

Título: **Cáncer Laríngeo.**

Autores:

Dr. Rodolfo Arozarena Fundora.
Especialista de 2º Grado en Otorrinolaringología
Máster en Enfermedades Infecciosas. Diplomado en Cirugía de Cabeza y Cuello. Instructor.

DraC. Arely Pérez Cué.
Especialista de 2º Grado en Otorrinolaringología.
Profesora Auxiliar.

Dra. Evelyn Bigorra Hevia.
Especialista en 1er. Grado en Otorrinolaringología.
Diplomado en Cirugía de Cabeza y Cuello.

Servicio de Otorrinolaringología

Email: orl@hha.sld.cu

Introducción

El cáncer laríngeo es la enfermedad producida por el crecimiento de células malignas en los tejidos de las diferentes regiones de la laringe (supraglotis, glotis y subglotis), que afecta funciones básicas para el organismo (respiración, la fonación y deglución) e infiltra tejidos vecinos y produce metástasis regionales y a distancia, con una alta morbilidad y peligro de muerte en estadios avanzados, provoca una notable disminución en la calidad de vida del paciente. Es el cáncer más frecuente de la esfera otorrinolaringológica y la mayoría son carcinomas de células escamosas.

Objetivos

1. Estandarizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos para el cáncer de la laringe.
2. Introducir nuevas técnicas y tecnologías en el tratamiento de esta entidad.

Desarrollo

Criterios diagnósticos.

- Basados en la evaluación de los síntomas y signos aportados por la entrevista y el Examen físico general y de la especialidad, se realizan procedimientos para obtener una biopsia para examen histológico.
- Exámenes histopatológicos: **Considerada la regla de oro en el diagnóstico del cáncer laríngeo.** Biopsia por ponche a través de laringoscopia Indirecta, fibro-laringoscopia o micro-laringoscopia con el análisis histológico de la muestra. En ocasiones se hacen necesarias pruebas inmunohistoquímicas para confirmar el diagnóstico
- El estudio citológico (BAAF) estará recomendada en casos seleccionados, cuando el estudio por biopsia sea dudoso o negativo, exista extensión extra laríngea con evidencia clínica de lesión maligna y afectación de los ganglios cervicales. Esta prueba facilita la estadificación y permite una mejor orientación diagnóstica, no sustituye la biopsia de la laringe.
- Identificar la asociación de la enfermedad con la infección del Virus del Papiloma Humano (HPV- y HPV +) y realizar el estudio genético-molecular de la lesión tumoral, de acuerdo a la disponibilidad de dichas tecnologías, con el fin de lograr la mejor selección y la personalización del tratamiento a recibir en dependencia de la localización, tipo histológico y el estadificación tumoral.

- **Cuadro Clínico.**

Los cánceres iniciales de las cuerdas vocales (región glótica) generalmente se presentan ronquera, como síntoma inicial, favoreciendo el diagnóstico precoz en esta localización, además se asocian tos y sensación de molestias en la garganta.

Los cánceres de la supraglotis se presentan típicamente con irritación de garganta, ingestión dolorosa, dolor de oído en ocasiones, cambio en la calidad de la voz o ganglios agrandados en el cuello, no es infrecuente la presencia de adenopatías bilaterales aun en estadios iniciales, aunque la aparición tardía de los síntomas hacen que el diagnóstico sea en estadios avanzados en la gran mayoría de los casos.

Para cuando se detectan, los cánceres que surgen en el área subglótica comúnmente afectan las cuerdas vocales generalmente los síntomas se relacionan con la propagación contigua, falta de aire inspiratoria de carácter progresivo en ocasiones llevan al traqueostomía y aumento de volumen en región anterior del cuello.

Clasificación TNM de laringe (tumor primario)

TX Tumor primario aun no comprobado

T0 No evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

Supraglotis

- T1: Tumor confinado a subsitio de la supraglotis. Movilidad normal de las cuerdas vocales.
- T2: Invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o la glotis, o una región fuera de la supraglotis sin fijación de la laringe.
- T3: Confinado a laringe, fijación de cuerda vocal o invade área post-cricoidea, espacio pre-epiglótico o paraglótico o corteza interna cartílago tiroideo.
- T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor se disemina a través del cartílago tiroideo o invade los tejidos más allá de la laringe.

(ej. tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo la musculatura profunda extrínseca de la lengua, conjunto de músculos, tiroides y esófago)
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio prevertebral, envuella la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas.

Glottis

- T1: Tumor confinado en la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal.
- T1a: El tumor está confinado en una cuerda vocal.
- T1b: El tumor compromete ambas cuerdas vocales.
- T2: Diseminado hasta supraglotis o subglottis, o deterioro movilidad de CV

- T3: Confinado a laringe, fijación de una cuerda vocal, o invasión del espacio paraglótico o de la corteza interna del cartílago tiroideo.

T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor se disemina a través del cartílago tiroideo o invade los tejidos más allá de la laringe.

(ej. tráquea , tejidos blandos del cuello incluyendo la musculatura profunda extrínseca de la lengua, conjunto de músculos, tiroides y esófago)

- T4b: Enfermedad local muy avanzada. Invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.

Subglotis.

- T1: El tumor está confinado en la subglotis.
- T2: El tumor se disemina hasta la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o deteriorada.
- T3: El tumor está confinado en la laringe, con fijación de la cuerda vocal.
- T4a. Enfermedad local moderadamente avanzada. Se disemina a través de corteza externa del cartílago tiroideo o invade tejidos más allá de la laringe. (ej. tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo la musculatura profunda extrínseca de la lengua, conjunto de músculos, tiroides y esófago)
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. Invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.

Ganglios linfáticos regionales

- NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

- N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm/dimensión mayor
- N2a: En un ganglio linfático ipsilateral, >3 cm, pero ≤ 6 cm/ dimensión mayor.
- N2b: En múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno >6 cm dimensión mayor.
- N2c: En ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor.
- N3: Metástasis en un ganglio linfático, >6 cm en su dimensión mayor.
- Nota: Los ganglios del nivel VII son considerados ganglios regionales.

Pruebas básicas o Confirmatorias.

- Datos anamnésticos: historia de cáncer familiar, antecedentes de tabaquismo y/o alcoholismo, de enfermedad laríngea previa (intervenciones quirúrgicas), infección previa por virus (HPV, Epstein Barr), manifestaciones digestivas con signos extradiestivos de Reflujo Gastroesofágico y datos sobre los síntomas, el orden de aparición e intensidad (disfonía, disfagia, disnea, dolor, otros)
- Examen físico: examen completo de las vías aerodigestivas superiores (VADS) incluyendo el examen endoscópico y/o microendoscópico. Examen del cuello.
- Exámenes imagenológicos: TAC de laringe y cuello en todos los casos. RMN en casos seleccionados, principalmente para evaluar ganglios

linfáticos cervicales. Tomografía con Exposición de Positrones (PET, siglas en Ingles) si tecnología disponible.

- Otros exámenes: Hemograma completo. Eritrosedimentación, glicemia, serología y VIH, Rx de tórax, TAC de Pulmón, si se considera necesario,
 - US Cervical y de hemiabdomen superior (HAS), Esofagograma en casos T3 con fijación laríngea o participación de la porción posterior. Endoscopia de vías digestivas superiores si necesario.

TAC contrastada con cortes finos sobre la laringe y regiones cervicales, si se decide tratamiento quirúrgico por técnica parcial o en casos de fallo de la Radioterapia. RMN de laringe o si se considera necesario. Evaluar el uso de Tomografía de Exposición de Positrones en casos específicos en etapas III y IV en la laringe y regiones cervicales, si recurso disponible.

- Video estroboscopia en casos seleccionados si tecnología disponible.
- Considerar Pruebas Funcionales Respiratorias en pacientes candidatos a cirugía con preservación laríngea
- En los casos que serán tratados con PQT y Rt se agregará: creatinina, conteo de plaquetas, recuento de Addis de 2 horas, TGP, TGO, Coagulograma completo, Proteínas totales, Albumina, Colesterol y Triglicéridos en caso de decisión quirúrgica.
- Evaluación multidisciplinaria siempre que sea requerida.

Recomendaciones terapéuticas

Guía de tratamiento en el cáncer laríngeo.

Glottis

El tratamiento del carcinoma de laríngeo glótico estadificado T1N0M0 resulta controversial ya que el tratamiento puede ser realizado con: radioterapia, cirugía endoscopia o transoral con láser o no y la cirugía conservadora de la laringe por vía externa. La selección debe realizarse de acuerdo con la localización y extensión de la lesión, la condición médica del paciente, la probabilidad de curación con el tratamiento seleccionado, los resultados funcionales (ej. afectación de la voz), la experiencia de los médicos que asisten el caso y las condiciones logísticas. Todas estas consideraciones deben contar con la preferencia del paciente al ser discutidos los pros y los contras de cada modalidad de tratamiento

- **T1N0M0:** Radiaciones ionizantes con Co 60 o acelerador de partículas (70 Gy) o Radioterapia de Intensidad Modulada si tecnología disponible (IMRT, siglas en Ingles). La exéresis de la lesión por Cirugía Transoral con láser CO₂ puede ser variante terapéutica en casos seleccionados.

Si fallo de RTP o recurrencia utilizar el tratamiento quirúrgico funcional con láser de CO₂ o la cirugía parcial a cielo abierto como rescate, no se descarta la laringectomía radical en casos agresivos con recidivas y gran progresión de la lesión. La disección de cuello está indicada en casos con adenopatías metastásicas uni o bilaterales y recurrencia del tumor primario.

La cordectomía endoscópica con láser de CO2 y la cirugía abierta incluyendo la cordectomía por laringofisura, la laringectomía frontolateral, la hemilaringectomía entre otras variantes quirúrgicas, podrán ser utilizadas en el rescate del fallo de la radioterapia teniendo en cuenta las características de cada caso.

El uso de la Cirugía transoral con Radiofrecuencia o Cirugía transoral endoscópica Ultrasónica (TOUSS, siglas en Ingles) pudiera ser una modalidad alternativa del tratamiento con preservación orgánica teniendo en cuenta la experiencia y disposición de la tecnología, es un proceder mas barato que la cirugía robótica y al alcance de muchos centros en el mundo.

Los casos con inclusión de la comisura anterior requerirán de una discusión multidisciplinaria para la selección adecuada de la modalidad de tratamiento, la cirugía parcial con cricohiodopexia o cricohiodoepiglotopexia sería una selección terapéutica adecuada.

La disección de cuello está indicada en casos con adenopatías metastásicas uni o bilaterales y recurrencia del tumor primario.

- **T2N0M0:** Radioterapia con Co 60 o acelerador de partículas sobre la laringe (70 Gy) y ambas regiones ganglionares cervicales (46-50 Gy) con PQT Cisplatino semanal radiosensibilizante.
- Laringectomía Supracricoidea con Cricohiodopexia (CHP) o Cricohiodoepiglotopexia (CHEP) permite el rescate en casos de fallo del tratamiento radiante y con afectación de la comisura anterior y

extensión limitada a la subglotis. Se cuenta con la experiencia en esta técnica desde su introducción en el INOR desde finales de los años 90 y su extensión a otros centros del país incluyendo nuestro hospital.

- Exéresis tridimensional de la lesión primaria con láser CO₂ por vía endoscópica y Rt complementaria sobre ambas regiones ganglionares cervicales (46 –50). Discusión multidisciplinaria en caso de afectación de la comisura anterior
- **T3 – 4N0 – 1 – 2 – 3M0:** Laringectomía Total o total extendida y disección radical o funcional de cuello de acuerdo a hallazgos quirúrgicos. Evaluar de acuerdo al paciente la preservación laríngea con PQT y RTP incluyendo el uso del anticuerpos monoclonales como el Nimotuzumab anticuerpo de producción nacional con registro internacional para su utilización en cáncer de cabeza y cuello.
- **Preservación de órgano**
- **T3N1 – 2 – 3 M0PQT:** Cisplatino + 5 Fluoracilo Cisplatino: 100 mg/m² SC. 5 Fluoracilo: 1 g/m² de SC). Esquema: Cisplatino: 1er. día. y 5 FU: días del 1ro. al 5to. en infusión continua. Se realizarán dos ciclos y se evaluará la respuesta; si ésta ha sido mayor de 80 % se aplicará un tercer ciclo y al concluir se administrará RT a las dosis establecidas. Evitar la PQT con RT concomitante por su elevada toxicidad y posibilidad de pasar a cirugía si la respuesta no es la deseada.
- Si respuesta inferior al 80 % después del 2do. Ciclo se realizará laringectomía radical con disecciones laterales (N0) o Radical de cuello en la región cervical afectada, si evidencia de ganglios positivos

bilaterales se realizará Radical Clásica del lado más afectado y radical modificada del otro.

- **Supraglotis**
- **T1-2 NOM0:** Radiaciones ionizantes con Co 60 o acelerador de partículas sobre la laringe (70 Gy) y regiones ganglionares cervicales (46 a 50 Gy) o,

-Exéresis tridimensional de la lesión primaria de la laringe con láser CO2 por vía endoscópica y RT complementaria sobre las regiones ganglionares cervicales (46 a 50 Gy) o Laringectomía horizontal supraglótica con disección lateral de cuello de ambos lados.
- **T2 Infiltrante NOM0:** Laringectomía horizontal supraglótica (convencional o con láser CO2 por vía endoscópica) sino afectación glótica o Laringectomía Supracricoidea con Cricohiodopexia (CHP), si inclusión de epiglotis suprahioidea o Cricohiodoepiglotopexia (CHEP) si epiglotis libre. Disección triangular anterior uni o bilateral según la localización de la lesión primaria.

Preservación de órgano Igual esquema terapéutico que para región glótica

- **T3N1 – 2 – 3 M0PQT:** Cisplatino + 5 Fluoracilo: En casos seleccionados tratándose el cuello como ya se describió, pudiéndose tener en cuenta laringectomía supracricoidea con cricohiodopexia (CHP), si inclusión de epiglotis suprahioidea o laringectomía supracricoidea con Cricohiodoepiglotopexia (CHEP), si no es posible laringectomía radical con el manejo de ambos cuellos.

- **T4N0 – 1 – 2 – 3 M0:** Seguir el mismo esquema de preservación de órgano. Si la variante terapéutica es la quirúrgica realizar laringectomía radical o total extendida y el cuello se manejará como se describió antes. Recientes publicaciones sobre el uso de la cirugía Transoral con láser, cirugía robótica y bisturí ultrasónico, asistidas con video laringoscopia tridimensionales que aportan alta calidad de imagen y la micro laringoscopia tradicional hacen que debemos seguir el desarrollo de estas técnicas en futuras publicaciones

Subglotis

- **T1 – 2 – 3N0M0:** Laringectomía radical con hemitiroidectomía del lado afectado más disección bilateral de los triángulos anteriores.
- **T4N0 – 1 – 2 – 3M0:** Laringectomía radical con tiroidectomía total si es técnicamente factible. El cuello se maneja como se describió anteriormente en otras regiones.

Tratamiento higiénico dietético.

Se establece un régimen de reposo de acuerdo con el grado de la intervención quirúrgica decúbito supino sin apoyo en la cabeza las primeras 24 horas posteriormente posición semisentado en cama Fowler favoreciendo el drenaje respiratorio a través la movilización precoz del paciente (posición de sentado) a las 24 horas de la intervención. evitando complicaciones respiratoria y vasculares.

La dieta estará relacionada con el tipo de intervención y la valoración nutricional realizada previamente por el Grupo apoyo Nutricional (GAN) .Si por

el estado avanzado del tumor es necesario sonda nasoesofágica o gastrostomía se administrara dieta licuada cada 3 horas incluyendo formula basal de carne, jugos, productos lácteos, agua al inicio y al final de la administración de los alimentos. Una vez retirada la sonda se continuará con una alimentación gradual incrementado la consistencia de los alimentos a administrarse .debe destacarse que este proceso se ve retardado en las laringectomias parciales supracricoideas y la laringectomia supraglótica horizontal por la afectación quirúrgica del mecanismo de la deglución, realizándose de manera más espontanea en la Laringectomias Totales salvo de la presencia de complicaciones con una fístula faringocutánea.

Se realizará aspiración de la cánula e traqueostomia y la vía aérea con la periodicidad requerida por el paciente, manteniendo un intervalo mínimo de 4 horas en las primeras horas después de la intervención.

Tratamiento rehabilitador.

Tratamiento de gran importancia realizado en coordinación con el departamento de foniatría, una vez recuperado del proceder quirúrgico se inicia la rehabilitación vocal logofoniatrica para las laringectomias parciales y la utilización de la voz esofágica en los pacientes con laringectomia total .Este aspecto es de gran importancia ya que le devuelve la posibilidad de comunicación y la confianza al paciente a la vez que permite su reincorporación social.

Complicaciones potenciales.

Las complicaciones siempre deben ser previstas para que no ocurran o disminuir su efecto, no obstante esta entidad incluye tratamientos curativos y paliativos agresivos no exentos de las mismas.

Las complicaciones transoperatorias son las más temidas ya que pudieran poner en peligro la vida del paciente, por ejemplo paro cardiovascular, sangramiento masivos, complicaciones respiratorias graves, accidentes quirúrgicos graves los cuales pueden ser evitados con una adecuada evaluación preoperatoria tomada el máximo de medida para evitar las misma así como una adecuada selección el proceder a realizar. Una correcta estadificación por parte del especialista, evaluación general y de la especialidad, realizar de las interconsultas necesarias con otras especialidades con discusión colectiva previa a la intervención en los casos complejos, además de una evaluación anestésica exhaustiva pudiera minimizar y evitar un grupo de estas complicaciones.

Cabe destacar que al presentarse esta entidad mayoritariamente a partir de la 5ta década coincide con una serie de comorbilidades realcionadas con los factores de riesgo fundamentales, tabaquismo y alcoholismo tales como: enfermedades respiratorias crónicas, hepatopatías, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus entre otras comorbilidades.

Criterios para el alta hospitalaria.

El alta hospitalaria será de acuerdo a las intervenciones y tratamientos durante el ingreso considerando la misma una vez no requiera de servicios hospitalarios y pueda continuar los cuidados indicados de manera ambulatoria.

La retirada de la sonda nasoesofágica y el inicio de la alimentación por vía oral son elementos destacados para la valoración del alta en los pacientes sometidos a procedimientos totales y parciales de la laringe, cabe destacar que la estadía hospitalaria es mayor en los procesos parciales ya que requieren un postoperatorio más riguroso en cuanto al restablecimiento de la vía aérea y a la restauración de la alimentación por vía oral que en los pacientes sometidos a una laringectomía total.

Seguimiento al alta hospitalaria.

Se le dará seguimiento en la consulta externa especializada de Cabeza y Cuello de acuerdo a normas oncológicas y estándar internacionales.

El seguimiento de los enfermos aquejados de cáncer laríngeo se llevará a efecto programado en la Consulta Especializada (períodos de tiempos máximos):

Primer Año: Cada 4 semanas

Segundo y tercer año: Cada 12 semanas.

Cuarto y Quinto Año: Cada 6 meses

Más de Cinco Años: 1 vez al año

Indicadores

Indicadores de estructura

Estándar

Recursos humanos	% de clasificación y especialización en el entrenamiento a personal incluido en el desarrollo de diferentes técnicas	<u>>95%</u>
Recursos materiales	% de aseguramiento del instrumental y los equipos médicos según PA	>95%

Recursos organizativos	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el PA	>95%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de investigaciones	>95%
	% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
	% de base de datos electrónica	100%
Indicadores de procesos		Estándar
% de pacientes diagnosticados en el Centro para ser vistos en consulta especializada de ORL		>95%
% de pacientes con confirmación citohistológica pre operatoria		>95%
% de pacientes con criterio de carcinoma laringe vistos en consulta en el Centro		>90%
% de pacientes con criterio quirúrgico, para ser intervenidos quirúrgicamente según este PA		>90%
% de pacientes con carcinoma laringe con criterio de radioterapia, con metodología según PA		>90%
% de pacientes para su seguimiento en consultas de evaluación, según lo establece este PA		>90%
% de pacientes perdidos por seguimiento operados carcinoma laringe		10%

Indicadores de resultados Estándars

% de supervivencia global a 5 años del cáncer de laringe

Supraglótico Etapa I ≥60%

Etapa II ≥50%

Etapa III ≥40%

Etapa IV ≥30%

Glótico Etapa I ≥90%

Etapa II ≥80%

Etapa III ≥60%

Etapa IV ≥40%

Subglótico	Etapa I	≥80%
	Etapall	≥60%%
	Etapa III	≥40%
	Etapa IV	≥30%

Intervalo libre de enfermedad desde la conclusión del primer tratamiento hasta los 3 años (en meses)

Supraglótico	Etapa I	≥30 meses
	Etapall	≥24 meses
	Etapa III	≥18 meses
	Etapa IV	≥12 meses

% de preservación laríngea por cirugía: ≥ 30%

% de preservación laríngea por PQT más Radioterapia

(T3 y T4) _____ ≥20%.

Bibliografía.

Alfonso Morejón, E; López Rodríguez, G; Delgado Juan, I; Fernández Vásquez, J. (2013) **Laringectomía subtotal supracricoidea. Experiencia del Hospital Docente Clínico-Quirúrgico “10 de octubre”** Rev Cubana Otorrinolaringol Cirug Cabeza y Cuello; 1 (1): 12-26

Arozarena Fundora, R; Venereo Capote PI, Pérez Cué Arely (2008) . **La Laringectomía Subtotal Supracricoidea a favor de la Calidad de vida de los pacientes con carcinoma de laringe IV** Congreso de Logopedia y Foniatría. Actualidad y Experiencia Cubana. La Habana. Del 27-31 de Octubre del 2008 **ISBN: 978-959-7139-3**

Bann DV, Deschler DG, Goyal N. (2016) **Novel Immunotherapeutic Approaches for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma** *Cancers* 2016, 8, 87; doi:10.3390/cancers8100087

Chiesa Estomba CM et al. (2016) **Transoral CO2 Laser Microsurgery Outcomes for Early Glottic Carcinomas T1-T2**. *International Archives of Otorhinolaryngology* Vol. 20 No. 3.

Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, Iznaga-Escobar N, Figueredo R, Koropatnick J, Renginfo E, Fernandez E, Alvarez D, Torres O, Ramos M, Leonard I, Perez R, Lage A (2004) **Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients**. *J Clin Oncol* 22: 1646–1654

Cuba. Ministerio de Salud Pública. (2016). **Anuario estadístico de salud 2015**. Dirección de Registrso Medicos y Estadística de Salud.Ciudad de la Habana: 2016. ISSN versión on line:1561-4433.

Díaz Martínez, J.R.;Azcue Bilbao, M; Cuevas Pérez, I. (1997) **Laringectomía subtotal glótico-supraglótica** . *Rev Cub Oncol*;13(2):59-63.

Edge SB, (2010) American Joint Committee on C, American Cancer S. **Ajcc cancer staging handbook from the ajcc cancer staging manual**. New York: Springer.

Fernández-Fernández MM, Montes-Jovellar L, Parente Arias PL, Ortega Del Alamo P.(2015) **TransOral endoscopic UltraSonic Surgery (TOUSS): a preliminary report of a novel robotless alternative to TORS**. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Dec;272(12):3785-91. doi: 10.1007/s00405-014-3423-6.

Fernandez-Fernandez,MM; Montes-Jovellar Gonzalez,L; Ramirez Calvo C; Parente Arias,P; Clasca Cabre F; Ortega de Alamo P. (2016)**Transoral ultrasonic total laryngectomy (TOUSS-TL): description of a new endoscopic approach and report of two cases**. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2016) 273:2689–2696

Hay A, Ganly I (2015). **Targeted Therapy in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The Implications of HPV for Therapy**. *Rare Cancers Ther* (2015) 3:89–117 DOI 10.1007/s40487-015-0008-5

Ludwig ML, Birkeland AC, Hoesli R, Swiecicki P, Spector ME, Brenner JC. (2016) **Changing the paradigm: the potential for targeted therapy in laryngeal squamous cell carcinoma**. *Cancer Biol Med*. 2016; 13: 87-100. doi:10.28092/j.issn.2095-3941.2016.0010

Mendenhall WM et al. (2015) International Head and Neck Scientific Group, Current treatment of T1N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx Eur Arch Otorhinolaryngol; 272(8): 1821–1824. doi:10.1007/s00405-014-3388-5

NCCN Practice Guidelines in Oncology. (2016). **Head and neck cancers**. V.2. 2016. October 11, 2016. NCCN.org. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf.

Paleri,V ; Thomas,L; N Basavaiah,N ; Drinnan, M ; Mehanna, H Jones,T. (2011).**Oncologic Outcomes of Open Conservation Laryngectomy for Radiorecurrent Laryngeal Carcinoma A Systematic Review and Meta-Analysis of English-Language Literature**. Cancer;117:2668–76

Pérez Ruiz, L., Collazo Herrera, M.M., Iznaga Escobar, N. et al. (2016) **Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba**. PharmacoEcon Span Res Artic (2016). doi:10.1007/s40277-016-0063-9

Ramakrishnan Y ; Drinnan M; Kee Kwong FN; Grant DG; Mehanna H; JonesT, Paleri V (2014) **Oncologic outcomes of transoral laser microsurgery for radiorecurrent laryngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis of English-language literature**. HEAD & NECK—DOI 10.1002/HED FEBRUARY 2014.

Smith RV. (2014) **Transoral Robotic Total Laryngectomy**. In Myers EN; Ferris RL: Master Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery Head and Neck Surgery: larynx, Hypopharynx, Oropharynx, Oral Cavity and Neck. Volume 1 Charter:30; pp261-268. 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Tateya,I et al.(2016) **Transoral surgery for laryngo-pharyngeal cancer – The paradigm shift of the head and cancer treatment**. Auris Nasus Larynx 43 (2016) 21–32.

The department of veterans affairs laryngeal cancer study group. (1991) **Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer**. N Engl J Med; 324: 1685-90

Vainshtein JM; Wu VF; Spector,ME; Bradford CR ;Wolf GT; Worden FP(2013) **Chemoselection: A Paradigm for Optimization of Organ Preservation in Locally Advanced Larynx Cancer**. Expert Rev Anticancer Ther. 2013 September ; 13(9): 1053–1064. doi:10.1586/14737140.2013.829646

Warner L, Chudasama J, Kelly CG, Loughran S, McKenzie K, Wight R, Dey P. (2014) **Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer**. Cochrane

Database of Systematic Reviews **2014**, Issue 12. Art. No.: CD002027. DOI: 10.1002/14651858.CD002027.pub2.

Whang,SN; Maria Filippova M; Duerksen-Hughes P. **(2015) Recent Progress in Therapeutic Treatments and Screening Strategies for the Prevention and Treatment of HPV-Associated Head and Neck Cancer.** *Viruses*; 7, 5040–5065; doi:10.3390/v7092860