002).

Además, diferentes autores coincidieron en señalar que las fístulas faringocutáneas en los pacientes irradiados contaron con una tendencia a aparecer de forma más tardía⁶⁵, eran más severas y requirieron un periodo de

cicatrización más prolongado^{65, 87, 88}, y requirieron con una mayor frecuencia la necesidad de cirugía reparadora, incluyendo el uso de colgajos⁸⁹⁻⁹¹.

En un estudio realizado a partir de la información existente en la literatura en relación a los factores relacionados con la aparición de fístulas faringocutáneas en pacientes tratados con una laringectomía total de rescate tras el fracaso de un tratamiento con radioterapia, *Aarts y cols*⁹² encontraron que el factor más relacionado con su aparición fue la extensión tumoral. A partir del análisis de los datos contenidos en 15 estudios, el riesgo de aparición de fístulas en cirugías de rescate en pacientes con tumores inicialmente T1-T2 fue del 11% (IC 95%: 6-15%), y para los pacientes con tumores T3-T4 del 35% (IC 95%: 25-46%).

*Grau y cols*⁹³ publicaron los resultados de una serie muy extensa de pacientes tratados con laringectomía total tras radioterapia intervenidos en 5 centros daneses durante el periodo 1987-1997. El principal objetivo del estudio fue evaluar la incidencia de fístulas faringocutáneas de duración igual o superior a las dos semanas en este grupo de pacientes, así como los factores de riesgo de su aparición. El porcentaje de fístulas de más de dos semanas de duración en los 472 pacientes evaluados fue del 19%, con una duración media de las fístulas de 50 días. Los resultados de un estudio multivariante mostraron que la extensión local del tumor en el momento del diagnóstico y su localización fueron factores relacionados de forma significativa con el riesgo de aparición de fístula. El riesgo de fistulización para los pacientes con tumores T3-T4 y para los pacientes con tumores localizados fuera de la glotis fue el doble que el correspondiente a los pacientes con tumores T1-T2 o de localización glótica (RR2.08, IC 95%: 1.26-3.45). Igualmente, apareció como significativo el periodo de realización de la laringectomía. A lo largo del periodo de estudio se produjo una disminución en el número anual de laringectomías, en tanto que el porcentaje de pacientes laringectomizados contó con una tendencia significativa a incrementarse, pasando de un 12% en el periodo inicial del estudio al 30% en su fase final, tal como muestra la siguiente figura :

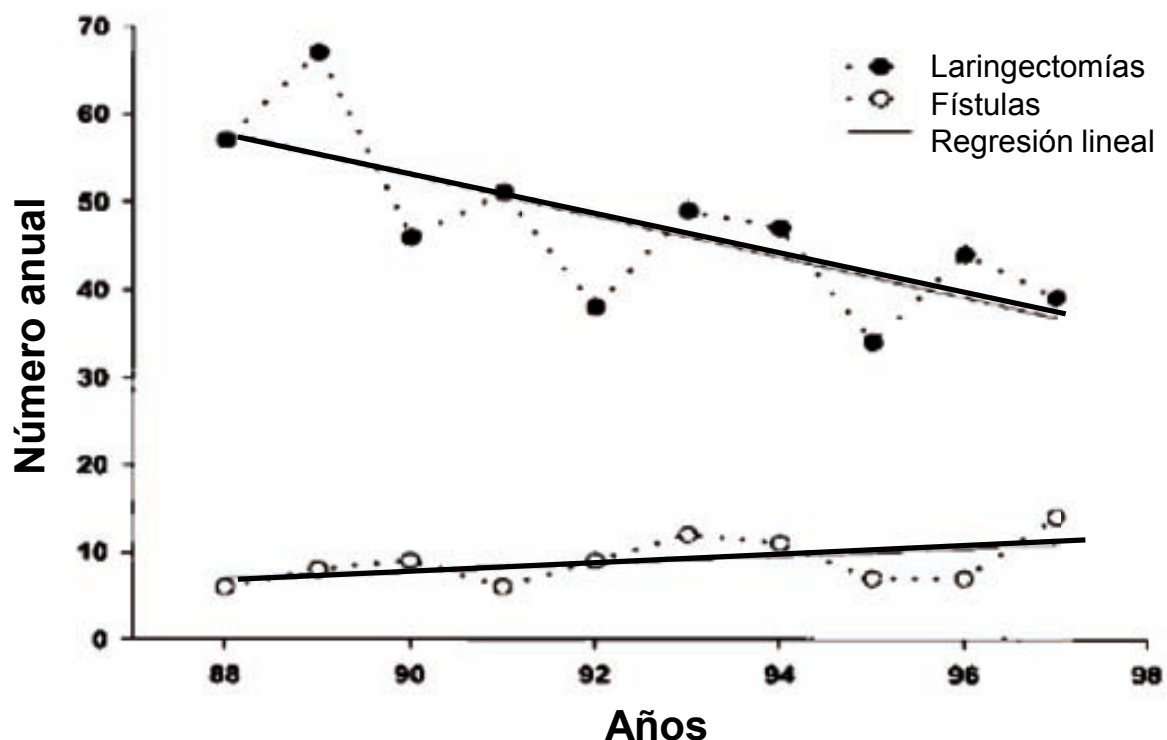


Figura 46⁹³: Recuento anual de laringectomías y fístulas en los 10 años de periodo de estudio. Se analizaron un total de 89 fístulas y 472 laringectomías totales. Las líneas rectas representan líneas de regresión lineal entre los datos incluidos (fístula y laringectomía respectivamente).

Ganly y cols²⁵ analizaron las complicaciones postoperatorias correspondientes a un total de 183 pacientes tratados con una laringectomía total, comparando 113 pacientes con una laringectomía total primaria con 70 en los que la laringectomía fue un procedimiento de rescate tras un tratamiento inicial con radioterapia (32 pacientes) o quimio-radioterapia (38 pacientes). De acuerdo con sus resultados, un 28% de los pacientes presentaron complicaciones postoperatorias a nivel local, de las que la fístula faringocutánea fue la más relevante, apareciendo en un 17% de los pacientes. Existió una tendencia hacia un incremento en el porcentaje de pacientes con complicaciones postoperatorias en función del tipo de laringectomía, primaria

versus de rescate, con una frecuencia de complicaciones postoperatorias del 36% versus 53% respectivamente ($P=0.08$). En el caso de las fístulas faringocutáneas, existieron diferencias significativas en función del tipo de laringectomía. El porcentaje de fístulas en los pacientes no irradiados fue del 12%, frente al 32% en los pacientes tratados previamente con radioterapia ($P=0.012$). En el caso de las laringectomías de rescate, aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de fístulas en función de que el paciente hubiese sido tratado con radioterapia (15.6%) o con quimio-radioterapia (31.6%) ($P=0.013$). De hecho, el tratamiento previo con quimio-radioterapia fue la única variable que apareció con capacidad pronóstica significativa en relación con la aparición de complicaciones a nivel local (RR 2.7, IC 95% 1.1-6.4, $P=0.025$), y de aparición de fístula faringocutánea (RR 2.4, IC 95% 1.1-5.1, $P=0.027$). El periodo medio de ingreso para los pacientes tratados con una laringectomía primaria fue de 19.7 días, para los pacientes tratados con laringectomía tras radioterapia de 20.0 días, y tras quimio-radioterapia de 22.7 días. No aparecieron diferencias significativas en los periodos medios de ingreso en función del tipo de laringectomía realizado.

*Galli y cols*⁹⁴ analizaron la aparición de fístulas faringocutáneas en un grupo de 268 pacientes consecutivos sometidos a una laringectomía total, de los cuales 78 (29.1%) habían recibido previamente un tratamiento con radioterapia. Aparecieron fístulas en un 16.0% de los pacientes (43/268). Un 65.1% de las fístulas (28/43) evolucionaron de forma satisfactoria con cuidados locales, con un cierre espontáneo tras un periodo promedio de 20 días (rango 5-28 días). En 15 casos, que aparecieron en todas las ocasiones en pacientes previamente irradiados, la fístula se prolongó más de 4 semanas y requirió de cierre quirúrgico, llevado a cabo en la totalidad de ocasiones con una sutura directa. El porcentaje de fístula en el grupo de paciente irradiados previamente fue del 23.0% (18/78), y el de los pacientes no irradiados del 13.1% (25/190).

De acuerdo con los autores, el uso previo de radioterapia, la localización supra glótica del tumor, la realización de vaciamentos radicales y la existencia de enfermedades sistémicas fueron variables que se relacionaron de forma significativa con la aparición de fístulas faringocutáneas.

*Weber y cols*²⁸ evaluaron las complicaciones correspondientes a las laringectomías totales realizadas en un grupo de pacientes incluidos en un ensayo clínico que comparaba la capacidad de preservación de tres estrategias terapéuticas, quimioterapia de inducción, quimio-radioterapia y radioterapia, en el tratamiento de pacientes con tumores localmente avanzados de la laringe candidatos a laringectomía total⁹⁵. El porcentaje de fístulas faringocutáneas fue del 25% (12/48), 30% (8/27) y 15% (8/54), y el porcentaje global de complicaciones del 58%, 59% y 52% para los pacientes incluidos en las ramas de quimioterapia de inducción, quimio-radioterapia y radioterapia, respectivamente. No aparecieron diferencias significativas en la frecuencia de aparición de complicaciones en función del tipo de tratamiento realizado ($P>0.05$).

En un intento de dilucidar si la práctica de cirugías de rescate después de un tratamiento con quimio-radioterapia concomitante contaba con una mayor morbilidad post-operatoria que la cirugía realizada tras radioterapia exclusiva, *Furuta y cols*⁹⁶ realizaron un estudio comparando las complicaciones post-operatorias aparecidas tras una laringectomía total en pacientes sometidos a cirugía como tratamiento inicial (grupo I, n=35), como tratamiento de rescate tras radioterapia (grupo II, n=17), o como tratamiento de rescate tras quimio-radioterapia (grupo III, n=34). Como principal diferencia entre los grupos quirúrgicos apareció una mayor frecuencia de realización de vaciamientos en los pacientes que recibieron una laringectomía total como tratamiento inicial del tumor. El porcentaje de complicaciones a nivel de la herida quirúrgica para los grupos I, II y III fue del 25.7%, 35.3% y 47.1% respectivamente. Se clasificaron las complicaciones como mayores (incluyendo fístulas, necrosis de colgajos cutáneos y hemorragia) y menores (incluyendo las infecciones o dehiscencias de la herida). No aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de complicaciones menores entre los grupos (19.8%, 20% y 23.5%, respectivamente), en tanto que sí que se apreció una tendencia según la cual los pacientes con antecedente de quimio-radioterapia contaron con una mayor frecuencia de aparición de complicaciones mayores (11.4% y 17.6% para los grupos I y II, 29.4% para el grupo III). Además, en caso de aparición de una fístula, los pacientes de los grupos I y II no requirieron habitualmente de una

nueva reparación quirúrgica, en tanto que el 62.5% de las fístulas que aparecieron en pacientes tratados con quimio-radioterapia (5/8) precisaron de una nueva cirugía.

En un intento de disminuir la incidencia de aparición de complicaciones postoperatorias, *Righini y cols*²³ evaluaron la eficacia de la utilización sistemática de colgajos musculares de pectoral en la sutura faríngea en las laringectomías de rescate. Los autores evaluaron el curso postoperatorio de 60 pacientes tratados con una laringectomía total (25 laringectomías totales simples y 35 con faringectomía parcial). En 34 pacientes no se utilizaron colgajos, y en 26 se colocó un colgajo muscular de pectoral sobre la sutura “en T” de la faringe, como puede observarse en la siguiente figura (figura 45):

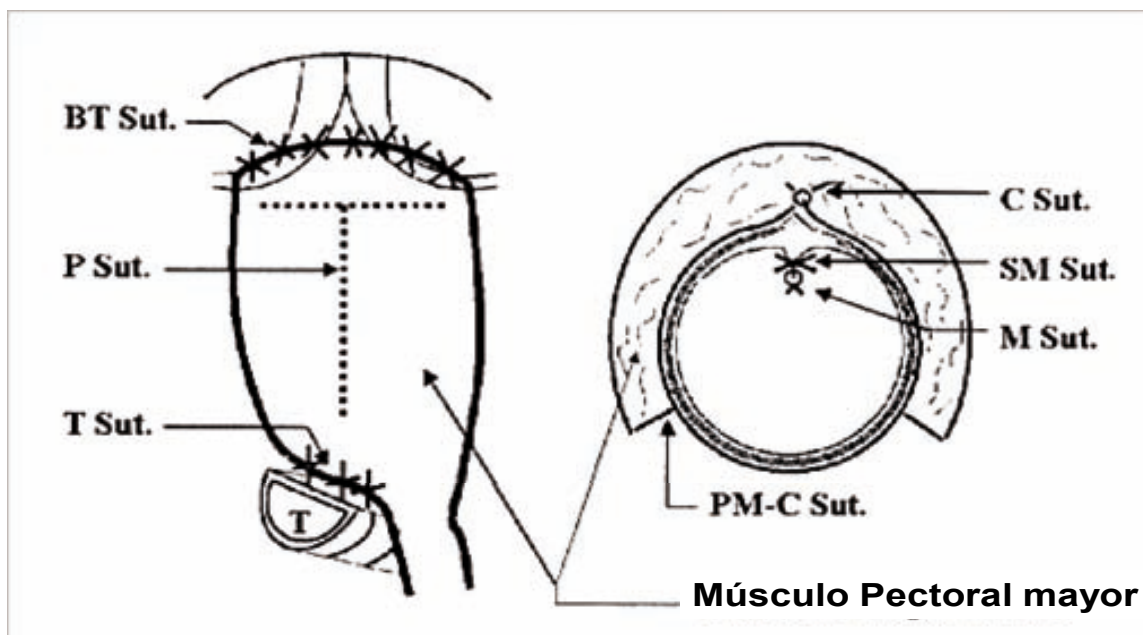


Figura 47²³: El colgajo de músculo pectoral mayor se sutura a la base de la lengua (B Sut), a los músculos constrictores faríngeos (PM-C Sut) y a la pared posterior de la tráquea (T Sut). La faringe se cierra en “T” con una sutura de 3/0 a la mucosa (M Sut), la submucosa (SM Sut) y a los músculos constrictores faríngeos (C Sut).

Un 38% de los pacientes (23/60) sufrieron la aparición de fístulas, un 51% tras laringectomías totales ampliadas con faringectomía, y un 20% tras

laringectomías simples ($P=0.028$), 6 menor y 17 maior. El porcentaje de fístulas en los pacientes en que no se utilizó colgajo fue del 50% (17/34), disminuyendo al 23% (6/26) en el grupo en que se utilizó de forma electiva el colgajo ($P=0.06$). Al considerar el tipo de cirugía, el porcentaje de fístulas con la utilización del colgajo disminuyó del 33% al 8% en los casos de laringectomía simple, y del 59% al 38% en los casos de laringectomía ampliada. La siguiente figura (figura 46), muestra los porcentajes de fístula en función del uso de colgajos pectorales de forma electiva como refuerzo de la sutura faríngea.

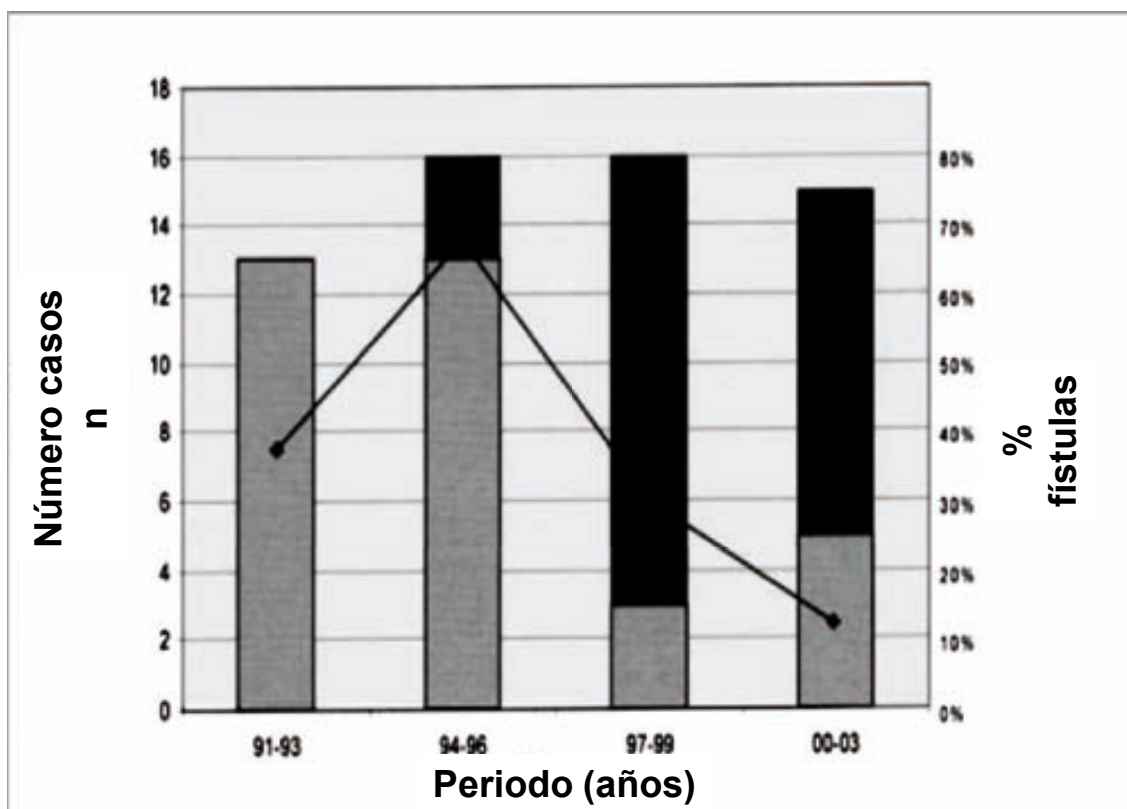


Figura 48²³: Uso del colgajo de músculo de pectoral mayor, en relación con el número de casos de aparición de fístula en el total de LT rescate realizadas en los distintos periodos estudiados.

Los periodos promedios de ingreso fueron de 49 días en los pacientes sin colgajo, y de 36 días en los pacientes en los que se utilizó el colgajo pectoral ($P>0.05$). Considerando un grupo de pacientes con alto riesgo de fístula en función del mal estado general y patología asociada (estatus nutricional

deficiente, diabetes y/o patología vascular), el porcentaje de fistulización con el uso del colgajo pectoral disminuyó desde el 73% (11/15) al 13% (1/8) ($P=0.02$). Finalmente, *Fung y cols*⁹⁷ evaluaron la eficacia en el uso de colgajos libres micro anastomosados como elemento de refuerzo de la sutura faríngea en pacientes sometidos a una laringectomía total de rescate tras quimio-radioterapia, comparando los resultados con los obtenidos con cirugías de rescate sin reconstrucción adicional. El porcentaje de fístulas en el grupo de pacientes tratados con reconstrucción microquirúrgica fue del 29% (4/14), similar al de los pacientes tratados sin microcirugía (30%, 8/27), si bien en el grupo de pacientes tratados con colgajos microquirúrgicos contaron con una tendencia a presentar fístulas más pequeñas, sin exposición vascular, y con posibilidad de manejo ambulatorio.

1.5.-Alternativas no quirúrgicas de tratamiento en pacientes con CECC recidivados

Una proporción importante de pacientes con una recidiva local o regional de un CECC no son considerados candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate, ya sea en base a la extensión de la recidiva o del estado general del paciente.

El abordaje terapéutico para este grupo de pacientes suele incluir la realización de tratamientos con quimioterapia en el contexto paliativo, o bien medidas de soporte, con unas expectativas que en la gran mayoría de las ocasiones no supera los 6 meses de vida ⁹⁸.

En los últimos años se ha podido comprobar la viabilidad de llevar a cabo un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia a dosis radicales en este grupo de pacientes, incluso en aquellos que habían recibido un tratamiento previo con radioterapia⁹⁹⁻¹⁰¹. Teóricamente este tipo de tratamiento puede ocasionar graves alteraciones a nivel de los órganos irradiados como consecuencia de la alta dosis acumulada, y debería carecer de eficacia en el tratamiento de un tumor que se comprobó resistente a la radioterapia. Sin embargo, existen evidencias que señalan la capacidad terapéutica de los tratamientos con re-irradiación en un grupo seleccionado de pacientes con CECC recidivados.

Spencer y cols ¹⁰⁰ comunicaron los resultados finales de un ensayo multi-institucional promovido por la RTOG en que se evaluó la capacidad terapéutica de un tratamiento con quimio-radioterapia en pacientes con CECC recidivados después de un tratamiento previo con radioterapia (n=61) o con una segunda neoplasia en un área previamente irradiada (n=19). Los pacientes recibieron un tratamiento con radioterapia hiperfraccionada junto con cuatro ciclos de 5-fluoruracilo y hidroxiaurea. El porcentaje de pacientes con toxicidad grados 3 y 4 fue del 38.0% y 17.7% respectivamente, con un total de 6 casos de muertes asociadas al tratamiento (7.6%). La mediana de supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio fue de 8.5 meses. La supervivencia observada a los 5 años fue tan sólo del 3.8%. Un total de 77 de los 79 pacientes incluidos en el estudio habían fallecido en el momento del cierre del mismo, con un porcentaje de muertes relacionadas con la evolución del tumor del 80.5%. Pudo apreciarse

una tendencia según la cual los pacientes que entraron en el protocolo de tratamiento con un intervalo desde la finalización del tratamiento previo con radioterapia inferior a un año contaron con una supervivencia menor que los pacientes con un intervalo más prolongado, tal como muestra la siguiente figura , (P=0.036).

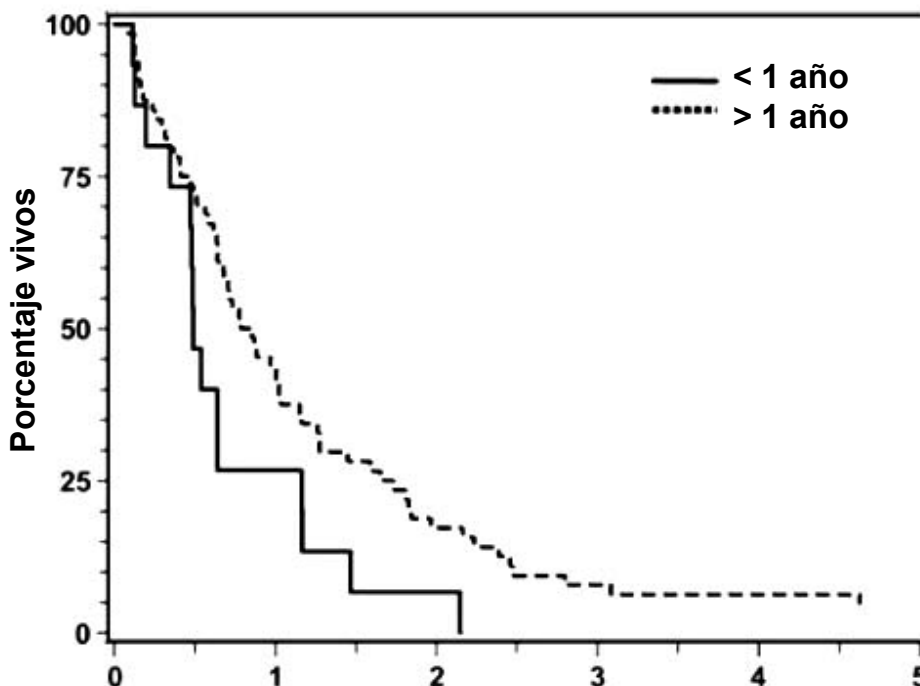


Figura 49¹⁰⁰: Supervivencia de pacientes tras tratamiento de rescate, cuando recibieron previamente radioterapia, en función de si recibieron el tratamiento de rescate con menos de 1 año de diferencia respecto al tratamiento previo con RT, respecto a aquellos en los que hubo un inervalo tiempo mayor de 1 año ($p=0.036$):

Es posible que este hallazgo haga referencia a que los pacientes con una segunda neoplasia contaron con mejor pronóstico que los pacientes recidivados.

Zwicker y cols¹⁰² presentaron los resultados conseguidos con re-irradiación utilizando técnicas de IMRT en 38 pacientes con CECC recidivados después de un tratamiento previo con radioterapia. Un 50% de los pacientes recibieron un tratamiento concomitante con quimioterapia. Cabe destacar que 13 pacientes siguieron un tratamiento quirúrgico de la recidiva previo a la re-irradiación, sin

que los autores proporcionasen una descripción separada de los resultados conseguidos en este grupo de pacientes quirúrgicos. Se produjo un nuevo fracaso local de la enfermedad en 16 pacientes, con una supervivencia libre de recidiva local a los 3 años del 44%, tal como muestra la siguiente figura:

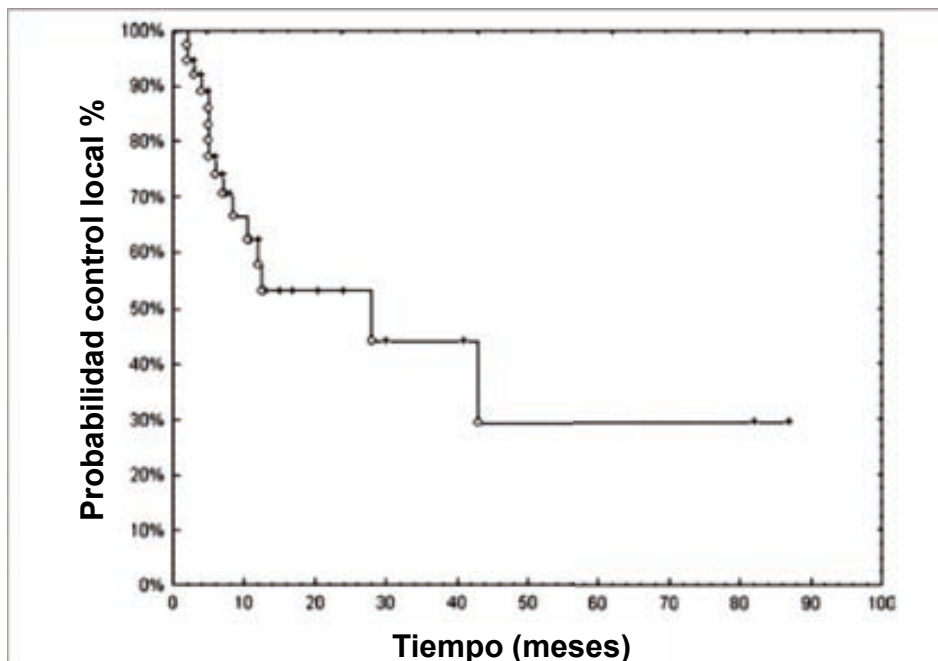


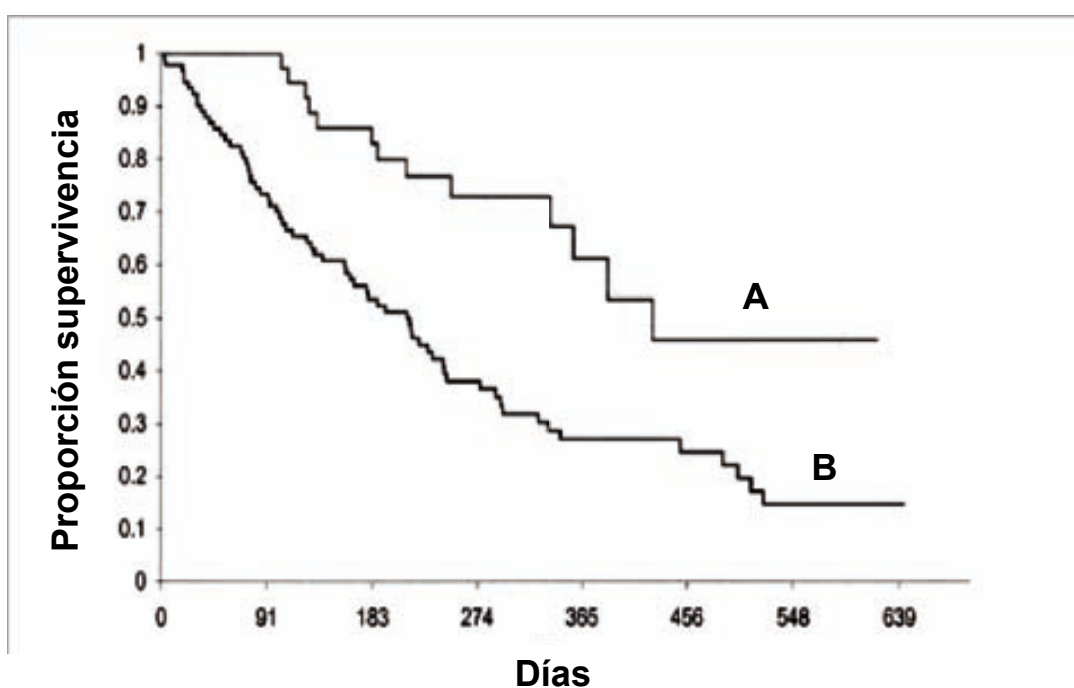
Figura 50¹⁰²: Estimación mediante método Kaplan-Meier del control local en porcentaje del total de pacientes tratados.

La principal conclusión obtenida por los autores fue que el uso de la IMRT permitía una re-irradiación con unos niveles de toxicidad aceptables y unos resultados esperanzadores desde el punto de vista de control local de la enfermedad y la supervivencia.

Una alternativa para los tumores accesibles de cavidad oral y oro faringe que no son considerados candidatos a un tratamiento quirúrgico sería el uso de la terapia fotodinámica con porfirinas. La terapia fotodinámica es un tratamiento que combina la capacidad fotosensibilizante de derivados porfirínicos para ocasionar un efecto citotóxico¹⁰³.

D'Cruz AK y cols¹⁰⁴ publicaron los resultados de un estudio multicéntrico en el que se evaluó la eficacia del Foscan®, un derivado porfirínico con capacidad foto sensibilizadora, en el tratamiento de rescate de pacientes con carcinomas de cavidad oral u oro faringe recidivados y no candidatos a otras modalidades

terapéuticas. Se incluyeron un total de 128 pacientes con tumores accesibles a la fototerapia. La mayoría de pacientes habían recibido uno o varios tratamientos previos con radioterapia (88%), cirugía (69%) o quimioterapia (39%). Se pudo llevar a cabo una valoración de la respuesta en 99 pacientes, de los cuales 16 consiguieron una respuesta completa de la enfermedad de al menos 4 semanas tras la aplicación de la fototerapia. La supervivencia a 1 año tras la fototerapia fue del 73% para los pacientes que consiguieron una respuesta completa, y un 32% para los que no la consiguieron, tal como muestra la siguiente figura :



(A) 100% reducción masa tumoral (media sv=426 días, sv media 1 año =61%, n=37)
 (B) NO 100% reducción masa tumoral (media sv=212 días, sv 1 año media=27%, n=91)

Figura 51¹⁰⁴: Proporción supervivencia del grupo de pacientes que recibieron Fototerapia, en función de si existió o no una reducción del 100% de la masa tumoral.

Posteriormente, *Tan y cols*¹⁰⁵ comunicaron los resultados de otro estudio en que se evaluaron los resultados correspondientes a 39 pacientes con un carcinoma recidivado de cavidad oral (n=21), oro faringe (n=12) o laringe-hipofaringe (n=6) no candidatos a otros tratamientos tratados con terapia fotodinámica. Se consiguió una respuesta completa del tumor en 19 ocasiones (48.7%) y una reducción parcial en 2 (5.1%). La supervivencia al año de los pacientes que consiguieron una respuesta completa o parcial tras el tratamiento fue del 86%, en tanto que se redujo al 28% para los no respondedores (P<0.0001).

Finalmente una proporción importante de pacientes con CECC recidivados no son candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical. Una gran parte de estos pacientes, con la finalidad de intentar una mejoría de la sintomatología e incrementar la supervivencia, siguen tratamientos con diferentes pautas de quimioterapia. Clásicamente, la pauta más empleada en el manejo de este tipo de pacientes es la combinación de cisplatino y 5-fluoruracilo^{106, 107} si bien estudios clínicos posteriores han demostrado la mayor actividad de combinaciones alternativas como puedan ser las de platino con cetuximab.

En un ensayo clínico realizado por *Vermorken y cols*¹⁰⁸ pudo demostrarse como la adición de cetuximab a un tratamiento con platino-5 fluoruracilo mejoraba de forma significativa la mediana de supervivencia (P=0.04) en pacientes con CECC recurrente o metastático, tal como aparece en la siguiente figura :

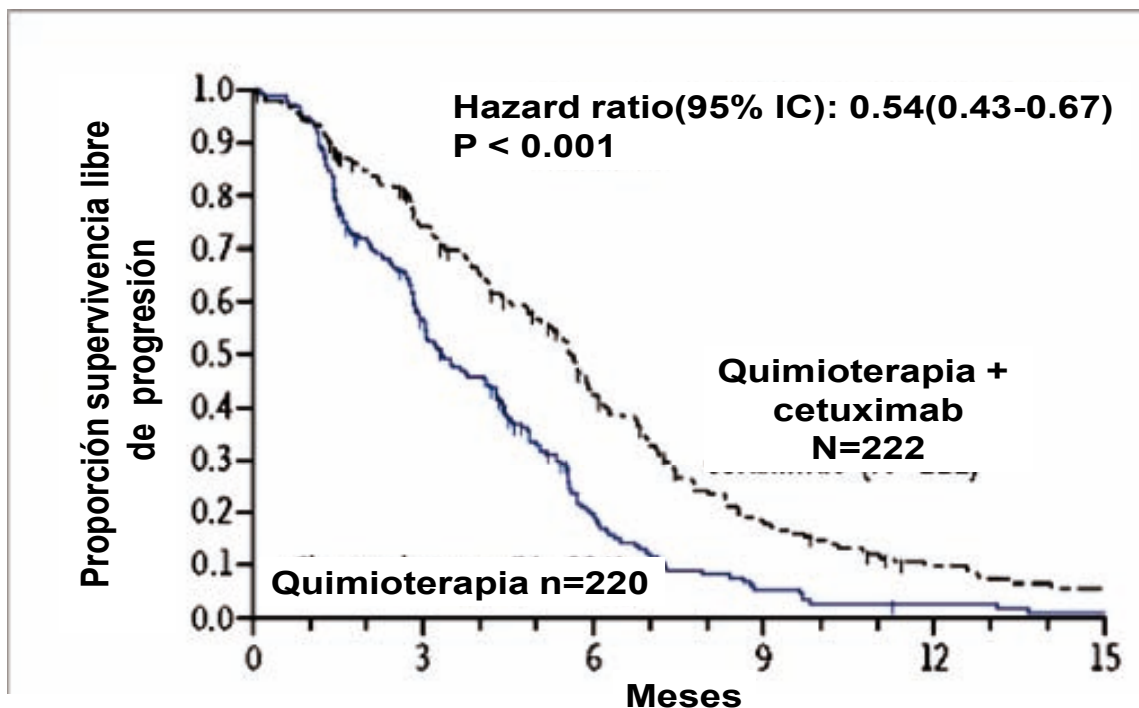


Figura 52 ¹⁰⁸: Supervivencia libre de progresión de los pacientes estudiados, en función de si recibieron con tratamiento de la recidiva quimioterapia sola, o asociada a cetuximab.

Otra pauta que se ha comprobado como activa es la combinación de paclitaxel y cetuximab. En un ensayo fase II desarrollado por el Grupo Cooperativo Español de Cabeza y Cuello (TTCC)¹⁰⁹ pudo comprobarse como la administración de esta combinación en pacientes con enfermedad recurrente-metastásica consiguió una tasa de respuestas globales en el 54% de los pacientes incluidos, con un porcentaje de respuestas completas del 22% y una mediana de supervivencia de 8.1 meses.

2.-JUSTIFICACIÓN

Si bien son numerosas las series que analizan los resultados obtenidos con los tratamientos quirúrgicos de rescate tras el fracaso local y/o regional tras el tratamiento inicial de los pacientes con CEEC, prácticamente no existen estudios que hayan realizado una comparación directa entre el rendimiento conseguido con una determinada técnica quirúrgica empleada como tratamiento inicial y el mismo tipo de técnica cuando se emplea como cirugía de rescate

3.-OBJETIVOS

1.- Analizar la efectividad clínica de las cirugías de rescate para los pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello en comparación con la obtenida por el mismo tipo de cirugía cuando es empleado como tratamiento inicial del tumor.

2.- Evaluar la supervivencia correspondiente a los pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello con una recidiva local, regional o a distancia de la enfermedad desde el momento del diagnóstico de la recidiva.

3.- Examinar las variables relacionadas con la capacidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate con intención radical tras una recidiva local y/o regional de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

4.- Analizar las variables relacionadas con la supervivencia para los pacientes con una recidiva local de la enfermedad sometida a una cirugía de rescate.

5.- Analizar las variables relacionadas con la supervivencia para los pacientes con una recidiva regional de la enfermedad sometida a una cirugía de rescate.

6.- Comparar la morbilidad correspondiente a las cirugías primarias y a las cirugías de rescate utilizando los periodos de ingreso como marcador subrogado.

7.- Analizar la posibilidad de establecer unos límites a la indicación de tratamientos de rescate considerando aspectos como la necesidad de realizar cirugías agresivas de elevada complejidad que comportan la utilización de un nivel importante de recursos sanitarios en función de la morbilidad y los resultados oncológicos obtenidos.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

La información utilizada para la realización del presente estudio se obtuvo de una base de datos que, de forma prospectiva, recoge información referente a las características epidemiológicas, tumorales, terapéuticas y de seguimiento de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Sant Pau desde 1985⁴⁷

Se incluyeron en el presente estudio los pacientes con carcinomas escamosos localizados a nivel de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe diagnosticados y tratados en nuestro centro durante el periodo 1985-2009. Se consideró tan sólo a los pacientes que presentaron un tumor índice de cabeza y cuello, excluyendo en consecuencia del presente análisis a pacientes con segundas neoplasias o neoplasias sucesivas. Durante dicho periodo recibieron tratamiento un total de 3801 pacientes con tumores de estas características. Se excluyeron del estudio 280 pacientes que no fueron considerados candidatos a un tratamiento con intención radical, y 91 pacientes que contaron con un seguimiento inferior a los 2 años. Ninguno de estos pacientes perdidos en el seguimiento contaron con una recidiva local, regional o a distancia de la enfermedad.

4.1.-Caracterización de la población estudiada

4.1.1.- Características clínicas de los pacientes

Las siguientes tablas y figuras muestran las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el presente estudio.

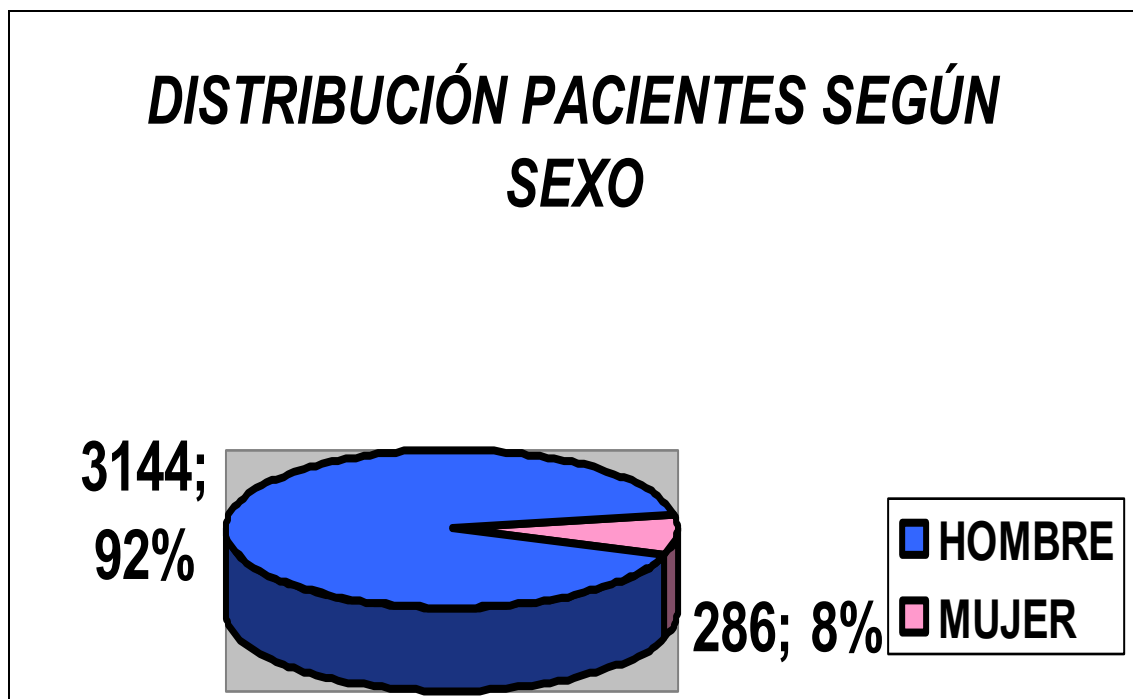


Figura 53: Distribución de los pacientes estudio según sexo.

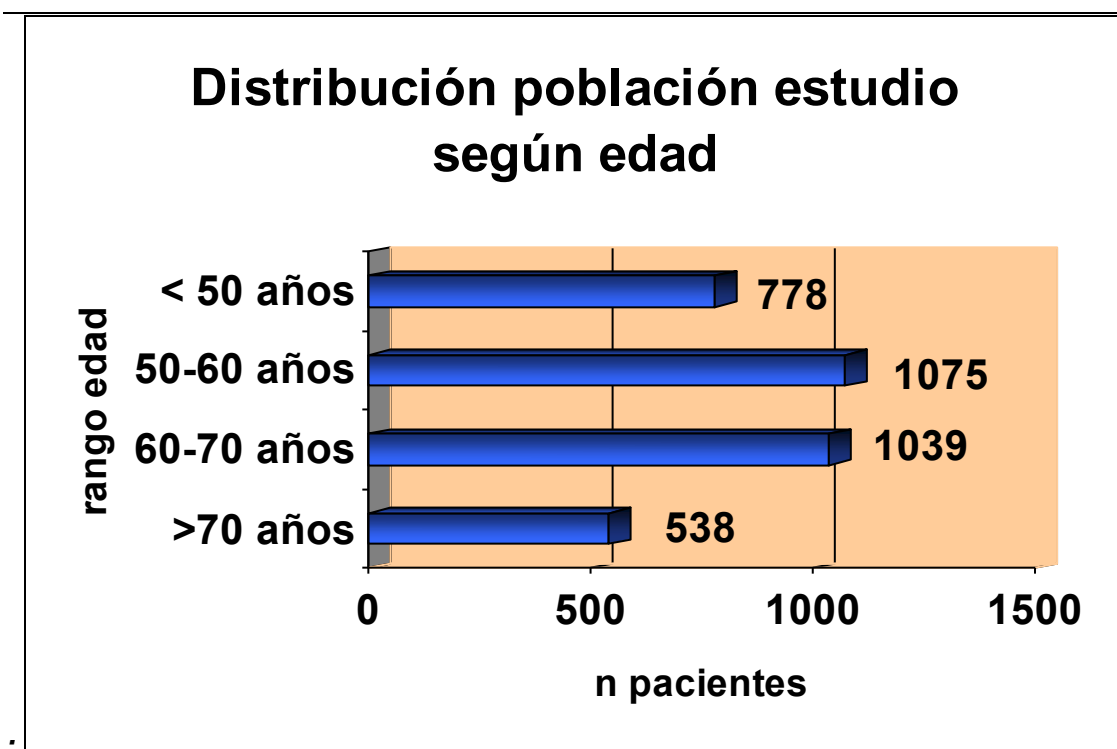


Figura 54: Distribución de la población estudio según rango edad.

	DOSIS	Frecuencia	Porcentaje(%)	Porcentaje acumulado(%)
ALCOHOL	NO	644	18.8	18.8
	<80 gr/día	1461	42.6	61.4
	>80 gr/día	1325	38.6	100.0
	TOTAL	3430	100.0	100.0
TABACO	No	307	9.0	9.0
	< 20gr/día	539	15.7	24.7
	>20 gr/día	2584	75.3	100.0
	TOTAL	3430	100.0	100.0

Tabla 7. Consumos de tabaco y alcohol.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio son las habituales para los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en nuestra área geográfica: un predominio de varones, con una edad preferente entre los 50 y 70 años, y con antecedente de uso de tóxicos como el tabaco y el alcohol.

La siguiente tabla muestra el uso agrupado de tabaco y alcohol.

		TABACO			TOTAL	
		No	Moderado	severo		
ALCOHOL	No	N	244	123	277	644
		(%)	7.1%	3.6%	8.1%	18.8%
Moderado	N	56	316	1089	1461	
	(%)	1.6%	9.2%	31.7%	42.6%	
Severo	N	7	100	1218	1325	
	(%)	0.2%	2.9%	35.5%	38.6%	
TOTAL	N	307	539	2584	3430	
	(%)	9.0%	15.7%	75.3%	100.0%	

Tabla 7: Consumo agrupado de hábitos tóxicos (tabaco y alcohol).

Considerados en conjunto el uso de tóxicos, sólo un 7.1% de los pacientes no contaba con el antecedente en el consumo de tabaco y alcohol. El 14.4% de los pacientes reconocían un nivel de consumo moderado, de menos de un paquete de cigarrillos/día y menos de 80 gr de alcohol/día. Finalmente, una gran mayoría de pacientes, un 78.59%, contaron con el antecedente de un uso severo de tóxicos, definido como el consumo de más de un paquete de cigarrillos/día y/o el consumo de más de 80 gr de alcohol/día.

La siguiente tabla muestra el estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello medido de acuerdo al índice de Karnofsky.

Karnofsky	Frecuencia	(%)
70	92	2.7
80	437	12.7
90	2901	84.6
Total	3430	100.0

Tabla 8: Estado general de los pacientes estudiados, valorados mediante índice de Karnofsky

Un 84.6% de los pacientes mantuvieron un estado general bien conservado (Karnofsky 90%) y un 12.7% ligeramente deteriorado (Karnofsky 80%). Sólo un 2.7% de los pacientes incluidos en el estudio tenían mal estado general en el momento de diagnosticar el carcinoma de cabeza y cuello (Karnofsky 70%).

En relación a la localización, una mayoría de los pacientes contaron con tumores localizados en la laringe (59.2%), seguidos por los pacientes con carcinomas localizados en la orofaringe (18.8%) y la cavidad oral (12.7%).

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en función de la localización de los tumores.

Localización	Frecuencia	%
Cavidad Oral	437	12.7
Oro faringe	644	18.8
Hipo faringe	318	9.3
Supr aglotis	750	21.9
Glottis	1281	37.3
Total	3430	100.0

Tabla 9: Localización de los pacientes estudio, frecuencia y porcentaje

Los pacientes fueron clasificados en el momento del diagnóstico por un Comité Oncológico de acuerdo con la edición vigente del TNM. Dicho Comité lo componen habitualmente un otorrinolaringólogo, un oncólogo médico y un oncólogo radioterápico, con el asesoramiento ocasional de un cirujano plástico, un radiólogo y un especialista en Medicina Nuclear.

Después del diagnóstico y tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello, el programa de seguimiento consistió en revisiones que incluyen una actualización de la historia clínica y un examen loco-regional, llevadas a cabo con una periodicidad trimestral durante los primeros dos años, cuatrimestral entre el tercer y quinto años, y semestral posteriormente. El protocolo de seguimiento incluía una radiografía de tórax anual y una analítica sanguínea completa (hemograma y fórmula, VSG, bioquímica general con función renal, hepática, ionograma y función tiroidea) también anual. Las visitas de control se realizaron de manera rotatoria entre los diferentes departamentos relacionados con el tratamiento de los pacientes: Otorrinolaringología, Oncología Radioterápica y Oncología Médica.

La siguiente tabla relaciona las categorías de extensión local (T) y regional (N) de los pacientes estudiados:

Estadio (T y N)	In situ	1	T 2	3	4	Total
N						
N0	69	883	640	498	191	228.1
(%)	2.0%	25.7%	18.7%	14.5%	5.6%	66.5%
N1	0	27	129	185	102	443
(%)	0%	0.8%	3.8%	5.4%	3.0%	12.9%
N2	0	39	148	241	142	570
(%)	0%	1.1%	4.3%	7.0%	4.1%	16.6%
N3	0	19	29	44	44	136
(%)	0%	0.6%	0.8%	1.3%	1.3%	4.0%
Total n	69	968	946	968	479	3430
(%)	2.0%	28.2%	27.6%	28.2%	14.0%	100.0%

Tabla 10: Estadio tumoral de los pacientes a estudio según TNM.

Existió una relación lineal positiva entre las dos variables T y N (Linear-by-Linear Association $P < 0.0001$), con una tendencia a incrementarse la categoría de extensión regional a medida que se incrementa el volumen en la localización primaria del tumor.

La siguiente tabla muestra la distribución por estadios de los pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes con un carcinoma in situ se incluyeron en el estadio I.

Estadio T	Frecuencia	(%)Porcentaje
1	952	27,8
2	640	18,7
3	839	24,5
4	999	29,1
Total	3430	100,0

Tabla 11: Distribución de los pacientes estudio según el estadio al diagnóstico del tumor de cabeza y cuello

Un 53.6% de los pacientes incluidos en el estudio contaban con tumores diagnosticados en estadios avanzados.

Finalmente, en relación a los datos que hacen referencia a las características del tumor, presentamos a continuación la distribución de los pacientes de acuerdo con la diferenciación tumoral en la siguiente figura (figura 53):

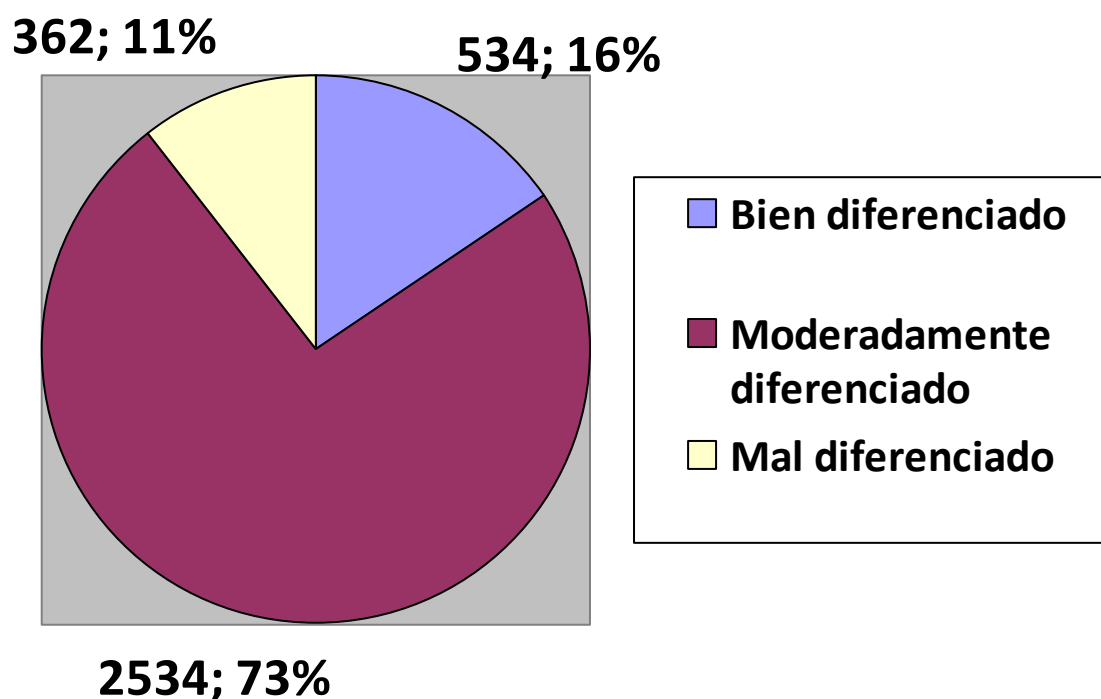


Figura 55: Distribución de pacientes en función del resultados anatomopatológico del tumor local

Como es habitual en los carcinomas de cabeza y cuello, una mayoría de los pacientes (73.9%) presentaron carcinomas moderadamente diferenciados.

4.2.- Tratamiento realizado

La siguiente figura muestra el tipo de tratamiento realizado sobre la localización primaria del tumor.

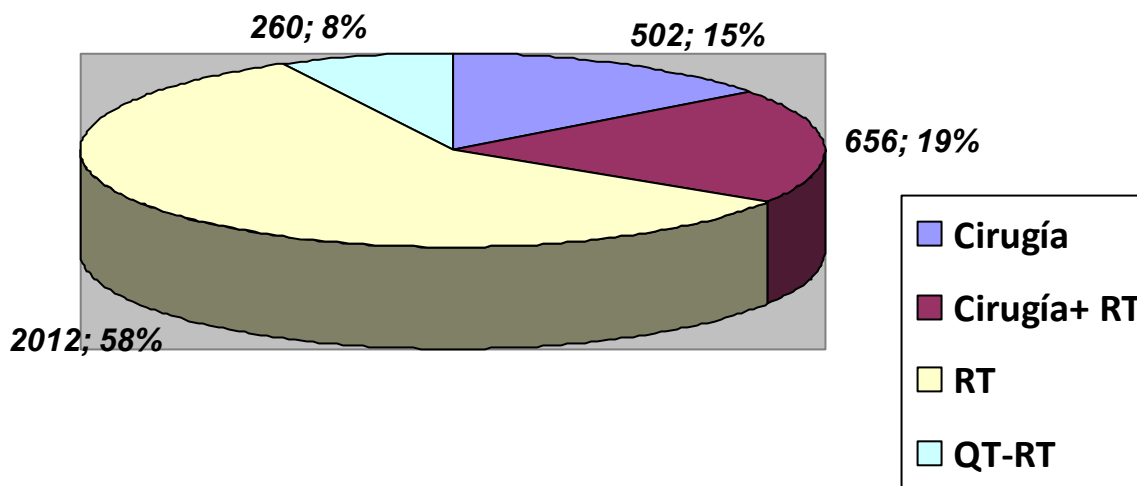


Figura 56: Gráfico de distribución de los pacientes en función del tratamiento del primario realizado

Un total de 1229 pacientes iniciaron la secuencia terapéutica con quimioterapia de inducción, que consistió en la gran mayoría de ocasiones en la administración de 3 ciclos de cisplatino y 5-fluoruracilo. En 58 pacientes el protocolo de quimioterapia de inducción incluyó la adición de un taxano. Los tratamientos con quimio-radioterapia se basaron en la mayoría de ocasiones en la administración concomitante de un platino, aunque en 16 casos se utilizó cetuximab.

La siguiente figura muestra los tratamientos empleados a nivel de las áreas ganglionares en el global de pacientes incluidos en el estudio.

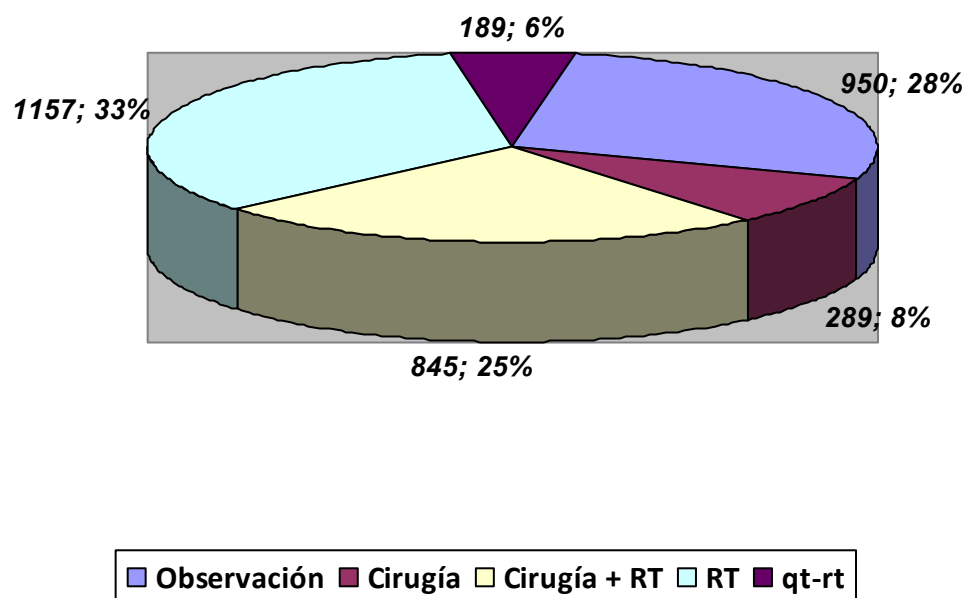


Figura 57: Distribución de los pacientes en función del tratamiento de las áreas ganglionares realizadas.

4.3.- Control de la enfermedad

A lo largo del periodo de seguimiento, se produjo una recidiva local del tumor en un 25.2% de los pacientes (n=863). La supervivencia libre de recidiva local a los 5 años fue del 73.4% (IC 95%:71.8-75.0%). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia libre de recidiva local para los pacientes incluidos en el presente estudio.

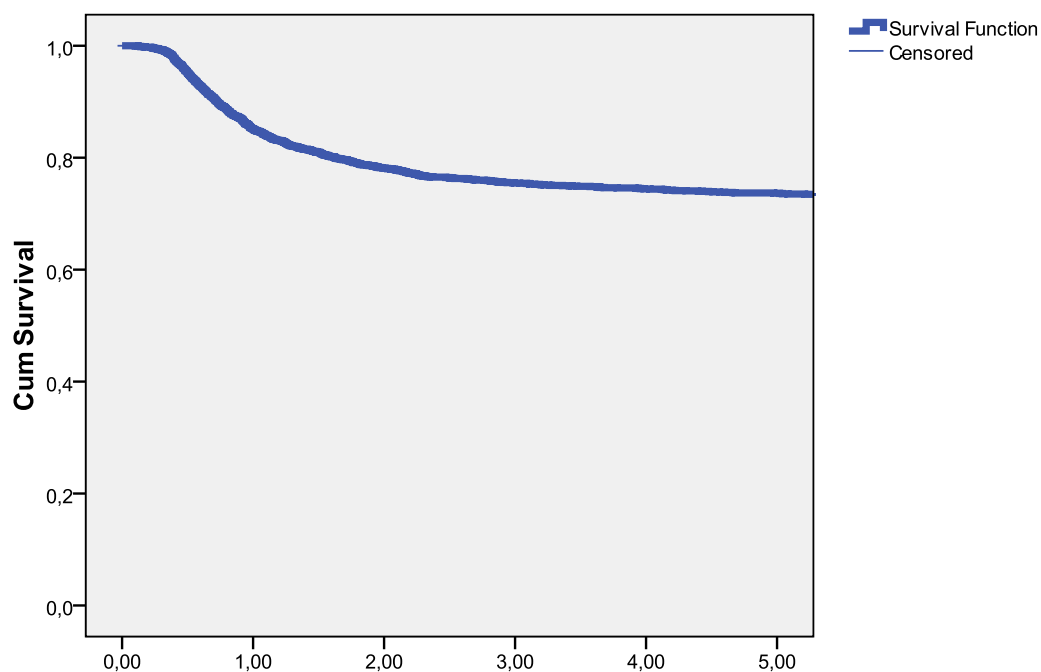


Figura 58: Supervivencia ajustada (años) de los pacientes del estudio libres de enfermedad local.

Igualmente, a lo largo del periodo de estudio un total de 480 pacientes (14.0%) desarrollaron una recidiva del tumor a nivel regional. La supervivencia a los 5 años libre de recidiva regional del tumor fue del 84.9% (IC 95%:83.7-86.5%). muestra la curva de supervivencia libre de recidiva local y regional para los pacientes incluidos en el presente estudio.

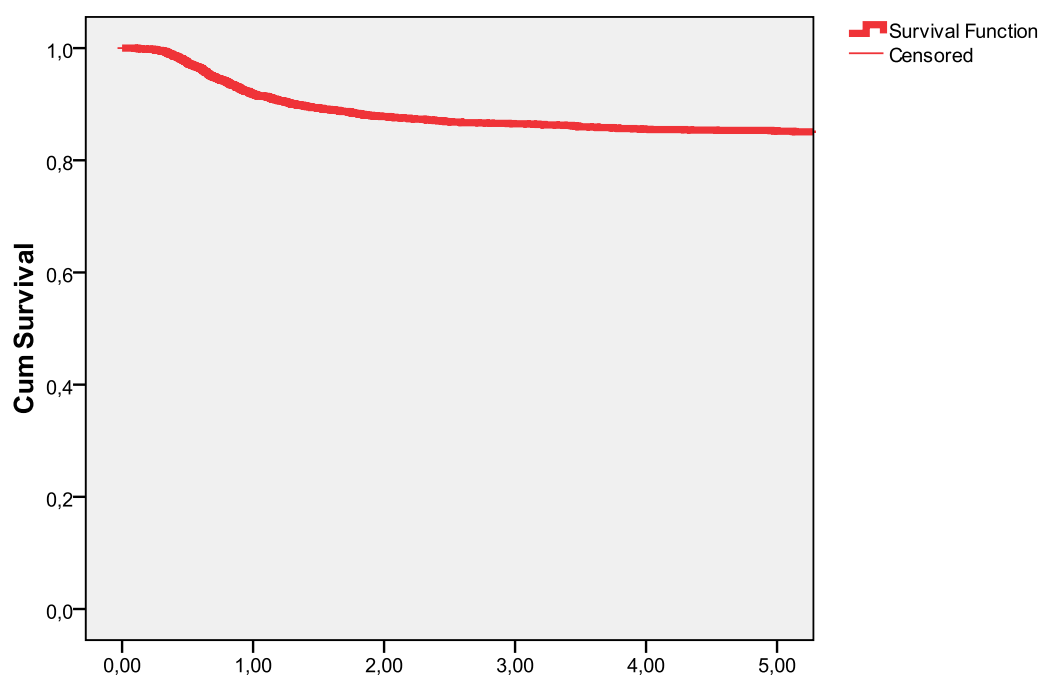


Figura 59: Supervivencia ajustada (años) de pacientes del estudio con recidiva regional, libres de enfermedad local

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en relación al control local y regional de la enfermedad. Un 7.4% de los pacientes (n=255) contaron con recidivas del tumor tanto a nivel local como de las áreas ganglionares.

	<i>Recidiva ganglionar</i>		<i>TOTAL</i>
	<i>NO</i>	<i>SI</i>	
<i>Recidiva Local</i>	2342 68.3%	225 6.6%	2567 74.8%
	608 17.7%	255 7.4%	863 25.2%
<i>TOTAL</i>	2950	480	3430
	86%	14%	100%

Tabla 12: Distribución de los pacientes del estudio según el control local y regional de la enfermedad.

Finalmente, un total de 291 pacientes (8.5%) contaron con un diagnóstico de metástasis a distancia. En ausencia de recidiva local o regional de enfermedad, la aparición de metástasis a distancia como única localización de fracaso del tratamiento apareció en 126 pacientes (5.4%).

4.4.- Determinaciones efectuadas

Se llevó a cabo un análisis de los factores pronósticos relacionados con la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate con intención radical tras la recidiva tumoral. A continuación se analizaron los resultados obtenidos con las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas como tratamiento de rescate, comparando los resultados oncológicos con los obtenidos con una cirugía similar utilizada como tratamiento inicial del tumor.

No se dispuso de información referida a la aparición de complicaciones postquirúrgicas, por lo que en el análisis de la morbilidad asociada a la cirugía se utilizó la duración del ingreso hospitalario como un marcador subrogado de la existencia de complicaciones. La base de datos utilizada en la elaboración del presente estudio incluye información referente a la fecha de realización de los tratamientos quirúrgicos utilizados en el tratamiento de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. A partir de una revisión de los datos administrativos del hospital del periodo comprendido entre julio 1996- diciembre 2009 se identificaron los ingresos hospitalarios correspondientes a un total de 664 pacientes tratados con una cirugía como tratamiento inicial del tumor, y 235 pacientes con una cirugía de rescate.

La efectividad clínica correspondiente a las cirugías de rescate en función de los resultados obtenidos con procedimientos quirúrgicos similares utilizados en el contexto del tratamiento inicial del tumor se calculó a dos niveles, se supervivencia oncológica y de morbilidad asociada al tratamiento.

.- Efectividad oncológica: se calculó a partir de la diferencia relativa en supervivencia obtenida con el tratamiento de rescate en función de la cirugía empleada como tratamiento inicial

$$\text{Efectividad oncológica} = -1 \times \left(\frac{100 - \text{supervivencia rescate}}{\text{supervivencia inicial}} \times 100 \right)$$

Cuanto mayor el diferencial, mayor la diferencia entre la efectividad oncológica de ambos procedimientos.

Se consideró el control local de la enfermedad como la medida adecuada de la efectividad oncológica del procedimiento quirúrgico, utilizando la supervivencia a los 5 años libre de recidiva local de la enfermedad como el parámetro de cálculo.

Por ejemplo, la efectividad oncológica de un procedimiento en el cual la cirugía inicial consiguiese una supervivencia libre de recidiva local a los 5 años de 80%, en tanto que un procedimiento similar utilizado como cirugía de rescate consiguiese un control local del 60% (un 20% menos de supervivencia en términos absolutos), fue del 25%. La cirugía de rescate contó en este caso con deterioro del 25% de la supervivencia respecto a la conseguida con la cirugía como tratamiento inicial del tumor.

En el caso que la cirugía inicial contase con una supervivencia libre de recidiva local del 50% y la de rescate del 30% (de nuevo un 20% de pérdida de supervivencia en valores absolutos), el deterioro en la efectividad oncológica del procedimiento de rescate fue de un 40%.

.- Morbilidad asociada al tratamiento. En este caso se llevó a cabo un cálculo de la diferencia relativa existente en la media de duración de los ingresos hospitalarios en función de que el procedimiento quirúrgico fuese el tratamiento inicial del tumor o una cirugía de rescate.

$$\text{Morbilidad} = 100 - (\text{media rescate} \times 100 / \text{media inicial})$$

Por ejemplo, en el caso de que una cirugía inicial contara con una media de ingreso de 10 días y la cirugía de rescate con una media de 15 días (diferencia absoluta de 5 días), el valor diferencial relativo sería del 50%, en tanto que en el caso de que la cirugía inicial tuviera una media de ingreso de 20 días y la de rescate de 25 días (diferencia absoluta de 5 días), el valor diferencial relativo sería del 25%.

Finalmente, para poder ofrecer una cifra global que permitiese una comparación numérica entre los procedimientos, se procedió a una normalización de los valores individuales correspondientes a cada una de las cirugías evaluadas, y se ponderó la importancia de cada uno de los criterios

evaluados, dando el doble del valor al correspondiente a la efectividad oncológica, de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\text{Total} = (2 \times (1 + (\text{superviv} - \text{media} / \text{media}))) + (1 + (\text{ingreso} - \text{media} / \text{media}))$$

4.5.- Técnicas estadísticas

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de las características de los pacientes, de las variables relacionadas con la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate con intención radical tras una recidiva local y/o regional de la enfermedad, y de los tipos de tratamiento de rescate utilizados. .

La comparación entre las variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en función de las condiciones de aplicación. La relación entre variables continuas y cualitativas se evaluó mediante la prueba t-student para muestras independientes. La correlación entre variables continuas se realizó utilizando el coeficiente de correlación r de Spearman.

Los cálculos de supervivencia se llevaron a cabo con el método actuarial de Kaplan-Meier, utilizando el test log-rank en la comparación de las curvas de supervivencia. Para los estudios multivariantes se utilizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Se utilizó una técnica de partición recursiva CRT (Classification and Regression Trees) para clasificar a los pacientes en función del control conseguido con los tratamientos de rescate en función de las diferentes variables potencialmente relacionadas.

El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 17.0.

5.-RESULTADOS

5.1.-Factores pronósticos relacionados con la intención del tratamiento tras la recidiva tumoral

Tras el diagnóstico de una recidiva tumoral, no todos los pacientes fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical. Los pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello con una diseminación a distancia no son a priori candidatos a un tratamiento con finalidad curativa. Este grupo de pacientes recibieron como tratamiento quimioterapia o tratamiento de soporte.

Los pacientes con una recidiva local y/o regional fueron valorados por un Comité Oncológico que decidió sobre la conveniencia de llevar a cabo tratamientos de rescate con finalidad curativa. Estos tratamientos incluyeron habitualmente cirugías de rescate, en ocasiones complementadas con tratamientos adyuvantes con radioterapia o quimio-radioterapia, y ocasionalmente tratamientos con radioterapia o quimio-radioterapia aislados.

El resto de pacientes con recidivas a nivel local y/o regional no fueron considerados por el Comité Oncológico como candidatos a un tratamiento con intención radical, y siguieron un tratamiento consistente en la administración de quimioterapia con una finalidad paliativa (n=60 / 14.7%), o tratamiento de soporte (n=366 / 33.6%).

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con la finalidad paliativa (agrupando quimioterapia y medidas de soporte) o de tratamiento activo en función del tipo de recidiva.

	TIPO DE RECIDIVA			TOTAL
	Local	Regional	Locoregional	
PALIATIVO	266 43.8%	114 50.7%	146 57.3%	526 48.3%
RADICAL	342 56.3%	111 49.3%	109 42.7%	562 51.7%
TOTAL	608 100%	225 100%	255 100%	1088 100%

Tabla 13: Resultados de estudio que muestra el número y porcentaje de recidivas locales, regionales y loco regionales.

La siguiente tabla muestra los tratamientos realizados a nivel local en función de que el paciente contase con una localización de la recidiva a nivel local (n=608), regional (n=225), o loco-regional (n=255).

	rT	rN	rT+rN	TOTAL
QT	73 12.0%	47 20.9%	40 15.7%	160 14.7%
BSC	193 31.7%	67 29.8%	106 41.6%	366 33.6%
CIRUGÍA	290 47.7%	34 15.1%	66 25.9%	390 35.8%
RT	32 5.3%	18 8.0%	9 3.5%	59 5.4%
CIRUGÍA+ RT	20 3.3%	59 26.2%	34 13.3%	113 10.4%
TOTAL	608 100.0%	225 100.0%	255 100.0%	1088 100.0%

Tabla 14: Tabla que muestra el número de pacientes del estudio en función del tipo de recidiva que presentaron, y el tipo de tratamiento que recibieron en la citada recidiva tumoral (BSC: best supportive care, QT: quimioterapia, RT: radioterapia)

Un grupo de pacientes tratados con intención curativa iniciaron la secuencia terapéutica con quimioterapia. El porcentaje de pacientes que iniciaron el tratamiento con intención curativa con quimioterapia de inducción fue del 5.3% para los pacientes tratados con cirugía (21/390), del 14.2% para los tratados con cirugía y radioterapia (16/113) y del 47.5% para los tratados con radioterapia (28/59).

Existieron cambios significativos en los tratamientos empleados en función de la localización de la recidiva. Los pacientes con una recidiva aislada a nivel de la localización primaria del tumor fueron los que contaron con una mayor probabilidad de seguir un tratamiento de rescate con una cirugía como tratamiento exclusivo, en tanto que los pacientes con una recidiva regional aislada candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical fueron tratados de forma mayoritaria con cirugía y radioterapia post-operatoria.

Existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que siguieron un tratamiento con intención curativa en función de la localización de la recidiva ($P < 0.0001$). Los pacientes con tumores recidivados de forma aislada a nivel local fueron los que siguieron con mayor frecuencia un tratamiento con finalidad curativa, en tanto que los pacientes con una recidiva loco-regional fueron los que fueron tratados con intención radical en un menor porcentaje de ocasiones.

Aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical en función de la localización del tumor primario ($P < 0.0001$), tal como aparece en la siguiente tabla:

	Cavidad Oral	Oro faringe	Hipo faringe	Supra glotis	Glotis	TOTAL
PALIATIVO	98 51.9%	202 66.9%	87 72.5%	86 43.2%	53 19.1%	526 48.3%
RADICAL	91 48.1%	100 33.1%	33 27.5%	113 58.6%	225 80.9%	562 51.7%
TOTAL	189 100.0%	302 100.0%	120 100.0%	199 100.0%	278 100.0%	1088 100.0%

Tabla 15: Tabla que muestra la distribución de los pacientes en función de la localización del tumor inicial, y su relación con el tipo de tratamiento recibido en la recidiva tumoral.

Igualmente, existieron diferencias significativas en el tipo de tratamiento empleado tras la recidiva en función de la localización primaria de tumor ($P < 0.0001$). La siguiente tabla muestra la distribución de los tratamientos empleados tras una recidiva local y/o regional en función de la localización del tumor primario.

	Cavidad Oral	Oro faringe	Hipo faringe	Supra glotis	Glotis	Total
QT	28 14.8%	62 20.5%	33 27.5%	24 12.1%	13 4.7%	160 14.7%
BSC	70 37.0%	140 46.4%	54 45.0%	62 31.2%	40 14.4%	366 33.6%
Cirugía	38 20.1%	62 20.5%	22 18.3%	75 37.7%	193 69.4%	390 35.8%
RT	14 7.4%	18 6.0%	4 3.3%	9 4.5%	14 5.0%	59 5.4%
Cirugía + RT	39 20.6%	20 6.6%	7 5.8%	29 14.6%	18 6.5%	113 10.4%
TOTAL	189 100.0%	302 100.0%	120 100.0%	199 100.0%	278 100.0%	1088 100.0%

Tabla 16: Distribución de los tratamientos empleados tras una recidiva local y/o regional en función de la localización del tumor primario.

Los pacientes que contaron con un porcentaje más elevado de tratamientos de rescate con intención radical fueron los que contaron con tumores localizados en la glotis (80.9%), en tanto que las localizaciones con unos porcentajes de rescate radical más bajos fueron la oro faringe (33.1%) y la hipofaringe (27.5%). Tanto la supra glotis (56.8%) como la cavidad oral (48.1%) contaron con unos porcentajes de tratamientos de rescate con intención radical intermedios.

Otra variable que influyó en el tratamiento tras la recidiva fue el intervalo de tiempo libre de enfermedad tras la finalización del tratamiento inicial. Existieron diferencias significativas ($P < 0.0001$) en el porcentaje de pacientes considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical en función del intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento inicial. La siguiente tabla de contingencia, muestra los porcentajes:

	< 6 MESES	6-12 MESES	12-24 MESES	>24 MESES	TOTAL
PALIATIVO	121 58.2%	241 58.6%	112 38.0%	52 29.9%	526 48.3%
RADICAL	87 41.8%	170 41.4%	183 62%	122 70.1%	562 51.7%
TOTAL	208 100%	411 100%	295 100%	174 100%	1088 100%

Tabla 17: Tabla de contingencia que muestra, en función del intervalo libre de enfermedad desde el tratamiento del primario, el porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento rescate con intención radical

Los pacientes con un intervalo libre de enfermedad inferior a 1 año contaron con unos porcentajes de tratamiento de rescate con finalidad curativa alrededor del 40%, en tanto que este porcentaje se incrementaba de forma progresiva a medida que aumentó el intervalo libre de enfermedad.

La siguiente tabla muestra la distribución de acuerdo con el tipo de tratamiento realizado en función del periodo de tiempo hasta el diagnóstico de la recidiva tras el tratamiento inicial del tumor.

	<6 meses	6-12 meses	12-24 meses	>24 meses	TOTAL
QT	25 12%	74 18%	37 12.5%	24 13.8%	160 14.7%
BSC	96 46.2%	167 40.6%	75 25.4%	28 16.1%	366 33.6%
CIRUGIA	61 29.3%	125 30.4%	122 41.4%	82 47.1%	390 35.8%
RT	9 4.3%	17 4.1%	22 7.5%	11 6.3%	59 5.4%
CIRUGIA+RT	17 8.2%	28 6.8%	39 13.2%	29 16.7%	113 10.4%
TOTAL	208 100%	411 100%	295 100%	174 100%	1088 100%

Tabla 18: Tabla de contingencia de muestra, en función del intervalo de tiempo entre el tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva. Las diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

Finalmente, otra variable que se relacionó de forma significativa con la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate con intención curativa fue la extensión del tumor primario. La siguiente tabla de contingencia muestra el porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento con finalidad curativa en relación al estadio inicial del tumor.

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Total
PALIATIVO	19 9.7%	51 27.6%	134 52.8%	322 71.1%	526 48.3%
RADICAL	177 90.3%	134 72.4%	120 47.2%	131 28.9%	562 51.7%
TOTAL	196 100%	185 100%	254 100%	453 100%	1088 100%

Tabla 19: Tabla que muestra, en función del estadio tumoral al diagnóstico del primario, el porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento de rescate con intención radical ($p < 0.0001$).

El porcentaje de pacientes que fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical disminuyó de forma progresiva a medida que aumentaba el estadio inicial del tumor ($P < 0.0001$).

En un intento de definir los pacientes en función de las posibilidades de llevar a cabo un tratamiento de rescate tras una recidiva local y/o regional de la enfermedad, se realizó un análisis mediante un método de partición recursiva considerando la realización de un tratamiento de rescate con intención radical como variable dependiente, y la localización del tumor primario (oro-hipofaringe versus cavidad oral-supra glotis versus glotis), el estadio inicial del tumor (estadios I-II versus III-IV) y el intervalo de tiempo libre de enfermedad (<12 meses versus >12 meses) como variables independientes. La siguiente figura muestra el árbol de clasificación obtenido mediante esta técnica estadística.

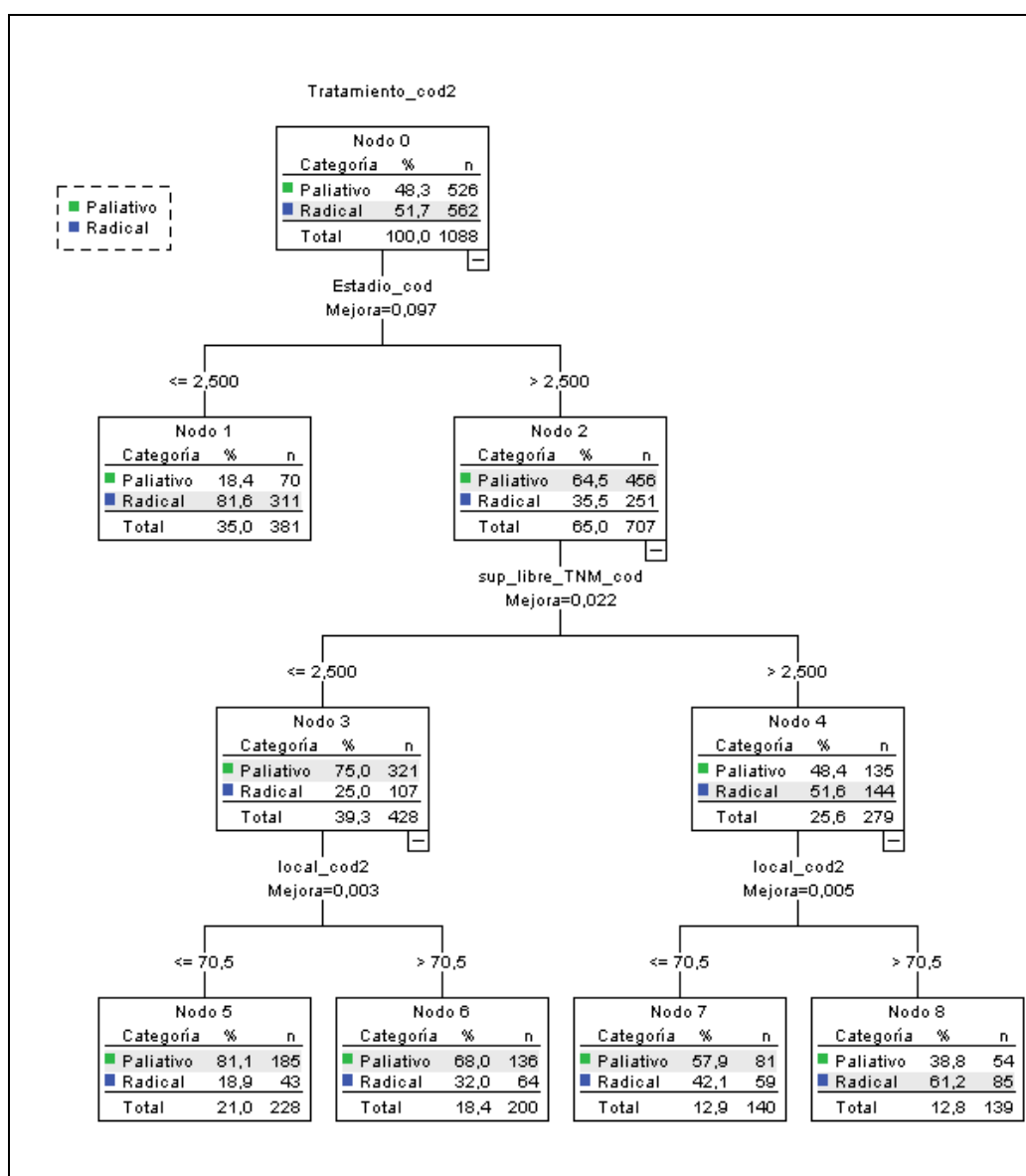


Figura 60: Figura obtenida mediante método estadístico de partición recursiva considerando como variable dependiente la posibilidad de realizar un tratamiento de rescate radical.

De acuerdo con el modelo, el primer criterio de clasificación fue la extensión primaria del tumor. Para los pacientes con tumores avanzados, el intervalo libre de enfermedad apareció como la siguiente variable con capacidad pronóstica, apareciendo finalmente la localización del tumor primario como influyente en la elección del tratamiento.

A partir de los nodos terminales obtenidos con el análisis, se definieron 5 grupos de pacientes diferenciados en función de las posibilidades de llevar a cabo un tratamiento de rescate con intención radical:

	<i>% radical</i>
Estadio I-II	81.6%
Estadio III-IV / intervalo libre > 12 meses / cavidad oral-laringe	61.2%
Estadio III-IV / intervalo libre > 12 meses / oro-hipofaringe	42.1%
Estadio III-IV / intervalo libre < 12 meses / cavidad oral-laringe	32.0%
Estadio III-IV / intervalo libre < 12 meses / oro-hipofaringe	18.9%

Se analizó el tipo de tratamiento efectuado en función del año de diagnóstico del tumor primario. Se clasificó a los pacientes en función de que el diagnóstico del tumor primario se hubiese producido durante los periodos 1985-1993 (n=493, 45.3%), 1994-2002 (n=395, 36.3%), o 2003-2009 (n=200, 18.4%).

Aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que no fueron considerados candidatos a un tratamiento con intención radical en función del periodo diagnóstico ($P < 0.0001$), tal como aparece en la siguiente tabla:

	1985-1993	1994-2002	2003-2009°	TOTAL
PALIATIVO	285 57.8%	159 40.3%	82 41.0%	526 48.3%
RADICAL	208 42.2%	236 59.7%	118 59.0%	562 51.7%
TOTAL	493 100%	395 100%	200 100%	1088 100%

Tabla 20: Tabla que muestra el porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento de rescate con intención radical, en función del periodo de diagnóstico del tumor primario.

El porcentaje de pacientes recidivados que no fueron considerados candidatos a un tratamiento con intención radical fue significativamente superior para el grupo de pacientes que fueron diagnosticados durante el primer periodo del presente estudio (1985-1993), en tanto que dicho porcentaje fue similar durante el resto de periodos evaluados.

La siguiente tabla muestra los tipos de tratamiento en función del periodo en que fue diagnosticado el tumor inicial.

	1985-1993	1994-2002	2003-2009	TOTAL
QT	81 16.4%	59 14.9%	20 10.0%	160 14.7%
BSC	204 41.4%	100 25.3%	62 31.0%	366 33.66%
CIRUGÍA	133 27.0%	171 43.3%	86 43.0%	390 35.8%
RT	24 4.9%	26 6.6%	9 4.5%	59 5.4%
CIRUGIA+RT	51 10.3%	39 9.9%	23 11.5%	113 10.4%
TOTAL	493 100%	395 100%	200 100%	1088 100%

Tabla 21: Tabla que muestra la distribución de los pacientes en los diferentes tratamientos propuestos en función del periodo de diagnóstico del tumor primario.

Se llevó a cabo a continuación una valoración de las posibilidades de tratamiento de la recidiva en función del tipo de tratamiento efectuado sobre la localización primaria del tumor. En primer lugar se analizó la relación existente entre el tipo de tratamiento inicial realizado a nivel local (cirugía o cirugía y radioterapia versus radioterapia) y el tratamiento realizado a nivel local en caso de recidiva local o loco-regional. Existieron diferencias significativas en el

porcentaje de pacientes candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical en función del tipo de tratamiento previo realizado sobre la localización primaria del tumor, tal como aparece en la siguiente tabla:

	Tratamiento CIRUGÍA	Inicial RT	TOTAL
PALIATIVO	100 59.2%	312 44.9%	412 47.7%
RADICAL	68 40.5%	383 55.1%	451 52.3%
TOTAL	168 100%	695 100%	863 100%

Tabla 22: Tabla de contingencia que muestra el porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento de rescate radical, en función del tipo de tratamiento inicial sobre el primario recibido ($p=0.001$).

El porcentaje de pacientes tratados con intención radical para el grupo de pacientes que recibieron un tratamiento inicial con cirugía fue del 40.5%, significativamente inferior al correspondiente a pacientes tratados de forma no quirúrgica, que alcanzó el 55.1% ($P=0.001$).

La siguiente tabla muestra los resultados correspondientes al tratamiento tras la recidiva local en función del tratamiento previo efectuado sobre la localización primaria del tumor.

	Tratamiento CIRUGIA	INICIAL RT	TOTAL
QT	37 22%	76 10.9%	113 13.1%
BSC	63 37.5%	236 34%	299 34.6%
CIRUGIA	24 14.3%	332 47.8%	356 41.3%
RT	26 15.5%	15 2.2%	41 4.8%
CIRUGÍA+RT	18 10.7%	36 5.2%	54 6.3%
TOTAL	168 100%	695 100%	863 100%

Tabla 23: Tabla de contingencia que muestra el porcentaje de pacientes de cada tratamiento de rescate propuesto, en función del tipo de tratamiento inicial sobre el primario recibido

Igualmente, se realizó una valoración de la relación existente entre el tratamiento efectuado a nivel regional tras una recidiva regional del tumor y el tipo de tratamiento realizado a nivel de las áreas ganglionares. En este caso se agrupó a los pacientes en función de que las áreas ganglionares se hubiesen mantenido en observación, o fueran tratadas con cirugía (con/sin radioterapia) o con radioterapia.

Igualmente, aparecieron diferencias significativas ($P < 0.00001$) en el porcentaje de pacientes con una recidiva regional candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical en función del tratamiento previo realizado sobre las áreas ganglionares, como se muestra en la siguiente tabla :

Tratamiento N inicial/tratamiento N rescate	Observación	Cirugía	RT	Total
Paliativo	6 19.4%	48 76.2%	92 57.1%	146 57.3%
Curativo	25 80.6%	15 23.8%	69 42.9%	109 42.7%
Total	31 100%	63 100%	161 100%	255 100%

Tabla 24: Tabla que muestra el tipo de tratamiento rescate realizado sobre recidiva regional, en función del tipo de tratamiento recibido sobre las áreas ganglionares en el tumor primario ($P < 0.0001$).

Las posibilidades de llevar a cabo un tratamiento con intención radical fueron del 80.6% para los pacientes mantenidos previamente en observación, y disminuyeron al 42.9% en el caso de los pacientes tratados previamente con radioterapia. Tan sólo un 23.8% de los pacientes tratados previamente con cirugía fueron considerados candidatos a un tratamiento de la recidiva ganglionar con intención radical.

La siguiente tabla muestra los resultados correspondientes al tratamiento recibido tras la recidiva regional en función del tratamiento previo también sobre las áreas ganglionares:.

Tratamiento inicial ganglionar/tipo tratamiento rescate ganglionar	Observación	Cirugía	RT	TOTAL
QT	3 9.7%	16 25.4%	21 13.0%	40 15.7%
BSC	3 9.7%	32 50.8%	71 44.1%	106 41.6%
Cirugía	10 32.3%	6 9.5%	50 31.1%	66 25.9%
RT	3 9.7%	3 4.8%	3 1.9%	9 3.5%
Cirugía+ RT	12 38.7%	6 9.5%	16 9.9%	34 13.3%
Total	31 100%	63 100%	161 100%	255 100%

Tabla 25: Tabla contingencia que muestra tipo tratamiento rescate de recidiva ganglionar, en función del tipo de tratamiento primario sobre áreas ganglionares.

5.2.- Supervivencia ajustada de la enfermedad tras la recidiva

Se calculó la supervivencia ajustada correspondiente a los pacientes con una recidiva de la enfermedad, considerando como fecha de inicio del cálculo la correspondiente al diagnóstico de la recidiva.

Considerando el global de pacientes con algún tipo de recidiva a nivel local, regional o a distancia, la supervivencia ajustada a los 5 años fue del 26.0% (IC 95%: 24.7-27.3%), tal como aparece en la siguiente figura:

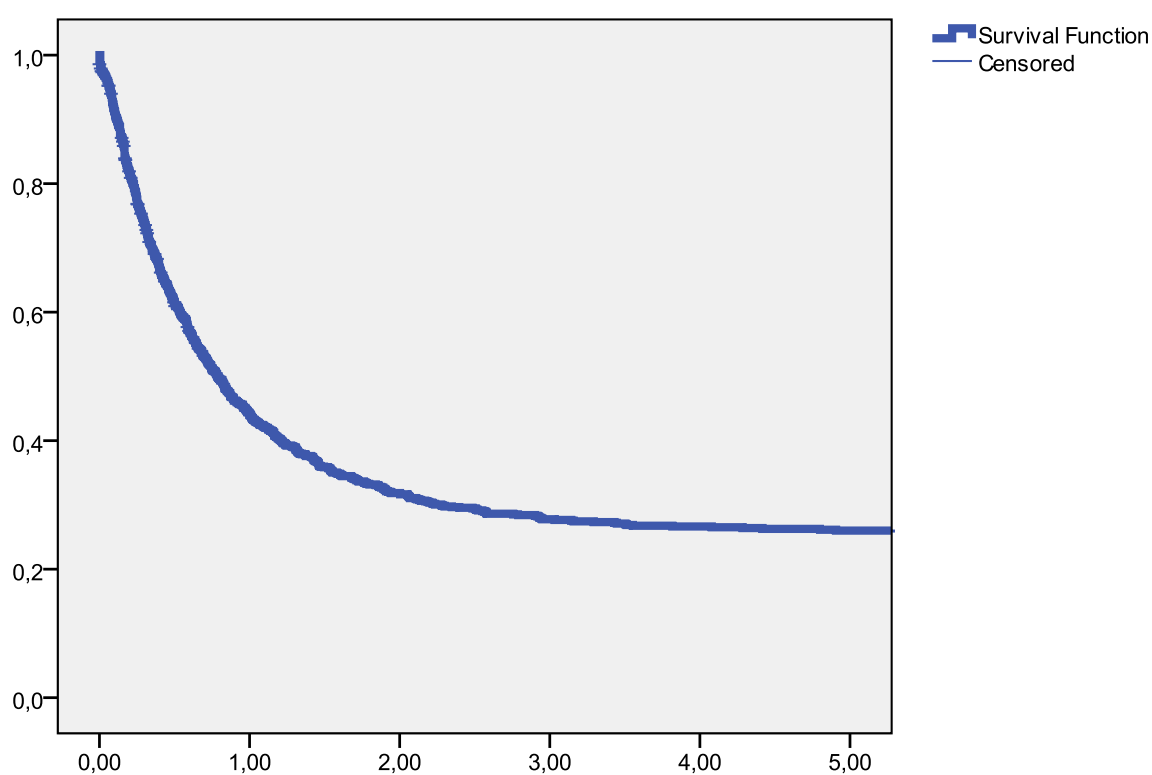


Figura 61: Supervivencia ajustada (años) del total de pacientes del estudio que sufrieron algún tipo de recidiva (local, regional o a distancia).

La gran mayoría de fallecimientos como consecuencia del fracaso del tratamiento se produjeron en el intervalo de los dos años siguientes al diagnóstico de la recidiva de la enfermedad.

La siguiente figura muestra la curva de supervivencia ajustada correspondiente a los pacientes que sufrieron una recidiva del tumor de cabeza y cuello cuantificada desde el momento del diagnóstico de la recidiva en función de la localización de la recidiva a nivel local, regional, loco-regional o a distancia:

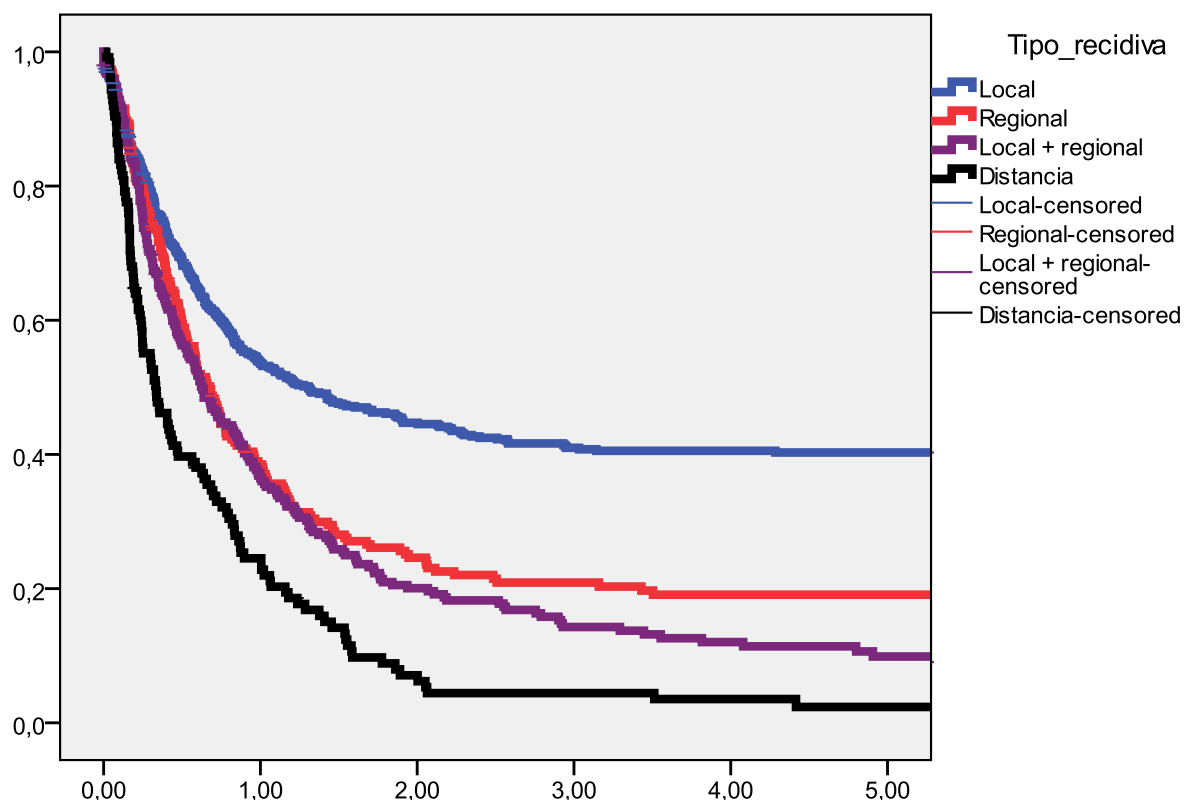


Figura 62: Supervivencia ajustada desde el momento del diagnóstico de la recidiva de los grupos de pacientes en función del tipo de recidiva aparecida (local, regional, loco regional o a distancia).

La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes con una recidiva local aislada fue del 40.2% (IC 95%:36.1-44.3%), para los pacientes con una recidiva regional del 19.9% (IC 95%:-14.4-25.4%), para los pacientes con una recidiva local y regional del 9.7% (IC 95%:5.6-13.8%), y finalmente para los

pacientes con metástasis a distancia del 2.3% (IC 95%:0.0-6.4%). Existieron diferencias significativas en función de la localización de la recidiva ($P<0.0001$).

Igualmente, aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada tras una recidiva de la enfermedad en relación a la localización del tumor primario ($P<0.0001$). Los pacientes con tumores recidivados localizados en la glotis contaron con una supervivencia ajustada a los 5 años del 61.0% (IC 95%:55.1-66.9%) y los pacientes con carcinomas supra glóticos del 23.2% (IC 95%:17.5-28.9%). Para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral, oro faringe e hipofaringe las supervivencias actuariales a los 5 años fueron del 16.3% (IC 95%:10.8-21.8%), 11.3% (IC 95%:7.6-11.3%), y 8.2% (IC 95%:3.3-13.1%) respectivamente. La siguiente figura muestra los resultados aquí descritos:

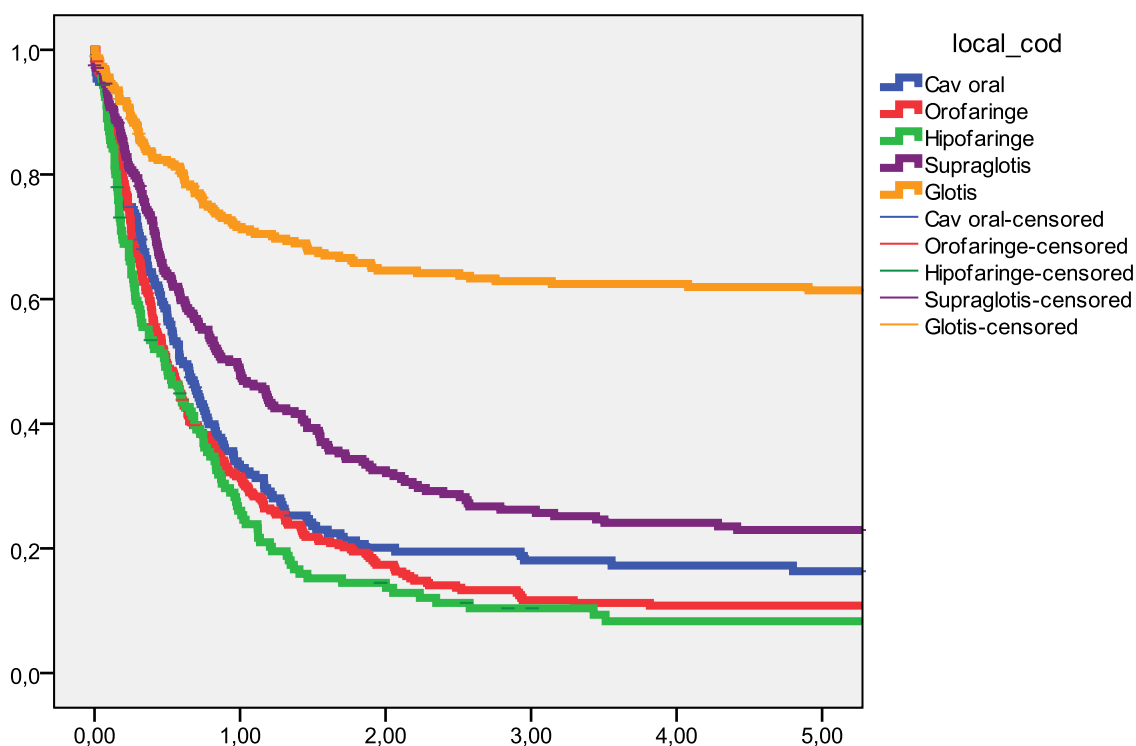


Figura 63: Figura que representa la supervivencia ajustada en función de la localización primaria del tumor.

Los pacientes con tumores localizados en la glotis contaron con unas cifras de supervivencia apreciablemente superiores al de los pacientes con tumores en otras localizaciones.

Se llevó a cabo una determinación de los valores de supervivencia ajustada tras la recidiva de la enfermedad en función del estadio inicial del tumor, tal y como se puede apreciar en la siguiente figura:

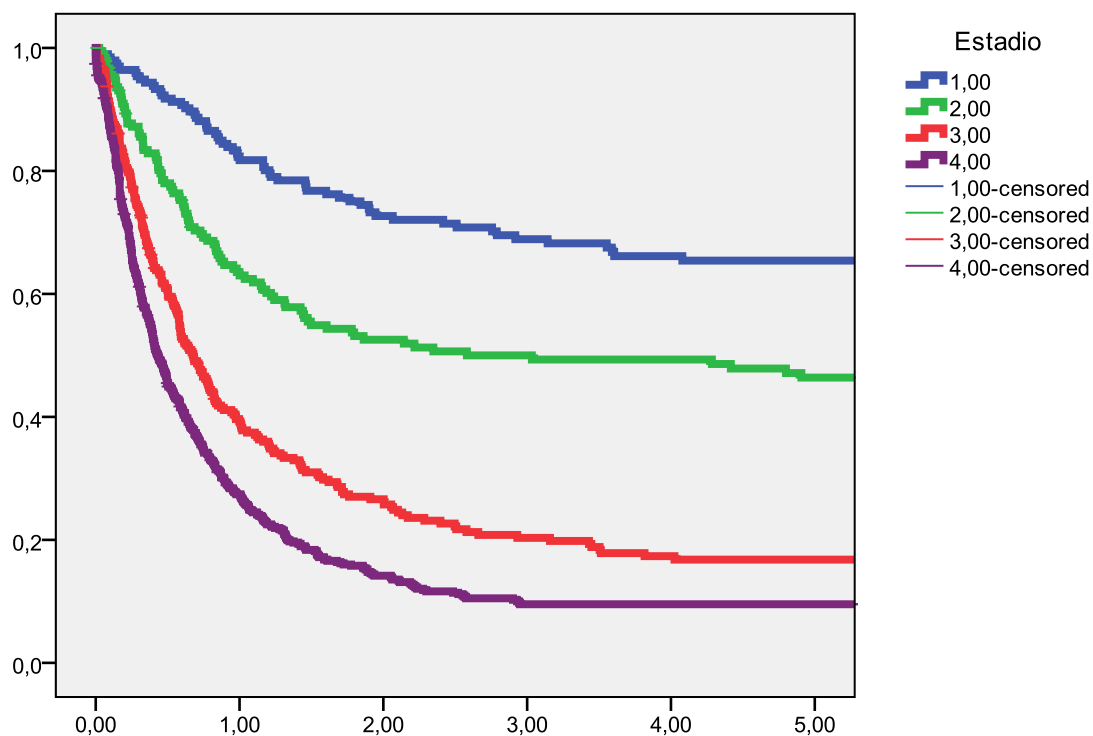


Figura 64: Figura que representa la supervivencia ajustada en función del estadio inicial del tumor.

Aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada de los pacientes tras la recidiva en función del estadio inicial de la enfermedad ($P < 0,0001$). La supervivencia a los 5 años para los pacientes con un tumor estadio I en el momento del diagnóstico inicial fue de 65,4% (IC 95%: 58,3-72,4%), para los pacientes con estadio II del 46,4% (IC 95%: 38,9-53,8), con estadio III del 16,8% (IC 95%: 12,1-21,5%), y para los pacientes con tumores estadio IV del 9,5% (IC 95%: 6,9-12,0%).

Considerando tan sólo los pacientes con recidivas a nivel local y/o regional, existieron diferencias significativas en función del intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento inicial del tumor ($P < 0.0001$). La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes que sufrieron una recidiva en el intervalo de 6 meses posterior al tratamiento del tumor índice ($n=208$) fue del 25.7% (IC 95%:19.4-31.9%), para los pacientes con un intervalo libre de enfermedad entre 6-12 meses ($n=411$) del 21.8% (IC 95%:17.7-25.9%), para los pacientes con un intervalo de 12-14 meses ($n=295$) del 31.8% (IC 95%:26.1-37.5%), y finalmente para los pacientes con una recidiva diagnosticada más de 2 años después del tratamiento ($n=174$) del 43.8% (IC 95%:35.8-51.8%). Los pacientes con una recidiva diagnosticada más de 12 meses después de finalizado el tratamiento contaron con una supervivencia significativamente superior, tal como aparece en la siguiente figura:

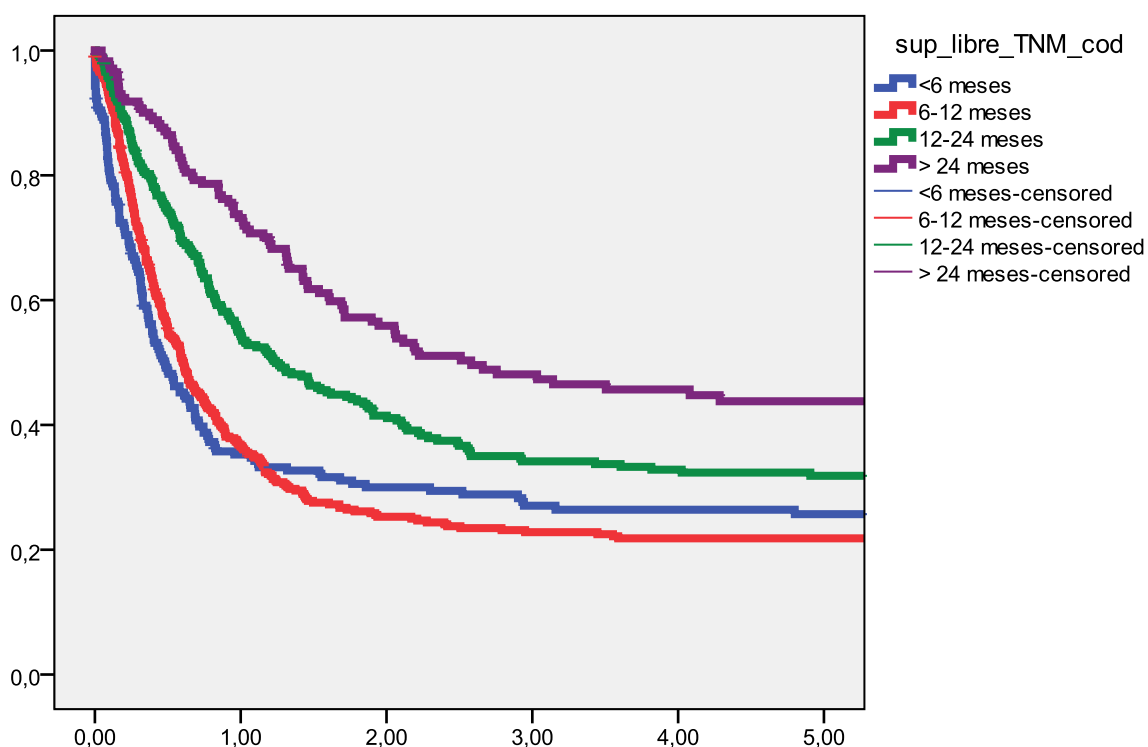


Figura 65: Supervivencia ajustada del grupo de pacientes del estudio con recidiva local y/o regional, en función del intervalo de tiempo transcurrido libre de enfermedad (entre el tratamiento del primario y el diagnóstico de la recidiva tumoral).

Considerando sólo los pacientes con una recidiva local y/o regional de la enfermedad, se realizó una valoración de la supervivencia ajustada en función del tipo de tratamiento realizado tras la recidiva, como se muestra en la siguiente figura:

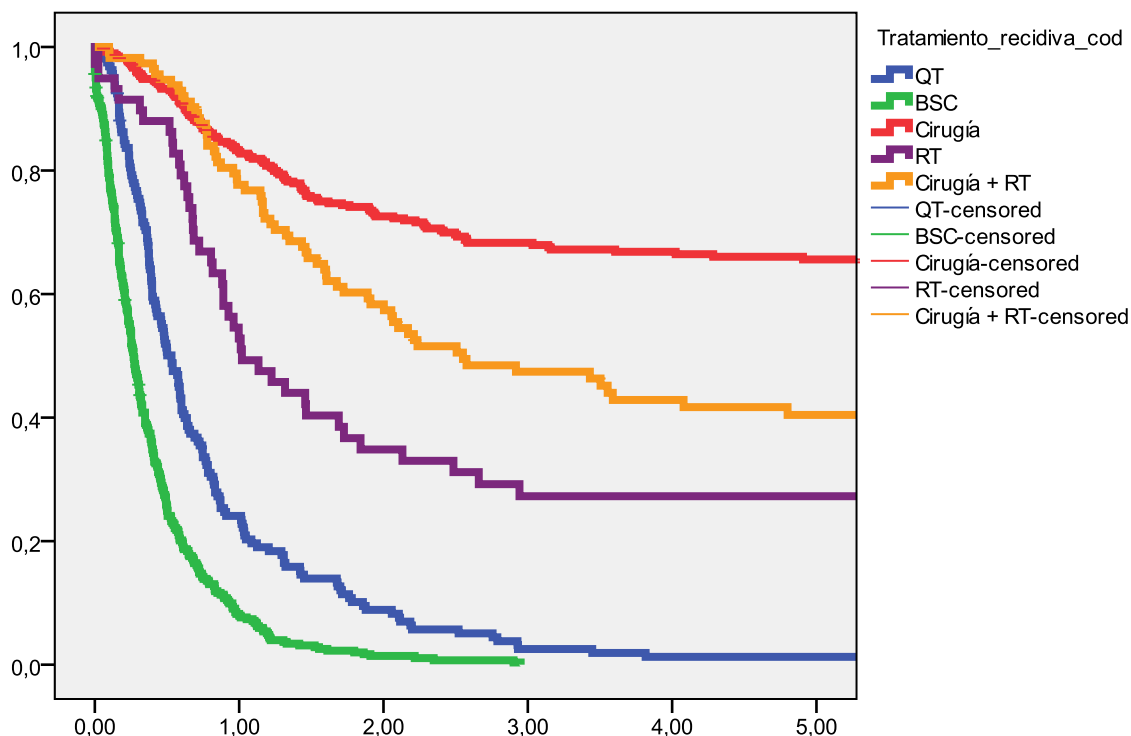


Figura 66: Figura que muestra la supervivencia ajustada del grupo de pacientes con recidiva local y/o regional en función del tipo de tratamiento de rescate realizado.

Aparecieron diferencias significativas en función del tipo de tratamiento realizado tras la recidiva. Ninguno de los pacientes tratados con medidas de soporte (BSC) sobrevivió más de 3 años después de diagnosticada la recidiva. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes tratados con quimioterapia fue del 1.3% (IC 95%:-0.4-3), para los tratados con cirugía del 65.6% (IC 95%:60.6-70.6), para los tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria del 40.4% (IC 95%:30.8-50), y para los tratados con radioterapia o quimio-radioterapia del 27.3% (IC 95%:15.6-39).

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de supervivencia ajustada en función de la fecha de diagnóstico del tumor primario, considerando los periodos 1985-1993, 1994-2002, y 2003-2009. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia en función de la fecha de diagnóstico del tumor.

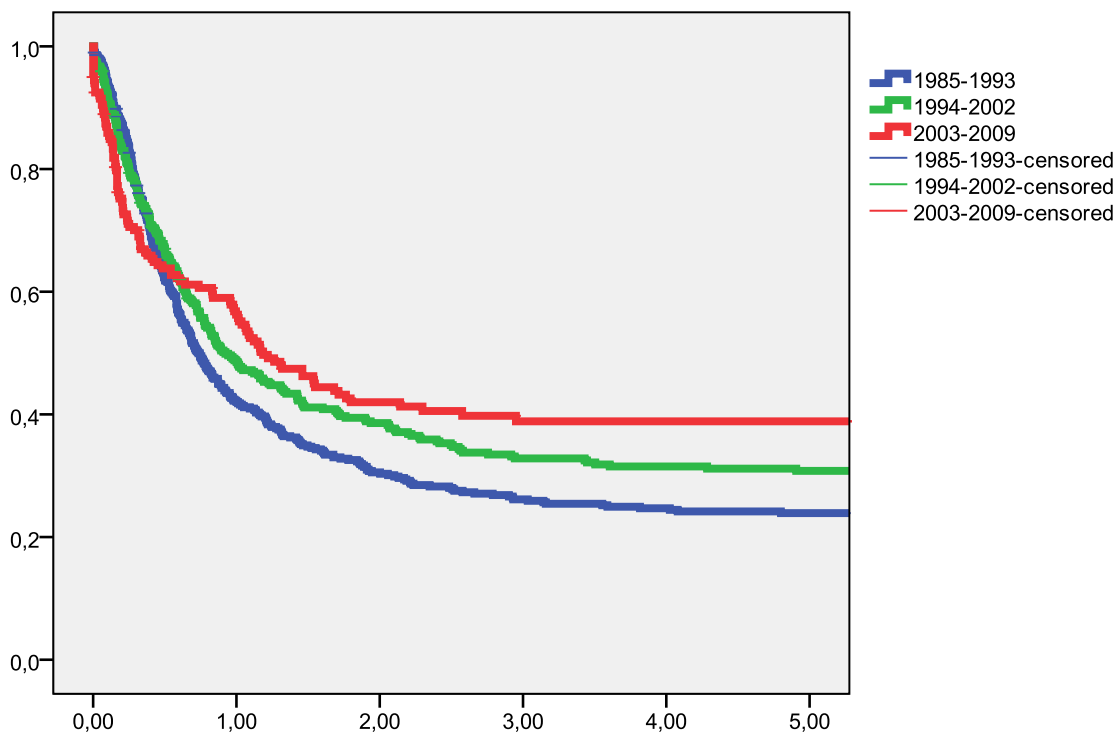


Figura 67: Supervivencia ajustada del grupo de pacientes con recidiva tumoral en función del periodo de tratamiento.

Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función del año de diagnóstico del tumor ($P=0.021$). Para los pacientes con tumores diagnosticados en el periodo 1985-1993, la supervivencia tras la recidiva local y/o regional de la enfermedad fue del 23.9% (IC 95%:20-27.8%), para los diagnosticados en el periodo 1994-2002 fue del 31.2% (IC 95%:26.5-35.9%), y para los del periodo 2003-2009 del 38.9% (IC 95%: 31.6-46.1%).

5.3.- Análisis de los tratamientos quirúrgicos de rescate en pacientes con recidiva local y/o regional de la enfermedad

5.3.1.- Pacientes con una recidiva local o loco-regional de la enfermedad

Se procedió a un análisis de los resultados obtenidos mediante los tratamientos quirúrgicos de rescate en los pacientes que sufrieron una recidiva local o loco-regional de la enfermedad. Del total 863 de pacientes con una recidiva local o loco-regional, el tratamiento del tumor a nivel local comportó la realización de un tratamiento con cirugía en 379 pacientes (43.9%) y de cirugía con radioterapia postoperatoria en 33 (3.8%). Un total de 412 pacientes con una recidiva del tumor a nivel local recibieron un tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor (47.7%).

La siguiente tabla muestra la proporción de pacientes que siguieron un tratamiento quirúrgico de la recidiva local del tumor en función de la localización del tumor primario, la categoría de extensión local inicial del tumor primario, el intervalo de tiempo libre de enfermedad hasta el diagnóstico de la recidiva, el periodo de tiempo en el cual se diagnosticó el tumor primario, y si se trataba de una recidiva aislada a nivel local o una recidiva loco-regional.

		n	Cirugía (%)	P
Localización	<i>Cavidad oral</i>	148	53 (35.8%)	P<0.0001
	<i>Oro faringe</i>	235	49 (20.9%)	
	<i>Hipofaringe</i>	85	22 (25.9%)	
	<i>Supra glotis</i>	146	84 (57.5%)	
	<i>Glotis</i>	249	204 (81.9%)	
Categoría T	T1	178	146 (82.0%)	<0.0001
	T2	230	140 (60.9%)	
	T3	251	98 (39.0%)	
	T4	204	28 (13.7%)	
Tratamiento inicial	<i>Radioterapia</i>	695	371 (53.4%)	<0.0001
	<i>Cirugía ± RT</i>	168	41 (24.4%)	
Intervalo	<6 meses	166	64 (38.6%)	<0.0001
	6-12 meses	342	134 (39.2%)	
	12-24 meses	224	126 (56.3%)	
	>24 meses	131	88 (67.2%)	
Periodo	1985-1993	397	144 (36.3%)	<0.0001
	1994-2002	299	177 (59.2%)	
	2003-2009	167	91 (54.5%)	
Recidiva	<i>Local</i>	608	310 (51.0%)	0.003
	<i>Local + regional</i>	255	102 (40.0%)	

Tabla 26: Tabla que muestra la proporción de pacientes que siguieron un tratamiento quirúrgico de la recidiva local del tumor en función de la localización del tumor primario, la categoría de extensión local inicial del tumor primario, el intervalo de tiempo libre de enfermedad hasta el diagnóstico de la recidiva, el periodo de tiempo en el cual se diagnosticó el tumor primario, y si se trataba de una recidiva aislada a nivel local o una recidiva loco-regional.

Existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate quirúrgico en función de las variables consideradas. Los pacientes con tumores localizados en la laringe, con una menor categoría de extensión local, tratados inicialmente de forma no quirúrgica, con mayor intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento inicial contaron con un porcentaje significativamente superior de recibir un tratamiento quirúrgico tras una recidiva local del tumor. Existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes tratados con cirugía en función del periodo de tiempo considerado. Los pacientes diagnosticados durante el primer periodo de tiempo evaluado contaron con una probabilidad de seguir un tratamiento quirúrgico de rescate inferior a los diagnosticados con posterioridad. Los pacientes con una recidiva local aislada recibieron un tratamiento de rescate con cirugía con una frecuencia superior a la de los pacientes con una recidiva loco-regional.

La siguiente tabla muestra la distribución de los tipos de cirugía de rescate realizados en función de la localización del tumor primario:

	<i>Cavidad oral</i>	<i>Oro faringe</i>	<i>Hipo faringe</i>	<i>Supra glotis</i>	<i>Glotis</i>	<i>Total</i>
<i>LT simple</i>	0	4	2	53	128	187
<i>Cirugía parcial abierta</i>	0	4	0	5	20	29
<i>LT ampliada</i>	2	7	19	20	6	54
<i>Cirugía láser</i>	0	0	1	6	50	57
<i>Glosectomía</i>	35	8	0	0	0	43
<i>Bucofaringectomía -mandibulectomía</i>	16	25	0	0	0	42
<i>Total</i>	53	49	22	84	204	412

Tabla 27: Distribución de los tipos de cirugía de rescate realizados en función de la localización del primario.

Los casos de laringectomía ampliada en carcinomas de cavidad oral y oro faringe correspondieron a pacientes con recidivas avanzadas que requerían de la realización de una glosectomía total o una resección amplia de la base de la lengua asociada a la laringectomía. Las cirugías parciales abiertas realizadas correspondieron a 7 laringectomías supra glóticas, 9 hemilaringectomías verticales, y 13 laringectomías supracricoides.

5.3.2.-Resultados de las laringectomías totales simples y laringectomías totales ampliadas de rescate

Durante el periodo de estudio se llevaron a cabo un total de 187 laringectomías totales simples y 54 laringectomías totales ampliadas como técnicas de rescate tras el fracaso a nivel local de un tratamiento previo con radioterapia (n=214, 88.4%), quimio-radioterapia (n=15, 6.2%), o cirugía (n=13, 5.4%). De los pacientes tratados con una laringectomía, 181 (74.8%) contaron con una recidiva exclusiva a nivel de la localización primaria del tumor, y 61 (25.3%) con una recidiva loco-regional.

Se analizó en primer lugar la supervivencia en función del tipo de tratamiento inicial. La siguiente figura muestra la supervivencia ajustada desde el momento de diagnóstico de la recidiva en función del tratamiento inicial efectuado sobre la localización primaria del tumor (radioterapia o quimio-radioterapia versus cirugía).

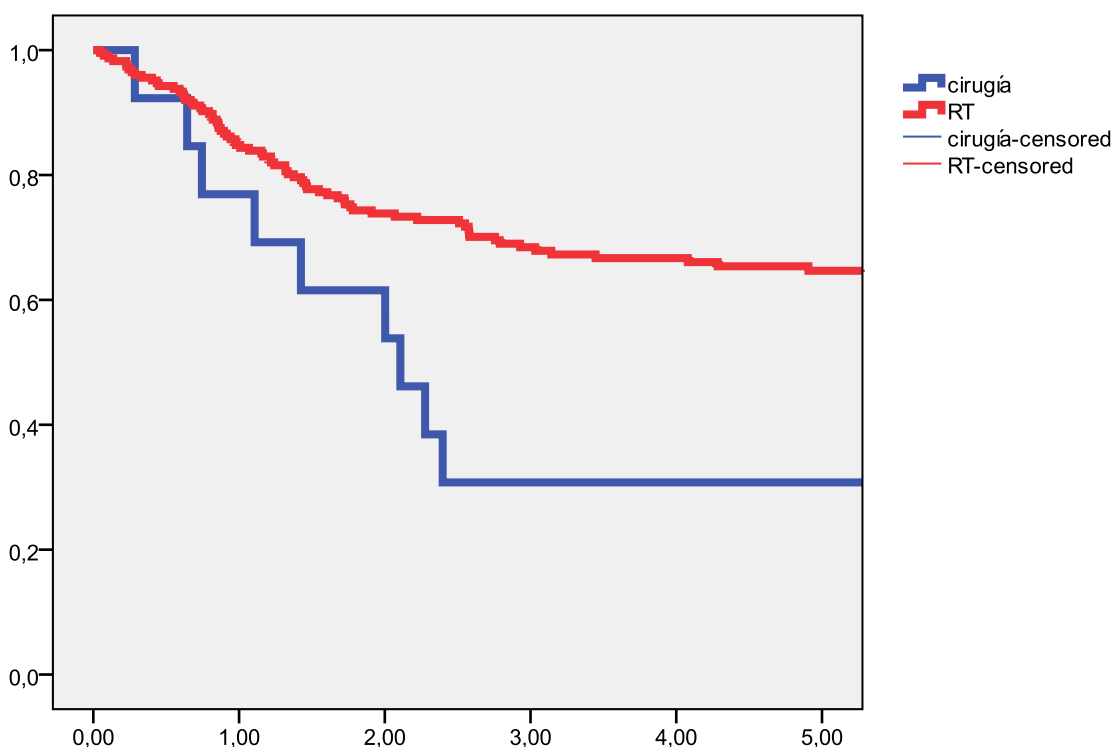


Figura 68: Figura que muestra la supervivencia ajustada desde el momento del diagnóstico de la recidiva, en función del tipo de tratamiento inicial realizado sobre la localización primaria del tumor.

El control final de la enfermedad para los pacientes tratados inicialmente con cirugía fue significativamente inferior al correspondiente a los pacientes tratados con radioterapia ($P=0.007$). La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes tratados inicialmente con cirugía fue del 30.8% (IC 95%: 5.8-55.8%), y para los pacientes tratados con radioterapia del 64.7% (IC 95%:58-71.4%).

Dado el comportamiento diferente en relación al pronóstico, y la asimetría en cuanto al número de pacientes implicados, se procedió a analizar de forma independiente los resultados obtenidos después de la realización de una laringectomía tras un tratamiento inicial con radioterapia o quimio-radioterapia ($n=229$).

De los 229 pacientes tratados con una laringectomía tras una recidiva local post-radioterapia, un total de 5 pacientes iniciaron la secuencia terapéutica de rescate con quimioterapia de inducción, y 15 recibieron un tratamiento con radioterapia post-operatoria.

Se analizó la supervivencia ajustada de los pacientes tratados con una laringectomía total después de un tratamiento con radioterapia en función de la localización del tumor primario, la categoría de extensión del tumor en el momento del diagnóstico inicial (T), el periodo libre de enfermedad, la categoría de extensión correspondiente al análisis anatomopatológico de la pieza de resección (rT), si se trató de una laringectomía total simple o ampliada, si se trataba de una recidiva local aislada o una recidiva loco-regional, y del periodo en el que se diagnosticó el tumor primario. La siguiente tabla muestra los valores de la supervivencia actuarial ajustada a los 5 años en función de las diferentes variables consideradas:

		<i>n</i>	<i>Sup 5 años</i>	<i>P</i>
Localización	Oro faringe	12	27.3%	<0.0001
	Hipofaringe	21	41.8%	
	Supra glotis	64	52.5%	
	Glotis	132	77.0%	
T	T1	11	78.9%	0.002
	T2	29	65.7%	
	T3	25	56.5%	
	T4	9	41.7%	
Intervalo	<6 meses	36	82.7%	0.153
	6-12 meses	79	65.1%	
	12-24 meses	68	57.7%	
	>24 meses	46	59.8%	
rT	rT1	18	100%	<0.0001
	rT2	71	74.4%	
	rT3	75	67.9%	
	rT4	65	41.4%	
Tipo LT	Simple	178	73.8%	<0.0001
	Ampliada	51	32.2%	
Tipo recidiva	Local	170	78.5%	<0.0001
	Local+regional	59	25.0%	

Tabla 28: Tabla que muestra los valores de la supervivencia actuarial ajustada a los 5 años de los pacientes con recidiva tumoral tratados con laringectomía total, y que habían sido tratados en el primario mediante RT, en función de las diferentes variables consideradas:

Existió una relación significativa entre la supervivencia ajustada y la totalidad de las variables analizadas, con la excepción del periodo libre de enfermedad. De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con una recidiva precoz (< 6 meses del tratamiento del tumor inicial), contaron con un mejor pronóstico, si bien las diferencias en supervivencia no alcanzaron la significación estadística.

Dada la posibilidad de colinealidad entre las categorías de extensión local inicial previa al tratamiento y el valor proveniente del análisis patológico de la pieza de laringectomía, se procedió a evaluar mediante una tabla de contingencia la relación de una de las categorías de extensión local en función de la otra. La siguiente tabla muestra los resultados:

<i>Tabla contingencia T/rT</i>		<i>Estadio tumoral local inicial</i>				<i>Total</i>
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	
<i>Estadio local recidiva</i>	<i>1</i>	9	22	18	14	63
		3,7%	9,1%	7,4%	5,8%	26,0%
	<i>2</i>	6	37	25	23	91
		2,5%	15,3%	10,3%	9,5%	37,6%
	<i>3</i>	3	13	32	22	70
		1,2%	5,4%	13,2%	9,1%	28,9%
	<i>4</i>	1	2	4	11	18
		0,4%	0,8%	1,7%	4,5%	7,4%
<i>Total</i>		19	74	79	70	242
		7,9%	30,6%	32,6%	28,9%	100,0%

Tabla 29: Tabla de contingencia que relaciona el estadio local del primario con el estadio local de la recidiva.

Si bien pudo observarse una tendencia según la cual al aumentar el tamaño inicial del tumor la extensión de la recidiva era más avanzada, la correspondencia entre ambos valores no fue excesivamente elevada (coeficiente de correlación de Pearson de 0.246), lo que implica una ausencia de colinealidad entre ambas variables.

Dada la posibilidad de interacción entre las variables analizadas, se procedió a realizar un estudio multivariante. La siguiente tabla muestra los resultados del estudio multivariante entre las distintas variables analizadas:

		Hazard ratio	IC 95%	P
Localización	Glottis	1		0.740
	No glottis	1.116	0.582-2.140	
T	T1-T2	1		0.764
	T3-T4	0.922	0.542-1.568	
Intervalo	<12 meses	1		0.950
	>12 meses	1.016	0.624-1.652	
rT	rT1-T2	1		0.001
	rT3-T4	2.445	1.414-4.228	
Tipo LT	Simple	1		0.001
	Ampliada	2.746	1.496-5.042	
Tipo recidiva	Local	1		<0.0001
	Local + regional	3.875	2.348-6.394	

Tabla 30: Tabla que muestra análisis multivariante de las distintas variables analizadas, con intención de valorar si son o no estadísticamente significativas.

De acuerdo con los resultados del análisis multivariante, ni la localización del tumor, ni su extensión inicial, ni el intervalo libre de enfermedad fueron variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia. La variable que se relacionó de forma más intensa con la supervivencia fue la localización local o loco-regional de la recidiva. En relación a los pacientes con una recidiva local aislada, los pacientes con una recidiva loco-regional contaron con un riesgo 3.9 veces superior de morir como consecuencia de la evolución del tumor. Las otra variables que se relacionaron de forma independiente con la supervivencia de forma independiente fueron la categoría de extensión local del tumor recidivado (rpT) y el tipo de cirugía de rescate necesaria (laringectomía total simple versus ampliada).

La finalidad de la cirugía sobre la localización primaria del tumor es conseguir el control local de la enfermedad. No todos los pacientes que fallecieron tras la laringectomía total lo hicieron como consecuencia de la enfermedad a nivel local. Del total de 74 fallecidos por el tumor, 52 (70.3%) lo fueron por una nueva recidiva del tumor a nivel local o loco-regional, 11 (14.9%) como consecuencia de una recidiva regional, y 11 (14.9%) por la aparición de metástasis a distancia. Considerando el global de 229 pacientes sometidos a la cirugía de rescate, el control local de la enfermedad conseguido con la laringectomía fue del 77.3%. Una elevada proporción de los pacientes que sufrieron una nueva recidiva local del tumor tras la laringectomía de rescate lo hicieron en forma de recidiva peri estoma, y otro porcentaje de pacientes padecieron una recidiva del tumor a nivel de partes blandas de la región cervical que hacía difícil diferenciar si se trataba realmente de una recidiva local o regional. Ninguno de los pacientes que sufrió una nueva recidiva local del tumor después de una laringectomía de rescate consiguió la curación de la enfermedad, falleciendo todos ellos como consecuencia de la evolución de la misma.

Un total de 28 pacientes (12.2%) tratados con una laringectomía de rescate contaron con márgenes de resección positivos, y 6 (2.6%) con márgenes informados como cercanos. Existió una relación altamente significativa entre el estatus de los márgenes de resección y el control local tras la laringectomía de rescate. El porcentaje de una nueva recidiva local para los pacientes con márgenes negativos (n=195) fue del 15.9%, en tanto que para el grupo de pacientes que contaron con márgenes positivos o cercanos aumentó hasta el 61.8%.

Se procedió a comparar la capacidad de la laringectomía de rescate en conseguir el control de la enfermedad a nivel local con la demostrada por la laringectomía total utilizada como tratamiento inicial del tumor. Se comparó la supervivencia libre de recidiva local entre los pacientes con una laringectomía total en función de que se tratase de una cirugía realizada como tratamiento inicial o como tratamiento de rescate.

Durante el periodo de estudio un total de 579 pacientes fueron sometidos a una laringectomía total formando parte del tratamiento inicial del tumor. La siguiente tabla detalla la localización y la categoría de extensión local de este

grupo de pacientes. Un 44.6% de los pacientes inicio la secuencia terapéutica con un tratamiento de quimioterapia de inducción, y un 78.1% siguió un tratamiento complementario con radioterapia postoperatoria.

		<i>n</i>	%
Localización	Oro faringe	10	1,7
	Hipofaringe	114	19,7
	Supra glotis	216	37,3
	Glotis	239	41,3
pT	T2	111	19.2
	T3	319	55.1
	T4	149	25.7
Laringectomía	Simple	354	61.1
	Ampliada	225	38.9

Tabla 31: Tabla que muestra las diferentes características de pacientes donde se realizó una laringectomía total como tratamiento inicial (localización, estadio tumoral y tipo de laringectomía total (simple o ampliada))

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de recidiva local en función de que la laringectomía total se llevase a cabo como tratamiento inicial o en el contexto de una cirugía de rescate.

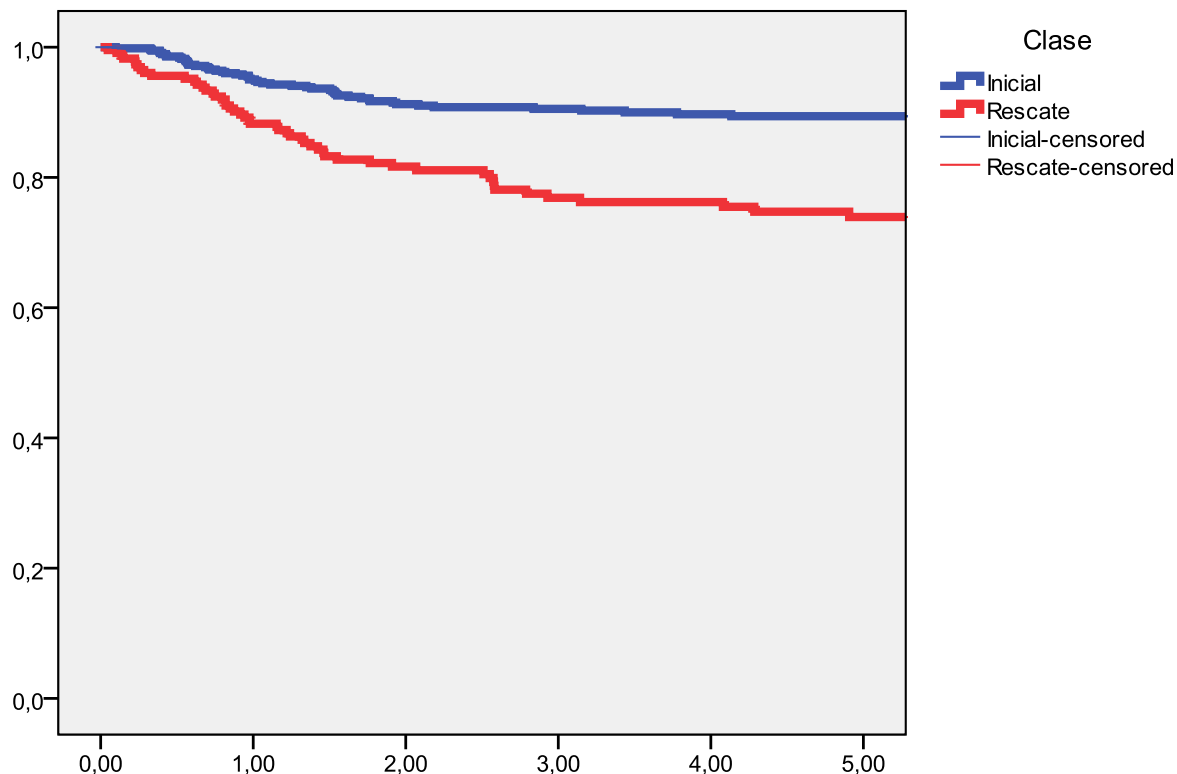


Figura 69: Supervivencia libre de recidiva local tras la realización de una laringectomía total, en función de si ésta se realizó como tratamiento inicial o de rescate.

La supervivencia libre de recidiva local a los 5 años para los pacientes tratados con una laringectomía como tratamiento inicial fue del 89.4% (IC 95%: 86.7-92.1%) disminuyendo al 73.9% (IC 95%:67.6-80.2%) en el caso de las laringectomías de rescate.

Existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con márgenes positivos o cercanos en función del tipo de laringectomía. Para los pacientes con una laringectomía realizada como tratamiento inicial del tumor, el porcentaje de pacientes con márgenes positivos o cercanos fue del 5.9% y 3.6%, en tanto que para el grupo de pacientes con una cirugía de rescate fue del 12.2% y 2.6%, respectivamente (P=0.008).

La siguiente tabla muestra la comparación en los valores de supervivencia libre de recidiva local tras la laringectomía como tratamiento inicial o como cirugía de rescate en función de la localización del tumor primario, la categoría de extensión local del tumor (pT o rpT) y si se trataba de una laringectomía simple o ampliada.

		Control local 5 años		P
		inicial	Rescate	
Localización	Oro faringe	36.0%	27.3%	0.375
	Hipofaringe	86.4%	54.0%	0.001
	Supra glotis	90.1%	71.0%	0.001
	Glottis	92.9%	81.3%	0.003
pT/rpT	T1-T2	93.7%	88.7%	0.397
	T3	91.6%	77.4%	0.001
	T4	84.0%	49.1%	0.0001
Laringectomía	Simple	92.1%	82.1%	0.003
	Ampliada	85.0%	41.3%	0.0001

Tabla 32: Tabla de resultados que muestra la comparación en los valores de supervivencia libre de recidiva local tras la laringectomía como tratamiento inicial o como cirugía de rescate en función de la localización del tumor primario, la categoría de extensión local del tumor (pT o rpT) y si se trataba de una laringectomía simple o ampliada.

La laringectomías realizadas en el tratamiento de los tumores de oro faringe contaron con mal pronóstico, independientemente de que se tratase de una cirugía inicial o de rescate. Para el resto de localizaciones existieron diferencias significativas en el control local de la enfermedad en función del tipo de cirugía, inicial o de repesca. Igualmente, aparecieron diferencias entre ambos tipos de cirugía para los tumores localmente más avanzados (T3-T4), y en función de que se tratase de una cirugía simple o ampliada. Las diferencias en supervivencia se hicieron más importantes entre ambos tipos de cirugía a medida que empeoraba el pronóstico de control de la enfermedad. Así, por

ejemplo, la rentabilidad de las cirugías de rescate en el control local de la enfermedad en el caso de las laringectomías ampliadas se redujo a la mitad respecto al conseguido con este tipo de cirugía empleado como tratamiento inicial, tal como muestra la siguiente figura:

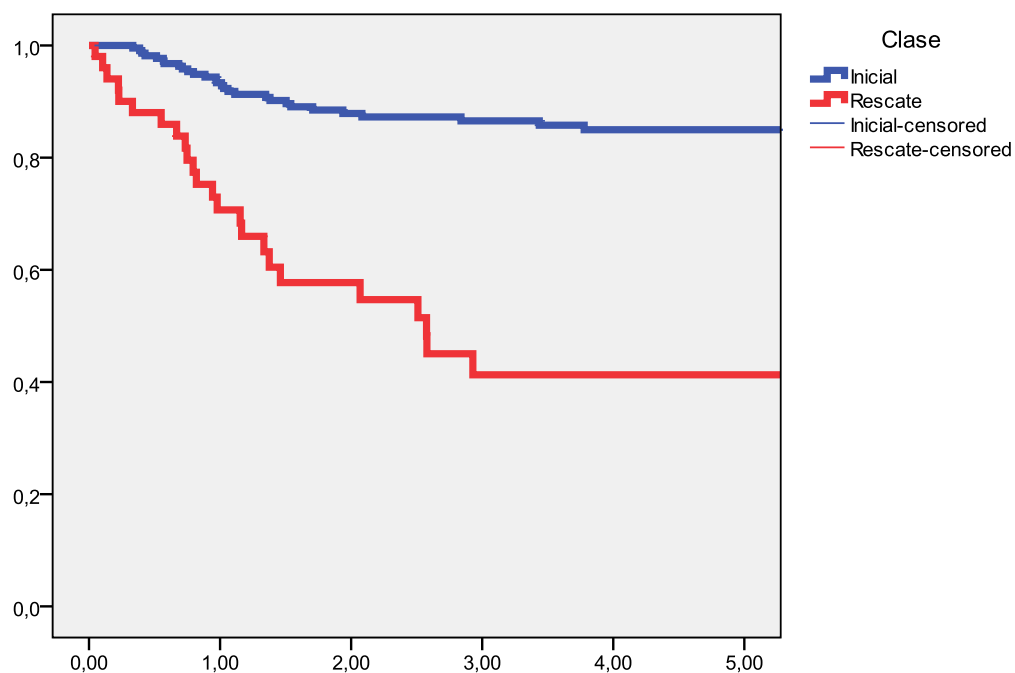


Figura 70: Supervivencia libre de recidiva local de los pacientes tratados con cirugías de rescate mediante laringectomías ampliadas. Comparación con las laringectomías ampliadas realizadas como tratamiento inicial,

La supervivencia ajustada a los 5 años desde el momento de la recidiva local para el total de pacientes tratados con una laringectomía total simple o ampliada fue del 62.7% (IC95%: 56.2-69.1%).

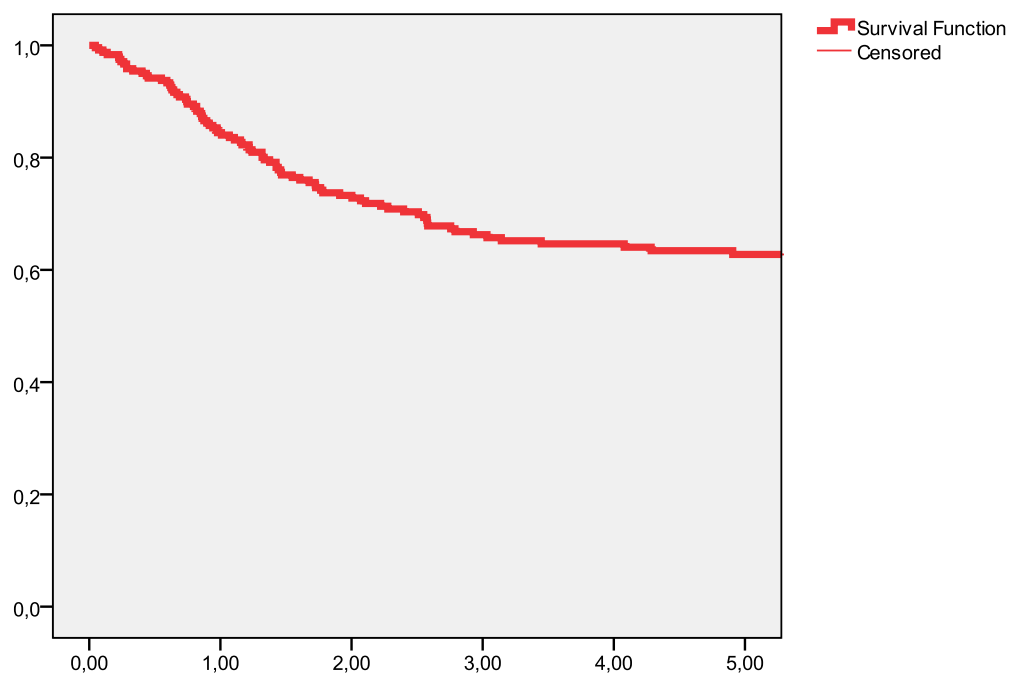


Figura 71: Supervivencia ajustada desde el momento de la recidiva local para el total de pacientes tratados con una laringectomía total (simple o ampliada) de rescate.

Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la extensión de la recidiva (rpT), si el tratamiento realizado fue una laringectomía total simple o ampliada, y sobre todo, en función de que la recidiva local estuviese o no acompañada de una recidiva regional. Tal y como puede observarse en la siguiente tabla:

		Sup 5 años (IC 95%)	P
rpT	rpT1	92.9% (86.3-99.5%)	0.0001
	rpT2	72.8% (62.3-83.3%)	
	rpT3	62.5% (51.2-73.8%)	
	rpT4	41.4% (28.9-53.9%)	
Laringectomía	Simple	71.8% (64.9-78.7%)	0.0001
	Ampliada	30.0% (16.7-43.3%)	
Recidiva	Local	75.6% (69.0-82.2%)	0.0001
	Local + regional	24.0% (11.9-36.2%)	

Tabla 33: Supervivencia a los 5 años de pacientes con recidiva tumoral, en función del estadio de la recidiva (rpT), si se realizó laringectomía total simple o ampliada, o si la recidiva fue local o loco regional.

5.3.3.-Resultados de las cirugías parciales abiertas de laringe como tratamiento de rescate

Un total de 29 pacientes fueron considerados candidatos a un tratamiento con cirugía parcial abierta. Las cirugías realizadas incluyeron 7 laringectomías supra glóticas, 9 hemilaringectomías verticales, y 13 laringectomías supracricoideas. El tratamiento inicial de los pacientes consistió en cirugía en 2 casos, y radioterapia en los 27 casos restantes. La categoría de extensión local correspondiente a las resecciones realizadas fue de rpT1 en 13 ocasiones (43.3%), rpT2 en 12 (40%) y rpT4 en 4 (16.7%). Los pacientes con tumores rpT4 correspondieron a pacientes con tumores glóticos tratados con radioterapia y que recibieron un tratamiento con una laringectomía supracricoidea, apareciendo una infiltración del cartílago tiroides en el análisis patológico de la resección. Los márgenes de resección fueron considerados como negativos en la totalidad de las ocasiones salvo en un paciente en que fueron informados como cercanos. Ninguno de los pacientes contó con una recidiva regional simultánea en el momento del diagnóstico y tratamiento de la recidiva local. Se produjo una nueva recidiva local del tumor en 6 pacientes. La supervivencia a los 5 años libre de enfermedad local tras la realización de la cirugía de rescate fue del 76.4% (IC 95%:59.3-93.4%).

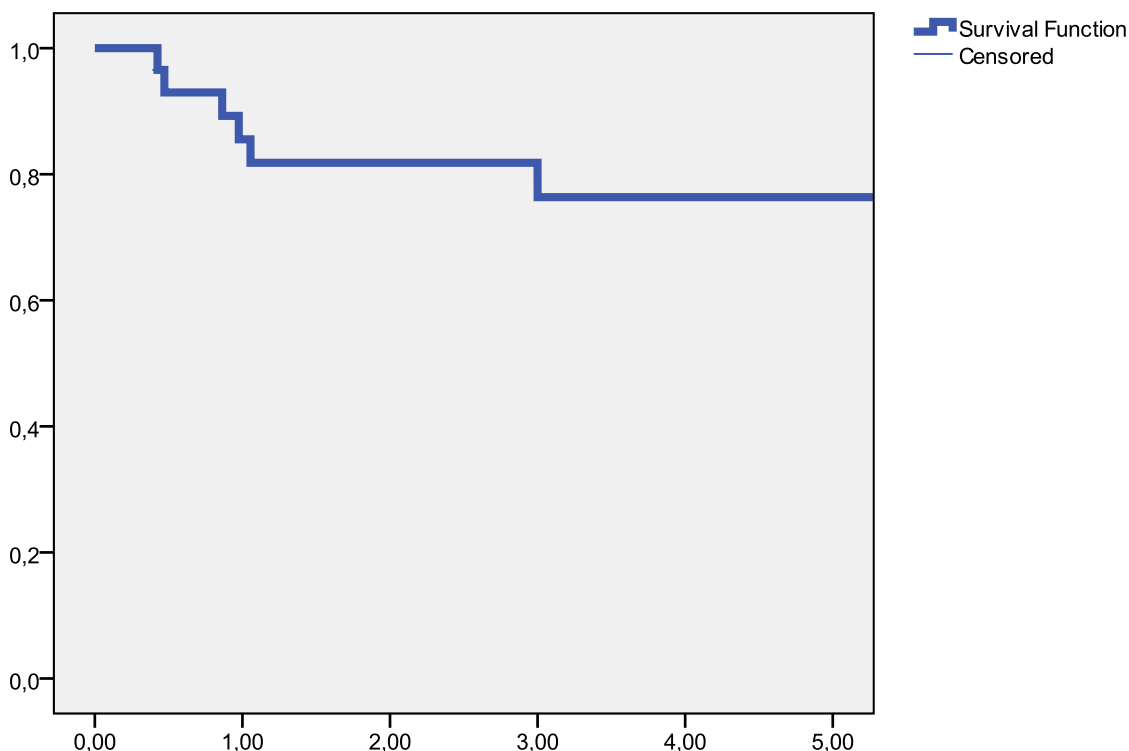


Figura 72: Supervivencia libre de enfermedad local tras tratamientos quirúrgico de rescate de aquellos pacientes con recidiva local candidatos a cirugía de rescate parcial.

Dos de los seis pacientes con recidiva no fueron considerados candidatos a nuevos intentos de rescate. En los otros cuatro pacientes se llevó a cabo una segunda cirugía de repesca, consistente en una totalización de la laringectomía en tres ocasiones y una bucofaringectomía en un caso. Se trató de un paciente tratado con una laringectomía supra glótica de rescate que sufrió una segunda recidiva del tumor a nivel del repliegue glosio-amigdalino sin afectar la laringe.

De los pacientes intervenidos de la segunda recidiva, sólo se consiguió el control final de la enfermedad en un caso, correspondiente a un paciente con una segunda recidiva local del tumor después de una laringectomía frontolateral de rescate tras el fracaso del tratamiento inicial con radioterapia, y que fue tratado con una laringectomía total.

Cinco de los pacientes tratados con una cirugía parcial abierta de rescate fallecieron como consecuencia del fracaso en el control local de la enfermedad. En un paciente adicional tratado con una laringectomía supra glótica, se produjo una recidiva regional un año después de la cirugía de rescate. A pesar de un intento de repesca con un vaciamiento radical, no se consiguió el control

de la enfermedad. La supervivencia ajustada a los 5 años desde el diagnóstico de la primera recidiva local de los pacientes tratados con una cirugía abierta de rescate fue del 73.8% (IC 95%:55.5-92.8%).

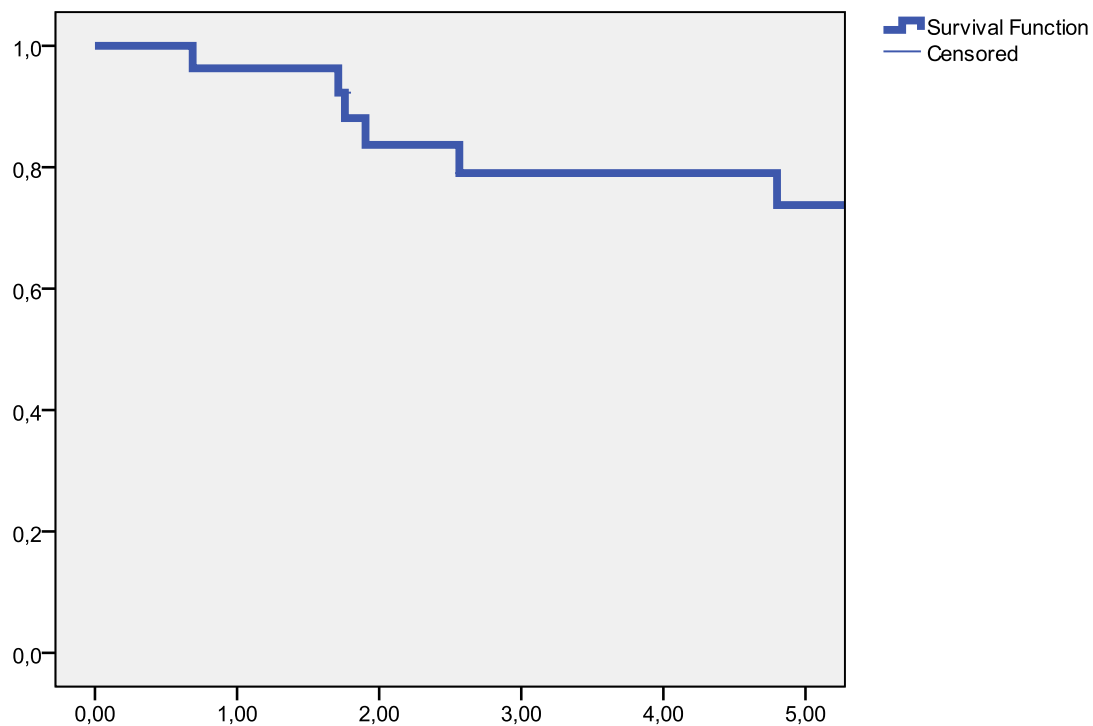


Figura 73: Supervivencia ajustada de los pacientes con recidiva local y candidatos a cirugía de rescate parcial

Durante el periodo de estudio se realizaron cirugías parciales de la laringe en un total de 143 pacientes. Los tipos de cirugía realizados consistieron en una laringectomía supra glótica en 116 ocasiones (81.1%), una hemilaringectomía vertical en 15 (10.5%) y una laringectomía supracricoidea en 12 (8.4%). Se produjo una recidiva local del tumor en 23 ocasiones (16.1%).

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de recidiva local en función de que la cirugía parcial de la laringe se hubiese realizado como tratamiento inicial o como cirugía de rescate.

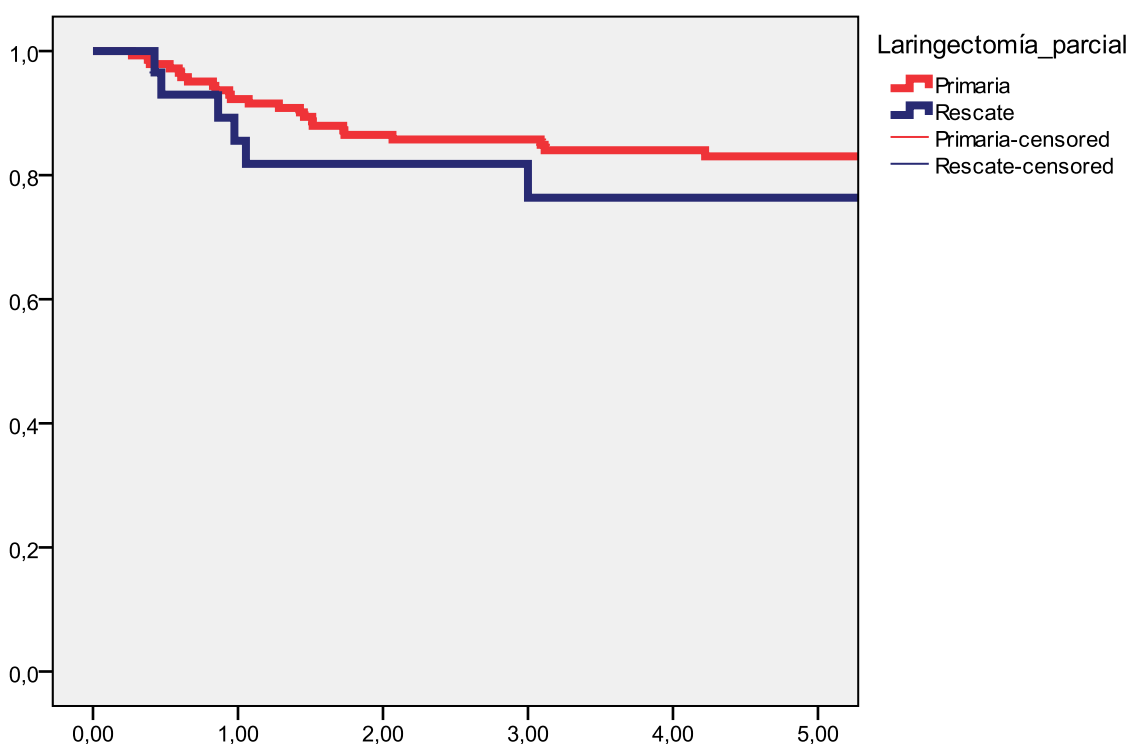


Figura 74: Supervivencia libre de recidiva local de los pacientes a los que se les realizó una cirugía parcial, en función de si ésta se realizó como cirugía primaria o de rescate.

No aparecieron diferencias significativas en el control local de la enfermedad tras la realización de laringectomías parciales en función de que la técnica quirúrgica fuese empleada como tratamiento inicial o como cirugía de rescate ($P=0.380$). La supervivencia ajustada libre de recidiva local a los 5 años para los pacientes tratados con cirugía parcial como tratamiento inicial del tumor fue del 83.3% (IC 95%:76.8-99.7%), y en los casos de cirugía de rescate del 76.4% (IC 95%:59.3-93.4%).

Igualmente, no aparecieron diferencias significativas en cuanto a supervivencia ajustada en función de que la cirugía fuese el tratamiento inicial del tumor o una técnica de rescate ($P=0.664$), tal como puede apreciarse en la siguiente figura.

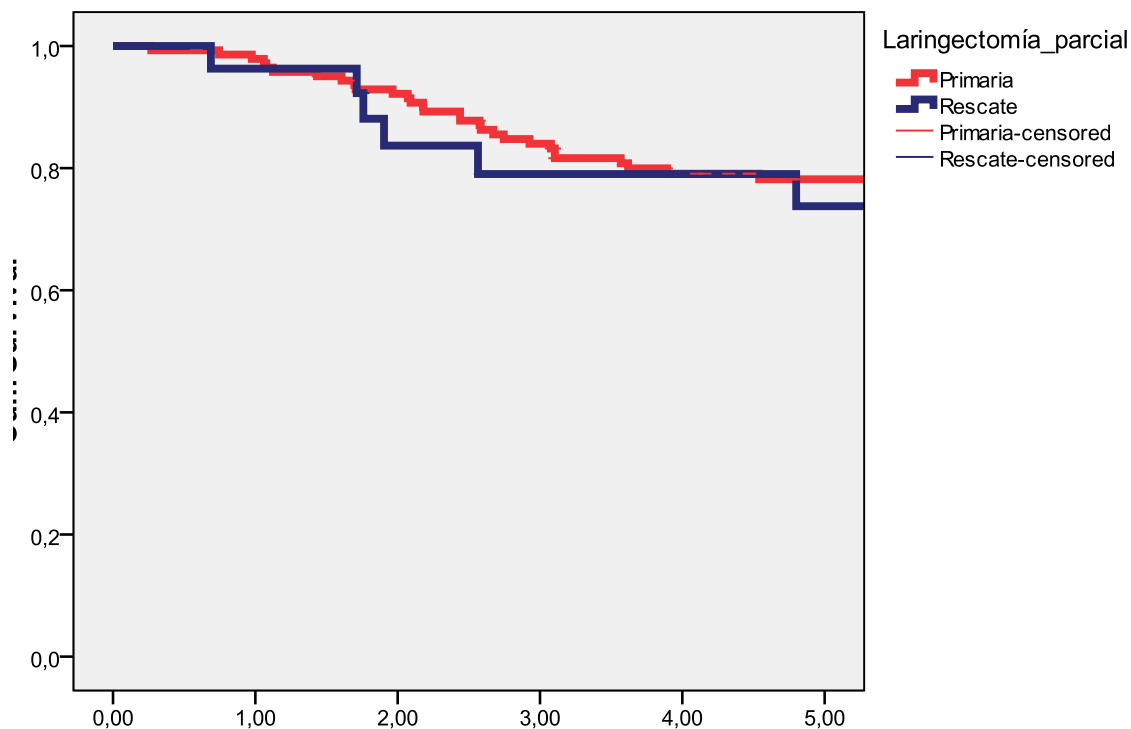


Figura 75: Supervivencia ajustada de los pacientes tratados con laringectomía parcial, en función de si se utilizó como cirugía primaria o de rescate.

La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes tratados con una cirugía parcial como tratamiento inicial fue del 77.1% (IC 95%:69.8-84.3%), y para los pacientes con una cirugía de rescate del 73.8% (IC 95%:55.5-92.0%).

5.3.4.-.- Resultados de las cirugías parciales transorales con láser CO₂ de laringe como tratamiento de rescate

Durante el periodo de estudio se llevaron a cabo un total de 57 exéresis transorales con láser CO₂ como cirugía de rescate en pacientes con carcinomas de la laringe. En seis ocasiones se trató de exéresis realizadas a nivel de supra glotis, y el resto correspondió a carcinomas de localización glótica. De los tumores glóticos, el tumor inicial recibió un tratamiento con cirugía en 5 ocasiones, y en los 46 casos restantes se trataba de cirugías de rescate en pacientes con tumores originalmente tratados con radioterapia.

En el presente apartado nos centraremos en el análisis de los resultados correspondientes a la cirugía de rescate en este grupo de pacientes con tumores glóticos tratados con una cirugía transoral de rescate tras el fracaso local de un tratamiento con radioterapia.

El tumor inicial fue catalogado como T1 en 34 ocasiones (73.9%) y como T2 en las 12 ocasiones restantes (26.1%). Ninguno de los pacientes contó con la presencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico.

La base de datos no incluyó información referida al tipo de cordectomía realizada para una mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, por lo que no pudo ser una variable incluida en el análisis. El estudio patológico de la pieza de resección tras la cirugía transoral con láser CO₂ mostró que la categoría de extensión local de la cirugía de rescate se correspondió con un carcinoma in situ en 3 ocasiones (6.5%), con un rpT1 en 35 (76.1), rpT2 en 7 (15.2%) y rpT3 en un caso (2.2%). Los límites de resección fueron considerados como positivos o cercanos en 7 ocasiones (15.2%). Uno de los pacientes contó con una recidiva regional simultánea a la recidiva local. Además del tratamiento con una cordectomía, recibió un vaciamiento cervical radical en el que aparecieron 2 adenopatías con ruptura capsular (rpN2b). Este paciente siguió un tratamiento complementario con radioterapia postoperatoria sobre las áreas ganglionares, pero no se consiguió el control de la enfermedad a dicho nivel, falleciendo como consecuencia de la evolución de la enfermedad metastásica ganglionar.

Se produjo una nueva recidiva del tumor a nivel local en 11 de los pacientes intervenidos (23.9%). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia actuarial libre de recidiva local tras la realización de la resección transoral de rescate.

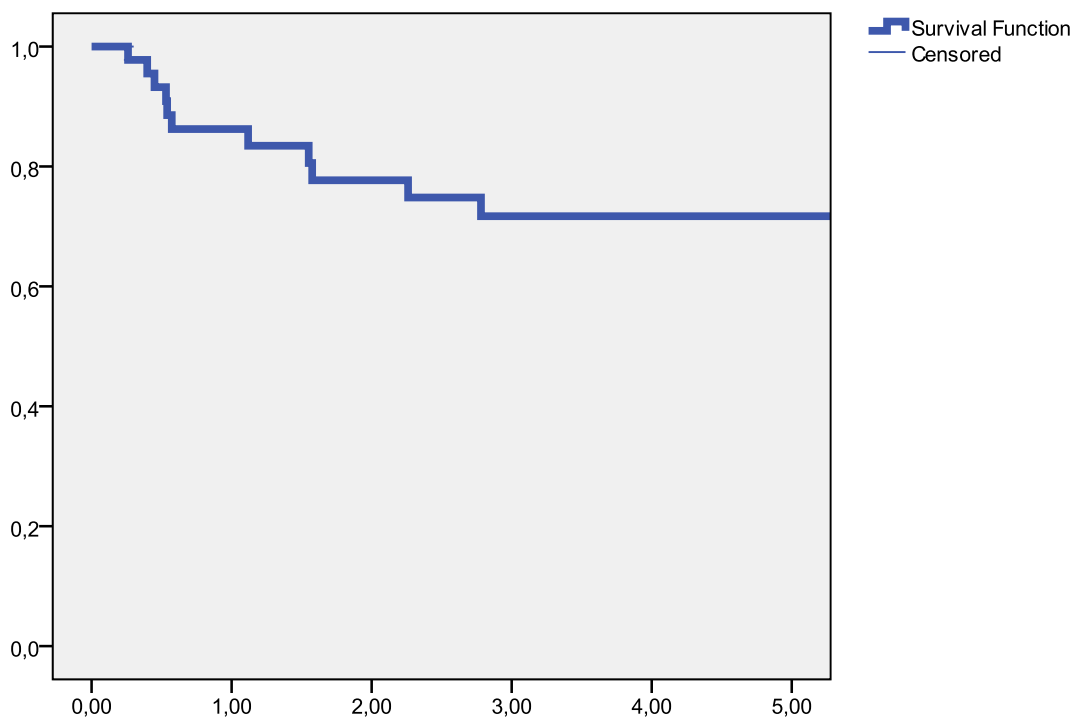


Figura 76: Supervivencia libre de recidiva local de aquellos pacientes que tras tratamiento inicial de radioterapia fueron tratados con cirugía parcial mediante resección transoral láser.

El control local libre de una nueva recidiva local tras la resección transoral láser de rescate a los 5 años fue del 71.7% (IC 95%: 57.8-85.6%).

No existieron diferencias significativas en la aparición de nuevas recidivas tras la exéresis láser de rescate en función del estatus de los márgenes de resección ($P=0.517$). El porcentaje de fracaso local para los pacientes con márgenes positivos o cercanos ($n=7$) fue del 14.3%, y para los pacientes con márgenes negativos ($n=39$) del 25.6%.

Por el contrario, sí que aparecieron diferencias significativas en el control local conseguido con la cirugía de rescate en función de la categoría de extensión local de la recidiva (rpT), tal como aparece en la siguiente figura.

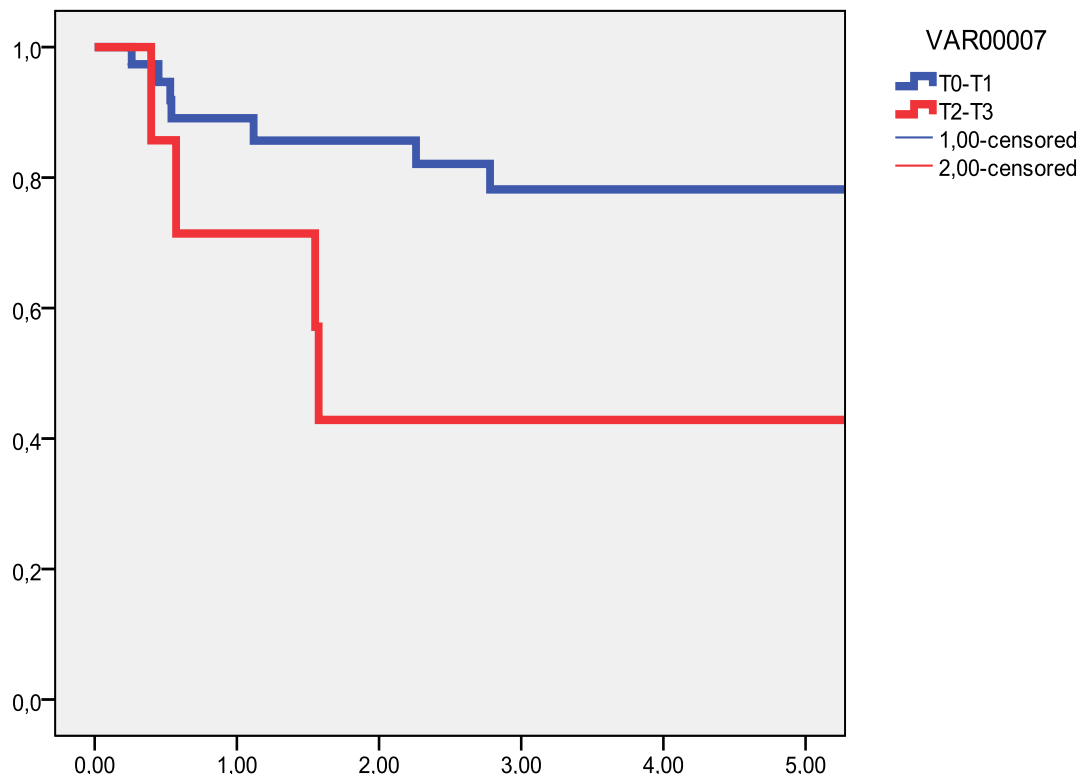


Figura 77: Supervivencia libre de enfermedad local en función de la categoría de extensión tumoral de la recidiva (rpT).

La supervivencia libre de recidiva local a los 5 años para los pacientes Tis-T1 fue del 78.2% (IC 95%: 63.7-92.7%), y para los pacientes T2-T3 disminuyó al 42.9% (IC 95%: 6.2-79.5%) (P=0.045).

La totalidad de pacientes con una segunda recidiva local tras el tratamiento endoscópico de rescate contó con un nuevo intento de rescate quirúrgico. En dos pacientes se intentó una nueva resección endoscópica, consiguiéndose el control de la enfermedad en un paciente. El otro paciente sufrió una nueva recidiva, que fue rescatada de forma efectiva con una laringectomía total. Un paciente pudo ser rescatado con una laringectomía supracricoidea. Finalmente, ocho pacientes recibieron como tratamiento de rescate de la segunda recidiva local una laringectomía total. En dos pacientes se produjo una nueva recidiva del tumor, en un caso a nivel del estoma traqueal y en el otro a nivel de partes

blandas cervicales. Cabe destacar que el paciente que sufrió la recidiva peritraqueostoma fue el que presentaba una recidiva regional asociada en el momento de la laringectomía de rescate. En este paciente se intentó una cirugía sobre la tercera recidiva consistente en la resección del estoma traqueal y disección mediastínica, con reconstrucción con un colgajo de pectoral mayor y radioterapia postoperatoria. Ninguno de los dos pacientes que sufrieron una tercera recidiva local tras la laringectomía total consiguió la curación de la enfermedad, falleciendo ambos como consecuencia de la evolución del tumor. En total, tres de los pacientes tratados inicialmente con una cordectomía de rescate tras el fracaso local de un tumor tratado inicialmente con radioterapia fallecieron como consecuencia de la evolución del tumor. La supervivencia ajustada a los 5 años desde el momento del diagnóstico de la recidiva de este grupo de pacientes fue del 91.8% (IC 95%: 82.8-100%), tal como muestra la siguiente figura.

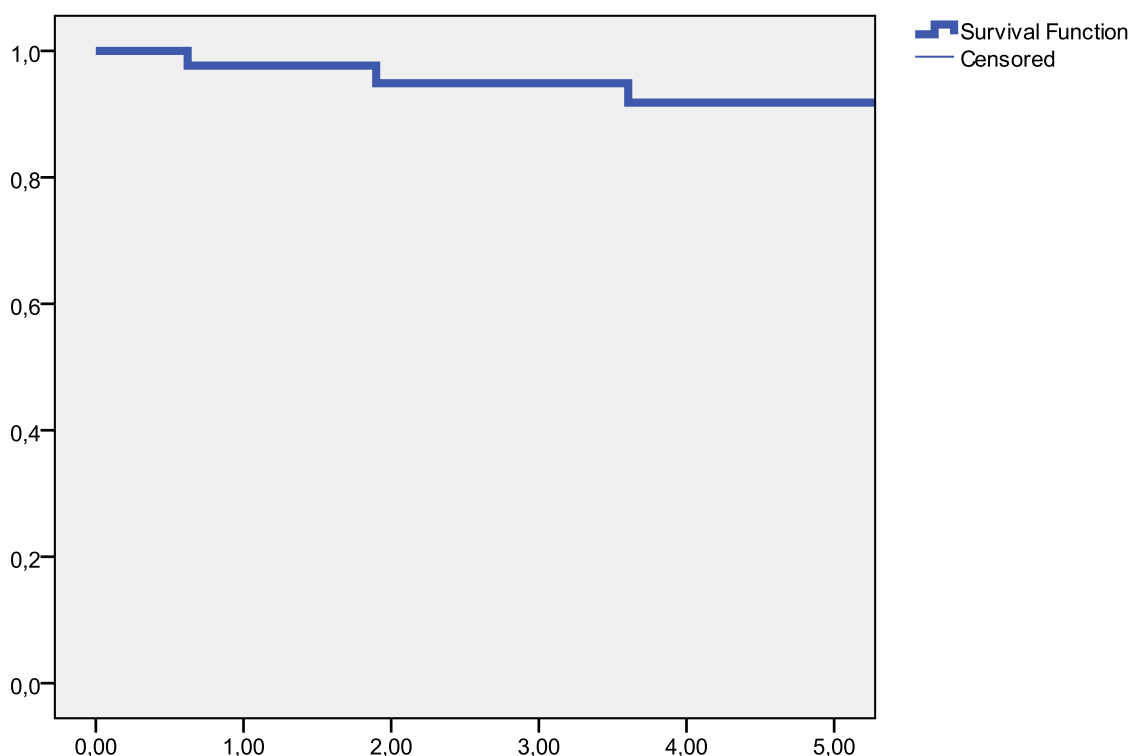


Figura 78: Supervivencia ajustada desde el momento del diagnóstico de la primera recidiva del total del grupo de pacientes tratados en un primer rescate con cirugía transoral láser.

Acto seguido, pasamos a analizar el grupo de pacientes que recibieron tratamiento endoscópico láser como tratamiento inicial (no de rescate).

Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 107 cordectomías como tratamiento inicial del tumor. Se trataba de pacientes con tumores del plano glótico con una categoría de extensión local de carcinoma in situ en 28 ocasiones (26.2%), T1 en 74 (69.2%) y T2 en 5 (4.7%). En este grupo de pacientes se produjo una recidiva local del tumor en 10 ocasiones (9.3%). La supervivencia libre de enfermedad local a los 5 años en pacientes tratados con una cordectomía como tratamiento inicial del tumor fue del 90.4% (IC 95%: 84.7-96.1%), y para los pacientes en los que la cordectomía se realizó como técnica de rescate fue del 71.8% (IC 95%: 57.5-86.1%). Existieron diferencias significativas en el control local de la enfermedad en función de que la cordectomía se realizase como técnica de tratamiento inicial o de rescate ($P=0.003$), tal como puede apreciarse en la siguiente figura.

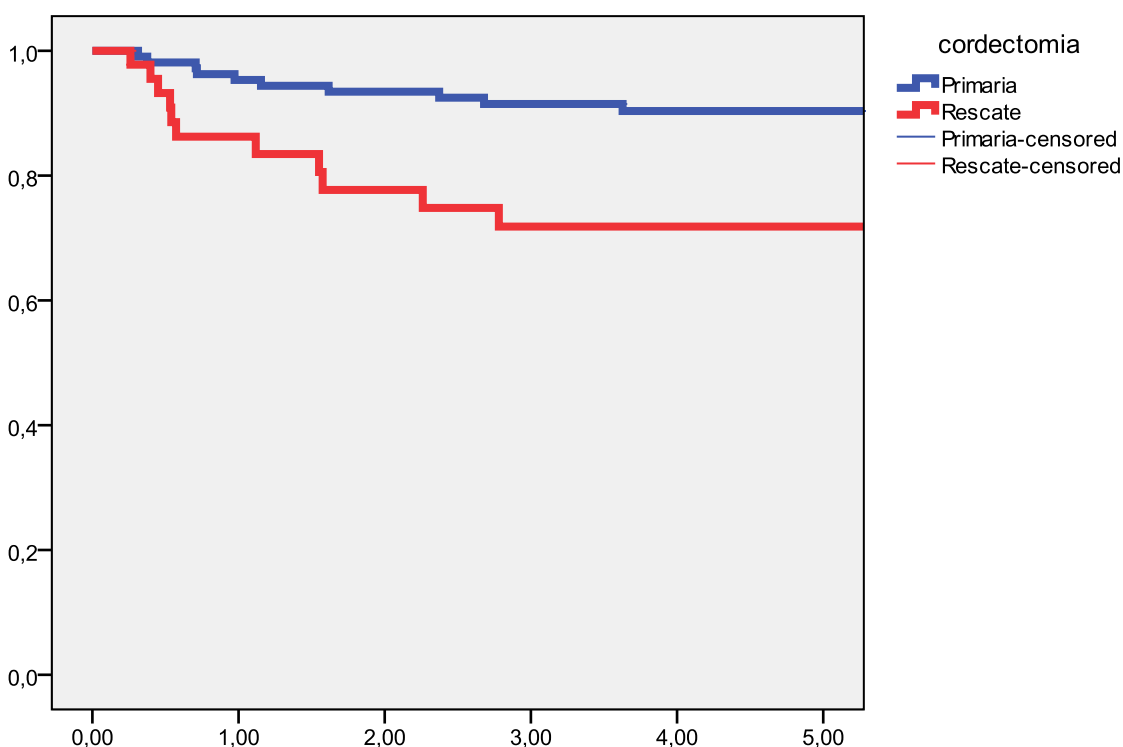


Figura 79: Supervivencia libre de enfermedad local del grupo de pacientes que recibieron como tratamiento una cordectomía láser en función de si ésta fue cirugía primaria o de rescate

Ninguno de los pacientes tratados con una cordectomía como tratamiento inicial de la enfermedad falleció como consecuencia de la evolución del tumor a nivel local. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada en función del tipo de cordectomía (tratamiento inicial versus rescate).

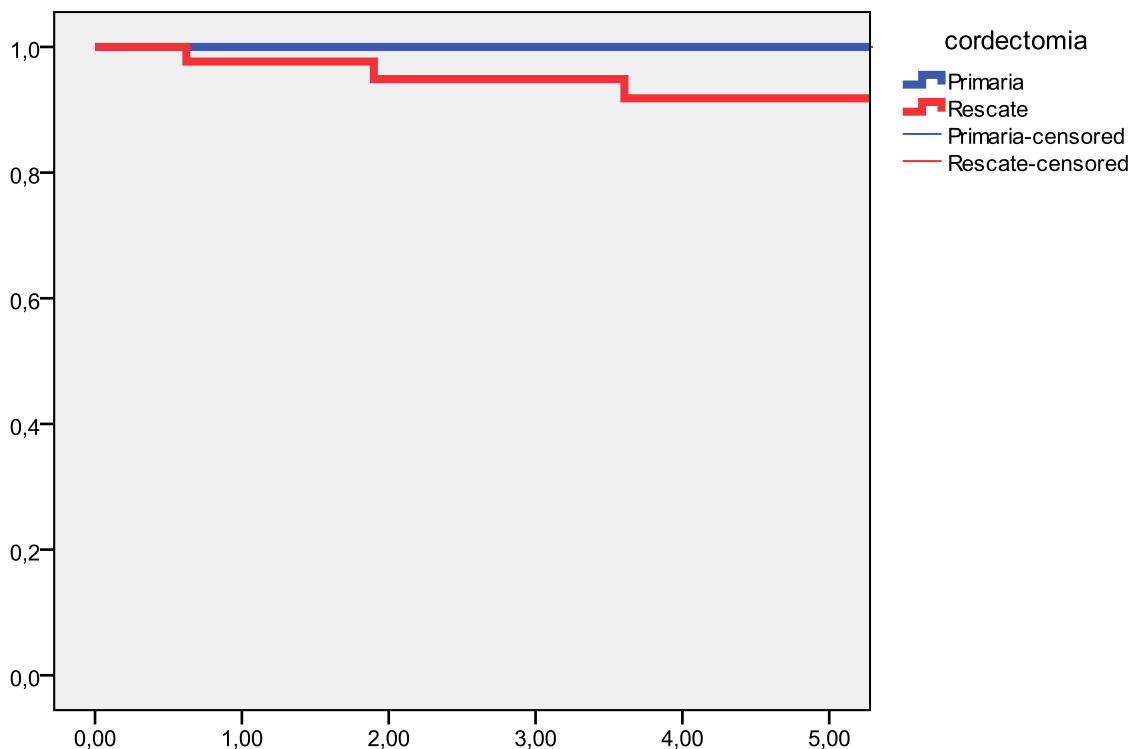


Figura 80: Supervivencia ajustada tras momento de realización de la resección endoscópica láser en función de si ésta era un tratamiento inicial o cirugía de rescate.

Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada de la enfermedad en función de que la cordectomía fuese el tratamiento inicial de la enfermedad o una cirugía de rescate ($P=0.004$).

5.3.5.-Resultados de las cirugías de rescate realizadas a nivel de cavidad oral y oro faringe

Acto seguido, pasamos a analizar los resultados de las cirugías de rescate realizadas sobre recidivas locales en cavidad oral y oro faringe.

Se realizaron un total de 84 procedimientos quirúrgicos de rescate a nivel de la cavidad oral y la oro faringe tras una recidiva del tumor a nivel local. El tratamiento utilizado inicialmente en este grupo de pacientes consistió en cirugía en 12 ocasiones (14.3%), cirugía y radioterapia postoperatoria en 7 (8.3%) y radioterapia o quimio-radioterapia en 65 (77.4%).

La localización primaria del tumor sobre el que se llevaron a cabo los tratamientos de rescate fue la cavidad oral en 33 ocasiones (39.3%) y la oro faringe en 51 (60.7%). En 28 ocasiones el paciente contó con una recidiva del tumor a nivel regional de forma simultánea con la recidiva local, en dos ocasiones con una recidiva regional que precedió a la local, y en dos casos adicionales se produjo una recidiva regional posterior al tratamiento de la recidiva local.

Las cirugías realizadas se muestran en la siguiente tabla.

	<i>Frecuencia(n)</i>	<i>Procentaje(%)</i>
<i>Glosectomía parcelaria</i>	10	11.9%
<i>Hemiglosectomía</i>	18	21.4%
<i>Pelvi glosectomía</i>	9	10.7%
<i>Mandibulectomía marginal</i>	5	5.9%
<i>Hemimandibulectomía</i>	19	22.7%
<i>Bucofaringectomía</i>	23	27.4%
<i>Total</i>	84	100,0%

Tabla 34: Porcentaje de cada una de las cirugías de rescate realizadas sobre recidivas locales de cavidad oral y oro faringe

A efectos de cálculo de supervivencias, se agruparon las glosectomías y pelvi glosectomías (n=37, 44.0%), y las mandibulectomías con las bucofaringectomías (n=47, 56.0%).

Trece pacientes iniciaron la secuencia de tratamiento de la recidiva local o loco regional con un tratamiento de quimioterapia neo adyuvante, y 12 completaron la secuencia terapéutica con radioterapia postoperatoria.

La categoría de extensión local correspondiente a los tumores resecaados de acuerdo con el estudio patológico aparece en la siguiente tabla.

		Frecuencia(n)	Porcentaje(%)
rpT	1	19	22,6%
	2	29	34,5%
	3	13	15,5%
	4	23	27,4%
	Total	84	100,0%

Tabla 35: Tabla que muestra la clasificación tumoral de la recidiva local de cavidad oral y oro faringe tanto en número como en porcentaje.

El análisis anatomopatológico de evidenció la existencia de márgenes positivos en 24 ocasiones (28.6%) y cercanos en 5 (6.0%). Existió una relación significativa entre la existencia de márgenes de resección positivos o cercanos y la categoría de extensión local del tumor, como puede observarse en la siguiente tabla:

			Márgenes		Total
			Negativos	Positivos	
rpT	1,00	n	18 (94.7%)	1 (5.3%)	19
	2,00	n	19 (65.5%)	10 (34.5%)	29
	3,00	n	7 (53.8%)	6 (46.2%)	13
	4,00	N	11 (47.8%)	12 (52.2%)	23
Total		n	55 (65.5%)	29 (34.5%)	84

Tabla 36: Tabla que muestra la distribución en número y porcentaje de las recidivas locales de cavidad oral y orofaringe, en función del estadio post recidiva (rpT) y la presencia o no de márgenes libres de tumor en la pieza quirúrgica de la cirugía de rescate.

Se produjo una nueva recidiva local del tumor en 32 ocasiones (38.1%). La supervivencia libre de recidiva local a los 5 años para los pacientes sometidos a una resección de rescate en oro faringe o cavidad oral fue del 51.6% (IC 95%:39.1-64.1%). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia libre de recidiva local para este grupo de pacientes.

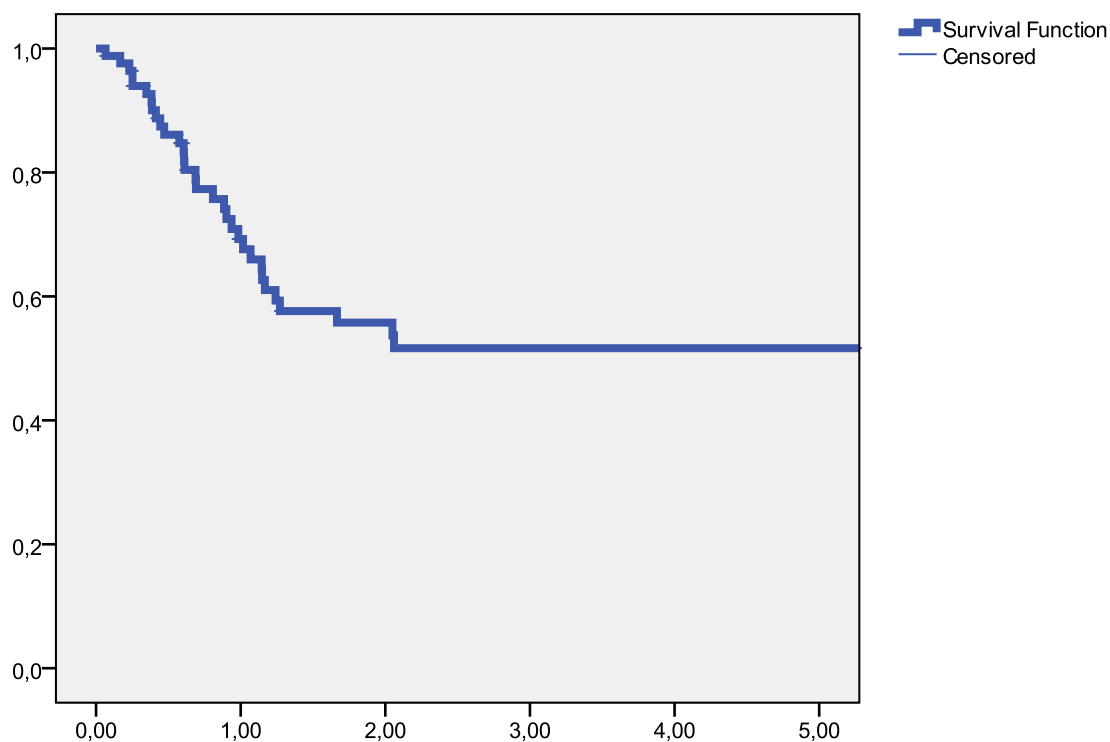


Figura 81: Figura que muestra supervivencia libre de recidiva local para los pacientes sometidos a una resección de rescate en oro faringe o cavidad oral.

No aparecieron diferencias en cuanto al control local de la enfermedad tras la cirugía de rescate en función del tipo de tratamiento inicial ($P=6.73$). La supervivencia libre de enfermedad local a los 5 años para los pacientes tratados inicialmente con cirugía fue del 55.0% (IC 95%:29.9-80.0%) y para los tratados con radioterapia o quimio-radioterapia del 51.0% (IC 95%:36.7-65.3%).

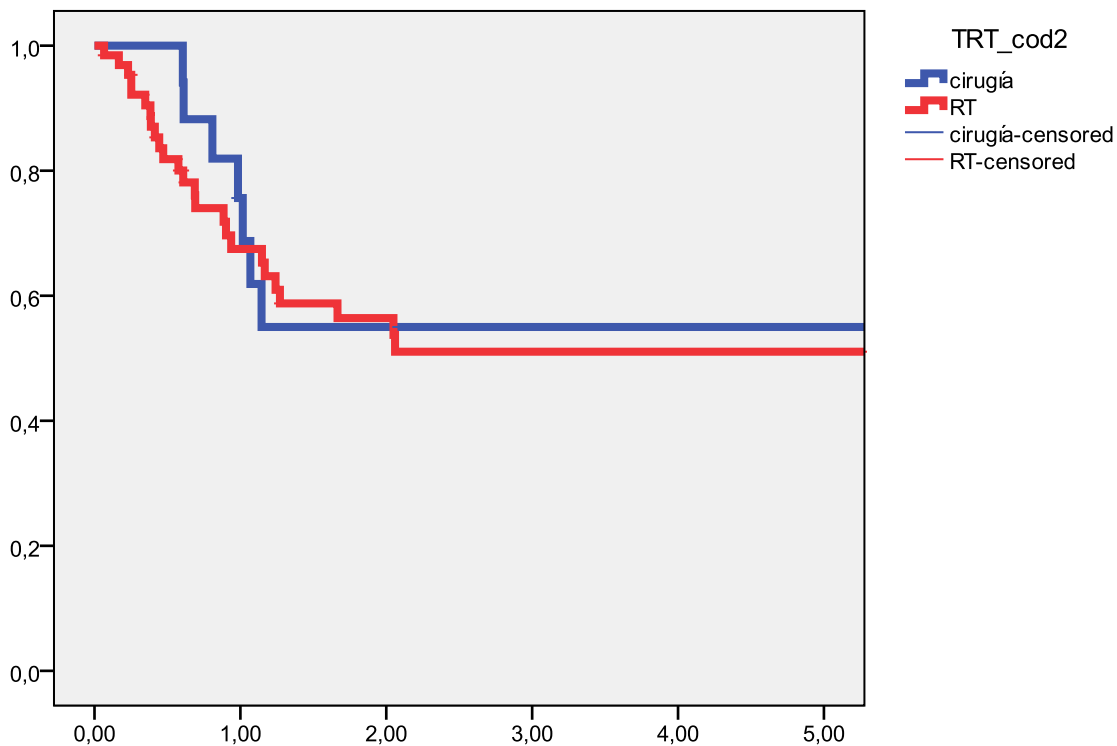


Figura 82: Supervivencia libre de recidiva local tras la cirugía de rescate en función del tipo de tratamiento inicial.

Se analizó la supervivencia libre de enfermedad local en función de la categoría de extensión del tumor (rpT). Existieron diferencias significativas en función del grado de extensión de la enfermedad, si bien no apareció una disminución ordenada en la supervivencia en función de la categoría rpT tal como puede apreciarse en la siguiente figura.

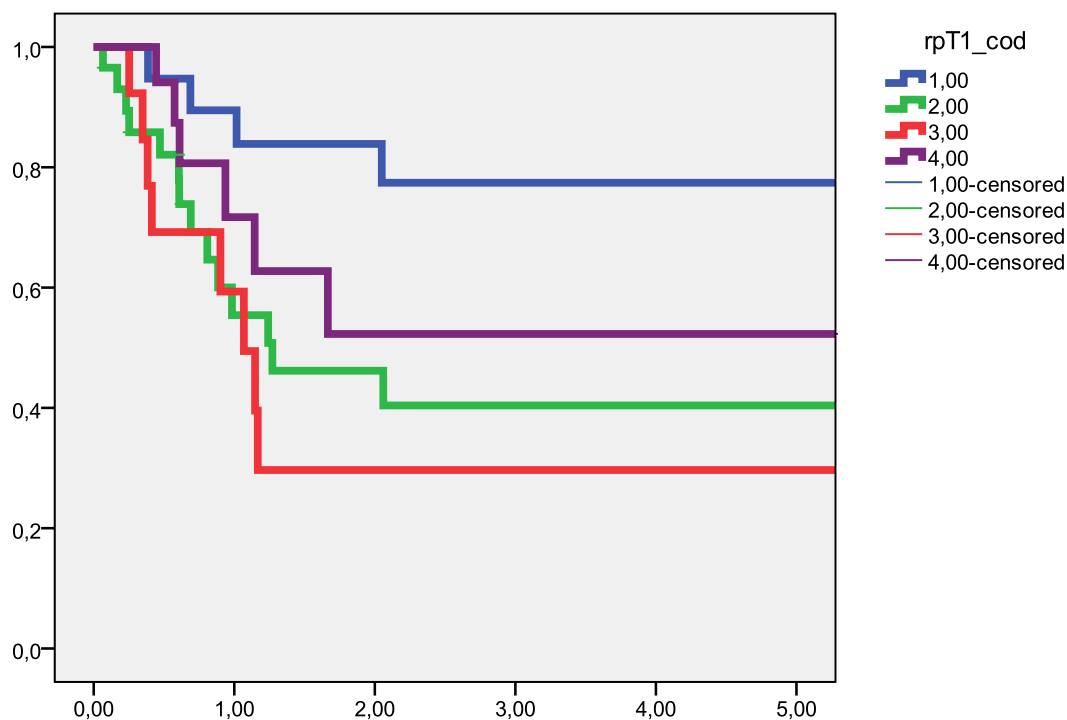


Figura 83: Supervivencia libre de recidiva local tras la cirugía de rescate, en función de la categoría de extensión de la recidiva tumoral.

Al analizar de forma individualizada las curvas de supervivencia pudo evidenciarse que las diferencias en la supervivencia se establecieron básicamente entre los pacientes rpT1 y el resto. De hecho no hubo diferencias significativas en los valores de supervivencia libre de recidiva local entre los pacientes rpT2, rpT3 y rpT4.

Aparecieron diferencias significativas en el control local de la enfermedad en función del estatus de los márgenes de resección ($P=0.05$). El control local a los 5 años para los pacientes con márgenes negativos fue del 57.5% (IC 95%:43.6-71.4%) y para los pacientes con márgenes positivos o cercanos disminuyó al 29.4% (IC 95%:0.0-58.8%).

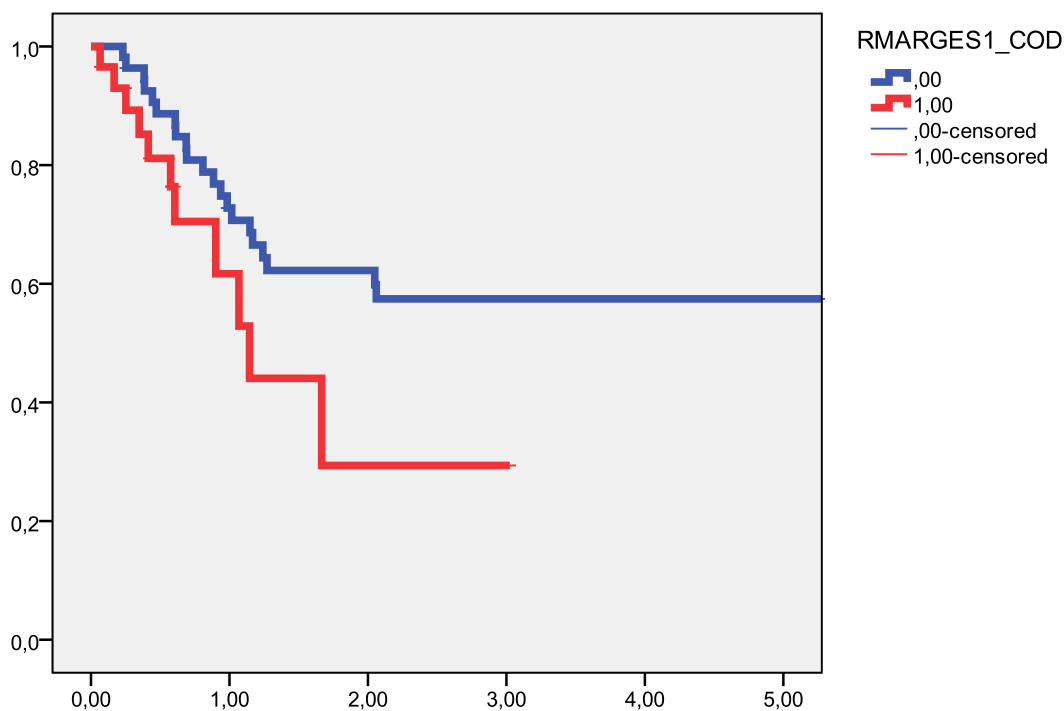


Figura 84. Supervivencia libre de enfermedad local tras la cirugía de rescate en función del estatus de los márgenes de resección.

Considerando los grandes grupos de cirugía realizados, los resultados de control local conseguidos con las glosectomías y sus variantes fueron superiores a los obtenidos con las bucofaringectomías, manteniéndose las diferencias en la supervivencia libre de recidiva local en el límite de la significación estadística ($P=0.056$).

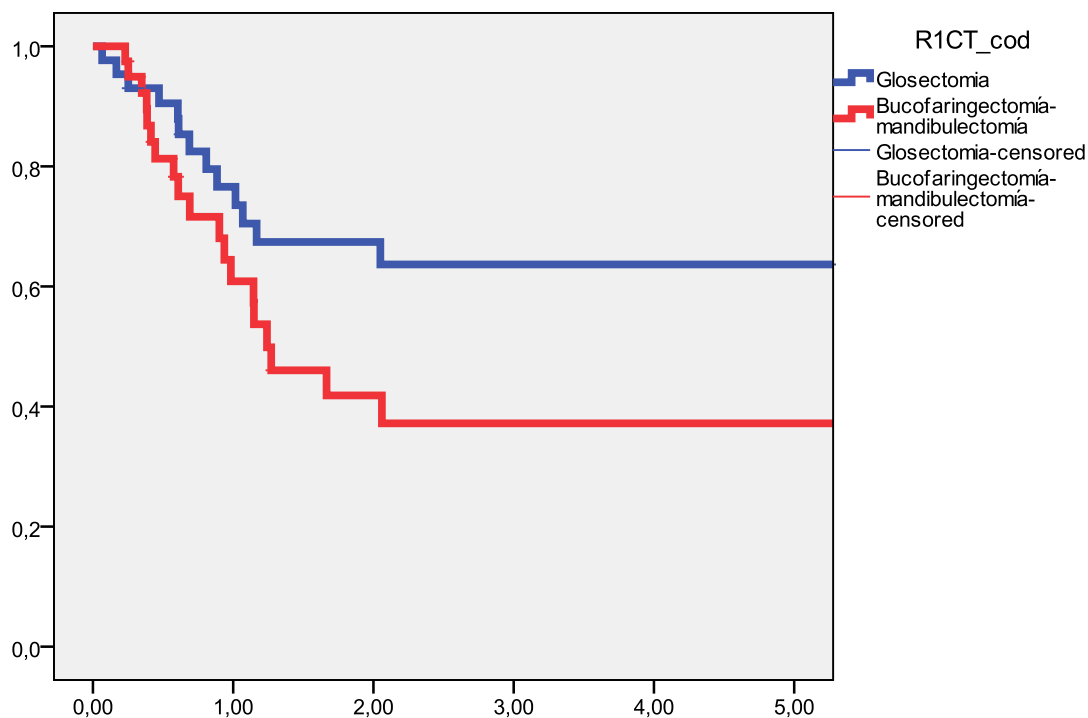


Figura 85: Supervivencia libre de enfermedad local en función del tipo de tratamiento quirúrgico de rescate realizado: glosectomías versus bucofaringectomías-mandibulectomías.

La supervivencia libre de recidiva local para los pacientes tratados con una glosectomía fue del 63.7% (IC 95%:47.5-79.9%), en tanto que para los pacientes con una bucofaringectomía fue del 37.2% (IC 95%: 19.0-55.4%).

Esta supervivencia libre de enfermedad local en función del tipo de cirugía realizado reprodujo la correspondiente al control local en función de la localización del tumor primario, tal como puede apreciarse en la siguiente figura.

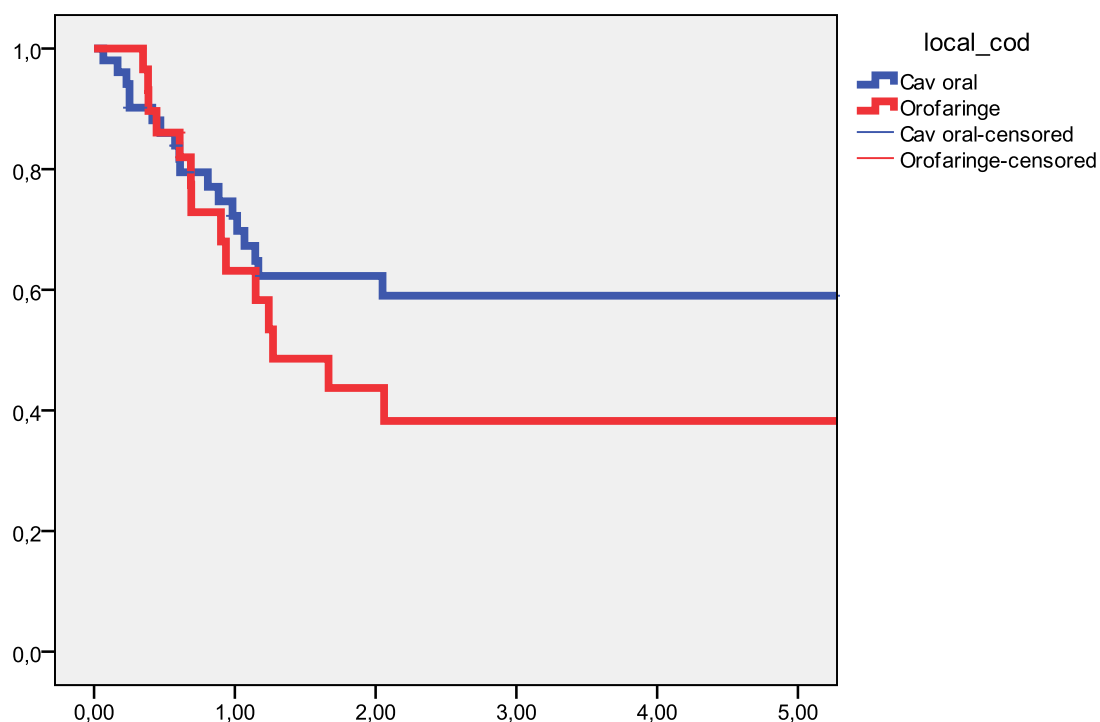


Figura 86: Supervivencia libre de enfermedad local tras la cirugía de rescate en función de la localización del tumor primario.

Tras la segunda recidiva local del tumor, un total de 26 pacientes (81.3%) no fueron considerados candidatos a nuevos intentos de rescate quirúrgico. Los pacientes fueron tratados con quimioterapia paliativa (n=11), radioterapia o quimio-radioterapia (n=5), o medidas de soporte (n=10). Seis pacientes fueron considerados candidatos a un nuevo intento de rescate quirúrgico consistente en una nueva exéresis local, complementada con radioterapia postoperatoria en tres ocasiones. La aplicación de esta nueva cirugía de rescate consiguió el control final de la enfermedad en cuatro ocasiones.

Considerando la supervivencia ajustada, el valor de supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes tras una rescate quirúrgico en cavidad oral u oro faringe fue del 44.1% (IC 95%: 32.7-55.4%).

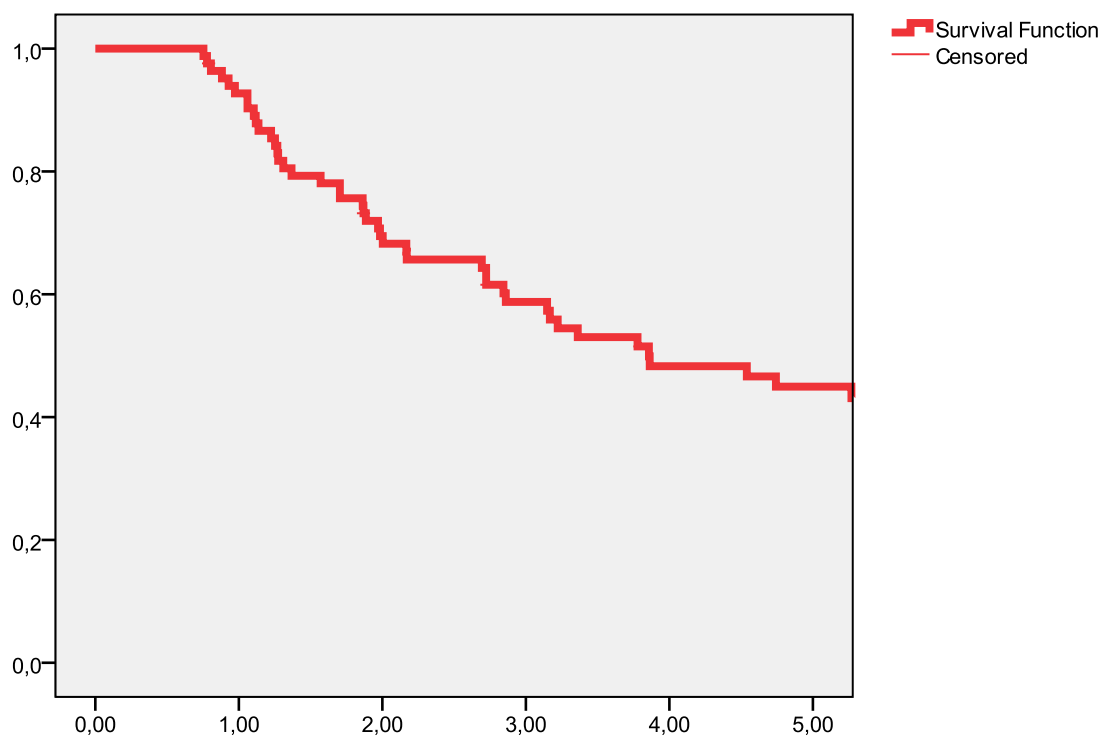


Figura 87: Supervivencia ajustada del total de pacientes con recidiva local en cavidad oral y/o oro faringe tratados con cirugía de rescate.

En este caso, cabe destacar que no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de que el paciente contase con una recidiva regional ($P=0.236$). La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes con una recidiva local aislada fue del 47.8% (IC 95%: 33.2-62.3%) y para los pacientes con una recidiva loco-regional del 37.1% (IC 95%: 18.5-55.7%).

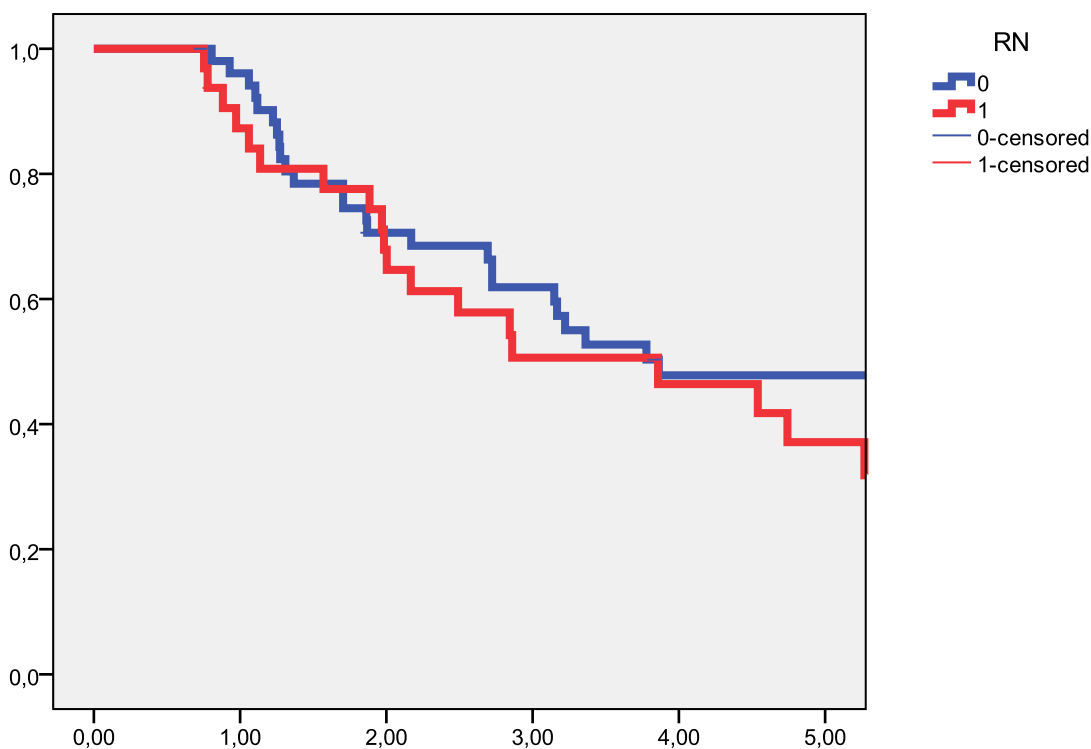


Figura 88: Supervivencia ajustada de los pacientes con recidiva local de cavidad oral/oro faringe, en función de si apareció una recidiva local aislada (0) o loco regional asociada (1).

Durante el periodo de estudio un total de 254 pacientes recibieron un tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor como primera maniobra terapéutica. Un 50% de estos pacientes 127 recibieron un tratamiento complementario con radioterapia postoperatoria. El 25.6% de estos pacientes sufrió una recidiva local del tumor.

Existieron diferencias significativas en el control local en función de que la cirugía fuese el tratamiento inicial del tumor o una cirugía de rescate ($P < 0.0001$), tal como puede apreciarse en la siguiente figura.

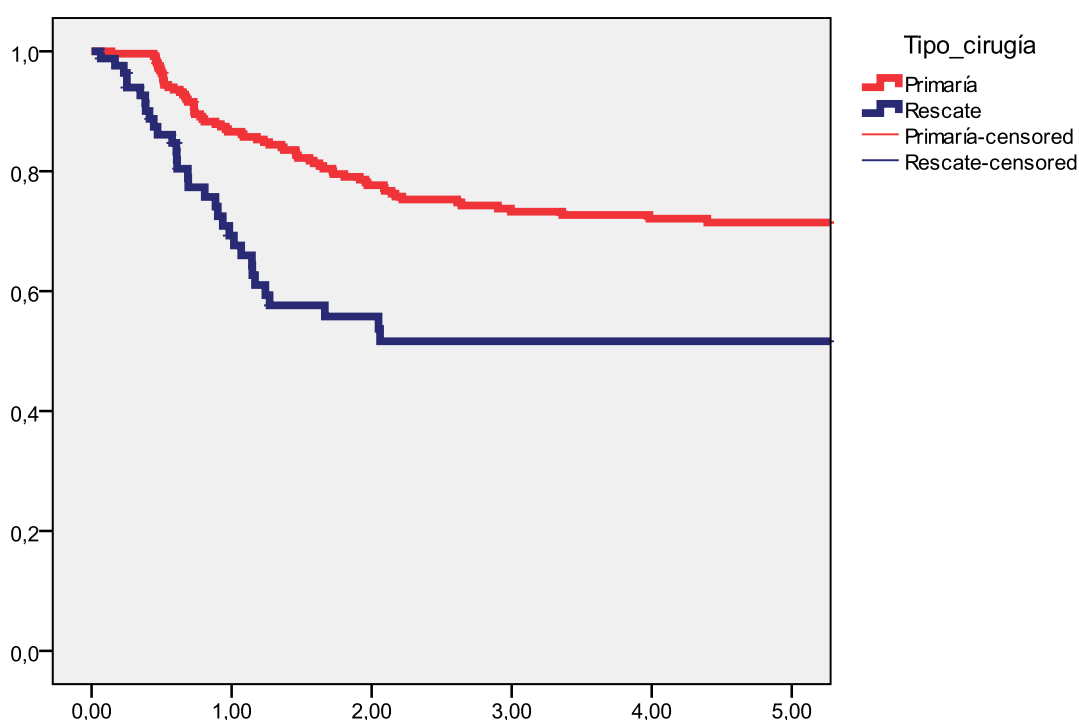


Figura 89: Supervivencia libre de enfermedad local en función de que la cirugía fuese el tratamiento inicial del tumor o una cirugía de rescate.

La supervivencia a los 5 años libre de recidiva local de la enfermedad cuando la cirugía fue el tratamiento inicial del tumor fue del 71.4% (IC 95%:65.5-77.3%), y cuando se empleó como tratamiento de rescate del 51.6% (IC 95%:39.1-64.1%).

El comportamiento en relación al control local de la enfermedad en función de que la cirugía fuese utilizada como un tratamiento inicial o de rescate fue heterogéneo en función de la categoría de extensión local del tumor, de

manera que para las categorías más extremas (pT1/rpT1 y pT4/rpT4) no aparecieron diferencias en el control local de la enfermedad en función del tipo de cirugía, en tanto que para los pacientes con tumores pT2 /rpT2 y pT3/rpT3 el control local conseguido con las cirugías iniciales fue significativamente superior al alcanzado con las cirugías de rescate. La siguiente tabla muestra los valores correspondientes a la supervivencia libre de recidiva local a los 5 años en función del tipo de cirugía para cada una de las categorías de extensión local de la enfermedad.

	<i>Cirugía inicial</i>	<i>Cirugía de rescate(%)</i>	<i>P</i>
<i>pT1/rpT1</i>	<i>83.2%</i>	<i>77.4%</i>	<i>0.381</i>
<i>pT2/rpT2</i>	<i>69.9%</i>	<i>40.4%</i>	<i>0.001</i>
<i>pT3/rpT3</i>	<i>72.7%</i>	<i>29.7%</i>	<i>0.024</i>
<i>pT4/rpT4</i>	<i>47.5%</i>	<i>52.3%</i>	<i>0.921</i>

Tabla 37: Tabla que muestra los valores correspondientes a la supervivencia libre de recidiva local a los 5 años en función del tipo de cirugía (inicial versus rescate) para cada una de las categorías de extensión local de la enfermedad.

Las diferencias en el control local en relación al tipo de cirugía inicial o de rescate fueron significativas tanto para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral (P=0.004) como para los de localización oro faríngea (P=0.019).

Estas diferencias en el control local de la enfermedad en función de que la cirugía fuese el tratamiento inicial del tumor o una cirugía de rescate tuvieron repercusión en la supervivencia ajustada de los pacientes. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada en función del tipo de cirugía realizado.

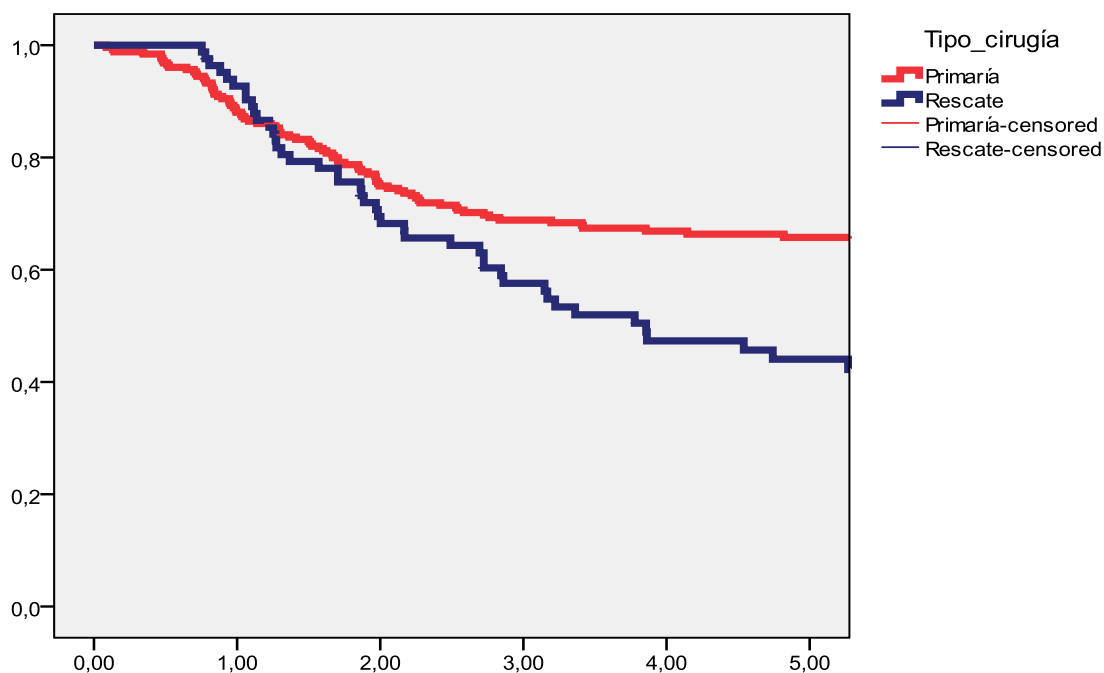


Figura 90: Supervivencia ajustada en función de que el tipo de cirugía realizado fuese el tratamiento inicial o una cirugía de rescate.

La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes que fueron tratados inicialmente con cirugía fue del 65.8% (IC 95%:59.7-71.8%), en tanto que para los pacientes en los que la cirugía se empleó como técnica de rescate disminuyó al 44.1% (IC 95%:32.7-55.4%) ($P < 0.0001$).

5.3.6.- Resultados de los vaciamentos de rescate en pacientes con una recidiva aislada a nivel cervical

Acto seguido, pasamos a valorar los resultados de los vaciamentos de rescate, en aquellos pacientes con recidiva ganglionar aislada cervical.

Un total de 225 pacientes contaron con una recidiva aislada del tumor a nivel ganglionar, de los cuales 94 (41.7%) recibieron un tratamiento de rescate quirúrgico. Quince de los pacientes recibieron previamente un tratamiento con quimioterapia de inducción, y 60 (63.8%) siguieron un tratamiento complementario con radioterapia postoperatoria.

La siguiente tabla muestra las localizaciones del tumor primario, la categoría de extensión regional inicial en el momento de diagnóstico de la enfermedad, y el tipo de tratamiento realizado inicialmente sobre las áreas ganglionares de este grupo de pacientes tratados con cirugía ganglionar de rescate.

		Frecuencia(n)	Porcentaje(%)
Localización primario	Cavidad Oral	24	25,5%
	Oro faringe	30	31,9%
	Hipofaringe	8	8,5%
	Supra glotis	21	22,3%
	Glotis	11	11,7%
	Total	94	100,0%
Estadio N inicial	0	55	58,5%
	1	14	14,9%
	2	20	21,3%
	3	5	5,3%
	Total	94	100,0%
Tratamiento N inicial	Observación	26	27,7%
	Cirugía	26	27,7%
	Radioterapia	42	44,7%
	Total	94	100,0%

Tabla 38: Tabla que muestra en el grupo de pacientes con recidiva ganglionar aislada la distribución según localización del primario, estadio ganglionar primario y tratamiento primario de las áreas ganglionares.

El tratamiento de rescate consistió en la realización de vaciamentos cervicales unilaterales o bilaterales, mayoritariamente en forma de vaciamentos radicales. El resultado anatomopatológicos de la resección cervical fue el que aparece en la siguiente tabla:

rpN1		17 (18.1%)
rpN2	rpN2a	24 (25.5%)
	rpN2b	36 (38.3%)
	rpN2c	4 (4.3%)
rpN3		13 (13.8%)

Tabla 39: Tabla que muestra el estadio ganglionar de la recidiva ganglionar (rpN) aislada tras la cirugía de rescate.

En este caso, se optó por valorar como resultado final el control final de la enfermedad en lugar del control regional de la enfermedad, incluyendo en consecuencia el fracaso de la enfermedad en forma de metástasis a distancia. El porcentaje de pacientes en los que el tratamiento quirúrgico de rescate consiguió el control final de la enfermedad a los 5 años de la recidiva fue del 45.5% (IC 95%:34.7-56.3%).

La siguiente figura muestra la curva de supervivencia ajustada para los pacientes que sufrieron una recidiva regional aislada desde el momento de diagnóstico de la recidiva.

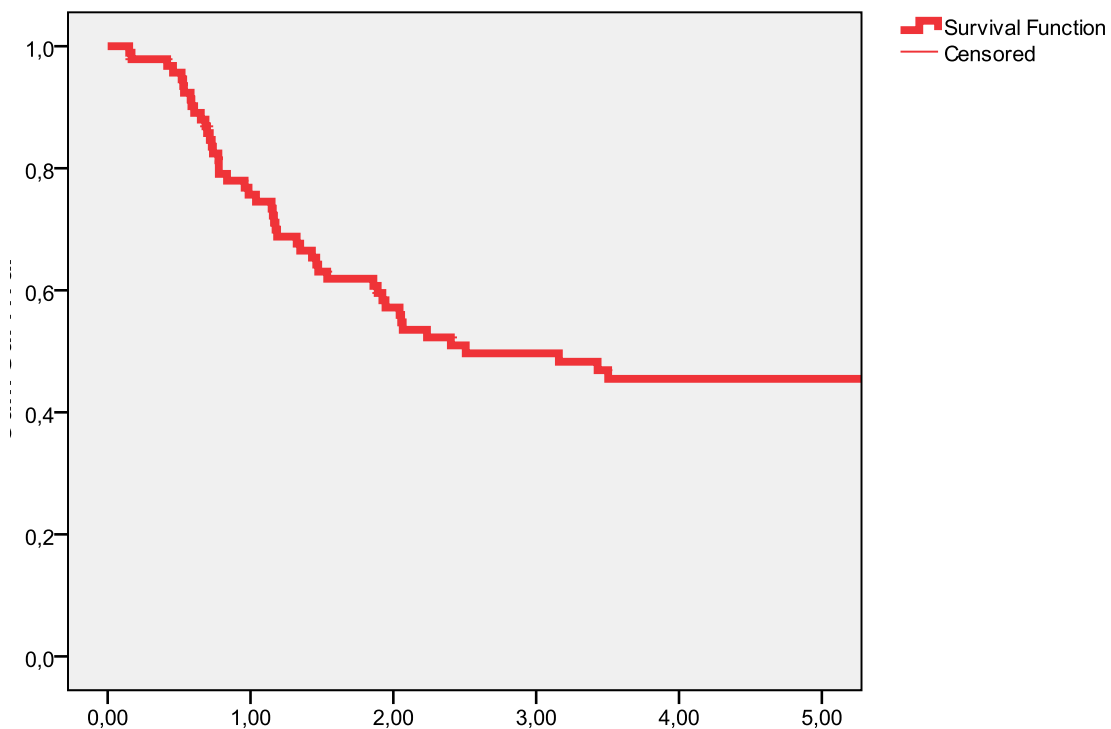


Figura 91: Supervivencia ajustada desde el momento del diagnóstico de la recidiva en el grupo de pacientes diagnosticados de recidiva ganglionar aislada.

Si bien los pacientes con un resultado patológico rpN1 contaron con una mayor supervivencia, las diferencias respecto a los pacientes rpN2 y rpN3 no alcanzaron la significación estadística ($P=0.136$). La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes rpN1 fue del 62.7% (IC 95%: 38.9-86.4%), para los pacientes rpN2 del 40.5% (IC 95%:27.3-53.6%), y finalmente para los pacientes rpN3 del 46.2%(IC 95%:19.1-73.2%). La siguiente figura muestra los anteriores resultados comentados.

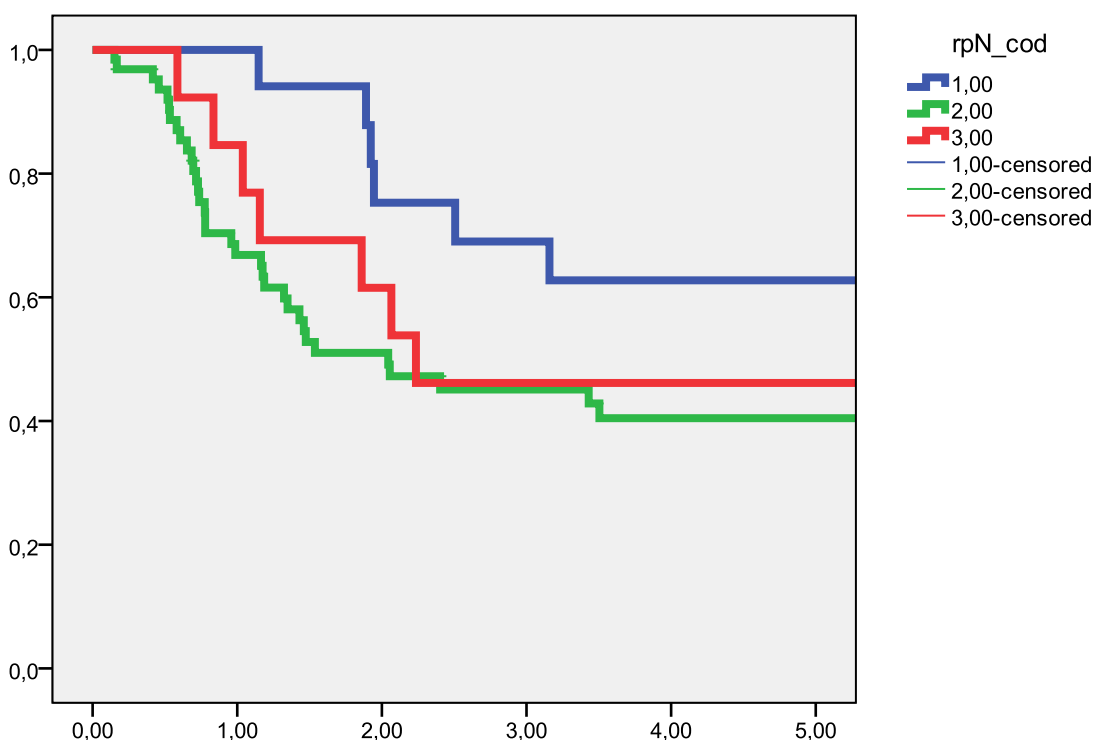


Figura 92: Supervivencia ajustada desde el diagnóstico de la recidiva en función del estadio ganglionar post quirúrgico (rpN).

Desgraciadamente, la base de datos no recogió información referente a la existencia de adenopatías con ruptura capsular en los vaciamientos cervicales por lo que es un elemento que no pudo ser analizado en el presente estudio.

Al analizar la supervivencia en función del tipo de tratamiento realizado, se analizaron de forma específica los 26 pacientes con antecedente de cirugía ganglionar en el tratamiento inicial. Pudo comprobarse cómo las recidivas cervicales en este grupo de pacientes se produjeron en un lado del cuello tratado previamente con cirugía en 17 ocasiones, habitualmente recidivas marginales en áreas ganglionares resecaadas en pacientes con antecedentes de vaciamientos funcionales o selectivos, y en el lado del cuello contra lateral en 9 ocasiones. Se analizó la supervivencia ajustada en función del tipo de tratamiento recibido sobre la región cervical, pudiendo apreciarse una ausencia de relación con el resultado final obtenido ($P=0.713$), tal como muestra la siguiente figura.

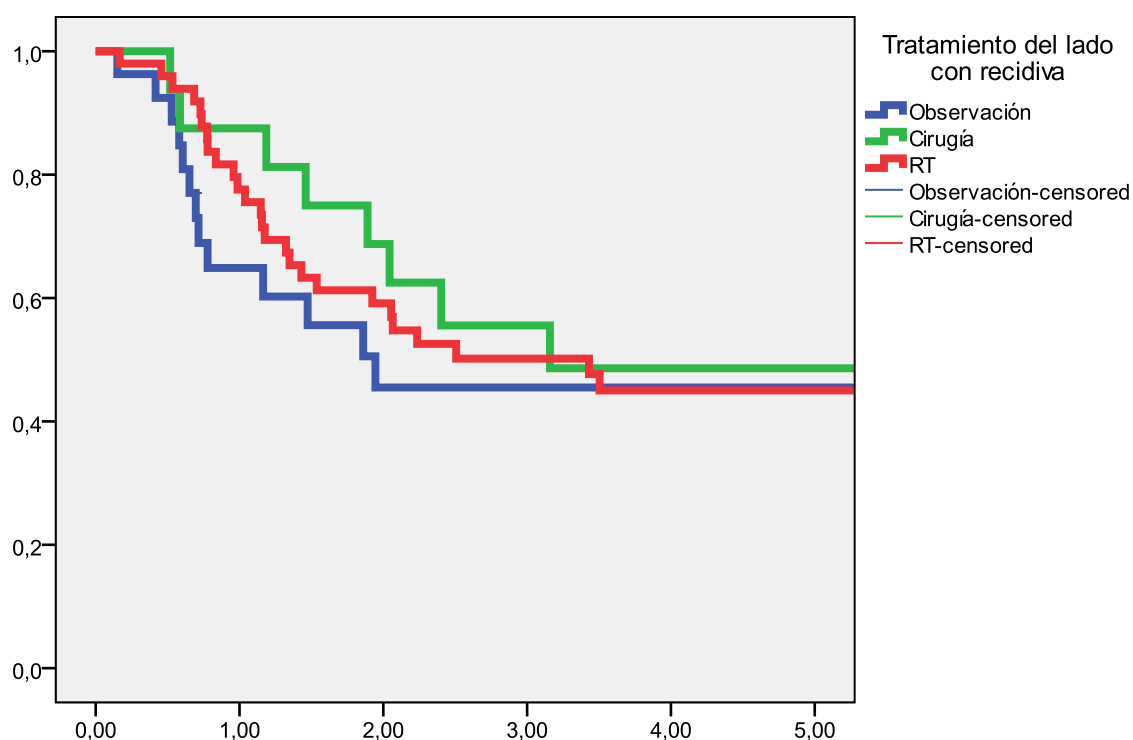


Figura 93. Supervivencia ajustada tras vaciamiento ganglionar de rescate en función del tipo de tratamiento inicial recibido sobre la región cervical.

Los pacientes contaron con unas cifras de supervivencia ajustada a los 5 años entre el 48% y el 45%, sin que el tipo de tratamiento previo influyese de forma notable en el resultado final.

La mayoría de los pacientes tratados con un vaciamiento cervical como tratamiento inicial del tumor recibieron también cirugía sobre la localización

primaria, o bien siguieron un tratamiento cervical aislado en la secuencia terapéutica correspondiente a un protocolo de preservación. Ambas situaciones clínicas son diferentes a la correspondiente a un vaciamiento cervical realizado en un paciente con una recidiva ganglionar aislada, por lo que no se llevó a cabo una comparación de los resultados obtenidos con las cirugías ganglionares utilizadas como tratamiento inicial del tumor.

5.4.-Estudios multivariantes

5.4.-Estudio multivariante en pacientes tratados con cirugía de rescate.

Se procedió a continuación a valorar las variables que contaron con capacidad pronóstica considerando tan sólo aquellos pacientes que habían sido considerados como candidatos a tratamientos de rescate quirúrgicos tras una recidiva local y/o regional de la enfermedad.

5.4.1.-Estudio multivariante en pacientes con recidiva local

Se procedió en primer lugar a efectuar un estudio multivariante en los pacientes que sufrieron una recidiva local del tumor. A partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox se elaboró un análisis multivariante, considerando como variable dependiente la supervivencia ajustada calculada a partir del momento del diagnóstico de la recidiva. Como variables independientes se incluyeron en el modelo la localización del tumor primario (laringe versus no laringe), la edad del paciente en el momento del diagnóstico del tumor inicial (menos de 70 años versus más de 70 años), la categoría de extensión local del tumor previo al tratamiento inicial (T1-T2 versus T3-T4), la categoría de extensión local de la recidiva (rpT1-rpT2 versus rpT3-rpT4), el intervalo libre de enfermedad desde el tratamiento inicial del tumor (inferior a un año versus superior a un año), el tipo de tratamiento inicial realizado (quirúrgico versus no quirúrgico), y el tipo de recidiva (local versus loco-regional).

La supervivencia ajustada a los 5 años desde el momento del diagnóstico de la recidiva para los 412 pacientes con una recidiva local del tumor que siguieron un tratamiento de rescate quirúrgico fue del 61.7% (IC 95%:6.8-56.6%).

La siguiente figura muestra la curva de supervivencia ajustada correspondiente a este grupo de pacientes.

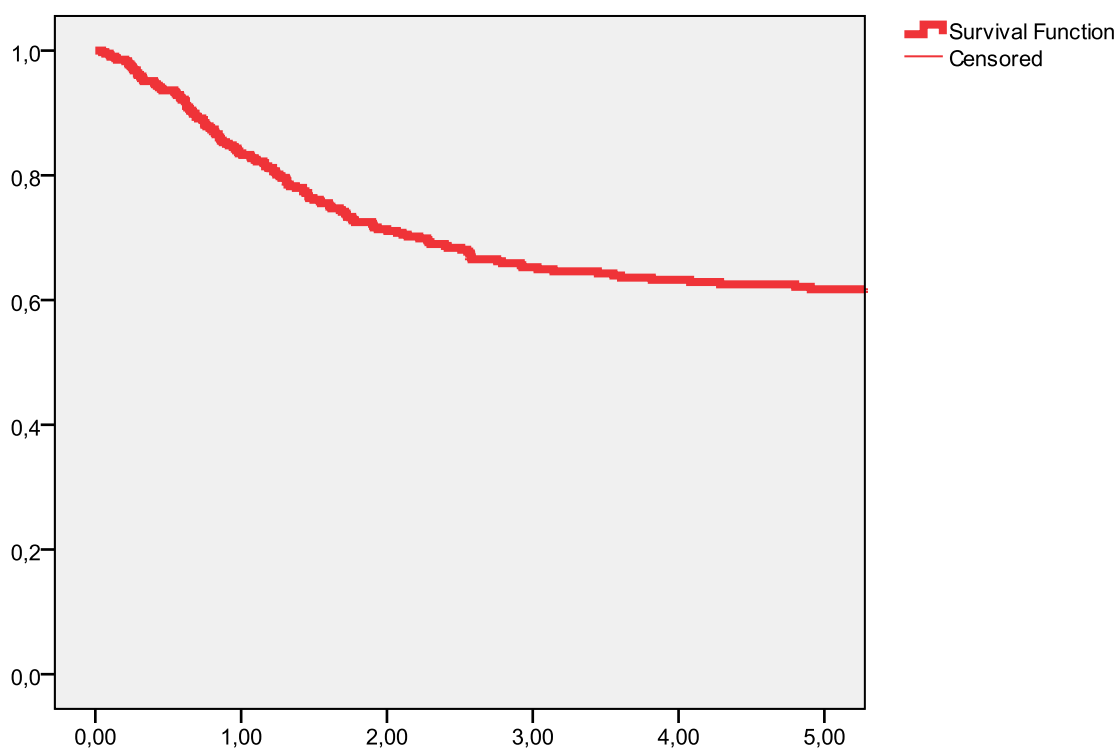


Figura 94: Supervivencia ajustada a los 5 años del grupo de pacientes con una recidiva local del tumor que siguieron un tratamiento de rescate quirúrgico desde el momento del diagnóstico de la recidiva.

La siguiente tabla muestra la distribución de las diferentes variables incluidas en el estudio multivariante de los 412 pacientes tratados quirúrgicamente tras la recidiva local del tumor:

Localización	Laringe	288 (69.9%)
	No laringe	124 (30.1%)
Edad	< 70 años	332 (80.6%)
	> 70 años	80 (19.4%)
Tratamiento inicial	No cirugía	371 (90%)
	Cirugía	41 (10%)
T inicial	T1-T2	286 (69.4%)
	T3-T4	126 (30.6%)
Intervalo libre	< 1 año	198 (48.1%)
	> 1 año	214 (51.9%)
rT	rT1-rT2	220 (53.4%)
	rT3-rT4	192 (46.6%)
Tipo de recidiva	rT	310 (75.2%)
	rT + rN	102 (24.8%)

Tabla 40: Tabla que muestra la distribución de las diferentes variables incluidas en el estudio multivariante de los 412 pacientes tratados quirúrgicamente tras la recidiva local del tumor.

La siguiente tabla muestra los resultados correspondientes al estudio multivariante.

		HR	IC 95%	P
Localización	Laringe	1		0.0001
	No laringe	2.184	1.515-3.149	
Edad	< 70 años	1		0.360
	> 70 años	0.805	0.507-1.280	
Tratamiento inicial	No cirugía	1		0.077
	Cirugía	1.542	0.954-2.493	
T inicial	T1-T2	1		0.065
	T3-T4	1.411	0.978-2.034	
Intervalo libre	< 1 año	1		0.901
	> 1 año	1.022	0.729-1.431	
rT	rT1-rT2	1		0.0001
	rT3-rT4	2.116	1.478-3.031	
Tipo de recidiva	rT	1		0.0001
	rT + rN	2.839	1.989-4.052	

Tabla 41: Tabla que muestra, en el estudio multivariante, las variables tipo de tratamiento inicial, estadio tumoral local inicial, Intervalo libre de enfermedad desde diagnóstico del primario, categoría de extensión tumoral del primario, y categoría de extensión de la recidiva local y loco regional.

De acuerdo con los resultados obtenidos, las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia ajustada fueron el tipo de recidiva, la localización del tumor primario, y la categoría de extensión local de la recidiva. Tanto la categoría de extensión local inicial del tumor como el tipo de tratamiento inicial aparecieron como variables con una relación marginal con la supervivencia ajustada.

Se procedió a continuación a desarrollar un árbol de clasificación mediante un método de partición recursiva, considerando como variable dependiente la muerte por tumor y como variables independientes las incluidas en el estudio multivariante.

La siguiente figura muestra el árbol obtenido con este método de clasificación pronóstica.

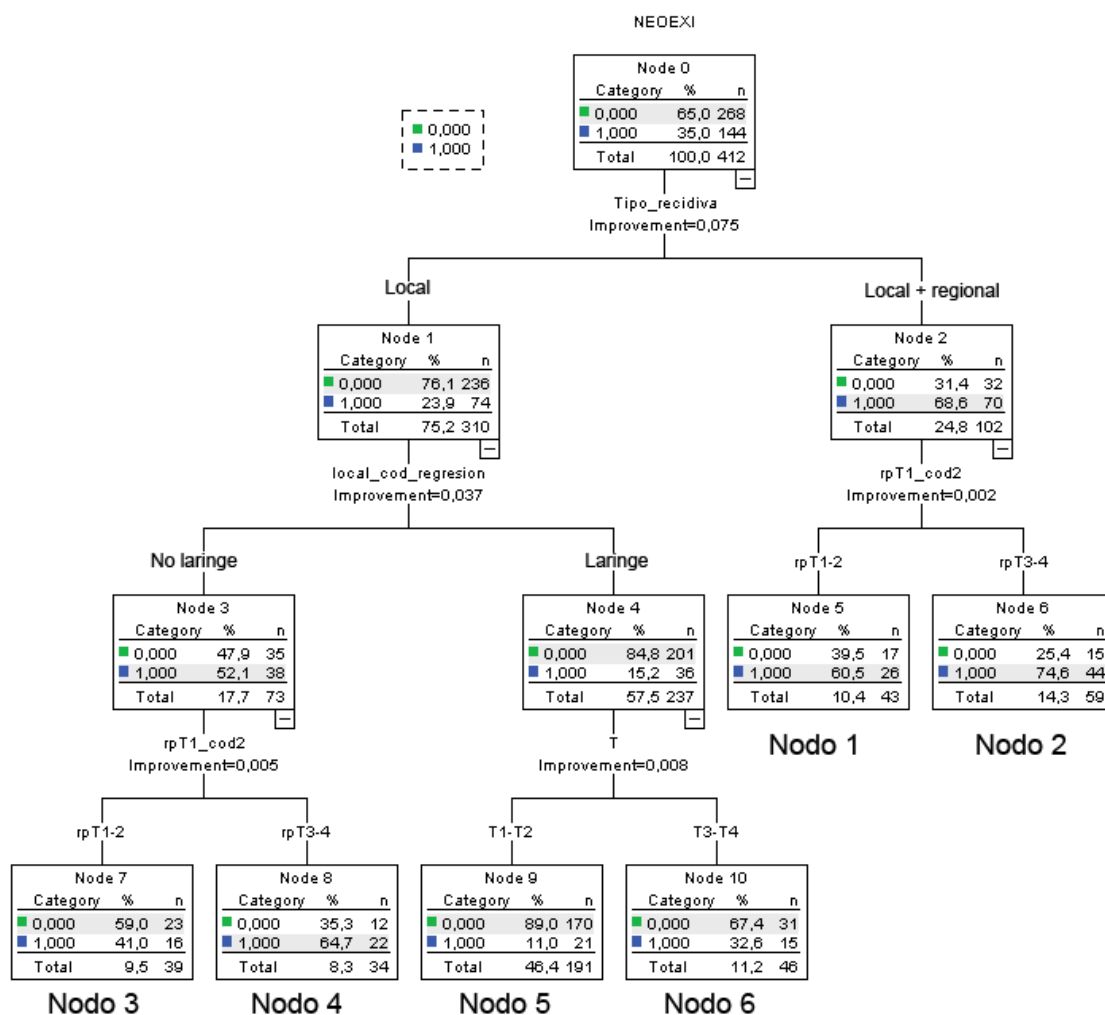


Figura 95 *Árbol de clasificación mediante un método de partición recursiva considerando como variable dependiente la muerte por tumor y como variables independientes las incluidas en el estudio multivariante: tipo de recidiva (local o loco regional), local (laringe o no laringe); loco regional (rT1-2, rT3-4).*

El modelo de partición recursiva clasificó a los pacientes en función del tipo de recidiva, la localización del tumor primario, y la extensión local de la recidiva o del tumor primario. Se definieron 6 nodos terminales.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada a los 5 años correspondientes a cada uno de los nodos terminales.

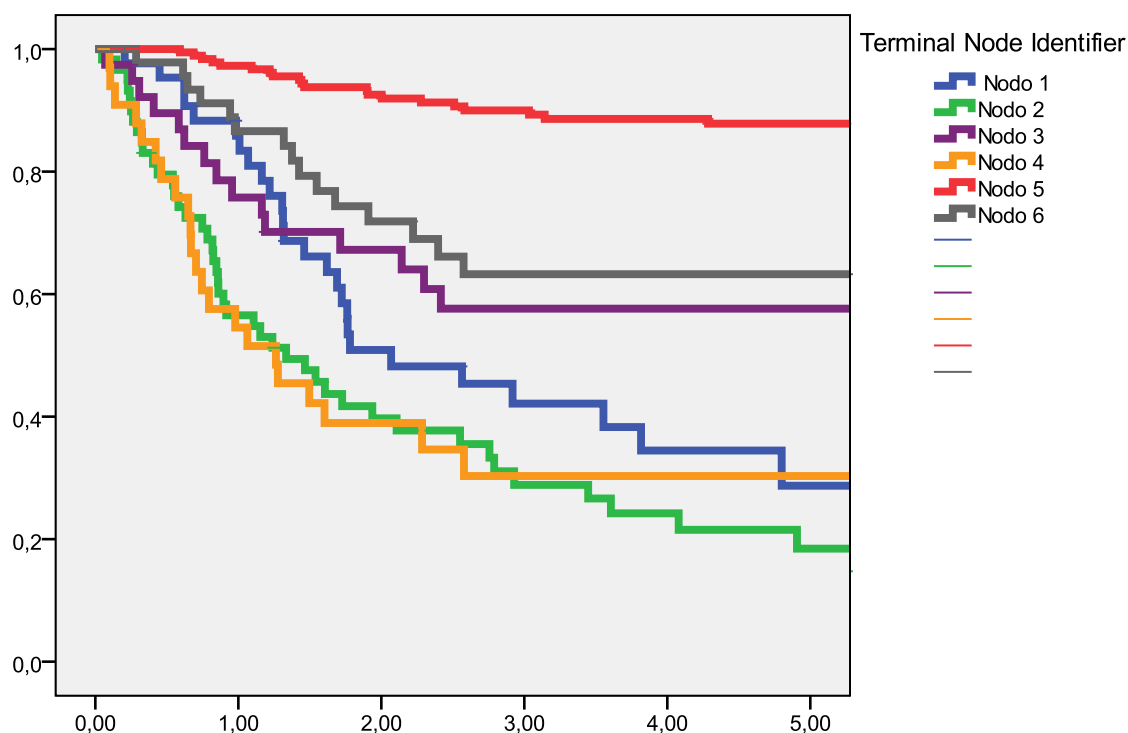


Figura 96: figura que muestra la supervivencia ajustada a 5 años en función de los 6 nodos terminales aparecidos tras el árbol de clasificación, tomando como variable dependiente la muerte, y como independientes el resto de variables anteriormente citadas.

A partir de las curvas de supervivencia pudieron identificarse 3 grupos de pacientes con pronósticos claramente diferenciados. El primer grupo, que aparece en la gráfica como Nudo 5 (estadio I) agrupaba a los pacientes con tumores laríngeos con una recidiva local aislada de un tumor inicial (T1-T2). En el segundo (estadio II) se agruparon los pacientes con una recidiva local aislada y un tumor laríngeo avanzado (T3-T4) (Nodo 6), o un tumor de localización no laríngea con una recidiva inicial (rT1-rT2) (Nodo 3).

Finalmente, en el tercer grupo (estadio III) se agruparon el resto de pacientes, incluyendo los casos con una recidiva local avanzada (rT3-rT4) de los tumores

no laríngeos (Nodo 4), y los casos con una recidiva conjunta local y regional, (Nodo 1 y Nodo 2).

La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes incluidos en el estadio I (n=191) fue del 88.8% (IC 95%:83.7-93.8%), para los pacientes con un estadio II (n=85) del 60.7% (IC 95%:49.5-71.8%), y para los pacientes con un estadio III del 23.8% (IC 95%:15.1-32.4%). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia obtenidas al agrupar los nodos terminales de pronóstico similar. (Estadio I,II y III).

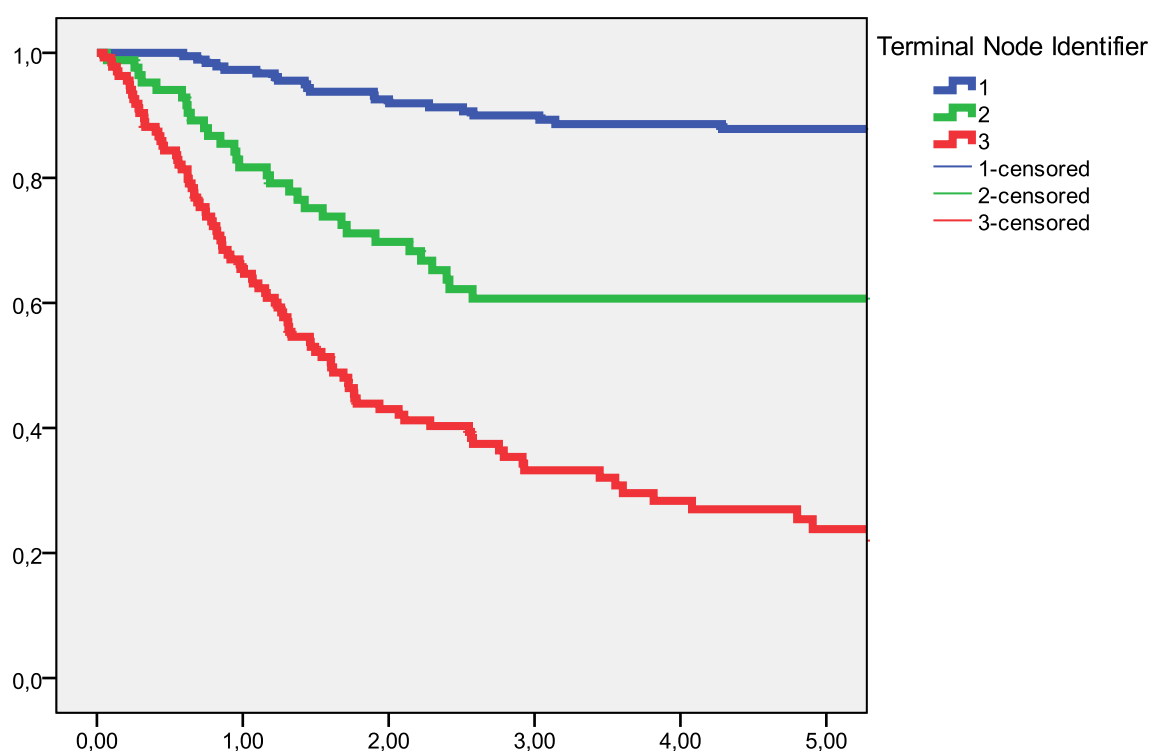


Figura 97: Supervivencia ajustada desde el tratamiento de la recidiva, en función del estadio tumoral creado a partir de la agrupación de nodos con pronóstico similar (Estadios I,II y III).

Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función del estadio obtenido con el método de partición recursiva ($P=0.0001$).

Se procedió a realizar un estudio semejante, pero considerando en esta ocasión como variable dependiente la supervivencia libre de una nueva recidiva local después de realizado el tratamiento de rescate quirúrgico de la recidiva. Durante el periodo de seguimiento se produjo una nueva recidiva del tumor a

nivel local en 97 ocasiones (23.5%). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia libre de una nueva recidiva local del tumor tras el tratamiento quirúrgico de rescate de la nueva recidiva.

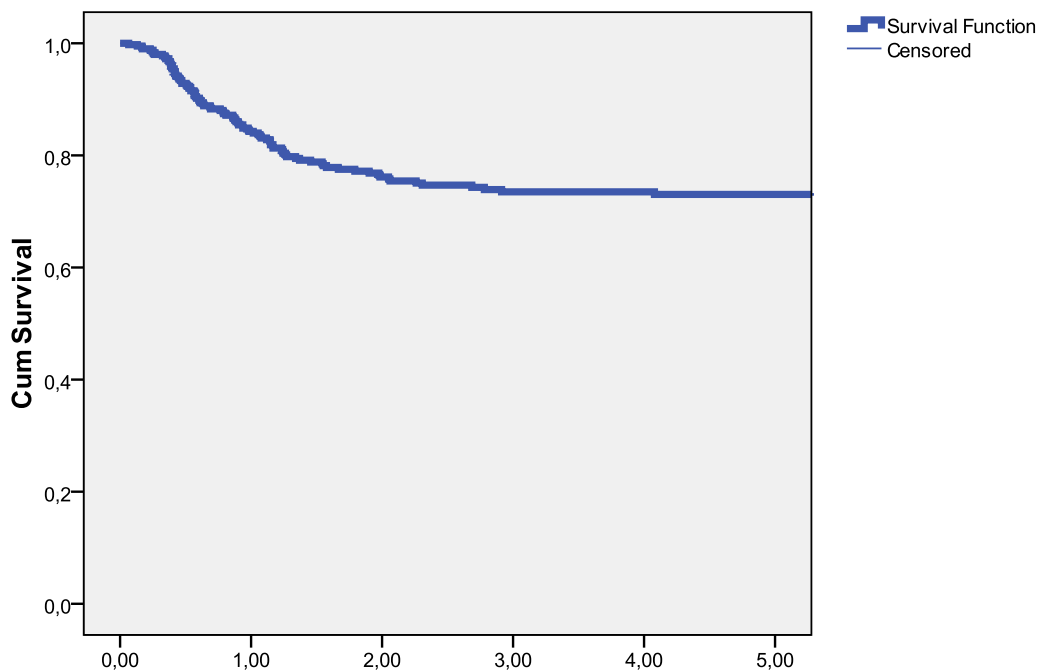


Figura 98: Supervivencia libre de una nueva recidiva local del tumor tras el tratamiento quirúrgico de rescate.

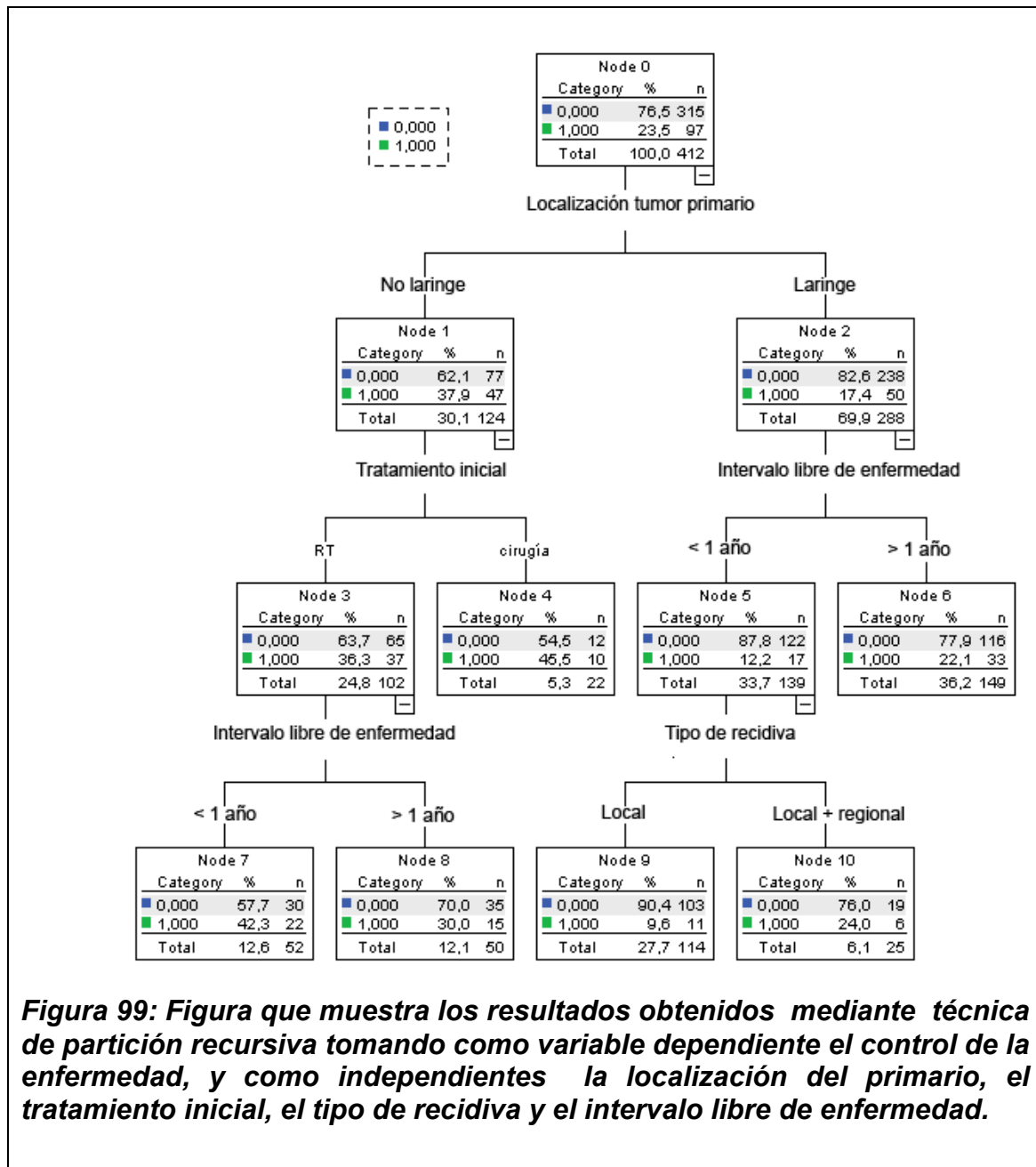
La tabla muestra los valores correspondientes al estudio multivariante, considerando la supervivencia libre de enfermedad local desde el tratamiento de la recidiva local como la variable dependiente, y la localización de la recidiva, edad, tratamiento previo, T inicial, intervalo libre de enfermedad desde el tratamiento del primario, estadio de la recidiva tumoral local, y tipo de recidiva tumoral como variables independientes.

		HR	IC 95%	P
Localización	Laringe	1		0.0001
	No laringe	2.710	1.730-4.245	
Edad	< 70 años	1		0.471
	> 70 años	0.802	0.440-1.461	
Tratamiento inicial	No cirugía	1		0.943
	Cirugía	1.024	0.538-1.949	
T inicial	T1-T2	1		0.599
	T3-T4	1.132	0.712-1.801	
Intervalo libre	< 1 año	1		0.678
	> 1 año	0.915	0.603-1.389	
rT	rT1-rT2	1		0.259
	rT3-rT4	1.281	0.833-1.969	
Tipo de recidiva	rT	1		0.162
	rT + rN	1.390	0.876-2.204	

Tabla 42: Estudio multivariante considerando la supervivencia libre de enfermedad local como variable dependiente.

Sólo la localización primaria del tumor apareció como una variable relacionada de forma significativa con el control local de la enfermedad.

La siguiente figura muestra el resultado obtenido con la técnica de partición recursiva al considerar el control local de la enfermedad como la variable dependiente.



De acuerdo con el modelo obtenido, para los pacientes con tumores laríngeos el intervalo libre de enfermedad apareció relacionado con el control local, contando con un mejor control local los pacientes con una recidiva precoz. Para estos pacientes con recidiva precoz, la existencia de una recidiva regional asociada a la recidiva local apareció también como un factor pronóstico relevante. En el caso de los pacientes con tumores no laríngeos, la primera rama en el árbol de clasificación se correspondió con el tipo de tratamiento inicial realizado, contando peor pronóstico los pacientes tratados con cirugía. Para los pacientes que siguieron un tratamiento inicial con radioterapia aparecieron diferencias en función del intervalo libre de enfermedad,

correspondiendo en este caso el mejor pronóstico a los pacientes con recidivas tardías.

5.4.2.-Estudio multivariante en pacientes con recidiva regional

Igualmente, a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox se elaboró un análisis multivariante, considerando como variable dependiente la supervivencia ajustada calculada a partir del momento del diagnóstico de la recidiva para los pacientes con una recidiva regional del tumor y que recibieron tratamiento quirúrgico de rescate. Como variables independientes se incluyeron en el modelo la localización del tumor primario (laringe versus no laringe), la edad del paciente en el momento del diagnóstico del tumor inicial (menos de 70 años versus más de 70 años), la categoría de extensión local del tumor previo al tratamiento inicial (N0 versus N+), la categoría de extensión local de la recidiva (rN1 versus rN2-3), el intervalo libre de enfermedad desde el tratamiento inicial del tumor (inferior a un año versus superior a un año), el tipo de tratamiento inicial realizado (observación versus quirúrgico versus no quirúrgico), y el tipo de recidiva (regional aislada versus loco-regional).

La siguiente tabla muestra la distribución para los 193 pacientes con una recidiva regional y que recibieron un tratamiento de rescate quirúrgico de las variables incluidas en el estudio multivariante.

Localización	<i>Laringe</i>	78 (40.4%)
	<i>No laringe</i>	115 (59.6%)
Edad	<i>< 70 años</i>	157 (81.3%)
	<i>> 70 años</i>	36 (18.7%)
Tratamiento inicial	<i>Observación</i>	48 (24.9%)
	<i>No cirugía</i>	115 (59.6%)
	<i>Cirugía</i>	30 (15.52%)
N inicial	<i>N0</i>	115 (59.6%)
	<i>N+</i>	78 (40.4%)
Intervalo libre	<i>< 1 año</i>	88 (45.6%)
	<i>> 1 año</i>	105 (54.4%)
rN	<i>rN1</i>	44 (22.8%)
	<i>rN2-rN3</i>	149 (77.2%)
Tipo de recidiva	<i>rN</i>	93 (48.2%)
	<i>rT + rN</i>	100 (51.8%)

Tabla 43: Tabla que muestra la distribución para los 193 pacientes con una recidiva regional y que recibieron un tratamiento de rescate quirúrgico de las variables incluidas en el estudio multivariante.

La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes con recidiva regional fue del 34.7% (IC 95%:27.5-42.1%). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia ajustada para los 193 pacientes con una recidiva regional y que recibieron un tratamiento de rescate quirúrgico.

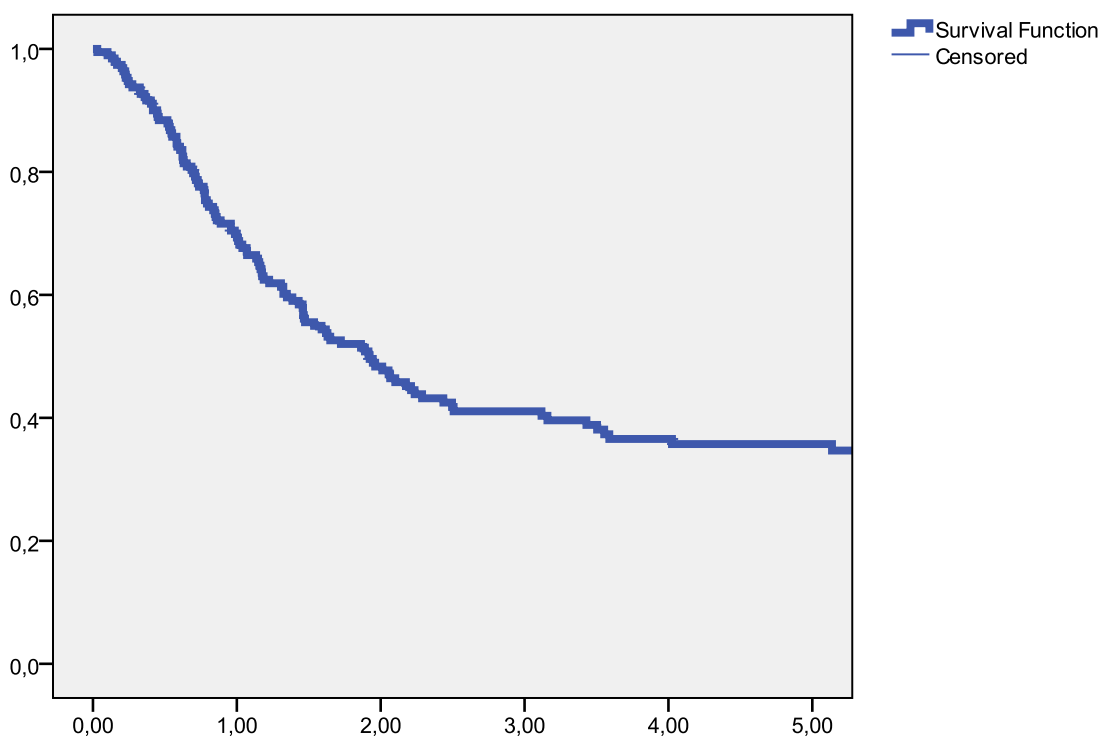


Figura 100: Supervivencia ajustada para los 193 pacientes con una recidiva regional y que recibieron un tratamiento de rescate quirúrgico.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos en el estudio multivariante., considerando como variable dependiente la supervivencia ajustada calculada a partir del momento del diagnóstico de la recidiva para los pacientes con una recidiva regional del tumor y que recibieron tratamiento quirúrgico de rescate.

		HR	IC 95%	P
Localización	Laringe	1		0.755
	No laringe	1.064	0.719-1.577	
Edad	< 70 años	1		0.641
	> 70 años	1.123	0.690-1.827	
Tratamiento inicial	Observación	1		0.427
	No cirugía	1.234	0.734-2.076	
	Cirugía	0.795	0.368-1.715	
N inicial	N0	1		0.870
	N+	1.038	0.663-1.626	
Intervalo libre	< 1 año	1		0.353
	> 1 año	0.829	0.557-1.232	
rpN	rpN1	1		0.055
	rpN2-rN3	1.588	0.990-2.547	
Tipo de recidiva	rT	1		0.005
	rT + rN	1.767	1.186-2.632	

Las variables que se relacionaron de forma significativa o casi significativa con el control final de la enfermedad fueron el tipo de recidiva y la categoría de extensión regional de la recidiva (rpN). Los pacientes con una recidiva regional asociada a una recidiva local y aquellos con una recidiva a nivel regional más avanzada contaron con una peor supervivencia.

El método de partición recursiva elaboró un árbol de clasificación sencillo en el que sólo encontró diferencias significativas en la supervivencia en función del tipo de recidiva.

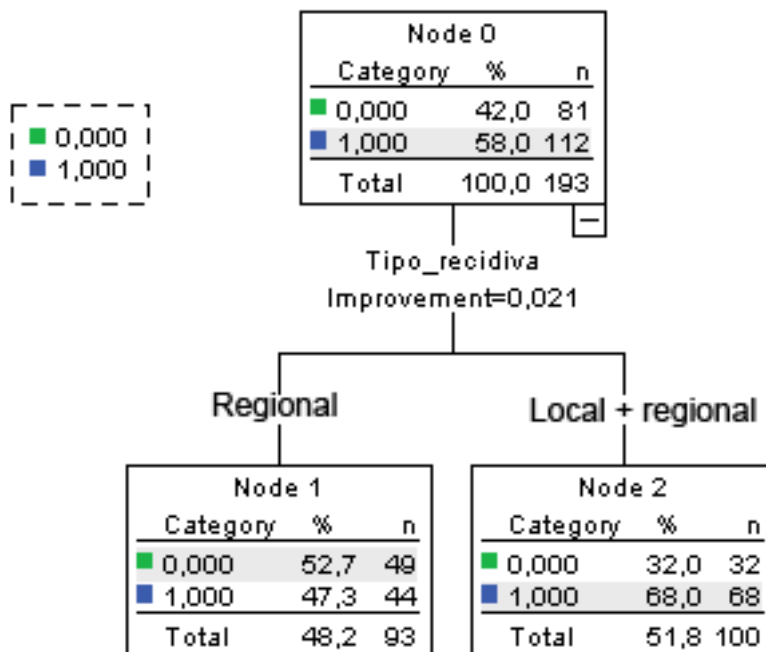


Figura 101: Figura que muestra los resultados del modelo de estudio multivariante, tomando como variable dependiente el control de la enfermedad.

5.4.3.-Comparación de la morbilidad de las cirugías de rescate en comparación con las cirugías como tratamiento inicial.

Se dispuso de información de los ingresos hospitalarios correspondientes a procedimientos quirúrgicos en un total de 899 pacientes. La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes para los cuales se dispuso de esta información en función del tipo de cirugía realizado y de que se tratase de una cirugía realizada como tratamiento inicial del tumor o como cirugía de rescate.

	<i>Tipo cirugía</i>		<i>Total</i>
	<i>Inicial</i>	<i>Rescate</i>	
<i>LT</i>	127	87	214
	59,3%	40,7%	100,0%
<i>LT ampliada</i>	89	37	126
	70,6%	29,4%	100,0%
<i>Cirugía endoscópica</i>	149	37	186
	80,1%	19,9%	100,0%
<i>Cirugía laríngea parcial abierta</i>	68	19	87
	78,2%	21,8%	100,0%
<i>Glosectomía</i>	148	24	172
	86,0%	14,0%	100,0%
<i>Bucofaringectomía- mandibulectomía</i>	83	31	114
	72,8%	27,2%	100,0%
<i>Total</i>	664	235	899
	73,9%	26,1%	100,0%

Tabla 44: Tabla que muestra el resultado del grupo de pacientes del que se obtuvo información de sus ingresos hospitalarios, en función del tipo de cirugía realizado y de que se tratase de una cirugía realizada como tratamiento inicial del tumor o como cirugía de rescate.

La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario en función de que se tratase de una cirugía inicial o de rescate para el global de pacientes analizados.

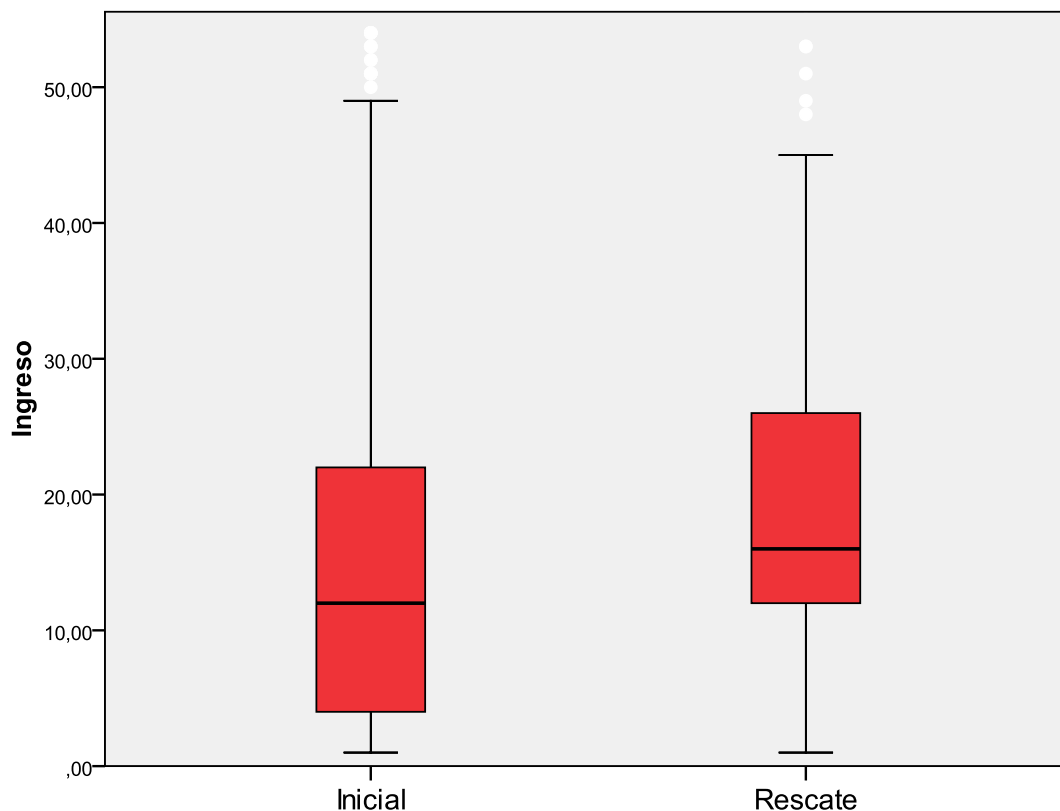


Figura 102: Figura que muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario en función de que se tratase de una cirugía inicial o de rescate.

Considerando el global de pacientes, el periodo promedio de ingreso para los pacientes en los cuales la cirugía se realizó como tratamiento inicial del tumor fue de 15.9 días (desviación estándar de 14.7 días), y para los pacientes en los cuales la cirugía se utilizó como técnica de rescate fue de 24.7 días (desviación estándar de 28.0 días). Existieron diferencias significativas en los periodos de ingreso hospitalario en función de que la cirugía fuese el tratamiento inicial del tumor o una cirugía de rescate ($P=0.0001$).

5.4.4.-Periodos de ingreso hospitalario

5.4.4.1.-Periodos de ingreso en los pacientes con laringectomía total simple.

Se evaluaron un total de 214 pacientes tratados con una laringectomía total simple, de los cuales 127 (59.3%) fueron intervenidos en el contexto de la secuencia terapéutica inicial del tumor, y 87 (40.7%) fueron tratados con una laringectomía como tratamiento de rescate. La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario para los pacientes tratados con una laringectomía total simple.

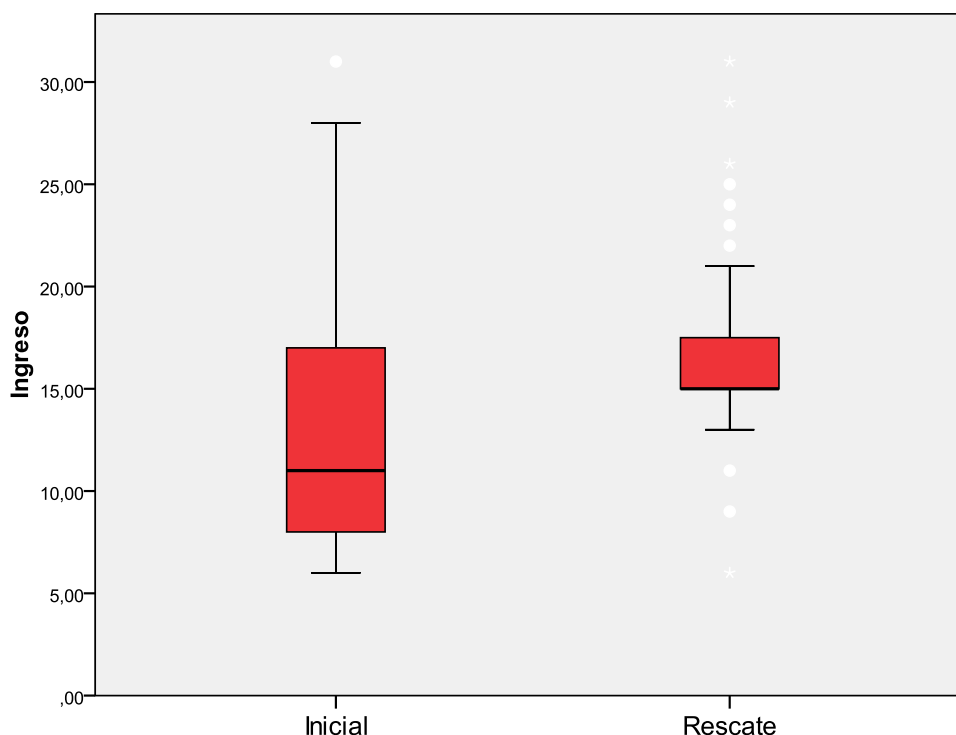


Figura 103: Figura que muestra los periodos de ingreso tras una laringectomía total simple en función de que se tratase de un tratamiento inicial o de rescate.

La mediana en el periodo medio de ingreso para los pacientes tratados con una laringectomía como tratamiento inicial del tumor fue de 11 días, con una media de 15.4 días (desviación estándar de 13.0 días, rango 6-72 días). Para los pacientes tratados con una laringectomía de rescate la mediana de ingreso fue

de 15 días, con una media de 22.8 días (desviación estándar de 19.6 días, rango 6-103 días). Existieron diferencias significativas en el periodo de ingreso en función del tipo de cirugía realizado ($P=0.003$).

5.4.4.2.-Periodos de ingreso en los pacientes con laringectomía total ampliada

Se evaluaron un total de 126 pacientes tratados con una laringectomía total ampliada, de los cuales 89 (70.6%) fueron intervenidos en el contexto de la secuencia terapéutica inicial del tumor, y 37 (29.4%) fueron tratados con una laringectomía ampliada como tratamiento de rescate. La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada

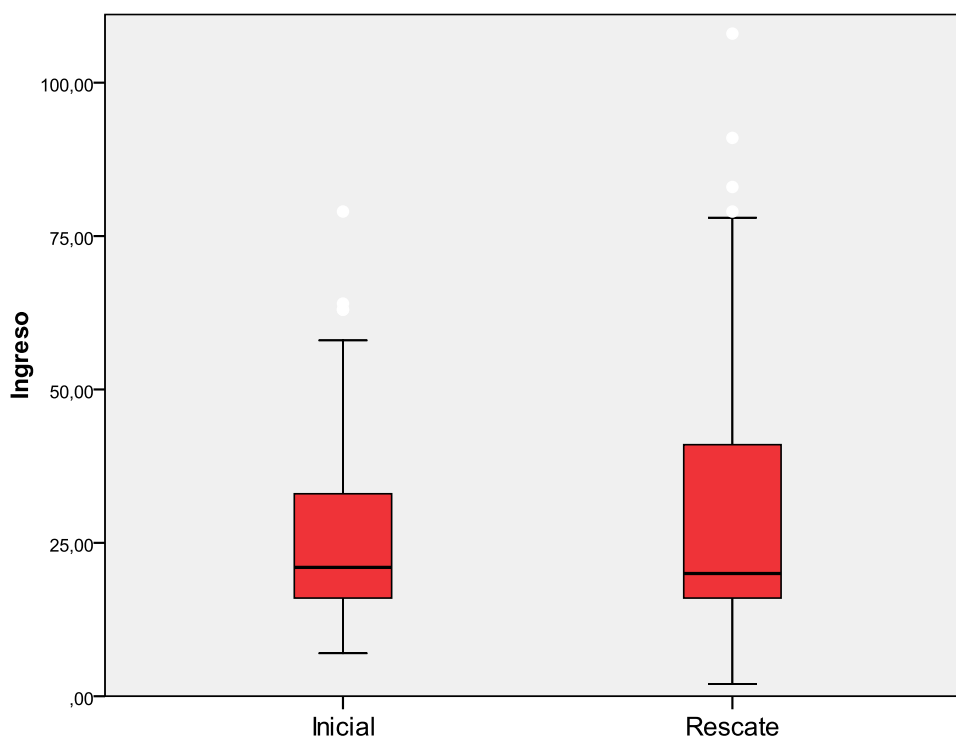


Figura 104: Figura que muestra los periodos de ingreso tras una laringectomía total ampliada en función de que se tratase de un tratamiento inicial o de rescate.

La mediana en el periodo medio de ingreso para los pacientes tratados con una laringectomía total ampliada como tratamiento inicial del tumor fue de 21 días, con una media de 26.3 días (desviación estándar de 14.8 días, rango 7-79 días). Para los pacientes tratados con una laringectomía ampliada de rescate la

mediana de ingreso fue de 20 días, con una media de 36.9 días (desviación estándar de 36.9 días, rango 10-213 días). Existieron diferencias significativas en el periodo de ingreso en función del tipo de cirugía realizado ($P=0.033$).

5.4.4.3.-Periodos de ingreso en los pacientes con resección endoscópica láser

Se evaluaron un total de 186 pacientes tratados con una resección endoscópica láser, de los cuales 149 (80.1%) fueron intervenidos en el contexto de la secuencia terapéutica inicial del tumor, y 37 (19.9%) fueron tratados con una cirugía endoscópica como tratamiento de rescate. La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario para los pacientes tratados con una cirugía endoscópica láser.

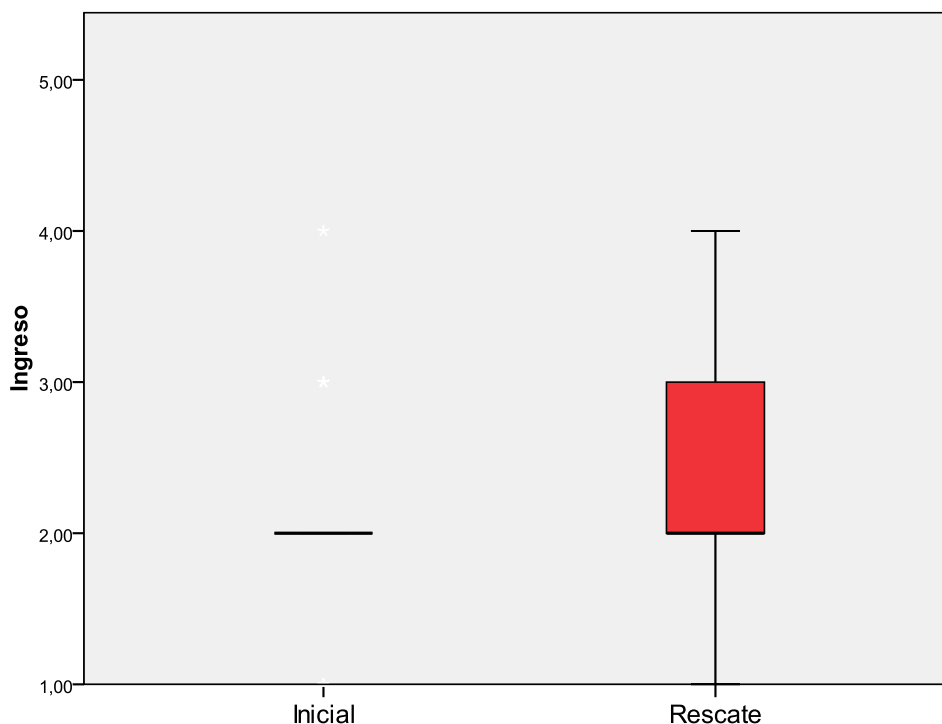


Figura 105: Figura que muestra los periodos de ingreso tras una resección transoral láser en función de que se tratase de un tratamiento inicial o de rescate.

La mediana en el periodo medio de ingreso para los pacientes tratados con una cirugía endoscópica como tratamiento inicial del tumor fue de 2 días, con una media de 3.1 días (desviación estándar de 6.4 días, rango 1-75 días). Para los pacientes tratados con una cirugía de rescate la mediana de ingreso fue de 2 días, con una media de 3.2 días (desviación estándar de 2.5 días, rango 1-

11días). No aparecieron diferencias significativas en el periodo de ingreso en función del tipo de cirugía realizado ($P=0.905$).

5.4.4.4.-Periodos de ingreso en los pacientes con cirugía parcial abierta

Se evaluaron un total de 87 pacientes tratados con una laringectomía total simple, de los cuales 68 (78.2%) fueron intervenidos en el contexto de la secuencia terapéutica inicial del tumor, y 19 (21.8%) fueron tratados con una laringectomía como tratamiento de rescate. La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario para los pacientes tratados con una cirugía parcial abierta de la laringe.

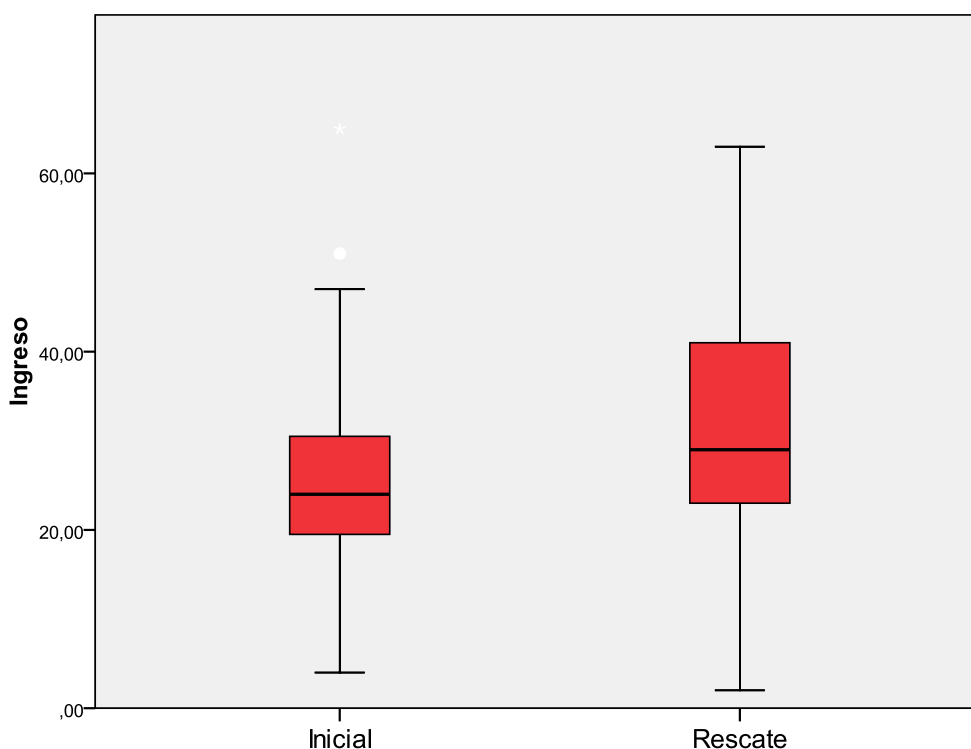


Figura 106: Figura que muestra los periodos de ingreso tras una cirugía parcial abierta en función de que se tratase de un tratamiento inicial o de rescate.

La mediana en el periodo medio de ingreso para los pacientes tratados con una laringectomía parcial como tratamiento inicial del tumor fue de 24 días, con una media de 25.7 días (desviación estándar de 10.8 días, rango 12-65 días). Para los pacientes tratados con una laringectomía parcial de rescate la mediana de ingreso fue de 29 días, con una media de 30.8 días (desviación estándar de

13.8 días, rango 12-63 días). No existieron diferencias significativas en el periodo de ingreso en función del tipo de cirugía realizado ($P=0.088$).

5.4.4.5.- Periodos de ingreso en los pacientes con cirugía de cavidad oral (glosectomías)

Se evaluaron un total de 172 pacientes tratados con una glosectomía o hemiglosectomía, de los cuales 148 (86.0%) fueron intervenidos en el contexto de la secuencia terapéutica inicial del tumor, y 24 (14.0%) fueron tratados con una laringectomía como tratamiento de rescate. La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario para los pacientes tratados con este tipo de cirugía.

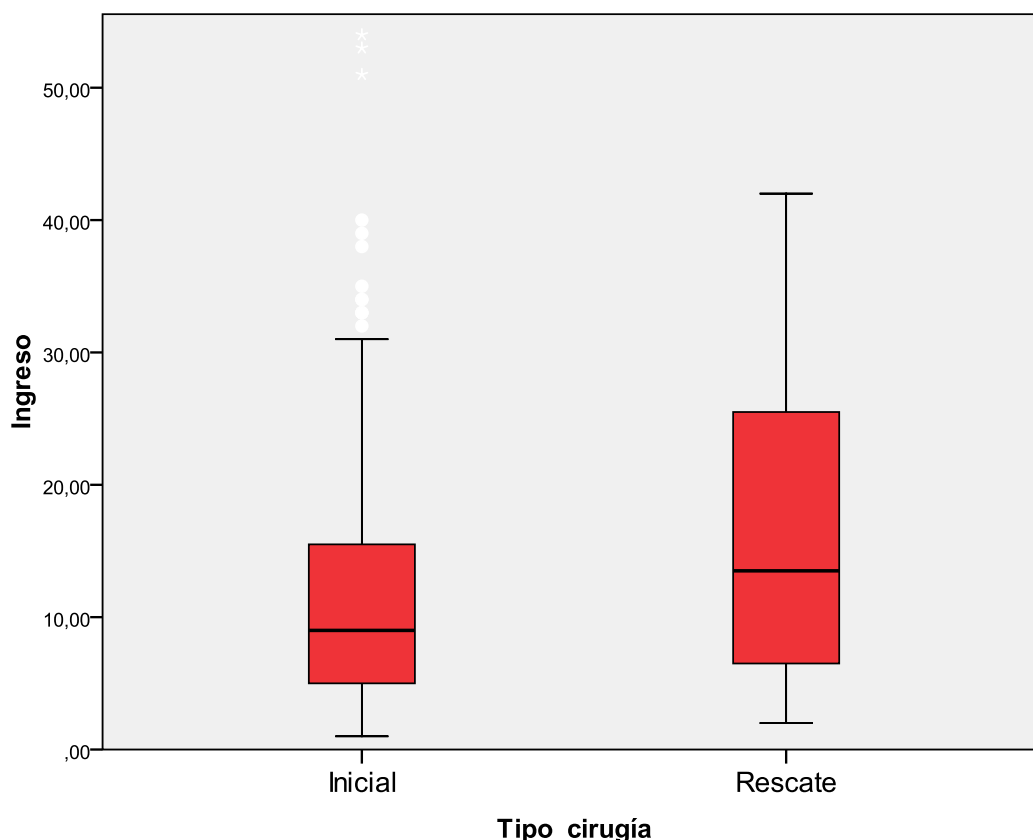


Figura 107: Figura que muestra los periodos de ingreso tras una glosectomía en función de que se tratase de un tratamiento inicial o de rescate.

La mediana en el periodo medio de ingreso para los pacientes tratados con una glosectomía o hemiglosectomía como tratamiento inicial del tumor fue de 9

días, con una media de 12.2 días (desviación estándar de 10.7 días, rango 1-54 días). Para los pacientes tratados con una cirugía de cavidad oral de rescate la mediana de ingreso fue de 13.5 días, con una media de 30.9 días (desviación estándar de 46.1 días, rango 2-183 días). Aparecieron diferencias significativas en el periodo de ingreso en función del tipo de cirugía realizado ($P=0.001$).

5.4.4.6.- Periodos de ingreso en los pacientes con bucofaringectomía-mandibulectomía

Finalmente, se evaluaron un total de 114 pacientes tratados con una bucofaringectomía o una mandibulectomía, de los cuales 83 (72.8%) fueron intervenidos en el contexto de la secuencia terapéutica inicial del tumor, y 31 (27.2%) fueron tratados con una laringectomía como tratamiento de rescate. La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario para los pacientes tratados con este tipo de cirugía.

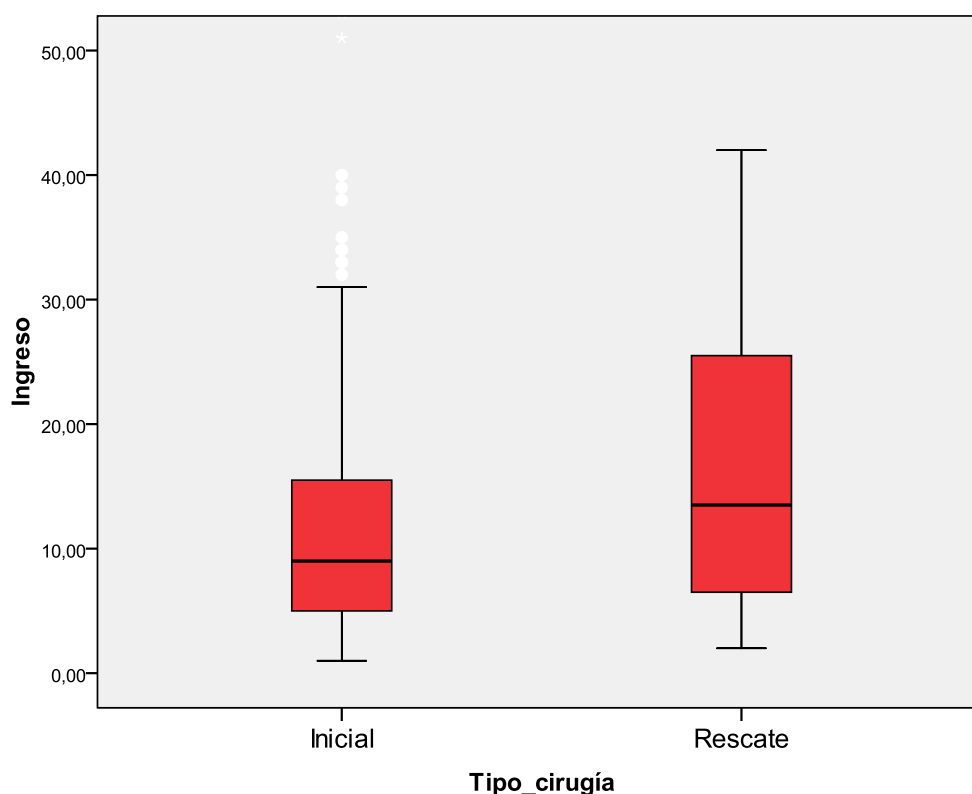


Figura 108: Figura que muestra los periodos de ingreso tras una bucofaringectomía o mandibulectomía en función de que se tratase de un tratamiento inicial o de rescate.

La mediana en el periodo medio de ingreso para los pacientes tratados con una bucofaringectomía o una mandibulectomía como tratamiento inicial del tumor

fue de 23 días, con una media de 26.3 días (desviación estándar de 15.2 días, rango 6-83 días). Para los pacientes tratados con una cirugía de este tipo de rescate la mediana de ingreso fue de 22 días, con una media de 32.6 días (desviación estándar de 21.4 días, rango 10-91 días). No aparecieron diferencias significativas en el periodo de ingreso en función del tipo de cirugía realizado ($P=0.081$).

5.4.5.-Valoración conjunta de los pacientes con una recidiva local o regional sometidos a tratamientos quirúrgicos de rescate

Se valoró de forma conjunta los 520 pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico de rescate tras una recidiva local o regional de la enfermedad. Se procedió a la realización de un análisis multivariante de las variables con potencial capacidad pronóstica en relación con la supervivencia ajustada. La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en función de las variables incluidas en el estudio multivariante.

Tipo recidiva	<i>rT</i>	310 (59.6%)
	<i>rN</i>	93 (17.9%)
T inicial	<i>rT+Rn</i>	117 (22.5%)
	<i>T1-T2</i>	351 (67.5%)
	<i>T3-T4</i>	169 (32.5%)
N inicial	<i>N0</i>	371 (71.3%)
	<i>N+</i>	149 (28.7%)
Trat inicial	<i>Cirugía</i>	113 (21.7%)
	<i>No cirugía</i>	407 (78.3%)
rpT	<i>rpT0 (no rT)</i>	93 (17.9%)
	<i>rpT1-T2</i>	220 (42.3%)
	<i>rpT3-T4</i>	207 (39.8%)
rpN	<i>rpN0 (no rN)</i>	310 (59.6%)
	<i>rpN1</i>	40 (7.7%)
	<i>rpN2-3</i>	170 (32.7%)
Intervalo libre TNM	<i>< 1 año</i>	240 (46.2%)
	<i>> 1 año</i>	280 (53.8%)
Edad	<i>< 70 años</i>	422 (81.2%)
	<i>> 70 años</i>	98 (18.8%)
Localización	<i>No laringe</i>	196 (37.7%)
	<i>Laringe</i>	324 (62.3%)

Tabla 45: Tabla que muestra las variables con potencial capacidad pronóstica en relación con la supervivencia ajustada. Se muestra la distribución de los pacientes en función de las variables incluidas en el estudio multivariante.

La supervivencia ajustada a los 5 años desde el momento del diagnóstico de la recidiva para los 520 pacientes tratados con una cirugía de rescate fue del 57.1% (IC 95%: 52.6-61.6%).

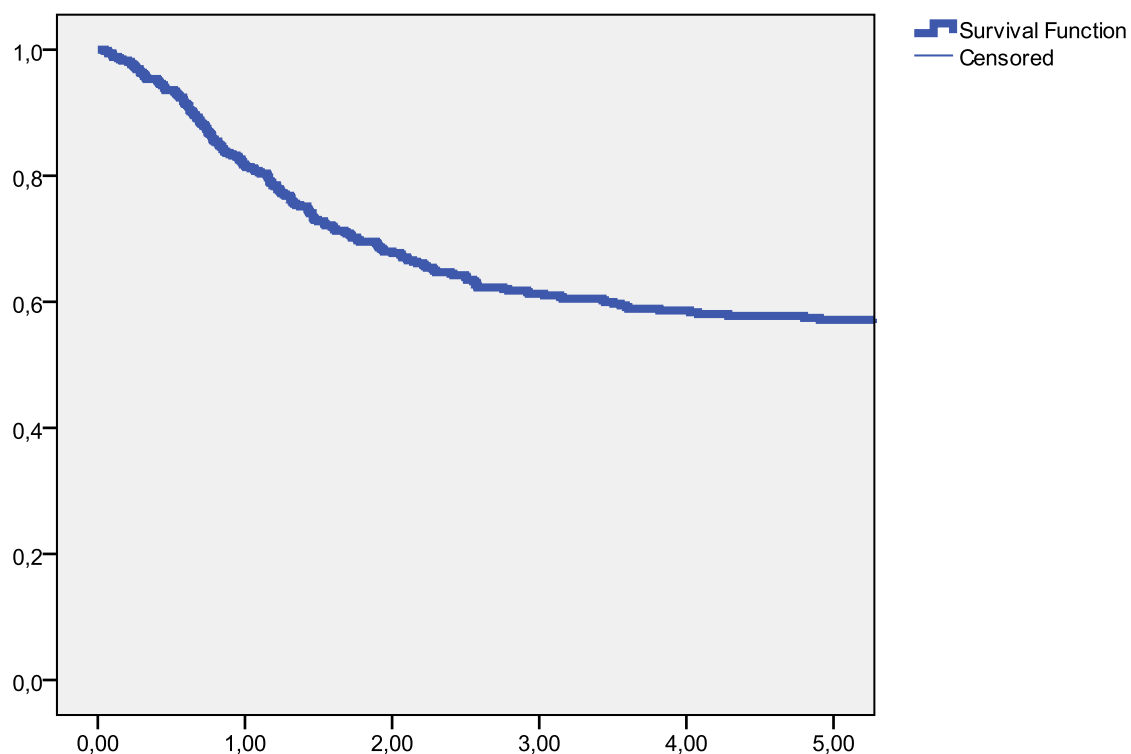


Figura 109: Supervivencia ajustada tras el diagnóstico de recidiva del conjunto de pacientes tratados mediante cirugía de rescate.

La siguiente tabla muestra los resultados del estudio multivariante de acuerdo con un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

		HR	IC 95%	P
Tipo recidiva	<i>rT</i>	1		
	<i>rN</i>	1.822	1.008-3.295	0.047
	<i>rT+Rn</i>	2.221	1.329-3.714	0.002
T inicial	<i>T1-T2</i>	1		
	<i>T3-T4</i>	1.063	0.774-1.461	0.705
N inicial	<i>N0</i>	1		
	<i>N+</i>	1.239	0.881-1.741	0.217
Trat inicial	<i>No cirugía</i>	1		
	<i>Cirugía</i>	1.131	0.807-1.583	0.475
rpT	<i>rpT1-T2*</i>	1		
	<i>rpT3-T4</i>	2.155	1.527-3.054	0.001
rpN	<i>rpN1*</i>	1		
	<i>rpN2-3</i>	1.445	0.906-2.304	0.122
Intervalo libre TNM	<i>< 1 año</i>	1		
	<i>> 1 año</i>	0.937	0.703-1.248	0.654
Edad	<i>< 70 años</i>	1		
	<i>> 70 años</i>	1.030	0.709-1.499	0.875
Localización	<i>No laringe</i>	1		
	<i>Laringe</i>	1.787	1.300-2.457	0.001

Tabla 46: Tabla que muestra los resultados del estudio multivariante de acuerdo con un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Las variables que se relacionaron con la supervivencia ajustada fueron la recidiva a nivel regional, la localización fuera de la laringe, y la extensión local y regional de la recidiva, si bien esta última variable no alcanzó la significación estadística.

Al abordar el análisis multivariante mediante un modelo de partición recursiva, se obtuvo el siguiente árbol de clasificación.

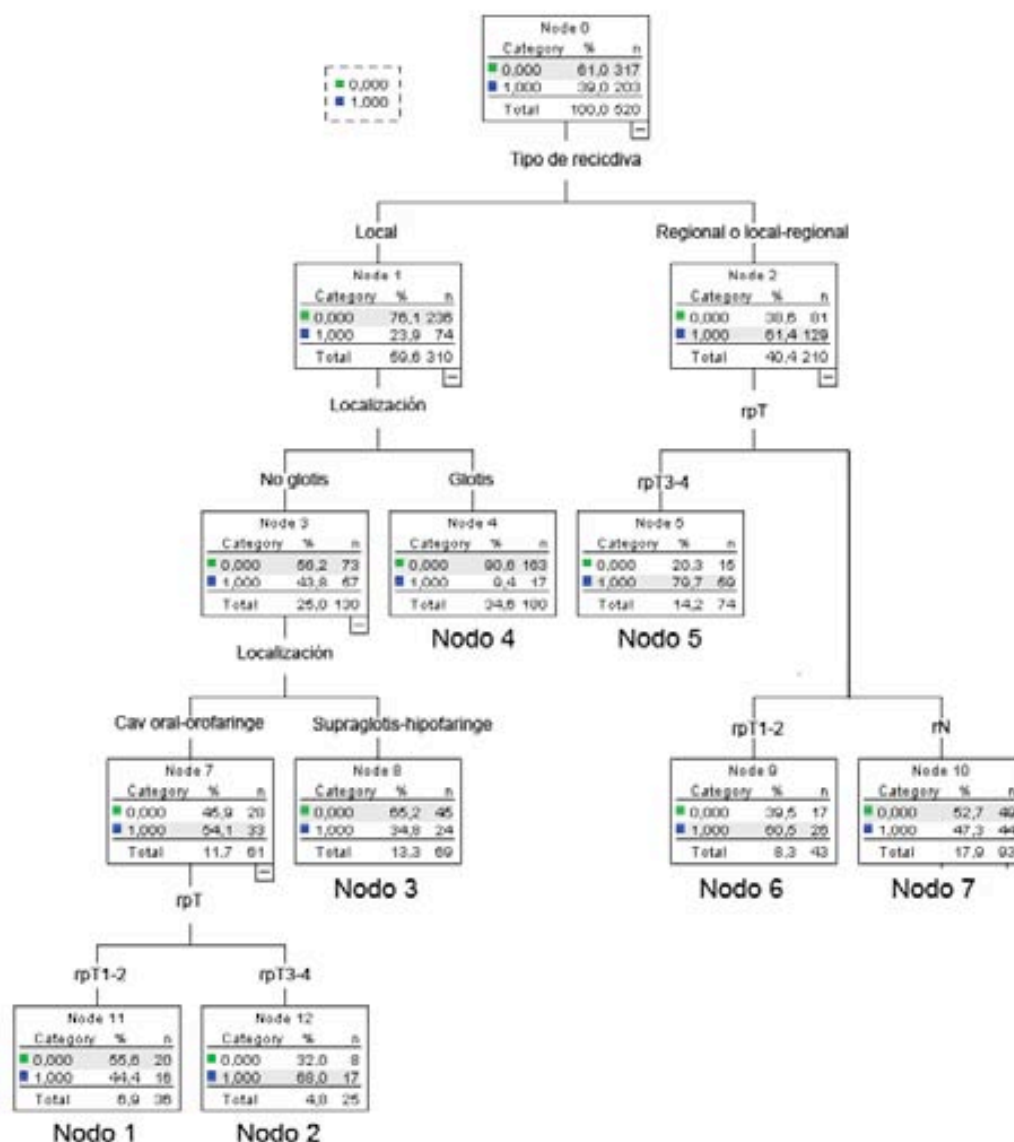


Figura 110: Árbol de clasificación obtenido a partir de análisis multivariante, tomando como variable dependiente la supervivencia ajustada, y como independientes el tipo de recidiva, la localización del tumor, y la categoría de extensión local del tumor (rpT).

Las variables que se incluyeron en el modelo fueron el tipo de recidiva, la localización del tumor, y la categoría de extensión local del tumor (rpT). De acuerdo con este modelo, se obtuvieron un total de 7 nodos terminales. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia en función de los nodos terminales obtenidos con el modelo.

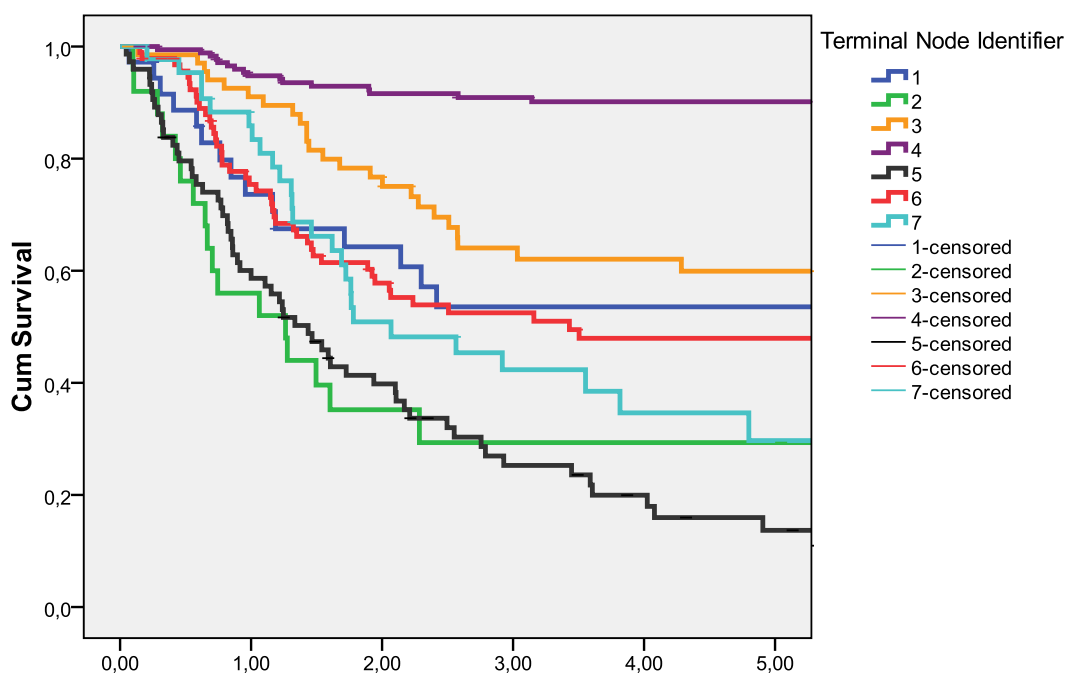


Figura 111: Supervivencia a los 5 años del grupo de pacientes según nodo al que pertenecen en el modelo de análisis multivariante

Se procedió a continuación a agrupar los nodos en función de la similitud en los valores pronósticos, obteniéndose cuatro grupos de pacientes.

Grupo 1 (n=180)	<i>rT glotis (Nodo 4)</i>
Grupo 2 (n=198)	<i>rT supraglotis - hipofaringe (Nodo 3)</i>
	<i>rT cav oral-orofaringe / rpT1-2 (Nodo 1)</i>
	<i>rT+rN / rpT1-2 (Nodo 6)</i>
Grupo 3 (n=68)	<i>rN (Nodo 7)</i>
	<i>rT cav oral-orofaringe / rpT3-4 (Nodo 2)</i>
Grupo 4 (n=74)	<i>rT+rN / rpT3-4 (Nodo 5)</i>

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia en función de las agrupaciones conseguidas con el método de partición recursiva.

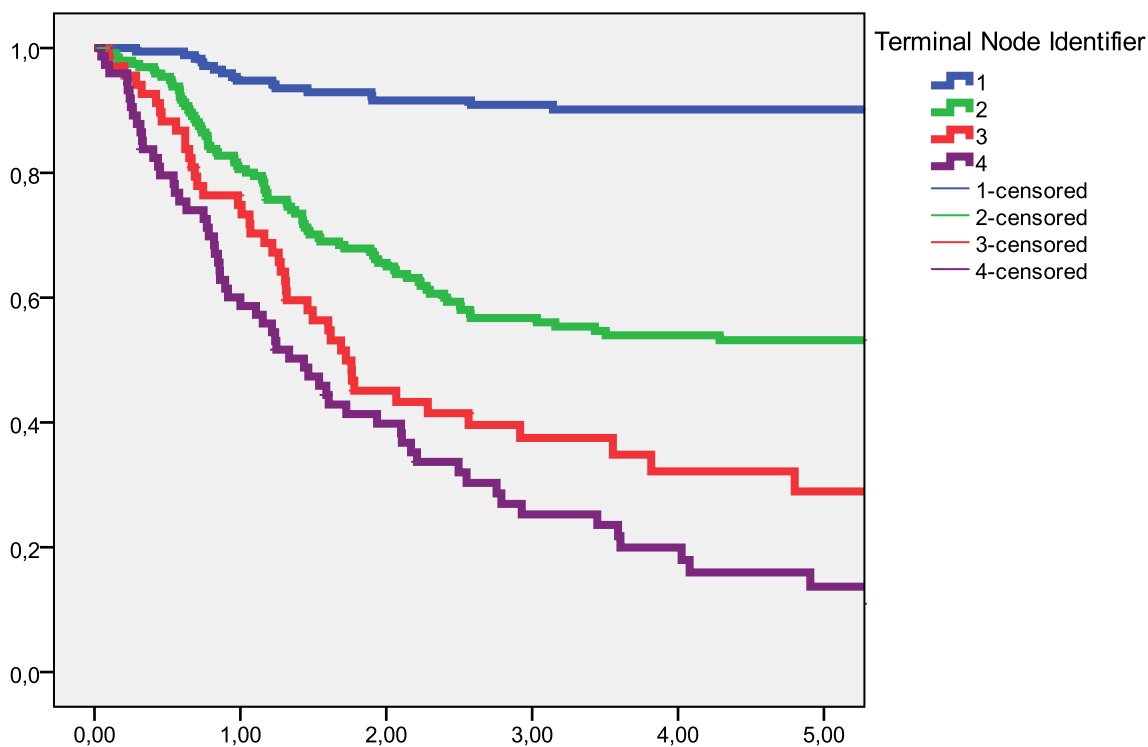


Figura 112: Figura que muestra la supervivencia ajustada a 5 años de los 4 grupos creados en función de su pronóstico a partir de los nodos resultantes del método de partición recursiva.

Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la agrupación de los nodos terminales obtenidos a partir de la partición recursiva ($P=0.0001$).

5.4.6.-Efectividad clínica de las cirugías de rescate

Se procedió finalmente a valorar la efectividad clínica de las cirugías de rescate en comparación con el mismo tipo de cirugía realizado como tratamiento inicial del tumor. Tal como expusimos en Material y métodos, se procedió a valorar el diferencial de control local de la enfermedad y los periodos promedio de ingreso hospitalario entre las cirugías iniciales y las de rescate.

La siguiente tabla muestra los valores de supervivencia ajustada a los 5 años libre de una nueva recidiva local de la enfermedad y los promedios de ingreso hospitalario correspondientes a los diferentes tipos de cirugía analizados.

		Sup 5 años	Media ingreso
Laringectomía simple	Inicial	92.1%	15.4
	Recidiva	82.1%	22.8
Laringectomía ampliada	Inicial	85.0%	26.3
	Recidiva	41.3%	36.9
Cirugía endoscópica	Inicial	90.4%	3.1
	Recidiva	71.8%	3.2
Cirugía parcial abierta	Inicial	83.3%	25.7
	Recidiva	76.4%	30.8
Glosectomía	Inicial	75.9%	12.2
	Recidiva	63.7%	13.5
Bucofaringectomía- mandibulectomía	Inicial	65.4%	26.3
	Recidiva	37.2%	32.6

Tabla 47: Tabla que muestra los valores de supervivencia ajustada a los 5 años en porcentaje libre de una nueva recidiva local de la enfermedad y los promedios de ingreso hospitalario en días correspondientes a los diferentes tipos de cirugía analizados.

En la siguiente tabla se muestran los valores correspondientes al diferencial en los valores de supervivencia y de ingreso hospitalario en función de que la cirugía se realizase como tratamiento inicial o como cirugía de rescate.

	Supervivencia Diferencial (%)	Ingreso Diferencial(días)
Laringectomía simple	10.8%	48.0%
Laringectomía ampliada	51.7%	40.3%
Cirugía endoscópica	20.5%	3.2%
Cirugía parcial abierta	8.2%	19.8%
Glosectomía	16.0%	11.0%
Bucofaringectomía	43.1%	23.9%

Tabla 48: Tabla que muestra el diferencial de supervivencia a los 5 años (%) y de días de ingreso (días), de las distintas modalidades quirúrgicas terapéuticas, según fueren de inicio o de rescate.

Acto seguido, procedemos a crear una fórmula para comparar el impacto total de unas cirugías con otras, relacionando la supervivencia media de la cirugía con sus días medios de ingreso.

$$\text{Total} = (2 \times (1 + (\text{supervivencia-media}/\text{media}))) + (1 + (\text{ingreso-media}/\text{media}))$$

El resultado de esta fórmula deriva en la siguiente tabla, donde podemos observar la supervivencia media, los días de ingreso medio para cada tipo de cirugía, y el impacto total sobre el resto de alternativas quirúrgicas, como medida de comparación entre ellas.

	Supervivencia media	Ingreso medio (días)	Total
Laringectomía simple	0.44	1.97	2.85
Laringectomía ampliada	2.06	1.65	5.77
Cirugía endoscópica	0.82	0.14	1.78
Cirugía parcial abierta	0.33	0.82	1.48
Glosectomía	0.64	0.46	1.74
Bucofaringectomía	1.72	0.99	4.43

Tabla 49: Tabla que muestra los resultados derivados de la fórmula propuesta.

Como modelo, una cirugía con una disminución de supervivencia desde el 100% al 50%, y un incremento en el periodo de ingreso desde 10 días a 15 días tendría una puntuación total de 6.04.

6.-DISCUSIÓN

6.1.-Factores pronósticos relacionados con la intención del tratamiento tras la recidiva tumoral

Un primer elemento a considerar tras el diagnóstico de una recidiva local o regional tras el tratamiento de un CECC es que no todos los pacientes pueden ser considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical.

De hecho, de acuerdo con nuestros resultados, tras la valoración por parte de un Comité Oncológico, en aproximadamente la mitad de los pacientes con una recidiva local y/o regional de la enfermedad no se intentó un tratamiento de rescate con intención curativa.

La siguiente tabla muestra resultados del porcentaje de pacientes que fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical, consistente en la mayoría de ocasiones en la realización de una cirugía de repesca, correspondientes a diferentes series publicadas a lo largo de los últimos años.

Autor	Nº pacientes	localización	% rescate
Zafereo¹⁷	199	Oro faringe	20.6%
Taussky⁶	75	CECC	25%
Ord¹¹	24	Cavidad oral	50%
Tan¹⁰⁵	93	CECC	40.9%
Schwartz⁹	38	Cavidad oral	71.0%
Bachar¹⁸	239	Oro faringe	73%
Nichols²²	37	Oro faringe	78%

Tabla 49: Tabla que muestra los resultados sobre el porcentaje de pacientes con recidiva tumoral, candidatos a tratamiento de rescate radical, en diferentes artículos publicados a lo largo de estos años.

Tal como podemos apreciar, existe una notable dispersión en los valores del porcentaje de pacientes que son candidatos a un tratamiento de rescate. La

variabilidad aparecida en estos valores quedaría justificada en gran medida por la heterogeneidad en el tipo de pacientes incluidos en cada una de las series.

Existen evidencias señaladas por diferentes autores que indican que la posibilidad de considerar el llevar a cabo un tratamiento de rescate con intención radical estaría influido de forma significativa por la localización del tumor primario⁶, siendo más favorable la localización laríngea, el tipo de tratamiento inicial⁹, apareciendo mayores posibilidades de tratamiento de rescate en los pacientes no sometidos previamente a cirugía, la extensión inicial del tumor^{6, 17, 105}, y la extensión de la recidiva^{11, 17}, siendo tanto más probable la realización de tratamientos de rescate cuanto menor la extensión tumoral, y el periodo libre de enfermedad entre la finalización del tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva¹⁵⁻¹⁷, apareciendo mayores posibilidades de tratamiento de rescate cuanto mayor sea el periodo libre enfermedad.

Un 48.3% de nuestros pacientes no fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical tras el diagnóstico de una recidiva local y/o regional. Al analizar las variables que se relacionaron con la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate, pudimos comprobar cómo nuestros resultados coincidieron de forma mayoritaria con los obtenidos por el resto de los autores.

Se apreció una relación significativa entre el tipo de recidiva -local, regional o loco-regional- y las posibilidades de tratamiento, de manera que los pacientes con una recidiva regional y, sobre todo aquellos con una recidiva conjunta local y regional, contaron con unas menores probabilidades de seguir un tratamiento de rescate con intención radical. Igualmente, la localización del tumor apareció como una variable con influencia en la posibilidad de rescate, de manera que los pacientes con una mayor probabilidad de seguir un tratamiento de rescate con intención radical en caso de recidiva fueron los que contaron con un tumor localizado en el plano glótico, y los que contaron con una menor probabilidad fueron los pacientes con un tumor localizado en la orofaringe o la hipofaringe. Los pacientes con tumores supraglóticos o de cavidad oral tuvieron una probabilidad intermedia de seguir un tratamiento de rescate con intención radical. Igualmente, se pudo apreciar como los pacientes con una recidiva

dentro del primer año de haber completado el tratamiento inicial, aquellos con un tumor primario más extenso, y los pacientes en los cuales el tumor primario había sido tratado de forma quirúrgica contaron con una frecuencia significativamente inferior de ser considerados candidatos a tratamiento radical.

En un intento de clasificar los pacientes con CECC recidivados se llevó a cabo una evaluación mediante un análisis de partición recursiva. Mediante este método pudo conseguirse un árbol de clasificación que permite categorizar a los pacientes en función de la probabilidad de seguir un tratamiento de rescate con intención radical. De acuerdo con los resultados obtenidos, éstas son las categorías obtenidas con el análisis.

	<i>% radical</i>
<i>Estadio I-II</i>	81.6%
<i>Estadio III-IV / intervalo libre > 12 meses / cavidad oral-laringe</i>	61.2%
<i>Estadio III-IV / intervalo libre > 12 meses / oro-hipofaringe</i>	42.1%
<i>Estadio III-IV / intervalo libre < 12 meses / cavidad oral-laringe</i>	32.0%
<i>Estadio III-IV / intervalo libre < 12 meses / oro-hipofaringe</i>	18.9%

Tabla 50: Tabla resultante del estudio multivariante, donde se muestran los resultados de los pacientes categorizados en función de la probabilidad de tratamiento de rescate con intención radical según el estadio inicial del tumor, intervalo libre enfermedad y localización (cavidad oral-laringe versus oro-hipofaringe).

Estos resultados nos parecen sumamente interesantes dado que, en nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan intentado clasificar a los pacientes recidivados en función de las posibilidades de tratamiento de rescate con intención radical.

Así, pacientes con recidiva oro-hipofaringe parece que tendrían menos probabilidades a priori de ser candidatos a radicalidad respecto los de cavidad oral y laringe, a excepción de aquellos casos de cavidad oral y/o laringe de estadio avanzado (III-IV) y con intervalo libre de enfermedad respecto al primario de menos de 12 meses.

6.2.-Supervivencia ajustada de la enfermedad tras la recidiva.

Atendiendo a la variable supervivencia ajustada a los 5 años calculada a partir del momento de diagnóstico de la recidiva, considerando el global de pacientes con una recidiva local, regional o a distancia, independientemente del tipo de tratamiento realizado, la supervivencia global ajustada fue del 26%.

Uno de los factores que influyó de forma más decisiva en la supervivencia conseguida fue la *localización de la recidiva*, siendo más favorable la situación en la que el paciente contó con una *recidiva local aislada*, en la que se alcanzaron cifras de supervivencia del 40.2%. Los pacientes con una recidiva regional o conjunta local-regional contaron con una caída significativa de sus niveles de supervivencia, que se situaron en porcentajes del 19.9% y 9.7% respectivamente. Finalmente, los pacientes con metástasis a distancia contaron con una supervivencia marginal a los 5 años, falleciendo finalmente la totalidad como consecuencia de la evolución de la enfermedad.

Entre los factores que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia ajustada destacaron la *localización primaria del tumor*, su *extensión inicial*, y *el intervalo libre de enfermedad*.

Los pacientes con tumores localizados en la laringe, con una menor extensión en el momento del diagnóstico, y con un mayor intervalo entre la finalización del tratamiento primario y el diagnóstico de la recidiva contaron con unos niveles de supervivencia significativamente superiores.

El incremento en los niveles de supervivencia asociada a estas variables de mejor pronóstico fue consecuencia de dos factores: por un lado los pacientes con variables con pronóstico favorable contaron con una mayor frecuencia de recibir un tratamiento de rescate con intención radical, y por otra parte los resultados oncológicos obtenidos con los tratamientos de rescate para estos pacientes fueron en general significativamente más favorables.

Destaca el hecho de que existieran diferencias significativas en la supervivencia para los pacientes recidivados en función *del periodo de tiempo considerado*.

Considerando tan sólo los pacientes con una recidiva local y/o regional, la supervivencia para los pacientes tratados durante el periodo 1985-1993 fue del 23.9%, aumentando de forma progresiva hasta alcanzar una supervivencia del 38.9% para los pacientes tratados durante el periodo 2003-2009. Este hallazgo sería igualmente consecuencia de dos factores.

Por una parte el porcentaje de pacientes que fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical fue aumentando de forma progresiva a lo largo del periodo de tiempo evaluado, tanto para los pacientes con tumores localizados a nivel laríngeo como para los de localización extra laríngea, tal como puede apreciarse al analizar la siguiente tabla

:

Grupo fecha			Tratamiento		Total
			Paliativo	Radical	
1985-1993		No laringe	203	84	287
			70,7%	29,3%	100,0%
	Laringe	82	124	206	
		39,8%	60,2%	100,0%	
	Total		285	208	493
		57,8%	42,2%	100,0%	
1994-2002		No laringe	118	93	211
			55,9%	44,1%	100,0%
	Laringe	41	143	184	
		22,3%	77,7%	100,0%	
	Total		159	236	395
		40,3%	59,7%	100,0%	
2003-2009		No laringe	66	47	113
			58,4%	41,6%	100,0%
	Laringe	16	71	87	
		18,4%	81,6%	100,0%	
	Total		82	118	200
		41,0%	59,0%	100,0%	

Tabla 51: Tabla que muestra el porcentaje de tratamientos radicales y paliativos, en función del periodo de diagnóstico de la recidiva y de la localización de la misma.

Por otro lado, la supervivencia alcanzada con los tratamientos de rescate mejoró para los pacientes tratados durante el último periodo de tiempo

evaluado tal como muestra la siguiente figura, si bien las diferencias respecto a los periodos previos no alcanzaron la significación estadística ($P=0.175$).

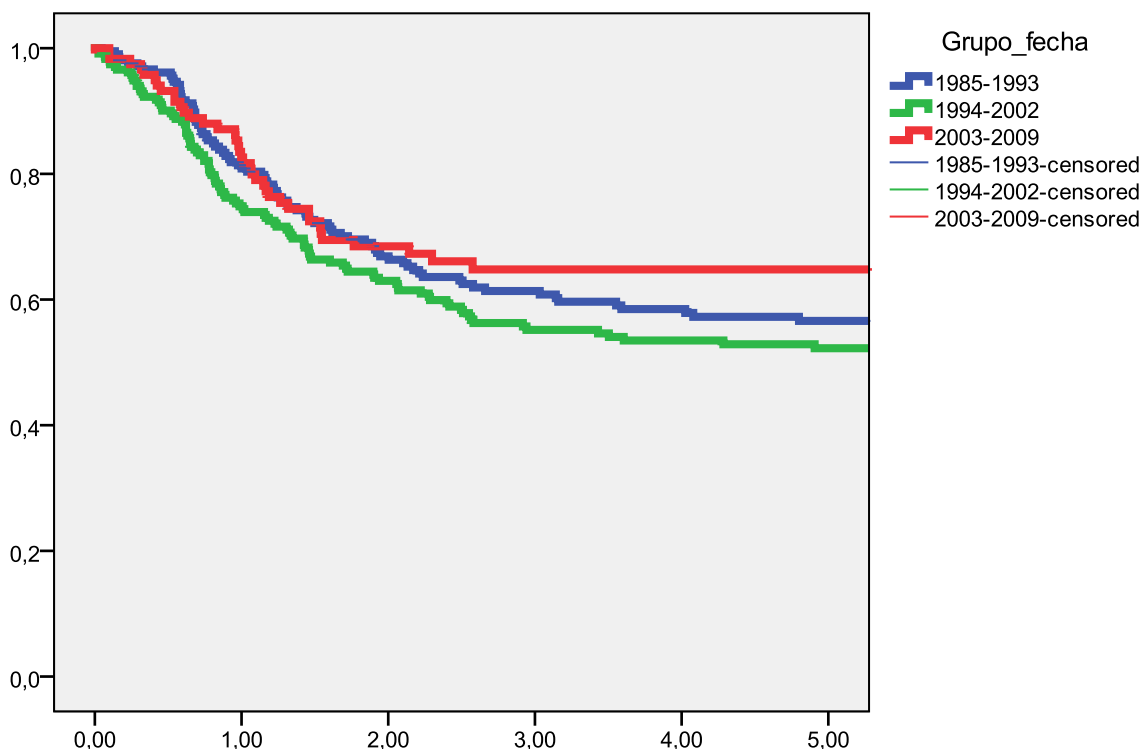


Figura 113: Supervivencia ajustada para los pacientes con recidiva local y/o regional tratados con intención radical en función del periodo de diagnóstico de la recidiva.

Pensamos que ambos factores estarían relacionados con *una mejoría en la experiencia en el manejo* de este tipo de situaciones ganada de forma progresiva a lo largo del tiempo. Un ejemplo claro de esta situación aparece en las posibilidades de tratamiento de rescate para los pacientes con tumores avanzados (T3-T4) de cavidad oral-oro faríngea que sufrieron una recidiva local o loco-regional de la enfermedad: El porcentaje de pacientes de estas características que siguieron un tratamiento de rescate con intención radical durante el primer periodo de estudio 1985-1993 ($n=147$) fue del 17,7%, incrementándose al 29,1% para los pacientes tratados durante el periodo 1994-2002 ($n=79$), y alcanzando finalmente un porcentaje del 34,1%, que duplicaba el inicial, para los pacientes tratados durante el periodo 2003-2009 ($n=44$).

La mayoría de autores coinciden en señalar que, tras una recidiva local y/o regional, la única pauta de tratamiento que cuenta con posibilidad de conseguir el control de la enfermedad para la mayoría de pacientes es aquella que

incluye el uso de una cirugía de rescate^{6, 9, 11, 13, 17, 55, 105}. El intentar el rescate con tratamientos no quirúrgicos basados en la radioterapia o la quimioradioterapia sólo obtendría un rendimiento oncológico adecuado en casos muy seleccionados de recidivas limitadas en pacientes no tratados previamente con radioterapia, en tanto que el beneficio en cuanto a supervivencia final para el resto de las ocasiones sería marginal^{100, 106-109}.

En pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados con cirugía, *Liao y cols*¹⁵ señalaron que para los pacientes con una recidiva precoz, no existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función del tipo de tratamiento de rescate utilizado, cirugía o radioterapia, tal como muestra la siguiente figura.

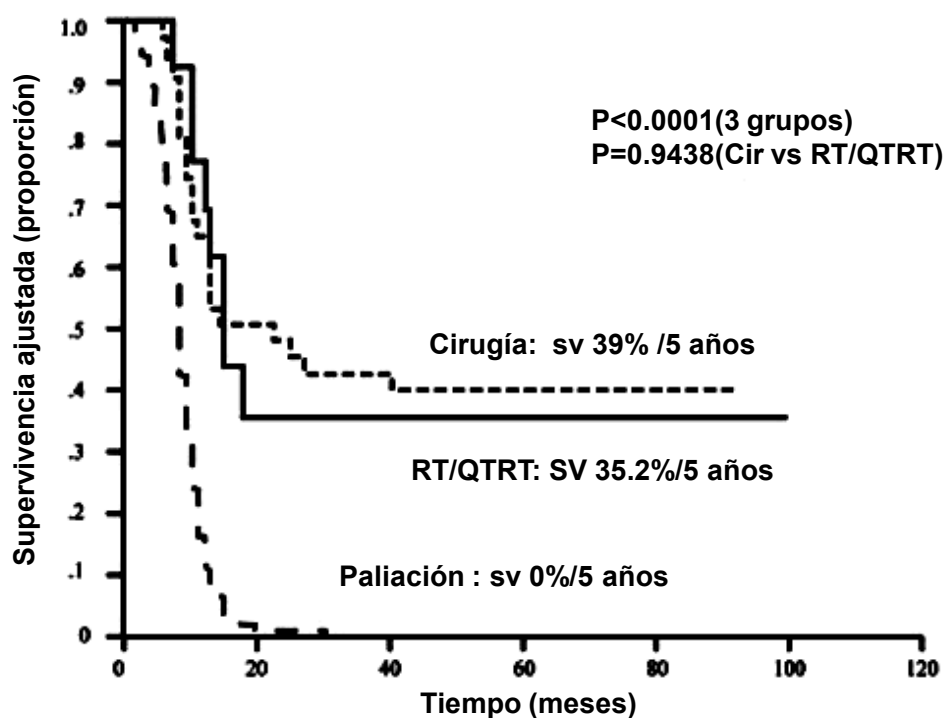


Figura 114¹⁵:Figura que muestra los resultados según Liao y cols¹⁵ donde aparece la supervivencia del grupo de pacientes con recidiva tumoral, en función del tratamiento de rescate recibido (cirugía-RT/QTRT u observación).

Por el contrario, en los pacientes con una recidiva tardía el rescate con cirugía consiguió un control de la enfermedad significativamente superior al obtenido

con un tratamiento no quirúrgico. Tal y como puede apreciarse en la siguiente figura:

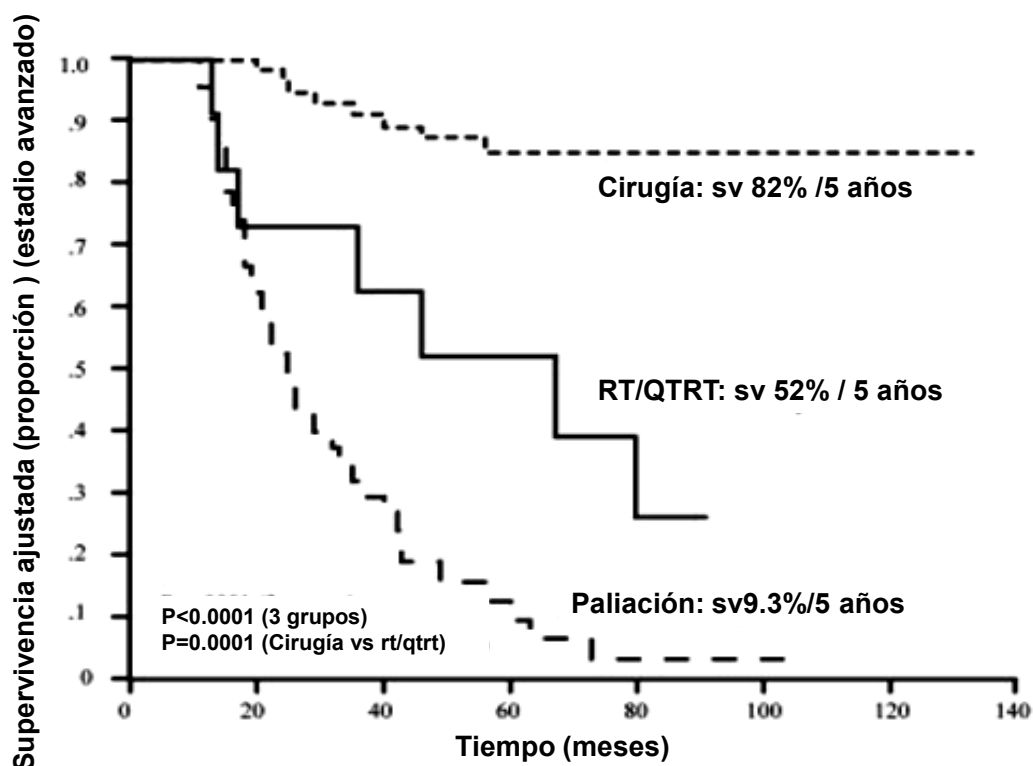


Figura 115¹⁵: Figura que muestra la supervivencia a 5 años de pacientes con recidiva tumoral en estadio avanzado, según las distintas fórmulas terapéuticas ($p < 0.0001$).

De acuerdo con nuestros resultados, la supervivencia ajustada a los 5 años correspondiente a los 59 pacientes (32 recidivas locales, 18 regionales y 9 conjuntas local y regional) que siguieron un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia, sin incluir cirugía, fue del 27.3%, significativamente inferior a la obtenida con los pacientes tratados con cirugía y radioterapia (40.4%), o sólo con cirugía (65.6%). Es difícil diferenciar en ocasiones *la intención radical o paliativa del tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia* en este grupo de pacientes. En ocasiones se inicia un tratamiento con pocas probabilidades de control, y en función de la respuesta conseguida se prosigue hasta completar un tratamiento radical.

De acuerdo con la estructura de la base de datos utilizada para la elaboración del presente estudio, fue posible diferenciar de forma aproximada el grupo de

pacientes en los cuales el tratamiento con radioterapia (n=53) o quimio-radioterapia (n=6) contó con una finalidad radical.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia en función de la finalidad del tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia de nuestro estudio:

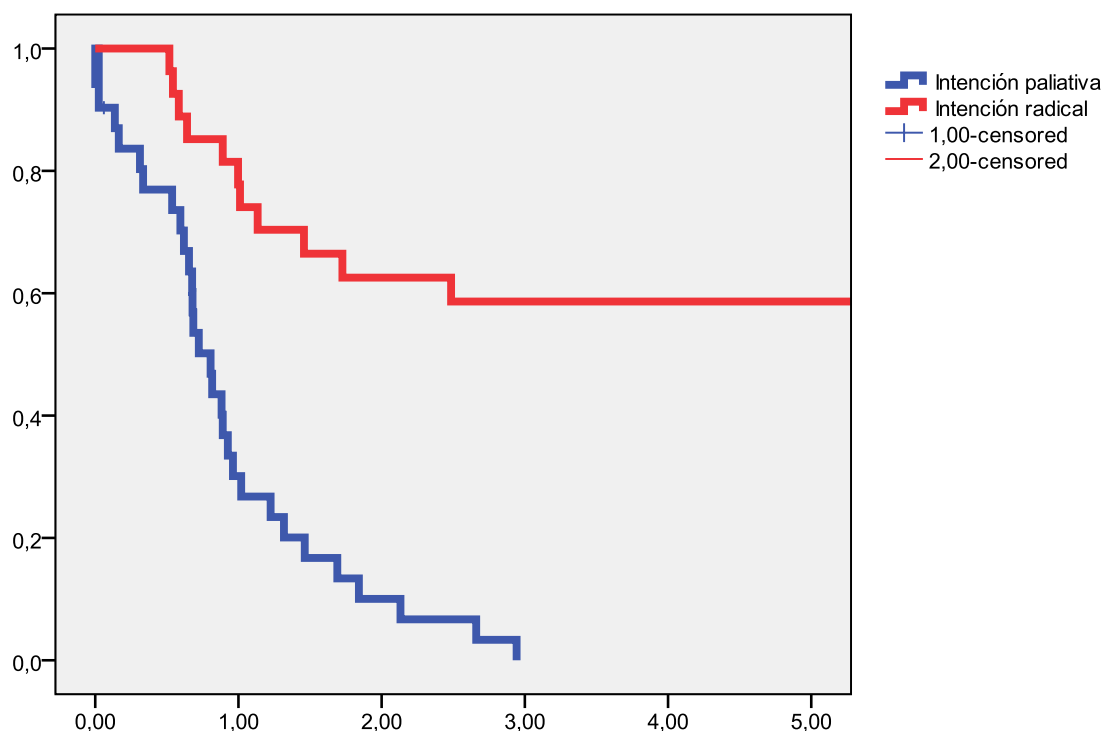


Figura 116: Supervivencia ajustada del grupo de pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia en función de si la intención terapéutica fue paliativa o radical.

La totalidad de los pacientes en los cuales el tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia fue considerado como paliativo (n=31) fallecieron como consecuencia de la evolución del tumor antes de los tres años de diagnosticada la recidiva tumoral, en tanto que la supervivencia a los 5 años para el grupo de pacientes en los cuales el tratamiento fue considerado con intención radical (n=28) alcanzó el 58.6% (IC 95%:39.8-77.4%). Existieron diferencias significativas en la supervivencia entre ambos grupos de pacientes (P=0.0001).

En el caso de los pacientes que siguieron *un tratamiento exclusivamente con quimioterapia o con medidas de soporte*, las expectativas de supervivencia fueron muy limitadas, falleciendo la mayoría de pacientes dentro del primer año de diagnóstico de la recidiva.

Los mejores resultados en cuanto a cifras de supervivencia se consiguieron con el uso de cirugía o cirugía y radioterapia postoperatoria. Considerando el global de pacientes con una recidiva local y/o regional tratados quirúrgicamente, independientemente del uso de tratamientos adyuvantes con radioterapia o quimio-radioterapia post-operatoria, la supervivencia ajustada a los 5 años fue del 59.5% (IC 95%:54-8-64.2%).

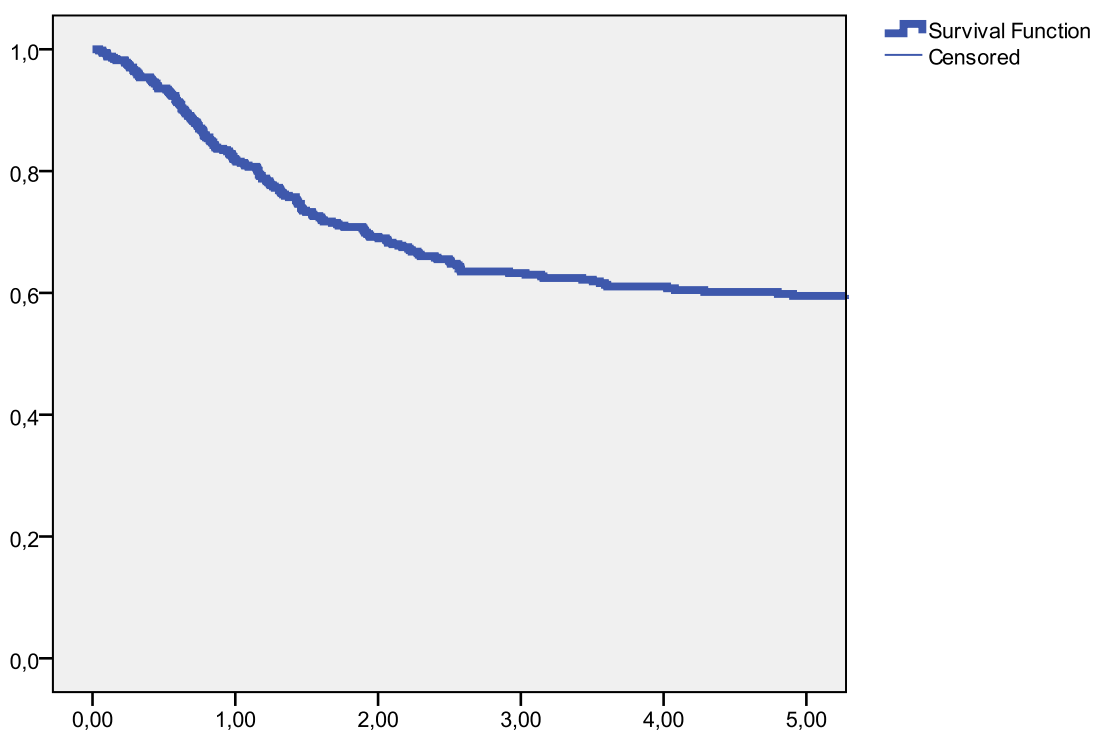


Figura 117: Supervivencia ajustada para el grupo de pacientes tratados con cirugía de rescate.

Estos resultados son adecuados en comparación a los obtenidos por otros autores. En el meta-análisis elaborado por Goodwin⁴ el porcentaje global de supervivencia a los 5 años fue del 39.4%.

Es muy posible que uno de los motivos que justificaría el elevado nivel de supervivencia conseguido en nuestra serie en relación al obtenido por otros autores radique en el elevado porcentaje de pacientes con tumores de localización laríngea incluidos. Si analizamos la *supervivencia ajustada*

obtenida tras el tratamiento de rescate con cirugía en función de la localización primaria del tumor, podemos observar como la supervivencia a los 5 años tras la cirugía de rescate para los pacientes con tumores de localización laríngea fue del 70.6% (IC 95%:65.1-76.1%), disminuyendo al 40.3% (IC 95%:32.4-48.1%) para el resto de pacientes con tumores localizados fuera de la laringe ($P=0.0001$), como se representa en la siguiente figura:

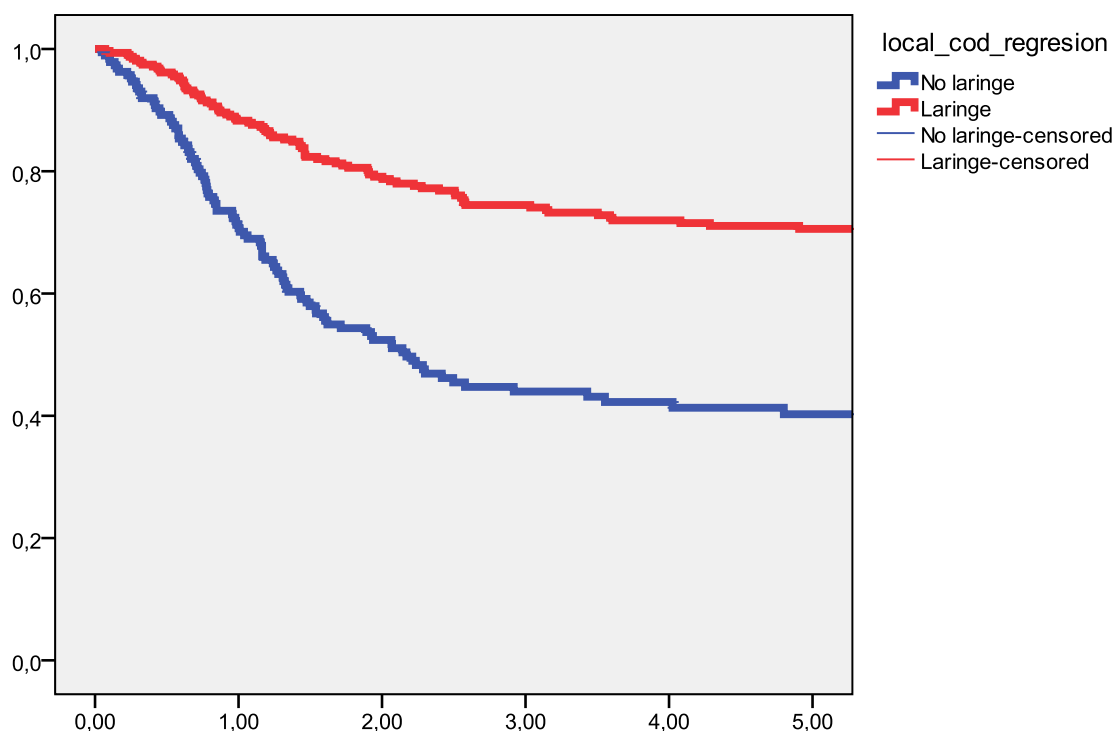


Figura 118: Supervivencia ajustada del grupo de pacientes con recidiva tumoral tratados con cirugía, según la recidiva fuera laríngea o extra laríngea ($p=0.0001$)

Estos resultados de supervivencia se encuentran en consonancia con los obtenidos en diferentes series que evalúan los resultados obtenidos con cirugías de rescate en localizaciones específicas a nivel de cabeza y cuello. Así, las cifras de supervivencia ajustada a los 5 años tras cirugías de rescate comunicadas por autores que han evaluado pacientes con carcinomas de la laringe se encuentran de forma bastante homogénea en la órbita del 60%-70%^{28, 30, 110-112}, en tanto que para los autores que analizan de forma específica los tratamientos quirúrgicos de rescate correspondientes a pacientes con tumores localizados en cavidad oral u oro faringe, las cifras de supervivencia se oscilan entre el 25%-45%^{10, 13, 17-22, 70}.

6.3.- Comparación de los resultados conseguidos entre la cirugía como tratamiento inicial y de rescate

Un aspecto original del presente estudio es que lleva a cabo una comparación directa entre los resultados conseguidos con una misma técnica quirúrgica realizada dentro del esquema inicial del tratamiento del CECC o como rescate tras el fracaso de dicho tratamiento inicial.

6.3.1.-Carcinomas de laringe-hipofaringe

Ante la recidiva local de un paciente con un carcinoma de laringe-hipofaringe, en primer lugar debemos valorar si el paciente es candidato a un tratamiento de rescate, y en caso de serlo, si éste ha de ser quirúrgico o radioterápico. En una gran mayoría de los pacientes con recidiva tumoral, tal como vimos anteriormente, el tratamiento de rescate con intención radical consistirá en la realización de una cirugía. Para los pacientes candidatos a cirugía, el segundo elemento a considerar es si el paciente es candidato a una cirugía parcial o bien si se requiere la práctica de una laringectomía total.

Los elementos que definen la posibilidad de realización de una cirugía parcial son la extensión inicial del tumor, la extensión de la recidiva, el tipo de tratamiento inicial realizado y la edad y estado general del paciente.

En base a todas estas consideraciones, la intervención utilizada con mayor frecuencia tras el fracaso local del tratamiento inicial, ya sea éste cirugía parcial o radioterapia, es la *laringectomía total simple o ampliada*.

De acuerdo con nuestros resultados, los resultados de *las laringectomías totales de rescate* se relacionaron con el tipo de tratamiento inicial realizado, su localización y extensión inicial, la extensión de la recidiva, y si el paciente contaba con una recidiva local aislada o una recidiva loco-regional. Al realizar un análisis multivariante, las únicas variables que conservaron *una capacidad pronóstica fueron la extensión de la recidiva y el tipo de recidiva local o loco-regional*.

Teniendo en consideración que el objetivo fundamental de la cirugía realizada sobre la localización primaria del tumor es conseguir el control local de la enfermedad, pudimos demostrar que *el rendimiento en cuanto al control local de la laringectomía total utilizada como técnica de rescate fue significativamente inferior al correspondiente a este tipo de cirugía utilizado como tratamiento inicial del tumor*, como puede observarse en la siguiente figura:

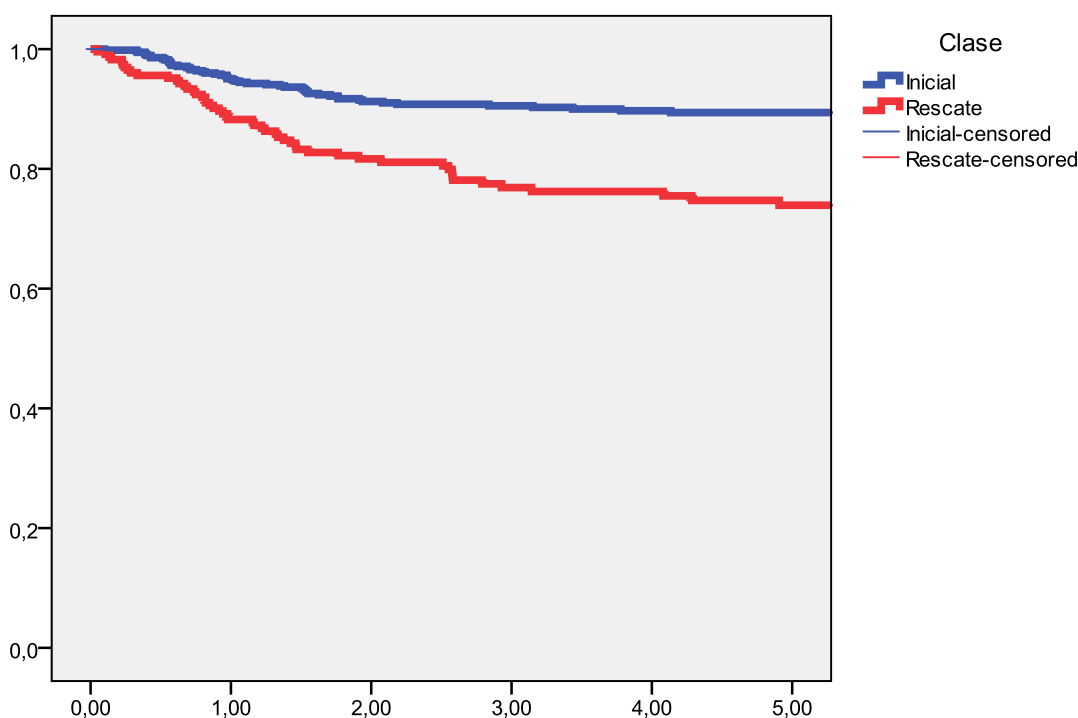


Figura 119: Supervivencia libre de recidiva local para pacientes tratados con laringectomía total en función de si era como tratamiento inicial o de rescate.

El control local a los 5 años correspondiente a las laringectomías totales realizadas en el contexto del tratamiento inicial del tumor fue del 89,4%, disminuyendo al 73,9% cuando la laringectomía se utilizó como técnica de rescate.

Estas diferencias en el control local fueron tanto más importantes cuanto mayor era la extensión local del tumor. Para los pacientes con un tumor inicial (pT1-T2/ rpT1-T2) que requirieron una laringectomía, la diferencia en el control local entre tratamiento primario y de rescate fue del 5,0%, en tanto que para los

pacientes con un tumor pT3/rpT3 la diferencia fue del 14.2%, y para los pT4/rpT4 alcanzó el 34.9%.

Un elemento que contó con una marcada influencia en relación a la consecución de un control local adecuado de la enfermedad fue la obtención de unos *márgenes de resección no afectos*. El porcentaje de márgenes positivos o cercanos para las laringectomías realizadas como tratamiento de rescate dobló el correspondiente a las cirugías realizadas como tratamiento inicial. Considerando las laringectomías simples, el porcentaje de márgenes positivos o cercanos para las cirugía iniciales fue del 5.6%, y el de las de rescate del 9.6% (P=0.095).

En el caso de las laringectomías ampliadas, los porcentajes de márgenes positivos o cercanos para los tratamientos iniciales y de rescate fueron del 15.6% y 33.33%, respectivamente (P=0.003).

Coincidiendo con nuestros resultados, otros autores han encontrado que los principales *factores pronósticos que se relacionarían con la eficacia de las laringectomías totales como cirugías de rescate serían la extensión de la recidiva*^{25, 29, 111} y *la existencia de unos márgenes de resección afectos*^{29, 30}.

Clark y cols¹¹² llevaron a cabo una comparación de los resultados oncológicos obtenidos con una faringolaringectomía, en función de que fuese utilizada como técnica de tratamiento inicial o como rescate quirúrgico en pacientes con carcinomas escamosos localizados en la laringe o hipofaringe. Se analizaron un total de 60 faringolaringectomías circulares y 78 laringectomías totales con faringectomía parcial realizadas como tratamiento primario (n=66) o como tratamiento de rescate tras radioterapia (n=72). A diferencia de los resultados obtenidos en nuestro estudio, no aparecieron diferencias significativas en el control local de la enfermedad, con una supervivencia libre de recidiva local a los 5 años del 79% para los pacientes con cirugía primaria, y del 71% para los pacientes con cirugías de rescate (P>0.05). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada para ambos tipos de pacientes. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes con una cirugía primaria fue del 45%, y para los tratados con cirugía de rescate del 40% (P>0.05).

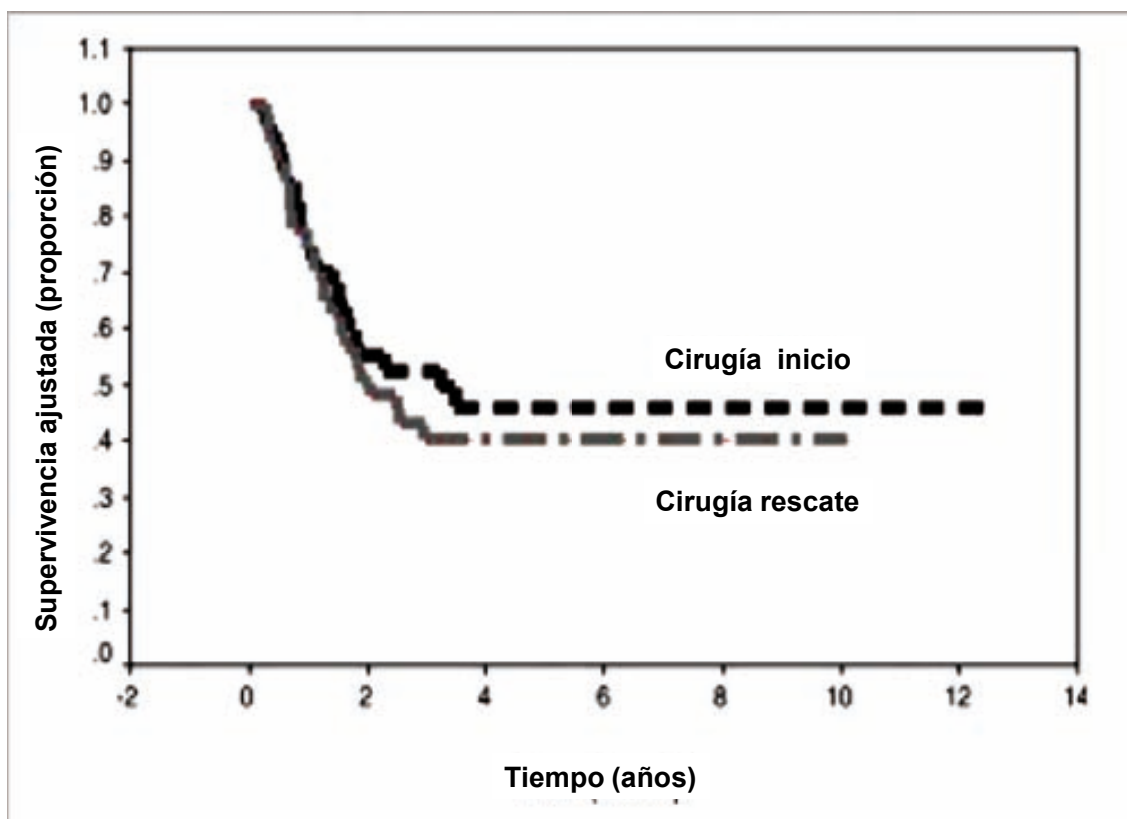


Figura 120: Figura que muestra los resultados de Clark y cols¹¹² respecto a la supervivencia ajustada a 5 años según la cirugía fuera de inicio o de rescate.

Los resultados en la comparación del control local obtenido con la cirugía primaria versus la de rescate con las técnicas de cirugía parcial de la laringe fueron diferentes en función de que se considerasen las cirugías con técnica abierta o las resecciones transorales con láser. El control local obtenido mediante técnicas de cirugía parcial abierta fue del 76.4%, en el rango de los valores conseguidos por otros autores que han analizado este tipo de procedimientos como cirugía de rescate. Los resultados de un meta-análisis realizado por Yiotakis y cols³⁸ mostraron que la mediana en el porcentaje de control local conseguido mediante técnicas parciales horizontales y verticales utilizadas como cirugías de rescate fue del 77% y 82%, respectivamente. Para los pacientes que fueron considerados candidatos a una cirugía parcial abierta, no aparecieron diferencias en cuanto al control local de la enfermedad en relación a los pacientes sometidos al mismo tipo de técnica como tratamiento inicial. Es muy posible que la ausencia de diferencias en los resultados

oncológicos obtenidos con ambas técnicas sea consecuencia de que la indicación para realizar una cirugía parcial como técnica de rescate quedó restringida a casos muy seleccionados, en los cuales a priori se tiene la sensación de que es muy probable la obtención de una resección adecuada.

Por el contrario, en el caso de las cirugías transorales láser el control local obtenido en las cirugías utilizadas como tratamiento inicial del tumor fue significativamente superior al obtenido cuando se utilizó este tipo de cirugía como técnica de rescate. Cuando una recidiva local de un tumor laríngeo, localizado en el plano glótico en pacientes tratados con radioterapia se considera candidato a un tratamiento de rescate endoscópico, éste pasa a ser el tipo de tratamiento de elección. Una de las principales limitaciones de este tipo de cirugía es la consecución de unos límites de resección amplios. Éste hecho, superpuesto a la tendencia de los tumores recidivados tras radioterapia a contar con una extensión submucosa más allá de los límites aparentes del tumor⁷² justificarían una mayor proporción de recidivas locales en relación a las cirugías endoscópicas primarias, en las que los tumores aparecen mejor delimitados. El porcentaje de control local obtenido con las cirugías transorales de la laringe como cirugía de rescate en nuestro grupo de pacientes fue del 71.7%,

Estas cifras de control son similares a las comunicadas por otros autores, con unas cifras de control local que oscilan entre el 50%³⁴ y el 70%¹. Una gran ventaja de las técnicas endoscópicas reside en que, al preservar las estructuras esqueléticas de la laringe, en caso de una nueva recidiva las posibilidades de un nuevo intento de rescate quirúrgico continúan siendo elevadas. De hecho, la totalidad de los pacientes que sufrieron una segunda recidiva local del tumor tras la realización de una cirugía transoral de rescate fueron considerados candidatos a un nuevo intento de rescate quirúrgico.

6.3.2.- Cavidad oral-oro faringe

Al analizar los pacientes tratados con una cirugía de rescate realizada a nivel de la cavidad oral o la oro faringe, un primer hecho a destacar fue que el control local conseguido con la cirugía de repesca fue independiente del tratamiento inicial realizado por los pacientes. En la literatura se señala que, en general, los pacientes que contarían con un peor pronóstico serían aquellos que recibieron como tratamiento inicial del tumor una combinación de cirugía y radioterapia post-operatoria^{14, 19}.

Coincidiendo con otros autores, nuestros resultados mostraron la existencia de una relación significativa entre el control de la enfermedad y la extensión de la recidiva^{10, 70, 113, 114} y el estatus de los márgenes de resección^{17, 22, 70}.

En el caso de los pacientes tratados con cirugías de cavidad oral y oro faringe, en nuestro estudio existieron diferencias significativas en el control local de la enfermedad al comparar las cirugías realizadas como tratamiento inicial o como tratamiento de rescate, tal y como puede observarse en la siguiente figura:

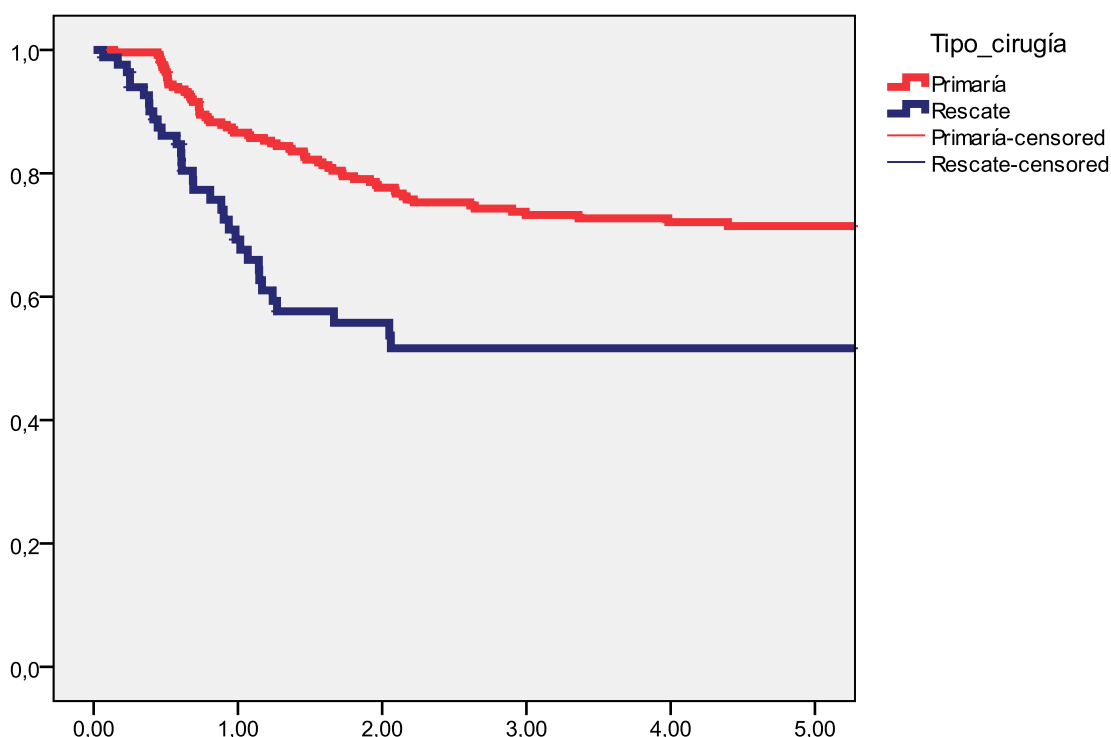


Figura 121: Supervivencia libre de recidiva local en pacientes tratados con cirugía de cavidad oral y o de oro faringe, según ésta fuera realizada de inicio o de rescate.

Lin y cols¹⁰ compararon los resultados de tratamientos quirúrgicos en pacientes con carcinomas de cavidad oral en función de que la cirugía se utilizase como tratamiento inicial ("fresh group", n=135) o como tratamiento de rescate tras cirugía o radioterapia previas ("salvage group", n=56). La supervivencia libre de recidiva a los 5 años para los pacientes incluidos en el grupo de cirugía primaria fue del 48%, y para las cirugías de rescate del 24%, tal como muestra la siguiente figura.

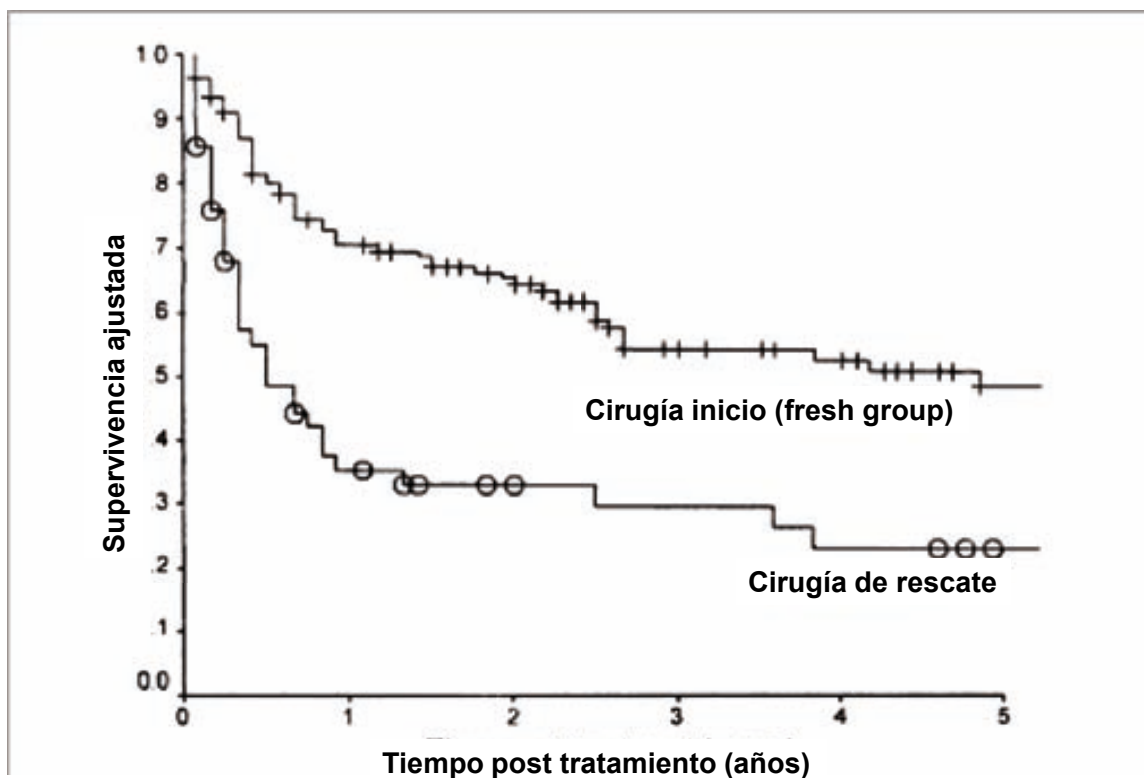


Figura 122¹⁰: Figura que muestra la supervivencia ajustada tras tratamiento del grupo de pacientes de Lin y cols afectados de carcinoma de cavidad oral, en función de si la cirugía fue de inicio o de rescate.

6.4.- Resultados de los vaciamentos de rescate en pacientes con una recidiva aislada a nivel cervical

Un porcentaje importante de pacientes con una recidiva regional aislada no fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical. En coincidencia con los resultados obtenidos por la totalidad de autores que han analizado los factores pronósticos que se asocian con la posibilidad de tratamiento de rescate con intención radical tras una recidiva regional de la enfermedad, los resultados obtenidos en nuestro estudio demostraron que los pacientes con un antecedente de cirugía ganglionar contaron con escasas posibilidades de tratamiento de rescate^{11, 53, 60, 61, 63}.

Una vez considerada posible la realización de la cirugía de rescate, la supervivencia ajustada a los 5 años fue del 45.5%. Ni la extensión regional del tumor, ni el tipo de tratamiento previo fueron variables que se relacionaron con la supervivencia final.

Si bien existe unanimidad en la literatura en referencia al pobre pronóstico de las recidivas ganglionares, es difícil llevar a cabo una comparación de los resultados expuestos por las diferentes series debido a la heterogeneidad de los grupos de pacientes estudiados. Unos autores analizan tan sólo los resultados obtenidos en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de rescate¹¹⁵⁻¹¹⁷, en tanto que otros incluyen todos los pacientes con recidiva regional^{58-60, 118, 119}. Unos autores incluyen cualquier tipo de localización en cabeza y cuello^{58, 117, 118}, en tanto otros analizan de forma específica determinadas localizaciones como la cavidad oral^{60, 115}, la orofaringe^{59, 119}, o la nasofaringe¹¹⁶. Por último, unos autores incluyen pacientes que recibieron cualquier tipo de tratamiento inicial sobre las áreas ganglionares^{58, 117, 119}, en tanto otros analizan sólo pacientes tratados con cirugía¹¹⁸, o con radioterapia^{59, 115, 116, 118}.

La siguiente tabla resume los resultados mostrados por diferentes estudios, incluyendo la localización del tumor primario, el tipo de tratamiento inicial, el porcentaje de pacientes tratados con vaciamentos de rescate y la supervivencia.

Autor	N	Localización	Tratamiento	% repesca	Sv 5 años
Yuen ¹¹⁵	11	Cav oral	RT	100%	68%
Yen ¹¹⁶	31	Nasofaringe	RT	100%	67%
Grandi ¹¹⁷	113	CECC	Cirugía y/o RT	100%	35%
Mabanta ¹¹⁸	51	CECC	RT	27%	10%
Krol ⁵⁸	77	CECC	Cirugía y/o RT	74%	31%
Kokal ¹¹⁹	20	Oro faringe	Cirugía y/o RT	65%	0%
Bernier ⁵⁹	116	Faringolaringe	RT	12%	1%

Tabla 52: Tabla que muestra los resultados mostrados por diferentes estudios, incluyendo las la localización del tumor primario, el tipo de tratamiento inicial, el porcentaje de pacientes tratados con vaciamientos de rescate y la supervivencia.

6.5.-Estudio multivariante en pacientes tratados con cirugía de rescate. Clasificación pronóstica

Diferentes autores han llevado a cabo análisis multivariantes incluyendo variables con capacidad pronóstica potencial en pacientes con CECC sometidos a un tratamiento de rescate tras una recidiva local o loco-regional. Entre las variables que aparecieron relacionadas con el control de la enfermedad en este tipo de estudios destacan la extensión de la recidiva^{56, 70, 113}, el intervalo libre de enfermedad entre el tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva^{70, 113}, si se trataba de una recidiva local aislada o loco-regional^{19, 56} y el estatus de los márgenes de resección³⁰

A partir de alguno de estos factores con capacidad pronóstica, se han propuesto métodos de categorización de los pacientes con recidiva en función de la supervivencia. A partir del análisis de los resultados obtenidos en pacientes tratados con cirugía de rescate tras un tratamiento con quimio-radioterapia, *Tan y cols*¹⁰⁵ han propuesto un sistema de clasificación pronóstica basado en el estadio inicial del tumor y la localización de la recidiva. Los autores evaluaron 264 pacientes consecutivos con CECC que habían recibido un tratamiento previo con quimio-radioterapia. Durante el seguimiento, un total de 93 pacientes (35.2%) sufrieron una recidiva local o regional de la enfermedad, de los cuales 38 (40.9%) fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical. La localización de los tumores primarios de los pacientes tratados con cirugía de rescate fueron la cavidad oral-orofaringe en 65 ocasiones, laringe-hipofaringe en 26, y desconocida en 2. La causa fundamental por la cual los pacientes no fueron incluidos en el grupo de tratamiento quirúrgico de rescate fue la extensión de la recidiva, ya sea por irresecabilidad técnica (16%) o por considerar que los pacientes contaban con una escasa posibilidad de supervivencia a pesar de la cirugía (71%).

Existió una relación significativa entre el estadio tumoral inicial y las posibilidades de llevar a cabo un tratamiento de rescate con intención radical en caso de recidiva loco-regional. El porcentaje de pacientes con tumores con estadios I-II, III y IV que no fueron considerados candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate fue del 0%, 38.4% y 66.6% respectivamente (P=0.0008).

Entre los pacientes que fueron considerados candidatos a cirugía de rescate, 13 contaron con una recidiva local, 14 con una recidiva conjunta local o regional, y 11 con una recidiva aislada a nivel ganglionar. El informe anatomopatológico mostró unos márgenes afectados o cercanos en el 22% de los pacientes sometidos a una resección de la localización primaria del tumor (6/27), y la presencia de ruptura capsular en el 40% de los pacientes con una recidiva ganglionar (10/25).

La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con una cirugía de rescate fue de 19.4 meses, frente a los 4.3 meses de los pacientes que no fueron considerados candidatos a cirugía ($P < 0.0001$). De los pacientes tratados con cirugía de rescate, se produjo un fracaso en el control de la enfermedad en el 52.6% de los pacientes (20/38). Las causas del fracaso fueron la reaparición del tumor a nivel local en diez ocasiones y regional en tres, la aparición de metástasis a distancia en cuatro, y la mortalidad asociada a complicaciones peri-operatorias en tres. Los autores encontraron una relación significativa entre el estadio inicial del tumor y la localización de la recidiva y el resultado oncológico obtenido con la cirugía de rescate.

Los pacientes con tumores con un estadio IV en el momento del diagnóstico inicial contaron con una supervivencia significativamente inferior tras la cirugía de rescate que los pacientes con estadios menos avanzados ($p = 0.033$), tal y como muestra la siguiente figura.

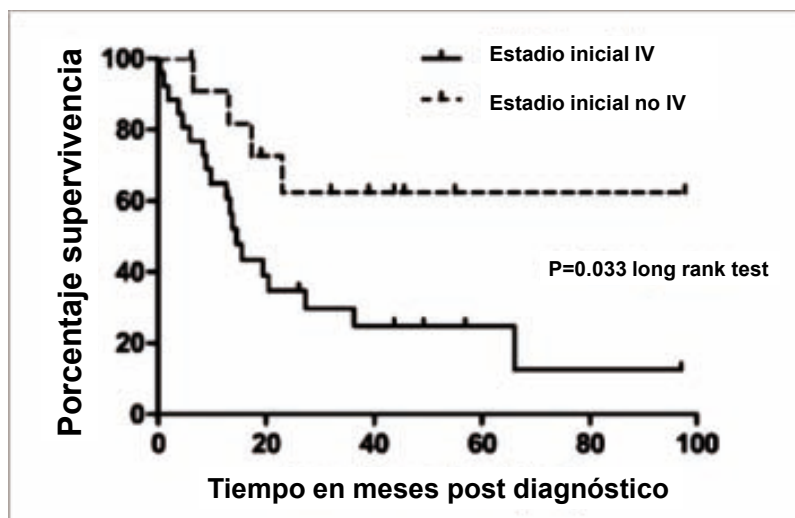


Figura 123: Figura que muestra la supervivencia tras el diagnóstico de la recidiva, según el estadio al diagnóstico del tumor inicial. En el grupo de pacientes estudiados por Tan y cols¹⁰⁵.

Igualmente, los pacientes con una recidiva conjunta local y regional mantuvieron una supervivencia significativamente inferior que los pacientes con una recidiva aislada local o regional (P=0.007).

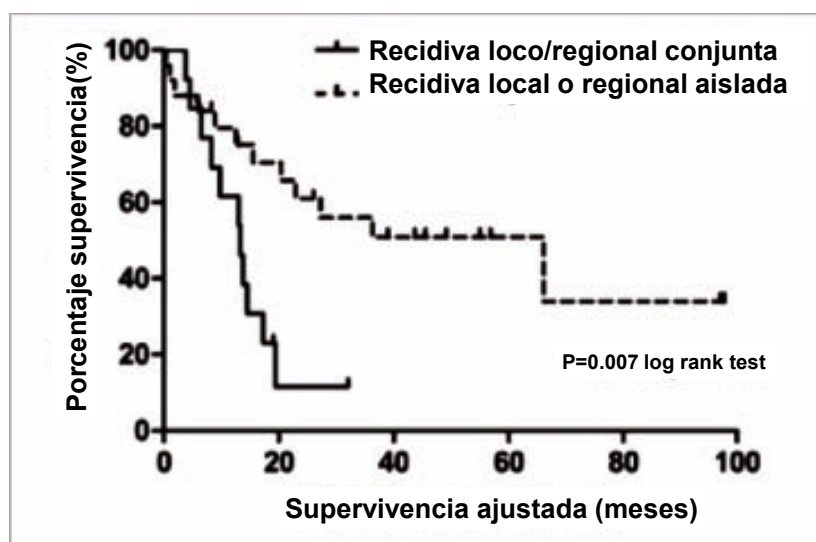


Figura 124: Figura que muestra las diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia ajustada según si la recidiva fue loco regional, o local o regional aislada, en el grupo de pacientes del estudio de Tan y cols¹⁰⁵

Los resultados de un estudio multivariante demostraron que tanto el estadio inicial IV ($P=0.017$) como la recidiva conjunta loco-regional ($P=0.003$) aparecieron como factores pronósticos independientes para los pacientes sometidos a cirugía de rescate, con unos valores de hazard ratio de 4.1 y 3.8, respectivamente.

A partir de estos resultados, los autores propusieron una clasificación pronóstica de los pacientes candidatos a cirugía de rescate tras el fracaso loco-regional de un tratamiento con quimio-radioterapia en función de que los pacientes contasen con los dos, uno o ninguno de los factores pronósticos, con unos valores de supervivencia a los 2 años del 0%, 49% y 83% respectivamente ($P=0.0005$), tal y como puede apreciarse en la siguiente figura:

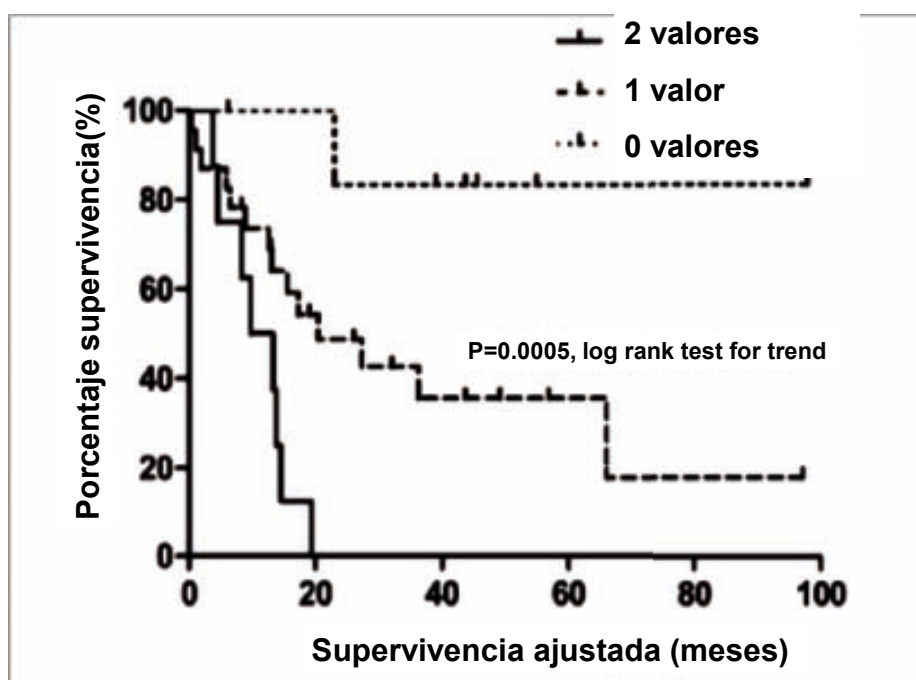


Figura 125: Figura que muestra la supervivencia ajustada en meses, en tres grupos de pacientes creados mediante clasificación pronóstica, según presentaran ninguno, uno o 2 valores considerados pronósticos (Tan y cols¹⁰⁵).

Al aplicar este tipo de clasificación a los 503 pacientes con CECC recidivados y tratados con una cirugía de rescate de nuestro centro, pudimos observar la existencia de diferencias significativas ($P=0.0001$) en los valores de supervivencia ajustada en función que los pacientes no presentasen ninguno de los predictivos ($n=327$, 65%), presentasen un predictivo ($n=143$, 28.4), o ambos predictivos ($n=33$, 6.6%), tal como puede apreciarse en la siguiente figura.

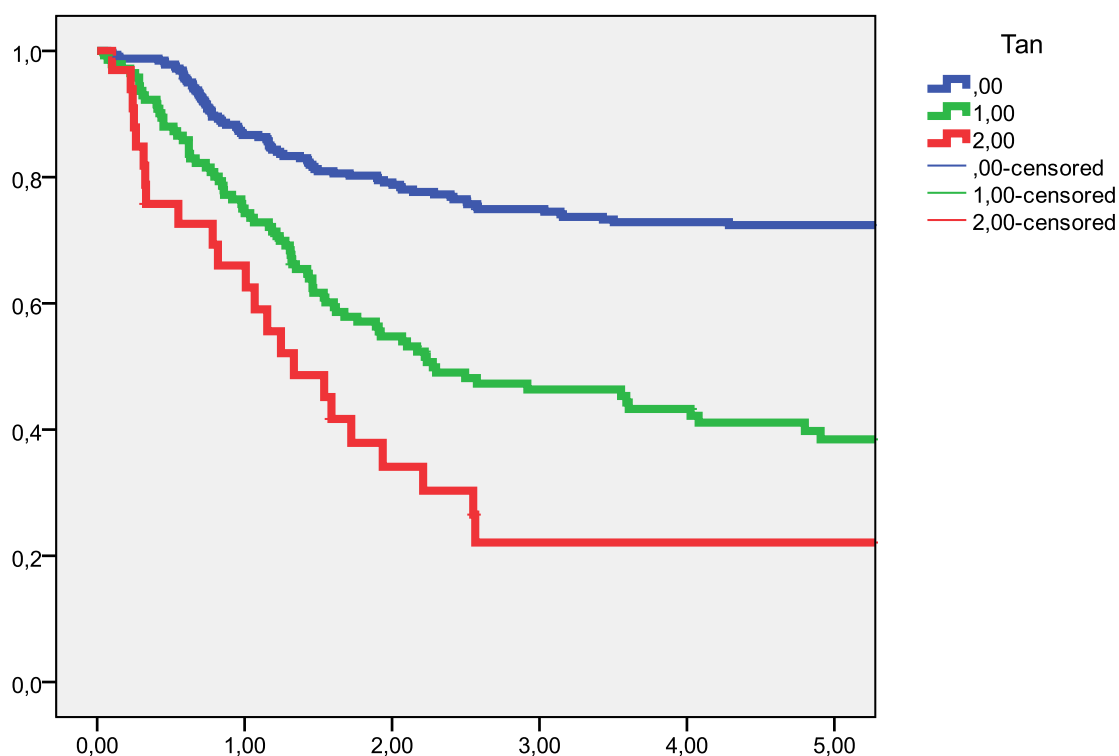


Figura 126: Figura que muestra la supervivencia ajustada para nuestro grupo de pacientes con CECC, al aplicarse la clasificación de Tan y cols¹⁰⁵.

Por su parte, a partir de los resultados obtenidos con cirugías de rescate en 121 pacientes con carcinomas de cavidad oral recidivados tras un tratamiento quirúrgico inicial, Sun y cols¹¹⁴ propusieron un método de estadificación pronóstica basado en el estadio inicial del tumor, la extensión de la recidiva (local versus regional), y el tamaño de la recidiva.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	<i>TNM primario ≤ T2N0M0 y tamaño recidiva ≤ 2cm</i>
II	<i>TNM primario ≤ T2N0M0 y tamaño recidiva ≥ 2cm y < 4 cm o TNM primario > T2N0M0 y tamaño recidiva ≤ 2cm</i>
III	<i>TNM primario > T2N0M0 y tamaño recidiva > 2cm o TNM primario ≤ T2N0M0 y tamaño recidiva > 4 cm o Recidiva loco regional conjunta, o múltiples adenopatías o adenopatías bilaterales</i>
IV	<i>La recidiva tumoral no puede ser resecada por completo, M1 independientemente del TNM</i>

Tabla 53: Tabla que muestra el método de estadificación pronóstica basado en el estadio inicial del tumor, la extensión de la recidiva (local versus regional), y el tamaño de la recidiva, propuesto por Sun y cols¹¹⁴.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia de acuerdo con la clasificación pronóstica propuesta por *Sun y cols.*¹¹⁴

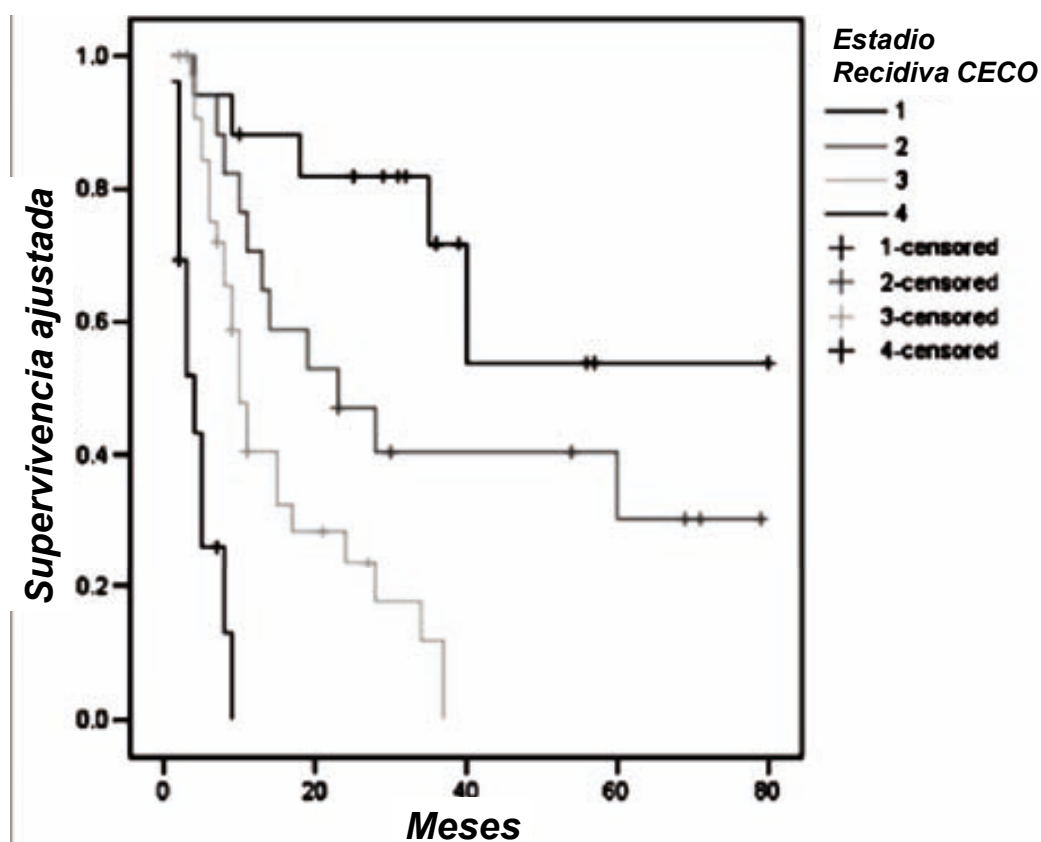


Figura 127: Figura que muestra la supervivencia ajustada según clasificación pronóstica de Sun y cols¹¹⁴

Finalmente, *Lacy and Piccirillo*¹²⁰ desarrollaron una nueva clasificación del estadio, el “Composite Laryngeal Recurrence Staging System” (CLRSS) basado en información retrospectiva obtenida a partir de 124 pacientes con recidiva laríngea de carcinoma escamoso. Así, según el CLRSS, los pacientes con una recidiva laríngea serían incluidos en cada uno de los estadios en función del TNM del primario y la extensión de la recidiva tumoral.

El estadio I CLRSS incluye pacientes con TNM primario estadio I y recidiva local o regional. El estadio II incluye pacientes con TNM primario II o III y recidiva local. El estadio III incluye pacientes con TNM primario II o III y

recidiva regional. Finalmente, el estadio IV incluye todos aquellos pacientes con TNM primario IV o recidivas a distancia (rM+).

La siguiente tabla muestra la clasificación previamente descrita:

		<i>Extensión recidiva</i>		
		<i>Local</i>	<i>Regional</i>	<i>Distancia</i>
TNM primario	I	Estadio I	Estadio I	Estadio IV
	II	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
	III	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
	IV	Estadio IV	Estadio IV	Estadio IV

Tabla 54: Tabla que muestra la clasificación creada por Lacy y cols¹²⁰ en función del TNM primario y la extensión de la recidiva(local, regional o a distancia).

Los autores del CLRSS (Lacy y cols¹²⁰), consideraron que este nuevo sistema era mejor para clasificar los pacientes con recidiva a nivel laríngeo y era también mejor para la predicción de la supervivencia que el sistema r TNM.

Basándose en el sistema CLRSS, León y cols⁴⁷ propusieron una modificación que consistió en aumentar el estadio en aquellos pacientes con primario TNM I y con una recidiva regional ,pasando estos pacientes del estadio I CLRSS al estadio III: (CLRSS-2).

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada obtenidas mediante los tres métodos de clasificación, rTNM, CLRSS y CLRSS-2 para el grupo de pacientes de *León y cols*⁴⁷ con recidiva de tumor primario laríngeo.

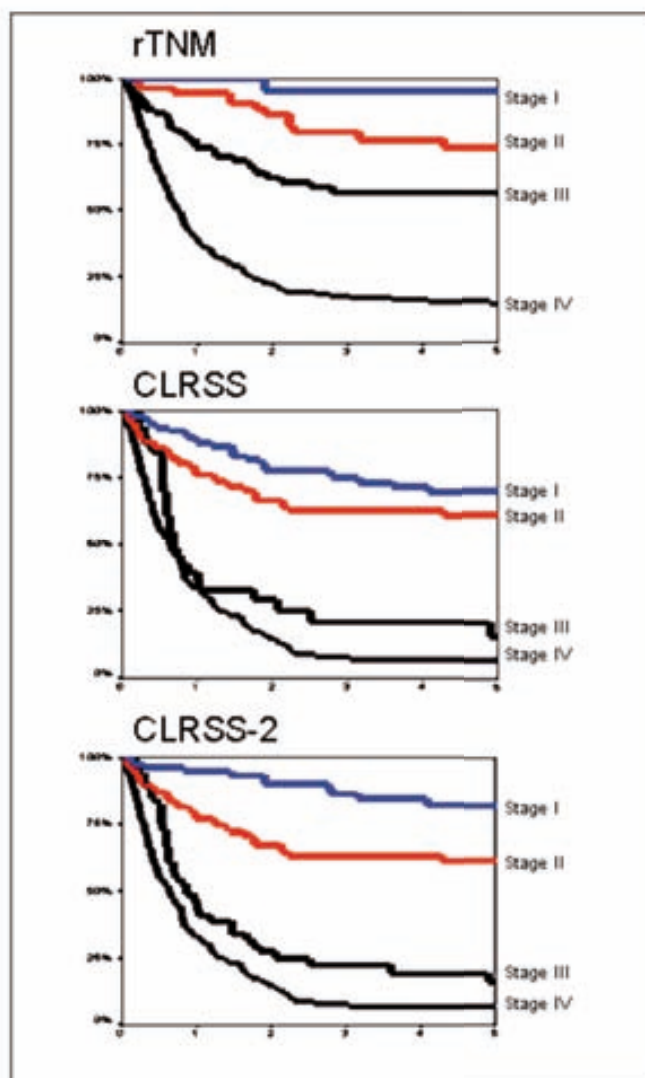


Figura 128:Figura que muestra el resultado de supervivencia ajustada a 5 años del grupo de pacientes del estudio de León y cols⁴⁷ con carcinoma escamoso laríngeo recidivado.

De acuerdo con los resultados de una comparación objetiva de la calidad de cada una de las clasificaciones, el método CLRSS-2 fue el que consiguió una mejor discriminación entre las categorías correspondientes a los pacientes con un carcinoma de la laringe recidivado.

A partir de un estudio multivariante desarrollado mediante una técnica de partición recursiva, fue posible obtener una categorización de nuestros pacientes con una recidiva local o loco-regional del tumor tratados con cirugía de rescate. Se procedió a una clasificación de los pacientes en base al tipo de recidiva (local versus loco-regional), su localización (laríngea versus extra laríngea), y la extensión inicial del tumor (T) y de la recidiva (rpT). La siguiente tabla muestra la definición correspondiente a cada una de las categorías discriminadas.

Categoría 1	<i>Tumores laríngeos con una recidiva local aislada de un tumor inicial (T1-T2)</i>
Categoría 2	<i>Recidiva local aislada de un tumor laríngeo avanzado (T3-T4), o tumor de localización no laríngea con una recidiva inicial (rT1-rT2)</i>
Categoría 3	<i>Recidiva local avanzada (rT3-rT4) de los tumores no laríngeos, y casos de recidiva conjunta local y regional</i>

Tabla 55: Tabla que muestra la definición de la clasificación de los pacientes en base al tipo de recidiva (local versus loco-regional), su localización (laríngea versus extra laríngea), y la extensión inicial del tumor (T) y de la recidiva (rpT) en nuestro estudio multivariante

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia obtenidas al aplicar estas reglas de clasificación a nuestra muestra de pacientes con una recidiva local o loco-regional tratados con cirugía de rescate.

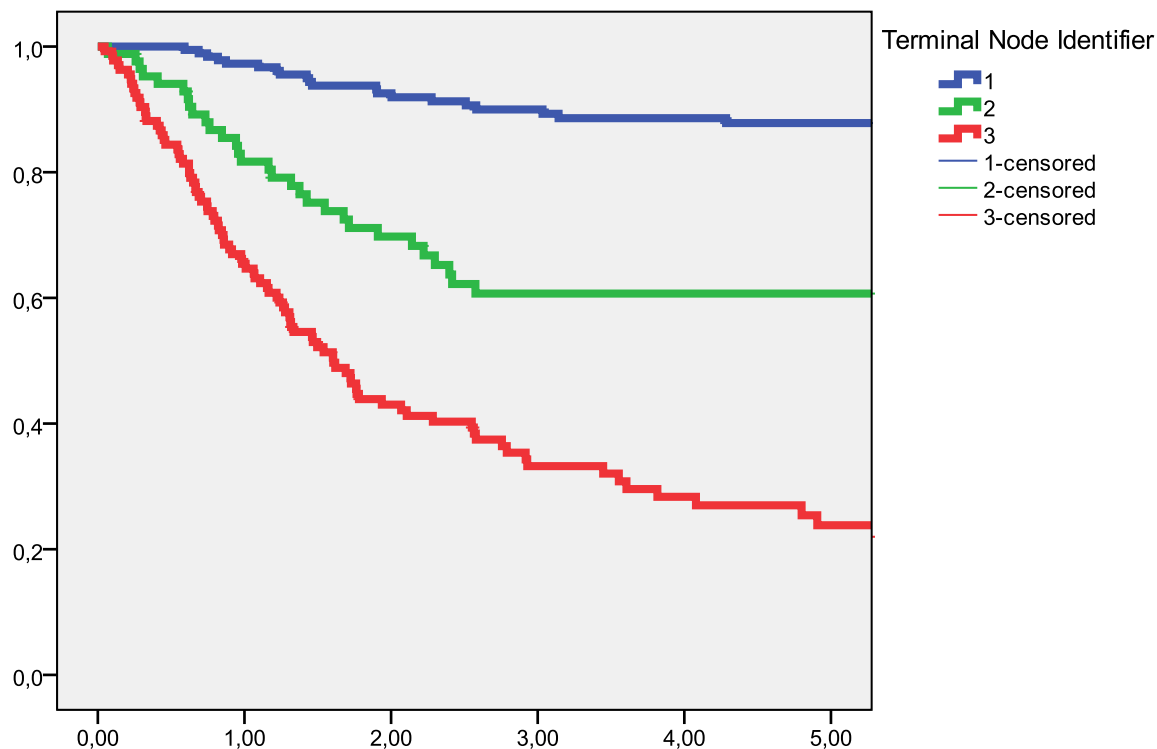


Figura 129: Figura que muestra las curvas de supervivencia obtenidas al aplicar estas reglas de clasificación a nuestra muestra de pacientes con una recidiva local o loco-regional tratados con cirugía de rescate.

Al aplicar la técnica de partición recursiva a los pacientes con una recidiva regional del tumor que habían recibido un tratamiento con cirugía de rescate, la única variable que apareció con capacidad pronóstica fue si el paciente contaba con una recidiva regional aislada o asociada a una recidiva local. El resto de variables careció de significado pronóstico. En un estudio multivariante con un modelo de riesgos proporcionales de Cox, la única variante con capacidad pronóstica independiente fue igualmente el tipo de recidiva regional o loco-regional, si bien la categoría de extensión de la recidiva regional (rpN) alcanzó un nivel de significación pronóstica marginal ($P=0.055$).

En un estudio multivariante, realizado por *Lim y cols*⁶³ en 61 pacientes con CECC con una recidiva regional aislada tratados con cirugía ($n=35$), quimio-

radioterapia (n=14) o tratamiento de soporte (n=12), las variables que conservaron una capacidad pronóstica independiente fueron el tratamiento previo sólo con cirugía (RR: 3.036, IC 95%: 1.092-8.44, P=0.033), y la recidiva rN1 (RR: 4.753, IC 95%: 1.376-16.418, P=0.014).

6.6.- Comparación de la morbilidad de las cirugías de rescate en comparación con las cirugías como tratamiento inicial

En el meta-análisis realizado por *Goodwin*⁴ se analizaron también aspectos relacionados con las complicaciones asociadas a la práctica de los tratamientos de rescate. La mortalidad peri operatoria apareció reportada en un total de 18 estudios incluidos en el meta-análisis, correspondientes a 718 pacientes. La frecuencia estandarizada de mortalidad peri operatoria correspondientes a las cirugías de rescate fue del 5.2% (rango 0-18%). En relación a las complicaciones peri-operatorias, aparecieron datos relevantes en 16 estudios, incluyendo 344 pacientes. La incidencia conjunta de aparición de complicaciones asociadas a las cirugías de rescate en los estudio evaluados fue del 39% (rango 10%-88%), con un porcentaje de complicaciones mayores del 27% (rango 5%-48%).

Existe controversia en la literatura en relación a la existencia de un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias en los pacientes sometidos a un tratamiento de rescate en relación a procedimientos similares realizados en el curso del tratamiento inicial del paciente. Por una parte, una serie de autores no encuentran diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones en los pacientes tratados con cirugía de rescate^{79, 80, 82, 121}, en tanto que para otros el riesgo de aparición de complicaciones postoperatorias en los pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico de rescate se encuentra aumentado de una forma significativa^{10, 25, 81, 94}.

Además de poder incrementar la frecuencia de complicaciones, el antecedente de un tratamiento previo con cirugía o radioterapia puede aumentar la gravedad de las mismas. En un estudio realizado el año 1997 en que se comparaban las complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a una laringectomía de rescate, pudo concluirse que el tratamiento previo con radioterapia no aumentaba de forma significativa el porcentaje de aparición de complicaciones, si bien en caso de aparecer, sí que incrementaba la gravedad de las mismas¹²². Un 25% de los pacientes evaluados contaron con la aparición de complicaciones postoperatorias a nivel cervical, un 24% en el grupo de pacientes no irradiados, y un 26% en los tratados con laringectomías de

rescate post-radioterapia. El porcentaje de aparición de fístulas faringocutáneas para los pacientes no irradiados fue del 12%, en tanto que para el grupo de pacientes tratados con una laringectomía de rescate post-radioterapia fue del 18% ($P>0.05$). La totalidad de fístulas en los pacientes en los que la laringectomía se realizó como un tratamiento inicial cumplieron los criterios de fístula “menor”, solucionándose en un plazo inferior a las ocho semanas y sin necesidad de nuevos procedimientos quirúrgicos. Por el contrario, un 44% de las fístulas en los procedimientos de rescate fueron catalogadas como “mayor”. Estas diferencias en cuanto a la gravedad de las complicaciones justificaron en gran medida la existencia de diferencias significativas en los periodos medios de ingreso hospitalario existentes entre los pacientes sometidos a una cirugía inicial o a un tratamiento de rescate. El periodo promedio de ingreso hospitalario para los pacientes analizados fue de 16.8 días en el caso de los pacientes tratados con una laringectomía como tratamiento inicial, y de 23.6 días para aquellos pacientes sometidos a una laringectomía de rescate ($P=0.025$). Donde las diferencias en los periodos de ingreso se hicieron más importantes fue en el grupo de pacientes que sufrió la aparición de una fístula faringocutánea, con una media de ingreso de 39.3 días para los pacientes con fístula tras una laringectomía como tratamiento inicial, y de 56.1 días en el caso de laringectomías de rescate.

El porcentaje de aparición de complicaciones postoperatorias tras cirugías de rescate comunicado por los diferentes autores es muy variable. Esta heterogeneidad sería fruto de las diferencias en el tipo de pacientes incluidos en cada una de las series, así como en la definición de complicación postoperatoria considerada por cada uno de los autores.

La siguiente tabla muestra la frecuencia en la aparición de complicaciones postoperatorias tras cirugía de rescate de acuerdo con los resultados ofrecidos en diversas series publicadas en la literatura.

Autor	Localización	% complicaciones
Goodwin ⁴	<i>Cabeza y cuello</i>	20%
Lin ¹⁰	<i>Cavidad oral</i>	61%
Gonçalves ¹¹³	<i>Cavidad oral –Oro faringe</i>	37%
Zafereo ¹⁷	<i>Oro faringe</i>	46%
Kostrezwa ²⁰	<i>Oro faringe</i>	36%
Righini ⁷⁰	<i>Oro faringe</i>	39%
Ganly ²⁵	<i>Laringe</i>	53%
Agra ⁸¹	<i>Cabeza y cuello</i>	53%
Tausky ⁶	<i>Cabeza y cuello</i>	76%
Temam ⁸³	<i>Cabeza y cuello</i>	62%
Galli ¹¹⁰	<i>Laringe</i>	23%

Tabla 56: Tabla que muestra la frecuencia en la aparición de complicaciones postoperatorias tras cirugía de rescate de acuerdo con los resultados ofrecidos en diversas series publicadas en la literatura.

En un estudio reciente se analizaron las complicaciones postoperatorias correspondientes a 32 pacientes de nuestro centro tratados con CECC tratados con una cirugía de rescate tras un tratamiento inicial con quimio-radioterapia¹²³. Un total de 24 pacientes con una recidiva local o loco-regional recibieron un tratamiento sobre la localización primaria del tumor y las áreas ganglionares, en tanto que 8 pacientes con una recidiva regional aislada fueron tratados con un vaciamiento cervical. Nueve pacientes tuvieron una o más complicaciones postquirúrgicas (28%). La estancia media hospitalaria para pacientes tratados con cirugía de rescate fue de 18.5 días. Para pacientes que habían recibido previamente cirugía en el primario, la estancia media fue de 21.5 días.(rango 13-74 días), y para pacientes que recibieron vaciamiento cervical sólo fue de 6.5 días (rango 5-12 días). Para aquellos pacientes que recibieron cirugía como tratamiento del primario, apareció una diferencia significativa en la estancia hospitalaria en relación a la aparición de

complicaciones postquirúrgicas ($P=0.001$). La estancia media hospitalaria para pacientes sin complicaciones fue de 19 días (rango 13-30 días), mientras que para aquellos con complicaciones quirúrgicas, la estancia media aumentó hasta 37 días (rango 14-74 días).

El ingreso hospitalario constituye la mayor fuente de gasto entre los costes médicos directos del tratamiento oncológico. En un estudio realizado en Holanda, *Bonnema y cols*¹²⁴ estimaron que el 63% de los costes médicos directos generados por los carcinomas de mama eran atribuibles a los ingresos hospitalarios de las pacientes. *Penel y cols*¹²⁵ llevaron a cabo un estudio en 226 pacientes con CECC tratados con cirugía mayor con apertura mucosa y determinaron las variables relacionadas con la duración del ingreso hospitalario. El periodo promedio de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio fue de 26 días (rango 3-178 días). De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, las variables que se asociaron de forma significativa a la duración del ingreso fueron la comorbilidad asociada medida de acuerdo con la clasificación ASA, la duración de la cirugía, la existencia de infecciones de la herida quirúrgica, y la aparición de una neumonía en el postoperatorio.

La siguiente figura muestra la duración del ingreso hospitalario en función de que el paciente no contara con una infección a nivel de la herida quirúrgica (0), sufriera una infección de la herida por gérmenes no multiresistentes (1), o lo hiciese por gérmenes multiresistentes (2). según estos autores¹²⁵.

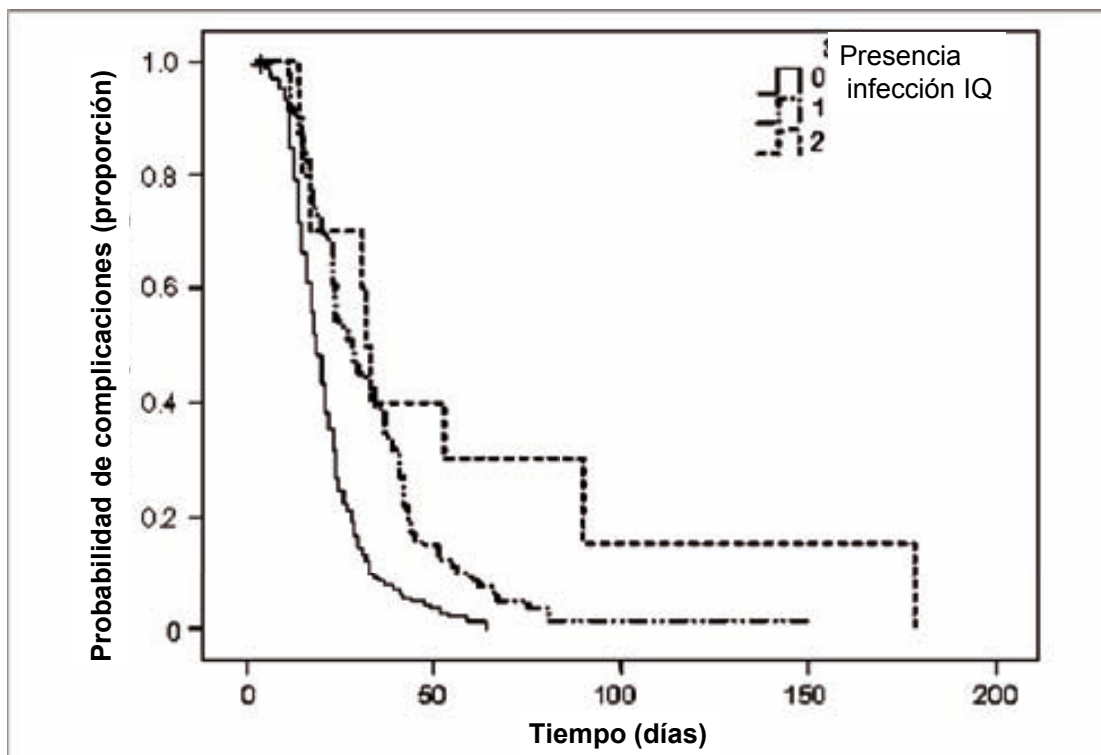


Figura 130: Figura que muestra la estancia hospitalaria en el grupo de pacientes, según tuvieran ninguna infección quirúrgica(0), una infección no resistente (1) o una infección multiresistente (2), según el estudio de Penel y cols¹²⁵

Los pacientes intervenidos con antecedente de tratamiento con radioterapia (n=86) contaron con unos promedios de ingreso de 24.1 días (rango 3-178 días), superiores a los correspondientes a los pacientes no irradiados (n=174), que fue de 21.0 días (rango 4-90 días), sin bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística (P=0.069).

Igualmente, en un estudio multivariante realizado en 3.050 pacientes sometidos a cirugías mayores de cabeza y cuello, incluyendo laringectomías, hemiglosectomías y bucofaringectomías, *Busaba y cols*¹²⁶ pudieron determinar cómo la aparición de complicaciones post-operatoria se correlacionó de forma significativa con los periodos de ingreso hospitalario.

La estructura de nuestra base de datos no incluye información referente a la aparición de complicaciones post-quirúrgicas, por lo que no fue posible llevar a

cabo una comparación de la morbilidad asociada a las diferentes cirugías en función de que se tratase de un tratamiento inicial o una cirugía de rescate.

Sin embargo, a partir de la base de datos administrativa del hospital, fue posible el adquirir de forma retrospectiva información referente a los periodos de ingreso hospitalario correspondientes a los procedimientos quirúrgicos realizados a partir del año 1996.

Tal y como hemos comprobado, todos los estudios consultados encuentran una correlación altamente significativa entre la aparición de complicaciones post-operatorias y la duración del ingreso. En consecuencia, consideramos que la duración del ingreso hospitalario puede ser considerada como una variable subrogada definitoria de la morbilidad post-operatoria.

Al valorar las duraciones de los periodos de ingreso hospitalario en función de las diferentes técnicas quirúrgicas pudimos observar cómo las cirugías de rescate contaron con unos periodos de ingreso significativamente más elevados que las cirugías utilizadas como tratamiento inicial en el caso de la laringectomías totales simples, las laringectomías ampliadas y las cirugías de cavidad oral.

Por el contrario, ni en la cirugía parcial de la laringe, ya sea mediante una resección transoral láser o mediante cirugía abierta, ni en las bucofaringectomías aparecieron diferencias significativas en los periodos de ingreso hospitalario la comparar la cirugía inicial con la de rescate.

Una parte de estas diferencias en la duración de los periodos de ingreso entre la cirugía inicial y la de rescate podría atribuirse a los diferentes protocolos de manejo en el postoperatorio del paciente hospitalizado en función de la existencia del antecedente de tratamiento previo con radioterapia. Así, en el caso de cirugías contaminadas por la apertura de la vía aerodigestiva, como puedan ser la laringectomías totales, las glosectomías o las bucofaringectomías, la nutrición postoperatoria de los pacientes se lleva a cabo mediante una nutrición enteral a través de una sonda naso gástrica. En ausencia de complicaciones, la sonda naso gástrica se mantiene un promedio

de 6-10 días dependiendo del tipo de intervención en el caso de pacientes sin antecedente de tratamiento previo con radioterapia, y entre 12-14 días en el caso de cirugías realizadas sobre un lecho irradiado.

Estas diferencias en los protocolos de manejo hospitalario justificarían una diferencia de 4-5 días en los periodos de ingreso entre pacientes sometidos a un tratamiento inicial y los casos de rescate post-radioterapia. El resto de la diferencia existente en los promedios de ingreso hospitalario entre las cirugías iniciales y las de rescate sería razonable atribuirla a la mayor morbilidad asociada a los procedimientos de rescate, con una mayor frecuencia de aparición de complicaciones postoperatorias y, en caso de aparecer, una mayor gravedad de las mismas.

En el caso de las cirugías endoscópicas, los datos correspondientes a la duración de los periodos de ingreso deberían ser matizados. Por una parte, durante la mayoría del periodo estudiado los pacientes sometidos a cualquier tipo de cirugía oncológica eran ingresados el día previo a la intervención. Por otra parte, los datos administrativos correspondientes a los pacientes tratados con cirugía transoral de forma ambulatoria les asignaban un ingreso hospitalario de un día de duración, cuando en realidad el paciente no llegó a consumir recursos correspondientes al ingreso. Como consecuencia, pensamos que los datos correspondientes a los periodos de ingreso para los pacientes tratados con una resección endoscópica se encuentran magnificados, tanto para los pacientes en los que la cirugía fue el tratamiento inicial como para los casos de cirugía de rescate. De todas formas, cabe tener en cuenta que en estos pacientes, en los que no existieron diferencias significativas en los protocolos de manejo postoperatorio en función del antecedente o no de tratamiento previo con radioterapia, no aparecieron diferencias significativas en los periodos de ingreso en función del tipo de cirugía (primaria o de rescate).

Llama la atención que uno de los pacientes con una resección transoral de un tumor supra glótico realizada como tratamiento inicial del tumor contó con un periodo de ingreso muy prolongado, de 75 días. Correspondió a una laringectomía supra glótica transoral láser que sufrió una hemorragia

postoperatoria y una neumonía, requiriendo un ingreso prolongado en la unidad de cuidados intensivos y un periodo prolongado de recuperación hospitalaria.

En el caso de las cirugías parciales abiertas de la laringe, la ausencia de diferencias en cuanto a los periodos de ingreso entre cirugías iniciales y de rescate pensamos que es consecuencia de la diferencia en los criterios de necesidad de ingreso hospitalario para los pacientes tratados con este tipo de cirugía. En el caso de las laringectomías totales o las resecciones de oro faringe y cavidad oral, en ausencia de complicaciones postoperatorias, el factor limitante para considerar el alta hospitalaria es en gran medida la retirada de la nutrición enteral por sonda naso gástrica, considerando que dicha retirada queda condicionada a una correcta cicatrización de los tejidos. En el caso de los pacientes sometidos a una cirugía parcial abierta, ya se trate de laringectomías supra glóticas, verticales o supracricoideas, en ausencia de complicaciones, el factor limitante para la retirada de la sonda naso gástrica no es tanto la cicatrización como la rehabilitación funcional de la deglución. La ausencia de diferencias en los periodos de ingreso entre pacientes tratados con cirugía inicial y de rescate no debe hacer suponer que no existen diferencias significativas en relación a estos procesos de rehabilitación deglutoria en función de la existencia de tratamientos previos.

6.7.- Valoración conjunta de los pacientes con una recidiva local o regional sometidos a tratamientos quirúrgicos de rescate

A partir de estudio multivariante, se analizaron los factores con capacidad pronóstica en relación a la supervivencia ajustada para aquellos pacientes con un CECC recidivado y tratados mediante una cirugía de rescate. De acuerdo con nuestros resultados, las variables que influyeron de forma significativa con el control final de la enfermedad fueron el tipo de recidiva, la extensión de la misma, y la localización del tumor primario.

En relación con los pacientes con una recidiva local aislada, el riesgo de muerte asociada a la enfermedad como consecuencia de una recidiva regional

fue 1.8 veces superior, y en caso de recidiva loco-regional 2.2 veces superior. Igualmente, en relación con los pacientes recidivados con un tumor localizado en la laringe, el riesgo de fracaso para los pacientes con un tumor de localización extra laríngea fue 1.7 veces superior. Finalmente, los pacientes con recidivas tumorales localmente avanzadas (rpT3-T4) contaron con un riesgo 2.1 veces superior de morir como consecuencia de la evolución de la enfermedad que los pacientes con tumores más limitados.

Ni la extensión local o regional iniciales de la enfermedad, ni el tipo de tratamiento inicial, ni el intervalo entre la finalización del tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva fueron variables que apareciesen como significativas en nuestro modelo multivariante.

A partir de las variables con capacidad pronóstica y mediante un método de partición recursiva se obtuvo un árbol de clasificación en función del pronóstico de la enfermedad para los pacientes con un CECC recidivados y tratados mediante cirugía de rescate. Se clasificó a los pacientes de acuerdo con el tipo de recidiva, la localización del tumor primario, y la extensión de la recidiva. Atendiendo a estos criterios, los pacientes fueron agrupados en 4 categorías en función de la supervivencia ajustada tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Grupo 1 (n=180)	<i>rT glotis</i>
Grupo 2 (n=198)	<i>rT supraglotis - hipofaringe</i>
	<i>rT cav oral-orofaringe / rpT1-2</i>
	<i>rT+rN / rpT1-2</i>
Grupo 3 (n=68)	<i>rN</i>
	<i>rT cav oral-orofaringe / rpT3-4</i>
Grupo 4 (n=74)	<i>rT+rN / rpT3-4</i>

Tabla 57: Tabla obtenida a partir de nuestros resultados, mediante estudio multivariante y árbol de partición recursiva,

La supervivencia ajustada a los 5 años tras el tratamiento de rescate para los pacientes incluidos en el grupo 1 fue del 90.2% (IC 95%:85.5-94.9%), para los pacientes del grupo 2 del 53.2% (IC 95%:45.7-60.6%), para los del grupo 3 del 28.9% (IC 95%:16.16-41.64), y finalmente para los del grupo 4 del 13.7% (IC 95%:4.68-22.7%). La siguiente figura muestra los resultados anteriormente descritos:

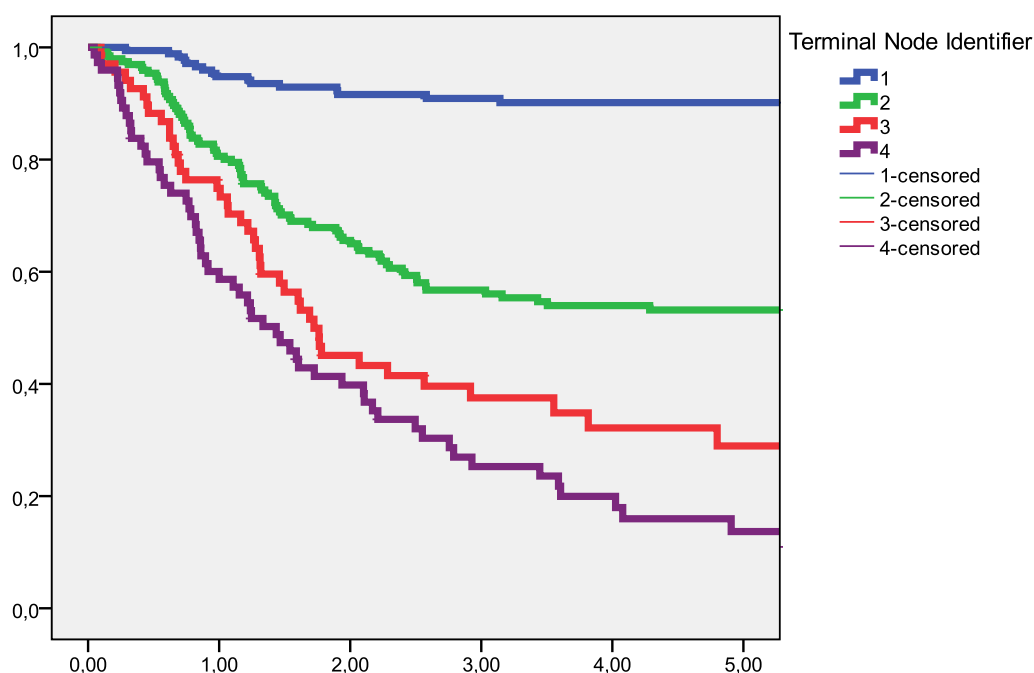


Figura 131: Figura que muestra la supervivencia ajustada a 5 años del grupo de pacientes de nuestro estudio, en función del grupo de clasificación al que pertenecen, obtenido a partir del método de partición recursiva .

No se ha definido una cifra de supervivencia a partir de la cual sea cuestionable el uso de un determinado tratamiento. Sin embargo, nos parece sensato considerar que aquellos procedimientos que consiguen unas cifras de supervivencia por debajo del 20%, especialmente en el caso de que requieran cirugías agresivas de elevada complejidad y morbilidad, y que requiere en consecuencia la utilización de un nivel de recursos sanitarios importantes, serían los que deberían ser evaluados en función de criterios de coste-eficacia. Atendiendo a este límite de supervivencia, y de acuerdo con nuestros resultados, el grupo de pacientes con una recidiva de CECC para los cuales

sería cuestionable la realización de tratamientos de rescate quirúrgicos estaría formado por aquellos pacientes con una recidiva loco-regional y que presentaran en el momento del diagnóstico de la recidiva una extensión localmente avanzada de la enfermedad.

6.8.- Efectividad clínica de las cirugías de rescate

No existen, en nuestro conocimiento, estudios que hayan intentado cuantificar la efectividad clínica de las cirugías de rescate en relación a las utilizadas como tratamiento inicial del tumor.

En el momento de comparar la efectividad clínica de varios procedimientos utilizados en el tratamiento de una enfermedad oncológica pensamos que, entre otros, deben tenerse en cuenta la supervivencia final conseguida y la morbilidad asociada a dichos procedimientos. Teniendo en cuenta que no dispusimos de información referente a las complicaciones post-operatorias de las cirugías realizadas en nuestro centro, utilizamos los periodos de ingreso hospitalario como un marcador indirecto que nos permitiese comparar la complejidad y morbilidad de las cirugías, ya fuesen llevadas a cabo como tratamiento inicial o como procedimientos de rescate tras una recidiva.

Se llevó a cabo un cálculo comparativo de la efectividad oncológica de las cirugías de rescate respecto a las cirugías primarias a partir de los valores de supervivencia ajustada. No se consideró la diferencia absoluta en los valores de supervivencia entre ambos tipos de cirugía, dado que la misma está condicionada en una gran medida en función del tipo de cirugía realizado. Por ejemplo, los pacientes con una laringectomía total simple como tratamiento inicial del tumor contaron con una supervivencia ajustada a los 5 años del 92.1%. Una pérdida en supervivencia absoluta del 20% para este tipo de pacientes supone una pérdida relativa del 21.7%. En el caso de una bucofaringectomía, con unos niveles de supervivencia a los 5 años para los tratamientos iniciales del 65.4%, una pérdida absoluta del 20% representa un deterioro relativo del 30.6% de la supervivencia. La repercusión proporcional en la caída en la supervivencia para las cirugías de rescates son tanto mayores

cuanto menores sean los niveles de supervivencia ajustada correspondientes a las cirugías utilizadas como tratamiento inicial del tumor.

Para la valoración de la complejidad/morbilidad de los procedimientos de rescate utilizando como marcador subrogado la duración del ingreso hospitalario, se procedió igualmente a una corrección en función del valor del periodo de ingreso de la cirugía como tratamiento inicial.

Finalmente, dado que ambos parámetros cuantitativos contaban con diferentes unidades, se procedió a la normalización de los valores absolutos de los diferenciales. El objetivo fundamental del tratamiento de rescate es conseguir la curación de la enfermedad. En consecuencia, en el momento de asignar un valor a la efectividad clínica de los procedimientos, se asignó un doble valor al cálculo correspondiente a la eficacia oncológica medida a partir de la supervivencia ajustada.

En función de estos cálculos, pudimos determinar que las diferencias en eficacia clínica entre las cirugías iniciales y de rescate se iban haciendo más importantes a medida que aumentaba la entidad de la exéresis. Así, los valores de diferencial de eficacia entre cirugía inicial y de rescate fueron más limitados para las cirugías parciales de la laringe, ya fuera por vía abierta o transoral, y las cirugías limitadas de cavidad oral. El valor diferencial al considerar conjuntamente la supervivencia y la morbilidad aumentaba en el caso de las laringectomías totales simples. Finalmente, las máximas diferencias en eficacia clínica entre las cirugías iniciales y de rescate aparecieron en las cirugías más avanzadas, como es el caso de las laringectomías totales ampliadas y las bucofaringectomías.

En caso de que este tipo de hallazgo pueda ser validado a partir de la evaluación en otras series, podría ser un punto de partida para medir de forma objetiva la eficacia de los procedimientos quirúrgicos de rescate en pacientes con CECC. La importancia de disponer de una herramienta de medida objetiva de la calidad de los procedimientos puede ayudar a la toma de decisiones, y a la asignación de recursos.

7.-CONCLUSIONES

1.- La efectividad clínica de las cirugías de rescate, considerando tanto el control local como las complicaciones postoperatorias, fue inferior a la conseguida por cirugías similares realizadas como tratamiento inicial de la enfermedad. La diferencia en efectividad clínica entre la cirugía inicial y de rescate fue máxima para las laringectomías totales ampliadas y las bucofaringectomías, intermedia en el caso de las laringectomías totales simples, y contó con las mínimas diferencias para las cirugías parciales de la laringe, ya fueran realizadas por vía externa o vía transoral con láser CO₂.

2.- La supervivencia ajustada a los 5 años desde el momento del diagnóstico de la recidiva considerando el global de pacientes con una recidiva local, regional o a distancia de la enfermedad fue del 26%. Existieron diferencias significativas en función de la localización de la recidiva. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes con una recidiva local aislada fue del 40.2%, para los pacientes con una recidiva regional aislada del 19.9%, y para los pacientes con una recidiva loco-regional del 9.7%.

3.- Tras una recidiva local o regional de la enfermedad, las variables que se relacionaron de forma más importante con la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate con intención radical fueron la extensión inicial del tumor, el intervalo de tiempo libre de enfermedad, y la localización del tumor primario.

4.- Para los pacientes con una recidiva local de la enfermedad tratados con una cirugía de rescate, las variables que se relacionaron de forma más significativa con la supervivencia ajustada de la enfermedad fueron la existencia de una recidiva regional asociada, la localización del tumor primario, la extensión inicial del tumor, y la extensión de la recidiva.

5.- Para los pacientes con una recidiva regional de la enfermedad, tratados con una cirugía de rescate, la variable que se relacionó de forma más significativa con la supervivencia ajustada de la enfermedad fue la existencia de una recidiva local asociada.

6.- Las cirugías de rescate contaron con unos periodos de ingreso significativamente más elevados que las cirugías utilizadas como tratamiento inicial en el caso de la laringectomías totales simples, las laringectomías ampliadas y las cirugías de cavidad oral. Por el contrario, ni en la cirugía parcial de la laringe, ya sea mediante una resección transoral láser o mediante cirugía abierta, ni en las bucofaringectomías aparecieron diferencias significativas en los periodos de ingreso hospitalario la comparar la cirugía inicial con la de rescate.

7.- De acuerdo con nuestros resultados, el grupo de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello con una recidiva de la enfermedad tras el tratamiento inicial para los cuales sería cuestionable la realización de tratamientos de rescate quirúrgicos estaría formado por aquellos pacientes con una recidiva loco-regional y que en el momento del diagnóstico de la recidiva contaron una extensión localmente avanzada de la enfermedad.

8.-BIBLIOGRAFIA

1. Ansarin M PM, Rotundo S, Santoro L, Zurlo V, Maffini F, Alterio D, Cattaneo A, Chiesa F. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Dec;133(12):1193-7. Multicentric prospective study on the prevalence of sublevel IIb metastases in head and neck cancer
2. Fried MP. General principles of surgical salvage for recurrent head and neck cancer. Head and Neck Cancer. Johnson JT DM, editors. Pp 571-576. Elsevier Science, 1993.
3. Zbären P NM, Curschmann J, Stauffer E. Head Neck 2007;29:26-32. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas
4. 93):1-18. GWJLMPS. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means?
5. Gleich LL RJ, Gluckman JL, Wilson KM, Barrett WL, Redmond KP. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jan;130(1):35-8. Recurrent advanced (T3 or T4) head and neck squamous cell carcinoma: is salvage possible?
6. Tausky D DP, Allal AS. Head Neck. 2005 Mar;27(3):182-6. Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas.
7. Richey LM SC, George J, Lee S, Couch MJ, Sutton DK, Weissler MC. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Jan;136(1):98-103. The effectiveness of salvage surgery after the failure of primary concomitant chemoradiation in head and neck cancer
8. Janot F dRD, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun RJ, Hamoir M, Géry B, Julieron M, Castaing M, Bardet E, Grégoire V, Bourhis J. J Clin Oncol. 2008 Dec 1;26(34):5518-23.. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma.
9. Schwartz GJ MR, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG. Head Neck. 2000 Jan;22(1):34-41. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity.
10. Lin YC HJ, Tsai ST. Oral Oncol. 2004 Feb;40(2):183-9. Salvage surgery as the primary treatment for recurrent oral squamous cell carcinoma

11. Ord RA KA, Reynolds MA. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Sep;64(9):1409-14. Surgical salvage for local and regional recurrence in oral cancer
12. Yom SS MM, Biel MA, Sinard RJ, El-Naggar AK, Weber RS, Rosenthal DI. *Am J Clin Oncol.* 2005 Aug;28(4):385-92. Survival impact of planned restaging and early surgical salvage following definitive chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx and hypopharynx
13. Koo BS LY, Lee JS, Choi EC. *Oral Oncol.* 2006 Sep;42(8):789-94. Epub 2006 Feb 7. Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity.
14. Agra IM CA, Ulbrich FS, de Campos OD, Martins EP, Magrin J, Kowalski LP. *Head Neck.* 2006 Feb;28(2):107-13. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer
15. Liao CT CJ, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Huang SF, Cheng AJ, Yen TC. *Cancer.* 2008 Jan 1;112(1):94-103. Salvage therapy in relapsed squamous cell carcinoma of the oral cavity: how and when?
16. Mücke T WS, Kesting MR, Hölzle F, Wolff KD. *Oral Oncol.* 2009 Aug;45(8):687-91. Recurrence interval affects survival after local relapse of oral cancer.
17. Zafereo ME HM, Rosenthal DI, Sturgis EM, Lewin JS, Roberts DB, Weber RS. *Cancer.* 2009 Dec 15;115(24):5723-33. doi: 10.1002/cncr.24595. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx
18. Bachar GY GC, Goldstein DP, O'Sullivan B, Irish JC. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Feb;267(2):295-301. Long-term outcome analysis after surgical salvage for recurrent tonsil carcinoma following radical radiotherapy
19. Kernohan MD CJ, Gao K, Ebrahimi A, Milross CG. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Dec;136(12):1235-9. doi: 10.1001/archoto.2010.214. Predicting the prognosis of oral squamous cell carcinoma after first recurrence
20. Kostrzewa JP LW, Iseli TA, Desmond RA, Carroll WR, Rosenthal EL. *Laryngoscope.* 2010 Feb;120(2):267-72. doi: 10.1002/lary.20743. Outcomes of salvage surgery with free flap reconstruction for recurrent oral and oropharyngeal cancer.
21. Rösli C SG, Stoeckli SJ. *Head Neck.* 2010 Aug;32(8):989-96. doi: 10.1002/hed.21273. Salvage treatment for recurrent oropharyngeal squamous cell carcinoma.
22. Nichols AC KP, Deschler DG, Lin DT, Emerick KS, Clark JR, Busse PW, Rocco JW. *Head Neck.* 2011 Apr;33(4):516-24. doi: 10.1002/hed.21480. Surgical salvage of the oropharynx after failure of organ-sparing therapy.

23. Righini C LT, Cuisnier O, Morel N, Reyt E. Eur Arch Otorhinolaryngol . 2005 May;262(5):357-61. Epub 2004 Sep 7. The pectoralis myofascial flap in pharyngolaryngeal surgery after radiotherapy.
24. Agra IM FJ, Martins EP, Kowalski LP. Head Neck. 2010 Aug;32(8):997-1002. Second salvage surgery for re-recurrent oral cavity and oropharynx carcinoma
25. Ganly I PS, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle JO, Wong RJ, Shaha AR, Lee N, Shah JP. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Jan;132(1):59-66. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx.
26. Deganello A GO, De Cesare JM, Ninu MB, Gitti G, de' Campora L, Radici M, de' Campora E.. Head Neck. 2008 Aug;30(8):1064-71. doi: 10.1002/hed.20837. Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery for radiation therapy failure
27. Stoeckli SJ PA, Lipp M, Huber A, Schmid S. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Dec;126(12):1473-7. Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx.
28. Weber RS BB, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao KS, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Jan;129(1):44-9. . Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11.
29. Fowler BZ MS, Chen AY, Johnstone PA. Head Neck. 2006 Feb;28(2):99-106. Factors influencing long-term survival following salvage total laryngectomy after initial radiotherapy or conservative surgery
30. van der Putten L dBR, Kuik DJ, Rietveld DH, Buter J, Eerenstein SE, Leemans CR. Oral Oncol. 2011 Apr;47(4):296-301. Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome.
31. 2008;118:1561-1567 YVL. Salvage laryngectomy for failed conservative treatment of laryngeal cancer
32. Mar;33(3):216-29 BMEJR. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: radiologic diagnosis and therapeutic implications.
Becker M.
33. Quer M LX, Orús C, Venegas P, López M, Burgués J. Head Neck. 2000 Aug;22(5):520-3. Endoscopic laser surgery in the treatment of radiation failure of early laryngeal carcinoma.

34. de Gier HH KP, de Boer MF, Meeuwis CA, van der Velden LA, Kerrebijn JD. *Head Neck*. 2001 Mar;23(3):177-80. CO₂-laser treatment of recurrent glottic carcinoma
35. Steiner W VP, Ambrosch P, Kron M. *Head Neck*. 2004 Jun;26(6):477-84. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy.
36. Grant DG SJ, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 May;138(5):606-13. doi: 10.1016/j.otohns.2007.12.046. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy.
37. Roedel RM MC, Wolff HA, Schindler P, Aydin T, Christiansen H. *Auris Nasus Larynx*. 2010 Aug;37(4):474-81. doi: 10.1016/j.anl.2009.11.004. Epub 2009 Dec 23.
38. Yiotakis J SP, Nikolopoulos T, Manolopoulos L, Kandiloros D, Ferekidis E, Adamopoulos G. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Feb;128(2):200-9. Partial laryngectomy after irradiation failure
39. Laccourreye H LO, Weinstein G, Menard M, Brasnu D. *Laryngoscope*. 1990 Jul;100(7):735-41. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas.
40. Laccourreye O WG, Naudo P, Cauchois R, Laccourreye H, Brasnu D. *Laryngoscope*. 1996 Apr;106(4):495-8. Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy.
41. Rifai M HM, Salah H. *Am J Otolaryngol*. 2002 Jan-Feb;23(1):1-3. Anterior commissure carcinoma II: the role of salvage supracricoid laryngectomy.
42. Spriano G PR, Romano G, Muscatello L, Roselli R. *Head Neck*. 2002 Aug;24(8):759-65. . Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure.
43. Marchese-Ragona R MG, Chiarello G, Staffieri A, Pastore A. *Acta Otolaryngol*. 2005 Jan;125(1):91-5. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy for recurrence of early-stage glottic carcinoma after irradiation. Long-term oncological and functional results
44. Clark J MG, Veness M, Dalton C, Kalnins I. *ANZ J Surg*. 2005 Nov;75(11):958-62. Salvage with supracricoid partial laryngectomy after radiation failure.
45. Makeieff M VD, Mercante G, Crampette L, Guerrier B. *Laryngoscope*. 2005 Feb;115(2):353-7. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy.

46. Sewnaik A HM, Meeuwis CA, de Gier HH, Kerrebijn JD. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006 Jun;115(6):419-24. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for recurrent laryngeal cancer.
47. León X LM, García J, Viza I, Gich I, Quer M. *Head Neck.* 2008 Jul;30(7):939-45. doi: 10.1002/hed.20798. Recurrent laryngeal squamous cell carcinoma: rTNM versus composite laryngeal recurrence staging system. Proposal for a modification of the CLRSS to improve patient classification
48. Pellini R PB, Ruscito P, Ceroni AR, Caliceti U, Rizzotto G, Pazzaia A, Laudadio P, Piazza C, Peretti G, Giannarelli D, Spriano G. *Head Neck.* 2008 Mar;30(3):372-9. Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: a multi-institutional series.
49. Paleri V TL, Basavaiah N, Drinnan M, Mehanna H, Jones T. *Cancer.* 2011 Jun 15;117(12):2668-76. Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature.
50. Holsinger FC FE, Roberts DB, Diaz EM Jr. *Head Neck.* 2006 Sep;28(9):779-84. Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer.
51. Piazza C PG, Cattaneo A, Garrubba F, De Zinis LO, Nicolai P. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Oct;133(10):1037-43. Salvage surgery after radiotherapy for laryngeal cancer: from endoscopic resections to open-neck partial and total laryngectomies.
52. Yuen AP HC, Wei WI, Lam LK. *Head Neck.* 1995 Nov-Dec;17(6):526-30. Prognosis of recurrent laryngeal carcinoma after laryngectomy..
53. Wong LY WW, Lam LK, Yuen AP. *Head Neck.* 2003 Nov;25(11):953-9. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery
54. Ritoe SC BH, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. *Head Neck.* 2006 May;28(5):383-8. Cancer recurrence after total laryngectomy: treatment options, survival, and complications.
55. Eckardt A BE, Kokemueller H, Wegener G. *Oral Oncol.* 2004 Apr;40(4):427-32. Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period
56. Agrawal A HT, Young GS, Avon AL, Ozer E, Schuller DE. *Laryngoscope.* 2009 Nov;119(11):2135-40. doi: 10.1002/lary.20527. Factors affecting long-term survival in patients with recurrent head and neck cancer may help define the role of post-treatment surveillance

57. Ferlito A SA, Rinaldo A. *Acta Otolaryngol.* 2002 Jan;122(1):121-6. Surgical management of recurrent tumor in the neck.
58. Krol BJ RP, Paydarfar JA, Cheng ET, Smith RM, Lai DC, Bhargava V, Piccirillo JF, Hayes JT, Lue AJ, Scher RL, Weisberger EC, Wilson KM, Tran LE, Rizk N, Pellitteri PK, Terris DJ. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Oct;123(4):368-76. Factors related to outcome of salvage therapy for isolated cervical recurrence of squamous cell carcinoma in the previously treated neck: a multi-institutional study.
59. Bernier J BJROJ-. Regional outcome in oropharyngeal and pharyngolaryngeal cancer treated with high dose per fraction radiotherapy. Analysis of neck disease response in 1646 cases
60. Kowalski LP. Jan;128(1):58-62. *KLAOHNS.* Results of salvage treatment of the neck in patients with oral cancer.
61. Jeong WJ JY, Kwon SK, Hah JH, Kwon TK, Sung MW, Kim KH. *Laryngoscope.* 2007 Jan;117(1):74-7. Role of surgical salvage for regional recurrence in laryngeal cancer.
62. Jones AS TS, Helliwell TR, Husband DJ, Jones TM. *Head Neck.* 2008 Nov;30(11):1514-22. Survival of patients with neck recurrence following radical neck dissection: utility of a second neck dissection?
63. Lim JY LY, Kim SH, Byeon HK, Choi EC. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jun;142(6):832-7. Factors predictive of successful outcome following salvage treatment of isolated neck recurrences
64. 2010;42:722-727. *DDOHNS.*
65. Cummings CW JJ, Chung CK, Sagerman R. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86:745-750. Complications of laryngectomy and neck dissection following planned preoperative radiotherapy
66. 1975;68:77-79. *BJPRSM.* Histological changes in cervical lymph nodes following clinical irradiation
67. Wax MK TBLJ-.
68. Yao M RJ, Holsinger FC, Myers JN. *Am J Otolaryngol.* 2005 Nov-Dec;26(6):388-92. Elective neck dissection during salvage laryngectomy.
69. Solares CA FM, Esclamado RM. *Head Neck.* 2005 May;27(5):415-20. Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck.
70. Righini CA NK, Faure C, Rtail R, Morel N, Beneyton V, Reyt E. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012 Feb;129(1):11-6. doi: 10.1016/j.anorl.2011.06.002. Epub 2011 Nov 21. Salvage surgery after

radiotherapy for oropharyngeal cancer. Treatment complications and oncological results.

71. Amit M HO, Leider-Trejo L, Popovtzer A, Gutfeld O, Shvero J, Fliss DM, Cohen JT, Bachar G, Gil Z., print] HNSdhEao. The role of elective neck dissection in patients undergoing salvage laryngectomy

72. Jonsson K LH, Osborne BM. AJR Am J Roetgenol 1978;131:803-806. . Lymphangiographic changes after radiation therapy.

73. Shvero J KR, Marshak G, Sadov R, Hadar T, Yaniv E, Konichezsky M, Feinmesser R, Gal R. Oncol Rep. 2001 Jul-Aug;8(4):909-11. Histological changes in the cervical lymph nodes after radiotherapy.

74. Temam S KV, Mamelle G, Julieron M, Carmantrant R, Marandas P, Janot F, Bourhis J, Luboinski B. Head Neck. 2005 Aug;27(8):653-8 Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma..

75. Farrag TY LF, Cummings CW, Koch WM, Flint PW, Califano JA, Broussard J, Bajaj G, Tufano RP., Oct;116(10):1864-6. L. Neck management in patients undergoing postradiotherapy salvage laryngeal surgery for recurrent/persistent laryngeal cancer

76. Bohannon IA DR, Clemons L, Magnuson JS, Carroll WR, Rosenthal EL. Laryngoscope. 2010 Jan;120(1):58-61. doi: 10.1002/lary.20675. Management of the N0 neck in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma

77. Dagan R MC, Kirwan JM, Werning JW, Vaysberg M, Amdur RJ, Mendenhall WM. Laryngoscope. 2010 May;120(5):945-52. doi: 10.1002/lary.20854. Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation

78. Morgan JE BR, Suen JY, Hanna EY. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Jan;133(1):10-4. Surgical wound complications after intensive chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

79. Thawley SE. Laryngoscope. May;91(5):677-700. TSL. Complications of combined radiation therapy and surgery for carcinoma of the larynx and inferior hypopharynx.

80. Cousins VC MC, Bickerton RC. J Laryngol Otol. 1987 Nov;101(11):1159-64. Hospital morbidity and mortality following total laryngectomy. Experience of 374 operations

81. Agra IM CA, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J, Kowalski LP. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Dec;129(12):1317-21. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer
82. Lavertu P BJ, Adelstein DJ, Saxton JP, Strome M, Wanamaker JR, Eliachar I, Wood BG. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998 Apr;124(4):401-6. Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer
83. Temam S PE, Janot F, Wibault P, Julieron M, Lusinchi A, Mamelle G, Marandas P, Luboinski B, Bourhis J. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jul 15;62(4):1078-83. Salvage surgery after failure of very accelerated radiotherapy in advanced head-and-neck squamous cell carcinoma
84. Kim AJ SJ, Sercarz JA, Abemayor E, Head C, Funk G, Blackwell KE. Laryngoscope. 2007 Jun;117(6):1019-23. Salvage surgery with free flap reconstruction: factors affecting outcome after treatment of recurrent head and neck squamous carcinoma.
85. Encinas Vicente A SER, Rodríguez Paramás A, Mancheño Losa M, García de Pedro F, Scola Yurrita B. Acta Otorrinolaringol Esp. 2007 Dec;58(10):454-7. Necrosis of the tongue secondary to bilateral carotid thrombosis after radiotherapy]
86. Paydarfar JA BNAOHNS-. Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula.
87. Virtaniemi JA KE, Hirvikoski PP, Johansson RT, Kosma VM. Head Neck 2001;23:29-33. The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae
88. McCombe AW JAJLO-.
89. Papazoglou G DG, Terzakis G, Dokianakis G. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:801-805. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: incidence, cause, and treatment.
90. Ikiz AO UM, Güneri EA, Erdag TK, Sütay S.. J Laryngol Otol 2000;114:768-771. Pharyngocutaneous fistula and total laryngectomy: possible predisposing factors, with emphasis on pharyngeal myotomy
91. Bresson K RH, Rasmussen PA. J Laryngol Otol 1974;Sept (9)88:835-842. Pharyngo-cutaneous fistulae in totally laryngectomized patients.
92. Aarts MC RM, Grau C, Grolman W, van der Heijden GJ. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Jan;144(1):5-9. Salvage laryngectomy after primary radiotherapy: what are prognostic factors for the development of pharyngocutaneous fistulae?

93. Grau C JL, Hansen HS, Andersen E, Godballe C, Andersen LJ, Hald J, Møller H, Overgaard M, Bastholt L, Greisen O, Harbo G, Hansen O, Overgaard J. *Head Neck* 2003 Sep;25(9):711-6. Salvage laryngectomy and pharyngocutaneous fistulae after primary radiotherapy for head and neck cancer: a national survey from DAHANCA
94. Galli J DCE, Volante M, Almadori G, Paludetti G. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Nov;133(5):689-94. Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: incidence, predisposing factors, and therapy
95. Forastiere AA GH, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. *N Engl J Med*. 2003 Nov 27;349(22):2091-8. . Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer
96. Furuta Y HA, Oridate N, Suzuki F, Hatakeyama H, Suzuki K, Nishioka T, Shirato H, Fukuda S. *Int J Clin Oncol*. 2008 Dec;13(6):521-7. Surgical complications of salvage total laryngectomy following concurrent chemoradiotherapy.
97. Fung K TT, Vandenberg CD, Lyden TH, Bradford CR, Hogikyan ND, Kim J, Prince ME, Wolf GT, Chepeha DB. *Head Neck*. 2007 May;29(5):425-30. Prevention of wound complications following salvage laryngectomy using free vascularized tissue.
98. León X HR, Constenla M, Rocca A, Stupp R, Kovács AF, Amellal N, Bessa EH, Bourhis J. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005 Sep;17(6):418-24. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy
99. De Crevoisier R BJ, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Mamelle G, Janot F, Julieron M, Leridant AM, Marandas P, Armand JP, Schwaab G, Luboinski B, Eschwege F. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3556-62. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients
100. Spencer SA HJ, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, Rotman M, Meredith R. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Dec 1;51(5):1299-304. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck.
101. Salama JK VE, Chmura SJ, Milano MT, Kao J, Stenson KM, Witt ME, Haraf DJ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Feb 1;64(2):382-91. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma
102. Zwicker F RF, Hauswald H, Thieke C, Timke C, Schlegel W, Debus J, Mütter MW, Huber PE. *Head Neck*. 2011 Dec;33(12):1695-702.

Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy in recurrent head and neck cancer

103. Dougherty TJ MSEJCA-. Photodynamic therapy.

104. D'Cruz AK RM, Biel MA. *Head Neck*. 2004 Mar;26(3):232-40. mTHPC-mediated photodynamic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: a multicenter study of 128 patients

105. Tan HK GR, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. *Head Neck*. 2010 Feb;32(2):139-47. doi: 10.1002/hed.21159. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas - stratification for postsalvage survival.

106. Forastiere AA MB, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, et al. *J Clin Oncol*. 1992 Aug;10(8):1245-51. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study

107. Jacobs C LG, Velez-García E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schacter L, et al. *J Clin Oncol*. 1992 Feb;10(2):257-63 A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck..

108. Vermorken JB MR, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116-27. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer.

109. Hitt R IA, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). . Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck.

110. Gallo A MR, Simonelli M, Vitolo D, Fiorella ML, Marvaso V, Manciocco V, de Vincentiis M. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Jul;127(7):786-9. Salvage resection after previous laryngeal surgery: total laryngectomy with en bloc resection of the overlying cervical skin.

111. sutoeckli sj AOHANS-.

112. Clark JR dAJ, Gilbert R, Irish J, Brown D, Neligan P, Gullane PJ. *Head Neck*. 2006 Aug;28(8):671-7. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy: Analysis and outcome.

113. 2006;28:107-113 GAIHN. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer.
114. Sun GW TE, Yang XD, Hu QG. . J Craniofac Surg. 2009 Jul;20(4):1093-6. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181abb307. Salvage treatment for recurrent oral squamous cell carcinoma.
115. Yuen AP WW, Lam LK, Ho WK, Kwong D. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1997 Sep;106(9):779-82. Results of surgical salvage of locoregional recurrence of carcinoma of the tongue after radiotherapy failure.
116. Yen KL HL, Sheen TS, Chang YL, Hsu MH. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Jul;123(7):725-9. Salvage neck dissection for cervical recurrence of nasopharyngeal carcinoma
117. Grandi C MM, Guzzo M, Licitra L, Podrecca S, Molinari R. Head Neck. 1993 Jul-Aug;15(4):292-5. Salvage surgery of cervical recurrences after neck dissection or radiotherapy.
118. Mabanta SR MW, Stringer SP, Cassisi NJ. Head Neck. 1999 Oct;21(7):591-4. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes.
119. Kokal WA NJ, Eisert DR, Terz JJ, Lawrence W Jr. Am J Surg. 1983 Oct;146(4):436-8. Management of locoregional recurrent oropharyngeal carcinoma.
120. Lacy PD PJCS-.
121. Marcial VA GR, Kramer S, Snow JB, Davis LW, Vallecillo LA. Cancer. 1982 Mar 15;49(6):1297-301. Does preoperative irradiation increase the rate of surgical complications in carcinoma of the head and neck? A Radiation Therapy Oncology Group Report.
122. Venegas MP LX, Quer M, Matíño E, Montoro V, Burgués J. Acta Otorrinolaringol Esp. 1997 Nov-Dec;48(8):639-46. Complications of total laryngectomy in relation to the previous radiotherapy
123. Esteller E VM, López M, Quer M, León X. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 Feb;268(2):295-301. Salvage surgery after locoregional failure in head and neck carcinoma patients treated with chemoradiotherapy
124. Bonnema J vWA, van Geel AN, Pruyn JF, Schmitz PI, Uyl-de Groot CA, Wiggers T. Eur J Cancer. 1998 Dec;34(13):2015-20. Cost of care in a randomised trial of early hospital discharge after surgery for breast cancer
125. Penel N MY, Roussel-Delvallez M, Lefebvre JL, Yazdanpanah Y. Oral Oncol. 2008 Jun;44(6):555-62. Factors determining length of the postoperative hospital stay after major head and neck cancer surgery.

126. BuSaba NY SDLO-. Predictors of prolonged length of stay after major elective head and neck surgery.