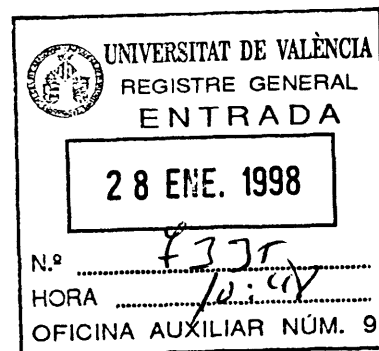


TESIS DOCTORAL



**APORTACIÓN DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL AL ESTUDIO  
ANATOMOCLÍNICO DEL CÁNCER DE LARINGE**

ENRIQUE ZAPATER LATORRE

1998

**DIRECTORES:**

- **Jorge Basterra Alegría**  
Catedrático de Otorrinolaringología  
Facultad de Medicina de Valencia.
- **Salvador Moreno Picot**  
Profesor Titular de Informática y Electrónica  
Facultad de Ciencias Físicas de Valencia.

UMI Number: U607491

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607491

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.  
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against  
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC  
789 East Eisenhower Parkway  
P.O. Box 1346  
Ann Arbor, MI 48106-1346

D. 1245013  
L. 1245021



T. 1178

1310. T4823

Universitat de València

**FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA**



DEPARTAMENTO: CIRUGIA

AUTOR DE LA TESIS: ENRIQUE ZAPATER LATORRE

DIRECCIÓN PARTICULAR (domicilio y teléfono):

Paris y Valero 159-5<sup>ª</sup>  
Tfno: 374.5418

TÍTULO COMPLETO DE LA TESIS:

APORTACIÓN de la INTELIGENCIA ARTIFICIAL al  
ESTUDIO ANATOMOCLÍNICO del CÁNCER de LARINGE

CALIFICACIÓN: APTO. CUM LAUDE

FECHA DE LECTURA: OCHO de MAYO de 1998

TRIBUNAL (Nombre y apellidos completos de los componentes):

MIGUEL GONZALEZ PEREZ  
JOSE MORALES LOPEZ  
Rafael Barona de Surrain  
Miguel Martorell Cebollada  
Rafael Berlanga Haverri

DIRECTOR/ES. DE LA TESIS DOCTORAL:

Jorge Basterra Alagria  
Salvador Moreno Pico



R.60654

**JORGE BASTERRA ALEGRÍA, CATEDRÁTICO DE ORL DE VALENCIA,**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de investigación que se expone en la presente tesis, “Aportación de la Inteligencia Artificial al estudio anatomoclínico del cáncer de laringe”, ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado Don Enrique Zapater Latorre y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada la presente memoria la he revisado, encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente en Valencia:

Enero de 1998

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and strokes, characteristic of a cursive or semi-cursive style.

Fdo: Prof. Dr Jorge Basterra Alegría



**SALVADOR MORENO PICOT, PROFESOR TITULAR DE  
INFORMÁTICA Y ELECTRÓNICA DE VALENCIA,**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de investigación que se expone en la presente tesis, “Aportación de la Inteligencia Artificial al estudio anatomoclínico del cáncer de laringe”, ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado Don Enrique Zapater Latorre y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada la presente memoria la he revisado, encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente en Valencia:

Enero de 1998



Fdo: Prof. Dr Salvador Moreno Picot



## **AGRADECIMIENTOS**



Al Profesor J Basterra Alegría, cuyos consejos no sólo han posibilitado la realización de esta tesis doctoral sino que han sido la base de mi formación como Otorrinolaringólogo

Al Profesor S Moreno Picot, que me introdujo en el mundo de la Inteligencia Artificial

Al Profesor J Ferrandiz Ferragud, por sus recomendaciones en el apartado estadístico del trabajo

Al Dr F Hostalet Robles, por su colaboración en el capítulo de Anatomía- Patológica

Al Dr V Martínez-Sanjuán, por su ayuda en la interpretación de las TAC

Al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Valencia y a su personal de quirófano

A la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, centro en el que trabajo en la actualidad, por su colaboración en la impresión y encuadernación del trabajo.





*A mis padres y hermana*



*No hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados en las cuestiones*

Ramón y Cajal



## **ÍNDICE**



<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>CÁNCER DE LARINGE</b>	2
Recuerdo histórico	2
Embriología de la laringe	9
Anatomía aplicada de la laringe	11
Anatomía aplicada de los linfáticos cervicales	20
Epidemiología del cáncer de laringe	24
Historia natural del cáncer de laringe	28
Anatomía patológica	37
<b>INTELIGENCIA ARTIFICIAL</b>	49
Concepto	49
Antecedentes históricos	53
El aprendizaje de las máquinas	57
El método ID3	58
Sistemas expertos en Medicina	59
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b>	62
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	65
Metodología de obtención y parametrización de los datos	66
Método para la obtención de factores pronóstico	71
Estudio comparativo de la eficacia de TAC y palpación para el diagnóstico de adenopatías metastásicas	73
<b>RESULTADOS</b>	75
Histogramas	76
Factores pronóstico	93
Las adenopatías metastásicas	113



<b>DISCUSIÓN</b>	125
Análisis comparativo de los métodos de estudio empleados	126
Variables con valor pronóstico	135
El problema de las adenopatías	149
<b>CONCLUSIONES</b>	159
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	162
<b>ANEXOS</b>	181
Anexo I: Tabla general de pacientes	182
Anexo II: Regresión de Cox	203
Anexo III: ID3	213

## **ABREVIATURAS**



A-P.-	Anatomía patológica
APADENOP.-	Anatomía patológica de las adenopatías
APTUMOR.-	Anatomía patológica del tumor primario
CIRTUMOR.-	Cirugía sobre el tumor
CIRGANG.-	Cirugía sobre los ganglios cervicales
CPU.-	Unidad central de proceso de un ordenador
DIASTRAQ.-	Días transcurridos desde la traqueotomía hasta la cirugía laríngea
IA.-	Inteligencia Artificial
LHS.-	Laringuectomía horizontal supraglótica
LOCALIZ.-	Localización inicial del tumor
LT.-	Laringuectomía total
LTA.-	Laringuectomía total ampliada
PALPADEN.-	Palpación de las adenopatías
QT.-	Quimioterapia
RMN.-	Resonancia Magnética Nuclear
RT.-	Radioterapia
SCE.-	Sensación de cuerpo extraño
TAC.-	Tomografía Axial Computarizada
TCIRRT.-	Tiempo transcurrido desde la cirugía laríngea hasta la aplicación de radioterapia
TPSINCIR.-	Tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma de la enfermedad hasta la cirugía laríngea
VFB.-	Vaciamiento funcional bilateral
VFD.-	Vaciamiento funcional derecho
VFI.-	Vaciamiento funcional izquierdo
VRD.-	Vaciamiento radical derecho
VRI.-	Vaciamiento radical izquierdo
VRIFC.-	Vaciamiento radical ipsilateral y funcional contralateral



## **INTRODUCCIÓN**



## **CÁNCER DE LARINGE**

### **RECUERDO HISTÓRICO**

La historia del conocimiento del cáncer de laringe y de su tratamiento discurre paralelamente a la evolución de los métodos empleados para la exploración de este órgano. La primera descripción precisa de la anatomía y función de la laringe la realizó Galeno, a mediados del siglo II. Pero el primero en intervenir una laringe y demostrar que allí se encontraba la causa de la muerte del paciente fue Morgagni, en pleno siglo XVIII. (Pirsig et al, 1981).

Antes del siglo XVIII se aplicaba el término de “tisis laríngea” a cualquier alteración crónica de la laringe que podía conducir a la muerte del paciente. En 1837 Trousseau distingue cuatro tipos de tisis laríngea y denomina a uno de ellos laringotisis carcinomatosa. Este mismo autor sistematizó la realización de traqueotomías como tratamiento paliativo del cáncer de laringe, empleando una cánula metálica permanente (Silver, 1985).

En 1844 nace la cirugía oncológica del cáncer de laringe, cuando Ehrman tras la realización de una laringofisura extirpó un tumor vegetante que asentaba sobre la cuerda vocal izquierda. A partir de ese momento se suceden los intentos quirúrgicos por parte de autores como Buck, Cohen, Fauvel y Paul Bruns, pero el elevado número de fallecimientos intraoperatorios y de recidivas hacen que se abandone la técnica (Berendes J, 1970).



La dificultad del diagnóstico de esta patología se debía a la falta de un método que permitiera la visualización de la laringe en el vivo. En 1829, poco antes de que Trousseau clasificara la patología laríngea, Babington presenta a la Sociedad Hunter de Londres un laringoscopio consistente en un depresor y un espejillo angulado situado encima; con la mano izquierda reflejaba un haz de rayos solares sobre la faringe del paciente. El invento no se popularizó (Bartual et al,1975).

En 1854 el profesor de canto Manuel García logró visualizar sus propias cuerdas vocales introduciéndose en la faringe un espejillo angulado de dentista e iluminándolo mediante luz solar; la imagen de la laringe la veía reflejada en un segundo espejo plano (Pirsig et al, 1981).

Existe controversia con respecto a quien fue el primero en aplicar el invento de García a la práctica médica. La mayoría de autores coinciden en señalar a Türck, el cual perfeccionó la técnica, pero siguió empleando la luz solar como fuente luminosa. Al parecer fue Czermak el que empezó a utilizar la luz eléctrica para la realización de la laringoscopia. Presentó su trabajo en la Academia de las Ciencias de Viena en 1858 (Bartual et al, 1975).

También en 1858 Virchow publica su tratado sobre histopatología y a partir de entonces va a ser posible el diagnóstico de carcinoma laríngeo tal y como hoy lo entendemos (Bartual et al, 1975).

Avery fue el introductor del espejo frontal. En 1862 ideó un laringoscopio similar al de Babington, pero el haz de luz se introducía en la faringe tras ser reflejado en el espejo frontal (Alvarez Vicent et al, 1995).

Mackencie, en 1870, fue el primero en obtener una biopsia laríngea por laringoscopia indirecta. Tres años más tarde Billroth practica la primera laringectomía total sobre un varón de 36 años que falleció al cabo de 7 meses a consecuencia de una recidiva.

En 1875 Bottini practica una laringuectomía y fue el primer caso de supervivencia a largo plazo, ya que el paciente sobrevivió 3 años. En 1877 Wegner realizó una laringuectomía a una mujer de 52 años, siendo el primer caso de curación de un carcinoma laríngeo (Navarro, 1995).

La técnica quirúrgica fue perfeccionada por Gluck a finales del XIX, quien logró que la mortalidad inmediata descendiera hasta un 3 %. El español García Tapia describió diversas aportaciones a la técnica de Gluck, hasta tal punto importantes que, a partir de ese momento, la técnica se conoció con el nombre de Gluck-Tapia (Bartual et al, 1975).

Casi desde que se empezaron a practicar laringuectomías totales, el laringólogo se dio cuenta de que comunicar la tráquea con la hipofaringe permitía disponer de abundante aire en la cavidad oral sin necesidad de deglutirlo previamente, lo cual mejoraba la calidad de la fonación. Gussenbauer, discípulo de Billroth, diseñó la primera prótesis fonatoria (Algaba, 1988).

En 1895 nace la laringoscopia directa, año en el que Kirstein, empleando un instrumento que denominó autoscopio, consigue ver las cuerdas vocales y la bifurcación traqueal de un paciente. Killian perfeccionó la técnica y en 1912 describe la laringoscopia directa por suspensión, la cual fue imponiéndose con el avance de la anestesia general y el empleo del microscopio intraoperatorio (Ségal et al, 1981).

Consolidada la técnica de laringuectomía total y mejorados los métodos de exploración laríngea, los esfuerzos se centraron en diseñar técnicas quirúrgicas que permitieran conservar parte de la laringe sin aumentar el riesgo oncológico, con el fin de conseguir una mejor función fonatoria. En 1912, Gluck y Sorensen describen la hemilaringuectomía, incluyendo en la pieza de resección el ala tiroidea y el hemicricoides homolateral. Al no practicar reconstrucción del defecto el cierre de la laringe tenía que ser diferido durante un periodo superior a 6 meses. Para resolver este problema, Hautant en 1922 propone la conservación de un fragmento del cartílago tiroideos.

En las dos intervenciones existían limitaciones tanto oncológicas como funcionales: no permiten la exéresis de tumores que rebasan la línea media y, por otra parte, al reseca parte del cricoides los problemas de decanulación eran muy frecuentes. Esto hizo que la técnica no se popularizara (Guerrier, 1988).

En 1932 Saint-Clair Thompson resucita la técnica de la laringofisura al presentar en el Congreso Internacional de ORL de Madrid los resultados de la cordectomía en el tratamiento del cáncer de tercio medio de cuerda vocal móvil. El éxito radicó en el establecimiento de la correcta indicación de la técnica.

En los años 40, el uruguayo Justo M. Alonso describió el cáncer de vestíbulo epiglótico y la técnica de laringuectomía horizontal supraglótica. El elevado número de indicaciones de la técnica y el buen resultado funcional la convirtieron, junto con la cordectomía, en la laringuectomía conservadora más aceptada, practicándose actualmente tal y como la describió su autor (Bartual et al, 1975).

En 1942 Briani, tras una laringuectomía total crea un faringostoma por encima de la desembocadura traqueal, colocándole al paciente una prótesis que unía la tráquea con la hipofaringe, lo que dotaba al operado de una voz aceptable (Algaba, 1988).

En 1950 Hofmann-Saguez describe la laringuectomía horizontal infravestibular para el tratamiento de los tumores subglóticos (Kleinsasser, 1988).

En 1957 Leroux-Robert, en un intento de ampliar las indicaciones de la cordectomía, describe la laringuectomía fronto-lateral. Esta técnica permite reseca los tumores de cuerda vocal móvil que sobrepasan la comisura anterior y respetan la apófisis vocal del aritenoides y la banda ventricular (Guerrier, 1988).

En 1958 Conley consigue comunicar la tráquea con el esófago sin utilizar material sintético, construyendo una fistula con un tubo de mucosa. Utiliza el músculo omohioideo para mantener la parte alta de la fistula en su emplazamiento. En los años 60 aparecen los

trabajos de Asai, que utiliza un tubo de piel subcutáneo para conectar tráquea y faringe (Algaba, 1988).

En 1965 Bouche y Frèche describen la epiglottoplastia, para reconstruir el defecto glótico creado tras una hemilaringuectomía, mejorando los resultados funcionales obtenidos por Hautant. Simultáneamente Ogura y Dedo describen la laringuectomía tres cuartos, también llamada horizonte-vertical o supraglótica subtotal, indicada en tumores supraglóticos que no afectan a la cuerda vocal ni al cartílago tiroides (Guerrier, 1988).

En 1970 Serafini diseña un método de reconstrucción de la vía aereo-digestiva, con el que consigue resultados fonatorios excelentes. El inconveniente fueron los problemas deglutorios, que obligaban a frecuentes reintervenciones, por lo que la técnica cayó en desuso (Serafini, 1970).

En 1973 Staffieri publica su técnica para construir una neoglotis fonatoria, y empieza a ser conocida y llevada a la práctica en todo el mundo. Consistía en la práctica de una apertura en la pared anterior del esófago cervical, estableciéndose seguidamente un shunt entre la pared esofágica y el contorno del primer anillo del muñón traqueal. Desgraciadamente no en todos los casos se conseguía una correcta deglución (Leipzig, 1980).

En 1978 Calearo y Teatini describen su glotectomía horizontal para el cáncer glótico bilateral con movilidad conservada (Calearo et al, 1978). Ese mismo año Amatsu diseña una fistuloplastia fonatoria primaria haciendo un pedículo membranoso con la parte posterior de la tráquea que luego es tunelizado y comunicado con el esófago (Amatsu, 1978).

En 1979 Singer y Blom proponen una técnica de punción traqueoesofágica para adaptar sus prótesis fonatorias (Singer et al, 1980).

En 1980 Pearson y cols describen una técnica quirúrgica para el tratamiento de tumores laríngeos en estadio T3 con la que se conserva la voz y se consigue una buena deglución. Hoy se conoce con el nombre de laringectomía casi total, y se basa en la creación de una fistula activa entre la tráquea y la hipofaringe utilizando el aritenoides y parte de la cuerda vocal del lado no afecto, conservando el nervio laríngeo recurrente de dicho lado (Pearson et al, 1980). Desde entonces hasta la actualidad, ni los procedimientos quirúrgicos ni los protésicos han conseguido mejorar los resultados funcionales obtenidos con algunas de las técnicas mencionadas.

El abordaje terapéutico del carcinoma laríngeo requería, no sólo la exéresis del tumor, sino la resolución del problema de las metástasis ganglionares regionales. El perfeccionamiento del vaciamiento radical corrió a cargo de autores como Pietrantonio, H. Martin, Conley y Guerrier. A comienzos de los 60 el argentino Oswaldo Suárez describe el vaciamiento funcional y con él se llega a la cima de la terapia ganglionar cervical (Gavilán et al, 1992).

Paralelamente la evolución de la cirugía laríngea fue desarrollándose la radioterapia. La historia del tratamiento radioterápico de la laringe comienza en 1901 con Dobson, pero la intolerancia por parte del paciente y otros problemas técnicos hicieron que fracasara este método terapéutico. Se suceden nuevos intentos por parte de Leonard, Morton y Beclere. Pero no empieza a ser efectivo hasta que Coutard aplica dosis fraccionadas. Actualmente, en términos generales, la radioterapia constituye una terapia efectiva para los tumores laríngeos en estadios precoces y en determinadas localizaciones. También es utilizada en casos selectivos más avanzados y en pacientes que rechazan la cirugía. Igualmente se emplea como adyuvante tras el tratamiento quirúrgico (Lanzos, 1995)

Por lo que respecta al tratamiento quimioterápico hay que señalar que desde principios de los años 80 se sabe que un 70 % de los cánceres ORL tienen una respuesta positiva a esta terapia. A partir de este momento, poco a poco se ha ido introduciendo en los protocolos terapéuticos del cáncer de laringe, sobre todo con finalidad paliativa en

tumores inoperables, o de forma preoperatoria para reducir el volumen de las adenopatías metastásicas. En el caso del cáncer de seno piriforme se ha observado que mejora la supervivencia al disminuir el número de metástasis tardías a distancia (Laccourrey, 1987; Demard, 1992).

La idea de la posible curación de una neoplasia con tratamiento médico resulta atractiva y hay que pensar que en un futuro más o menos lejano será una realidad.



## **EMBRIOLOGÍA APLICADA DE LA LARINGE**

El esbozo del aparato respiratorio aparece entre la tercera y la cuarta semana de vida intrauterina como una evaginación media del intestino primitivo llamada divertículo respiratorio. Conforme se extiende en dirección caudal aparecen a sus lados dos rebordes longitudinales denominados traqueo-esofágicos. Posteriormente se funden para formar el tabique traqueo-esofágico, que divide al intestino primitivo en una porción dorsal, que dará lugar al esófago, y una ventral que originará la tráquea y los esbozos pulmonares (Legent et al, 1986).

El primordio respiratorio comunica con la faringe a través de una hendidura sagital: el orificio laríngeo. La proliferación del epitelio laríngeo provoca una oclusión temporal de la luz del divertículo respiratorio. Hacia la octava semana se re canaliza, apareciendo dos cavidades laterales, los ventrículos laríngeos, limitados superior e inferiormente por dos pliegues que originarán respectivamente, las bandas ventriculares y las cuerdas vocales (Sadler, 1988).

El epitelio de revestimiento interno de todo el sistema respiratorio tiene por tanto origen endodérmico, pero los componentes cartilaginoso y muscular derivan del mesénquima de los arcos branquiales. Cada arco tiene un núcleo central mesodérmico y está cubierto externamente por ectodermo superficial y revestido en su interior por endodermo. Posee sus componentes musculares que emigran con su propio paquete vasculo-nervioso.



El *primer arco*, denominado mandibular, no interviene en la formación de la laringe. El *segundo arco* branquial, llamado hioideo, da origen al ligamento y músculo estilohioideos, al asta menor del hioides, a la porción superior del cuerpo del hioides y al vientre posterior del digástrico. Los músculos están inervados por el nervio facial, correspondiente al segundo arco. El *tercer arco* branquial origina la porción inferior del cuerpo y el asta mayor del hioides, el músculo estilofaríngeo y los constrictores superiores. Su nervio es el glossofaríngeo. Del componente cartilaginoso del *cuarto arco* derivan el cartílago tiroides, los músculos cricotiroideos y los constrictores medio e inferior. En opinión de algunos autores el cartílago epiglótico deriva de este cuarto arco (Terracol et al, 1972). Para otros se origina a partir de una eminencia hipobranquial que surge por delante del esbozo lingual y separa los arcos tercero y cuarto (Wind, 1970). El nervio correspondiente al cuarto arco es la rama laríngea superior del vago. Del *sexto arco* derivan los cartílagos cricoides y accesorios. Respecto al origen de los aritenoides existen discrepancias. Para algunos autores derivan del sexto arco (Wind, 1970; Malcom, 1972). En opinión de otros, los cartílagos aritenoides no tienen un origen branquial (Terracol et al, 1972). El nervio correspondiente al sexto arco es el laríngeo recurrente (Paparella et al, 1982).

La embriología laríngea va a tener un gran interés clínico. La región supraglótica se origina de un mamelón bucofaríngeo que proviene de los arcos branquiales III y IV, mientras que la glótica y la subglótica lo hacen a expensas de uno traqueo-branquial proveniente del arco VI. Este diferente origen embriológico origina un sistema de barreras que va a representar un obstáculo para la extensión de las neoplasias laríngeas (López Aguado, 1981; Martínez Vidal, 1992).

## **ANATOMÍA APLICADA DE LA LARINGE**

La laringe es un órgano cervical superficial, impar y medio que desempeña un papel esencial en la fonación, la respiración y la deglución. Además, participa en la regulación de las presiones intratorácicas y gracias al cierre glótico inmoviliza el tórax y ofrece un punto de apoyo sólido a la acción de los brazos (Terracol et al, 1976).

En el recién nacido la laringe es muy alta. El borde libre de la epiglotis se sitúa cerca del velo del paladar o incluso en contacto con este, lo cual impone una respiración nasal hasta aproximadamente los cuatro meses. Durante el crecimiento va descendiendo, y en el adulto la glotis se proyecta por delante de C5 (Legent et al, 1986).

La laringe presenta por su cara anterior relaciones con diversas estructuras. De superficie a profundidad nos encontramos en primer lugar la piel y el tejido celular subcutáneo. La fascia cervical superficial se inserta en el hioides y se desdobra lateralmente para alcanzar las caras anterior y posterior de los músculos esternocleidomastoideos. Las venas yugulares anteriores atraviesan la fascia cervical anterior para alcanzar el espacio supraesternal. El siguiente plano lo constituye la musculatura prelaríngea. La glándula tiroidea se aplica sobre la laringe. Sus lóbulos laterales cubren al cricoides y a la mitad inferior de la parte posterior del cartilago tiroidea (Williams et al, 1986).

La laringe por detrás se relaciona con la pared posterior de la hipofaringe. A ambos lados de la laringe se encuentran los senos piriformes, constituidos por la invaginación de la mucosa hipofaríngea en la parte posterior del espacio hiotirolaríngeo. Su límite superior lo constituye el pliegue faringoepiglótico, el cual separa al seno piriforme de la vallécula glosopiglótica. Esta es una estructura par que se encuentra entre la base de la lengua y la epiglotis y está limitada por los ligamentos glosopiglóticos medial y lateral. A nivel del aditus laríngeo confluyen tres repliegues: el glosopiglótico lateral, el faringoepiglótico y el ariepiglótico (Guerrier et al, 1992).

### **Esqueleto laríngeo**

La laringe es un órgano hueco que mantiene su estructura gracias a una esqueleto fibrocartilaginosa. Nueve son los cartílagos que forman parte del mismo: tres pares y tres impares. Todos son cartílagos hialinos excepto la epiglotis y el proceso vocal de los aritenoides, que son cartílagos elásticos (Legent et al, 1986).

La prominencia cervical anterior laríngea se debe a la impronta del cartílago *tiroides*, que está aproximadamente a la altura del cuerpo de la cuarta vértebra cervical. Por encima del cartílago tiroides se encuentra el hueso hioides, que no forma parte de la laringe pero le sirve de anclaje. El cartílago tiroides y el hueso hioides se encuentran unidos por la membrana tirohioidea. La *epiglotis* está unida al cartílago tiroides a través del ligamento tiroepiglótico. La epiglotis presenta múltiples perforaciones que permiten el paso de vasos y nervios. Se trata de un vestigio de lo que fue un órgano con capacidad olfatoria (Wind, 1970). Su porción superior sobresale por encima del hueso hioides y se encuentra unida a él por el ligamento hioepiglótico, techo del espacio preepiglótico o celda hio-tiro-epiglótica. El límite anterior de este espacio lo constituyen la membrana tirohioidea y el hueso hioides. El límite posterior está formado por el ligamento tiroepiglótico y la epiglotis. Según Guerrier y Andrea la celda hio-tiro-epiglótica está dividida en dos por un tabique medio que termina en su base sobre el ligamento de Broyles (Guerrier et al, 1973). No comparte esta opinión López Aguado (López Aguado, 1981), que afirma que se trata de un espacio único,

ocupado por una trama fibrosa laxa y elementos glandulares en la proximidad de la epiglotis.

El cartílago *cricoides* clásicamente se describe con forma de anillo de sello. Su localización es inferior al cartílago tiroides y se encuentra unido a él a través de la membrana cricotiroidea. En la parte posterosuperior del cricoides existen unas carillas articulares para los dos cartílagos *aritenoides*. Cada aritenoides tiene una apófisis anterior llamada vocal, en la que se inserta el ligamento vocal, y otra lateral denominada muscular, en la que se insertan los músculos cricoaritenoides posterior y lateral. Los cartílagos *corniculados* de Santorini reposan sobre el vértice de los aritenoides. El ligamento cricocorniculado, en forma de Y, une los dos cartílagos corniculados con el borde posterosuperior del cricoides. En el espesor de los repliegues ariepiglóticos se encuentran los cartílagos *cuneiformes* de Morgagni. Los cartílagos *sesamoideos*, inconstantes, se sitúan sobre el borde lateral del aritenoides (Williams et al, 1986).

### **Musculatura laríngea**

La musculatura extrínseca es la que fija la laringe a estructuras vecinas, lo que va a permitir su elevación durante la deglución. La fijación a faringe se consigue a través del constrictor inferior, el estilofaríngeo y el faringoestafilino. Los músculos lingual superior y geniogloso la unen a la lengua y los músculos infrahioides al hueso hioides.

Los músculos intrínsecos presentan todas sus inserciones sobre el esqueleto laríngeo y son los encargados de la apertura y cierre de la glotis. Los constrictores son los tiroaritenoides medial y superior, el cricoaritenoides lateral y el interaritenoides. El músculo dilatador de la glotis es el cricoaritenoides posterior. El tensor de la cuerda vocal es el cricotiroideo (Ferner et al, 1982).

## **Morfología de la endolaringe**

La configuración interna de la laringe está determinada por la membrana elástica. Presenta algunos engrosamientos que constituyen verdaderos ligamentos, los cuales configuran compartimentos laríngeos. Está dividida en dos porciones por una hendidura interna denominada ventrículo de Morgagni. La porción superior es la membrana cuadrangular. La zona inferior es el cono elástico. Los ligamentos a los que hacíamos referencia son el ariepiglótico, el tiroepiglótico, los tiroaritenoides superior e inferior y el tendón de la comisura anterior de Broyles (Legent et al, 1986).

La endolaringe puede ser dividida en tres compartimentos que ya se mencionaron al hablar de la embriología: el supraglótico, el glótico y el subglótico.

La región supraglótica está limitada por dos planos horizontales que pasan, respectivamente, por el borde libre de la epiglotis y el borde superior de las cuerdas vocales. Es un tronco de cono que se sitúa en el eje aéreo en derivación con el eje digestivo. El margen superior o aditus laríngeo está constituido por el borde libre de la epiglotis, el repliegue ariepiglótico y la región interaritenoides. Desde aquí se prolonga hacia abajo hasta las bandas ventriculares formando el vestíbulo laríngeo. Las bandas forman dos evaginaciones hacia la endolaringe cuyo volumen se debe a los ligamentos tiroaritenoides superiores y a una capa de glándulas submucosas. Por debajo de las bandas se encuentra el ventrículo de Morgagni, que es más profundo en la zona anterior que en la posterior. El suelo del ventrículo delimita el nivel glótico. Así pues, la zona supraglótica está constituida por el vestíbulo laríngeo, las bandas ventriculares y los ventrículos laríngeos, excepto su suelo. El espacio periventricular es una zona pobre en tejido elástico que se sitúa entre el ventrículo y tres estructuras: la vertiente medial del seno piriforme por detrás, el pericondrio tiroideo interno por fuera y delante y el espacio paraglótico por debajo (Guerrier et al, 1992).

La región glótica se sitúa entre dos planos que pasan por las caras superior e inferior de las cuerdas vocales. Es la zona más estrecha de la luz laríngea y su parte anterior

se denomina comisura anterior. Los bordes superiores del cono elástico van desde la comisura anterior hasta las apófisis vocales de los aritenoides, constituyendo los ligamentos vocales. El ligamento de Broyles es una banda de tejido fibroso no elástico sagital y medio que une el plano glótico anterior. Se inserta en el cartílago tiroideo y se continúa lateralmente con el pericondrio interno de las dos alas tiroideas. Contiene vasos sanguíneos y linfáticos, así como acini de glándulas seromucosas cuyos canales excretores abocan en la comisura anterior (Andrea et al, 1981).

El espacio paraglótico tiene forma triangular y sus límites son: por arriba, el suelo del ventrículo; por fuera, el pericondrio tiroideo medial; por debajo y delante, el cono elástico (Legent et al, 1986).

La región subglótica se sitúa entre el borde inferior de las cuerdas vocales y el borde inferior del cartílago cricoides. Este espacio mide aproximadamente 5 mm en el sexo masculino y 4 en el femenino. Su diámetro se amplía conforme baja hacia la tráquea (Ogura et al, 1975).

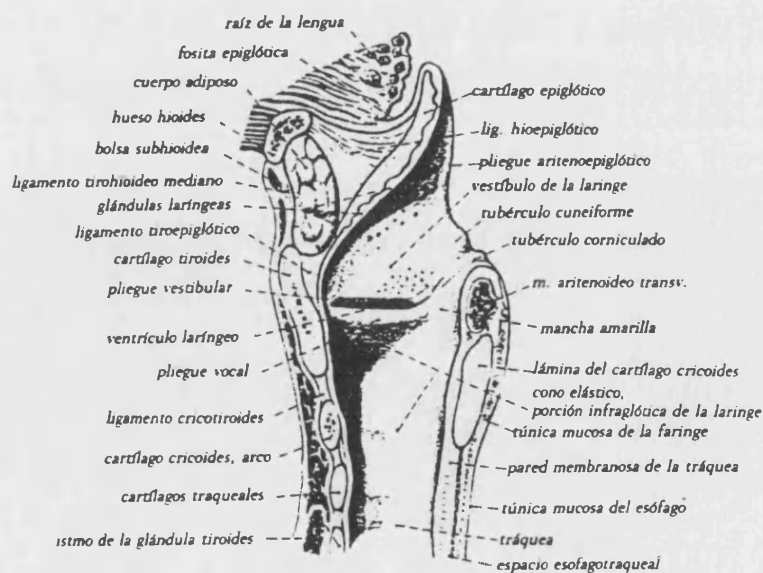


Fig. 1. Sección mediosagital de la laringe (Tomado de Ferner et al, 1983)

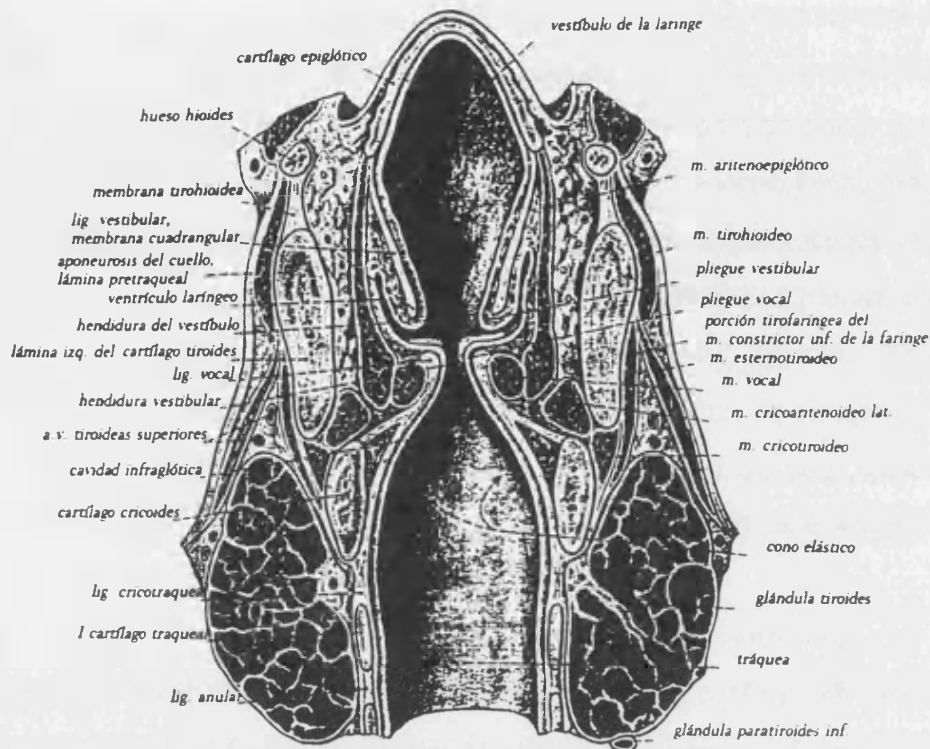


Fig. 2. Sección frontal de la laringe (Tomado de Ferner et al, 1983)

### Revestimiento mucoso de la endolaringe

En el recién nacido la cuerda vocal posee un epitelio escamoso no queratinizante y el resto de la laringe presenta un epitelio de tipo respiratorio, cilíndrico ciliado. En el adulto, por lo general, el epitelio ciliado se encuentra en la subglotis, en el ventrículo y en las porciones de la supraglotis menos expuestas a las corrientes aéreas. El epitelio escamoso se encuentra en las cuerdas vocales y en las porciones directamente expuestas a las corrientes aéreas. En la comisura anterior hay una franja de epitelio ciliado que une los espacios supra y subglótico. En los fumadores virtualmente toda la laringe puede presentar un epitelio escamoso (Deitmer, 1989)

A nivel del ligamento vocal la mucosa está libre de adherencias, constituyéndose un espacio laxo denominado de Reinke, que se extiende desde el tercio externo del suelo del ventrículo hasta la porción superior de la subglotis. Gracias a la independencia que le confiere el espacio de Reinke, la mucosa de la cuerda vocal puede deslizarse hacia arriba y entrar en vibración durante la fonación (Guerrier et al, 1992).

### **Vascularización**

Las arterias responsables de la irrigación laríngea proceden de las tiroideas y acceden a la laringe a través de un pedículo superior y dos inferiores a cada lado. El principal aporte sanguíneo viene dado por la arteria laríngea superior, rama de la tiroidea superior, aunque a veces se origina directamente de la carótida externa. Atraviesa la membrana tirohioidea aproximadamente un centímetro por delante del asta superior del cartilago tiroides. Se divide en dos ramas: anterior y posterior. La arteria laríngea anteroinferior es la rama terminal medial de la tiroidea superior. Discurre por fuera del esternocleidomastoideo hasta alcanzar la membrana cricotiroidea, dividiéndose en dos ramas: medial y lateral. La arteria laríngea posteroinferior procede de la tiroidea inferior y alcanza la mucosa faríngea a través del músculo cricofaríngeo. Estos tres sistemas presentan entre sí múltiples anastomosis mediante ramas intralaríngeas y subpericóndricas (Williams et al, 1986).

El sistema venoso es a grandes rasgos satélite del arterial, presentando una disposición plexiforme y un mayor número de anastomosis. Las venas laríngeas anterosuperiores, que en su trayecto recogen la sangre procedente de las cuerdas vocales, forman una arcada pretiroidea que desemboca en la vena tiroidea superior o directamente en el tronco tirolinguofacial. Las venas laríngeas anteroinferiores forman un plexo precricotiroideo que desemboca igualmente en la vena tiroidea superior o en el tronco tirolinguofacial. Las venas laríngeas posteroinferiores desembocan en las venas tiroideas inferiores y laterales, que recogen sangre de parte de la glándula tiroides (Bartual et al, 1975).



## **Drenaje linfático**

El sistema linfático de la laringe es extraordinariamente importante desde el punto de vista oncológico, dada la linfomía de los tumores que asientan en este órgano. Este punto será tratado más ampliamente al revisar la historia natural del carcinoma laríngeo.

El drenaje linfático laríngeo se origina a partir de dos redes: una superficial intramucosa y otra profunda submucosa. Las redes superficiales de ambos lados se encuentran ampliamente entrelazadas y su densidad es diferente en cada compartimento laríngeo. Los linfáticos profundos de cada lado son prácticamente independientes entre sí (Pressman et al, 1956).

El drenaje linfático es muy rico en la región supraglótica, sobre todo a nivel del borde libre de la epiglotis, las bandas y los ventrículos. Está en continuidad con la red linfática de los senos piriformes. Clásicamente se ha admitido que el drenaje linfático de las cuerdas vocales es pobre. Actualmente este concepto ha cambiado, ya que se ha demostrado que las redes linfáticas de la cuerda vocal no son escasas ni independientes de las del resto de la laringe. En la comisura anterior existe una enrucijada que relaciona los tres estadios de la laringe. En la vertiente superior de las cuerdas existe una red muy desarrollada que se relaciona con los linfáticos ventriculares. Las redes de la vertiente inferior de las cuerdas drenan en las subglóticas y estas se dirigen hacia la red superficial traqueal (Cañizo, 1982; Werner, 1990).

Los troncos colectores son satélites del sistema arterial. Los linfáticos supraglóticos drenan a través de un pedículo superior que alcanza la cadena ganglionar yugular entre el digástrico y el omohioideo. Los linfáticos de la región anterior de la glotis drenan en un colector que atraviesa la membrana cricotiroides y aboca al ganglio anterior o delgado de Poirier. El colector aritenoides se relaciona directamente con la red faríngea. La red subglótica aboca a un pedículo anterior que drena al ganglio de Poirier, a los ganglios pretraqueales y a los yugulares. Existe un pedículo posterior que procede también de la subglotis y que drena en los ganglios superiores de la cadena recurrente (Welsh, 1988).

## **Inervación**

La inervación de la laringe depende del décimo par (vago o neumogástrico) y más concretamente de dos de sus ramas: los nervios laríngeos superior e inferior.

El principal interés desde el punto de vista oncológico radica en la conservación de la sensibilidad laríngea tras la práctica de laringectomías parciales. Esta corre a cargo principalmente del nervio laríngeo superior. Su integridad es sumamente importante, ya que la falta de sensibilidad laríngea favorecerá la aparición de falsas rutas, con el consiguiente riesgo de neumonías. Se desprende del vago en el espacio retroestíleo y discurre por dentro de la carótida interna hasta llegar al hioides, en donde se divide en dos ramas: interna y externa. La interna forma parte del pedículo laríngeo superior y proporciona inervación sensitiva a la mucosa de la vallécula, epiglotis, laringe, mesofaringe y la región de la hipofaringe posterior al aritenoides y al cricoides. Una de sus ramas posteriores, en un tercio de los casos, se anastomosa con el laríngeo inferior para formar el asa de Galeno. La rama externa del laríngeo superior es satélite de la arteria laríngea anteroinferior. Aporta fibras motoras a los músculos cricotiroides y constrictor inferior de la faringe y fibras sensitivas para la supraglotis y cara ventral de la glotis (Legent et al, 1986).

El laríngeo inferior o recurrente en el lado izquierdo emerge del vago por delante del cayado aórtico; en el lado derecho lo hace por delante de la subclavia. Rodean a dichas arterias en sentido anteroposterior y ascienden siguiendo el ángulo que forman tráquea y esófago. Así pues el recurrente izquierdo es más largo y tiene un trayecto intratorácico, cosa que no ocurre con el derecho. Conforme ascienden emiten ramas para la tráquea y el esófago. Pasan por debajo del constrictor inferior de la faringe y se sitúan por dentro del asta inferior del cartilago tiroides. A este nivel se dividen en dos ramas: una anterior y otra posterior. La primera aporta inervación motora a la musculatura intrínseca de la laringe. La rama posterior da fibras al constrictor inferior, al esófago y, en un tercio de los casos, formará parte del asa de Galeno (Williams et al, 1986).

## ANATOMÍA APLICADA DE LOS LINFÁTICOS CERVICALES

Los linfáticos cervicales se disponen en cadenas y drenan la linfa de territorios cefálicos y cervicales siguiendo un esquema más o menos constante.

Se distinguen tres grupos:

1- Ganglios superficiales: ganglio pretragal, ganglio de la yugular externa (polo inferior de la parótida), ganglio submentoniano, ganglio mastoideo y grupo espinal (aunque teóricamente estos últimos son profundos, en la práctica se localizan por debajo de la piel) (fig. 3).

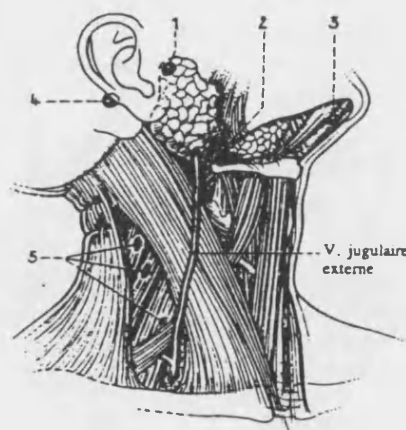


Fig. 3. Ganglios superficiales del cuello. (Tomado de Guerrier et al, 1988). 1-Ganglio pretragal. 2-Ganglio de la yugular externa. 3-Ganglio submental. 4-Ganglio mastoideo. 5-Grupo del espinal.

- 2- Ganglios profundos: se disponen siguiendo el esquema clásico del círculo de Cúneo sobre el que penden los dos triángulos laterales de Rouvière. El círculo de Cúneo se dispone desde el occipucio hasta el mentón. De atrás a delante se distinguen los ganglios occipitales, mastoideos, parotídeos, submaxilares y submentonianos. Los lados de los triángulos de Rouvière están formados por las cadenas que acompañan a la vena yugular interna, a la arteria cervical transversa y al nervio espinal (fig. 4)

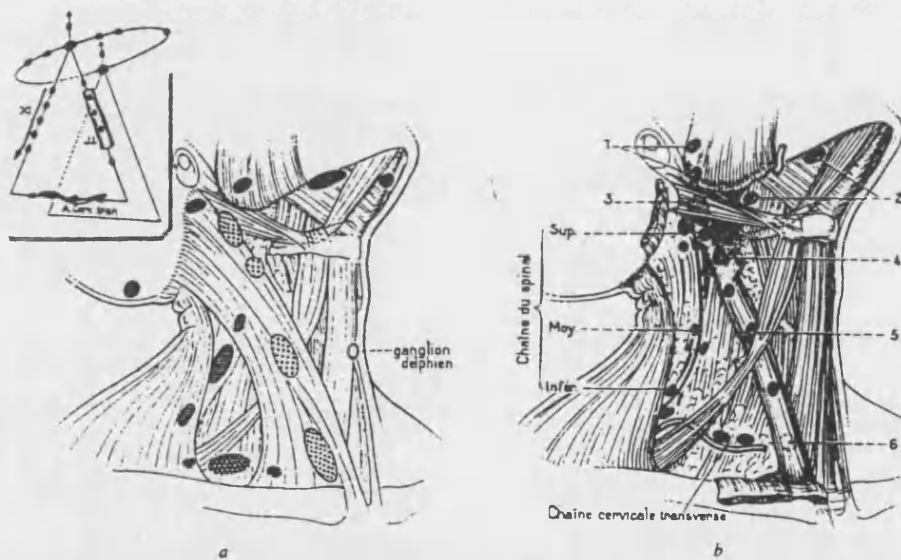


Fig. 4. Ganglios profundos del cuello (Tomado de Guerrier et al, 1988). A) Ganglios profundos siguiendo el esquema clásico del círculo de Cúneo sobre el que cuelgan los dos triángulos de Rouvière. B) 1- Ganglios parotídeos. 2- Ganglios submandibulares. 3- Ganglio digástrico. 4- Ganglios yugulares superiores. 5- Ganglios yugulares medios. 6- Ganglios yugulares inferiores

3- Ganglios yuxtaviscerales: ganglio pretubárico, ganglios retrofaringeos, prelaríngeos, pretraqueales y recurrentes (fig. 5).



Fig. 5. Ganglios yuxta-viscerales (Tomado de Guerrier et al, 1988).

A través de estas cadenas se drena toda la linfa de la cabeza, el cuello, los hombros y los brazos, desembocando entre la vena yugular interna y la vena subclavia. A este mismo punto va a parar la linfa del resto del cuerpo, que es drenada a través de los dos grandes conductos linfáticos torácicos. La gran vena linfática derecha recoge la linfa de ambos pulmones (excepto el lóbulo superior del izquierdo), tórax, estómago, ovario, próstata, colon, recto, páncreas, útero, hígado y riñones. El conducto torácico izquierdo recoge la linfa del lóbulo superior del pulmón izquierdo, tórax, estómago, próstata, ovario, colon, recto, vías biliares, páncreas, útero e hígado (Guerrier et al, 1988).

Cuando el conducto torácico llega al cuello sigue ascendiendo y comienza a incurvarse para formar un cayado a nivel de C6-C7. Pasa entre el simpático cervical (que queda detrás) y la carótida, la yugular y el vago (que quedan delante), para desembocar en el ángulo yugulo-subclavio. A veces el cayado del conducto torácico está muy elevado y el riesgo de lesión quirúrgica aumenta sensiblemente (Bartual et al, 1975).



## **EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE LARINGE**

### **Frecuencia, edad y sexo**

El cáncer de laringe representa en EEUU el 1,5 % de todos los tumores malignos mientras que en España esta cifra alcanza el 5,6 % (Galindo et al, 1981). Su frecuencia es mayor en los países del área Mediterránea (Lefebvre et al, 1993). Los estudios epidemiológicos realizados en diversos países dan una incidencia (casos nuevos por 100.000 habitantes y año) de 0,59 en Japón, 1,9 en Singapur, 1,9-3,7 en Australia, 2 en Siria, 6,2 en Croacia, 6,4 en Alemania y 6,7 en Ohio (Iwamoto, 1975). La incidencia en algunas regiones de España es la más alta del mundo: en el País Vasco en 1987 se diagnosticaron 20,4 casos nuevos por 100.000 habitantes, 20 en Asturias, 18,6 en Granada, 17,8 en Navarra y 17,1 en Zaragoza (López-Abente, 1994). La incidencia más alta fuera de España la tiene el norte de Tailandia, con cifras de 18,4 para los hombres y 3,4 para las mujeres; en esta zona el cáncer de laringe e hipofaringe es el tumor más frecuente (Simarak et al, 1977).

El carcinoma laríngeo puede aparecer a cualquier edad, pero es muy raro en menores de 30 años. En niños y adolescentes es excepcional y no existe predilección por el sexo a estas edades. La máxima incidencia se encuentra entre los 45 y los 70 años (Lefebvre et al, 1993). Se ha observado que existe una mayor incidencia del carcinoma in situ en la sexta década de la vida (Hagenauer, 1989).



Esta neoplasia aparece esencialmente en el varón, con un predominio con respecto al sexo femenino de 10:1 (Martinez Vidal, 1992). Esta incidencia está cambiando y en los últimos años se ha pasado de 0,5 a 1,5 casos por 100.000 hab/año (De Rienzo, 1991). La razón hombre:mujer en EEUU era de 12:1 en 1960 y pasó a ser de 5:1 en 1980. Este hecho ha ocurrido en mucha menor medida en nuestro país (Morales et al, 1992). La máxima incidencia en las mujeres aparece una década antes que en los hombres (Martinez Vidal, 1992). Por debajo de los 35 años es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino. Se postula que esta neoplasia se diagnostica antes en la mujer, crece más lentamente, metastatiza más tarde y, en general, tiene patrones de menor malignidad que en los hombres. (Ferrari et al, 1966). En cualquier caso esta patología sigue siendo típicamente masculina. El motivo puede ser la existencia de receptores androgénicos en el tejido tumoral laríngeo, pero no en el epitelio normal (Vecerina et al, 1987). Esto puede explicar tanto la mayor frecuencia en el hombre como la mayor predisposición a la displasia en la mujer durante los estados que conllevan una androgenización. Se ha demostrado una preponderancia androgénica en las mujeres con cáncer laríngeo (Full-Scharrer, 1966).

### **Factores predisponentes endógenos**

Hasta un 21 % de los pacientes con cáncer de laringe tienen antecedentes familiares con esta patología (Camara et al, 1984). Esto hace suponer una influencia genética en su aparición. La diferencia entre las células normales y las cancerígenas radica en la alteración de genes específicos implicados en el control de la proliferación celular y la homeostasis. Dichos genes se clasifican en dos categorías, dominantes y supresores. La activación mutacional o sobreexpresión de los primeros los convierte en los llamados oncogenes; su aparición y la pérdida de la función normal de los genes supresores conlleva la génesis de la neoplasia. En cualquier caso las mutaciones necesarias para que se desencadene este proceso suelen aparecer como consecuencia de la actuación de una serie de factores ( Basterra et al, 1995).

El estado inflamatorio crónico ha sido implicado en la patogenia de las lesiones preneoplásicas. Se hipotetiza que las *afecciones rinofaríngeas*, al favorecer el empleo de

una respiración bucal supletoria, hacen que el aire entre en contacto con la mucosa laríngea sin haber sido templado, filtrado y humedecido. Esto puede provocar la desecación de la misma y propiciar la aparición de cambios histológicos (Alvarez Vicent, 1991). El *abuso fonatorio* también ha sido implicado en la patogenia de los cambios histológicos previos al carcinoma laríngeo. Parece ser que influye más el mal empleo cualitativo que el incremento cuantitativo. Cuando se obliga a la laringe a fonar en tonos para los que anatómicamente no está preparada reacciona ante esa carencia con la creación de nuevos tejidos (Martínez Vidal, 1992). El *reflujo gastroesofágico* también ha sido incluido entre los factores capaces de originar un estado inflamatorio crónico faringolaríngeo. Con frecuencia el reflujo es una patología silente que no da manifestaciones clínicas. La pepsina es el principal causante de las lesiones laríngeas (Koufman, 1991).

La inmunodeficiencia es un factor que predispone no sólo a contraer enfermedades infecciosas sino también neoplásicas, y el cáncer de laringe no es una excepción. Las células cancerosas son antigénicas y un sistema inmunocompetente normal debe reconocerlas y destruirlas. Un individuo sano está sujeto a constantes mutaciones celulares que son eliminadas por los sistemas inmunitarios individuales. Por ello se admite que el sujeto sobre el que aparece un cáncer está afecto de algún modo de déficit inmunológico. En las últimas décadas han aparecido nuevas formas de inmunodepresión, tales como el SIDA y la originada como consecuencia del empleo que agentes quimioterápicos en programas de trasplantes (Brostoff et al, 1991).

### **Factores predisponentes exógenos**

Entre los factores exógenos que predisponen a la aparición del cáncer de laringe destaca el tabaco, cuyo efecto cancerígeno se debe a diferentes razones: agentes carcinógenos completos (3/4 benzopireno), agentes irritantes (alquitrán), efecto térmico directo y efecto químico (pH del humo). La nicotina no posee efecto carcinogénico. Se ha demostrado que el riesgo aumenta entre los fumadores de cigarrillos sin filtro, así como con el número de cigarrillos consumidos (Brugere et al, 1986). Las alteraciones anatómo-patológicas relacionadas con el tabaco son la pérdida de cilios, la hiperplasia de células

basales y la aparición de células atípicas. Dichas alteraciones son menores en fumadores de puros y de pipa, que no suelen inhalar el humo (Auerbach, 1981). El riesgo de cáncer en exfumadores decrece de año en año desde el abandono del hábito tabáquico. Al cabo de 10-12 años el riesgo es el mismo que entre los no fumadores (Hammond, 1975).

Otro de los factores cancerígenos exógenos demostrados es el alcohol, el cual no sólo actúa por contacto directo sino que además es eliminado a través de la mucosa respiratoria y afecta a su sistema ciliar, predisponiendo a la infección mucosa (Poch, 1970). Se ha observado que altera la síntesis de IgA (Winder, 1971). Por otra parte la malnutrición asociada al alcoholismo y la consiguiente inmunodeficiencia favorecen la oncogénesis. La supraglotis es la zona de la laringe más influenciada por el consumo de alcohol y el efecto de este en dicha región es similar al observado en el cáncer de esófago. La asociación alcohol-tabaco multiplica el riesgo (Roy P, 1991; citado por Lefebvre, 1993).

Algunos factores medioambientales se encuentran relacionados significativamente con el cáncer de laringe: el plomo de la gasolina, los gases tóxicos pesados, el polvo de madera y de piedra, el mármol, el carbón, el ácido sulfúrico, el asbesto y el amianto (Podol'skaia, 1989).

Las radiaciones ionizantes son capaces de originar un cáncer de laringe con unas características particulares: afecta a los dos sexos por igual, su grado de diferenciación es pobre y su latencia teórica de diez años. Sus localizaciones más frecuentes son la supra y la subglotis (Gaillard et al, 1981). El empleo de dichas radiaciones en el tratamiento de algunos tumores ha generado problema de los segundos carcinomas radioinducidos, que suelen originarse en el campo de irradiación del primer tumor. La probabilidad de aparición de estos aumenta año tras año de supervivencia después de la curación de la primera neoplasia. Suelen tener un origen multifocal y asentar sobre un epitelio que muestra los signos de atrofia propios de la irradiación previa (Seydel, 1975).

## **HISTORIA NATURAL DEL CARCINOMA LARÍNGEO**

En este apartado se hará referencia al carcinoma epidermoide de laringe que, como se verá en el capítulo correspondiente a la A-P, representa el 90-95 % de las neoplasias malignas que afectan a este órgano (Robbins et al, 1986).

### **Lesiones premalignas**

La aparición de un carcinoma en el epitelio laríngeo suele estar precedida por una serie de alteraciones en el mismo, que se engloban en el grupo de las lesiones premalignas o precancerosis laríngeas. No todas estas lesiones van a conducir irremisiblemente a la aparición de un carcinoma laríngeo, ni todo cáncer laríngeo está precedido por este tipo de lesiones. En cualquier caso, clínicamente son consideradas premalignas dado el elevado porcentaje de malignización de las mismas: entre un 7 y un 20 % según autores (Rodríguez et al, 1996).

El primer paso para la malignización de la mucosa laríngea es la metaplasia del epitelio cilíndrico ciliado en epitelio pavimentoso estratificado (Fechner et al, 1991). Esto no es necesario en la cuerda vocal pues, como ya hemos visto, presenta epitelio escamoso en el momento del nacimiento (Deitmer, 1989). Cuando un agente irritante, del tipo que sea, actúa de forma crónica sobre la laringe lo primero que acontece en la zona afecta es una hiperemia. Es la traducción macroscópica de la laringitis crónica roja. Si la noxa sigue

actuando se producirá una queratinización superficial del epitelio escamoso, lo cual da a la mucosa una tonalidad blanquecina que se denomina en sentido amplio leucoplasia. Hablamos entonces de laringitis crónica blanca. Cualquiera de estas dos formas descritas puede producir un espesamiento del epitelio o hiperplasia epitelial. Es la llamada laringitis crónica hipertrófica, blanca o roja. Una forma clínica particular de hiperplasia epitelial es el papiloma laríngeo. Se trata de una tumoración benigna pero recidivante con potencial de malignización y que se clasifica, al igual que las laringitis crónicas, en rojo y blanco en función del grado de queratosis.

Si sobre una hiperplasia epitelial se mantienen los agentes irritativos que condujeron a su génesis pueden aparecer atipias celulares que se denominan genéricamente displasias. Se trata de aberraciones nucleares que incluyen aumento de tamaño, irregularidad de su forma, tinción anormalmente densa o acúmulo de cromatina en la membrana nuclear. Las displasias se clasifican en función del número de mitosis atípicas. Se habla de displasia leve cuando presenta pocas atipias y exclusivamente en los estratos basales. En la displasia moderada existe un mayor número de atipias y se sitúan en estratos más altos. En la displasia severa la atipia es más extensa y numerosa, afectando hasta las capas más superficiales. Cuando en un área del epitelio todas las células, desde el estrato basal al superficial, presentan atipias y no existe ningún signo de diferenciación celular se habla de carcinoma in situ. En estos momentos la frontera de la membrana basal se mantiene intacta. Cuando las atipias rompen mínimamente la membrana basal e invaden el estroma hablamos de carcinoma microinvasivo, el cual ya es potencialmente metastatizante. Una vez rota la basal el carcinoma progresa rápidamente transformándose en invasor (Robbins et al, 1986).

### **Vías de extensión del carcinoma laríngeo**

El cáncer de laringe es capaz de extenderse por contigüidad, por vía linfática y por vía hemática.

La *extensión por contigüidad* está limitada por algunas barreras anatómicas y embriológicas. Como ya sabemos, la supraglotis tiene un origen embriológico diferente al de

la glotis y subglotis. Estas dos unidades embriológicas se funden en el ventrículo laríngeo, el cual constituye un obstáculo a la extensión de los tumores en sentido vertical.

Algunas barreras anatómicas dificultan la extensión extralaríngea del tumor. Son las membranas hioepiglótica y hiotiroidea y los cartílagos tiroides y cricoides. La metaplasia ósea que aparece en los cartílagos mencionados con el paso de los años debilita su función de barrera, ya que se acompaña de permeación vascular. Esta metaplasia es frecuente a nivel de la comisura anterior, del ventrículo y del borde inferior del cartílago tiroides. Los puntos por los que resulta más fácil la extensión extralaríngea del tumor son la comisura anterior, el ventrículo y la membrana cricotiroidea (Kirchner, 1991).

El único elemento anatómico que dificulta la extensión intralaríngea es la membrana elástica constituida por la membrana cuadrangular y el cono elástico; este resulta bastante eficaz en la contención del paso de los tumores paraglóticos y de ventrículo hacia la subglotis. Los puntos débiles por los que está facilitada la extensión intralaríngea son los orificios cribiformes de la epiglotis, el espacio paraglótico y el ligamento tiroepiglótico (Pressman et al, 1960; Bagatella et al, 1983).

Los tumores supraglóticos (fig. 6) evolucionan de forma diferente según el punto de partida. Los que nacen en el borde libre de la epiglotis pueden avanzar hacia la cara lingual de la misma e infiltrar la vallécula; pueden hacerlo hacia la cara laríngea de la epiglotis, o hacia los lados, invadiendo la zona de los tres repliegues. Desde la cara laríngea de la epiglotis los tumores pueden extenderse en superficie hacia las bandas ventriculares, los repliegues ariepiglóticos, la zona de los tres repliegues y la comisura anterior; la extensión en profundidad se hace hacia la celda hiotiroepiglótica y hacia el espacio paraglótico. Una vez el tumor invade el espacio preepiglótico, durante un tiempo permanece confinado por una membrana fibroelástica que le da apariencia de encapsulación. Esto explica el que casi siempre exista un espacio libre de tumor entre el hueso hioides y el límite anterior de la neoplasia, lo que permite conservar total o parcialmente dicho hueso en la laringectomía horizontal supraglótica (Kirchner et al, 1987; Weinstein et al, 1995).

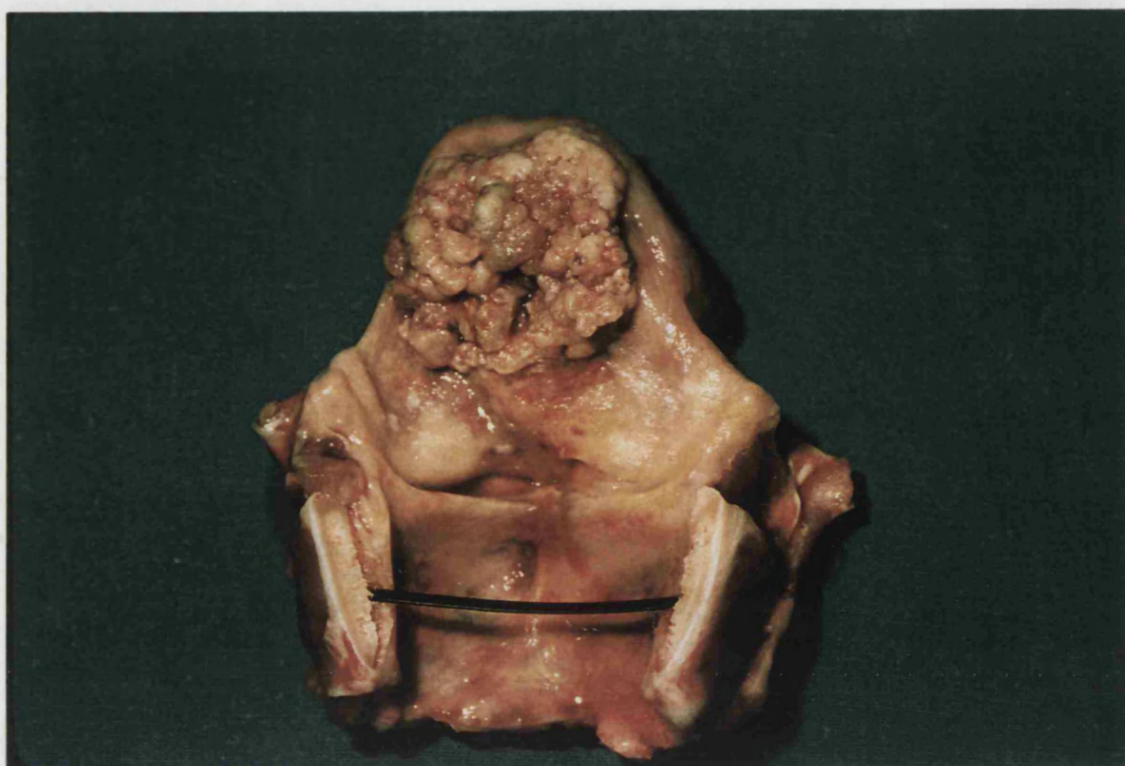


Fig. 6. Pieza quirúrgica en la que se aprecia tumoración supraglótica

Aunque no existe una barrera anatómica en el techo del ventrículo, el cáncer supraglótico suele respetar esta estructura durante un periodo prolongado de tiempo, lo cual, a juicio de Bocca, permite la práctica de la laringuectomía horizontal supraglótica con un margen de seguridad oncológica de pocos milímetros respecto al ventrículo (Bocca, 1975). Además está demostrado que la gran mayoría de las recurrencias tras la práctica de esta intervención acontecen en la base de la lengua. Ogura fue el primero que dio una explicación embriológica a este fenómeno (Ogura, 1958). Actualmente este concepto se admite, pero con ciertas reservas, pues los estudios histológicos de Weinstein et al demuestran un mayor porcentaje de invasión del nivel glótico del que publicó Bocca en su serie, que fue estudiada macroscópicamente. El análisis de la profundidad y localización de la invasión revela una extensión continua de arriba a abajo del ventrículo, con afectación del espacio paraglótico (Weinstein et al, 1995). Aunque la infiltración de la mucosa ventricular suele ser un predictor seguro de afectación paraglótica, con frecuencia existe invasión del espacio paraglótico sin infiltración de la mucosa ventricular (Beitler et al, 1994).



En 1961, McGavran et al acuñaron el término “carcinoma transglótico” para definir a aquellos tumores que envuelven a las regiones supraglótica y glótica cruzando el ventrículo (MacGavran et al, 1961) (fig. 7). Kirchner, en su serie de 200 laringectomías, observó que en todas las neoplasias supraglóticas con extensión a la glotis existía fijación de la cuerda vocal, y exige que esto ocurra para calificar a una neoplasia de transglótica (Kirchner, 1977).

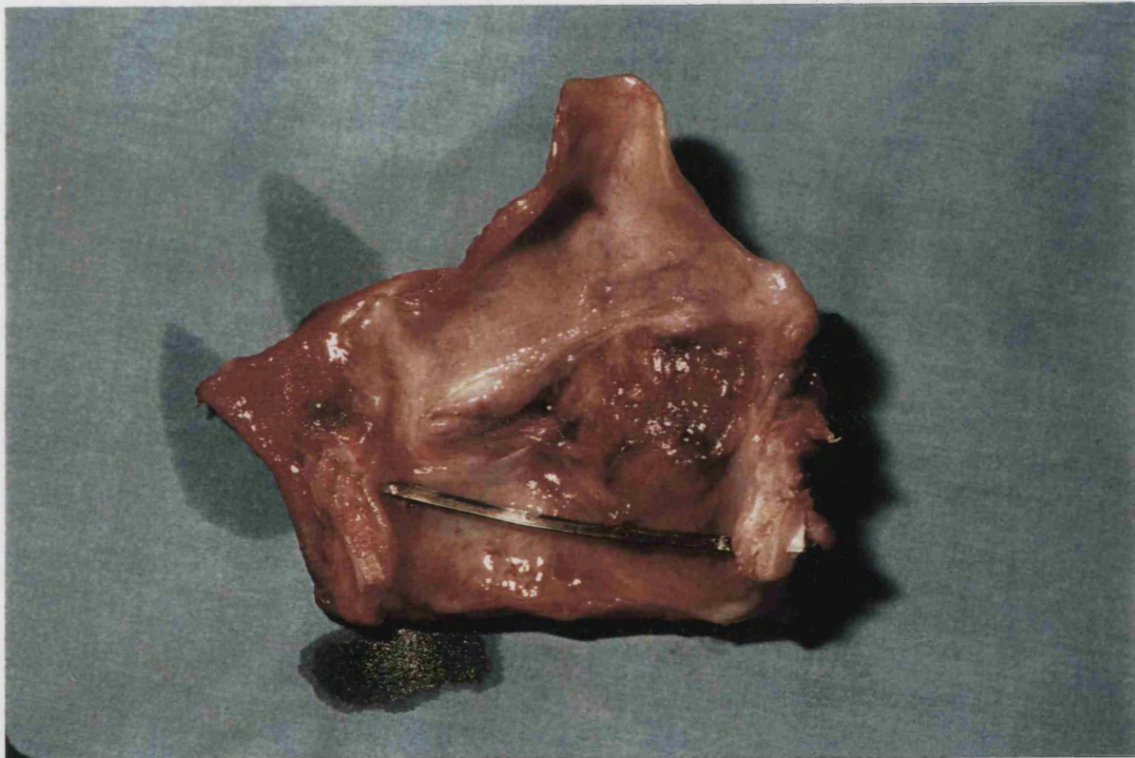


Fig. 7. Tumoración transglótica

Los tumores de ventrículo pueden extenderse hacia la banda ventricular. Igualmente pueden romper el cono elástico y a través del espacio paraglótico invadir la subglotis. Hacia dentro la extensión se hace superficialmente por el suelo del ventrículo, hacia la cuerda vocal. Ya hemos señalado que el límite externo del ventrículo constituye un punto débil por el que está facilitada la extensión extralaringea del tumor. La invasión de la musculatura extrínseca por este punto ocurre en el 25 % de los casos (Lefebvre, 1993).



Los tumores glóticos suelen originarse en el borde libre de la cuerda vocal. En estadios tempranos la extensión está limitada por una membrana fibroelástica constituida por el cono elástico y el ligamento vocal, que discurre a lo largo del suelo del ventrículo; es el ligamento tiroglótico. Conforme crece, el tumor puede extenderse en superficie hacia delante, afectando a la comisura anterior (fig. 8), hacia atrás, invadiendo al aritenoides, hacia fuera, discurrendo por el suelo del ventrículo, o hacia abajo, por la cara inferior de la cuerda vocal, con invasión de la subglotis. La extensión en profundidad hacia abajo es posible tras la ruptura del cono elástico, lo que permitirá la entrada del tumor en el espacio paraglótico; una vez invadido este, el tumor se hace rápidamente extralaringeo, escapando a través de la membrana cricotiroides. La invasión de la supraglotis se hace por el ventrículo y posteriormente por las bandas ventriculares (Kirchner, 1975).

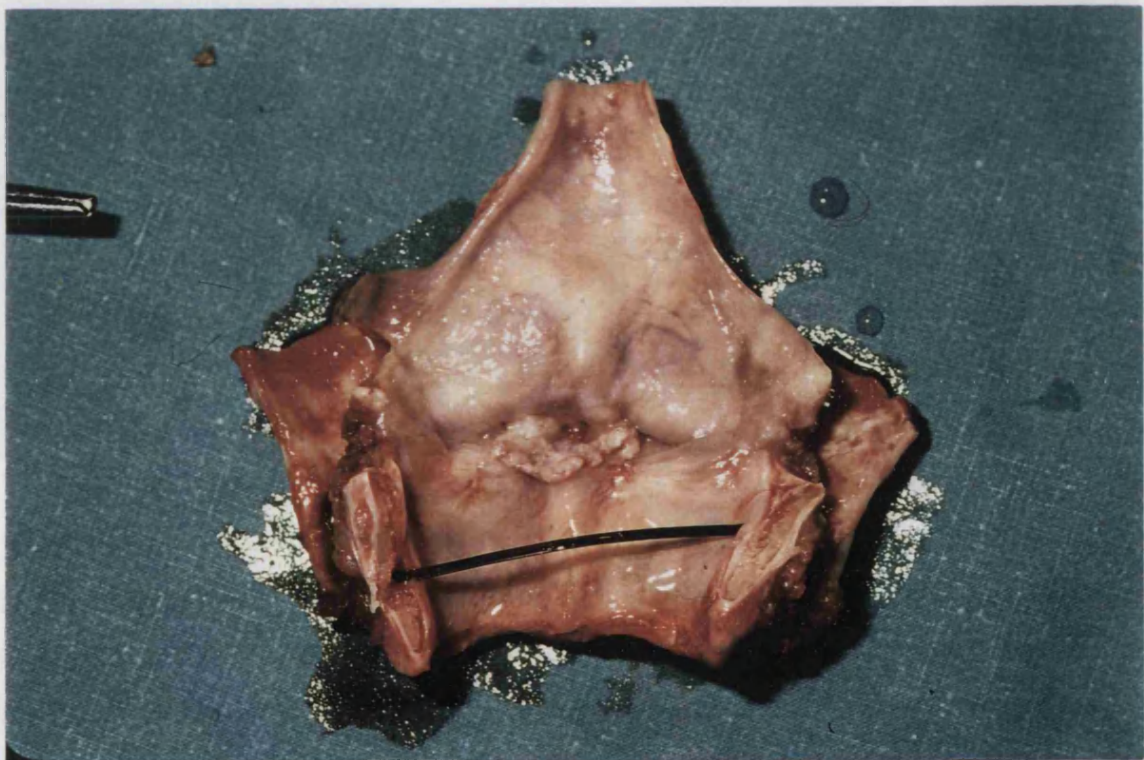


Fig. 8. Tumoración glótica que afecta a la comisura anterior laringea

Cuando el tumor se origina en la comisura anterior suele extenderse hacia arriba invadiendo la celda hiotiroepiglótica. Igualmente puede hacerlo hacia fuera, afectando a las cuerdas vocales, o hacia abajo, con invasión de la subglotis. El estudio de especímenes de laringuectomías ha demostrado que la afectación de la comisura anterior no implica la invasión del cartílago tiroides. La extensión hacia delante está limitada por un tejido fibroelástico avascular localizado en la inserción anterior de las cuerdas vocales, formado por la confluencia del ligamento vocal, el ligamento tiroepiglótico, el cono elástico y el pericondrio interno del ala tiroidea (Bagatella et al, 1983). La invasión del cartílago tiroides es frecuente, en cambio, cuando la neoplasia afecta al ligamento tiroepiglótico (Silver, 1991).

Los tumores primitivamente subglóticos son raros si se aceptan como tales los que afectan a la cara interna del cricoides sin contacto con las cuerdas. Representan alrededor del 3 % de las neoplasias laríngeas. Para Kleinsasser la mayoría de los tumores incluidos en las series como subglóticos, afectan en realidad a la cara inferior de las cuerdas (fig. 9). Suelen extenderse hacia abajo, afectando a la tráquea. Igualmente pueden hacerlo lateralmente y hacia delante, invadiendo el cartílago cricoides y la membrana cricotiroidea, y afectando a las estructuras prelaríngeas. El cono elástico dificulta la extensión hacia arriba. De hecho, los tumores gloto-subglóticos son, casi en su totalidad, primitivamente glóticos (Kleinsasser, 1988).

La extensión de los tumores *por vía linfática* viene condicionada por la anatomía del sistema linfático, revisada en el capítulo correspondiente. La incidencia de adenopatías metastásicas depende de la localización del tumor y de su tamaño.

Aunque ya hemos dicho que los linfáticos en el nivel glótico no son escasos, es cierto que su diámetro es pequeño. Este puede ser el motivo de la escasa incidencia de metástasis adenopáticas en los T1 y T2 glóticos, que oscila entre un 1 y un 4 % según las series; el riesgo aumenta hasta un 15 % en los T3 y un 40 % en los T4 (Johnson et al, 1991).

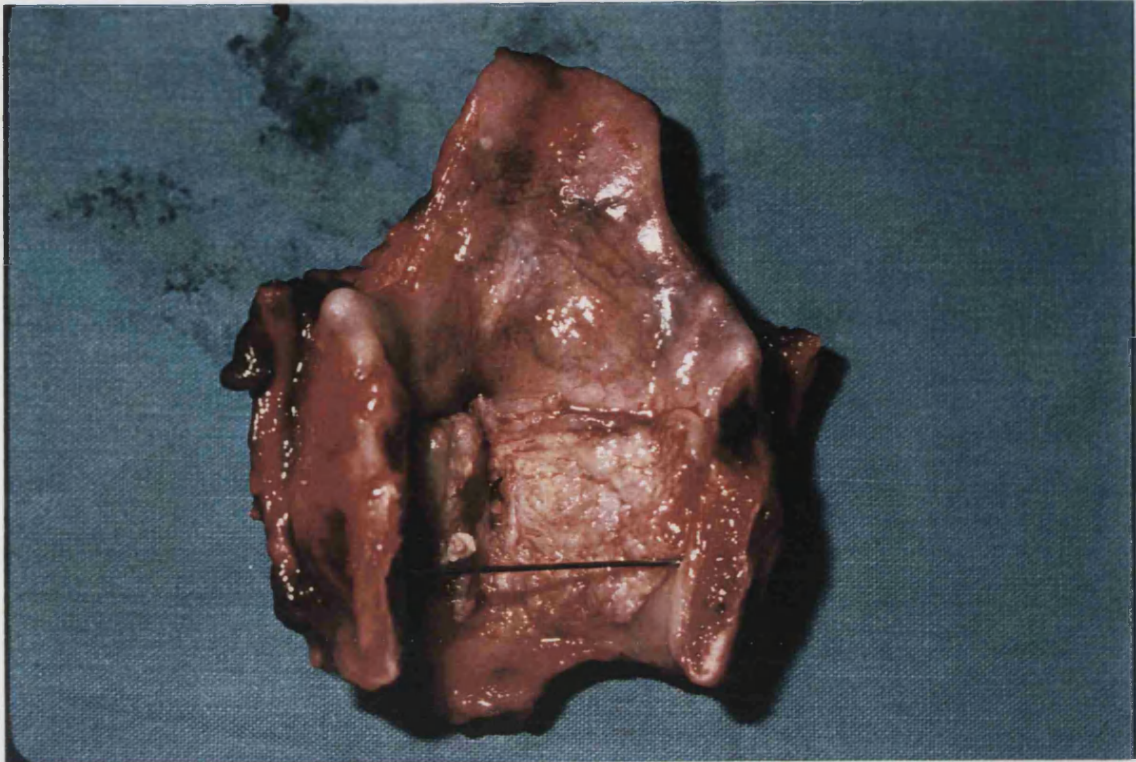


Fig. 9. Tumoración laringea de localización predominantemente subglótica

Los tumores supraglóticos son muy linfófilos. En esta región los colectores linfáticos de ambos lados están particularmente unidos, por lo que con frecuencia los tumores que asientan en esta zona metastatizan a los ganglios contralaterales (Biller et al, 1971). El porcentaje medio de invasión en las series de Lindberg (Lindberg, 1981), Bocca (Bocca et al, 1983) y Shah (Shah et al, 1974) es del 31 % en T1, 40 % en T2, 52 % en T3 y 61 % en T4.

La capacidad metastatizante del carcinoma subglótico depende de la profundidad de la invasión. Los tumores de esta zona metastatizan con frecuencia a los ganglios paratraqueales. En la serie publicada por Harrison esto ocurre en el 65 % de los casos (Harrison, 1971). Estos ganglios suelen pasar desapercibidos a la palpación, pero no van incluidos en los vaciamientos, por lo que no se tienen en cuenta a la hora de valorar la necesidad de practicarlos. Dejando al margen estos ganglios, el riesgo de adenopatías

metastásicas en el carcinoma subglótico es menor del 10 % en todos los estadios (Johnson et al, 1991).

Como consecuencia de las variaciones en la intercomunicaciones entre las diferentes redes linfáticas no existen reglas fijas en cuanto al orden de afectación ganglionar, como sucede por ejemplo en los órganos pélvicos. Durante algún tiempo algunos autores consideraron al ganglio de Küttner, del grupo yugular superior, la primera estación ganglionar. Si esto fuera cierto la constatación de su indemidad permitiría evitar la realización de vaciamientos cervicales profilácticos. Pero se ha demostrado que hasta en un 10 % de los tumores supraglóticos en que el mencionado ganglio no estaba invadido existían otras adenopatías metastásicas (Bartual et al, 1975; Johnson et al, 1991).

El paso de las células cancerosas al sistema vascular posibilita la aparición de *metástasis a distancia*. Su frecuencia bruta en el conjunto de carcinomas laríngeos es del 20-30 %, aunque estudios necrópsicos en pacientes que han sido portadores de cáncer de laringe muestran un porcentaje superior (Batsakis, 1979). Las metástasis a distancia son más frecuentes en las localizaciones supraglóticas que en las gloto-subglóticas. Los lugares de implantación más habituales por orden de frecuencia son el pulmón, el esqueleto y el hígado (Lefebvre, 1993). Se ha constatado que el 80 % de los pacientes con metástasis generalizadas presentan una diseminación tumoral loco-regional (Batsakis, 1979).





## **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Cualquier variedad histológica de tumor maligno puede asentar en la laringe, pero es el carcinoma epidermoide el que domina sobre el resto en cuanto a frecuencia. El 90-95% de los cánceres de laringe son de este tipo (Ferlito, 1976; Robbins et al, 1986; Moisa et al, 1991). En este capítulo se mencionaran las estirpes histológicas más frecuentes, haciendo especial hincapié en las variedades que han sido diagnosticadas en la presente revisión.

Los carcinomas epidermoides o escamosos son las neoplasias malignas que provienen de células epiteliales. El término carcinoma, por sí solo, tiene el mismo significado. Los **carcinomas laríngeos** asientan en porciones de este órgano que han sufrido una metaplasia escamosa, es decir, en lugares en donde el epitelio cilíndrico ciliado propio de la laringe del recién nacido se ha convertido en un epitelio pavimentoso estratificado (Fechner et al, 1991). Los epitelios pavimentosos estratificados o epitelios malpighianos están formados por tres capas de células epiteliales. La primera es la germinativa o basal, constituida por células cilíndricas basófilas que se apoyan en la membrana basal y se adhieren a ella por hemidesmosomas. Por encima se encuentra el estrato espinoso de Malpighi, formado por células cuboideas dispuestas en capas, que van aplanándose a medida que se asciende en el espesor del epitelio. La capa granulosa es la más superficial y consta de tres a cinco capas de células aplanadas que contienen gránulos de queratohialina (Maillet, 1980). El 95-98 % de los carcinomas laríngeos están formados

por células similares a las del estrato espinoso y se denominan *carcinomas espinocelulares* (Alvarez Vicent et al, 1995).

En 1920 Broders relacionó la agresividad biológica de los carcinomas con el grado de diferenciación celular. Su teoría se basaba en el hecho de que en el carcinoma epidermoide la diferenciación conduce al queratinocito cornificado, el cual es incapaz de regenerarse. Aunque la clasificación de Broders se intentó aplicar a todos los tumores sólidos, en algunos tejidos la diferenciación es difícil de valorar. En los tumores escamosos, en cambio, la cantidad de queratina citoplásmica y ulterior cornificación son relativamente fáciles de apreciar. Los elementos macronucleados y las figuras cariocinéticas se consideran células indiferenciadas. Broders definió rigurosamente el método de clasificación, dando el porcentaje de células diferenciadas e indiferenciadas por cada grado. La mayoría de los patólogos se basan en una impresión general de la diferenciación del tumor en lugar de practicar el conteo de las células. Distinguen así tres tipos según estén bien, poco o moderadamente diferenciados:

- El carcinoma epidermoide bien diferenciado tiene una estructura histológica que recuerda a la del epitelio pluriestratificado. Las células conservan focalmente su polaridad, se queratinizan y constituyen globos córneos característicos. Las mitosis no son muy numerosas y sólo algunas son atípicas (fig. 10).
- En el carcinoma moderadamente diferenciado los cordones celulares no suelen contener masas de queratina o sólo existen algunos elementos aislados. Las células indiferenciadas se encuentran en la periferia del cordón canceroso, localizándose en el centro células más diferenciadas. Las mitosis son algo más abundantes (fig. 11).

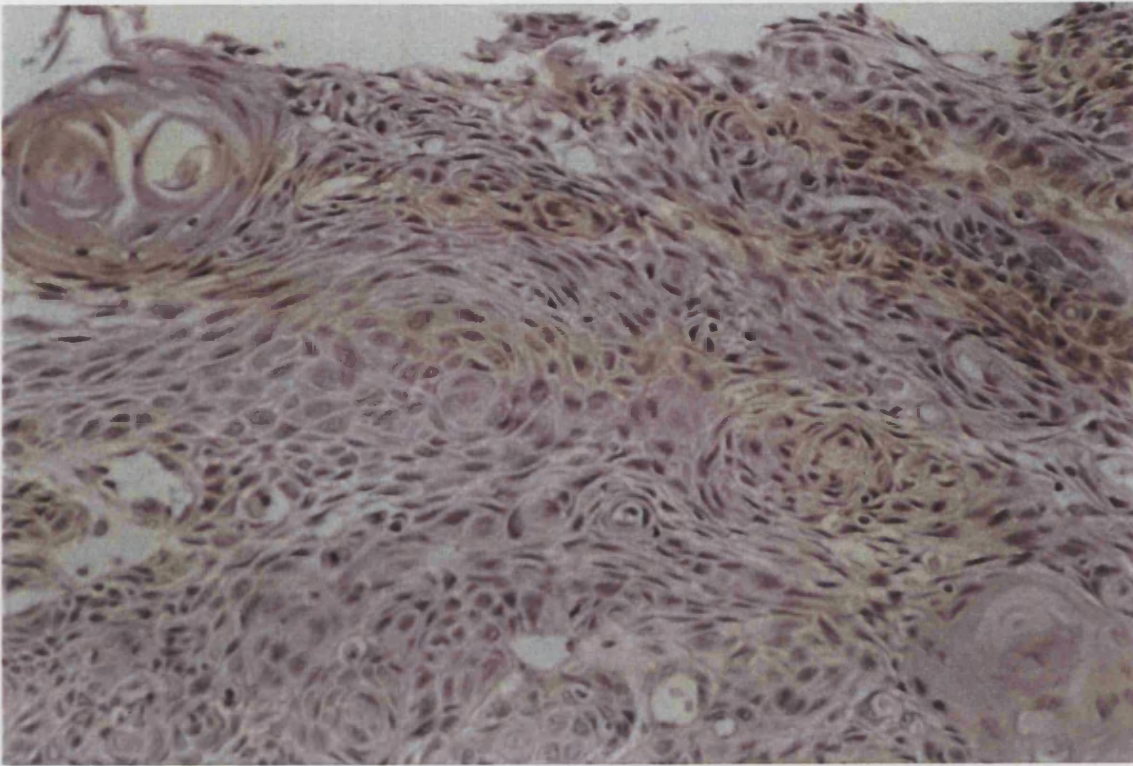


Fig. 10. Carcinoma bien diferenciado (H-E x 200)

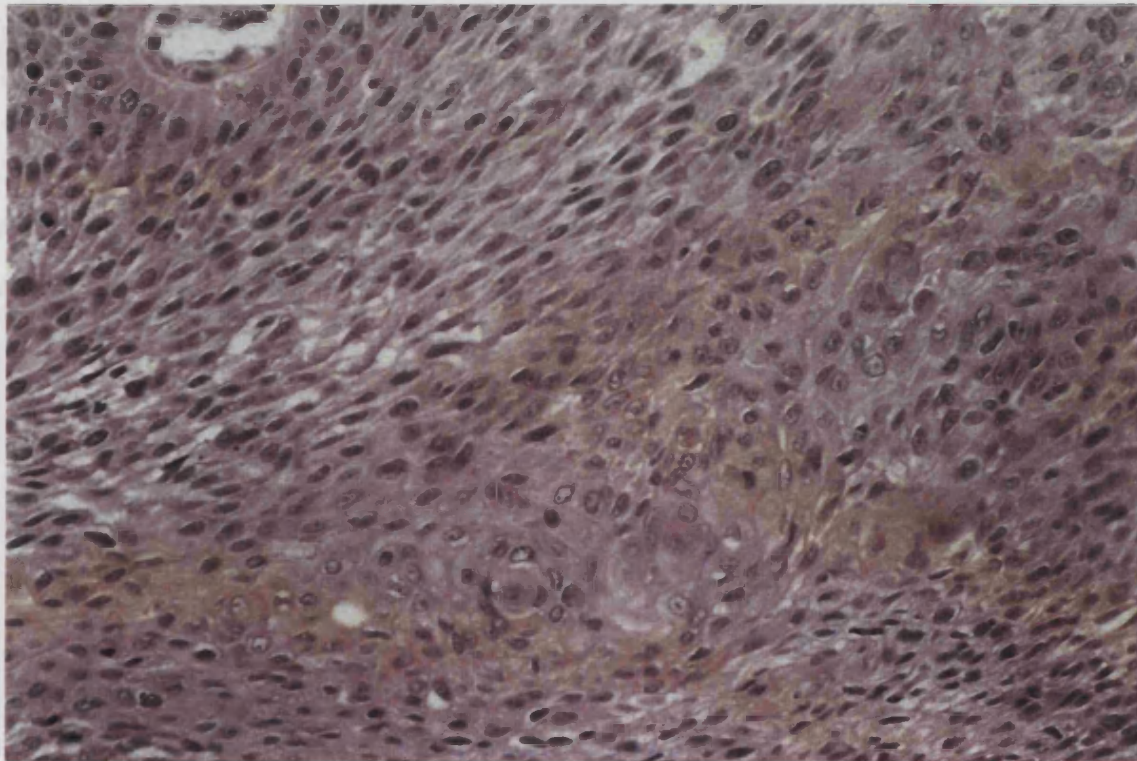


Fig. 11. Carcinoma moderadamente diferenciado (H-E x 200)



- En el carcinoma poco diferenciado todas las células son polimorfas, pobres en citoplasma, con núcleos de forma variada en los que se observan numerosas mitosis. La disposición celular es anárquica (Broders, 1920, citado por Robbins et al, 1986) (fig. 12).

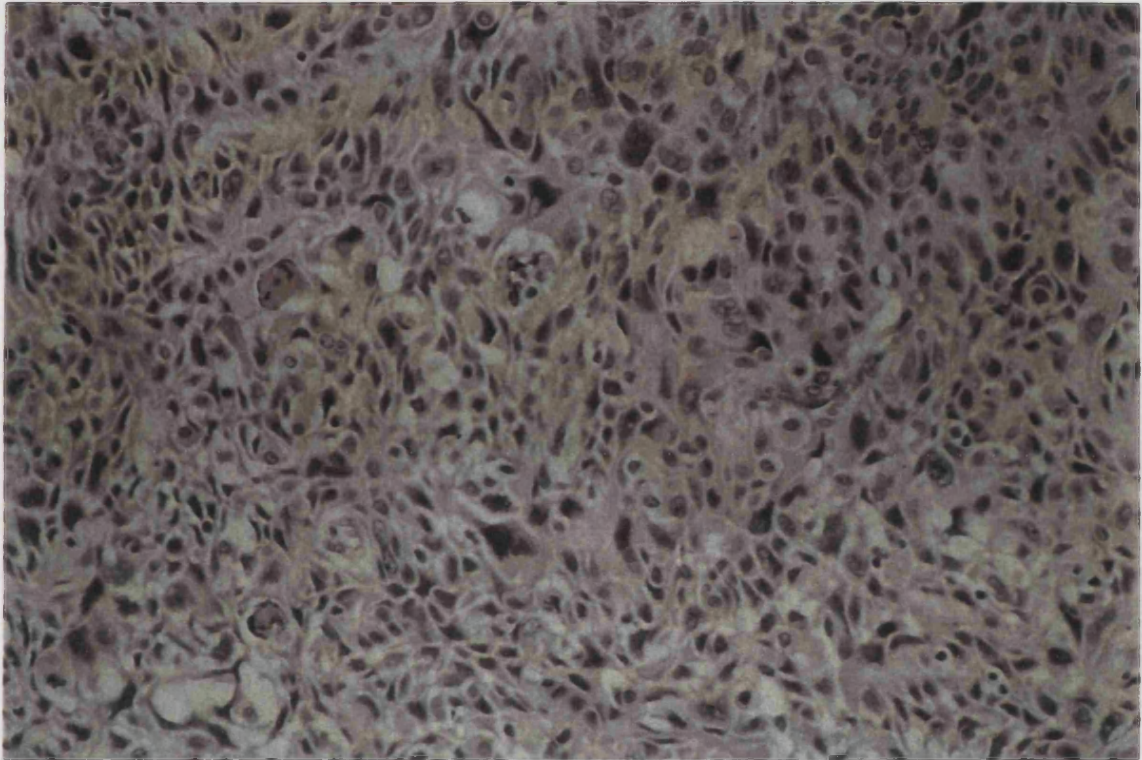


Fig. 12. Carcinoma pobremente diferenciado (H-E x 200)

Además de los carcinomas espinocelulares existen otras variedades de tumores malignos derivados de las células epiteliales laríngeas. El *carcinoma verrucoso* representa el 1-3,4 % de los carcinomas epidermoides de laringe (Biller et al, 1975). Su aspecto macroscópico recuerda al papiloma laríngeo. Generalmente se localizan en la glotis. Histológicamente se caracteriza por un importante espesamiento del estrato mucoso de Malpighi y una abundante queratinización. Son raras las mitosis y las displasias, por lo que la malignidad no se fundamenta en las características arquitecturales del tumor sino en la invasión en profundidad (Fig. 13). Aunque los patólogos no tienen dificultad en el diagnóstico cuando estudian el espécimen quirúrgico completo suelen tenerla al hacerlo con la biopsia del tumor si esta no interesa a la base de la lesión, siendo difícil el diagnóstico diferencial con el papiloma escamoso benigno (Lundgren et al, 1986).

Una de las características que lo diferencian del carcinoma malpighiano es que, según la mayoría de autores, no da metástasis excepto tras la radioterapia, la cual provoca una transformación anaplásica en el tumor (Pérez et al, 1966). Por este motivo el tratamiento de elección es la cirugía aislada.

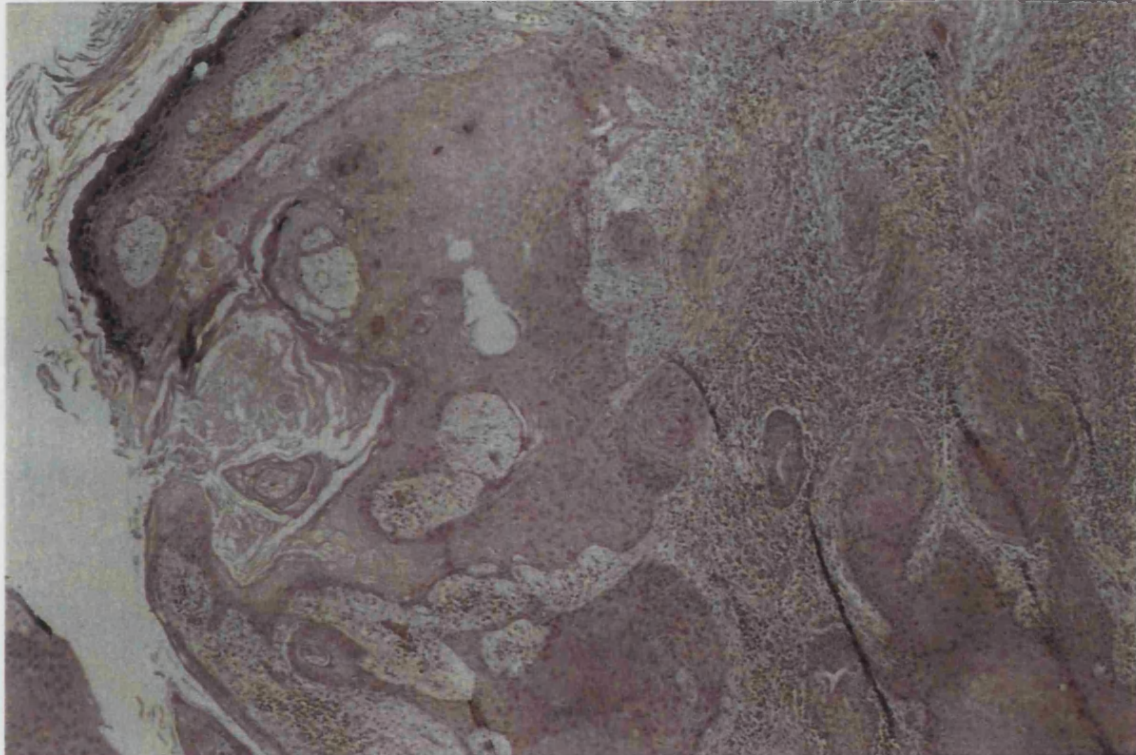


Fig. 13. Carcinoma verrucoso (H-E x 40)

El *carcinoma fusocelular o pseudosarcoma* se caracteriza por la presencia en el corion de gran número de células fusiformes, lo que en ocasiones hace difícil el diagnóstico diferencial con los sarcomas (fig. 14). Los estudios mediante inmunohistoquímica (fig. 15) y microscopía electrónica demuestran que las células fusiformes que lo componen son células epiteliales malignas modificadas (Ophir et al, 1987). El aspecto macroscópico es polipoideo, generalmente pediculado, aunque en ocasiones es sésil. La localización más frecuente es la glotis. Las metástasis ganglionares de estos tumores también presentan elementos sarcomatoides (Lefebvre, 1993). El tratamiento y el pronóstico de este tumor no difieren de los del carcinoma de laringe (Ophir et al, 1987).



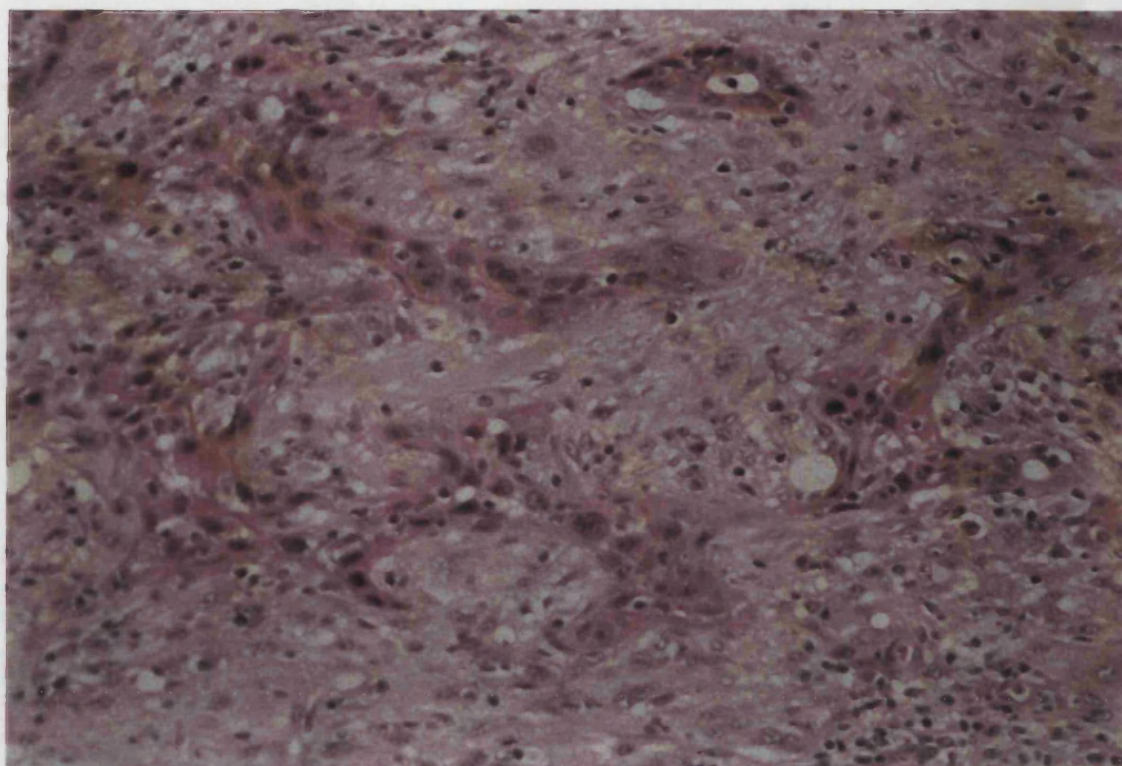


Fig. 14. Carcinoma fusocelular (H-E x 200)

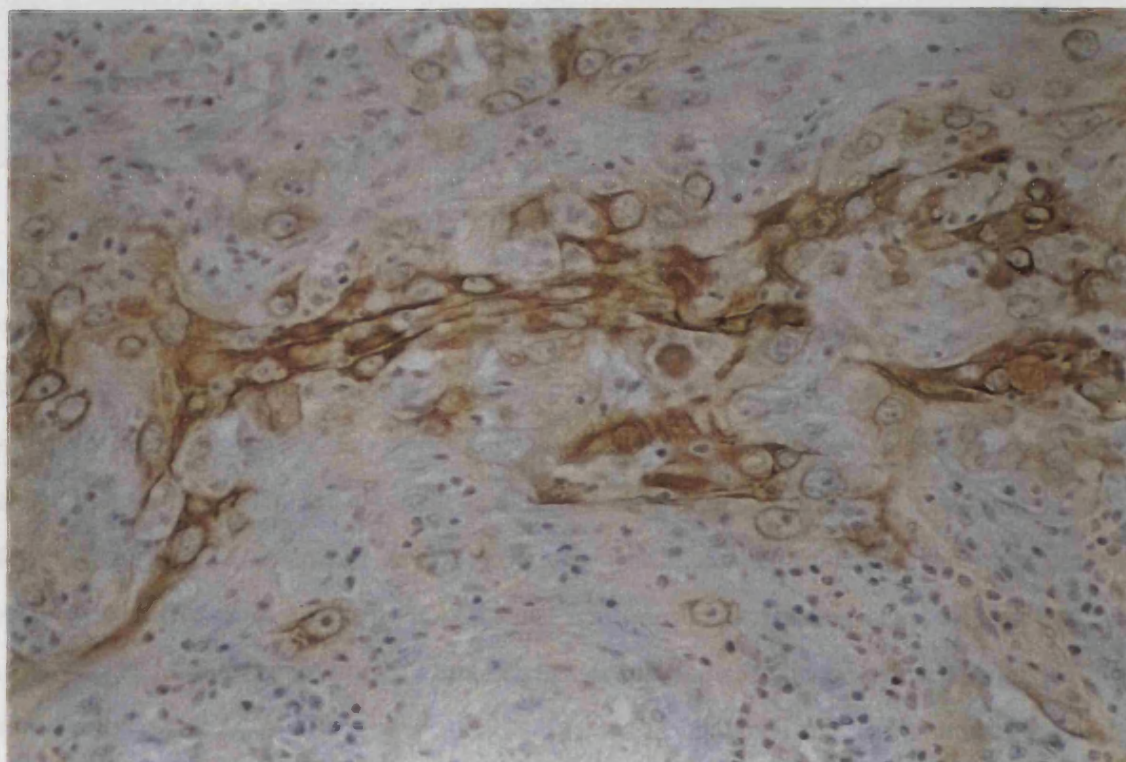


Fig. 15. Carcinoma fusocelular (citokeratina)

Los tumores que acabamos de ver derivan del epitelio de revestimiento de la laringe. El epitelio glandular también puede ser origen de tumores malignos, aunque estos son relativamente raros, representando alrededor del 1% del total de neoplasias malignas de laringe (Putney, 1954). La laringe posee numerosas glándulas seromucosas con función exocrina. Son muy abundantes en las bandas ventriculares y en la superficie subglótica de la comisura anterior y es en estos lugares en donde suelen localizarse las neoplasias glandulares laríngeas (Nassar et al, 1971). No existen glándulas en el borde vibratorio del epitelio de la cuerda vocal, pero sí en sus caras superior e inferior (Basterra et al, 1988). Las variedades de carcinomas glandulares que afectan con mayor frecuencia a la laringe son el *adenocarcinoma*, el *carcinoma adenoide quístico* (antiguo cilindroma) y el *carcinoma mucoepidermoide*. En nuestra serie no existe ningún tumor glandular.

Los **tumores neuroendocrinos de laringe** derivan de las células del sistema neuroendocrino que se encuentran dispersas por el organismo y que tienen la capacidad de sintetizar, almacenar y, en algunos casos, secretar diferentes aminas biógenas y péptidos (Pearse et al, 1979). Su incidencia es de aproximadamente el 0,5-1 % del total de neoplasias malignas de laringe (Wenig et al, 1988). La localización laríngea más frecuente en este tipo de tumores es la supraglotis, situándose por debajo de la mucosa (Wenig et al, 1988). Actualmente las técnicas de inmunohistoquímica y la microscopía electrónica facilitan el diagnóstico, por lo que este está aumentando en los últimos años. En todos estos tumores las células contienen gránulos neurosecretorios comunes, redondos y oscuros al microscopio electrónico (Robbins et al, 1986). Los tumores neuroendocrinos abarcan un amplio espectro de lesiones, por lo que su clasificación y terminología aún se encuentran en discusión. Siguiendo la recomendada por la OMS, se distinguen cuatro variantes: el tumor carcinoide, el carcinoide atípico, el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y el paraganglioma. El origen de este último es neuronal, y por tanto ectodérmico, a diferencia de las tres primeras variantes, cuyo origen es epitelial y endodérmico (Ferlito et al, 1991). Por este motivo sólo el paraganglioma es estrictamente “neuroectodérmico” y derivado del sistema APUD. Lo que ocurre es que en la actualidad este término ha sido sustituido por el de SNED (Sistema Neuro Endocrino Difuso), que engloba tanto a las células ectodérmicas



paraganglionares de la médula suprarrenal y células C del tiroides, como a las células endocrinas del tubo digestivo (Gras et al, 1993).

No siempre se pueden encuadrar todos los casos en una de estas variantes y en ocasiones el patólogo se ve obligado a conformarse con el diagnóstico de tumor neuroendocrino, que le viene dado por las técnicas inmunohistoquímicas. En nuestra serie existe un paciente con tumor carcinoide laríngeo y otro con un carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.

El *tumor carcinoide* se considera la variante bien diferenciada de los tumores derivados de las células de Kulchitsky o enterocromafines (debido a su afinidad por las sales de cromo y a su habitual localización intestinal). Se conoce también con el nombre de tumor neuroendocrino de células grandes (Goldman et al, 1985). Histológicamente el tumor está formado por nidos, cordones y masas de células separadas por un estroma fibroso delicado (fig. 16). Las células son bastante regulares, sus núcleos son redondos y uniformes y presentan escasas mitosis (Robbins et al, 1986).

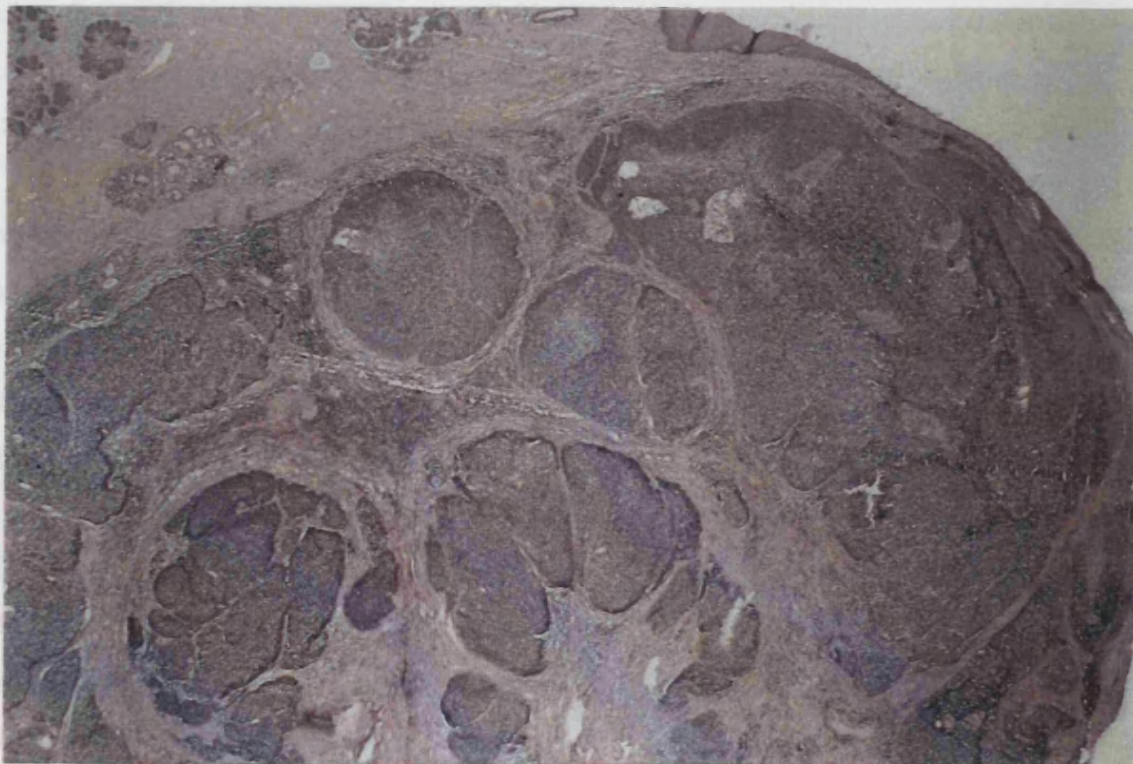


Fig. 16. Tumor carcinoide (H-E x 40)

El tumor carcinoide no exhibe una actividad hormonal clínica, aunque en algunos casos se han demostrado niveles elevados de ácido 5-hidroxindolacético en orina (Blok et al, 1985). Las técnicas de inmunohistoquímica demuestran positividad a la citoqueratina (fig. 17), cromogranina y enolasa (Wenig et al, 1989).

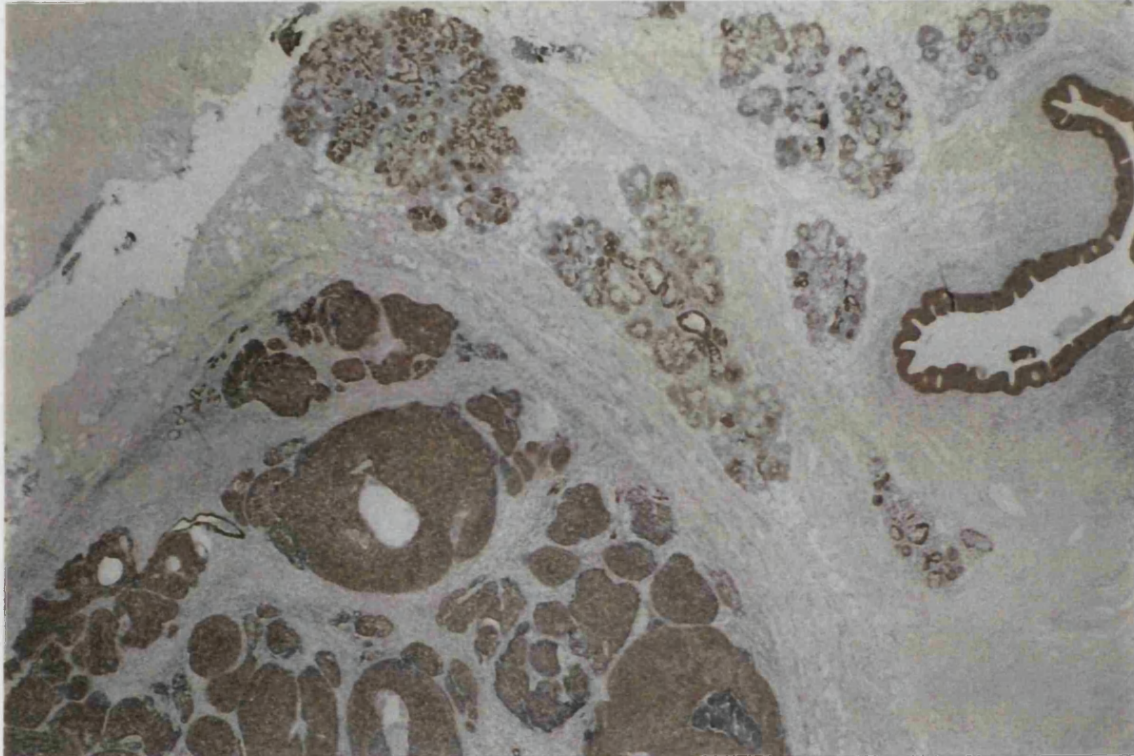


Fig. 17. Tumor carcinoide (citoqueratina)

Son tumores radioresistentes por lo que el tratamiento de elección es la cirugía (Snyderman, 1986).

El carcinoma neuroendocrino medianamente diferenciado o *carcinoide atípico* está formado por células con un patrón de crecimiento acinar o trabecular. Presentan citoplasmas granuloso que contienen vacuolas de mucosecreción y núcleos desplazados a la periferia celular (Wenig et al, 1989). Estos tumores, a diferencia del tumor carcinoide, en ocasiones se ulceran. La invasión vascular o linfática es rara; no así la infiltración perivascular, perilinfática o perineural, que se observa con relativa frecuencia (Salvador et al, 1995).

Inmunohistoquímicamente presentan positividad para la citoqueratina, cromogranina y calcitonina (Wenig et al, 1989).

El tratamiento de elección es quirúrgico, siendo el pronóstico mejor que el de los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas (Dictor et al, 1992).

El *carcinoma neuroendocrino de células pequeñas* es la variante indiferenciada de estos tumores. Se presentan en forma de masa ulcerada y en el momento del diagnóstico existen adenopatías metastásicas cervicales en el 59 % de los casos y metástasis a distancia en el 55 % (Moisa et al, 1991). Sus células recuerdan a la clásica célula en grano de avena (oat cell). Son pequeñas y su citoplasma es escaso o ausente. Presentan un marcado pleomorfismo y abundantes mitosis. El tumor crece en acúmulos que no muestran organización glandular o escamosa. Son frecuentes las invasiones vascular, linfática y perineural. La inmunohistoquímica muestra positividad para la enolasa (Wenig, 1989).

Aproximadamente en un 3% de los casos existe actividad hormonal clínica y el paciente asocia diferentes síndromes, como el de secreción inapropiada de hormona antidiurética o el síndrome miasténico de Eaton-Lambert o presenta niveles elevados de corticotropina (Ferlito, 1986).

El empleo de radioterapia y quimioterapia asociadas ha demostrado ser el tratamiento más adecuado, reservándose la cirugía para pequeños tumores o casos de recurrencia o persistencia de la neoplasia tras el tratamiento. A pesar del tratamiento el pronóstico es malo y la supervivencia a los cinco años es de aproximadamente el 14% (Moisa et al, 1991).

La última de las variantes incluida en la clasificación de la OMS es el *paranglioma*. Los paraganglios son estructuras que derivan de la cresta neural y que se encuentran diseminadas por el organismo, organizándose en cuatro formaciones fundamentales: vagales, carotídeas, timpanoyugulares y laringotraqueales. En la laringe se agrupan en dos acúmulos, superior e inferior. El primero consiste en estructuras

subepiteliales a ambos lados de la línea, justo por encima del límite anterior de las bandas ventriculares. El acúmulo inferior tiene una localización más variable, situándose bilateralmente en cualquier lugar desde el asta inferior del cartílago tiroides hasta el área cricotraqueal (Zak et al, 1972). El estudio histológico no difiere del encontrado en los paragangliomas de otras localizaciones.

No existe correlación entre la histología y el comportamiento clínico del paraganglioma. Los criterios generales de malignidad en el carcinoma epidermoide no son predictivos en estos tumores. Sólo la evolución clínica o la presencia de metástasis son indicativas de malignidad (Baugh et al, 1987).

En menos del 2 % de los casos existe actividad hormonal clínica, resultante de la secreción de noradrenalina y calcitonina (Moisa et al, 1991).

El pronóstico del paraganglioma laríngeo es peor que en otras localizaciones. La malignidad en los timpanoyugulares y en los carotídeos es del 3 y 4 % respectivamente. En la laringe esta cifra asciende al 30 %. El tratamiento de elección es quirúrgico (Campo et al, 1995).

También el tejido conectivo laríngeo puede excepcionalmente puede dar origen a neoplasias malignas. Los **tumores derivados del tejido conjuntivo** representan el 3 % de todas las neoplasias malignas de laringe. Se incluyen en este bloque los condrosarcomas, fibrosarcomas, rabdomiosarcomas, leiomiomas, etc. (Alvarez Vicent et al, 1995).

Igualmente excepcionales son los **tumores neurogénicos**. Los *neurinomas* y *neurilenomas* laríngeos raramente malignizan. De ocurrir esto lo hacen en el contexto de una neurofibromatosis de Von Recklin-Hausen (Alvarez Vicent et al, 1995).

Los **tumores secundarios o metástasis de otros tumores** de asiento laríngeo son también muy infrecuentes. Los primarios que con mayor frecuencia metastatizan en la laringe son el adenocarcinoma renal y el melanoma cutáneo; más raramente lo hacen los



carcinomas de mama, de pulmón, de tracto gastrointestinal o genitourinario. El pronóstico va a depender del tumor primario, así como la actitud terapéutica (Lefebvre et al, 1993).

En nuestra serie no existen tumores conectivos, ni neurogénicos ni secundarios.

## INTELIGENCIA ARTIFICIAL

### CONCEPTO

Antes de centrarnos en el campo de la Inteligencia Artificial (IA) conviene aclarar algunos conceptos básicos sobre informática que nos facilitarán la comprensión del tema.

Un ordenador es un sistema electrónico dedicado al proceso de datos, con capacidad para almacenarlos y elevada velocidad de cálculo. Las unidades físicas que lo constituyen reciben el nombre de *hardware*. Los programas utilizados en el ordenador, que ayudan a sacar el máximo partido al equipo se denominan *software*. Si comparamos el ordenador con el cerebro humano, la estructura anatómica (neuronas, líquido cefalorraquídeo, espacios ventriculares, meninges...) haría las veces de hardware; el software sería el soporte lógico que utiliza el cerebro para razonar. La memoria a corto plazo sería el equivalente a la actividad eléctrica del cerebro en un momento dado, que suele borrarse en estados de shock. La estructura de las sinapsis representa la programación espacial y química del cerebro, que codifica la memoria a largo plazo y es permanente. El conjunto de programas que supervisa el funcionamiento del ordenador y facilita su utilización recibe el nombre de *sistema operativo*. Para escribir los programas los usuarios utilizan un *lenguaje de alto nivel*. El lenguaje BASIC está orientado al aprendizaje de las tareas de programación. De forma muy simplificada podemos decir que un ordenador consta de dos zonas fundamentales: la *unidad central de proceso* (UCP o CPU), encargada de la ejecución de los programas, y varias *unidades periféricas* que permiten al ordenador

comunicarse con el exterior (teclado, impresora, pantalla, discos...). El verdadero cerebro del ordenador es la CPU. Su soporte físico es un microprocesador, que es un circuito integrado capaz de ejecutar un programa y controlar las unidades necesarias para dicha ejecución. La CPU se compone de tres unidades: la memoria principal, la unidad de control y la unidad aritmético-lógica. En la *memoria principal* se almacenan dos tipos de información: el programa o conjunto de instrucciones a ejecutar, y los datos que manejarán dichas instrucciones. La *unidad de control* coordina el conjunto de operaciones que hay que realizar para tratar la información de manera adecuada. Para ello extrae de la memoria principal la instrucción a ejecutar y los datos necesarios para hacerlo, y ordena a la *unidad aritmético-lógica* que efectúe las operaciones oportunas. La unidad aritmético-lógica opera los datos que recibe siguiendo las indicaciones dadas por la unidad de control. Para que todo este engranaje nos proporcione los resultados esperados es fundamental un perfecto tratamiento de la información. Desde el punto de vista informático toda la información puede ser clasificada como instrucción o dato. Este, a su vez, puede ser numérico o no numérico. Cuando un experto, responsable de un proceso manual de datos (por ejemplo un médico) decide proceder a su mecanización, el entendimiento entre este y el técnico informático debe ser perfecto. El experto debe describir el objetivo rigurosamente. El programador se limita a traducir a un lenguaje de programación las especificaciones recibidas. La adquisición del conocimiento se realiza mediante un proceso de entrevistas entre el experto y el técnico informático. Esta tarea no siempre es eficaz, ya que muchas veces los expertos no son conscientes del conocimiento que almacenan. Además, dicho conocimiento puede no adaptarse a los modelos de representación procesables. Incluso puede que el experto no sea capaz de abstraer su forma de entender con el tipo de representación deseada. (Lara, 1986).

La IA puede definirse como la rama de la ciencia que tiene por objetivo el diseño y construcción de máquinas capaces de imitar el comportamiento inteligente de las personas. Investiga y produce razonamiento por medio de máquinas automáticas, pretendiendo fabricar artefactos dotados de capacidad de pensar (Muñárriz, 94). Un sistema de Inteligencia Artificial (IA) es aquel que incorpora, de forma manipulable por el propio ordenador, el conocimiento sobre un tema y los procedimientos generales para encontrar

respuestas a los problemas que se plantean en torno a dicho tema. Los procedimientos para resolver los problemas (programa propiamente dicho) son modificados si es necesario por el sistema inteligente cuando se cambia el conocimiento sobre el tema en cuestión (MacDermott et al, 1985). En programación tradicional el conocimiento sobre el tema y el procedimiento de resolución del problema están integrados en un proceso unificado, por lo que si cambia el conocimiento a utilizar es necesario modificar el programa completo. La diferencia está más bien en la forma de hacer el programa que en lo que hace este. Por ejemplo, un programa para averiguar la supervivencia de los pacientes en función de una serie de factores pronóstico puede realizarse mediante con programación tradicional. El resultado final es el mismo que se obtiene utilizando un programa de IA. Pero si un año aparece un nuevo método de estudio de la enfermedad que permite obtener un hipotético nuevo factor pronóstico (por ejemplo, un oncogén detectado por biología molecular), en programación tradicional nos veremos obligados a modificar casi todo el programa, ya que este hallazgo hace que se vean afectadas gran parte de las preguntas discriminatorias del programa. Un programa de IA separa el conocimiento médico del programa en sí. Tiene todo el conocimiento de medicina condensado en una lista de reglas lógicas u otro formato parecido, muy fácil de entender y modificar sin programación alguna. El programa en sí es capaz de razonar utilizando esquemas lógicos o similares sobre estas reglas, que no dependen para nada del conocimiento sobre medicina. El esfuerzo de incluir el posible nuevo factor pronóstico se reduce a incluir una nueva regla describiéndola en la base de conocimiento, algo que puede hacerse en tres o cuatro líneas y sin modificar el programa. Este analizaría las consecuencias de la introducción de la regla sobre el protocolo. Con la programación tradicional nos veríamos obligados a hacerlo manualmente. Por tanto, un programa de IA proporciona los mismos resultados que un programa tradicional, pero es más fácil entender el conocimiento en él utilizado. También es menor el esfuerzo de mantener actualizado el conocimiento, lo que abarata costes.

Por otra parte, un sistema inteligente es capaz de adquirir conocimiento a partir de la experiencia, es decir, es literalmente capaz de aprender (Cuenca, 1984). Este punto será comentado más adelante.

Otra de las características de la IA que la hace especialmente útil es su mejor adaptación que la programación tradicional para tratar con información incompleta e imprecisa (Place et al, 1995). A las preguntas que plantea un programa basado en la IA se les contesta en términos de certidumbre. Por ejemplo, en un programa con fines diagnósticos una posible pregunta sería: ¿Cuánto dolor torácico tiene de -5 a +5? La conclusión que obtiene el programa también viene dada en los mismos términos. Ejemplo: Es muy probable que la enfermedad sea infarto agudo de miocardio. El algoritmo que sigue el programa no evoluciona en función de un sí o un no. Puede contestarse un valor intermedio y el programa tendrá en cuenta la contestación a la hora de plantear la siguiente pregunta.

Para construir un sistema de IA se requieren varios pasos:

En primer lugar hay que transformar el conocimiento sobre el problema a resolver en elementos de conocimiento representados de forma tratable por el sistema inteligente. Un ejemplo de codificación en reglas lógicas podría ser el siguiente, sacado del MICYN (Shortliffe, 1976).

Conocimiento: Si la infección es bacteriemia primaria y la toma del material cultivado es una toma estéril y se cree que la puerta de entrada del organismo es el tracto gastrointestinal entonces hay bastante evidencia de que la identidad del organismo sea Bacteroides.

Regla Lógica:

PREMISE: [AND (SAME CNTXT INFECT PRIMARY-BACTEREMIA)

(MEMBF CNTXT SITE STERILESITES)

(SAME CNTXT PORTAL GI)]

ACTION: (CONCLUDE CNTXT IDENT BACTEROIDES TALLY 0.7)

Este programa supuso uno de los primeros contactos entre la IA y la Medicina.

En segundo lugar hay que diseñar formas de utilización del conocimiento para la resolución de los problemas. Este campo constituye la base de los sistemas de IA. En este apartado se trataría el diseño y programación de los algoritmos de IA que utilizan reglas como la anterior para extraer conclusiones útiles. Normalmente, al elaborar un sistema inteligente no se realiza este paso, sino que se utiliza uno de los muchos algoritmos ya hechos, puesto que son válidos independientemente del área que dominen. Por ejemplo, si uno desea realizar un sistema de IA en Medicina puede empezar utilizando un algoritmo de manejo de conocimiento de otro sistema de IA en Arquitectura, ya que el conocimiento en Medicina no está en el algoritmo, sino en reglas como la anterior, y luego añadir el conocimiento en Medicina en forma de reglas.

El tercer requisito, ya apuntado anteriormente, es la adquisición del conocimiento a través de la experiencia. Esto consiste en la capacidad de inferir reglas generales a partir de conjuntos de casos del problema a considerar, mediante algoritmos específicos. Este último punto se parece bastante a la inferencia estadística. Muchos sistemas inteligentes pueden hacerse sin la intervención de expertos en la materia a estudiar. Simplemente hay que utilizar un método de adquisición del conocimiento por la experiencia para generar las reglas de conocimiento a partir de casos base, y un algoritmo genérico capaz de utilizar este conocimiento para resolver problemas. Por ejemplo, en medicina general se han realizado conjuntos de reglas automáticamente a partir de casos (conjuntos de síntomas, diagnóstico, tratamiento a seguir y resultado final). Posteriormente pueden hacerse sistemas de diagnóstico y tratamiento con ese conjunto de reglas y un algoritmo genérico, sin apenas esfuerzo de programación (Winston, 1994).

## **ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

El primer trabajo reconocido como perteneciente al campo de la IA fue el realizado por Mc Culloch y Pitts en 1943. Propusieron un modelo de neuronas artificiales binarias basándose en la neurofisiología humana y demostraron que cualquier función computable

podía ser computada por una red neuronal. Sugirieron que estas redes eran capaces de aprender, hecho que no fue demostrado hasta 1949, año en el que Hebb formuló su regla del aprendizaje basada en la neurofisiología del hipocampo (Cuenca, 1984).

El término “Inteligencia Artificial” se acuñó en 1956, a raíz de la conferencia sobre informática teórica impartida por John McCarthy en el Dartmouth College. En ella se expusieron sistemas con capacidad para desarrollar juegos (por ejemplo, un programa para jugar a las damas) y demostrar teoremas lógicos (estos son programas a los que se les daba una fórmula lógica y se pedía que la demostrasen, generando los pasos de la demostración). Desde entonces hasta 1970 se crearon las técnicas básicas para representar el comportamiento inteligente tanto en el ámbito de los métodos de resolución de problemas como en el de los lenguajes a utilizar (Munárriz, 1994).

Por lo que respecta a los métodos de resolución de problemas (segundo paso en la construcción de un sistema de IA) se desarrollaron dos líneas de investigación básicas: los métodos de búsqueda heurística y los de deducción automática.

La búsqueda heurística plantea la resolución de un problema como el paso desde una situación inicial a una final que cumple las condiciones exigidas para que el problema esté resuelto. Para este paso han de sucederse una serie de operaciones de transformación cuya elección se realiza con criterios restrictivos o heurísticos. Un criterio heurístico es un criterio aproximado que no tiene por qué ser cierto. Se usa porque funciona bien en la práctica o porque el método exacto no está disponible o es muy complicado. Un ejemplo de criterio heurístico en práctica médica sería el renunciar a pruebas diagnósticas muy fiables pero costosas, confiando en otras más baratas y accesibles pero no tan sensibles o específicas.

Los métodos de deducción automática se basan en modelar el problema y los mecanismos de transformación de este mediante fórmulas de cálculo de predicados. Un problema puede ser solucionado si sus especificaciones son deducibles de las premisas del

problema. En medicina esto se traduciría en utilizar un protocolo diagnóstico al pie de la letra (Luckham, 1968).

En cuanto a los lenguajes, en este periodo se desarrolla definitivamente el LISP como lenguaje típico de la IA. Sus principales características son su independencia de la máquina y su flexibilidad (Winograd, 1979).

La década de los 70 se empleó en desarrollar proyectos con el fin de estudiar las posibilidades de aplicación industrial de estos sistemas. El entusiasmo inicial que había despertado la IA se enfría considerablemente al ver que las grandes expectativas creadas en la etapa anterior no se ven traducidas en frutos aplicables a la vida real. Entre los trabajos desarrollados en este periodo cabe destacar cuatro líneas (Nilsson, 1983):

- Planificadores inteligentes de robots: el objetivo es autoprogramar el robot en función de las especificaciones de las tareas a realizar. Se le dice al robot lo que tiene que hacer, pero no cómo hacerlo.
- Sistemas de comprensión del lenguaje natural: capaces de entender subconjuntos del lenguaje natural.
- Programación lógica: se trata de una nueva metodología de programación. El programador puede pasar del “cómo resolver un problema” (instrucciones) al “qué problema hay que resolver” (conocimiento para resolverlo).
- Sistemas Expertos: capaces de emular el trabajo de un experto humano en un dominio de aplicación determinado. Fueron introducidos por Feigenbaum en 1977 quien los definió como “un sistema informático que incorpora, en forma operativa, el conocimiento de una persona experimentada, de forma que es capaz tanto de responder como esta persona, como de explicar y justificar sus respuestas”. La estructura de estos sistemas permite, como en el caso de las personas, modificar su conocimiento, corrigiendo sus errores o ampliándolos. Hoy por hoy los sistemas



expertos representan uno de los campos más exitosos de la IA. Ejemplos de sistemas expertos son PROSPECTOR (geología) y MYCIN (para diagnóstico médico). El MYCIN, del que se ha hablado con anterioridad, es un sistema de deducción basado en reglas cuyo objetivo es el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas antes de que el médico disponga del resultado del cultivo. El sistema debe ser informado acerca de la clínica y exploración del paciente. La anamnesis comienza de forma general y las preguntas varían conforme se van generando pruebas. Cuando MYCIN tiene una idea concreta de la situación da a conocer las posibilidades diagnósticas más probables. Posteriormente hace una serie de preguntas acerca del paciente antes de recomendar el tratamiento (alergias medicamentosas, edad, peso...) (Cuenca, 1984).

A partir de 1980 los proyectos de IA empiezan a ser aceptados como una actividad informática profesional, desarrollándose en empresas especializadas que los aplican a la industria. Se pasa así, de la época de investigación a la de la aplicación práctica. Prueba de su utilidad es el capital que empresas privadas Estadounidenses dedican a su desarrollo: en 1990 se invirtieron alrededor de doscientos cincuenta millones de dólares. Un ejemplo de aplicación desarrollada por una empresa privada es el Sistema de recursos de información aeroportuaria, desarrollado por la Ascent Technology, Inc., y utilizado por la línea aérea Delta Airlines para ayudar a asignar las compuertas del aeropuerto a los vuelos que llegan. El sistema debe reaccionar ante los cambios en las llegadas y partidas, los eventos meteorológicos, etc. Se encarga igualmente de distribuir la información necesaria al personal responsable de los equipajes, aprovisionamiento, servicio al pasajero, programación de tripulación y mantenimiento de las aeronaves (Winston, 1994).

El debate sobre si se podrá construir algún día una máquina que piense como un ser humano está abierto y la historia de la humanidad está sembrada de logros que en tiempos previos parecían inalcanzables. En la actualidad la IA constituye una herramienta útil en innumerables campos y la Medicina no debe quedar al margen. Estos sistemas representan un cambio cualitativo en la forma de utilizar las computadoras y sus posibilidades son infinitas.

## **EL APRENDIZAJE DE LAS MÁQUINAS**

Este punto ha sido mencionado en el apartado Concepto como tercer paso para construir un sistema de IA.

El aprendizaje de las máquinas es el campo de la IA que estudia la adquisición automática del conocimiento. Su objetivo es conseguir sistemas inteligentes que aprenden de la experiencia. Para algunos autores más que un campo de la IA es un marco para la investigación y desarrollo de esta.

En la actualidad existen diversas líneas de trabajo: métodos de aprendizaje conexionista (redes neuronales), algoritmos genéticos, métodos empíricos, métodos de aprendizaje analítico, aprendizaje basado en casos individuales. Todas estas tendencias tienen como objetivo la mejora a través de la adquisición del conocimiento por la experiencia (Belew et al, 1988).

Nosotros nos centraremos en los métodos empíricos, ya que son los que hemos empleado en este trabajo para la elaboración de un programa que permite la detección de factores pronóstico en el cáncer de laringe. Son métodos inductivos, es decir, hacen predicciones sobre casos nuevos moviéndose más allá del entrenamiento. El conocimiento se obtiene mediante síntesis de la experiencia registrada en ficheros de casos. Este fichero puede ser elaborado por síntesis directa del conocimiento de un experto o por un proceso automático de estudio de una muestra de casos. A partir de esta base experimental se puede asignar una conclusión (llamada Clase) a cada una de las situaciones posibles (llamadas Atributos) o a un conjunto de ellas (Buchanan et al, 1978). Michalski y Chilausky utilizaron estas técnicas para formular un sistema de diagnóstico de enfermedades de la soja. La experiencia se obtuvo por el análisis automático de una muestra de casos y el éxito fue espectacular, ya que el conjunto de reglas que conducían a la Clase construido automáticamente alcanzó un rendimiento superior al conjunto construido con el mismo objetivo a partir de las recomendaciones de un experto (Michalski et al, 1980).

En la línea del método de Michalski se encuentra el método ID3, descrito por Quinlan (Quinlan, 1979). Es el que hemos empleado en nuestro trabajo.

### EL MÉTODO ID3

Se trata de un método sencillo y eficaz para identificar el conjunto mínimo de reglas que explican cómo extraer la conclusión de las características en un conjunto de casos dado.

Así en nuestro caso, por ejemplo, si la conclusión (también llamada Clase) es el Pronóstico del cáncer laríngeo, las diferentes conclusiones serían: clase-0 (muerto por el tumor a x meses), clase-1 (vivo a x meses), clase-2 (perdido a x meses). Las características (o Atributos) son los potenciales factores pronóstico (edad, tabaco, alcohol...) para cada caso. La raíz del árbol sería el Atributo que mayor influencia ha tenido en el pronóstico, y sus ramas las forman los diferentes valores de ese atributo. Así pues, el objetivo final es descubrir la función Clase = f(Atributos)

El interés reside en definir un criterio que permita un orden de consulta que produzca un árbol mínimo (conjunto mínimo de reglas del tipo Clase = f(Atributos)). Se selecciona como atributo a clasificar en cada vértice aquel con mayor contenido de información respecto del conjunto de experiencias a clasificar en el vértice. La medida a emplear para el contenido de información es la entropía.

$$\text{Entropía} = - \sum_{i=1}^n P_i \log P_i$$

$$P_i = \frac{\text{nº de elementos en el conjunto de experiencias en clase } i}{\text{nº total de elementos en el conjunto de experiencias}}$$

La entropía de la Clase con respecto a un Atributo puede definirse como la información o influencia que tiene el Atributo sobre la Clase. Calculamos la entropía de todos los atributos y elegimos el Atributo (factor pronóstico) que más tiene que ver con la clase (pronóstico). El incremento de información aportado por la clasificación según ese Atributo se evalúa por la disminución de entropía producida respecto de la inicial. Este es el criterio que se utiliza para seleccionar al siguiente atributo para clasificar. La operación se repite recursivamente hasta que no quedan más Atributos o queda determinado unívocamente el pronóstico.

Las reglas obtenidas por el método ID3 son en realidad conocimiento. Este bagaje puede ser la base de un sistema experto, lo que nos permite ahorrarnos el trabajo de elaborar un nuevo programa.

## **SISTEMAS EXPERTOS EN MEDICINA**

Los sistemas expertos médicos a grandes rasgos pueden clasificarse en tres grupos:

- **Sistemas diagnósticos:** su función es la recopilación y evaluación de la información sobre el paciente, con el fin de obtener una conclusión diagnóstica. Los primeros datos se obtienen tras la anamnesis y la exploración física. A partir de ahí un grupo de pruebas recopila información sobre las funciones eléctricas del organismo (ECG, EEG, EMG, etc.), otro lo forman los métodos de diagnóstico por la imagen (radiografías, TAC, RMN, etc.), las pruebas in vitro, etc. La metodología diagnóstica típica consiste en la comparación de los datos recopilados con unos datos referencia que se consideran “normales”. La condición de normalidad se define de forma más o menos arbitraria a partir de la experiencia previa (Spyropoulos B et al, 1995).

En estos sistemas la automatización de la adquisición del conocimiento se ve dificultada por tres situaciones. La primera es el uso de la intuición por parte de los

médicos, que con frecuencia altera el trazado de su razonamiento. La segunda es la diversidad de opiniones entre los diferentes especialistas. La tercera es el largo tiempo necesario para recolectar material u obtener verificaciones fiables de un diagnóstico (Klcki et al, 1990).

Los simuladores de pacientes, creados para la enseñanza médica, con las modificaciones adecuadas pueden aplicarse para la adquisición de conocimiento. Estos sistemas evalúan la calidad de la anamnesis y el diagnóstico emitido. Pueden modificarse para que coleccionen y clasifiquen las anamnesis y los diagnósticos hechos por los especialistas. Esto permite disponer de material suficiente para la elaboración de reglas en mucho menos tiempo del habitual. Además se elimina la intuición del médico (Stempczyńska et al, 1995).

- Sistemas terapéuticos con un módulo de información sobre fármacos. La recolección de material estadístico sobre la efectividad de los procedimientos terapéuticos requiere más tiempo y resulta más complicada que en el caso de los sistemas diagnósticos (Stempczyńska et al, 1993).

- Sistemas para recopilación de historias clínicas y estudio de las mismas. Se emplean en estudios médicos retrospectivos. Se basan en métodos estadísticos y entre sus funciones se encuentran la investigación correlacional, la verificación de hipótesis y la predicción (Stempczyńska et al, 1993). En este apartado se encuadraría el sistema elaborado por nosotros para la detección de factores pronóstico.

La incursión de la IA en la Medicina empezó hace aproximadamente 25 años. En 1976 la Universidad de Standford desarrolló el programa MYCIN, ya comentado (Shortliffe, 1976). Sus técnicas de representación del conocimiento han servido de guía para otros muchos sistemas. Se basa en la utilización de reglas de producción. La base del conocimiento consta de unas 500 reglas. Su área de conocimiento es la referente a enfermedades infecciosas.

El programa INTERNIST se elaboró en la Universidad de Pittsburgh en 1977 para diagnóstico en medicina interna. Abarca un campo del saber relativamente amplio: alrededor del 80% de la medicina interna, según sus autores (Myers et al, 1977). De este programa se criticó la poca profundidad de sus conocimientos médicos. Para resolver este problema se elaboró una nueva versión denominada CADUCEUS, que incluye posibilidades de razonamiento basadas en conocimientos anatómicos y fisiológicos (Myers et al, 1982).

A partir de entonces se va sucediendo la aparición de programas en diferentes especialidades médicas. En 1978 en la Universidad de Rutgers se elaboró el CASNET, para diagnóstico y tratamiento en oftalmología (Weiss et al, 1978). Ese mismo año aparece el PUFF, para patología pulmonar (Kunz et al, 1978). En 1979 se elabora el VM, para cuidados intensivos (Fagan et al, 1979). En 1980 se diseña el CLOT, para patología hematológica (Bennet et al, 1980) y en 1981 el ONCOCIN, para protocolos diagnóstico-terapéuticos en patología oncológica.



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**





El cáncer de laringe es una enfermedad loco-regional para cuyo tratamiento existen diversas opciones. Hay numerosas intervenciones descritas para abordar el tumor primario y diferentes opiniones sobre la forma de tratar las adenopatías cervicales. A la hora de planificar la estrategia terapéutica es imprescindible conocer los parámetros que van a influir en la evolución de la enfermedad.

Se han publicado infinidad de trabajos cuyo objetivo es averiguar qué factores están relacionados con el pronóstico del cáncer laríngeo y los resultados no son siempre uniformes. Aunque existe alguna variable que aparece en casi todos los estudios, otras lo hacen sólo en determinados trabajos. Esto puede tener dos explicaciones. La primera es que los factores que tienen influencia en el pronóstico del cáncer laríngeo varían en cada medio. Esto parece lógico, si tenemos en cuenta la existencia de multitud de escuelas quirúrgicas y radioterapéuticas y la posible influencia de la carga genética ligada a las diferentes razas. Este hecho nos obliga a preguntarnos cuáles son los factores que mayor influencia tienen en nuestro medio sobre el pronóstico de esta enfermedad con el fin de saber si existe posibilidad de actuación sobre alguno de ellos.

El segundo motivo que puede explicar las discrepancias en los resultados de los diversos estudios es el método empleado para evaluar qué variables tienen valor pronóstico. Cada autor utiliza una opción estadística diferente y esto puede alterar ligeramente los resultados. La Inteligencia Artificial puede sernos útil como referencia para compararla con la Estadística, con la que los médicos estamos mucho más familiarizados.

Pretendemos hacer un estudio retrospectivo de una serie de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e intervenidos en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Valencia. Se revisan parámetros clínicos, anatómopatológicos, terapéuticos y evolutivos con el fin de averiguar si tienen o no relación con el pronóstico de esta enfermedad.

Una vez conocidos los factores pronóstico se compararán los resultados obtenidos por los dos métodos empleados en este trabajo: el puramente estadístico y el diseñado según técnicas de Inteligencia Artificial. Expondremos las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.

Posteriormente se estudiarán por separado cada uno de los factores pronóstico, analizándose las posibles medidas de actuación sobre ellos con el fin de mejorar la supervivencia.

Una de las variables que aparece casi constantemente en los diferentes trabajos, a pesar de las razones aludidas anteriormente, es la existencia de adenopatías metastásicas. Esto da idea de su importancia y nos ha motivado a centrar la atención en ella. Se estudiará la eficacia de la palpación y la TAC en el diagnóstico de la invasión metastásica de las adenopatías cervicales. Conocidos los factores que influyen en la invasión ganglionar y la eficacia de los métodos diagnósticos, pretendemos diseñar un algoritmo terapéutico de las adenopatías cervicales en el cáncer laríngeo.

En resumen, los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

- Obtención de los factores pronóstico en nuestra serie mediante métodos estadísticos y de IA.
- Análisis comparativo de los métodos utilizados
- Estudio de la eficacia de la palpación y la TAC en el diagnóstico de la invasión metastásica de las adenopatías cervicales
- Diseño de un algoritmo terapéutico de las adenopatías cervicales en el cáncer laríngeo.

## **MATERIAL Y MÉTODO**



## **METODOLOGÍA DE OBTENCIÓN Y PARAMETRIZACIÓN DE LOS DATOS**

Se ha realizado un estudio retrospectivo de una serie de pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Valencia (HGUV). Se han revisado las historias clínicas, recopilándose una serie de variables epidemiológicas, clínicas, histológicas y evolutivas. Antes de ser almacenadas en una base de datos se actualizó y completó la información por contacto telefónico con los pacientes o sus familiares. Caso de no disponer de toda la información deseada el paciente no fue incluido en el estudio.

Se dispuso toda la información de un total de 122 pacientes. Los datos se recogieron codificados como se expone en la siguiente página:

-Nº del paciente

-Nombre del paciente

-Nº historia clínica

-Edad

-Fumador: 0- No fumador 1- Medio paquete 2- Un paquete  
3- Dos paquetes 4- Tres o más paquetes 5- Fumador de puros

-Años transcurridos desde que dejó de fumar

-Bebedor: 0- No bebedor 1- Bebedor moderado 2- Bebedor patológico

-Años transcurridos desde que dejó de beber

-Antecedentes neoplásicos: 0- No neoplasias previas 1- Tumor de vías resp bajas  
2- Tumor de vías digestivas  
3- Tumor de resto cabeza/cuello 4- Otras

-Primer síntoma: 1- Disfonía 2- Disfagia y/o sensación de cuerpo extraño (SCE)  
3- Disnea 4- Otagia 5- Tumoración cervical  
6- Síndrome de Bazex

-Clínica en el momento del diagnóstico:

1- Disfonía	2- Disfagia y/o SCE
3- Tumorac cervical	4- Disfonia y disfagia
5- Tumorac cervical, disfonía y disfagia	6- Disfagia y otagia
7- Disfonía y disnea	8- Disfagia y disnea
9- Disfonía, disfagia, disnea y otagia	10- Disnea, otagia y disfonía
11- Tumor cervical, disfagia y otagia	12- Disfonía, disfagia y hemoptisis
13- Disfonía y disnea	14- Disfonía y otagia
15- Disfonía y hemoptisis	16- Disfonía, disfagia y disnea
17- Disfagia, disfonía y otagia	18- Bazex, disfagia, disfonía

-Tiempo desde el primer síntoma hasta la intervención:

0- Menos de un mes 1- De uno a dos meses 2- De dos a tres meses  
3- De tres a cuatro meses 4- Más de cuatro meses

-Estadio N clínico (palpación de adenopatías):

0-N0; 1-N1; 2-N2a; 3-N2b; 4-N2c; 5-N3

-Aspecto macroscópico del tumor: 1- Exofítico 2- Ulcerado

-Localización inicial del tumor: 1- Supraglotis 2- Glotis 3- Subglotis

-Biopsia: 1- Con local 2- Microcirugía 3- Laringofisura y extemporánea

-Traqueotomía previa a la intervención: 0- No 1- Si

-Días desde la traqueotomía hasta la cirugía

**-Estudio de las adenopatías cervicales por medio de TAC:**

0-N0; 1-N1; 2-N2a; 3-N2b; 4-N2c; 5-N3; 6-No disponible.

( El método empleado para este estudio será expuesto más adelante).

**-Fecha de la intervención**

**-Tipo de intervención sobre el tumor:**

0- No se opera 1- Cordectomía

2- Laringectomía horizontal supraglótica 3- Laringectomía total

4- Laringectomía total ampliada a base de lengua

**-Tipo de intervención sobre los ganglios:**

0- No se operan 1- Vaciamiento funcional ipsilateral

2- Vaciamiento funcional bilateral 3- Vaciamiento radical ipsilateral

4- Vaciamiento radical ipsilateral y funcional contralateral

**-A-P del tumor:**

1- Ca. epidermoide malpighiano 2- Ca. verrucoso

3- Ca. neuroendocrino 4- Ca. epidermoide con estroma fusocelular

**-Grado de diferenciación:**

1- Bien diferenciado 2- Moderadamente diferenciado 3- Poco diferenciado

**-Estadio tumoral:** 1- T1 2- T2 3- T3 4- T4

**-A-P adenopatías:** 0- N0; 1- N1; 2- N2a; 3- N2b; 4- N2c; 5- N3;

6- No disponible por no haberse practicado vaciamientos

**-Complicaciones postoperatorias:** 0- Ninguna 1- Fístula 2- Infección

3- Hemorrágica 5- Enfisema

6- Absceso y fistula 7- Seroma

**-Tiempo desde la intervención hasta la radioterapia:**

0- Menos de un mes 1- Uno-dos meses 2- Dos-tres meses 3- Tres-cuatro

4- Más de cuatro meses 5- No se aplica

**-Resultado funcional en las LHS:**

0- No aplicable 1- Decanulado sin reintervención

2- Decanulado tras reintervención 3- No decanulado

**-Recidiva:** 0- No 1- Local 2- Ganglionar 3- A distancia

**-Metástasis a distancia:** 0- No 1- Pulmón 2- Hueso 3- Pulmón e hígado

**-Cirugía de salvamento:** 0- No recidiva 1- Recidiva operada 2- Recidiva sin operar

**-Pronóstico:** 0- Muerto por el tumor 1- Muerto por segundo tumor

2- Muerto por otras causas 3- Vivo 4- Segundo primario curado

**-Pronóstico-tiempo:** - Si está muerto, tiempo desde la intervención hasta la muerte.

- Si está vivo, meses de vida (La cifra máxima que aparecerá en la

tabla será 60, aunque los meses vividos la superen)



Para calificar a un bebedor de patológico se siguieron los criterios propuestos por la Asociación Psiquiátrica Americana en su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM). El abuso de alcohol se diagnostica cuando existe un patrón patológico de uso del alcohol (PPUA) y un deterioro de la actividad social o laboral (DASL) (American Psychiatric Association, 1983). El PPUA se define por la existencia de alguno de estos criterios:

- Necesidad diaria de ingerir bebidas alcohólicas.
- Incapacidad de control de ingestas.
- Repetidos esfuerzos para reducir o eliminar el uso del alcohol, sin éxito.
- Intoxicaciones agudas repetidas.
- Conciencia de perjuicio.

El DASL se refiere a los efectos negativos de las ingestas alcohólicas sobre la actividad familiar, el rendimiento laboral u otras actividades sociales, así como altercados o conducción de automóviles en estado de intoxicación.

El estadiaje TNM se realizó según la clasificación propuesta por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) en 1987. El estadio T depende de la localización:

#### *Tumores supraglóticos*

T1: limitado a una zona de la supraglotis (epiglotis, bandas ventriculares), con cuerdas móviles.

T2: invade más de una zona, pero respeta la movilidad de las cuerdas.

T3: tumor intralaringeo que paraliza al menos una cuerda.

T4: invasión del cartílago tiroideo y/o extensión a tejidos extralaringeos.

### *Tumores glóticos*

- T1: tumor limitado a una o ambas cuerdas vocales, con movilidad normal.
- T2: extensión hacia supraglotis o subglotis y/o disminución de la movilidad.
- T3: tumor intralaringeo que fija una o las 2 cuerdas vocales.
- T4: invasión del cartílago tiroideos y/o extensión a tejidos extralaringeos.

### *Tumores subglóticos*

- T1: tumor limitado a subglotis.
- T2: extensión a glotis, con o sin disminución de la movilidad.
- T3: tumor intralaringeo que fija una o las 2 cuerdas.
- T4: tumor que invade los tejidos extralaringeos a través de los cartílagos tiroideos o cricoides.

### Estadio N

La clasificación de la UICC fue modificada en 1988, quedando como sigue:

- N0: sin signos de invasión ganglionar.
- N1: metástasis en un solo ganglio homolateral menor o igual a 3 cm en su mayor diámetro.
- N2a: metástasis única en un solo ganglio homolateral entre 3 y 6 cm.
- N2b: metástasis homolaterales múltiples menores de 6 cm.
- N2c: metástasis contralaterales o bilaterales menores de 6 cm.
- N3: metástasis en un ganglio mayor de 6 cm en su diámetro mayor.

### Estadio M

- M0: ausencia de metástasis a distancia.
- M1: presencia de metástasis a distancia

Mx: datos insuficientes para evaluar la existencia o ausencia de metástasis a distancia.

En los estadios avanzados se ha supuesto la localización inicial en base al mayor volumen tumoral en uno de los tres compartimentos anatómicos. Si persistía la duda ha sido el primer síntoma principal el que ha decidido la localización.

En el apartado destinado al tipo de intervención sobre los ganglios cervicales el término vaciamiento radical incluye, no sólo el clásico, con resección de esternocleidomastoideo, vena yugular y nervio espinal, sino también modificaciones de este, conservando alguna de estas estructuras. Si hubiéramos especificado cada tipo de cirugía ganglionar existirían muchas opciones quirúrgicas con pocos casos cada una, lo cual hubiera difuminado la importancia pronóstica de cada una de ellas.

La dosis de telecobaltoterapia aplicada sobre el lecho laríngeo y las cadenas cervicales osciló entre 50 y 60 Gy, dependiendo de los estadios T y N, así como del retraso en la aplicación. El tratamiento duró alrededor de 40 días.

Sólo una de las recidivas pulmonares fue intervenida, disponiéndose de estudio anatómo-patológico que confirmó que se trataba de una metástasis. En el resto no se puede descartar que se tratara de segundos tumores primarios. En cualquier caso ni siquiera el exámen anatómo-patológico es siempre diagnóstico (Suster, 1994).

## **MÉTODO PARA LA OBTENCION DE FACTORES PRONÓSTICO**

Hemos estudiado la relación de alguna de estas variables con el pronóstico de la enfermedad. Para esto hemos utilizado dos métodos: uno estadístico y otro basado en técnicas de IA. El método estadístico consta de dos apartados: las Tablas de Mortalidad (análisis univariable) y la Regresión de Cox (uni y multivariable) del programa SPSS.

Mediante las Tablas de Mortalidad hemos estudiado el impacto que tienen en el pronóstico todas las variables recopiladas excepto: años que dejaron de fumar/beber (por tratarse de un número de pacientes excesivamente reducido), clínica en el momento del diagnóstico (porque hemos utilizado la variable primer síntoma), palpación y TAC de las adenopatías (hemos utilizado A-P adenopatías; este apartado se estudiará por separado), días transcurridos desde la traqueotomía hasta la cirugía (escaso nº de pacientes), cirugía del tumor y de las adenopatías (dependen de los estadios T y N clínicos) y resultado funcional postcirugía (sólo disponible en sometidos a LHS).

Para la Regresión de Cox nos hemos centrado en los tumores supraglóticos, ya que el método era incapaz de diseñar una función de supervivencia si se introducían todos los casos. Este hecho se comentará en la discusión. Hemos descartado las variables recidiva, metástasis a distancia y cirugía de salvamento, ya que implican un mal pronóstico a priori, y al tratarse de un análisis multivariante el modelo de probabilidad de muerte se organizaría en torno a ellas. El método de Regresión de Cox utilizado posee las siguientes características: Adelante:Wald; Contraste simple; Probabilidad para pasos: Entrada = 0,05; Salida = 0,10; Iteraciones máximas = 20.

El método de Inteligencia Artificial utilizado ha sido el ID3 (véase Introducción), diseñado para aprendizaje automático en Sistemas Expertos y que hemos implementado en lenguaje Prolog, concretamente el Arity Prolog 6.

A continuación realizaremos un análisis comparativo de los métodos utilizados, donde se valorará especialmente la robustez del método, la capacidad para extraer conclusiones significativas y la validez de los resultados obtenidos.

## **ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE TAC Y PALPACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE ADENOPATÍAS METASTÁSICAS**

La frecuencia de infiltración metastásica ganglionar ha sido estudiada independientemente. El hecho de centrarnos en este punto se debe a que en opinión de numerosos autores la invasión ganglionar cervical tiene mayor repercusión en el pronóstico del cáncer de laringe que las características del propio tumor primario (Batsakis, 1979). Hemos pretendido averiguar la eficacia de la palpación y de la TAC en el diagnóstico de afectación metastásica ganglionar.

En primer lugar se han creado tablas de contingencia para relacionar el estadio N postquirúrgico con la localización tumoral y el estadio T. Esto se ha hecho con el programa SPSS para Windows.

Para estudiar la eficacia de la palpación en la detección de adenopatías creamos una tabla de contingencia que nos relaciona el estadio N postquirúrgico con el estadio N clínico.

De los 122 pacientes intervenidos 35 fueron estudiados por medio de TAC. De estos, 2 no habían sido sometidos a vaciamientos cervicales por lo que no disponíamos del estudio anatómico-patológico ganglionar. Los otros 33 pacientes fueron seleccionados para valorar la eficacia de la TAC en el diagnóstico de la invasión metastásica ganglionar cervical. Las imágenes fueron obtenidas en un scanner CT-Pace Plus (General Electric Milwaukee-Wisconsin USA). Los estudios fueron programados a partir de un Scout-View lateral, sobre el que se marcan los planos a obtener desde el reborde superior de cavum (línea antropológica basal) hasta la unión esternoclavicular. La separación entre planos es de 5 mm y de 3 en los casos patológicos. El CAL-FOV es de 25 cm. La técnica radiológica es: 120 kvolt, 130 mamp, 2 seg. Algoritmo de reconstrucción Detail. FOV entre 14 y 18 cm. Los estudios se realizaron sin y con contraste yodado. Para la serie con contraste se utilizó la técnica de angioscan o scan dinámico (misma técnica radiográfica). Se completó el

estudio con planos de fonación sobre la laringe. Se valoraron con especial atención todas las cadenas ganglionares cervicales. Los criterios radiológicos utilizados para considerar a una adenopatía como metastásica fueron: tamaño superior a 15 mm y/o anillo de refuerzo periférico y/o necrosis central y/o signos de invasión extranodal (bordes espiculados e irregulares, engrosamiento de la fascia adyacente al ganglio o invasión de estructuras vecinas).

Disponíamos del estadio N clínico de todos los pacientes (palpación cervical). Se comparó el resultado de la A-P con el obtenido por medio de la palpación y la TAC, con el fin de averiguar la sensibilidad y la especificidad de ambos métodos diagnósticos por medio de las fórmulas habituales:

$$\text{Sensibilidad} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

$$\text{Especificidad} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$$

Se admitió como verdadero positivo el hemicuello en el que fue correctamente determinada la existencia de invasión metastásica ganglionar aunque se infra o sobrestimara el número de ganglios invadidos.

Posteriormente se han revisado las características de las recidivas ganglionares en nuestra serie: localización tumoral, estadio T, cirugía ganglionar practicada, A-P de los vaciamientos y demora en la aplicación de RT.

Por último hemos empleado el método ID3 para estudiar este mismo tema.

Los resultados obtenidos en el análisis comparativo de la eficacia de la TAC y la palpación para el diagnóstico de las adenopatías cervicales metastásicas son utilizados como base para la elaboración de un protocolo diagnóstico-terapéutico de las adenopatías en el cáncer de laringe.



## **RESULTADOS**



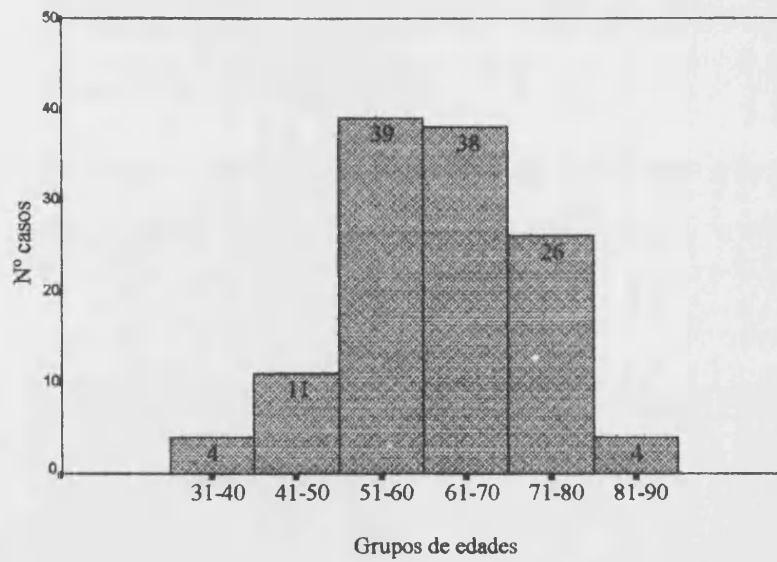


## HISTOGRAMAS

### Edad

La edad media fue de 62,5 con una desviación estándar de 10,76. El rango osciló entre 36 y 89 años, y la moda fue 59 (8 casos). La mediana fue 61.

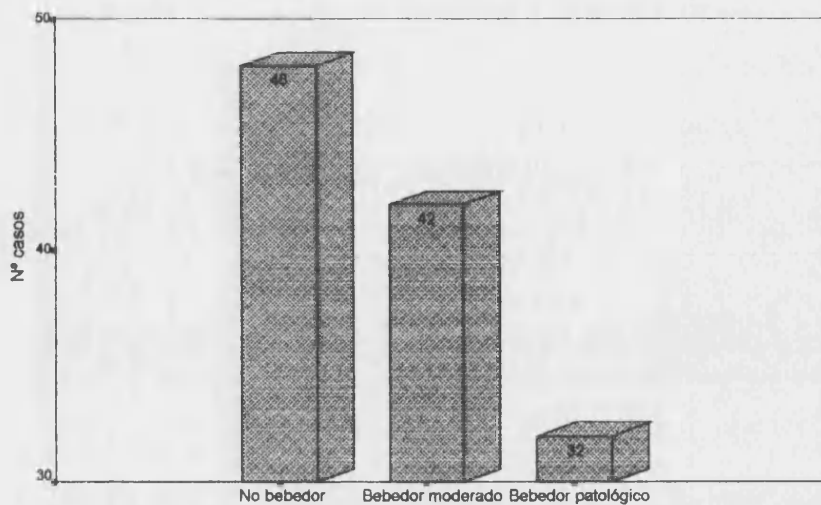
En la siguiente gráfica se muestra la distribución por grupos de edades:



**Tabaco****Número de años sin fumar (los pacientes que lo dejaron)**

Sólo 6 pacientes llevaban más de un año sin fumar:

- nº 59: 6 años
- nº 60: 17 años
- nº 63: 30 años
- nº 69: 13 años
- nº 83: 10 años
- nº 98: 14 años

**Alcohol****Número de años sin beber (los pacientes que lo dejaron)**

Sólo tres pacientes habían dejado de beber:

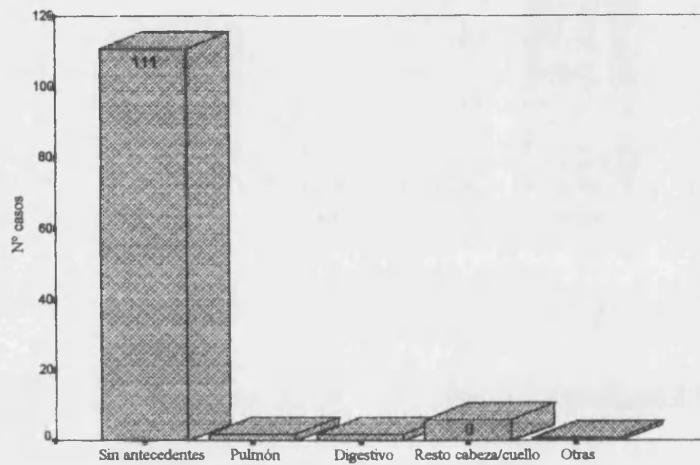
- nº 92: 3 años
- nº 99: 1 año
- nº 108: 7 años

**Antecedentes neoplásicos**

11 pacientes habían padecido otras neoplasias en el momento del diagnóstico:

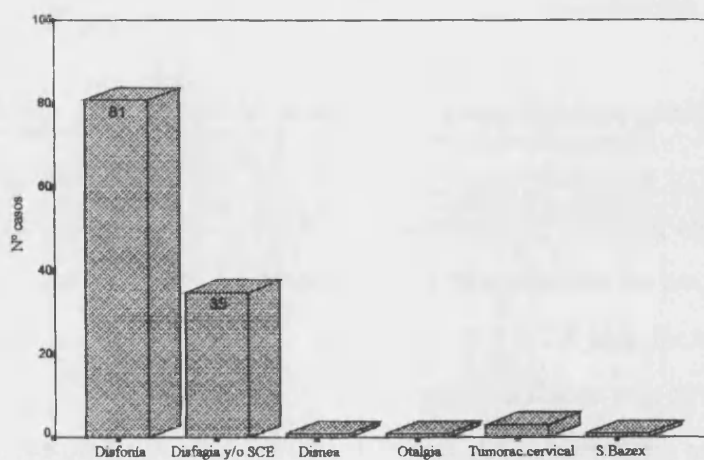
- El nº 4 había padecido un adenocarcinoma pulmonar.
- El nº 25 tuvo un carcinoma in situ de cuerda vocal izquierda un año antes, que fue tratado con RT.
- El nº 70 tuvo una neoplasia gástrica.
- El nº 76 fue diagnosticado de carcinoma basocelular labial un año antes.
- El nº 80 padeció un adenocarcinoma en sigma.

- El nº 95 tenía antecedentes de varios epitelomas faciales.
- El nº 100 presentó un epiteloma labial un año antes.
- El nº 114 tuvo un epiteloma basocelular en la región temporal 4 años antes.
- El nº 116 fue intervenido de neoplasia maligna testicular 30 años antes.
- El nº 118 sufrió un adenocarcinoma pulmonar 6 años antes.
- El nº 122 tenía como antecedente un epiteloma espinocelular de labio.

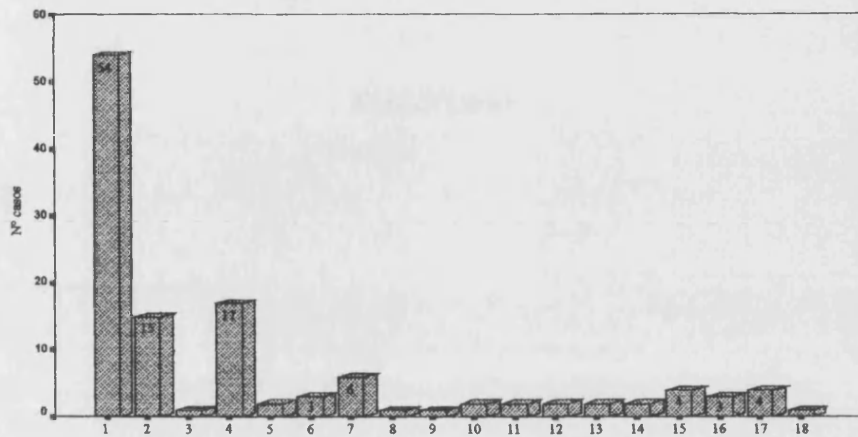


### Primer síntoma

La disfonía fue el primer síntoma en 81 pacientes. En 35 lo fue la disfagia y/o sensación de cuerpo extraño. Tres pacientes debutaron con una tumoración cervical. Uno lo hizo con disnea, otro con otalgia y otro con una hiperqueratosis palmoplantar.

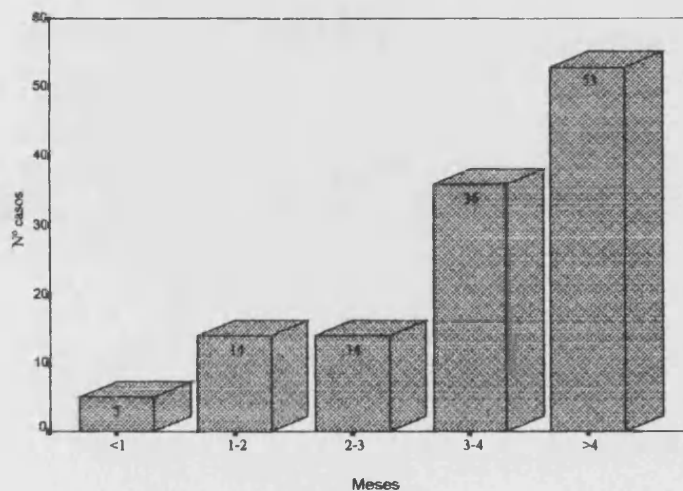


**Clinica en el momento del diagnóstico**



- 1- Disfonía    2- Disfagia y/o SCE    3- Tumorac cervical    4- Disfonia y disfagia  
 5- Tumorac cervical, disfonía y disfagia    6- Disfagia y otalgia  
 7- Disfonía y disnea    8- Disfagia y disnea    9- Disfonía, disfagia, disnea y otalgia  
 10- Disnea, otalgia y disfonía    11- Tumor cervical, disfagia y otalgia  
 12- Disfonía, disfagia y hemoptisis    13- Disfonía y disnea    14- Disfonía y otalgia  
 15- Disfonía y hemoptisis    16- Disfonía, disfagia y disnea  
 17- Disfagia, disfonía y otalgia    18- Bazex, disfagia, disfonía

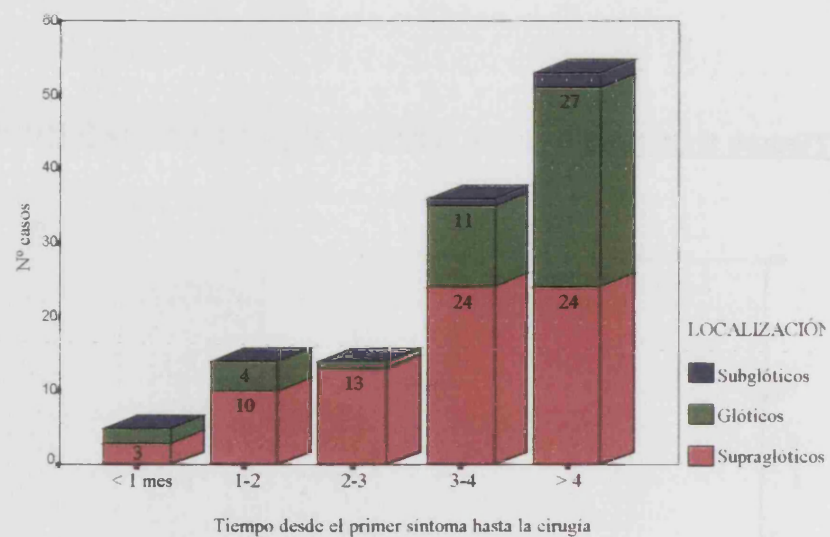
**Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta la intervención**



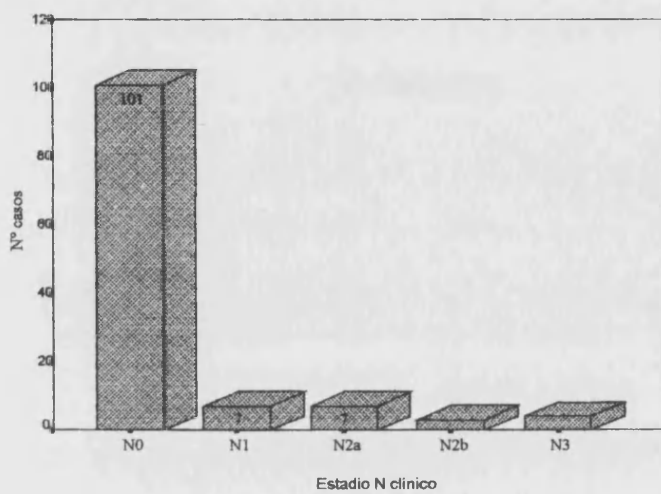
En la siguiente tabla puede verse la variación de este dato según la localización del tumor primario:

	Supraglotis	Glottis	Subglottis	Total
< 1 mes	3	2		5
1-2 meses	10	4		14
2-3 meses	13	1		14
3-4 meses	24	11	1	36
> 4 meses	24	27	2	53
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>45</b>	<b>3</b>	<b>122</b>

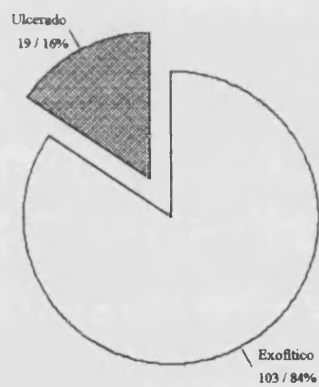
Gráficamente:



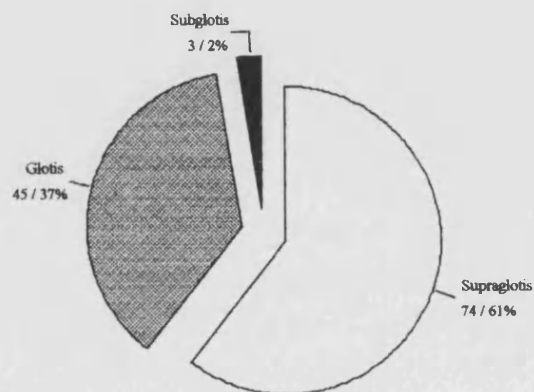
**Palpación de las adenopatías**



**Aspecto macroscópico del tumor**



**Localización inicial del tumor**

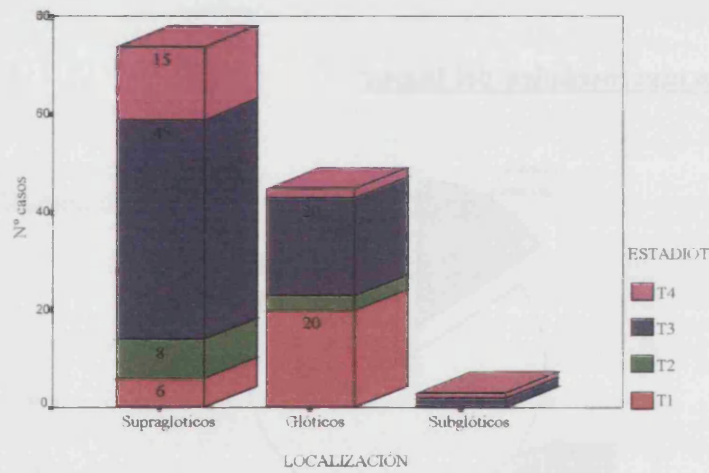




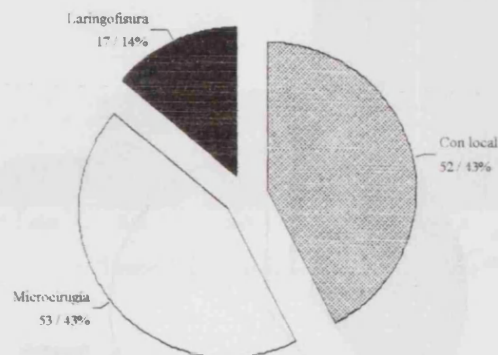
La distribución en estadios T según la localización se puede ver en la siguiente tabla:

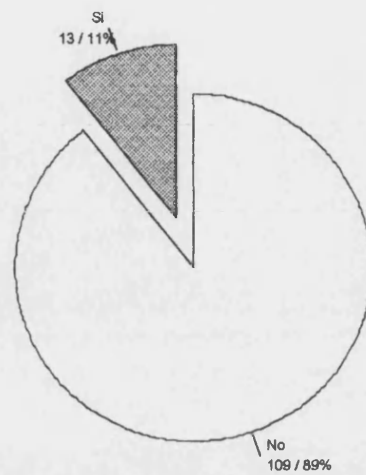
	Supraglotis	Glottis	Subglottis	Total
T1	6	20		26
T2	8	3		11
T3	45	20	2	67
T4	15	2	1	18
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>45</b>	<b>3</b>	<b>122</b>

Gráficamente:



### Forma de toma de biopsia

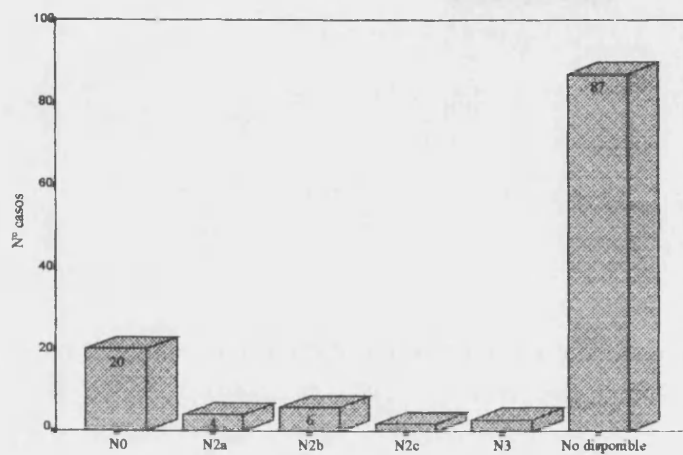


**Traqueotomía previa a cirugía**

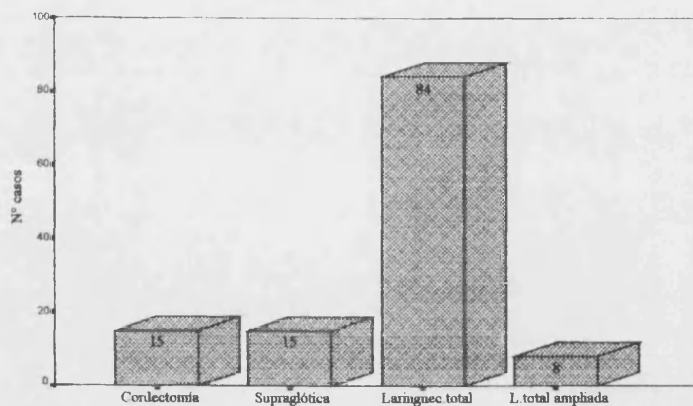
En la siguiente tabla se muestra la localización del tumor, el estadio, el número de días que pasaron hasta el tratamiento quirúrgico definitivo y el tipo de recidiva que tuvo cada paciente.

Paciente	Localización	Estadio	Días hasta la cirugía	Recidiva
11	Supraglotis	T3	11	Ganglionar
15	Supraglotis	T3	6	Ganglionar
35	Glotis	T3	39	No recidiva
47	Glotis	T4	37	No recidiva
57	Supraglotis	T3	23	No recidiva
71	Supraglotis	T3	15	Local
72	Supraglotis	T4	22	Ganglionar
79	Supraglotis	T4	7	A distancia
85	Glotis	T3	20	No recidiva
88	Glotis	T3	5	No recidiva
91	Supraglotis	T4	23	No recidiva
102	Glotis	T3	4	No recidiva
106	Supraglotis	T3	11	No recidiva

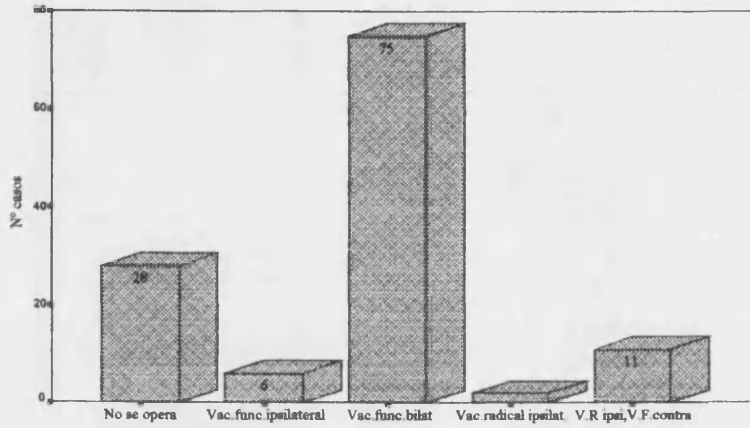
### Estadio N según resultado de la TAC cercical



### Tipo de intervención sobre el tumor

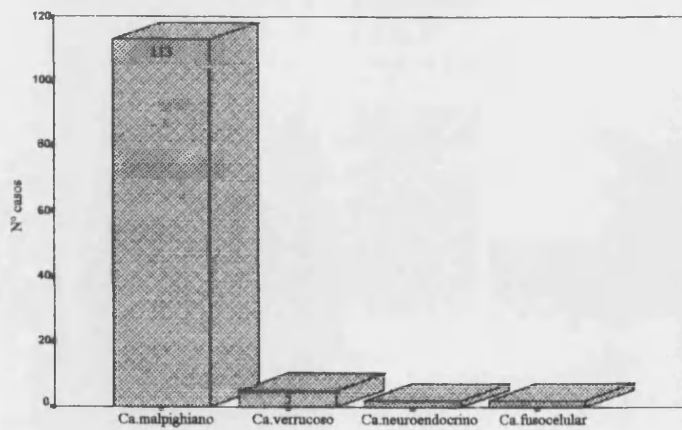


**Tipo de intervención sobre los ganglios cervicales**

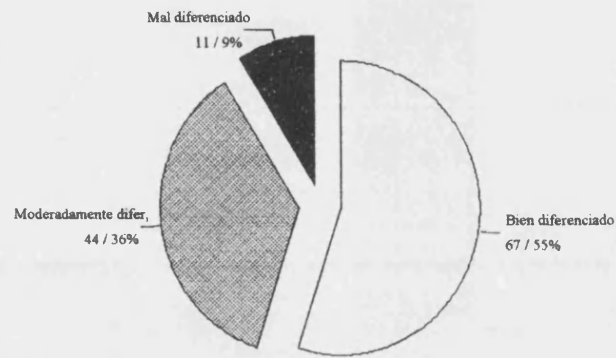


**Anatomía patológica del tumor**

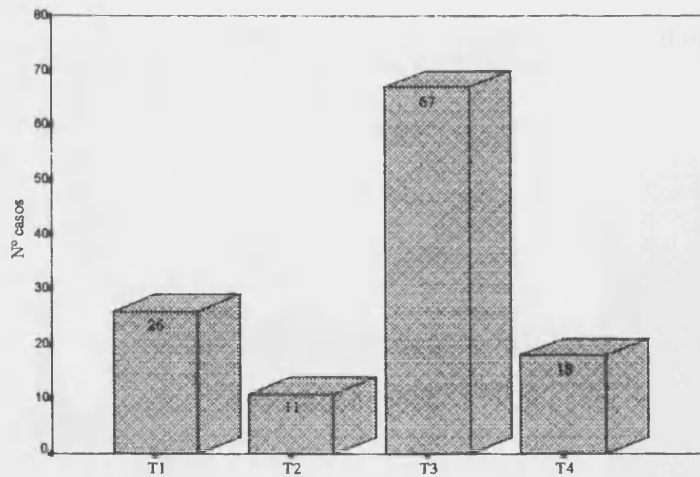
De los 122 casos, 113 fueron carcinomas epidermoides malpighianos, 5 verrucosos, 2 epidermoides fusocelulares y 2 neuroendocrinos.



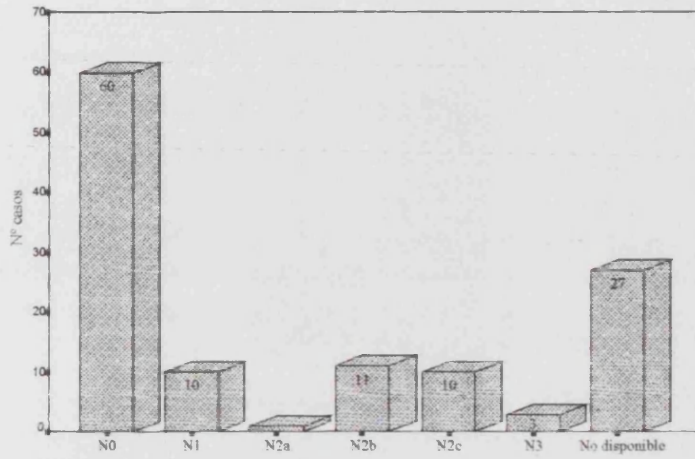
### Grado de diferenciación tumoral



### Estadio tumoral postcirugía

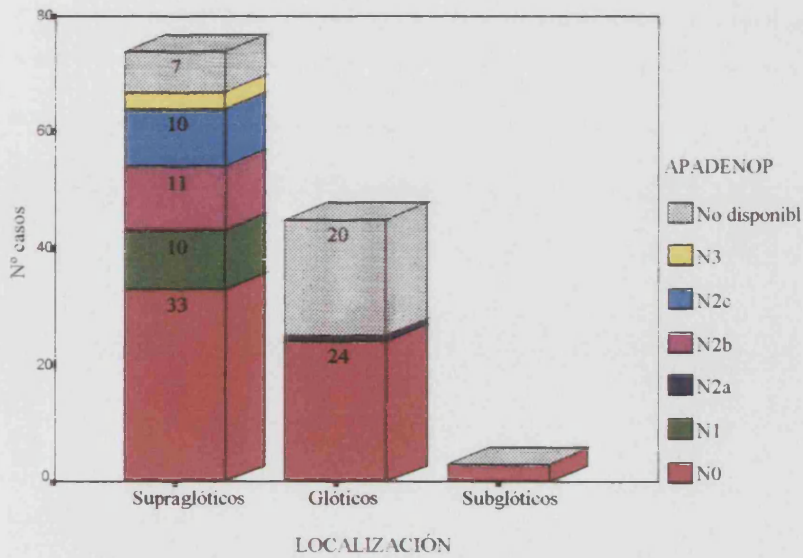


**Anatomía patológica de las adenopatías**

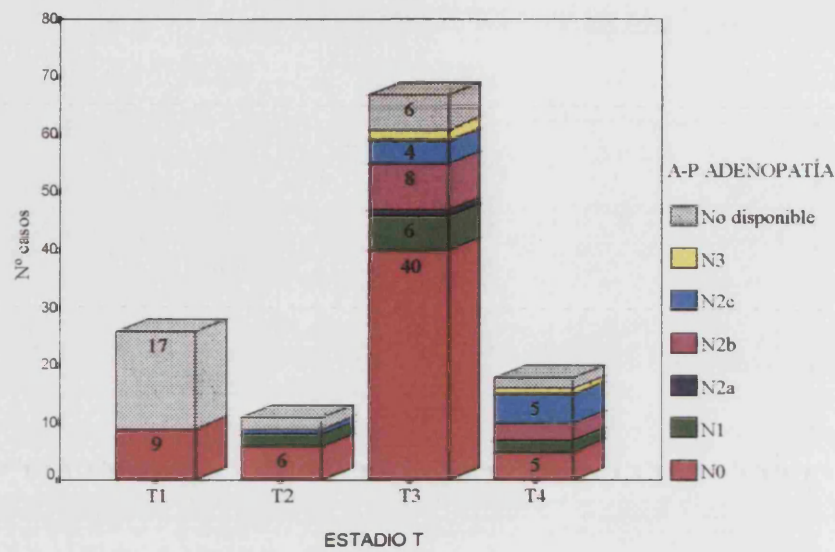


En los siguientes gráficos se aprecia la A-P de las adenopatías en función de la localización tumoral y el estadio T.

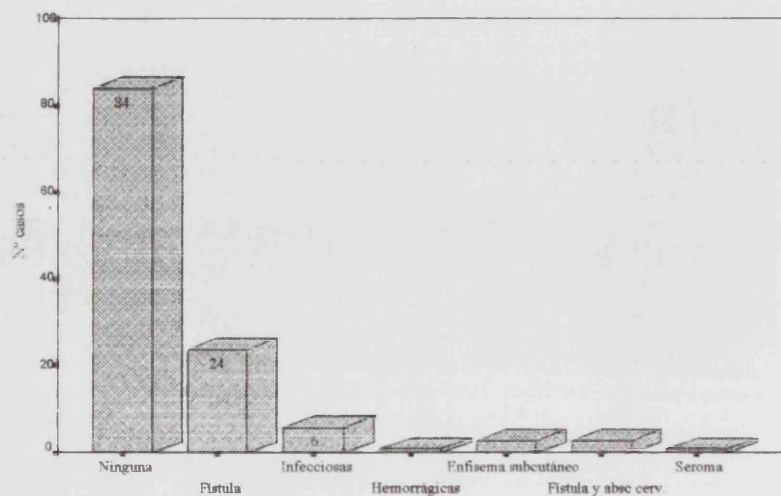
*Localización tumoral:*



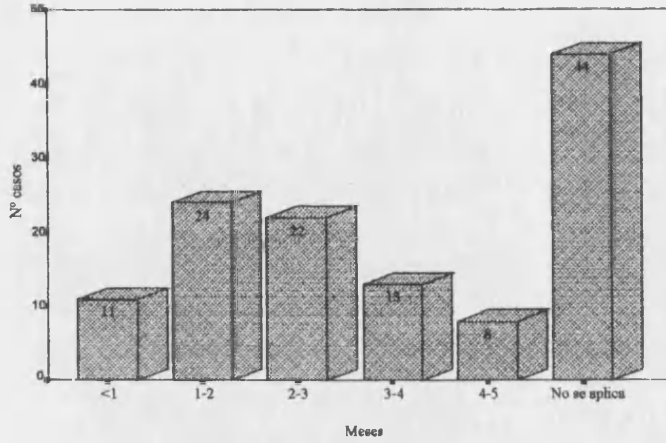


*Estadio T:***Complicaciones postoperatorias**

La complicación más frecuente fue la fístula, que apareció en 24 pacientes. Seis tuvieron complicaciones infecciosas. Un paciente tuvo una complicación hemorrágica consistente en la rotura de una de las yugulares internas. Tres de las cordectomías se complicaron con enfisema subcutáneo. Tres pacientes sufrieron simultáneamente fístula y absceso cervicales. En uno de los enfermos se desarrolló un seroma.



**Tiempo desde la intervención hasta la radioterapia**



**Resultado funcional en las laringectomías supraglóticas**

De las 15 laringectomías horizontales supraglóticas, 10 se decanularon sin reintervención, 2 requirieron un acto quirúrgico para ser decanulados y 3 no fueron decanulados.

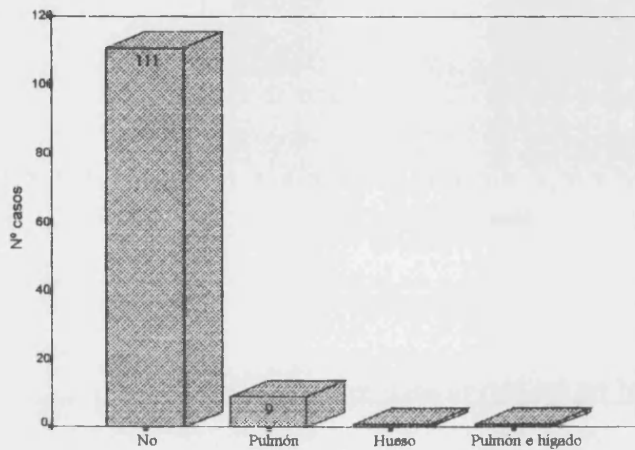
**Recidivas**





### **Metástasis a distancia**

La mayor parte acontecieron en pulmón. Un paciente tuvo una metástasis en calota, y a otro se le descubrieron metástasis simultáneamente en hígado y pulmón.



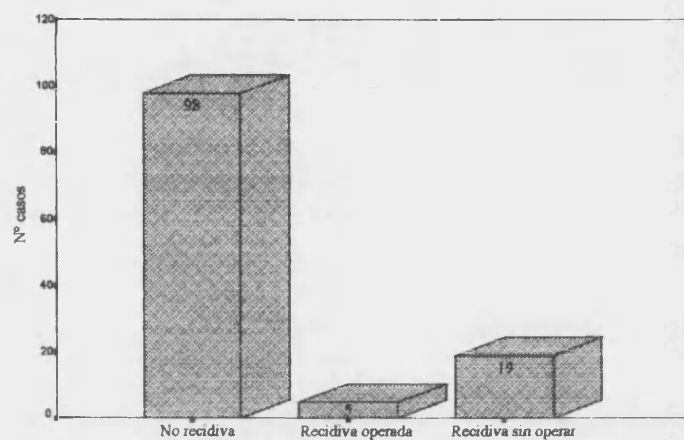
### **Cirugía de salvamento**

Sólo cinco de las 24 recidivas fueron reintervenidas:

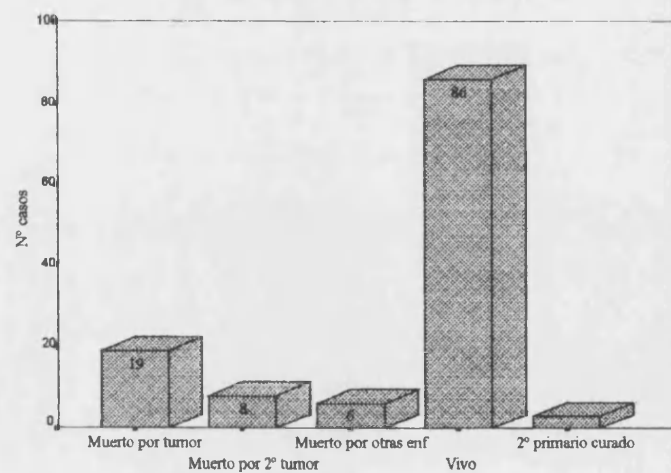
- Tres fueron recidivas ganglionares, de las cuales se logró la curación en una de ellas; otra murió por otras causas a los 19 meses de la 1ª intervención y la tercera murió a consecuencia del tumor a los 19 meses de la 1ª intervención a pesar de la cirugía de salvamento.

- Una fue una recidiva local, que se curó tras la reintervención, viviendo más de 5 años.

- La quinta fue una metástasis pulmonar, que fue reintervenida a los 17 meses de la 1ª intervención, siguiendo vivo el paciente pasados 26 meses de esta.



### Evolución





## ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICO

### MÉTODO ESTADÍSTICO

#### Tablas de Mortalidad

Se trata de un análisis univariable.

Los resultados se hallaron para 2 y 5 años, para las siguientes variables: edad, tabaco, alcohol, antecedentes neoplásicos, primer síntoma, tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta la cirugía, aspecto macroscópico del tumor, localización inicial del tumor, forma de toma de biopsia, traqueotomía previa a la cirugía, A-P del tumor, grado de diferenciación, estadio T, A-P de las adenopatías, complicaciones, tiempo desde la intervención hasta la aplicación de RT, tipo de recidiva, metástasis a distancia, cirugía de salvamento.

Algunos pacientes no pueden ser contabilizados para hallar la supervivencia por diferentes motivos:

- porque mueren por otras causas
- porque el seguimiento no llega a 2 o 5 años, según el objetivo.

A estos pacientes los calificamos de *Retirados*.

**Edad**

Como la Edad es variable numérica, hay que categorizarla. Esto ya se hizo en el apartado Histogramas calculando una nueva variable que agrupa la edad en grupos de 10 años.

Pronóstico a 2 años

Edad	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv. estándar
31-40	4	3	1	0	100	0
41-50	11	5	3	3	69,39	14,92
51-60	39	26	8	5	85,86	5,88
61-70	38	21	11	6	80,57	7,17
71-80	26	16	9	1	96,08	3,84
81-90	4	1	2	1	75	21,65

Pronóstico a 5 años

Edad	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv. estándar
31-40	4	1	3	0	100	0
41-50	11	3	5	3	69,39	14,92
51-60	39	8	24	7	77,29	7,86
61-70	38	6	25	7	76,10	8,05
71-80	26	4	21	1	96,08	3,84
81-90	4	0	3	1	75	21,65

**Tabaco**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv. estándar
No fumador	5	2	3	0	100	0
Medio paquete	12	5	7	0	100	0
1 paquete	41	26	6	9	77,16	6,71
2	53	33	13	7	85,05	5,24
3 o más	8	4	4	0	100	0
Puros	3	2	1	0	100	0

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv. estándar
No fumador	5	0	5	0	100	0
Medio paquete	12	4	8	0	100	0
1 paquete	41	7	24	10	73,81	7,21
2	53	9	36	8	81,95	5,89
3 o más	8	0	7	1	**	**
Puros	3	2	1	0	100	0

**Alcohol**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No bebedor	48	32	14	2	95,31	3,25
Moderado	42	24	8	10	74,51	6,99
Patológico	32	16	12	4	84,89	7,05

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No bebedor	48	13	33	2	95,31	3,25
Moderado	42	5	25	12	67,24	7,98
Patológico	32	4	23	5	73,57	12,18

**Antecedentes neoplásicos**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Sin antec.	111	67	30	14	85,61	3,58
Pulmón	2	1	1	0	100	0
Digestivo	2	1	0	1	50	35,36
Resto cabeza y cuello	6	3	2	1	80	17,89
Otras	1	0	1	0	100	0

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Sin antec.	111	22	72	17	80,81	4,34
Pulmón	2	0	2	0	**	**
Digestivo	2	0	1	1	**	**
Resto cabeza y cuello	6	0	5	1	**	**
Otras	1	0	1	0	**	**



**Primer síntoma**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Disfonía	81	55	18	8	89,11	3,65
Disfagia	35	14	16	5	82,11	7,32
Disnea	1	1	0	0	100	0
Otalgia	1	1	0	0	100	0
Adenopatía	3	1	0	2	33,33	27,22
S. Bazex	1	0	0	1	0	0

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Disfonía	81	18	54	9	87,29	4
Disfagia	35	4	24	7	66,03	12,06
Disnea	1	0	1	0	*	*
Otalgia	1	0	1	0	*	*
Adenopatía	3	0	1	2	*	*
S. Bazex	1	0	0	1	0	0

### Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta la cirugía

#### Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
<1 mes	5	1	3	1	77,78	19,60
1-2	14	10	4	0	100	0
2-3	14	8	4	2	83,77	10,58
3-4	36	23	9	4	87,06	6,06
>4	53	30	14	9	81,15	5,7

#### Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
<1 mes	5	1	3	1	77,78	19,60
1-2	14	4	10	0	100	0
2-3	14	3	9	2	83,77	10,58
3-4	36	8	22	6	77,10	8,60
>4	53	7	36	10	78,03	6,28

**Aspecto macroscópico del tumor**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Exofítico	103	61	29	13	85,73	3,69
Ulcerado	19	11	5	3	81,42	9,74

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Exofítico	103	18	71	14	84,12	3,96
Ulcerado	19	4	10	5	64,12	13,34

**Localización inicial del tumor**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Supraglotis	74	34	24	16	74,61	5,55
Glottis	45	36	9	0	100	0
Subglottis	3	2	1	0	100	0

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Supraglotis	74	9	46	19	65,20	7,13
Glottis	45	13	32	0	100	0
Subglottis	3	0	3	0	*	*

**Forma de toma de biopsia**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Con local	52	30	16	6	86,70	5,08
Microcirugía	53	37	10	6	87,89	4,65
Laringofisura	17	5	8	4	65,92	14,33

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Con local	52	7	36	9	74,14	8,18
Microcirugía	53	15	32	6	87,89	4,65
Laringofisura	17	0	13	4	65,92	14,33

**Traqueotomía previa a la cirugía**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No	109	68	29	12	87,46	3,41
Si	13	4	5	4	64,71	14,50

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No	109	22	72	15	82,51	4,27
Si	13	0	9	4	64,71	14,50

**A-P del tumor**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Malpighiano	113	64	33	16	83,72	3,75
Verrucoso	5	5	0	0	100	0
Neuroendoc.	2	1	1	0	100	0
Fusocelular	2	2	0	0	100	0

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Malpighiano	113	20	74	19	78,69	4,54
Verrucoso	5	2	3	0	100	0
Neuroendoc.	2	0	2	0	*	*
Fusocelular	2	0	2	0	*	*

**Grado de diferenciación**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Bueno	67	45	17	5	91,82	3,52
Moderado	44	25	11	8	79,34	6,55
Malo	11	2	6	3	60	18,44

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Bueno	67	15	45	7	86,49	4,97
Moderado	44	6	30	8	79,34	6,55
Malo	11	1	6	4	30	23,13

**Estadio T**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
T1	26	22	4	0	100	0
T2	11	6	4	1	87,50	11,69
T3	67	39	18	10	82,97	4,94
T4	18	5	8	5	67,07	12,41

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
T1	26	7	18	1	93,33	6,44
T2	11	2	8	1	87,50	11,69
T3	67	12	44	11	80,53	5,36
T4	18	1	11	6	52,17	16,31

**A-P de las adenopatías**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
N0	60	38	16	6	88,77	4,34
N1	10	6	3	1	90	9,49
N2a	1	1	0	0	100	0
N2b	11	4	4	3	60	17,89
N2c	10	3	5	2	71,43	17,07
N3	3	0	1	2	*	*
No disponib.	27	20	5	2	92,59	5,13

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
N0	60	12	41	7	85,22	5,43
N1	10	2	7	1	90	9,49
N2a	1	0	1	0	100	0
N2b	11	1	6	4	42,86	19,32
N2c	10	0	7	3	*	*
N3	3	0	1	2	*	*
No disponib.	27	7	18	2	92,59	5,13



## Complicaciones

### Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Ninguna	84	49	25	10	86,35	4,04
Fístula	24	14	5	5	77,54	8,9
Infección	6	3	3	0	100	0
Hemorragia	1	1	0	0	100	0
Enf.subcut.	3	2	1	0	100	0
Infec y fistula	3	2	0	1	66,67	27,22
Seroma	1	1	0	0	100	0

### Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
Ninguna	84	14	59	11	83,51	4,80
Fístula	24	4	13	7	64,62	11,16
Infección	6	2	4	0	100	0
Hemorragia	1	1	0	0	100	0
Enf.subcut.	3	1	2	0	100	0
Infec y fistula	3	1	1	1	66,67	27,22
Seroma	1	1	0	0	100	0

### Tiempo desde la intervención hasta la aplicación de radioterapia

#### Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
<1 mes	11	5	6	0	100	0
1-2	24	17	6	1	95,83	4,08
2-3	22	10	10	2	87,10	8,51
3-4	13	8	1	4	66,91	13,56
>4	8	4	0	4	50	17,68
No se aplica	44	28	11	5	87,54	5,24

#### Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
<1 mes	11	1	10	0	87,54	5,24
1-2	24	4	18	2	88,73	7,81
2-3	22	3	17	2	87,10	8,51
3-4	13	3	4	6	48,32	14,89
>4	8	3	1	4	50	17,68
No se aplica	44	8	31	5	87,54	5,24

**Tipo de recidiva**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No	98	65	33	0	100	0
Local	7	1	0	6	14,29	13,23
Ganglionar	5	2	1	2	55,56	23,42
A distancia	12	4	0	8	33,33	13,61

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No	98	20	78	0	100	0
Local	7	1	0	6	14,29	13,23
Ganglionar	5	1	2	2	55,56	23,42
A distancia	12	0	1	11	*	*

**Metástasis a distancia**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No	110	68	34	8	91,80	2,80
Pulmón	10	3	0	7	30	14,49
Hueso	1	*	*	*	*	*
Pulmón e hígado	1	*	*	*	*	*

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No	110	22	80	8	91,80	2,80
Pulmón	10	0	1	9	*	*
Hueso	1	*	*	*	*	*
Pulmón e hígado	1	*	*	*	*	*

**Cirugía de salvamento**Pronóstico a 2 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No recidiva	98	65	33	0	100	0
R. operada	5	3	1	1	77,78	19,60
R. sin operar	19	4	0	15	21,05	9,35

Pronóstico a 5 años

	Nº casos	Nº vivos	Nº retirados	Nº fallecidos	Superv.(%)	Desv.estándar
No recidiva	98	20	78	0	100	0
R. operada	5	2	2	1	77,78	19,60
R. sin operar	19	0	1	18	*	*

Según este método podemos afirmar que en nuestra serie no influyen en el pronóstico ni la *Edad* ni el *Tabaco*. Con respecto al *Alcohol*, los no bebedores tienen una mayor probabilidad de supervivencia que los bebedores. A su vez, es peor para el pronóstico ser bebedor moderado que patológico. La variable *Antecedentes neoplásicos* tiene tan pocos pacientes que no permite sacar conclusiones. El *Primer síntoma* que da mayor supervivencia a los 5 años es la disfonía, posiblemente por la relación entre disfonía y tumor glótico. La adenopatía como primer síntoma tiene mal pronóstico pero hay que tener en cuenta que sólo disponemos de tres casos. El *Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta la cirugía* que da mayor supervivencia es entre 1 y 2 meses. Con respecto al *Aspecto macroscópico del tumor*, la supervivencia es algo mayor con el exofítico a 2 y 5 años. La *Localización* es claramente un factor que influye en la supervivencia ya que no muere ningún tumor glótico ni subglótico, si bien sólo hay tres tumores de localización subglótica. La *Traqueotomía previa a la cirugía* empeora la probabilidad de supervivencia a 2 y 5 años. La *A-P del tumor* no aporta mucha información dada la escasa cantidad de pacientes con un tumor de estirpe diferente al Malpighiano. En cualquier caso, ninguno de los 5 verrucosos muere a consecuencia del tumor. La *Diferenciación tumoral* mejora la supervivencia a 2 y 5 años. El mayor *Estadio T* la empeora. El *Estadio N* da una mejor supervivencia en el apartado No disponible (por no haberse practicado vaciamientos). A partir del estadio N2b la supervivencia cae. Los 3 casos en estadio N3 fallecen antes de 2 años, aunque uno de ellos lo hace por otras causas. La *Complicación postquirúrgica* que empeora la supervivencia es la fístula, sola o asociada a absceso. El *Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la RT* empeora la supervivencia, sobre todo si se sobrepasan los 3 meses. Si no se aplica RT por no considerarse necesaria la supervivencia es alta. La *Recidiva* es, como era de esperar, un factor de mal pronóstico, sobre todo si se ha producido a distancia o localmente.

### Regresión de Cox

Realiza consecutivamente un estudio univariable de los factores que mayor influencia tienen en el pronóstico y uno multivariable, con el fin de ajustar una función modelo que permita predecir la probabilidad de muerte en función del tiempo.

Como ya apuntamos en el apartado del Material y Método, nos hemos centrado en los tumores supraglóticos. La Regresión de Cox (ver Anexo II), al realizar el estudio univariable, escoge como variables con influencia en el pronóstico a: APADENOP ( $p=0,0276$ ), TRAQUEO ( $p=0,0241$ ) y TPSINCIR ( $p=0,0295$ ). Para elaborar el modelo de probabilidad de muerte futura desecha la variable TPSINCIR y coge otras tres: TCIRRT, ALCOHOL y BIOPSIA. Se mejora el modelo que no tiene en cuenta a ninguna variable, con una  $p=0,0002$ .

### **ANÁLISIS POR MÉTODO ID3**

El análisis por el método ID3 escoge como raíz del árbol de reglas a la variable LOCALIZ. En el caso de los tumores glóticos y subglóticos no sigue ramificándose ya que se establece una relación unívoca con el pronóstico (como ya sabemos no fallece ni un solo paciente). Las variables obtenidas en los supraglóticos **a dos años** son: TPSINCIR, PSINT, BIOPSIA, ESTADIOT, TRAQUEO, TCIRRT, EDAD y APTUMOR. **A cinco años** las variables elegidas son las siguientes: LOCALIZ, TPSINCIR, EDAD, APADENOP, TCIRRT, TABACO.

## LAS ADENOPATÍAS METASTÁSICAS

### RELACIÓN CON LA LOCALIZACIÓN TUMORAL Y EL ESTADIO T

La conocida linfofilia de los tumores supraglóticos ha sido reafirmada al estudiar nuestra serie de tumores laríngeos. De los 74 tumores supraglóticos, 34 (46%) tenían infiltración metastásica ganglionar. De los 24 glóticos, tan solo 1 (2,2 %) tenía adenopatías metastásicas. Los 3 subglóticos resultaron ser N0.

La capacidad de invasión ganglionar aumenta conforme lo hace el estadio T. De los 26 tumores en estadio T1 ninguno tenía adenopatías positivas; 3 de 11 en estadio T2 (27%); 21 de 67 en estadio T3 (31,3%) y 11 de 18 en estadio T4 (61%).

La siguiente tabla de contingencia muestra la relación existente entre el estadio N postquirúrgico y la localización tumoral:

	Supraglot.	Glotis	Subglotis	Total pacientes
N0	33	24	3	60
N1	10			10
N2a		1		1
N2b	11			11
N2c	10			10
N3	3			3
No disponible	7	20		27
<b>Total pacientes</b>	<b>74</b>	<b>45</b>	<b>3</b>	<b>122</b>



En los carcinomas supraglóticos todas las adenopatías metastásicas excepto 2 aparecieron en estadios T3 y T4. En los glóticos la única adenopatía apareció en un T3.

A continuación se muestra la tabla de contingencia que relaciona el estadio N postquirúrgico y el estadio T tumoral:

	T1	T2	T3	T4	Total pacientes
N0	9	6	40	5	60
N1		2	6	2	10
N2a			1		1
N2b			8	3	11
N2c		1	4	5	10
N3			2	1	3
No disponible	17	2	6	2	27
<b>Total pacientes</b>	<b>26</b>	<b>11</b>	<b>67</b>	<b>18</b>	<b>122</b>

Cruzando los tres datos obtenemos la siguiente tabla:

	SUPRAGLÓTICOS				GLÓTICOS				SUBGLÓTICOS			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
N0	6	4	21	2	3	2	17	2			2	1
N1		2	6	2								
N2a							1					
N2b			8	3								
N2c			4	5								
N3			2	1								
No disponible			4	2	17	1	2					

En los siguientes pacientes no se palpaban adenopatías: 3-6, 8, 11-22, 24, 27, 28, 30, 31, 33, 35-37, 39-71, 73-81, 83-86, 88-98, 100-105, 108-111, 113, 114, 116-120, 122.

En la siguiente tabla de contingencia se ve la relación existente entre el estadio N postquirúrgico (A-P) y la palpación de las adenopatías. En negrita aparecen las palpaciones correctas: 59 N0 clínicos que resultaron serlo tras el estudio anatómopatológico, 2 N1, 1 N2a, 2 N2b y 3 N3.

Palpación	N0	N1	N2a	N2b	N3	Total
A-P						
N0	<b>59</b>			<b>1</b>		60
N1	8	<b>2</b>				10
N2a			<b>1</b>			1
N2b	1	4	4	<b>2</b>		11
N2c	6	1	2		1	10
N3					<b>3</b>	3
No disponible	27					27
<b>Total</b>	101	7	7	3	4	122

De los 101 pacientes a los que no se les palpaban adenopatías, 74 fueron sometidos a vaciamentos y en 15 de ellos el examen anatómopatológico reveló la existencia de infiltración metastásica de algún ganglio.

### EFICACIA DE LA PALPACIÓN Y LA TAC

De los 35 pacientes a los que se les había practicado TAC, disponíamos de estudio anatómico-patológico de las adenopatías en 33 de ellos. En la tabla siguiente se muestra la localización del tumor primitivo, el estadio T y el tipo de cirugía que se realizó a cada paciente.

Nº paciente (Nº tabla general)	Localización	Estadio T	Tipo de cirugía
1 (2)	Supraglotis	T3	LT
2 (5)	Glottis	T3	LT
3 (8)	Supraglotis	T1	LHS
4 (9)	Supraglotis	T3	LT
5 (13)	Supraglotis	T4	LT
6 (16)	Supraglotis	T1	LHS
7 (22)	Supraglotis	T1	LHS
8 (25)	Supraglotis	T3	LT
9 (26)	Supraglotis	T4	LT
10 (29)	Supraglotis	T2	LHS
11 (32)	Glottis	T3	LT
12 (34)	Supraglotis	T3	LT
13 (36)	Supraglotis	T3	LT
14 (38)	Supraglotis	T3	LTA
15 (44)	Supraglotis	T2	LHS
16 (58)	Supraglotis	T3	LT
17 (67)	Supraglotis	T3	LT
18 (76)	Supraglotis	T3	LT
19 (77)	Subglottis	T4	LT

20 (82)	Supraglotis	T4	LTA
21 (84)	Glottis	T3	LT
22 (86)	Supraglotis	T2	LHS
23 (89)	Supraglotis	T3	LT
24 (91)	Supraglotis	T4	LT
25 (94)	Supraglotis	T4	LT
26 (95)	Supraglotis	T3	LT
27 (96)	Supraglotis	T3	LT
28 (103)	Glottis	T3	LT
29 (106)	Supraglotis	T3	LT
30 (107)	Supraglotis	T3	LT
31 (115)	Supraglotis	T4	LTA
32 (116)	Supraglotis	T3	LT
33 (121)	Supraglotis	T4	LT

La palpación detectó adenopatías en 13 de ellos. En 2 casos el estadio fue N1. En 7 casos el estadio fue N2a. Uno de los casos fue un N2b y los 3 restantes fueron N3. El estudio por medio de la TAC detectó adenopatías en 15 de los 33 pacientes. En 4 casos el estadio fue N2a, en 6 N2b, en 2 N2c y en 3 N3. El estudio anatómico-patológico reveló la existencia de invasión ganglionar en 17 pacientes (22 hemicuellos).

En 10 de los hemicuellos positivos en el estudio anatómico-patológico, la palpación no detectó la invasión ganglionar (falsos negativos). Fueron los pacientes 5, 13, 14, 20, 24, 25, 27 y 31. En dos casos la palpación sobreestimó el estadio N: pacientes 14 y 29. En el caso 14 el estadio N clínico fue N3 y el estadio postquirúrgico fue N2c. En el caso 29 el estadio N clínico fue N2b y el postquirúrgico fue N0 (fue el único falso positivo de la palpación).

En 5 de los hemicuellos positivos en el estudio anatómico-patológico, la TAC no detectó la invasión ganglionar: pacientes 10, 14, 20 y 27. También en dos casos la TAC sobreestimó el estadio N (pacientes 13 y 14), pero ninguno de ellos pudo considerarse falso positivo, puesto que en ambos la A-P descubrió adenopatías infiltradas. Por tanto se ajustan a la definición de verdadero positivo que hemos dado para la realización de este estudio.

En la siguiente tabla se muestra la correlación de los resultados obtenidos por los diferentes métodos.

Nº Paciente (Nº tabla general)	Palpación	TAC	A-P (nº adenopatías y Estadio N postquirúrgico)
1 (2)	N3	N3	VRI 1-VFD:0 (pN3)
2 (5)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
3 (8)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
4 (9)	N2a	N2b	VRD 6-VFI:0 (pN2b)
5 (13)	N0	N2b	VFD 1-VFI:0 (pN1)
6 (16)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
7 (22)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
8 (25)	N1	N2b	VRI 4-VFD:0 (pN2b)
9 (26)	N3	N3	VRI 1-VFD:0 (pN3)
10 (29)	N1	N0	VRI 1-VFD:0 (pN1)
11 (32)	N2a	N2a	VFD 1-VFI:0 (pN2a)
12 (34)	N2a	N2b	VFI 3-VFD:0 (pN2b)
13 (36)	N0	N2b	VFD 1-VFD:0 (pN1)
14 (38)	N3	N3	VFD 10-VFI:2 (pN2c)
15 (44)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
16 (58)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
17 (67)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
18 (76)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
19 (77)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
20 (82)	N2a	N2a	VRD 3-VFI 1 (pN2c)
21 (84)	N0	N0	VFI 0 (pN0)
22 (86)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
23 (89)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
24 (91)	N0	N2c	VFD 2-VFI 1 (pN2c)
25 (94)	N0	N2b	VFI 2-VFD 0 (pN2b)
26 (95)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
27 (96)	N0	N0	VFD 1-VFI 1 (pN2c)
28 (103)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
29 (105)	N2b	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
30 (107)	N2a	N2a	VFI 3-VFD 0 (pN2b)
31 (115)	N2a	N2c	VRD 2-VFI 1 (pN2c)
32 (116)	N0	N0	VFD 0-VFI:0 (pN0)
33 (121)	N2a	N2a	VRI 7-VFD 0 (pN2b)

La sensibilidad y especificidad de ambos métodos diagnósticos fue la siguiente:

- **Palpación:** 12 verdaderos positivos, 10 falsos negativos (sensibilidad del 54 %), 43 verdaderos negativos, 1 falso positivo (especificidad del 97%).

- **TAC:** 17 verdaderos positivos, 5 falsos negativos (sensibilidad del 77 %), 44 verdaderos negativos, ningún falso positivo (especificidad del 100 %).



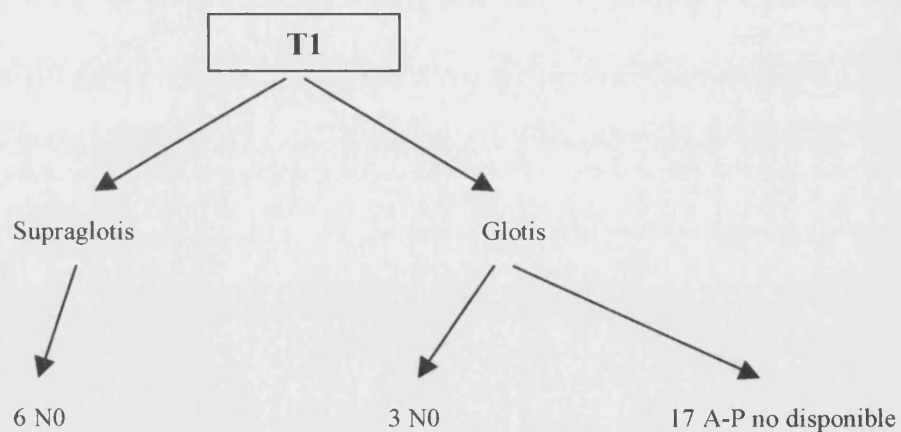
### RECIDIVAS GANGLIONARES

En la siguiente tabla se pueden ver las características de las recidivas ganglionares en nuestra serie:

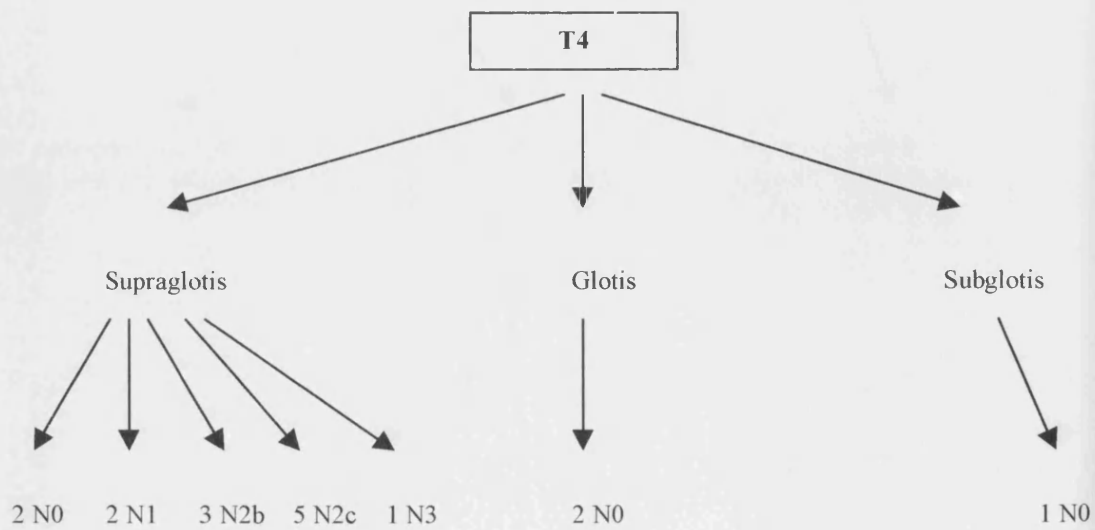
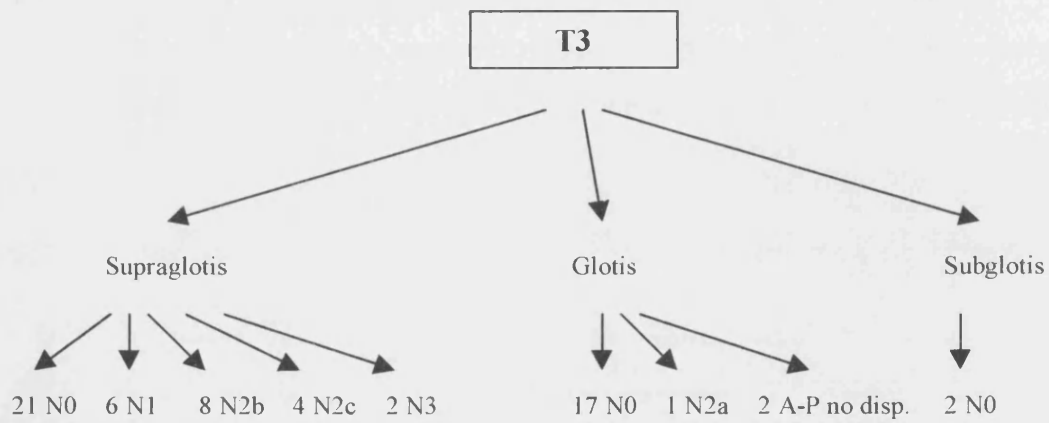
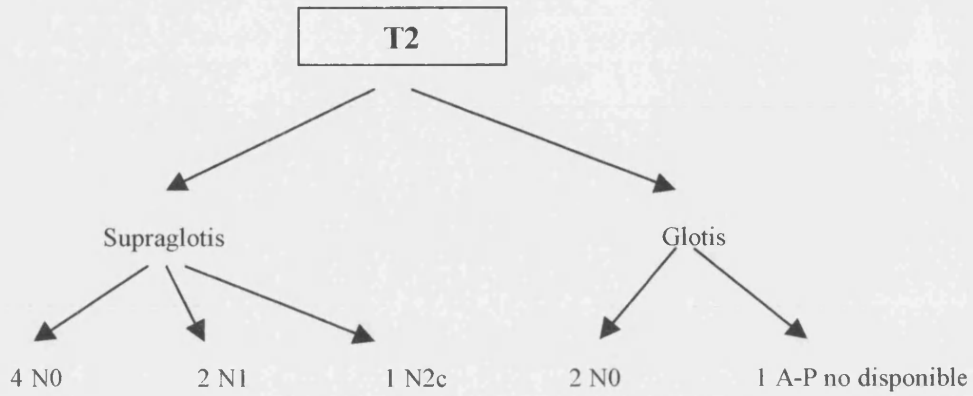
Nº paciente	Localización tumoral	Estadio	Cirugía ganglionar	Anatomía Patológica de los vaciamentos	Demora en la aplicación de RT (meses)
12	Supraglotis	T3	VFB	N0	>4
15	Supraglotis	T3	VFB	N0	No se aplica
36	Supraglotis	T3	VFB	N1	>4
64	Supraglotis	T1	VFB	N0	No se aplica
72	Supraglotis	T4	VRIFC	N2b	3-4 meses
87	Supraglotis	T3	VRI	N2b	>4

### ESTUDIO DE ADENOPATÍAS POR EL MÉTODO ID3

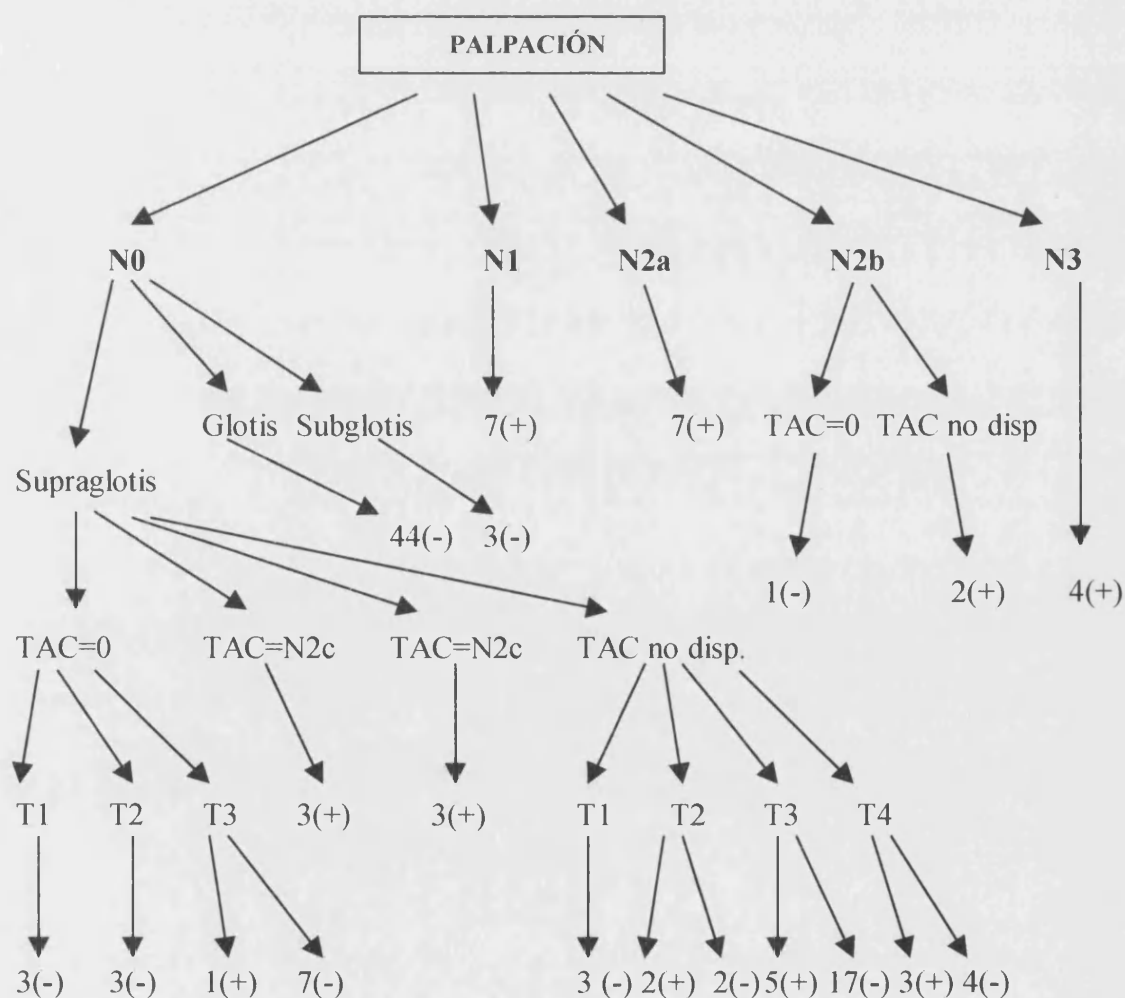
Los primeros datos que cruzamos fueron el estadio tumoral y la localización. El programa eligió como raíz del árbol el estadio. Los datos obtenidos con dicho árbol no difieren de las tablas de contingencia que mostramos anteriormente.







El siguiente paso fue la investigación de la eficacia de la palpación y de la TAC en el diagnóstico de invasión ganglionar metastásica, teniendo en cuenta el estadio y la localización del tumor. En el anexo se puede ver el número de pacientes que se encontraba en cada estadio N postcirugía. En el siguiente árbol sólo se tiene en cuenta si existía (+) o no (-) invasión ganglionar, lo cual al fin y al cabo es el dato que influye a la hora de decidir si practicar o no vaciamientos.



La raíz del árbol es la Palpación. Esto significa que la información que aporta este dato al conocimiento de la invasión ganglionar es superior a la aportada por la Localización, el Estadio y la TAC. Con esto no hay que concluir que la TAC sea peor método diagnóstico que la palpación. Hay que tener en cuenta que sólo se ha practicado esta prueba en un porcentaje relativamente bajo de pacientes en comparación con la palpación, que se practicó en todos.

Es de destacar que en los cuellos clínicamente negativos sólo se indica TAC cuando el tumor es supraglótico. En el resto de localizaciones la información contenida en la Palpación es suficiente.

## **DISCUSIÓN**



## **ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS MÉTODOS DE ESTUDIO EMPLEADOS**

### **TABLAS DE MORTALIDAD**

Es un método univariable. Los métodos de análisis simple o univariados analizan la relación existente entre una variable independiente (en nuestro caso, cada factor pronóstico por separado) y una variable dependiente (en nuestro caso, el pronóstico). Es un método discreto, por lo que no puede tratar variables continuas (como la edad), tan sólo categóricas. Por este motivo las variables continuas que deban tratarse han de categorizarse primero. Su principal inconveniente es que no es capaz de analizar interacciones entre variables, lo que le convierte en el método menos eficaz de los tres aquí expuestos. Por ejemplo, supongamos que la incidencia de un determinado tipo de cáncer es máxima si el paciente es fumador y bebedor a la vez; este método no sería capaz de reconocer esta relación, y establecería como factor pronóstico uno de los dos factores, por ejemplo fumador. Esto significa que le daría la misma probabilidad de supervivencia a un paciente fumador y bebedor que a uno únicamente fumador, lo que es evidentemente incorrecto.

Por otro lado, su principal ventaja es que es muy robusto y funciona en todos los casos, a diferencia del multivariable.

La principal utilidad de este método puede ser elegir qué factores pronóstico pueden ser relevantes de un gran conjunto, como paso previo a hacer un estudio multivariante, ya que un estudio multivariante sobre todos los factores es muy complejo y demasiado sensible (normalmente no converge, o lo que es lo mismo, no llega a conclusiones).

Pradier et al en su revisión de 296 pacientes con cáncer de laringe realizan consecutivamente un análisis univariable y otro multivariable. El primero incluye como factores pronóstico a: alcohol, extensión tumoral, invasión ganglionar, estadio, localización, movilidad cordal y traqueotomía previa. El estudio multivariable reveló que sólo había tres factores con influencia pronóstica independiente: invasión ganglionar, alcohol y movilidad cordal (Pradier et al, 1993).

## REGRESIÓN DE COX

Los métodos de regresión son métodos estadísticos que intentan ajustar una función matemática que define la relación entre un factor dependiente (en nuestro caso el pronóstico) y uno o varios factores independientes (en nuestro caso los hipotéticos factores pronóstico). Si esta función matemática es una línea recta, la regresión se llama lineal. Si se estudia la relación del factor dependiente con un único factor independiente, se llama simple, y si se estudia esta relación con varios factores independientes simultáneamente, se denomina múltiple.

El tipo más sencillo de regresión es la regresión lineal simple, que intenta encontrar la recta que mejor ajusta a los datos experimentales, del tipo:  $Y = AX+B$ , donde Y es el factor dependiente, X el independiente, y A y B los coeficientes que la regresión intenta encontrar. Los tres problemas básicos de la regresión lineal simple son:

- Primero, que tanto la variable dependiente como la independiente deben ser continuas, lo que limita grandemente su aplicación a variables discretas, en

especial a las que son de difícil proyección sobre un espacio continuo (por ejemplo, la variable discreta {no bebedor, bebedor} puede proyectarse sobre un espacio continuo, donde se indique la cantidad promedio de alcohol ingerido (no bebedor, bebe 100cc de alcohol diario, bebe 200cc...), pero la variable Forma toma de biopsia = {laringofisura, microcirugía, laringoscopia indirecta} no puede proyectarse sobre ningún espacio continuo).

- Segundo, que la relación ha de ser una línea recta (si la relación fuera, por ejemplo, logarítmica, como la relación entre la variable independiente Intensidad sonora, y la variable dependiente Sensación de sonido, no podría ajustarse por una línea recta y el método fallaría, indicando la no existencia de relación significativa).
- Tercero, si el factor dependiente depende simultáneamente de varios factores independientes, y la dependencia no es linealmente separable, el conjunto de regresiones lineales simples sobre estos factores no revelará la relación real (ocurrirá el mismo problema que existía con las tablas de mortalidad, dado que ambos métodos son simples o univariantes)

La regresión lineal múltiple intenta encontrar la recta que mejor ajusta a los datos experimentales, del tipo  $Y = AXa + BXb + CXc + \dots$ , donde Y es el factor dependiente, y Xa, Xb, Xc, ... son los factores independientes, y A, B, C los coeficientes que la regresión intenta encontrar. Comparte los dos primeros problemas de la regresión lineal simple, y resuelve únicamente el tercero.

El intervalo entre dos sucesos depende de una serie de variables. Los estudios que requieren subagrupar los casos con frecuencia son insatisfactorios, ya que el número de casos en un grupo disminuye conforme aumenta el número de factores pronóstico. Por eso los análisis como la regresión lineal simple no son los ideales para estudiar la relación entre un factor dependiente (por ejemplo el pronóstico) y un grupo de factores independientes (por ejemplo los factores pronóstico a estudiar). Sin embargo la regresión lineal múltiple no



puede utilizarse para el análisis de intervalos de tiempo, ya que no es posible manejar observaciones censuradas (los casos censurados son aquellos en los que el acontecimiento a estudiar aún no ha ocurrido, es decir, la muerte). La Regresión de Cox es un modelo especial de regresión que puede utilizarse para estudios que contienen observaciones censuradas. Este método se basa en la elaboración de una función de riesgo, que indica la probabilidad de muerte en función del tiempo desde un momento determinado, en nuestro caso la cirugía. Luego, para cada agrupación de casos con iguales factores pronóstico, intenta encontrar la constante multiplicativa que mejor ajusta la curva global (para todos los casos) de riesgo con la curva particular para la agrupación estudiada.

La principal desventaja de este método consiste en que se basa en la asunción de que la función de riesgo tiene la misma forma para todas las agrupaciones de casos con iguales factores pronóstico, diferenciándose unas de otras tan sólo en un factor multiplicativo, lo que no es generalmente cierto; esto conlleva la no convergencia en estos casos, con lo que el método no resulta muy robusto en la práctica.

Así por ejemplo, si tengo dos factores pronóstico, como pueden ser fumador y bebedor, y la constante multiplicativa asignada a no fumador y no bebedor es 0.5, y la asignada a fumador y bebedor es 2, tendremos que la probabilidad de muerte al mes de la operación será cuatro veces mayor para los pacientes del grupo fumador y bebedor que para los pacientes del grupo no fumador y no bebedor (el 4 es el cociente entre 2 y 0.5, ya que un grupo es el doble que el promedio y el otro su mitad, luego 4 es la relación directa entre subgrupos). Pero la probabilidad de muerte a los cinco meses de la operación también será cuatro veces mayor para los pacientes fumadores y bebedores que para los que no lo son, y esto no tiene porqué ser cierto. Puede darse el caso de que ser fumador y bebedor reduzca las posibilidades de sobrevivir a la operación en los primeros dos meses, pero luego no se diferencien las posibilidades de supervivencia en los dos grupos. Sin embargo, la regresión de Cox marcará que en todo momento la probabilidad de muerte de un grupo es cuatro veces superior al del otro, lo que evidentemente es incorrecto. Este problema, causado por las diferencias de forma entre las curvas de los diferentes grupos puede no sólo causar errores como el antes mencionado, sino que es posible que el factor multiplicativo escogido

no guarde relación real con la probabilidad de supervivencia buscada, debido a la diferencia de las curvas. Si esta diferencia es muy acusada, el error encontrado en el factor multiplicativo es tan alto que decimos que el método no converge.

Una segunda desventaja de este método consiste en la separabilidad impuesta por la función de regresión, que obliga a que el factor multiplicativo para cada caso multivariable sea producto de factores univariantes, lo que tampoco tiene porqué ser cierto.

Por ejemplo, supongamos que la probabilidad de muerte al mes de la operación del subgrupo no fumador y no bebedor fuera 0.5, la del subgrupo fumador y no bebedor fuera 2, y la del subgrupo no fumador y bebedor fuera 2. En este caso, está claro que los factores univariantes para fumador serían cuatro veces superiores para fumadores que para no fumadores, e igualmente los factores univariantes para bebedor serían cuatro veces superiores para bebedor que para no bebedor. Por eso si el factor del subgrupo fumador y no bebedor es 2, el del subgrupo fumador y bebedor ha de ser cuatro veces superior, dado que únicamente se sustituye el factor no bebedor por bebedor, que era cuatro veces superior; el factor del subgrupo fumador y no bebedor ha de ser obligadamente 8. En la realidad esto no tiene porqué ser así, por eso aparece el problema de la convergencia del método.

En la actualidad este método de estudio de supervivencia es uno de los más utilizados en Medicina. En el estudio de factores pronóstico en el cáncer de laringe ha sido empleado por Pera et al, (1985), Stell (Stell, 1989) y Pradier et al, (1992). Posteriormente se analizarán los resultados obtenidos por estos autores.

En nuestro estudio, la Regresión de Cox al realizar el análisis univariable detecta relación estadísticamente significativa con el pronóstico de las siguientes variables: A-P adenopatías, Traqueotomía precirugía y Tiempo desde el primer síntoma hasta la cirugía. Sin embargo, a la hora de buscar un modelo que prediga la probabilidad de morir en función del tiempo, no utiliza la variable Tiempo desde el primer síntoma hasta la cirugía, posiblemente porque la información contenida en ella también la aportan las otras dos variables. Está claro que a mayor tiempo desde el primer síntoma hasta la cirugía mayor

será la probabilidad de afectación metastásica de las adenopatías y mayor será la probabilidad de que el paciente haya requerido una traqueotomía.

En el modelo final se añaden tres variables: Tiempo desde la cirugía hasta la RT, Alcohol y Tipo de biopsia. Esto significa que estas tres variables influyen de forma multivariable, lo que no sería detectado en un estudio univariable. Su influencia aparece al combinarse con otras, porque esto potencia su impacto en el pronóstico. Es posible que el tiempo desde la cirugía hasta la RT sólo influya cuando las adenopatías estén infiltradas. Si fabricamos un modelo que averigüe la probabilidad de morir en función sólo de las otras dos variables se mejora el modelo que no las tiene en cuenta, con una significación de  $p:0,0053$ .

Se puede afirmar que los estudios multivariados superan a los univariados, ya que cualquier relación univariable es descubierta en el multivariable, pero hay relaciones multivariadas que pueden no aparecer en el univariable. En nuestro caso, la variable que por sí sola tiene más relación con el pronóstico es la Traqueotomía previa, mejorando al modelo que no tiene en cuenta ninguna variable con una  $p=0,0241$ . El modelo multivariable mejora al modelo inicial sin variables, con una  $p=0,0002$ .

### **MÉTODO ID3**

El método ID3 es un método de aprendizaje automático de reglas en sistemas expertos basado en la teoría de la información (véase Introducción). Se trata de un método de estudio multivariable no lineal que puede extraer toda relación existente en un conjunto dado de datos y construir un árbol de decisión mínimo que represente estas relaciones de forma muy concisa y sencilla, apta tanto para ser utilizada directamente en un sistema experto como para extraer conclusiones de los datos.

En nuestro trabajo este método ha demostrado ser más robusto que la Regresión de Cox, ya que siempre extrae conclusiones de la serie, mientras que la Regresión de Cox con frecuencia no converge y es necesario eliminar factores de la regresión para que pueda

hacerlo. La robustez del método conlleva dos ventajas: la primera, que el método es automatizable, mientras que la Regresión de Cox requiere un proceso semiautomático donde el investigador debe ir decidiendo qué variables eliminar hasta conseguir hacer converger la serie; la segunda, que es posible extraer conclusiones utilizando todas las variables, cosa que no siempre puede hacerse en la Regresión de Cox, por lo que se pueden sacar relaciones en los datos que se escapan a la Regresión de Cox.

Adicionalmente, el ID3 no tiene la limitación que tiene la Regresión de Cox de separabilidad entre los factores, por lo que puede ajustarse más a la realidad que ésta. Por ejemplo, si en el ejemplo anterior los factores de los subgrupos fumador/bebedor, fumador/no bebedor, no fumador/bebedor, y no fumador/no bebedor fueran 6, 2, 2 y 0.5, la Regresión de Cox no convergería, mientras que el ID3 sí lo haría.

Otra ventaja adicional consiste en que es capaz de extraer reglas generales a partir de un único caso, por lo que conviene estudiar el número de casos asociado a cada hoja del árbol de decisión generado por el ID3, dado que un número de casos muy reducido en un nodo puede indicar un error en la introducción de datos (por lo que es útil para la corrección rápida de errores en tablas de gran tamaño) o puede indicar un caso interesante que conviene estudiar por separado. La Regresión de Cox no puede hacer esto, dado que únicamente ofrece promedios, no casos excepcionales.

Por contra, no es un método tan ambiciosos como la Regresión de Cox, ya que sólo da categorías que influyen en el pronóstico, no una función de supervivencia. Es decir, el ID3 no tiene en cuenta la evolución temporal de la supervivencia. Sin embargo, el método ID3 es susceptible de ser modificado para resolver este problema.

Un segundo inconveniente consiste en que no disponemos de métodos de comprobación comparables a la Estadística (ej. grado de significación), por lo que no podemos comparar directamente los resultados de este método con los ofrecidos por los procedimientos estadísticos utilizados.

Con el paso del tiempo la IA ha ido introduciéndose en la práctica médica en forma de protocolos diagnóstico-terapéuticos, pero no ha llegado a extenderse su empleo. Las razones pueden ser diversas. En muchas patologías no es necesario seguir un protocolo para llegar al diagnóstico de la enfermedad. La otorrinolaringología es un claro ejemplo de especialidad eminentemente técnica. Una adecuada exploración nos permite llegar al diagnóstico en la mayor parte de los casos. La única rama de esta especialidad en la que resultaría adecuado el seguimiento de un algoritmo es la correspondiente a patología vestibular. Se trata de un campo que utiliza múltiples pruebas diagnósticas y baraja una gran cantidad de enfermedades. Prueba de la idoneidad de la IA en este campo es que ya existen varios programas diseñados con fines diagnósticos en patología vestibular (Gavilán et al, 1990; Mira et al, 1990; Auramo et al, 1993; Kentala et al, 1995). La descripción de nuevas patologías y la constante aparición de métodos diagnósticos harían poco práctico un sistema basado en programación tradicional. Los sistemas inteligentes no sólo nos informan sobre la prueba diagnóstica ideal a practicar sino que son capaces de interpretarla con mayor eficacia que el propio experto. Así, por ejemplo, la interpretación de los resultados de un test sobre plataforma dinamométrica es a menudo complicada, dada la gran cantidad de parámetros estudiados (distancia recorrida, velocidad, área de balanceo, etc.). Algo parecido puede ocurrir con la electronistagmografía y los potenciales evocados auditivos.

En los últimos años han aparecido multitud de sistemas inteligentes con fines médicos. Patil et al desarrollaron un sistema inteligente capaz de recomendar el tratamiento ideal en pacientes con alto riesgo quirúrgico. La base de datos que manejaba el sistema disponía de información sobre medidas de transporte de oxígeno, hemodinámica y factores pronóstico ya conocidos (Patil et al, 1996). Chan et al elaboraron un sistema experto para la detección de células cancerosas de cuello uterino usando un analizador de imagen inteligente. El sistema estudiaba las anomalías celulares, detectando las potencialmente cancerosas (Chan et al, 1996).

A pesar de todo estos sistemas siguen sin popularizarse para el diagnóstico de enfermedades. Posiblemente seamos los propios médicos los que lo impedimos ya que puede resultar difícil reconocer que una máquina es capaz de superar los resultados

obtenidos por los propios expertos humanos. En realidad estos sistemas no desplazarían al médico, ya que este es indispensable en la tarea de actualizar el conocimiento del sistema inteligente.

Si en el campo del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades la IA puede ser considerada por los médicos como una “competencia”, no ocurre así a la hora del estudio de historias clínicas con finalidad investigadora. Hace tiempo que el hombre confía en las máquinas para evaluar qué variables son las que influyen en la supervivencia de las enfermedades. Puede que esto allane el camino de la IA hacia la Medicina. Se han elaborado sistemas inteligentes para identificar personas de alto riesgo de padecer cáncer y precáncer oral (Speight et al, 1995), para predecir nacimientos prematuros (Woolery et al, 1995), para cuantificar el riesgo cardíaco en candidatos a trasplante renal (Heston et al, 1997), para predecir la mortalidad por neumonía (Cooper et al, 1997), para evaluar el pronóstico de recuperación de las fracturas de cuello de fémur (Kukar et al, 1996) y para determinar el riesgo de muerte tras traumatismo (Izenberg et al, 1997).

Posiblemente la causa por la que la IA no ha desbancado a la Estadística en este campo es el arraigo de esta en la Medicina. Para la mayoría de los médicos la IA es un terreno desconocido y los trabajos médicos se publican con métodos estadísticos muy estandarizados. En realidad el empleo de la IA en la detección de factores pronóstico no significa el abandono de la Estadística. Al fin y al cabo esta es una herramienta indispensable para la IA y su validez en este campo ha sido ampliamente contrastada. Pero prescindir de la IA también supone no hacer uso de las ventajas que ya hemos mencionado en párrafos anteriores. En definitiva, lo que nosotros sugerimos es aplicar al inicio del estudio el método ID3 para obtener unas conclusiones y, en un segundo tiempo, emplear la Regresión de Cox u otro método multivariante, que permitirá comprobar dichas conclusiones y comparar resultados. En cualquier caso los estudiosos de la IA no van a conformarse con el simple estudio de las historias clínicas con fines investigadores. Los sistemas diagnósticos y terapéuticos van a ir mejorando con el paso de los años y nadie mejor que una máquina bien diseñada será capaz de interpretar unos datos de laboratorio, un TAC o un ECG. Con toda seguridad la próxima centuria nos deparará la llegada del médico-robot.

## **VARIABLES CON VALOR PRONÓSTICO**

### **LOCALIZACIÓN INICIAL**

En nuestra serie no fallece a consecuencia del tumor ni una sola de las 45 neoplasias cuya localización inicial era la glotis. Esto justifica el hecho de que sea la localización el factor que mayor repercusión tiene en la supervivencia.

La localización glótica como factor de buen pronóstico ha sido señalada por numerosos autores (Pera et al, 1986; Till et al, 1975; Pietrantonio et al, 1958; Jacobs et al, 1985). Pera et al, en un estudio retrospectivo sobre 416 casos de tumores faringolaringeos, encontraron que la localización anatómica era un factor con significancia pronóstica independientemente de otras variables estudiadas, como adenopatías metastásicas, estadio T, estirpe histológica y ulceración tumoral (Pera et al, 1986). Pero la localización tumoral fue clasificada de manera diferente a como lo hemos hecho nosotros. Distinguen 4 grupos: supraglotis, glotis, transglotis e hipofaringe. Encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre el grupo de tumores glóticos y el de transglóticos, cosa que no ocurrió entre este último y el de tumores supraglóticos.

Algunos autores observan relación entre la localización tumoral y el pronóstico en el análisis univariable, pero esta variable no es empleada al diseñar un modelo multivariable.

En el modelo obtenido por Stell tras la Regresión de Cox sólo se utiliza el Estadio N (stell, 1990). Pradier obtiene un modelo que tiene en cuenta tres variables: presencia de adenopatías metastásicas, alcohol y la movilidad de las cuerdas vocales (Pradier et al, 1992).

La mejor supervivencia de los tumores glóticos sobre los supraglóticos es clásicamente conocida. Las causas son fundamentalmente tres:

- **Sintomatología precoz.** Las lesiones preneoplásicas cuando asientan en la glotis suelen dar disfonía, síntoma que por lo general alarma al paciente y lo lleva a la consulta médica. También es cierto que en un porcentaje elevado de casos el tumor debuta sin pasar por la fase de laringitis crónica. Y peor es el caso en el que la aparición de disfonía se retrasa porque el tumor asienta en las caras superior o inferior de la cuerda. En cualquier caso, a grandes rasgos puede afirmarse que los tumores de localización glótica dan clínica más precozmente que los de los otros estadios anatómicos. Los tumores supraglóticos suelen llegar a la consulta “con mucha lesión y poca historia” (Alonso, 1975). Los tumores subglóticos, de no ser infiltrantes, debutan con disnea, síntoma que hace ineludible la visita al médico, pero que aparece en estadios avanzados.
- **Menor red linfática en la glotis** que en resto de la laringe, lo que dificulta la invasión ganglionar. Como ya dijimos en la Introducción, la red linfática glótica no es independiente de la del resto de la laringe, pero si es más pobre que en la supraglotis. Esto debe dificultar la extensión regional, como lo demuestra el menor número de adenopatías metastásicas a este nivel. En nuestra serie sólo 1 de los 45 tumores glóticos (2,2%) dio una adenopatía metastásica. 34 de los 74 supraglóticos (46 %) dieron adenopatías. Ninguno de los subglóticos lo hizo.
- **Mayor eficacia de las barreras anatómicas a nivel glótico**, que dificultan la extensión por contigüidad, como ya se vió en la Introducción: cono elástico, cartílago tiroides y pericondrio. La única zona de la glotis cuya afectación



implica un empeoramiento del pronóstico es la comisura anterior, por la escasez de pericondrio a este nivel, lo que permite a los tumores hacerse extralaríngeos precozmente.

## **TRAQUEOTOMÍA PREVIA A LA CIRUGÍA**

Clásicamente es conocido el aumento de recidivas periestomales en pacientes que tuvieron que ser sometidos a traqueotomía de urgencia previa a la cirugía con fines oncológicos (Kiem et al, 1965; Modlin et al, 1969). Se postula que el tejido de granulación que se forma alrededor de la traqueotomía constituye un terreno fértil para la implantación de células neoplásicas Black, 1964). Prueba de ello son las recidivas en esta zona a partir de tumores primarios de cavidad oral (Myers et al, 1979).

Pradier et al, en su serie de 296 carcinomas laríngeos, encontraron una influencia estadísticamente significativa de la traqueotomía previa al tratamiento oncológico en el estudio univariable. Al realizar el análisis multivariable no se utiliza esta variable (Pradier et al, 1992). Pera et al, en su serie no encontraron influencia de la traqueotomía en la supervivencia (Pera et al, 1986). En ninguno de los dos casos se hace referencia al número de días que transcurrieron hasta la cirugía definitiva.

En nuestra serie, 13 enfermos fueron sometidos a traqueotomía previa a la intervención por presentar disnea. De ellos, 5 (38 %) murieron por causa del tumor: 1 por recidiva local peritraqueostoma, 3 por recidiva ganglionar y 1 por metástasis a distancia.

Los pacientes 35 y 47 fueron portadores de traqueotomía durante 39 y 37 días respectivamente y en ninguno de los dos apareció recidiva. Sólo uno de los 13 enfermos presentó recidiva local.

Collins propone un método para disminuir el riesgo de implantación de células cancerosas en el tejido de granulación periestomal. Consiste en la aplicación sobre la piel de

la región cervical anterior, antes de iniciar la traqueotomía, de un plástico transparente con capacidad adhesiva otorgada por Benzoína o Mastisol®. No aporta una serie de pacientes con resultados que demuestren la disminución en el número de recidivas locales, ni hemos encontrado en la literatura a ningún autor que investigue la eficacia de este método.

Además de la implantación de células neoplásicas con aumento de recidivas peritraqueostomales, existe otra posible explicación al por qué del empeoramiento del pronóstico en pacientes traqueotomizados antes de la cirugía oncológica. Estos enfermos tienen una alta incidencia de colonización de la herida quirúrgica por *Pseudomona* (Johnson et al, 1989). Por otra parte, la traqueotomía también ha sido implicada en la aparición de fistulas faringo-cutáneas tras laringuectomía (Lavelle et al, 1972; Hellín et al, 1992). La infección de la herida quirúrgica y la aparición de fistulas tras la laringuectomía son causa de retraso en la aplicación de la RT postoperatoria, lo cual implica un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad, como se verá posteriormente. En próximos apartados se revisará la relación existente en nuestra serie entre la traqueotomía y la fistula postlaringuectomía.

Baluyot et al proponen la laringuectomía de urgencia como medida para evitar la práctica de traqueotomías preoperatorias en el carcinoma laríngeo (Baluyot et al, 1974).

Shapshay et al proponen la escisión endoscópica con láser del tumor cuando este provoca disnea. Para ello el paciente ha de poder ser intubado con un tubo fino resistente al láser (5-5,5 mm). Esta maniobra obvia la traqueotomía pero tiene el inconveniente de que ocasionalmente provoca hemorragia en el lecho tumoral (Shapshay et al, 1991).

## **TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL PRIMER SÍNTOMA HASTA LA INTERVENCIÓN**

La variable más parecida que hemos encontrado en la literatura es una empleada por Pera et al en su serie: intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento. En este caso el

periodo de tiempo es más reducido y el resultado fue que no existió relación con el pronóstico (Pera et al, 1985). En nuestro caso se trata de un factor dependiente del huésped más que del tratamiento, ya que suele pasar más tiempo desde que el enfermo comienza a tener síntomas hasta que acude al otorrinolaringólogo que desde este momento hasta la intervención. Generalmente es el propio paciente el que retrasa la llegada al médico. Desgraciadamente en ocasiones no es el paciente sino el incorrecto funcionamiento de la Asistencia Médica Primaria el que retrasa la llegada al Otorrinolaringólogo. El paciente tolera mejor una disfonía que una disfagia y esto puede retrasar la consulta al médico en el caso de los tumores glóticos. El Médico General, en cambio, tiende a darle más importancia a una disfonía que a una disfagia, y a veces atribuye la aparición de esta última a la existencia de una faringitis crónica, que puede coexistir. En nuestra serie, de 81 pacientes que debutaron con disfagia, 62 (76 %) tardaron más de 3 meses en ser operados. De los 35 que debutaron con disfonía, en 23 de ellos (65 %) se retrasó la intervención más de 3 meses.

Algunos síntomas atípicos pueden confundir al Generalista e incluso al Otorrinolaringólogo. Es el caso de la otalgia. En nuestra serie sólo un paciente debutó con otalgia (nº 22), y transcurrieron más de 4 meses desde el comienzo de esta hasta la intervención. Otro de nuestros pacientes debutó con un Síndrome de Bazex (nº 115), y también transcurrieron más de 4 meses hasta que fue operado.

Otra posible causa de retraso es el remitir el paciente al especialista no adecuado. Así por ejemplo, un paciente con una adenopatía cervical puede ser enviado al Cirujano General o al Oncólogo. En el mejor de los casos estos, a su vez, lo remitirán al Otorrinolaringólogo para que descarte la existencia de un tumor primario. Cabe la posibilidad de que el Cirujano decida practicar una cervicotomía exploradora o una adenectomía y derive posteriormente al paciente con el diagnóstico de adenopatía metastásica. Puede incluso que el Cirujano, tras la cirugía cervical, realice el seguimiento al paciente y consulte al Otorrinolaringólogo en el momento en que aparece la disfonía o la disfagia. En todos los casos se habrá dejado pasar un tiempo que podría haberse obviado.

Por último puede ser el propio Otorrinolaringólogo el que retrase el diagnóstico al pasarle desapercibido el tumor por tratarse de lesiones pequeñas y localizaciones poco accesibles a la exploración: pie y cara laríngea de epiglotis, seno piriforme (no es objeto de esta revisión), ventrículo laríngeo, comisura anterior, cara inferior de la glotis y región subglótica. En pacientes con clínica compatible con carcinoma laríngeo todas estas regiones han de ser visualizadas y si no se consigue por medio de la laringoscopia indirecta con espejillo hay que recurrir al telarlaringoscopia o al fibrolaringoscopia o incluso a la laringoscopia directa si no se dispone de los métodos anteriores.

#### **TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA INTERVENCIÓN HASTA LA APLICACIÓN DE RADIOTERAPIA**

En las tablas de supervivencia se ve claramente cómo desciende ésta conforme aumenta el tiempo desde la cirugía hasta la RT. El mayor escalón se produce a partir de los 3 meses, pasándose de cifras de supervivencia del 87 % cuando la aplicación se efectúa antes de este periodo, a 67 % y 48 % a 2 y 5 años respectivamente, cuando la RT se aplica después de los 3 meses.

Vikram, en su serie compuesta por 105 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello en estadios T3 y T4, apreció un aumento de las recidivas loco-regionales cuando la aplicación de la RT se retrasaba más de 6 semanas (Vikram et al, 1980). Rodriguez et al, en su serie de 155 carcinomas glóticos, evidencian un aumento en el número de recidivas cuando la RT se aplica con un retraso superior a 5 semanas tras la cirugía (Rodriguez et al, 1995). Cox et al publicaron un hecho similar pero refiriéndose a las interrupciones programadas del tratamiento radioterápico para disminuir los efectos negativos de la radiación en los tejidos sanos. Cuando dichas interrupciones superan los 5 días empeoran los resultados oncológicos (Cox et al, 1992).

La cirugía no elimina las extensiones tumorales subclínicas. Es más, la manipulación tumoral durante el acto quirúrgico constituye un mecanismo de implantación de células neoplásicas (Sugarbaker, 1979). Los residuos tumorales postquirúrgicos pueden ser erradicados con dosis relativamente bajas de irradiación. Cuando se retrasa la aplicación de RT la carga de células tumorales aumenta, ya que éstas continúan multiplicándose durante más tiempo. Posiblemente también la cicatrización y la fibrosis postquirúrgicas convierten el terreno en una zona hipóxica, aumentándose la radiorresistencia. Esto obliga a aumentar la dosis de RT con el consiguiente aumento de la morbilidad, a pesar de lo cual aumenta el número de recidivas (Vikram et al, 1984).

La actividad proliferativa tumoral varía en función de la edad del paciente y la localización del tumor. En cabeza y cuello la mayor actividad proliferativa la tienen el cáncer de suelo de boca y el de orofaringe. La más baja es para los tumores de porción móvil de lengua, encía y trigono retromolar. La laringe tiene una actividad proliferativa media entre estas localizaciones. No parece influir el tamaño del tumor ni el sexo del huésped (Molinari et al, 1984). Parece lógico pensar que los residuos tumorales tendrán una actividad proliferativa similar a la del tumor originario. Por tanto, la urgencia en la iniciación de la RT aumenta en pacientes jóvenes.

Dos situaciones limitan el comienzo de la RT: la lista de espera y la cicatrización de las heridas quirúrgicas.

Con respecto al primer punto cabe plantearse la posibilidad de retrasar la cirugía para reducir el intervalo entre la intervención y el inicio de la RT. Ya hemos visto la importancia del intervalo entre el primer síntoma y la cirugía. Pero también sabemos que Pera et al no encontraron relación entre el pronóstico de la enfermedad y el intervalo entre el diagnóstico y la cirugía. Al fin y al cabo sólo sobre este último periodo tiene capacidad de actuación el Otorrinolaringólogo. En nuestra serie no falleció ningún paciente que acudió a la consulta presentando clínica desde hacía uno o dos meses. La supervivencia es menor en el grupo de menos de un mes, pero hay que tener en cuenta que sólo hay 5 pacientes, por lo que no se puede hablar de diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia baja

cuando el intervalo entre el primer síntoma y la cirugía es mayor de 2 meses. Lo mismo ocurre cuando el intervalo entre la cirugía y la RT es mayor de 3 meses. Por lo tanto podríamos aumentar el primer intervalo, sin sobrepasar los dos meses, con el fin de reducir el segundo. El principal problema radica en que la mayoría de pacientes acude a la consulta con más de dos meses de clínica, por lo que la capacidad de actuación del Otorrinolaringólogo se reduce considerablemente.

Con respecto a la cicatrización de heridas quirúrgicas, el único modo de evitar retrasos es obviar, en la medida de lo posible, actos quirúrgicos extensos que pueden dificultar el postoperatorio, como pueden ser los vaciamentos cervicales profilácticos. Este punto se tratará al estudiar las adenopatías metastásicas.

La aparición de fistulas faringo-cutáneas o faringostomas es la complicación más frecuente después de una laringectomía total y son motivo de retraso en el inicio de la RT (Silver, 1991). En la siguiente tabla se puede apreciar la incidencia de fistulas en diferentes series:

<b>Autores</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Lavelle y Maw	64 / 170	37,6
Bresson et al	97 / 148	65,5
Stell y Cooney	17 / 128	13,3
Johansen et al	34 / 106	32,1
Horgan y Dedo	20 / 135	14,8
Dedo et al	97 / 148	65,5

Clásicamente esta complicación ha sido relacionada con la aplicación de RT preoperatoria (Horgan et al, 1979; Natvig et al, 1993). La serie de Lavelle y Maw no mostró diferencias entre pacientes irradiados preoperatoriamente y no irradiados. En ambos casos la incidencia rondó el 37 %. En el grupo de pacientes irradiados fueron más frecuentes entre los sometidos a traqueotomía previa y/o a vaciamiento radical (Lavelle et

al, 1972). Tampoco Rodrigo et al encontraron en su serie una mayor incidencia de fistulas en pacientes previamente irradiados (Rodrigo et al, 1996). Natvig et al encuentran un aumento de la incidencia de fistulas postlaringuectomías con la aplicación de RT preoperatoria y la práctica de vaciamientos cervicales. Las laringuectomías ampliadas también presentaron un aumento de esta incidencia (Natvig et al, 1993). Hier et al observan un aumento en la incidencia de fistulas cuando la cirugía postradioterapia se practicó antes de tres meses así como cuando fue requerida una transfusión intraoperatoria (Hier et al, 1993). Hellín et al encuentran relación entre la aparición de fistulas y el empleo de catgut para el cierre hipofaríngeo, la radioterapia preoperatoria y la traqueotomía previa (Hellín et al, 1992).

En nuestra serie 27 pacientes desarrollaron fistula faringo-cutánea (22%). Sólo uno (nº 25) había sido irradiado previamente (un año antes) por un carcinoma de cuerda vocal.

Hemos analizado la relación entre la aparición de fistulas y la cirugía ganglionar, la del tumor primario y la traqueotomía previa a la cirugía. No parece haber influido el tipo de cirugía ganglionar. El 23 % de los pacientes sometidos a cirugía cervical bilateral (funcional y/o radical) presentaron fistula. Apareció en el 25 % de los sometidos a cirugía unilateral y en el 18 % de los pacientes que no fueron sometidos a vaciamientos.

Con respecto a la cirugía del tumor primario, el hecho de ampliar la laringuectomía a la base de la lengua aumenta la probabilidad de fistula de un 27,7 % en el caso de no hacerlo, a un 37,5 %.

El factor que más ha influido en la aparición de fistulas es la traqueotomía previa a la cirugía. La incidencia de fistulas en el grupo de no traqueotomizados es del 19,2 %, frente al 46,1% de los sometidos a traqueotomía. Existe una relación estadísticamente significativa entre la traqueotomía y la aparición de fistula, con una  $p=0,002$ .

No está claro el por qué aparecen más fistulas en traqueotomizados. Como ya sabemos, estos pacientes tienen una alta tendencia a ser colonizados por gérmenes del

género *Pseudomona* (Johnson et al, 1989). Hay tres factores que predisponen a la infección por estas bacterias: la inmunodepresión, la terapia antibiótica previa mal encauzada y variada, y la existencia de una puerta de entrada abierta a la infección, como puede ser la traqueotomía (Piédrola-Angulo, 1987).

La *Pseudomona aeruginosa* ejerce su acción patógena elaborando sustancias que, o bien vierte al medio en que se desarrolla, o bien se unen a la célula infectada. Entre las vertidas al medio se encuentran diversas enzimas. Las dos más características son la elastasa y la proteasa (Homma, 1980). La *elastasa* daña la lámina elástica de los pequeños vasos, provocando una vasculitis aguda difusa. La *proteasa* actúa contra la elastina y la fibrina de los puentes intercelulares, produciendo necrosis tisular. Posiblemente sea esta actividad enzimática la responsable del defecto de cierre de la sutura faríngea en los laringectomizados.

La mayoría de las fistulas curan espontáneamente. El momento recomendado para proceder al cierre quirúrgico si no han cerrado varía, según autores, entre 3 y 6 semanas (Burgués J, 1992; Maw et al, 1972). Los autores que prefieren esperar a las 6 semanas afirman que se necesita este periodo de tiempo para que el tejido necrótico se delimite y puede que la fistula no se cierre hasta entonces. Adelantar la decisión del cierre quirúrgico tiene la ventaja de que, de no haber complicaciones, en 2 semanas más (5 después de la laringectomía) se podrá aplicar la RT.

### **FORMA DE TOMA DE BIOPSIA**

Tres han sido los métodos a través de los cuales hemos obtenido la muestra para el estudio anatómo-patológico: por laringoscopia indirecta tras la aplicación de un anestésico tópico (cuando eran accesibles), por laringoscopia directa en suspensión (todos difícilmente accesibles a la biopsia por laringoscopia indirecta) y por último, de forma extemporánea tras la práctica de una laringofisura en el mismo acto quirúrgico en que se practicaba la exéresis del tumor. En este último grupo se incluían tumores tanto accesibles como difícilmente



accesibles a la toma por laringoscopia indirecta. La decisión de biopsiarlos por este sistema se tomaba por acortar el tiempo pre-quirúrgico, siempre que se tenía la convicción clínica de que se trataba de un tumor maligno.

En nuestra serie 52 tumores fueron biopsiados por laringoscopia indirecta: 46 supraglóticos y 6 glóticos (5 T1, 6 T2, 30 T3 y 11 T4). 53 fueron biopsiados por laringoscopia directa: los 3 subglóticos, 15 supraglóticos y 35 glóticos (20 T1, 4 T2, 24 T3 y 5 T4). A 17 se les practicó una laringofisura: 13 supraglóticos y 4 glóticos (1 T1, 1 T2, 13 T3 y 2 T4).

La mejor supervivencia se obtuvo en los tumores que fueron biopsiados por laringoscopia directa: 87,89 % a 2 y 5 años. Hay que tener en cuenta que la mayoría eran glóticos (66%), y sabemos que sobreviven todos en nuestra serie. Los tumores biopsiados por laringoscopia indirecta tuvieron una supervivencia muy similar: 86,70 % y 74,14 % a 2 y 5 años respectivamente, a pesar de que la mayoría eran supraglóticos (88%). La supervivencia cae en los tumores a los que se les practicó una laringofisura: 65,92 % a 2 y 5 años.

Así pues la forma de toma de biopsia que parece relacionarse con un mejor pronóstico es la laringoscopia indirecta.

A las 17 laringofisuras se les acabó practicando una laringuectomía total en el mismo acto quirúrgico. Recidivaron 4: 1 fue una recidiva local, otra ganglionar y 2 a distancia (ambas pulmonares).

Existe una hipotética explicación al por qué del empeoramiento del pronóstico en pacientes biopsiados tras laringofisura. Cuando tomamos la muestra de esta forma es posible que el fragmento reseca, normalmente a bisturí, sea mayor que cuando lo hacemos con una pinza de biopsia tras laringoscopia directa o indirecta. Suele quedar un amplio lecho sangrante, y transcurren 20-25 minutos hasta que el patólogo nos informa telefónicamente del resultado. Esto podría favorecer tanto la embolización de células

neoplásicas a los sistemas arterial, venoso y linfático, como la anidación de estas en áreas adyacentes al futuro traqueostoma.

Aún podemos dar otra explicación: se trata de pacientes portadores de tumores de gran tamaño que no permiten dudar al cirujano sobre su malignidad.

No hemos encontrado en la literatura revisada estudios que relacionen la forma de toma de biopsia con el pronóstico del cáncer laríngeo. En cualquier caso el número de pacientes es reducido y será necesario ampliar el estudio si se quiere obtener resultados concluyentes.

## ALCOHOL

Es la última de las variables que utiliza el modelo obtenido con la Regresión de Cox. En las tablas de mortalidad se ve la mayor supervivencia de los no bebedores con respecto a los bebedores. Como ya dijimos, dentro de este último grupo el pronóstico es peor en los bebedores moderados que en los patológicos.

Varios autores han encontrado relación entre el consumo de alcohol y el pronóstico del cáncer de laringe. Pradier et al realizan un análisis multivariable por Regresión de Cox y el alcohol es una de las variables incluídas en el modelo final, además de la invasión ganglionar metastásica y la movilidad cordal (Pradier et al, 1992). También Gavilán et al encontraron relación entre el alcohol y el pronóstico en su serie de 288 casos de cáncer laríngeo (Gavilán et al, 1986). El mismo resultado fue obtenido por Merino et al, en una serie de 428 carcinomas laríngeos (Merino et al, 1993).

Dos son las causas que pueden explicar el peor pronóstico de los pacientes bebedores: la relación del alcohol con la localización supraglótica que, como sabemos, tiene peor pronóstico y la patología hematológica que sufren los pacientes alcohólicos.

El consumo de alcohol, como ya vimos en la introducción, influye en la **localización de la neoplasia laríngea**. La supraglotis es la zona de la laringe más influenciada por este hábito. En diferentes estudios se ha demostrado que entre los bebedores es más frecuente la afectación supraglótica que la glótica, que parece estar más influenciada por el efecto del tabaco (Brugere et al, 1985; Pradier et al, 1992).

En nuestra serie también existe relación entre la localización tumoral y el consumo del alcohol, como puede verse en la siguiente tabla:

	Supraglotis	Glotis	Subglotis	Total
No bebedores	21	27		48
Moderados	29	10	3	42
Patológicos	24	8		32
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>45</b>	<b>3</b>	<b>122</b>

El 60 % de los pacientes con un tumor glótico no eran bebedores, frente a un 40% que sí lo era. Sólo el 28 % de los pacientes con una neoplasia supraglótica no eran bebedores, frente al 72 % que sí lo era. Existe una relación estadísticamente significativa, con una  $p=0,0014$ .

Respecto a la **patología hematológica por el alcohol**, señalar que el consumo de alcohol puede lesionar todas las células sanguíneas.

El etanol baja la producción de todos leucocitos, disminuye la movilidad y adherencia de los granulocitos e impide la respuesta de hipersensibilidad retardada frente a nuevos antígenos (Meagher et al, 1982). Esto aumenta el riesgo de infecciones en el postoperatorio, lo cual puede alargar la estancia hospitalaria y retrasar la aplicación de RT

postoperatoria. La inmunodepresión también hace que el huésped del tumor sea más vulnerable a los residuos tumorales tras la cirugía.

La serie roja se ve alterada por dos mecanismos:

- 1- *Hipofunción medular*: El etanol tiene un efecto directo sobre la eritropoyesis, disminuyendo la celularidad medular (McCurdy et al, 1962). El consumo crónico de alcohol provoca un déficit de ácido fólico por malnutrición, mala absorción intestinal y disminución de la capacidad de almacenamiento hepático (Larkin EC et al, 1984).
  
- 2- *Hemólisis*: en el alcohólico pueden aparecer anemias hemolíticas asociadas a células diana, a esteatosis hepática y a hipofosfatemia (Larkin EC et al, 1984).

La serie plaquetaria puede verse igualmente afectada. Disminuye la supervivencia de las plaquetas y se altera su funcionamiento. La agregación plaquetaria está disminuida y la liberación de tromboxano A2 inhibida. Generalmente tras una semana de abstinencia estos problemas regresan (Donahue RP et al, 1986).

A todo esto hay que unir la afectación hematológica propia del paciente oncológico, que acrecienta el problema. La frecuente presencia de anemia en pacientes consumidores crónicos de alcohol, unida a la eventual disfunción coagulatoria, hace que aumente la posibilidad de requerir una transfusión perioperatoria. Diversos autores incluyen a la transfusión entre los factores de mal pronóstico en el cáncer de laringe, habiéndose incluso establecido una relación entre el número de unidades transfundidas y el aumento del número de recidivas (Woolley et al, 1992). Se postula que la causa es la inmunosupresión que aparece tras la transfusión. Se ha demostrado un déficit en la inmunidad celular: atenuación de la actividad de los linfocitos Natural-Killer, aumento de la actividad de los T-Supresores, disminución cuantitativa de la cifra total de linfocitos y de los T-Helper (Alun-Jones et al, 1991).

## EL PROBLEMA DE LAS ADENOPATÍAS

La afectación ganglionar metastásica es considerada por numerosos autores el factor que mayor repercusión tiene en el pronóstico del cáncer laríngeo (Stell, 1990; Pradier et al, 1993; Elband et al, 1989; Kowalski et al, 1991; Manni et al 1992). Determinadas características del modo de invasión han sido relacionadas con la supervivencia. Así, diversos autores han constatado una disminución de la misma cuando el estudio anatómico-patológico evidenciaba rotura capsular de alguna adenopatía (Cachin Y, 1975; Barthez et al, 1990; Devineni et al, 1991; Barona et al, 1993).

Se ha intentado clasificar la invasión ganglionar en niveles cervicales, pretendiendo establecer un patrón de invasión para cada localización tumoral en cabeza y cuello. Se trata, por tanto, de una clasificación clínica o simplificada (Som, 1987):

- Nivel I: Ganglios submaxilares y submentonianos
- Nivel II: Cadena yugular interna desde la base del cráneo hasta la bifurcación carotídea (hioides)
- Nivel III: Cadena yugular interna desde la bifurcación carotídea hasta el cruce con el omohioideo (cricoides)
- Nivel IV: Porción infraomohioidea de cadena yugular interna
- Nivel V: Ganglios del triángulo posterior
- Nivel VI: Ganglios relacionados con la glándula tiroides
- Nivel VII: Ganglios del surco traqueoesofágico y mediastínicos superiores

Candela et al comprobaron que la afectación del triángulo posterior en el carcinoma laríngeo siempre se acompaña de invasión previa de adenopatías de los niveles II, III y IV (Candela et al, 1990).

Schuller et al, en su serie de 242 cánceres de cabeza y cuello, obtuvieron un peor pronóstico en aquellos en los que afectaron dos zonas ganglionares no contiguas o el triángulo posterior.

También el número de ganglios invadidos, independientemente de su localización ha sido relacionado con el pronóstico del tumor laríngeo (Fiorella et al, 1991; Barona et al, 1993).

Nosotros sólo hemos utilizado el Estadio N para establecer la relación con el pronóstico de la enfermedad, y se encuentra entre las tres variables cuya p es  $<0,005$  en la Regresión de Cox.

## **LA DECISIÓN DE PRACTICAR VACIAMIENTOS**

La frecuencia de invasión ganglionar metastásica en varias series puede verse en la tabla de la página siguiente:

Autores	SUPRAGLOTIS (%)				GLOTIS (%)				SUBGLOTIS (%) Todos los estadios
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	
Daly-Strong (1975)					<5	8	15	40	
Lindberg (1983)	39	40	65	65					
Bocca et al (1983)	25	69							
Shah-Tolefsen (1974)	40	42	55	65					
Johnson et al (1991)					0	0	22	41	<10
Lederman et al (1970)									4,3
Pietrantonio et al (1962)									9,2
Nosotros (1997)	0	33,3	44,4	73,3	0	0	5	0	0

En nuestra serie, en 15 de los 74 pacientes (11,1%) en estadio N0 sometidos a vaciamientos profilácticos se obtuvo resultado positivo (hubo invasión metastática en al menos un ganglio).

En la siguiente tabla se puede ver el porcentaje de adenopatías metastásicas que pasaron desapercibidas a la palpación en diversas series publicadas de carcinomas laríngeos:

Autor	Localización	Estadio	Nº casos	Porcentaje
Byers et al (1988)	Glottis	T1-T2	14	21
Mendenhall et al (1989)	Glottis	T2	75	3
Byers et al (1988)	Glottis	T3-T4	57	14
Byers et al (1988)	Supraglottis	T1-T2	13	30
Levendag (1989)	Supraglottis	T1-T2	79	35
Byers et al (1988)	Supraglottis	T3-T4	80	25

La cirugía ganglionar cervical seguida de RT es el tratamiento de elección de los cuellos clínicamente positivos. No existe consenso, en cambio, a la hora de tratar los cuellos clínicamente negativos. Los tumores subglóticos suelen metastatizar a los linfáticos paratraqueales y mediastínicos y al tiroides. Como la resección en bloque de todas estas estructuras resulta complicada, se recomienda la RT como único tratamiento profiláctico de

las adenopatías (Silver, 1991). Los tumores glóticos en estadio T1 no dan adenopatías metastásicas. Ocasionalmente, cuando afectan a la comisura anterior, puede invadir el ganglio delfiano, superficial a la membrana cricotiroides (Johnson et al, 1991).

Así pues el desacuerdo surge a la hora de decidir si practicar vaciamientos profilácticos a los tumores supraglóticos y T2-T4 glóticos o confiar en la RT postoperatoria. La mayoría de autores estiman que hay menos recidivas ganglionares si se opta por el tratamiento quirúrgico (André et al, 1975; Lutz et al, 1990). Por este motivo, como norma general, la RT queda limitada a los siguientes casos:

- Como único tratamiento profiláctico en tumores subglóticos y gloto-subglóticos.
- Como terapia coadyuvante tras la cirugía ganglionar si el estudio anatómico-patológico de las adenopatías ha sido positivo. Se estima que si el vaciamiento ha sido correctamente efectuado sólo se presentan recidivas ganglionares en el 8 % de los casos, aunque no se haya aplicado RT postoperatoria (Molinari et al, 1970). El porcentaje es menor si el estudio anatómico-patológico ganglionar no detectó infiltración adenopática. La RT postoperatoria si los ganglios estaban invadidos disminuye el riesgo de recidiva ganglionar (Vikram et al, 1984).

Las numerosas conexiones linfáticas entre uno y otro lado en la región supraglótica obligan a practicar vaciamientos bilaterales en los tumores que asientan en esta zona. En los T2-T4 glóticos se recomienda la cirugía ganglionar sólo si está afectada alguna estructura supraglótica, en cuyo caso para algunos autores un vaciamiento ipsilateral debe ser suficiente (Johnson et al, 1991).

Para el otorrinolaringólogo sería ideal disponer de una técnica diagnóstica capaz de detectar la invasión ganglionar en cuellos clínicamente negativos. Hoy por hoy la TAC es considerada la técnica más eficaz aunque, como veremos, no está exenta de errores.



La sensibilidad de la TAC en la detección de adenopatías cervicales metastásicas según diferentes autores puede verse en la siguiente tabla:

Autor	Nº de pacientes	Sensibilidad (%)
Friedman et al (1984)	18	71
Falchetto et al (1995)	80	70
Carvalho et al (1991)	28	87
Nosotros (1997)	33	77

En nuestra serie resulta interesante el hecho de que la palpación sólo ha cometido errores en los tumores supraglóticos. No hemos encontrado bibliografía que haga referencia a este hecho. Cabría plantearse un estudio para averiguar si es más complicado palpar estos cuellos por ser más gruesos que los de los pacientes con tumores glóticos y subglóticos. Estos últimos suelen ser pacientes fumadores, generalmente delgados, mientras que los pacientes con tumores supraglóticos con frecuencia son bebedores. El alcoholismo en fases evolucionadas provoca desnutrición, pero los bebedores moderados son más bien obesos. Otra posible explicación sería atribuir los fallos de la palpación a la diferente ruta linfática que siguen los tumores supraglóticos. La red linfática supraglótica abandona la laringe atravesando la membrana tirohioidea, para drenar en los grupos ganglionares subdigástrico y yugular superior. Estos ganglios se palpan peor que los localizados más abajo, debido al mayor diámetro cervical a ese nivel y a la presencia de la glándula submaxilar. Van den Brekel et al ya reportaron una peor sensibilidad de la palpación en el nivel II (cadena yugular interna desde la base de cráneo hasta la bifurcación carotídea) y la atribuyeron a la mayor frecuencia de micrometástasis si este era el único grupo ganglionar afecto, y a la presencia de la glándula submaxilar y el esternocleidomastoideo (Van den Brekel et al, 1991).

En los tumores de localización glótica y subglótica la palpación fue completamente sensible y específica. Por este motivo la IA se decanta por practicar TAC sólo en los tumores de localización supraglótica. En estos pacientes la TAC puede ser muy útil para detectar adenopatías que pasan desapercibidas a la palpación.

De los 33 pacientes sometidos a TAC hubo 4 en los que esta prueba detectó adenopatías tras haber sido negativa la palpación (pacientes 13, 36, 91 y 94). También hubo un falso positivo a la palpación que fue correctamente diagnosticado por TAC como N0 (paciente 106). Pero el 33 % de los hemicuellos negativos a la TAC resultaron ser positivos a la A-P. Teniendo en cuenta que la palpación fue lo suficientemente efectiva en los tumores glóticos y subglóticos y en los T1 supraglóticos, cabe plantearse la pregunta de si merece la pena confiar en la TAC para el estudio de los T2-T4 supraglóticos, conocida su elevada linfofilia. Nosotros somos partidarios de utilizar la TAC para elevar la baja sensibilidad de la palpación, pero sólo en tumores glóticos y subglóticos. La elevada probabilidad de invasión ganglionar en los tumores supraglóticos, unida a los falsos negativos de la TAC obligan, en nuestra opinión, a practicar vaciamientos profilácticos de manera sistemática.

Actualmente no parece apropiado en todos los casos evitar la cirugía ganglionar por una TAC que no detecta adenopatías. Los vaciamientos no sólo tienen valor terapéutico sino también pronóstico, ya que el resultado del estudio anatómico-patológico de las adenopatías para la mayoría de autores influye a la hora de aplicar RT postoperatoria (Vikram et al, 1980; Barona et al, 1993).

## **LAS RECIDIVAS GANGLIONARES**

Se entiende por recidiva la reaparición de una adenopatía cervical que ya ha sido previamente tratada. Se considera que una recidiva ganglionar tiene peor pronóstico que una recidiva local (Johnson et al, 1985).

En nuestra serie, en 3 de las 6 recidivas ganglionares no se descubrieron adenopatías infiltradas en el estudio A-P de los ganglios tras los vaciamientos. Es decir, que tres pacientes (50 % de las recidivas ganglionares) fallecieron por recidiva ganglionar a pesar de haber sido sometidos a vaciamientos profilácticos, cuyo estudio anatómico-patológico fue negativo. Fueron los pacientes nº 11, 15 y 64, todos ellos portadores de

tumores supraglóticos. En el primer caso se aplicó RT postoperatoria pero transcurridos más de 4 meses desde la intervención. En los otros dos no se aplicó tratamiento radioterápico postoperatorio.

En una recidiva ganglionar el estadio fue N1. La RT se aplicó pasados más de 4 meses desde la cirugía. En otra el estadio fue N2b y también se demoró más de 4 meses la RT. En la última de las recidivas ganglionares el estadio fue N2b. Se tardó entre 3 y 4 meses en aplicar la RT.

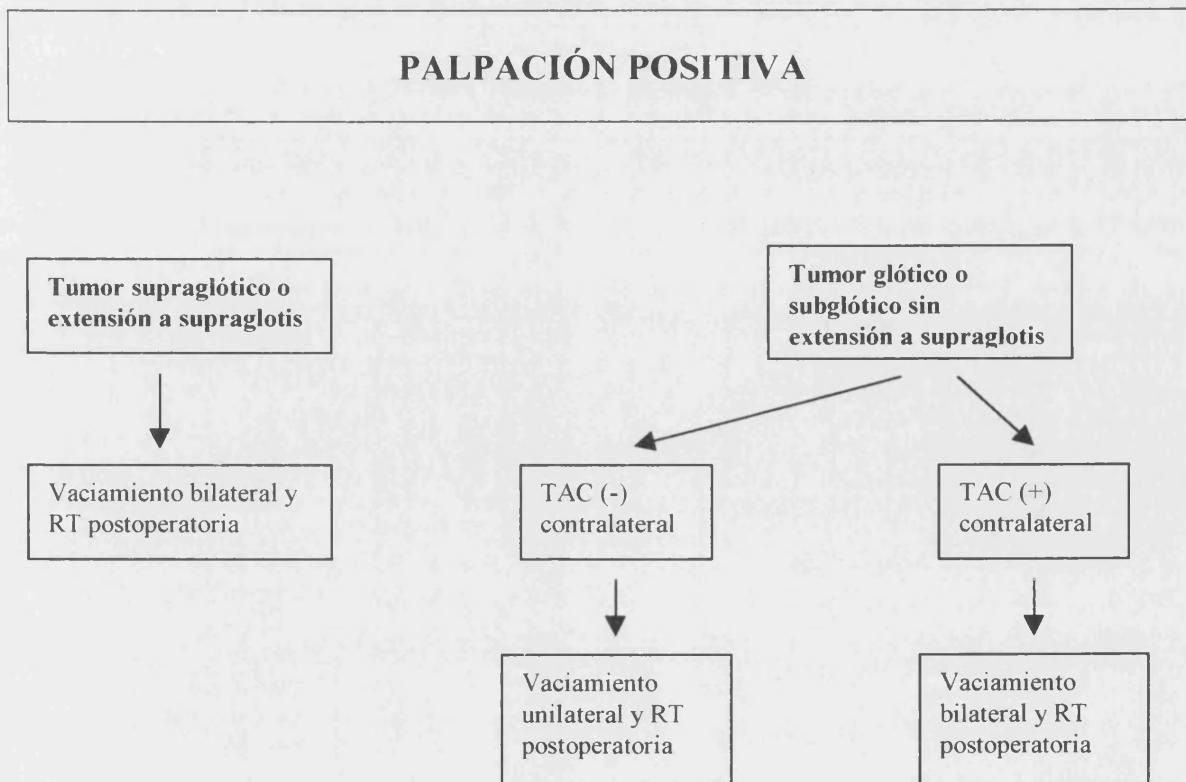
Así pues, de los 94 pacientes sometidos a vaciamientos hubo 6 que tuvieron recidivas ganglionares. Todos los pacientes habían sido intervenidos de ambos lados del cuello excepto uno: el nº 87, que fue sometido a un vaciamiento radical ipsilateral. La adenopatía metastásica fue contralateral, por lo que no debería considerarse estrictamente como una recidiva ganglionar. Se practicó cirugía de salvamento, que fue efectiva, viviendo el paciente más de 5 años. Por tanto, sólo en 5 de 94 casos fracasó la cirugía ganglionar (5,3 %). Y en todos ellos la RT postoperatoria se aplicó tarde o no se aplicó.

El hecho de no detectar invasión ganglionar en el estudio anatómico-patológico no parece garantizar la ausencia, en segunda instancia, de una adenopatía metastásica. Por este motivo cabe plantearse la posibilidad de aplicar RT postoperatoria en las cadenas ganglionares a los tumores supraglóticos y T3-T4 glóticos, independientemente del resultado del estudio A-P. Esta opción terapéutica, apuntada por autores como Piquet y Chevalier, debería reducir el número de recidivas ganglionares (Piquet et al, 1990). Ya hemos dicho que en los subglóticos está indicada la RT postoperatoria por la localización habitual de las metástasis ganglionares. Los T1 glóticos tienen una frecuencia de invasión ganglionar escasa o nula según autores, por lo que no requieren tratamiento de los ganglios. En los T2 glóticos el tratamiento de las adenopatías dependerá de la región laríngea invadida por el tumor, como luego veremos.

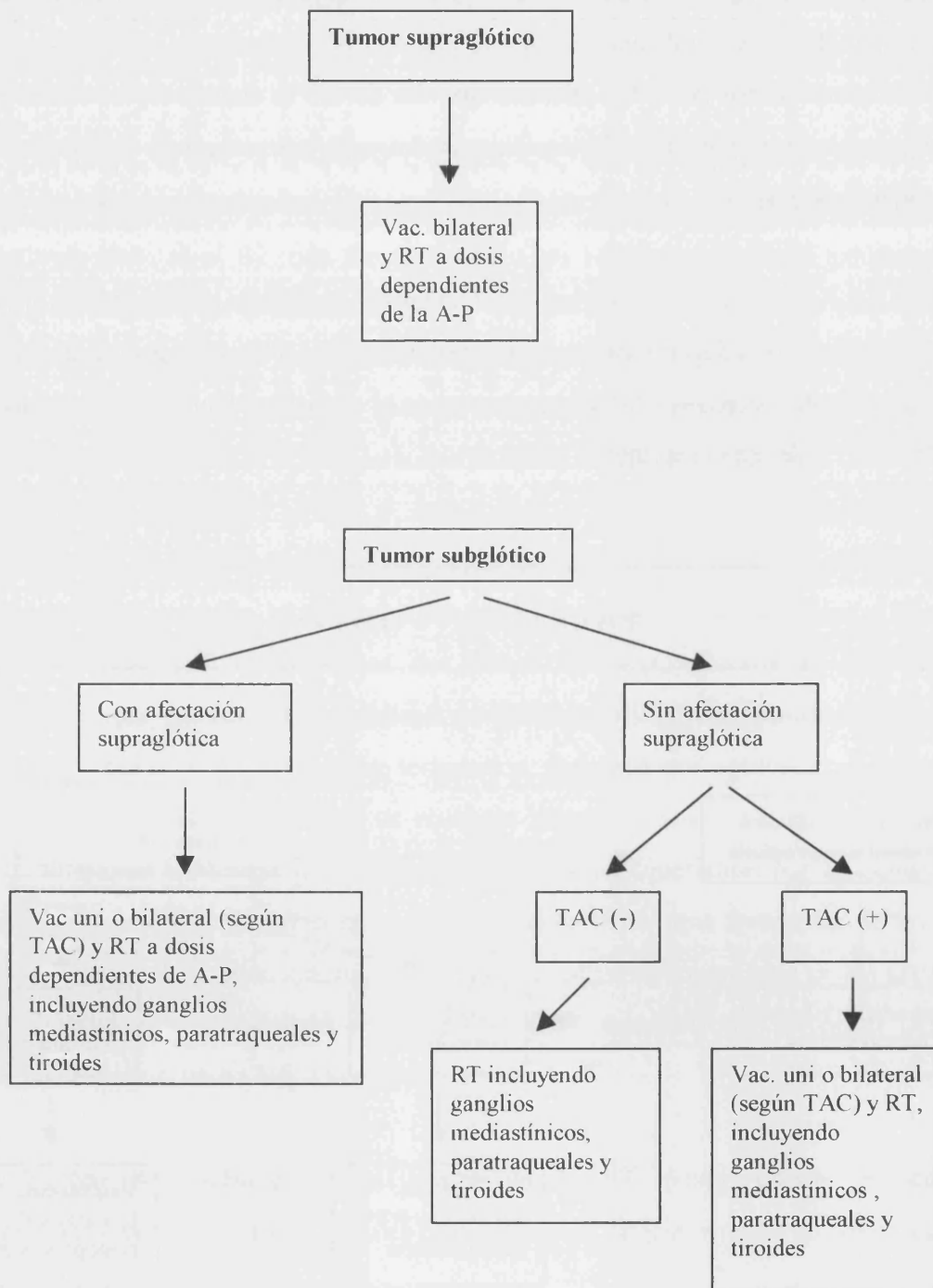
Existen dos argumentos en contra de la RT postoperatoria en cuellos histológicamente negativos. El primero es teórico: tras la cirugía cervical no deben quedar

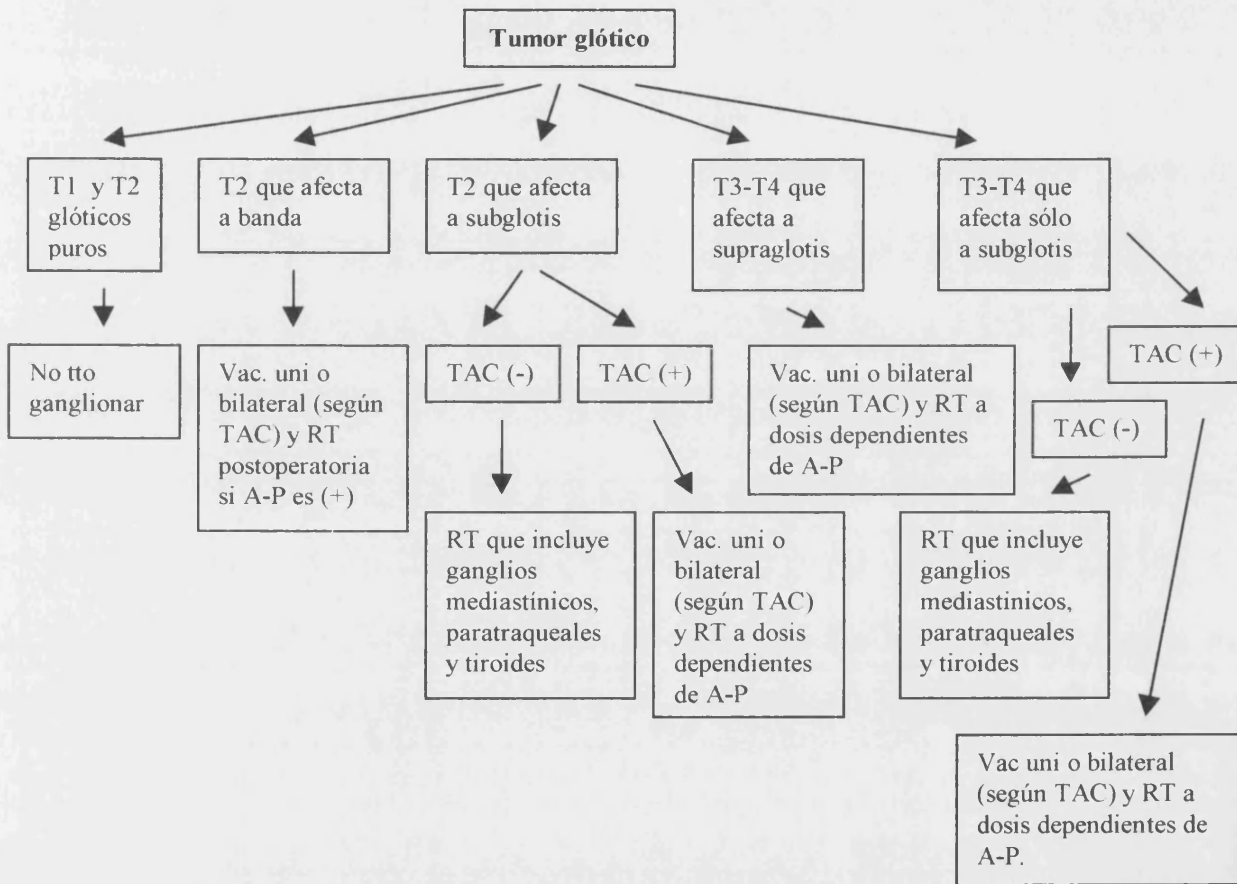
ganglios ni fascias en los que asentar la recidiva, por lo que esta debe ser excepcional (Molinari et al, 1970). Pero esta explicación iría también en contra de la aplicación de RT incluso cuando existen adenopatías metastásicas en el estudio anatómico-patológico, ya que todas las adenopatías habrían sido excluidas. Suárez et al aportan un argumento pragmático (Suárez et al, 1993). Realizaron un estudio retrospectivo de 302 cánceres supraglóticos. Los pacientes habían sido sometidos a un total de 383 vaciamientos funcionales y 45 radicales. El 61 % de los pacientes se encontraba en estadio N0. En estos la incidencia de recidiva ganglionar contralateral cuando se practicó un vaciamiento unilateral y se aplicó RT postoperatoria fue del 8 %, mientras que fue del 21 % cuando no se aplicó RT. Sin embargo no hubo diferencia en las recidivas ipsilaterales entre el grupo irradiado (3%) y el no irradiado (2 %).

En función de nuestros resultados creemos justificado el plantearnos un estudio para constatar la eficacia en nuestro medio de la RT postoperatoria en cuellos histológicamente negativos. Por ello proponemos el siguiente algoritmo terapéutico de los ganglios cervicales en el carcinoma laríngeo:



**PALPACIÓN NEGATIVA**







## **CONCLUSIONES**





- 1- La Inteligencia Artificial es eficaz en el estudio de factores pronóstico. La robustez del método le permite llegar siempre a una conclusión así como detectar excepciones (casos particulares), a diferencia de la Regresión de Cox.
- 2- Las reglas obtenidas por el método ID3 pueden ser consideradas como la base del conocimiento necesaria para la elaboración de un sistema experto.
- 3- El arraigo de la Estadística en los trabajos médicos puede estar dificultando la entrada de la IA en la Medicina. Conforme los médicos vayan familiarizándose con la IA se darán cuenta de la utilidad de asociar estas dos ramas de la ciencia.
- 4- Los factores pronóstico más importantes detectados en nuestra serie son: localización inicial del tumor, traqueotomía previa a la cirugía, A-P de las adenopatías, tiempo desde el primer síntoma hasta la cirugía, tiempo desde la cirugía hasta la RT, forma de toma de biopsia y consumo de alcohol.
- 5- En nuestros pacientes no existió relación entre la práctica de traqueotomía previa a la cirugía y el aumento de recidivas locales peritraqueostomales. Sí hubo relación entre la traqueotomía previa a la cirugía y la aparición de fístulas faringocutáneas.
- 6- Retrasar el tiempo quirúrgico un periodo de dos meses desde el inicio de la sintomatología no empeora la supervivencia en nuestra serie.

- 7- Aunque la TAC tiene mayor especificidad y sensibilidad que la palpación en el estudio de la invasión ganglionar cervical, no creemos conveniente plantearse la necesidad de practicar vaciamientos cervicales únicamente en función del diagnóstico por la imagen. La palpación, la localización tumoral y el estadio también deben tenerse en cuenta.
  
- 8- Respecto al tratamiento radioterápico, si está previsto que sea aplicado tras la cirugía es conveniente retrasar al máximo esta sin sobrepasar los dos meses desde el inicio de la sintomatología, con el fin de acortar el intervalo de tiempo entre ambos tratamientos.
  
- 9- No todos los enfermos radiados tardíamente tuvieron recidiva ganglionar, pero sí, en cambio, todas las recidivas ganglionares fueron radiadas tardíamente o no radiadas. Consideramos necesario el plantearnos un estudio para constatar la eficacia en nuestro medio de la RT postoperatoria en cuellos histológicamente negativos.

## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Algaba J: Recuperación de la voz en los laringectomizados. Fistuloplastias y prótesis fonatorias, Ponencia oficial de la XXVIII reunión anual de la SEORL, Madrid, Azalso, 1988.
2. Alonso JM: Conservative surgery of cancer of the larynx. *Trans Amer Acad Ophthal Otolaryng*, 1947; 51:633-642.
3. Alonso JM y Tato JM: Tratado ORL y broncoesofagología. Editorial Paz Montalvo, tomo II, 1975.
4. Alvarez Vicent JJ: Laringitis crónicas (precancerosas), *Medicine*, 1991; 96: 3790-6.
5. Alvarez Vicent JJ, Sacristán T: Cáncer de cuerda vocal, Ponencia oficial de la XXXII reunión anual de la SEORL, Barcelona, Farma-Cusi, 1995.
6. Alvarez Vicent JJ, Sacristán T: Cáncer de laringe, Ponencia oficial del XVI congreso nacional de la SEORL, Barcelona, Farma-Cusi, 1996.
7. Allun-Jones T, Clarke PJ, Morrisey S et al: Blood transfusion and laryngeal cancer, *Clin otolaryngol*, 1991; 16:240-4.
8. Amatsu M: A new one-stage surgical technique for postlaryngectomy speech, *Arch Otol, Rhinol Laryngol*, 1978; 1:149-52.
9. American Psychiatric Association, DSM-III: Masson SA. Barcelona, 1983.
10. André P, Laccourreye H: Comparaison des résultats carcinologiques à long terme entre les évidements cervicaux radicaux et conservateurs, *Ann Oto-Laryngol (Paris)*, 1975; 3:113-26.
11. Andrea M, Guerrier Y: The anterior commissure of the larynx, *Clin Otolaryngol*, 1981; 6:259-64.
12. Auerbach O: Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer, *New Engl J Med*, 1961; 265:253-67.
13. Auramo Y, Juhola M, Pyykkö I: An expert system for the computer-aided diagnosis of dizziness and vertigo, *Med Inf*, 1993, 18:293-305.
14. Barona R, Martorell M, Basterra J et al: Prognostic value of histopathological parameters in 51 supraglottic squamous cell carcinomas, *Laryngoscope*, 1993; 103:538-40.
15. Barthez M, Bolla M, Lavielle JP et al: Les cancers du vestibule larynge: resultats et indications therapeutiques a propos de 124 cas, *Rev Laryngol Otol*,

- Rhinol (Bord), 1990; 111:45-9.
16. Bartual J, Marco, Sacristán T: Cáncer laríngeo y faringolaríngeo, Ponencia oficial del IX Congreso de la SEORL, Málaga, 1975.
  17. Bagatella F, Bignardi L: Behavior of cancer at the anterior commissure of the larynx, *Laryngoscope*, 1983;93:353-6.
  18. Basterra J, Dilly PN, Chumbey CC et al: Glands in the human vocal cord, *Rev Laryngol*, 1988; 109:477-80.
  19. Basterra J, Armengot M, Martorell M et al: Actividad oncogénica en tumores de cabeza y cuello, *Anales ORL Iber Amer*, 1995; 2:197-205.
  20. Batsakis JG: Neoplasmas of the larynx. In: Batsakis JG, ed. *Tumors of the head and neck*, 2ª ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1979: 200-25.
  21. Batsakis JG: Plasma cell tumors of the head and neck, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1983; 92:311-3.
  22. Baugh RF, McClatchey KD, Sprik SA et al: Laryngeal paraganglioma, *J Otolaryngol*, 1987; 16:167-8.
  23. Baluyot ST, Shumrick MJ y Faerts EC: Emergency laryngectomy, *Arch Otolaryngol*, 1974; 94:414-7.
  24. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP et al: *Manual for staging of cancer*, 3<sup>rd</sup> de. Philadelphia; JP Lippincott, 1988:39-41.
  25. Beitler JJ, Mahadevia PS, Silver CE et al: New barriers to ventricular invasión in paraglottic laryngeal cancer, *Cancer*, 1994; 73:2648-52.
  26. Belew RK y Forrest S: Learning and programming in clasifier systems, *Machine Learning*, 1988; 3:193-223.
  27. Bennet JS, Goldman D: CLOT: A knowledge-based consultant for bleeding disorders, Heuristic Programming Project, Department of Computer Science, Stanford University, 1980.
  28. Berendes J: *Tratado de otorrinolaringología* (eds), Barcelona, ed Científico-Médica, 1970.
  29. Biller HF, Bargman JA: Verrucous carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*, 1975; 85:1698-700.
  30. Biller HG, Davis WH, Ogura JH: Delayed contralateral cervical metastases with laryngeal and laryngopharyngeal cancers, *Laryngoscope*, 1971;1499-502.

31. Black JW: The localization of metastatic Brown-Pearce Carcinoma in granulation tissue, *Br J Cancer*, 1964; 18:143-5.
32. Blok PHHM, Manni JJ, Borek PVD et al: Carcinoid of the larynx: a report of three cases and a review of the literature, *Laryngoscope*, 1985; 95:715-9.
33. Brostoff J, Scadding GK, Male DK et al: Neoplasias, en *Inmunología clínica*, cap 20, New York, NY, Gower Medical Publishing, 1991; pp 20.1-20.16.
34. Bocca E: Supraglottic cancer, *Laryngoscope*, 1975; 85:1318-26.
35. Bocca E, Pignataro O, Oldini C: Supraglottic laryngectomy: 30 years of experience, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1983; 92:14-21.
36. Bresson K, Rasmussen H, Rasmussen PA: Pharyngocutaneous fistulae in totally laryngectomized patients, *J Laryngol Otol*, 1974; 88:835-42.
37. Broders AC: Squamous cell epithelioma of the lip. A study of five hundred thirty-seven cases, *JAMA*, 1920; 24:656-64.
38. Brugere J, Guenel P, Leclerc A et al: Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth, *Cancer*, 1986; 57:391-5.
39. Buchanan B, Mitchell T: Model directed learning of production rules, en Waterman D, Hayes F, *Pattern directed inference systems*, Academic Press, 1978.
40. Burgués J: Laringuectomía total, en Abelló P, Traserra J: *Otorrinolaringología*, Cap 121, Barcelona, Doyma, 1992; pp 587-91.
41. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ et al: Rationale for elective modified neck dissection, *Head Neck Surg*, 1988; 10:160-7.
42. Cachin Y: Cancers of the head and neck: prognostic factors and criteria of response to treatment, In *Cancer Therapy*, Ed M J Staquet, Raven Press, New York, pp 353-66.
43. Calero C, Teatini G: Horizontal glottectomy, *Laryngoscope*, 1978; 88:1529-35.
44. Cámara F, Alvarez Vicent JJ: "Ponencia oficial precancerosis ORL". Edit Garsi, Madrid 1984, p 147.
45. Campo del JF, Blay L, Roselló E et al: Paraganglioma laríngeo: a propósito de un caso, *Acta Otorrinolaring Esp*, 1994; 46:371-5.
46. Candela FC, Shah J, Jaques DP et al: Patterns of cervical node metastases from



- squamous carcinoma of the larynx, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990; 116:432-5.
47. Cañizo A: The lymphatics networks of the larynx, *Rev Laryng (Bordeaux)*, 1982; 43:103-106.
48. Carvalho P, Baldwin D, Carter R et al: Accuracy of CT in detecting squamous carcinoma metastases in cervical lymph nodes, *Clinical Radiology*, 1991; 44: 79-81.
49. Chan SW, Leung KS, Wong WS: An expert system for the detection of cervical cancer cells using knowledge-based image analyzer, *Artif Intell Med*, 1996, 867-90.
50. Cox JD, Pajak TF, Marcial VA et al: Interruptions adverseli affect local control and survival with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts. New evidence for accelerated proliferation from Radiation Therapy Oncology Group Protoco9l 8313, *Cancer*, 1992; 69:2744-8.
51. Cuenca J: Sistemas expertos, en Valle R, Barberá J, Ros F (eds): *Inteligencia artificial: Introducción y situación en España*, Fundesco, Madrid, 1984, p 31-8.
52. Cooper GF, Aliferis CF, Ambrosino R et al: An evaluation of machine'learning methods for predicting pneumonia mortality, *Artif Intell Med*, 1997; 9:107-38.
53. Daly JF, Strong EW: Carcinoma of the glottic larynx, *Am J Surg*, 1975; 130:489-94.
54. De Rienzo DP, Greenberg SD, Fraire AE: Carcinoma of the larynx. Changing incidence in women, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991; 117:681-4.
55. Dedo DD, Alonso WA, Ogura JH: Incidence, predisposing factors and outcome of pharyngocutaneous fistulas complicating head and neck cancer surgery, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1975; 84:833-40.
56. Deitmer Th: Anatomy and physiology of the mucociliary system, en Deitmer Th, Karger (eds): *Physiology and pathology of the mucociliary system*, cap 3, Basel, Switzerland, 1989, pp 5-18.
57. Demard F, Chauvel P, Schneider M et al: Induction chemotherapy for larynx preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancers. 3<sup>rd</sup> International Conference on Head and Nech Oncology; San Francisco, July 1992.
58. Devineni VR, Simpson JR, Sessions D et al: Supraglottic carcinoma: impact of

- radiation therapy on outcome of patients with positive margins and extracapsular nodal disease, *Laryngoscope*, 1991; 101:767-70.
59. Dictor M, Tennvall J, Akerman M: Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the supraglottic larynx, *Arch Pathol Lab Med*, 1992; 116:253-57.
60. Dillon W, Harnsberger R: The impact of radiologic imaging on staging of cancer of the head and neck, *Seminars in Oncology*, 1991;18:64-79.
61. Donahue RP et al: Alcohol and hemorrhagic stroke, *JAMA*, 1986; 255:2311-17.
62. Ehrmann Ch: Sur une opération de laryngotomie pratiquée dans un cas de polype du larynx, *CR Acad Sci (Paris)*, 1844; 18:593-709.
63. Fagan LM, Kunz JC, Feigenbaum EA et al: Representation of dynamical clinical knowledge: measurement interpretation in the intensive care unit, *Proc 6<sup>th</sup> Int Joint Conf Artif Int*, Tokio, 1979; 260-2.
64. Falchetto M, Maurizi R, Scattoni F et al: Comparison of computerized tomography and magnetic resonance in staging of T and N parameters in head and neck neoplasms, 1995, 90: 396-403.
65. Fechner RE, Mills SE: Premalignant lesions of the larynx, en Silver CE (eds): *Laryngeal cancer*, New York, Thieme Medical Publishers, 1991; 2-5.
66. Feinmesser R, Freeman J, Feinmesser M et al: Role of modern imaging in decision-making for elective neck dissection, *Head and Neck*, 1992; 14:173-6.
67. Ferlito A: Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2.052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL Department of Padua University from 1966 to 1976, *Acta Otolaryngol*, 1976; supl 342.
68. Ferlito A: Diagnosis and treatment of small cell carcinoma of the larynx: a critical review, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1986; 95:590-600.
69. Ferlito A, Rechner G, Bottin R: Mucoepidermoid carcinoma of the larynx. A clinicopathological study of 11 cases with review of the literature. *ORL*, 1981; 43:280-99.
70. Ferlito A, Rosai J: Terminology and classification of neuroendocrine neoplasm of the larynx, *J Oto Rhinol Laryngol*, 1991; 53:185-7.
71. Ferner H: Sobotta, *Atlas de Anatomía humana*, Madrid, ed Panamericana, 1982,

- pp 197-210.
72. Ferrari C, Bottazzi D: Rilievi statistici sul carcinoma laringeo nel sesso femminile, *Arch Ital Otol*, 1966; 77:568-581.
  73. Field JK: Oncogenes and tumour-suppressor genes in squamous cell carcinoma of the head and neck, *Oral Oncol Eur J Cancer*, 1992;28:67-76.
  74. Fiorella R, Di Nicola V: Multiple lateral cervical lymph node metastases in laryngeal carcinoma: incidence and prognostic significance, *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 1991; 11:103-11.
  75. Friedman M, Shelton VK, Matee M et al: Metastatic neck disease. Evaluation of computed tomography, *Arch Otolaryngol*, 1984; 110:443-7.
  76. Full-Scharrer G: Der larynxtumor bei der frau, *HNO (Berlin)*, 1966; 14:318-9.
  77. Gaillard J, Haguenaer JP, Dubreuil C et al: Les radio-cancers du larynx. *Actualités de carcinologia cervicofaciale*, 1981; 6:261-5.
  78. Galindo L, Algaba F: Patología geográfica del Cáncer en España: Estudio global. VIII Congreso Nacional de Anatomía Patológica. tenerife, España. *Patología 1981; (Supl especial); 17-25.*
  79. Garín L, Basterra J, Armengot M et al: Mecanismos patogénicos de la Pseudomona aeruginosa en la otitis media crónica supurada, *Acta Otorrinolaringológica Española*, 1989; 41:329-32.
  80. Gavilán C, Gallego J, Gavilán J: "Carrusel"; an expert system for vestibular diagnosis. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1990; 110:161-7.
  81. Gavilán C, Gavilán J, Moñux A: Vaciamiento ganglionar cervical funcional, en: Tratamiento quirúrgico de los tumores de cabeza y cuello, Ponencia Oficial de la SEORL, Madrid, Omega, 1992; cap 24, pp 359-72.
  82. Gavilán J, Gavilán C, Mañós M et al: Pronóstico del carcinoma de laringe a través del análisis discriminante, *Acta Otorrinolaringológica Española*, 1986; 37:209-12.
  83. Guirado C, Martínez Pardo P, Salmerón J et al: Diagnóstico por la imagen en el cáncer de laringe, en: Alvarez Vicent JJ, Sacristán T, *Cancer de laringe*, Ponencia oficial del XVI congreso nacional de la SEORL, Barcelona, Farmacusi, 1996.
  84. Goldman NC, Katibah GM, Medina J: Carcinoid tumors of the larynx, *Ear Nose*

- Throat J, 1985; 64:52-8.
85. Gras R, Chrestian MA, Dessi P et al: Systemes APUD et neuroendocrinien diffus et pathologie cervicofaciale, EMC, 1993; 20:945, A-10, 1-7.
  86. Guerrier B, Barazer M: Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx, Editions Techniques, Encycl Méd Chir (Paris-France), Oto-Rhino-Laryngologie, 20-630-A-10, 1992, 20p.
  87. Guerrier Y: Les hémilaryngectomies, en Portmann M, Guerrier Y (eds): Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale, Tomo 3, Cap 5, Paris, Masson, 1988, pp 262-9.
  88. Guerrier Y: Les laryngectomie partiele fronto-latérale, en Portmann M, Guerrier Y (eds): Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale, Tomo 3, Cap 3, Paris, Masson, 1988, pp 262-9.
  89. Guerrier Y, Andrea M: Les loges pre-epiglottiques, Nuovo Arch Ital Otol, 1973; 1:3
  90. Guerrier Y, Guerrier B: Considérations anatomiques, en Portmann M, Guerrier Y (eds): Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale, Tomo 4, Cap 1, Paris, Masson, 1988, pp 3-18.
  91. Hagenauer JP: Les laryngites chroniques, Encycl Méd Chir (Paris-France), Oto-rhino-laryngologie, 20645 C10, 4-1989, 7p.
  92. Hammond EC: Tobacco. In Fraumeni JF: Persons at high risk of cancer. Academic Press, New York, 1975.
  93. Harrison DNF: The pathology and management of subglottic cancer, Ann Otol Rhinol Laryngol, 1971; 80:6-13.
  94. Hellín D, Merino E, Rosique M: Faringostoma tras la laringuectomía total, Anales ORL Iber-Amer, 1992; 6:589-94.
  95. Heston TF, Norman DJ, Barry JM: Cardiac risk stratification in renal transplantation using a form of artificial intelligence, Am J Cardiol, 1997; 79:415-7.
  96. Hier M, Black MJ, Lafond G: Pharyngo-cutaneous fistulas after total laryngectomy: incidence, etiology and outcome analysis, J Otolaryngol, 1993;22:164-6.
  97. Homma JY: Roles of exoenzymes and exotoxin in the pathogenicity of

- Pseudomonas aeruginosa* and the development of a new vaccine, *Jpn J Exp Med*, 1980; 50:149-65.
98. Horgan EC, Dedo HH: Prevention of major and minor fistulae after laryngectomy, *Laryngoscope*, 1979; 86:785-93.
99. Iwamoto H: An epidemiological study of laryngeal cancer in Japan, *Laryngoscope*, 1975; 85:1162-72.
100. Izenberg SD, Williams MD, Luterman A: Prediction of trauma mortality using a neural network, *Am Surg*, 1997; 63:275-81.
101. Jacobs JR, Spitznagel EL y Sessions DG: Staging parameters for cancers of head and neck: a multifactorial analysis, *Laryngoscope*, 1985; 95:1378-81.
102. Johansen LV, Overgaard J, Elbrond AO: Pharyngocutaneous fistulae after laryngectomy, *Cancer*, 1988; 61: 673-8.
103. Johnson JT, Myers EN: Cervical lymph node disease in laryngeal cancer, en Silver CE (eds): *Laryngeal cancer*, New York, Thieme Medical Publishers, 1991; 22-6.
104. Johnson JT, Yu VL: Role of gram negative rods, anaerobes and fungi in wound infection after head and neck surgery: implications for antibiotic prophylaxis, *Head Neck*, 1989; 11:27-29.
105. Kentala E, Pyykkö I, Auramo Y, Juhola M: Reasoning in Expert System ONE for vertigo work-up, *Acta Otolaryngol (Stock)*, 1995; 520:207-8.
106. Kiem WF, Shapiro MJ, Rosin HD et al: Study of post laryngectomy and stomal recurrence, *Arch Otolaryngol*, 1965; 81:183-6.
107. Kirchner JA: Growth and spread of laryngeal cancer as related to partial laryngectomy, *Laryngoscope*, 1975; 85:1516-21.
108. Kirchner JA: Two hundred laryngeal cancers: patterns of growth and spread as seen in serial section, *Laryngoscope*, 1977; 88:474-82.
109. Kirchner JA, Carter D: Intralaryngeal barriers to the spread of cancer, *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1987;103:503-13.
110. Kirchner JA: Spread and barriers to spread of cancer within the larynx, en Silver CE (eds): *Laryngeal cancer*, New York, Thieme Medical Publishers, 1991; 6-13.
111. Klcki E, Zakrzewska D, Stempczyńska J: Computer Assistance in Oncology

- Education, Proc of Intern Conf on System-Modeling-Control, Zakopane, 1990; 2:27-8.
112. Kleinsasser O: Tumors of larynx and hypopharynx, de Geog Thieme Verlag, Stuttgart, 1988; pp 25-69.
  113. Kleinsasser O: Tumors of larynx and hypopharynx, de Geog Thieme Verlag, Stuttgart, 1988; pp 189-90.
  114. Koufman JA: The otolaryngologic manifestations of gastro esophageal reflux disease: a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury, *Laryngoscope*, 1991; 101:1-78.
  115. Kowalski LP, Franco EL, de Andrade J et al: Prognostic factors in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment, *J Surg Oncol*, 1991; 48:87-95.
  116. Kukar M, Kononenko I, Silvester T: *Artif Intell Med*, 1996; 8:431-51.
  117. Kunz J, Fallat R, McClung D et al: A physiological rule-based system for interpreting pulmonary function test results, *Heuristic Programing Project*, Department of Computer Science, Stanford University, 1978.
  118. Laccourreye H, Leroux-Robert J: *La chimiotherapie dans les cancers des voies aerodigestives superiores. Actualités de carcinologie cervico-faciale*. París, Masson, 1987.
  119. Lanzos E, Peña C, Pérez-Regadera J: Principios de radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello, en González Barón N: *Cáncer de cabeza y cuello*, Cap 6, Madrid, Ergón, 1995; pp 99-118.
  120. Lara F: *Informática y Computación*, Barcelona, Argos Vergara, 1986.
  121. Larkin EC, Watson-Wiliams EJ: Alcohol and the blood, *Med Clin N Am*, 1984; 68:105-20.
  122. Lavelle RL, Maw AR: The aetiology of post-laryngectomy pharyngocutaneous fistulae, *J Laryngol Otol*, 1972; 86:785-93.
  123. Lederman M: Radiotherapy of cancer of larynx, *J Laryngol Otol*, 1970; 84:867-72.
  124. Lefebvre JL, Pignat JC, Chevalier D: Cancer du larynx, *Encycl Méd Chir (Paris-France)*, Oto-rhino-laryngologie, 20-710-A-10, Cancérologie, 60-20-810-A10, 1993; 24p.

125. Legent F, Perlemuter L, Vandembrouck: Le larynx, en Masson (eds): Cahiers d'anatomie ORL, Paris, 1986, pp 121-137.
126. Leipzig B: Neoglottic reconstruction following total laryngectomy. A reappraisal, *Ann Otol*, 1980; 89:534-7.
127. Leroux-Robert J: A statistical study of 620 laryngeal carcinomas of the glottic region personally operated upon more than five years ago, *Laryngoscope*, 1975; 85: 1440-47.
128. Levendag P, Sessions R, Vikram B et al: The problem of neck relapse in early supraglottic larynx cancer, *Cancer*, 1989; 63:345-8.
129. Lindberg RD: Sites of first failure in head and neck cancer, *Cancer Treat Symp*, 1981; 2:21-8.
130. López-Abente. Registro del Cáncer de Granada, 1994.
131. López Aguado D: Estudio histotopográfico, macroscópico, microscópico y ultraestructural del cáncer laríngeo, *Acta Otorrinolaringológica Española*, 1977; 28: 1-56.
132. López Aguado D: Estudio del tejido fibroelástico de la laringe, *Acta Otorrinolaringológica Española*, 1981; 32:625-31.
133. Lozano J, López F, Martínez J et al: Plasmocitoma extramedular e hipercalcemia, *Med Clin (Barc)*, 1992; 98:181-3.
134. Luckham D: Refinement theorems in resolution theory, *Symposium on Automatic Demonstration*, Versalles, 1968.
135. Lundgren JAV, Van Nostrand P, Harwood AR et al: Verrucous carcinoma (Ackerman's tumor) of the larynx: diagnostic and therapeutic considerations, *Head and Neck Surg*, 1986; 9: 19-26.
136. Lutz CK, Johnson JT, Wagner RL et al: Supraglottic carcinoma: patterns of recurrence, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1990; 99: 12-7.
137. MacDermott D, Charniak E: *Introduction to Artificial Intelligence*, Addison Wesley, 1985.
138. Mackenzie M: *Essay on growths in the larynx*. Churchill, London, 1871.
139. Maillet M: *Histología e histofisiología humanas*, AC (eds), Madrid, 1980, pp 3-74.
140. Malcom H: Early development of the human laryngeal muscles, *Ann Otol-*

- Rhinol-Laryngol, 1972; 81:1-8.
141. Mancuso AA: Cervical lymph node metastases: Oncologic imaging and diagnosis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 10:411-23.
  142. Manni JJ, Terhaard CH, de Boer MF et al: Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma, *Am J Surg*, 1992; 164:682-7.
  143. Martínez Vidal A: Patología del cáncer de laringe, en Abelló P, Traserra J: *Otorrinolaringología*, Doyma (eds), cap 116, Barcelona, España, 1992, pp 561-565.
  144. Maw AR, Lavelle RJ: The management of postoperative pharyngocutaneous fistulae, *J Laryngol Otol*, 1972; 86:785-93.
  145. McCurdi PR, Pierce LE, Rath CE: Abnormal bone marrow morphology in acute alcoholism, *N Engl J*, 1962; 266:505-8.
  146. McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH: The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor, *Cancer*, 1961;14:55-66.
  147. Meagher RC et al: Suppression of hematopoietic-progenitor-cell proliferation by ethanol and acetaldehyde, *N Eng J Med*, 1982; 307:845-9.
  148. Mendenhall WM, Parsons JT, Brant TA et al: Is selective neck treatment indicated for T2N0 squamous carcinoma of the glottic larynx ?, *Radiother Oncol*, 1989; 14:199-202.
  149. Merino E, Hellín D, Rosique M et al: Pronóstico del cáncer de laringe mediante análisis discriminante, *Anales ORL Iber-Amer XXI*, 1994; 4:335-41.
  150. Michalski RS y Chilausky RL: Learning by being told and learning from examples: An experimental comparison of two methods of knowledge acquisition in the context of developing an expert system for Soybean disease diagnosis, *INT J Policy Anal Infor Syst*, 1980; 4:13-28.
  151. Mira E, Buizza G, Magenes G et al: Expert systems as a diagnostic aid in otoneurology, *ORL*, 1990; 52: 96-103.
  152. Modlin B, Ogura JH: Postlaryngectomy tracheal stomal recurrences, *Laryngoscope*, 1969; 79:239-50.
  153. Morales MM, Suárez-Varela J: Análisis epidemiológico de las tendencias de mortalidad y morbilidad por cáncer laríngeo en España y en la comunidad de



- Valencia. *Acta ORL Esp*, 1992; 43:83-88.
154. Moisa II, Mahadevia P, Silver CE: Unusual tumors of the larynx, en Silver CE (eds): *Laryngeal cancer*, New York, Thieme Medical Publishers, 1991; 33-43.
155. Molinari R, Costa A, Rosella S et al: Cell kinetics in the study and treatment of head and neck cancer, In: Wolf GT, *Head and Neck Oncology*, Boston, Martinus Nijhoff Publishers, 1984:229-48.
156. Molinari R, Zingo L: Patogenesi della recidive di metastasi sol campo di svuotamento laterocervicale per carcinoma orofaringo-laringe, *Tumori*, 1970; 371-384.
157. Munárriz LA: *Fundamentos de la Inteligencia Artificial*, ISBN 84-7684-563-4, Universidad de Murcia, 1994.
158. Myers EM, Ogura JH: Stomal recurrences: A clinico-pathological analysis and protocol for future management, *Laryngoscope*, 1979; 89:1121-8.
159. Myers JD y Pople HE: INTERNIST: A consultative diagnostic program in internal medicine, Proc 1<sup>st</sup> Anual symp Comp Appl Med Care IEEE Computer Society, Los Alamitos, California, 1977.
160. Myers JD, Pople HE, Miller RA: CADUCEUS: A computerized diagnostic consultation system in internal medicine, Proc 6<sup>th</sup> Annual Symp Comp Appl Med Care IEEE Computer Society, Los Alamitos, California, 1982; 44-47.
161. Nassar VH, Bridger P: Topography of the laryngeal mucous glands, *Arch Otolaryngol*, 1971; 94: 490-8.
162. Natvig K, Boysen M, Tausjo J: Fistulae following laryngectomy in patients treated with irradiation, *J Laryngol Otol*, 1993; 107:1136-9.
163. Navarro F: Los comienzos de la laringuectomía, *Anales de Otorrinolaringología de la Sociedad Andaluza*, 1995; 8:5-7.
164. Nilsson NJ: *Principles of Artificial Intelligence*, Springer Verlag, 1983.
165. Norris CM: Problems in classification and staging of cancer of the larynx, *Ann Otol*, 1963; 72:83-96.
166. Ogura JH: Supraglottic subtotal laryngectomy and radical neck dissection for carcinoma of the epiglottis, *Laryngoscope*, 1958; 48:983-1003.
167. Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ et al: Long term therapeutic results-cancer of the larynx and hypopharynx: Preliminary report, *Laryngoscope*, 1975;

- 85:1746-75.
168. Ophir D et al: immunohistochemistry of laryngeal pseudosarcoma, *Laryngoscope*, 1987; 97:212-5.
  169. Paparella M, Shumrick D: *Otorrinolaringología*, Ed Panamericana, Buenos Aires, 2ª de, 1982; pp 1145-2984.
  170. Patil RS, Adibi J, Shoemaker WC: Application of an artificial intelligence program to therapy of high-risk surgical patients, *New Horiz*, 1996;4:541-50.
  171. Pearse AGE, Takor TT: Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides, *Fed Proc*, 1979; 38:2288-94.
  172. Pearson BW, Woods RD, Hartman DE: Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing, *Laryngoscope*, 1980; 90:1950-61.
  173. Pera E, Moreno A y Galindo L: Prognostic factors in laryngeal carcinoma, *Cancer*, 1985; 58:928-34.
  174. Pérez CA, Kraus FT, Evans et al: Anaplastic transformation in verrucous carcinoma of the oral cavity after radiation therapy, *Radiology*, 1966; 86:108-15.
  175. Piédrola-Angulo G: Pseudomonas y bacilos gramnegativos no fermentadores, en: Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez JA, Piédrola-Angulo G, *Microbiología y Parasitología Médica*, Barcelona, Salvat, 1987:478-85.
  176. Pietrantonio L, Agazzi C, Fior R: Indications for surgical treatment of cervical lymph nodes in cancer of the larynx and hypopharynx, *Laryngoscope*, 1962;72:1511-16.
  177. Pietrantonio L y Fior R: Clinical and surgical problems of cancer of the larynx and hypopharynx, *Acta Otolaryngol (Stockholm)*, 1958; 142:1-61.
  178. Piquet JJ, Chevalier D: Adénopathies cervicales, Editions Techniques, *Encyc Méd Chir (Paris-France)*, Oto-rhino-laryngologie, 20870 A10, 6, 1990; 10p.
  179. Pirsig W y Rodegra H: Chirurgie du larynx et de la trachée, en Willemot et al (eds): Naissance et développement de l'oto-rhino-laryngologie dans l'histoire de la médecine, *ACTA Oto-rhino-laryngologica Belgica*, cap 19, Bruxelles, Imprimerie des sciences, 1981, pp 1427-504.
  180. Poch Viñals R: Coloquio sobre tabaco y nicotina, Edit Oteo, Madrid, 1970; p

- 192.
181. Podol'skaia EV: Precancerous conditions of the larynx in workers exposed to dust and their prevention, *Vestn Otorinolaringol*, 1989; 2:67-9.
182. Pradier R, González A, Matos E et al: Prognostic factors in laryngeal carcinoma, *Cancer*, 1992; 71: 2472-6.
183. Pressman J, Dowdy A y Libby R: Further studies upon the submucosal compartments and lymphatics of the larynx by injection of dyes and radioisotopes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1956; 65: 963.
184. Pressman J, Simon MB, Monell C: Anatomical studies related to the dissemination of cancer of larynx, *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1960; 64: 628-38.
185. Putney FJ, McStravog LJ: Salivary gland type tumors of the head and neck, *Laryngoscope*, 1954; 64:285-97.
186. Quinlan JR: Discovering rules from large collections of examples: a case study, in *Expert Systems in the Micro Electronic Age*, Edinburgh University Press, 1979.
187. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V: *Patología estructural y funcional*, Madrid, Interamericana (Eds), 1986, pp 1-1431.
188. Rodrigo JP, Alvarez JC, Gómez J et al: Comparison of three prophylactic antibiotic regimens in clean-contaminated head and neck surgery, *Head and Neck*, 1996; in press.
189. Rodriguez L, Landa MA, Rivas A et al: Estudio evolutivo de lesiones premalignas laríngeas, *Acta Otorrinolaring Esp*, 1996; 47:129-33.
190. Rodriguez A y Alvarez Vicent JJ: Factores pronóstico en el cáncer de cuerda vocal, En: Alvarez Vicent JJ, Sacristán T: *Cáncer de cuerda vocal*, Ponencia oficial de la XXXII reunión anual de la SEORL, Barcelona, Farma-Cusi, 1995:265-83.
191. Roy P: Synergie entre les facteurs de risque tabac et alcool dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Thèse n° 23, Lyon, 1991.
192. Sadler TW: Aparato respiratorio, en Langman, Panamericana (eds): *Embriología médica*, cap 13, México, 1988, pp 218-26.
193. Sadler TW: Cabeza y cuello, en Langman, Panamericana (eds): *Embriología*

- médica, cap 16, México, 1988, pp 283-311.
194. Salvador I, Martinez E, Alemany P et al: Carcinoma neuroendocrino medianamente diferenciado de laringe. A propósito de un caso, *Acta Otorrinolaring Esp*, 1995; 46:377-80.
195. Ségal A, Willemot J: Endoscopie, en Willemot et al (eds): Naissance et développement de l'oto-rhino-laryngologie dans l'histoire de la médecine, *Acta Oto-rhino-laryngologica Belgica*, cap 4, Bruxelles, Imprimerie des sciences, 1981, pp 393-630.
196. Serafini I: Laringectomia totale con ricostruzione delle vie aero-digestive. Metodo personale, *Arch Ital di ORL*, 1970; 81:377-81.
197. Seydel HG: The risk of tumor induction in man following medical irradiation for malignant neoplasm. *Cancer*, 1975; 35:1641-5.
198. Shah JP, Tollefsen HR: Epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx: role of neck dissection in initial surgery treatment, *Am J Surg*, 1974; 128:494-501.
199. Shapshay S, Rebeiz E: Laser management of laryngeal cancer, in: Silver CE, *Laryngeal cancer*, New York, Thieme, 1991:162-69.
200. Shortliffe EH: *Computer-based medical consultations*, Elsevier, New York, 1976.
201. Shortliffe EH, Scott AC, Bischoff MB et al: ONCOCIN: an expert system for oncology protocol management, *Proc 7<sup>th</sup> Int Conf Artif Int*, Vancouver, 1981; 876-81.
202. Silver CE: *Cirugía del cáncer de laringe y estructuras anexas* (eds), Barcelona, ed Toray, 1985
203. Silver CE: *Laryngeal cancer*, New York, NY, Thieme, 1991, pp 2-284.
204. Simarak S, Dejong UW, Breslow et al: Cancer of the oral cavity, pharynx/larynx and lung in North Thailand: Case control study and analysis of cigar smoke, *Br J Cancer Res*, 1995; 55:237-41.
205. Singer MI, Blom DE: An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1980; 89:529-33.
206. Snyderman C, Johnson JJ, Barnes L: Carcinoid tumor of the larynx: case report and review of the world literature, *Otolaryngol Head and Neck Surg*, 1986; 95:158-64.

207. Som PM: Lymph nodes of the neck, *Radiology*, 1987; 165:595-9.
208. Speight PM, Elliott AE, Jullien JA et al: The use of artificial intelligence to identify people at risk of oral cancer and precancer, *Br Dent J*, 1995; 179:382-7.
209. Spyropoulos B, Papagounos G: A theoretical approach to artificial intelligence systems in medicine, *Artificial Intelligence in Medicine*, 1995; 7:455-65.
210. Stell PM: Prognosis in laryngeal carcinoma: tumor factors, *Clin Otolaryngol*, 1990; 15: 69-81
211. Stell PM, Cooney TC: Management of fistulae of the head and neck after radical surgery, *J Laryngol Otol*, 1974; 88: 819-34.
212. Stempczyńska J, Klcki E: Problems of knowledge acquisition automation in medical expert systems, *MEDINFO*, 1995; 857-8.
213. Stempczyńska J, Zambrano O, Klcki E: Module pharmacy in expert system for oncology, *Sc Bull of LTU, Informatyka*, 1993; 2:55-60.
214. Suárez C, Llorente JL, Núñez F et al: Neck dissection with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas, *Otolaryngol Head and Neck Surg*, 1993; 109: 3-9.
215. Suster S: Pulmonary metastases of extrapulmonary tumors, in: *Pathology of pulmonary disease*, ed M. Saldana, JB Lippincot, Philadelphia, 1994; pp 701-10.
216. Terracol A, Greiner V: *Le larynx: Bases anatomiques et fonctionelles*, ed Doim, Paris, 1972.
217. Till JE, Bruce WR, Elwan A et al: A preliminary analysis of end results for cancer of the larynx, *Laryngoscope*, 1975; 85:259-75.
218. Traserra J: Principios terapéuticos del cáncer de laringe, en Abelló P, Traserra J: *Otorrinolaringología*, Cap 118, Barcelona, Doyma, 1992; pp 569-574.
219. Trimble WM, Dias A: Cervical node metastases: prognosis related to level and distribution, *Arch Otolaryngol*, 1964;79:247-9.
220. Van den Brekel M, Castelinjs JA, Croll GA, et al: Magnetic Resonance Imaging vs palpation of cervical lymph node metastasis, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991; 117: 666-73.
221. Vecerina-Volic S, Romić-Stojković R, Krajina Z et al: Androgen receptors in normal and neoplastic laryngeal tissue, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1987; 113: 411-3.

222. Vikram B, Strong EW, Shah JP et al: Elective postoperative radiation therapy in stages III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck, *Am J Surg*, 1980; 140: 580-4.
223. Vikram B, Strong EW, Shah JP et al: Failure in the neck following multi-modality treatment for advanced head and neck cancer, *Head Neck Surg*, 1984; 6:724-9.
224. Weinstein GS, Laccourreye O, Brasnu D et al: Reconsidering a Paradigm: The spread of supraglottic carcinoma to the glottis, *Laryngoscope*, 1995; 105:1129-33.
225. Weiss SM, Kulikowski CA, Safir A: Glaucoma consultation by computer, *Computers in Biology and Medicine*, 1978; 8:25-40.
226. Welsh LW: Internal anatomy of the larynx and spread cancer, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1989; 98:228-32
227. Wenig B, Hyams V, Heffner D: Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx. A clinicopathological study of 54 cases, *Cancer*, 1988; 62:2658-76.
228. Werner JA: Description and clinical importance of the lymphatics of the vocal fold, *Otolaryngology Head and Neck Surg*, 1990; 13:102-105.
229. Williams P, Warwicl R: *Esplacnología*, en Gray: *Anatomía*, Cap 8, Barcelona, Salvat, 1986, pp 1348-61.
230. Wind J: *On the physiology and ontogeny of the human larynx*, Wolters Nooz eds, Groningen, 1970.
231. Winston PH: *Artificial Intelligence*, 2<sup>a</sup> ed, Addison Wesley, 1994.
232. Winograd T: Beyond programming languages, *Comm of the ACM*, vol 22, pp 301-401.
233. Woolley AL, Hogikyan ND, Gates GA et al: Effect of the blood transfusion on recurrence of head and neck carcinoma (Retrospective review and meta-analysis), *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1992; 101:724-9.
234. Woolery LK, Grzymala-Busse J: Machine learning for development of an expert system to predict premature birth, *Biomed Sci Instrum*, 1995; 31:29-34.
235. Wynder EL: Etiological aspects of squamous cancer of the head and neck, *JAMA*, 1971; 215:454-459.

236. Yousem D, Som P, Hackney D et al: Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT, *Radiology*, 1992; 182:753-9.
237. Zak FG, Lawson W: Glomic (paraganglionic) tissue in the larynx and capsule of the thyroid gland, *Mt Sinai J Med*, 1972; 39:82-90.

## **ANEXO I**

### **Tabla general de pacientes**





	edad	tabaco	exfumad	alcohol	exalcoho	ant.neop	psintoma	clinica
1	73,00	2,00	,00	,00	,00	,00	1,00	7,00
2	61,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	8,00
3	58,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
4	72,00	3,00	,00	1,00	,00	1,00	1,00	1,00
5	53,00	1,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
6	52,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	9,00
7	65,00	1,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	2,00
8	70,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	10,00
9	70,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	6,00	6,00
10	59,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	2,00
11	63,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	11,00
12	68,00	2,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	7,00
13	59,00	1,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	12,00
14	79,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
15	84,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	10,00
16	39,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
17	67,00	5,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
18	47,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
19	89,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	2,00
20	59,00	4,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	2,00
21	56,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	7,00
22	65,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	4,00	9,00
23	60,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	2,00
24	71,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
25	55,00	3,00	,00	1,00	,00	3,00	1,00	7,00
26	51,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	6,00	8,00
27	53,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	7,00
28	76,00	5,00	,00	,00	,00	,00	2,00	7,00
29	57,00	4,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
30	41,00	2,00	,00	,00	,00	,00	1,00	7,00
31	61,00	2,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
32	59,00	1,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
33	43,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	7,00
34	41,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	2,00

	tpsincir	palpaden	aspecttu	localiz	biopsia	traqueo	diastraq	tacaden
1	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
2	2,00	5,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	5,00
3	2,00	,00	2,00	1,00	2,00	,00	,00	,00
4	2,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
5	3,00	,00	1,00	2,00	1,00	,00	,00	,00
6	4,00	,00	1,00	2,00	1,00	,00	,00	6,00
7	3,00	5,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
8	2,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
9	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	3,00
10	4,00	1,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
11	4,00	,00	1,00	1,00	1,00	1,00	11,00	6,00
12	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
13	1,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	3,00
14	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
15	4,00	,00	1,00	1,00	1,00	1,00	6,00	6,00
16	1,00	,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	,00
17	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
18	4,00	,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	6,00
19	4,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
20	3,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
21	4,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
22	4,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
23	3,00	1,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	6,00
24	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
25	3,00	1,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	3,00
26	4,00	5,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	5,00
27	4,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
28	,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
29	4,00	1,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
30	3,00	,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	6,00
31	1,00	,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	6,00
32	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	2,00
33	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
34	4,00	2,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	3,00

	fecha	cirtumor	cirgang	aptumor	gradif	estadiot	apadenop
1	4/7/89	3,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00
2	10/11/92	3,00	4,00	1,00	2,00	3,00	5,00
3	2/11/89	2,00	,00	1,00	1,00	2,00	6,00
4	17/7/92	3,00	2,00	1,00	1,00	4,00	1,00
5	12/8/91	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
6	10/7/91	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	,00
7	21/12/89	3,00	4,00	1,00	2,00	3,00	5,00
8	24/4/90	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	,00
9	29/7/93	3,00	4,00	1,00	2,00	3,00	3,00
10	27/6/90	2,00	4,00	1,00	1,00	3,00	4,00
11	15/10/90	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
12	4/7/90	3,00	2,00	2,00	1,00	3,00	,00
13	24/1/92	3,00	2,00	1,00	2,00	4,00	1,00
14	8/11/90	3,00	,00	1,00	1,00	3,00	6,00
15	22/6/92	3,00	2,00	1,00	3,00	3,00	,00
16	12/2/92	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	,00
17	5/9/90	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	1,00
18	22/5/91	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
19	12/4/90	3,00	1,00	1,00	2,00	3,00	,00
20	7/10/91	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	,00
21	21/10/91	3,00	2,00	1,00	3,00	3,00	4,00
22	19/4/94	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	,00
23	7/11/95	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	3,00
24	11/12/92	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
25	29/3/93	3,00	4,00	1,00	3,00	3,00	3,00
26	30/1/93	3,00	4,00	1,00	3,00	4,00	5,00
27	30/5/89	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00	,00
28	4/10/94	4,00	2,00	1,00	2,00	4,00	4,00
29	8/6/95	2,00	4,00	3,00	3,00	2,00	1,00
30	23/8/95	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
31	9/7/92	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
32	9/4/92	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	2,00
33	11/6/91	3,00	2,00	2,00	1,00	3,00	,00
34	22/3/94	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	3,00

	complic	tcirt	resultfu	recidiva	metast	cirsalv	pronos	pronostt
1	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	2,00	36,00
2	,00	1,00	,00	1,00	,00	2,00	,00	10,00
3	,00	2,00	1,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
4	1,00	5,00	,00	,00	,00	,00	1,00	24,00
5	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
6	,00	5,00	1,00	,00	,00	,00	3,00	26,00
7	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	9,00
8	,00	5,00	1,00	,00	,00	,00	3,00	54,00
9	1,00	2,00	,00	3,00	1,00	2,00	,00	14,00
10	1,00	3,00	1,00	3,00	1,00	2,00	,00	27,00
11	,00	4,00	1,00	2,00	,00	1,00	,00	13,00
12	3,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
13	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
14	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
15	1,00	5,00	,00	2,00	,00	1,00	1,00	19,00
16	,00	5,00	2,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
17	1,00	3,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
18	,00	4,00	,00	1,00	,00	2,00	,00	10,00
19	,00	5,00	1,00	3,00	2,00	2,00	,00	8,00
20	,00	3,00	3,00	3,00	1,00	2,00	,00	40,00
21	,00	4,00	,00	3,00	1,00	2,00	,00	20,00
22	,00	5,00	1,00	,00	,00	,00	3,00	27,00
23	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	1,00	6,00
24	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	22,00
25	1,00	3,00	,00	3,00	1,00	2,00	,00	13,00
26	1,00	5,00	,00	1,00	,00	2,00	,00	11,00
27	,00	1,00	1,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
28	,00	,00	,00	,00	,00	,00	3,00	19,00
29	,00	2,00	2,00	,00	,00	,00	3,00	13,00
30	,00	2,00	,00	1,00	,00	2,00	,00	14,00
31	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	46,00
32	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	48,00
33	6,00	3,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
34	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	26,00

	edadcate
1	7,00
2	6,00
3	5,00
4	7,00
5	5,00
6	5,00
7	6,00
8	6,00
9	6,00
10	5,00
11	6,00
12	6,00
13	5,00
14	7,00
15	8,00
16	3,00
17	6,00
18	4,00
19	8,00
20	5,00
21	5,00
22	6,00
23	5,00
24	7,00
25	5,00
26	5,00
27	5,00
28	7,00
29	5,00
30	4,00
31	6,00
32	5,00
33	4,00
34	4,00

	edad	tabaco	exfumad	alcohol	exalcoho	ant.neop	psintoma	clinica
35	39,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	13,00
36	49,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
37	52,00	1,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
38	63,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	6,00	14,00
39	41,00	2,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
40	56,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
41	67,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	3,00	16,00
42	53,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
43	71,00	2,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
44	61,00	4,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	9,00
45	69,00	3,00	,00	,00	,00	,00	2,00	2,00
46	57,00	3,00	,00	,00	,00	,00	2,00	7,00
47	56,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	13,00
48	73,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
49	57,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
50	78,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
51	61,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	7,00
52	65,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
53	72,00	1,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
54	60,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	17,00
55	60,00	2,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	1,00
56	62,00	4,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	1,00
57	51,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	16,00
58	63,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	18,00
59	79,00	,00	6,00	,00	6,00	,00	2,00	15,00
60	89,00	2,00	17,00	1,00	,00	,00	2,00	2,00
61	55,00	,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
62	40,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
63	74,00	2,00	30,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
64	67,00	,00	,00	,00	,00	,00	2,00	2,00
65	65,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
66	60,00	1,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
67	75,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
68	64,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00



	tpsincir	palpaden	aspecttu	localiz	biopsia	traqueo	diastraq	tacaden
35	4,00	,00	2,00	2,00	3,00	1,00	39,00	6,00
36	,00	,00	2,00	1,00	3,00	,00	,00	3,00
37	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
38	1,00	5,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	5,00
39	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
40	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
41	4,00	,00	1,00	3,00	2,00	,00	,00	6,00
42	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
43	1,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
44	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
45	2,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
46	1,00	,00	2,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
47	4,00	,00	1,00	2,00	1,00	1,00	37,00	6,00
48	,00	,00	1,00	2,00	3,00	,00	,00	6,00
49	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
50	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
51	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
52	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
53	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
54	4,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
55	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
56	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
57	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	1,00	23,00	,00
58	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
59	2,00	,00	2,00	1,00	3,00	,00	,00	6,00
60	4,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
61	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
62	3,00	,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	6,00
63	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
64	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
65	1,00	,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	6,00
66	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
67	2,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
68	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00



	fecha	cirtumor	cirgang	aptumor	gradif	estadiot	apadenop
35	24/1/95	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
36	9/1/96	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	1,00
37	22/9/94	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
38	2/11/93	4,00	2,00	1,00	1,00	3,00	4,00
39	16/6/91	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
40	7/4/92	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
41	10/9/90	3,00	1,00	1,00	1,00	3,00	,00
42	14/5/91	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
43	16/4/91	3,00	,00	1,00	1,00	3,00	6,00
44	12/12/95	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	,00
45	28/11/91	3,00	,00	1,00	2,00	4,00	6,00
46	6/2/92	3,00	2,00	1,00	2,00	4,00	,00
47	19/11/91	3,00	2,00	1,00	1,00	4,00	,00
48	13/9/91	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
49	1/10/91	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
50	8/1/93	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	6,00
51	18/8/92	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
52	13/1/92	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
53	7/3/90	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
54	27/7/95	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00	,00
55	17/5/93	3,00	2,00	1,00	2,00	1,00	,00
56	6/2/96	3,00	2,00	1,00	2,00	2,00	,00
57	28/1/93	3,00	,00	2,00	1,00	3,00	6,00
58	5/5/94	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
59	2/4/96	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	,00
60	12/4/90	3,00	,00	2,00	1,00	3,00	6,00
61	2/4/92	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
62	28/5/92	3,00	1,00	1,00	2,00	3,00	,00
63	22/3/93	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
64	12/5/92	2,00	2,00	3,00	2,00	1,00	,00
65	23/10/90	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	,00
66	3/4/90	3,00	2,00	1,00	1,00	1,00	,00
67	1/2/94	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
68	11/12/89	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00

	complic	tcirrt	resultfu	recidiva	metast	cirsalv	pronos	pronostt
35	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	16,00
36	,00	4,00	,00	2,00	,00	2,00	,00	7,00
37	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	19,00
38	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	29,00
39	,00	5,00	,00	1,00	,00	1,00	3,00	60,00
40	,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	49,00
41	1,00	4,00	,00	,00	,00	,00	2,00	43,00
42	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
43	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
44	2,00	5,00	3,00	,00	,00	,00	3,00	6,00
45	1,00	2,00	,00	,00	,00	,00	2,00	20,00
46	2,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	50,00
47	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	56,00
48	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	56,00
49	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	1,00	46,00
50	1,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	40,00
51	,00	,00	,00	,00	,00	,00	3,00	44,00
52	5,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	53,00
53	5,00	,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
54	,00	5,00	1,00	3,00	1,00	2,00	,00	12,00
55	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	36,00
56	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	5,00
57	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	40,00
58	1,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	25,00
59	,00	,00	,00	,00	,00	,00	3,00	3,00
60	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	2,00	48,00
61	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	49,00
62	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	44,00
63	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	38,00
64	,00	5,00	3,00	2,00	,00	2,00	3,00	37,00
65	1,00	4,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
66	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
67	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	25,00
68	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00

	edadcate
35	3,00
36	4,00
37	5,00
38	6,00
39	4,00
40	5,00
41	6,00
42	5,00
43	7,00
44	6,00
45	6,00
46	5,00
47	5,00
48	7,00
49	5,00
50	7,00
51	6,00
52	6,00
53	7,00
54	5,00
55	5,00
56	6,00
57	5,00
58	6,00
59	7,00
60	8,00
61	5,00
62	3,00
63	7,00
64	6,00
65	6,00
66	5,00
67	7,00
68	6,00

	edad	tabaco	exfumad	alcohol	exalcoho	ant.neop	psintoma	clinica
69	58,00	4,00	13,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
70	61,00	2,00	,00	2,00	,00	2,00	2,00	7,00
71	78,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	19,00
72	64,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	1,00
73	61,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
74	58,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
75	64,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
76	68,00	3,00	,00	1,00	,00	3,00	2,00	19,00
77	76,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
78	74,00	4,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
79	58,00	2,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	10,00
80	69,00	2,00	,00	2,00	,00	2,00	1,00	1,00
81	59,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	20,00
82	54,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	14,00
83	62,00	3,00	10,00	1,00	,00	,00	2,00	20,00
84	83,00	,00	,00	,00	,00	,00	1,00	18,00
85	64,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	10,00
86	53,00	2,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	1,00
87	48,00	2,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	20,00
88	74,00	2,00	,00	,00	,00	,00	1,00	10,00
89	77,00	3,00	,00	,00	,00	,00	2,00	7,00
90	60,00	1,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
91	45,00	4,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	19,00
92	45,00	2,00	,00	2,00	3,00	,00	2,00	20,00
93	59,00	2,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	1,00
94	61,00	1,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
95	58,00	2,00	,00	2,00	,00	3,00	1,00	18,00
96	49,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	7,00
97	59,00	,00	,00	,00	,00	,00	1,00	18,00
98	74,00	2,00	14,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
99	70,00	3,00	,00	2,00	1,00	,00	2,00	2,00
100	49,00	4,00	,00	2,00	,00	3,00	1,00	1,00
101	71,00	5,00	,00	,00	,00	,00	1,00	1,00
102	73,00	2,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	10,00

	tpsincir	palpaden	aspecttu	localiz	biopsia	traqueo	diastraq	tacaden
69	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
70	4,00	,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	6,00
71	3,00	,00	1,00	1,00	2,00	1,00	15,00	6,00
72	3,00	3,00	1,00	1,00	2,00	1,00	22,00	6,00
73	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
74	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
75	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
76	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
77	3,00	,00	1,00	3,00	2,00	,00	,00	,00
78	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
79	4,00	,00	1,00	1,00	3,00	1,00	7,00	6,00
80	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
81	4,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
82	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	2,00
83	2,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
84	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	,00
85	4,00	,00	1,00	2,00	1,00	1,00	20,00	6,00
86	3,00	,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	,00
87	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	6,00
88	4,00	,00	1,00	2,00	1,00	1,00	5,00	6,00
89	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
90	,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
91	4,00	,00	1,00	1,00	1,00	1,00	23,00	4,00
92	4,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
93	2,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
94	4,00	,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	3,00
95	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
96	1,00	,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	,00
97	3,00	,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	6,00
98	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
99	3,00	1,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	6,00
100	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
101	3,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
102	3,00	,00	1,00	2,00	3,00	1,00	4,00	6,00

	fecha	cirtumor	cirgang	aptumor	gradif	estadiot	apadenop
69	1/2/93	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	,00
70	29/5/90	4,00	,00	1,00	2,00	4,00	6,00
71	6/4/92	3,00	,00	1,00	1,00	3,00	6,00
72	20/6/90	4,00	4,00	1,00	2,00	4,00	3,00
73	12/7/90	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
74	26/3/90	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
75	23/3/93	3,00	1,00	1,00	2,00	3,00	,00
76	18/4/95	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
77	18/10/94	3,00	2,00	1,00	3,00	4,00	,00
78	9/9/93	1,00	,00	1,00	2,00	1,00	6,00
79	27/10/92	3,00	2,00	1,00	2,00	4,00	,00
80	7/6/93	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
81	4/3/94	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00	4,00
82	9/5/95	4,00	4,00	1,00	1,00	4,00	4,00
83	4/4/95	4,00	2,00	1,00	2,00	4,00	,00
84	20/12/94	3,00	1,00	1,00	1,00	3,00	,00
85	27/6/95	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
86	27/9/94	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	,00
87	15/2/90	3,00	3,00	1,00	3,00	3,00	3,00
88	19/10/92	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
89	17/1/95	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	,00
90	7/3/96	1,00	,00	1,00	2,00	1,00	6,00
91	8/3/94	3,00	2,00	1,00	2,00	4,00	4,00
92	25/10/94	4,00	2,00	1,00	2,00	4,00	4,00
93	25/2/92	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	,00
94	6/6/95	3,00	2,00	1,00	3,00	4,00	3,00
95	31/5/94	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
96	3/10/95	3,00	2,00	1,00	3,00	3,00	4,00
97	14/7/94	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	1,00
98	19/1/90	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
99	7/11/95	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	3,00
100	29/8/91	1,00	,00	4,00	2,00	1,00	6,00
101	13/11/90	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
102	13/1/92	3,00	,00	2,00	1,00	3,00	6,00



	complic	tcirt	resultfu	recidiva	metast	cirsalv	pronos	pronostt
69	1,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	40,00
70	1,00	5,00	,00	1,00	,00	2,00	,00	7,00
71	1,00	5,00	,00	1,00	,00	2,00	,00	5,00
72	6,00	3,00	,00	2,00	,00	2,00	,00	17,00
73	1,00	4,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
74	1,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
75	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	31,00
76	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	14,00
77	,00	,00	,00	,00	,00	,00	3,00	20,00
78	2,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	32,00
79	,00	3,00	,00	3,00	1,00	2,00	,00	8,00
80	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	35,00
81	,00	,00	1,00	,00	,00	,00	3,00	27,00
82	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	13,00
83	1,00	2,00	,00	,00	,00	,00	4,00	16,00
84	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	19,00
85	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	12,00
86	,00	5,00	1,00	,00	,00	,00	3,00	19,00
87	,00	4,00	,00	2,00	,00	1,00	3,00	60,00
88	1,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	44,00
89	2,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	15,00
90	5,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	5,00
91	1,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	12,00
92	,00	,00	,00	,00	,00	,00	3,00	13,00
93	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
94	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	11,00
95	1,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	24,00
96	,00	3,00	,00	,00	,00	,00	3,00	10,00
97	,00	,00	,00	,00	,00	,00	3,00	17,00
98	2,00	,00	,00	,00	,00	,00	1,00	58,00
99	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	1,00	5,00
100	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	4,00	47,00
101	7,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
102	1,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	27,00

	edadcate
69	5,00
70	6,00
71	7,00
72	6,00
73	6,00
74	5,00
75	6,00
76	6,00
77	7,00
78	7,00
79	5,00
80	6,00
81	5,00
82	5,00
83	6,00
84	8,00
85	6,00
86	5,00
87	4,00
88	7,00
89	7,00
90	5,00
91	4,00
92	4,00
93	5,00
94	6,00
95	5,00
96	4,00
97	5,00
98	7,00
99	6,00
100	4,00
101	7,00
102	7,00



	edad	tabaco	exfumad	alcohol	exalcoho	ant neop	psintoma	clinica
103	72,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	17,00
104	57,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	7,00
105	65,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	1,00
106	71,00	2,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	7,00
107	60,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	7,00
108	68,00	3,00	,00	2,00	7,00	,00	1,00	1,00
109	59,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
110	58,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
111	69,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	7,00
112	73,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	2,00	2,00
113	36,00	3,00	9,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00
114	80,00	1,00	,00	,00	,00	3,00	1,00	1,00
115	67,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	21,00	22,00
116	66,00	1,00	,00	,00	,00	4,00	2,00	2,00
117	69,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	1,00	1,00
118	72,00	2,00	,00	,00	,00	1,00	2,00	2,00
119	58,00	3,00	,00	2,00	,00	,00	2,00	2,00
120	75,00	1,00	,00	,00	,00	,00	2,00	2,00
121	65,00	3,00	,00	1,00	,00	,00	1,00	15,00
122	70,00	2,00	,00	2,00	,00	3,00	1,00	1,00

	tpsincir	palpaden	aspecttu	localiz	biopsia	traqueo	diastraq	tacaden
103	4,00	,00	1,00	2,00	3,00	,00	,00	,00
104	1,00	,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	6,00
105	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
106	4,00	3,00	1,00	1,00	2,00	1,00	11,00	,00
107	4,00	2,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	2,00
108	3,00	,00	1,00	1,00	2,00	,00	,00	6,00
109	4,00	,00	2,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
110	2,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
111	4,00	,00	2,00	2,00	1,00	,00	,00	6,00
112	3,00	3,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
113	4,00	,00	2,00	3,00	2,00	,00	,00	6,00
114	1,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00
115	4,00	2,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	4,00
116	3,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
117	1,00	,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	6,00
118	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
119	4,00	,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	6,00
120	,00	,00	1,00	1,00	3,00	,00	,00	6,00
121	3,00	2,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00	2,00
122	4,00	,00	1,00	2,00	2,00	,00	,00	6,00

	fecha	cirtumor	cirgang	aptumor	gradif	estadiot	apadenop
103	8 / 2 / 94	3,00	2,00	4,00	2,00	3,00	,00
104	14 / 12 / 93	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	1,00
105	4 / 9 / 90	3,00	1,00	1,00	1,00	3,00	,00
106	30 / 5 / 95	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
107	22 / 8 / 94	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	3,00
108	29 / 7 / 91	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	,00
109	24 / 5 / 94	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	,00
110	7 / 4 / 92	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
111	21 / 3 / 90	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	,00
112	17 / 9 / 91	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	3,00
113	19 / 2 / 91	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
114	16 / 6 / 92	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	6,00
115	9 / 10 / 93	4,00	4,00	1,00	2,00	4,00	4,00
116	15 / 11 / 94	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
117	15 / 3 / 94	3,00	2,00	1,00	1,00	2,00	1,00
118	29 / 6 / 95	3,00	2,00	1,00	3,00	3,00	,00
119	26 / 8 / 91	3,00	2,00	1,00	1,00	3,00	,00
120	26 / 1 / 93	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	1,00
121	3 / 11 / 92	3,00	4,00	1,00	3,00	4,00	3,00
122	10 / 5 / 93	3,00	2,00	1,00	2,00	3,00	,00

	complic	tcirrt	resultfu	recidiva	metast	cirsalv	pronos	pronostt
103	,00	,00	,00	,00	,00	,00	3,00	24,00
104	,00	2,00	,00	3,00	1,00	1,00	3,00	26,00
105	1,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	8,00
106	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	12,00
107	,00	,00	,00	,00	,00	,00	3,00	22,00
108	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	2,00	53,00
109	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	24,00
110	,00	3,00	,00	,00	,00	,00	4,00	50,00
111	,00	3,00	,00	,00	,00	,00	3,00	60,00
112	6,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	43,00
113	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	58,00
114	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	16,00
115	,00	3,00	,00	3,00	1,00	2,00	,00	22,00
116	,00	2,00	,00	,00	,00	,00	3,00	19,00
117	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	27,00
118	,00	5,00	,00	,00	,00	,00	3,00	13,00
119	,00	3,00	,00	,00	,00	,00	1,00	34,00
120	2,00	2,00	,00	,00	,00	,00	2,00	13,00
121	1,00	1,00	,00	3,00	5,00	2,00	,00	26,00
122	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	3,00	37,00

	edadcate
103	7,00
104	5,00
105	6,00
106	7,00
107	5,00
108	6,00
109	5,00
110	5,00
111	6,00
112	7,00
113	3,00
114	7,00
115	6,00
116	6,00
117	6,00
118	7,00
119	5,00
120	7,00
121	6,00
122	6,00

**ANEXO II**  
**Regresión de Cox**



```

COXREG
  pronostt /STATUS=pronos(0)
  /PATTERN BY traqueo
  /CONTRAST (apadenop)=Simple /CONTRAST (alcohol)=Simple /CONTRAST
  (psintoma)=Simple /CONTRAST (gradif)=Simple /CONTRAST
  (estadiot)=Simple
  /CONTRAST (traqueo)=Simple /CONTRAST (biopsia)=Simple /CONTRAST
  (aspecttu)=Simple
  /METHOD=FSTEP(WALD) apadenop alcohol psintoma gradif estadiot
  traqueo
  biopsia aspecttu tpsincir tcirrt edad diastraq
  /PLOT SURVIVAL
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .

```

Simple Parameter Coding				
Value	Freq	(1)	(2)	
ALCOHOL				
	,00	21	,667	-,333
	1,00	29	-,333	,667
	2,00	24	-,333	-,333

Simple Parameter Coding						
Value	Freq	(1)	(2)	(3)	(4)	
PSINTOMA						
	1,00	36	,800	-,200	-,200	-,200
	2,00	33	-,200	,800	-,200	-,200
	4,00	1	-,200	-,200	,800	-,200
	6,00	3	-,200	-,200	-,200	,800
	21,00	1	-,200	-,200	-,200	-,200

Simple Parameter Coding			
Value	Freq	(1)	
ASPECTTU			
	1,00	59	,500
	2,00	15	-,500

Simple Parameter Coding				
Value	Freq	(1)	(2)	
BIOPSIA				
	1,00	46	,667	-,333
	2,00	15	-,333	,667
	3,00	13	-,333	-,333

Simple Parameter Coding			
Value	Freq	(1)	
TRAQUEO			
	,00	66	,500
	1,00	8	-,500

Simple Parameter Coding				
Value	Freq	(1)	(2)	
GRADIF				
	1,00	34	,667	-,333
	2,00	30	-,333	,667
	3,00	10	-,333	-,333



Simple Parameter Coding					
Value	Freq	(1)	(2)	(3)	
ESTADIOT					
	1,00	6	,750	-,250	-,250
	2,00	8	-,250	,750	-,250
	3,00	45	-,250	-,250	,750
	4,00	15	-,250	-,250	-,250

Simple Parameter Coding							
Value	Freq	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
APADENOP							
	,00	33	,833	-,167	-,167	-,167	-,167
	1,00	10	-,167	,833	-,167	-,167	-,167
	3,00	11	-,167	-,167	,833	-,167	-,167
	4,00	10	-,167	-,167	-,167	,833	-,167
	5,00	3	-,167	-,167	-,167	-,167	,833
	6,00	7	-,167	-,167	-,167	-,167	-,167

Abbreviations for Terms in the Regression Model

Abbrev. Full Name

Trm1(1) APADENOP(1)  
 Trm1(2) APADENOP(2)  
 Trm1(3) APADENOP(3)  
 Trm1(4) APADENOP(4)  
 Trm1(5) APADENOP(5)  
 Trm2(1) ALCOHOL(1)  
 Trm2(2) ALCOHOL(2)  
 Trm3(1) PSINTOMA(1)  
 Trm3(2) PSINTOMA(2)  
 Trm3(3) PSINTOMA(3)  
 Trm3(4) PSINTOMA(4)  
 Trm4(1) GRADIF(1)  
 Trm4(2) GRADIF(2)  
 Trm5(1) ESTADIOT(1)  
 Trm5(2) ESTADIOT(2)  
 Trm5(3) ESTADIOT(3)  
 Trm7(1) BIOPSIA(1)  
 Trm7(2) BIOPSIA(2)

20 Apr 97 SPSS for MS WINDOWS Release 6.0

Page 3

74 Total cases read  
 0 Cases with missing values  
 0 Valid cases with non-positive times  
 1 Censored cases before the earliest event in a stratum  
 1 Total cases dropped  
 73 Cases available for the analysis

Dependent Variable: PRONOSTT

Events Censored

19 54 (74%)

Beginning Block Number 0. Initial Log Likelihood Function

-2 Log Likelihood 148,059

----- Variables not in the Equation -----  
Residual Chi Square = 50,07 with 24 df Sig = ,0014

Variable	Score	df	Sig	R
APADENOP	12,5870	5	,0276	,1322
APADENOP(1)	,7558	1	,3846	,0000
APADENOP(2)	1,3647	1	,2427	,0000
APADENOP(3)	,9563	1	,3281	,0000
APADENOP(4)	,1340	1	,7143	,0000
APADENOP(5)	10,1894	1	,0014	,2352
ALCOHOL	5,0185	2	,0813	,0829
ALCOHOL(1)	3,7408	1	,0531	,1084
ALCOHOL(2)	4,0481	1	,0442	,1176
PSINTOMA	4,7041	4	,3190	,0000
PSINTOMA(1)	,1970	1	,6572	,0000
PSINTOMA(2)	,1027	1	,7486	,0000
PSINTOMA(3)	,3718	1	,5420	,0000
PSINTOMA(4)	2,5357	1	,1113	,0602
GRADIF	2,3237	2	,3129	,0000
GRADIF(1)	1,1035	1	,2935	,0000
GRADIF(2)	,0326	1	,8567	,0000
ESTADIOT	4,1202	3	,2488	,0000
ESTADIOT(1)	,8201	1	,3652	,0000
ESTADIOT(2)	,6716	1	,4125	,0000
ESTADIOT(3)	,0526	1	,8186	,0000
TRAQUEO	5,0865	1	,0241	,1444
BIOPSIA	4,5733	2	,1016	,0622
BIOPSIA(1)	4,1906	1	,0406	,1216
BIOPSIA(2)	1,3637	1	,2429	,0000
ASPECTTU	,2669	1	,6054	,0000
TPSINCIR	4,7355	1	,0295	,1359
TCIRRT	3,6994	1	,0544	,1071
EDAD	,3496	1	,5543	,0000
DIASTRAQ	2,3026	1	,1292	,0452

Beginning Block Number 1. Method: Forward Stepwise (Wald)

20 Apr 97 SPSS for MS WINDOWS Release 6.0  
Page 4

Variable(s) Entered at Step Number 1..  
TRAQUEO

Coefficients converged after 5 iterations.

-2 Log Likelihood 144,497

	Chi-Square	df	Sig
Overall (score)	5,087	1	,0241
Change (-2LL) from			
Previous Block	3,563	1	,0591
Previous Step	3,563	1	,0591

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R
Exp(B)						
TRAQUEO	-1,2137	,5711	4,5163	1	,0336	-,1304
,2971						

----- Variables not in the Equation -----

Residual Chi Square = 50,03 with 23 df Sig = ,0009

Variable	Score	df	Sig	R
APADENOP	15,5957	5	,0081	,1944
APADENOP(1)	,6728	1	,4121	,0000
APADENOP(2)	,9690	1	,3249	,0000
APADENOP(3)	,8311	1	,3619	,0000
APADENOP(4)	,2101	1	,6467	,0000
APADENOP(5)	13,4823	1	,0002	,2785
ALCOHOL	3,9266	2	,1404	,0000
ALCOHOL(1)	2,7566	1	,0969	,0715
ALCOHOL(2)	3,1414	1	,0763	,0878
PSINTOMA	6,3937	4	,1716	,0000
PSINTOMA(1)	,6768	1	,4107	,0000
PSINTOMA(2)	,0039	1	,9504	,0000
PSINTOMA(3)	,3222	1	,5703	,0000
PSINTOMA(4)	3,5367	1	,0600	,1019
GRADIF	2,1365	2	,3436	,0000
GRADIF(1)	1,2573	1	,2622	,0000
GRADIF(2)	,0954	1	,7574	,0000
ESTADIOT	2,9914	3	,3930	,0000
ESTADIOT(1)	,5517	1	,4576	,0000
ESTADIOT(2)	,4173	1	,5183	,0000
ESTADIOT(3)	,1249	1	,7237	,0000
BIOPSIA	5,0493	2	,0801	,0842
BIOPSIA(1)	4,2020	1	,0404	,1220
BIOPSIA(2)	1,1038	1	,2934	,0000
ASPECTTU	,8510	1	,3563	,0000
TPSINCIR	3,5031	1	,0613	,1008
TCIRRT	2,4216	1	,1197	,0534
EDAD	,3199	1	,5717	,0000
DIASTRAQ	,6626	1	,4157	,0000

20 Apr 97 SPSS for MS WINDOWS Release 6.0

Page 5

Variable(s) Entered at Step Number 2..

APADENOP

Log likelihood converged after 4 iterations.

-2 Log Likelihood 136,689

	Chi-Square	df	Sig
Overall (score)	18,067	6	,0061
Change (-2LL) from			
Previous Block	11,370	6	,0776
Previous Step	7,807	5	,1672

----- Variables in the Equation -----

--

Variable Exp(B)	B	S.E.	Wald	df	Sig	R
APADENOP			10,1424	5	,0713	,0310
APADENOP(1)	,1433	,8421	,0289	1	,8649	,0000
1,1540						
APADENOP(2)	-,4912	1,2769	,1479	1	,7005	,0000
,6119						
APADENOP(3)	,7831	,8989	,7589	1	,3837	,0000
2,1882						
APADENOP(4)	,6535	,9696	,4542	1	,5003	,0000
1,9222						
APADENOP(5)	2,7404	1,1630	5,5526	1	,0185	,1549
15,4932						
TRAQUEO	-1,3704	,6196	4,8924	1	,0270	-,1398
,2540						

----- Variables not in the Equation -----

Residual Chi Square = 33,68 with 18 df Sig = ,0138

Variable	Score	df	Sig	R
ALCOHOL	3,4741	2	,1760	,0000
ALCOHOL(1)	1,1162	1	,2907	,0000
ALCOHOL(2)	3,4364	1	,0638	,0985
PSINTOMA	2,2708	4	,6861	,0000
PSINTOMA(1)	,0040	1	,9496	,0000
PSINTOMA(2)	,2737	1	,6008	,0000
PSINTOMA(3)	,2653	1	,6065	,0000
PSINTOMA(4)	,2420	1	,6227	,0000
GRADIF	,3865	2	,8243	,0000
GRADIF(1)	,2236	1	,6363	,0000
GRADIF(2)	,0020	1	,9647	,0000
ESTADIOT	1,3778	3	,7107	,0000
ESTADIOT(1)	,3067	1	,5797	,0000
ESTADIOT(2)	,1324	1	,7160	,0000
ESTADIOT(3)	,0570	1	,8113	,0000
BIOPSIA	8,2363	2	,0163	,1692
BIOPSIA(1)	4,3366	1	,0373	,1256
BIOPSIA(2)	,4436	1	,5054	,0000
ASPECTTU	,8575	1	,3544	,0000
TPSINCIR	2,3088	1	,1286	,0457
TCIRRT	3,6098	1	,0574	,1043
EDAD	,0236	1	,8780	,0000
DIASTRAQ	1,7718	1	,1832	,0000

20 Apr 97 SPSS for MS WINDOWS Release 6.0  
Page 6

Variable(s) Entered at Step Number 3..  
BIOPSIA

Coefficients converged after 5 iterations.

-2 Log Likelihood 130,459

	Chi-Square	df	Sig
Overall (score)	23,989	8	,0023
Change (-2LL) from			
Previous Block	17,600	8	,0244
Previous Step	6,230	2	,0444

----- Variables in the Equation -----  
--

Variable Exp(B)	B	S.E.	Wald	df	Sig	R
APADENOP			11,3261	5	,0453	,0946
APADENOP(1)	-,1629	,8526	,0365	1	,8484	,0000
,8496						
APADENOP(2)	-1,2041	1,3269	,8235	1	,3642	,0000
,2999						
APADENOP(3)	,3443	,9333	,1361	1	,7122	,0000
1,4110						
APADENOP(4)	,7472	,9764	,5857	1	,4441	,0000
2,1111						
APADENOP(5)	2,7484	1,1923	5,3140	1	,0212	,1496
15,6178						
TRAQUEO	-1,4527	,6289	5,3354	1	,0209	-,1501
,2339						
BIOPSIA			7,0168	2	,0299	,1427
BIOPSIA(1)	-1,7969	,6820	6,9425	1	,0084	-,1827
,1658						
BIOPSIA(2)	-1,0806	,7200	2,2530	1	,1334	-,0413
,3394						

----- Variables not in the Equation -----  
Residual Chi Square = 28,17 with 16 df Sig = ,0302

Variable	Score	df	Sig	R
ALCOHOL	10,2057	2	,0061	,2047
ALCOHOL(1)	3,2485	1	,0715	,0918
ALCOHOL(2)	9,9002	1	,0017	,2310
PSINTOMA	3,6721	4	,4522	,0000
PSINTOMA(1)	1,4734	1	,2248	,0000
PSINTOMA(2)	,3979	1	,5282	,0000
PSINTOMA(3)	,1642	1	,6853	,0000
PSINTOMA(4)	,0308	1	,8606	,0000
GRADIF	,0150	2	,9925	,0000
GRADIF(1)	,0146	1	,9039	,0000
GRADIF(2)	,0099	1	,9206	,0000
ESTADIOT	,8112	3	,8468	,0000
ESTADIOT(1)	,0378	1	,8458	,0000
ESTADIOT(2)	,2948	1	,5871	,0000
ESTADIOT(3)	,0217	1	,8830	,0000
ASPECTTU	2,3346	1	,1265	,0475
TPSINCIR	3,6461	1	,0562	,1054
TCIRRT	4,0726	1	,0436	,1183
EDAD	,8701	1	,3509	,0000
DIASTRAQ	1,7327	1	,1881	,0000

Variable(s) Entered at Step Number 4..  
ALCOHOL

Log likelihood converged after 6 iterations.

-2 Log Likelihood 119,223

	Chi-Square	df	Sig
Overall (score)	30,768	10	,0006
Change (-2LL) from			
Previous Block	28,836	10	,0013
Previous Step	11,236	2	,0036

----- Variables in the Equation -----  
--

Variable Exp(B)	B	S.E.	Wald	df	Sig	R
APADENOP			12,0122	5	,0346	,1166
APADENOP(1)	1,1048	,9644	1,3123	1	,2520	,0000
3,0186						
APADENOP(2)	,2239	1,4567	,0236	1	,8778	,0000
1,2510						
APADENOP(3)	,8180	,9919	,6802	1	,4095	,0000
2,2660						
APADENOP(4)	1,8424	1,1698	2,4807	1	,1152	,0570
6,3118						
APADENOP(5)	4,0409	1,3653	8,7597	1	,0031	,2137
56,8784						
ALCOHOL			8,8751	2	,0118	,1815
ALCOHOL(1)	-,6549	,9786	,4479	1	,5034	,0000
,5195						
ALCOHOL(2)	1,9672	,7966	6,0984	1	,0135	,1664
7,1503						
TRAQUEO	-1,7352	,7261	5,7108	1	,0169	-,1583
,1764						
BIOPSIA			12,4192	2	,0020	,2385
BIOPSIA(1)	-3,1220	,8913	12,2687	1	,0005	-,2634
,0441						
BIOPSIA(2)	-1,0987	,7366	2,2248	1	,1358	-,0390
,3333						

----- Variables not in the Equation -----  
Residual Chi Square = 17,91 with 14 df Sig = ,2108

Variable	Score	df	Sig	R
PSINTOMA	3,1612	4	,5312	,0000
PSINTOMA(1)	2,1990	1	,1381	,0367
PSINTOMA(2)	1,0184	1	,3129	,0000
PSINTOMA(3)	,0481	1	,8264	,0000
PSINTOMA(4)	,0062	1	,9370	,0000
GRADIF	,4046	2	,8168	,0000
GRADIF(1)	,0230	1	,8794	,0000
GRADIF(2)	,3280	1	,5668	,0000
ESTADIOT	4,2702	3	,2337	,0000
ESTADIOT(1)	,3049	1	,5808	,0000
ESTADIOT(2)	2,2113	1	,1370	,0378

ESTADIOT(3)	,1615	1	,6878	,0000
ASPECTTU	,5782	1	,4470	,0000
TPSINCIR	2,6307	1	,1048	,0653
TCIRRT	3,9669	1	,0464	,1153
EDAD	,1746	1	,6761	,0000
DIASTRAQ	,0061	1	,9376	,0000

20 Apr 97 SPSS for MS WINDOWS Release 6.0  
Page 8

Variable(s) Entered at Step Number 5..  
TCIRRT

Coefficients converged after 6 iterations.

-2 Log Likelihood 115,085

	Chi-Square	df	Sig
Overall (score)	35,097	11	,0002
Change (-2LL) from			
Previous Block	32,974	11	,0005
Previous Step	4,138	1	,0419

----- Variables in the Equation -----  
--

Variable Exp(B)	B	S.E.	Wald	df	Sig	R
APADENOP			10,5257	5	,0616	,0596
APADENOP(1)	1,2159	,9441	1,6585	1	,1978	,0000
3,3732						
APADENOP(2)	,6724	1,4417	,2175	1	,6409	,0000
1,9589						
APADENOP(3)	1,0248	1,0453	,9611	1	,3269	,0000
2,7865						
APADENOP(4)	2,1285	1,1561	3,3896	1	,0656	,0969
8,4023						
APADENOP(5)	3,9870	1,3867	8,2665	1	,0040	,2057
53,8937						
ALCOHOL			9,1990	2	,0101	,1874
ALCOHOL(1)	-,7341	,9866	,5536	1	,4568	,0000
,4799						
ALCOHOL(2)	2,0006	,7891	6,4281	1	,0112	,1729
7,3936						
TRAQUEO	-1,4028	,7370	3,6229	1	,0570	-,1047
,2459						
BIOPSIA			12,8771	2	,0016	,2449
BIOPSIA(1)	-3,3162	,9248	12,8568	1	,0003	-,2708
,0363						
BIOPSIA(2)	-1,3523	,7702	3,0828	1	,0791	-,0855
,2586						
TCIRRT	,3549	,1837	3,7345	1	,0533	,1082
1,4261						

----- Variables not in the Equation -----  
Residual Chi Square = 12,93 with 13 df Sig = ,4535

Variable	Score	df	Sig	R
----------	-------	----	-----	---



PSINTOMA	4,3438	4	,3615	,0000
PSINTOMA(1)	3,0622	1	,0801	,0847
PSINTOMA(2)	2,3170	1	,1280	,0463
PSINTOMA(3)	,1023	1	,7491	,0000
PSINTOMA(4)	,0618	1	,8037	,0000
GRADIF	4,8899	2	,0867	,0775
GRADIF(1)	,0394	1	,8426	,0000
GRADIF(2)	3,2177	1	,0728	,0907
ESTADIOT	2,8768	3	,4110	,0000
ESTADIOT(1)	,0138	1	,9063	,0000
ESTADIOT(2)	,8744	1	,3497	,0000
ESTADIOT(3)	,3251	1	,5685	,0000
ASPECTTU	1,1339	1	,2870	,0000
TPSINCIR	1,8105	1	,1785	,0000
EDAD	,2472	1	,6190	,0000
DIASTRAQ	,0007	1	,9789	,0000

20 Apr 97 SPSS for MS WINDOWS Release 6.0  
Page 9

No more variables can be added or deleted.

#### Covariate Means and Pattern Values

Variable	Mean	Pattern 1	Pattern 2
APADENOP(1)	,2717	mean	mean
APADENOP(2)	-,0297	mean	mean
APADENOP(3)	-,0160	mean	mean
APADENOP(4)	-,0297	mean	mean
APADENOP(5)	-,1256	mean	mean
ALCOHOL(1)	-,0594	mean	mean
ALCOHOL(2)	,0639	mean	mean
PSINTOMA(1)	,2932	mean	mean
PSINTOMA(2)	,2384	mean	mean
PSINTOMA(3)	-,1863	mean	mean
PSINTOMA(4)	-,1589	mean	mean
GRADIF(1)	,1324	mean	mean
GRADIF(2)	,0639	mean	mean
ESTADIOT(1)	-,1678	mean	mean
ESTADIOT(2)	-,1404	mean	mean
ESTADIOT(3)	,3527	mean	mean
TRAQUEO	,3904	,5000	-,5000
BIOPSIA(1)	,2968	mean	mean
BIOPSIA(2)	-,1279	mean	mean
ASPECTTU	,3082	mean	mean
TPSINCIR	2,7671	mean	mean
TCIRRT	2,8082	mean	mean
EDAD	62,1507	mean	mean
DIASTRAQ	1,6164	mean	mean

Hi-Res Chart # 1:Función de supervivencia

Hi-Res Chart # 2:Supervivencia para modelos 1 - 2





**ANEXO III**

**ID3**



## ESTUDIO DE ADENOPATÍAS POR EL MÉTODO ID3

### ADENOPATÍAS SEGÚN LOCALIZACIÓN Y ESTADIO T

#### Informacion Inicial:

N0 (Numero-Tanto por uno): 60 - 0.49180328  
N1 (Numero-Tanto por uno): 10 - 0.08196721  
N2a (Numero-Tanto por uno): 1 - 0.00819672  
N2b (Numero-Tanto por uno): 11 - 0.09016393  
N2c (Numero-Tanto por uno): 10 - 0.08196721  
N3 (Numero-Tanto por uno): 3 - 0.02459016  
NND (Numero-Tanto por uno): 27 - 0.22131148

Si ESTADIOT = 1 y LOCALIZ = 1  $\Rightarrow$  n0(6) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (6 casos)  
Si ESTADIOT = 1 y LOCALIZ = 2  $\Rightarrow$  n0(3) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(17) (20 casos)  
Si ESTADIOT = 2 y LOCALIZ = 1  $\Rightarrow$  n0(4) - n1(2) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(1) - n3(0) - nnd(1) (8 casos)  
Si ESTADIOT = 2 y LOCALIZ = 2  $\Rightarrow$  n0(2) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(1) (3 casos)  
Si ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 1  $\Rightarrow$  n0(21) - n1(6) - n2a(0) - n2b(8) - n2c(4) - n3(2) - nnd(4) (45 casos)  
Si ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 2  $\Rightarrow$  n0(17) - n1(0) - n2a(1) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(2) (20 casos)  
Si ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 3  $\Rightarrow$  n0(2) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (2 casos)  
Si ESTADIOT = 4 y LOCALIZ = 1  $\Rightarrow$  n0(2) - n1(2) - n2a(0) - n2b(3) - n2c(5) - n3(1) - nnd(2) (15 casos)  
Si ESTADIOT = 4 y LOCALIZ = 2  $\Rightarrow$  n0(2) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (2 casos)  
Si ESTADIOT = 4 y LOCALIZ = 3  $\Rightarrow$  n0(1) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (1 caso)

### PALPACIÓN Y TAC DE LAS ADENOPATÍAS

#### Informacion Inicial:

N0 (Numero-Tanto por uno): 60 - 0.49180328  
N1 (Numero-Tanto por uno): 10 - 0.08196721  
N2a (Numero-Tanto por uno): 1 - 0.00819672  
N2b (Numero-Tanto por uno): 11 - 0.09016393  
N2c (Numero-Tanto por uno): 10 - 0.08196721  
N3 (Numero-Tanto por uno): 3 - 0.02459016  
NND (Numero-Tanto por uno): 27 - 0.22131148

Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 1 y LOCALIZ = 1  $\Rightarrow$  n0(6) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (6 casos)  
Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 1 y LOCALIZ = 2 y TACADEN = 6  $\Rightarrow$  n0(3) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(17) (20 casos)  
Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 2 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 0  $\Rightarrow$  n0(2) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(1) (3 casos)  
Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 2 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 6  $\Rightarrow$  n0(2) - n1(1) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(1) - n3(0) - nnd(0) (4 casos)  
Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 2 y LOCALIZ = 2 y TACADEN = 6  $\Rightarrow$  n0(2) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(1) (3 casos)  
Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 0  $\Rightarrow$  n0(6) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(1) - n3(0) - nnd(1) (8 casos)

Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 3 => n0(0) - n1(1) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (1 caso)

Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 6 => n0(14) - n1(4) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(1) - n3(0) - nnd(3) (22 casos)

Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 2 y TACADEN = 0 => n0(3) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (3 casos)

Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 2 y TACADEN = 6 => n0(14) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(2) (16 casos)

Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 3 => n0(2) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (2 casos)

Si [PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 4 y TACADEN = 0 => n0(1) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (1 caso)

Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 4 y TACADEN = 3 y LOCALIZ = 1 => n0(0) - n1(1) - n2a(0) - n2b(1) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (2 casos)

Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 4 y TACADEN = 4 => n0(0) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(1) - n3(0) - nnd(0):1

[PALPADEN = 0, ESTADIOT = 4, TACADEN = 6 y LOCALIZ = 1 => n0(2) - n1(1) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(2) - n3(0) - nnd(2) (7 casos)

Si PALPADEN = 0 y ESTADIOT = 4 y TACADEN = 6 y LOCALIZ = 2 => n0(2) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (2 casos)

Si PALPADEN = 1 y TACADEN = 0 => n0(0) - n1(1) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (1 caso)

Si PALPADEN = 1 y TACADEN = 3 => n0(0) - n1(0) - n2a(0) - n2b(1) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (1 caso)

Si PALPADEN = 1 y TACADEN = 6 y ESTADIOT = 3 y LOCALIZ = 1 => n0(0) - n1(1) - n2a(0) - n2b(3) - n2c(1) - n3(0) - nnd(0) (5 casos)

Si PALPADEN = 2 y LOCALIZ = 1 y ESTADIOT = 3 => n0(0) - n1(0) - n2a(0) - n2b(3) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (3 casos)

Si PALPADEN = 2 y LOCALIZ = 1 y ESTADIOT = 4 y TACADEN = 2 => n0(0) - n1(0) - n2a(0) - n2b(1) - n2c(1) - n3(0) - nnd(0) (2 casos)

Si PALPADEN = 2 y LOCALIZ = 1 y ESTADIOT = 4 y TACADEN = 4 => n0(0) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(1) - n3(0) - nnd(0) (1 caso)

Si PALPADEN = 2 y LOCALIZ = 2 => n0(0) - n1(0) - n2a(1) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (1 caso)

Si PALPADEN = 3 y TACADEN = 0 => n0(1) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (1 caso)

Si PALPADEN = 3 y TACADEN = 6 => n0(0) - n1(0) - n2a(0) - n2b(2) - n2c(0) - n3(0) - nnd(0) (2 casos)

Si PALPADEN = 5 y ESTADIOT = 3 y TACADEN = 5 y LOCALIZ = 1 => n0(0) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(1) - n3(1) - nnd(0) (2 casos)

Si PALPADEN = 5 y ESTADIOT = 3 y TACADEN = 6 => n0(0) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(1) - nnd(0) (1 caso)

Si PALPADEN = 5 y ESTADIOT = 4 => n0(0) - n1(0) - n2a(0) - n2b(0) - n2c(0) - n3(1) - nnd(0) (1 caso)

## SIMPLIFICACIÓN (No se especifica el estadio N; sólo se dice si hay o no)

### Información Inicial:

Hay (Numero-Tanto por uno): 35 - 0.28688525  
 No hay (Numero-Tanto por uno): 87 - 0.71311475

Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 0 y ESTADIOT = 1 => no hay (3 casos)  
 Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 0 y ESTADIOT = 2 => no hay (3 casos)  
 Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 0 y ESTADIOT = 3 => hay(1 caso) – no hay (7 casos) (8 casos)  
 Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 3 => hay (3 casos)  
 Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 4 => hay (1 caso)  
 Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 6 y ESTADIOT = 1 => no hay (3 casos)  
 Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 6 y ESTADIOT = 2 => hay(2) – no hay(2) (4 casos)

Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 6 y ESTADIOT = 3 => hay(5) – no hay(17) (22 casos)

Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 1 y TACADEN = 6 y ESTADIOT = 4 => hay(3) – no hay(4) (7 casos)

Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 2 => no hay (44 casos)

Si PALPADEN = 0 y LOCALIZ = 3 => no hay (3 casos)

Si PALPADEN = 1 => hay (7 casos)

Si PALPADEN = 2 => hay (7 casos)

Si PALPADEN = 3 y TACADEN = 0 => no hay (1 caso)

Si PALPADEN = 3 y TACADEN = 6 => hay (2 casos)

Si PALPADEN = 5 => hay (4 casos)



## FACTORES PRONÓSTICO POR EL MÉTODO ID3

### Pronóstico a dos años:

#### Información Inicial:

Vivos (Número-Tanto por uno): 72 - 0.81818182

Muertos(Número-Tanto por uno): 16 - 0.18181818

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 0 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 1 => vivo (7 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 2 y PSINTOMA = 1 => vivo (6casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 2 y PSINTOMA = 2 y EDADCA10 = 4 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 2 y PSINTOMA = 2 y EDADCA10 = 6 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 2 y PSINTOMA = 6 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y BIOPSIA = 1 => vivo (10 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y BIOPSIA = 2 y TRAQUEO = 0 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y BIOPSIA = 2 y TRAQUEO = 1 => muerto (2 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y BIOPSIA = 3 y EDADCA10 = 3 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y BIOPSIA = 3 y EDADCA10 = 4 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y BIOPSIA = 3 y EDADCA10 = 5 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y ESTADIOT = 1 => vivo (2 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y ESTADIOT = 2 y PSINTOMA = 1 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y ESTADIOT = 2 y PSINTOMA = 2 => vivo (2 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y ESTADIOT = 3 y TCIRRT = 1 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y ESTADIOT = 3 y TCIRRT = 3 => vivo (2 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y ESTADIOT = 3 y TCIRRT = 4 => muerto (3 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y ESTADIOT = 3 y TCIRRT = 5 y APTUMOR = 1 =>  
muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y ESTADIOT = 3 y TCIRRT = 5 y APTUMOR = 2 =>  
vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y ESTADIOT = 4 => muerto (4 casos)

Si LOCALIZ = 2 => vivo (36 casos)

Si LOCALIZ = 3 => vivo (2 casos)



Pronóstico a cinco años:

Informacion Inicial:

Vivos (Numero-Tanto por uno): 22 - 0.53658537

Muertos(Numero-Tanto por uno): 19 - 0.46341463

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 0 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 1 => vivo (3 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 2 y EDADCA10 = 4 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 2 y EDADCA10 = 5 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 2 y EDADCA10 = 6 => muerto (2 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y APADENOP = 0 y EDADCA10 = 4 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y APADENOP = 0 y EDADCA10 = 5 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y APADENOP = 0 y EDADCA10 = 6 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y APADENOP = 1 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y APADENOP = 3 => muerto (3 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y APADENOP = 6 y TABACO = 2 => muerto (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 3 y APADENOP = 6 y TABACO = 3 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y TCIRRT = 1 => vivo (1 caso)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y TCIRRT = 3 => muerto (3 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y TCIRRT = 4 => muerto (3 casos)

Si LOCALIZ = 1 y TPSINCIR = 4 y TCIRRT = 5 => muerto (4 casos)

Si LOCALIZ = 2 => vivo (13 casos)

