

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana

## ESTADO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON CANCER DE LARINGE. INFLUENCIA DE LA RUTA TERAPEUTICA.

Ariadna Perón Collazo,<sup>1</sup> Arelis Pérez Cué,<sup>2</sup> Manuel Jorge Villar Kuscevi,<sup>3</sup> Jesús Barreto Penié,<sup>4</sup> Sergio Santana Porbén.<sup>5</sup>

### RESUMEN

Se examinó la relación entre el estado nutricional y la ocurrencia de complicaciones una vez completada la ruta terapéutica prescrita, por un lado, y la condición del enfermo, por el otro, mediante un estudio analítico hecho con 50 pacientes diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (La Habana, Cuba), entre Septiembre de 1999 – Febrero del 2001. El estado nutricional se modeló de la afectación aislada/simultánea del Peso esperada para la Talla y la Albúmina sérica. La desnutrición asociada al cáncer de laringe fue del 34.0%, y se incrementó en 12 puntos porcentuales una vez concluida la ruta terapéutica. La desnutrición fue dependiente solamente de la localización del tumor. El incremento post-tratamiento en la frecuencia de desnutrición fue dependiente de la ruta terapéutica seguida por el enfermo. Se comprobó una asociación significativa entre el estado nutricional prequirúrgico y la ocurrencia de complicaciones post-operatorias para aquellos sujetos a cirugía electiva. Se reportaron 2 fallecidos entre aquellos que recibieron Radioterapia + Quimioterapia. La cirugía de rescate comportó el mayor cambio en la frecuencia pre-tratamiento de desnutrición. La evaluación del estado nutricional del paciente con cáncer de laringe se puede convertir en un ejercicio clínico de utilidad pronóstica y medición del impacto del tratamiento. *Perón Collazo A, Pérez Cué A, Villar Kuscevi MJ, Barreto Penié J, Santana Porbén S. Estado nutricional del paciente con cáncer de laringe. Influencia de la ruta terapéutica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2008;18(2):240-56. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

**Descriptor DeCS:** CANCER DE LARINGE / EVALUACION NUTRICIONAL / ESTADO NUTRICIONAL / CIRUGIA ELECTIVA / CIRUGIA DE RESCATE / QUIMIOTERAPIA / RADIOTERAPIA.

---

<sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en Otorrinolaringología.

<sup>2</sup> Especialista de Segundo Grado en Otorrinolaringología. Cirujano de Cabeza y Cuello.

<sup>3</sup> Especialista de Primer Grado en Otorrinolaringología. Cirujano de Cabeza y Cuello.

<sup>4</sup> Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Máster en Nutrición en Salud Pública.

<sup>5</sup> Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica.

Recibido: 23 de Abril del 2008. Aceptado: 16 de Diciembre del 2008.

Arelis Pérez Cué. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 701 e/t Marqués González y Belascoáin. Centro Habana. La Habana 10300. Cuba.

Correo electrónico: [gan@hha.sld.cu](mailto:gan@hha.sld.cu)

## INTRODUCCION

El cáncer permanece hasta la actualidad como un problema global de salud, que afecta a millones de personas cada año.<sup>1-2</sup> En la etiopatogenia del cáncer se cuentan múltiples factores y eventos, que muchas veces se entremezclan y solapan en el desencadenamiento de la cascada de fenómenos que eventualmente provocará que una célula saludable se convierta en otra cancerosa.<sup>3-4</sup> En virtud de que no existe una causa única que explique el origen de la enfermedad cancerosa, se insiste en el diagnóstico precoz para una tasa exitosa de curabilidad y supervivencia.<sup>5-6</sup>

Los tumores de cabeza y cuello representan el 84.0% de la incidencia global de cáncer en Cuba, y son responsables del 7.1% de las muertes ocurridas en el país cada año.<sup>7-8</sup> La laringe ocupa el quinto lugar entre las topografías de localización de la enfermedad neoplásica.<sup>7-8</sup> En el caso particular del Servicio de pertenencia de los autores, el cáncer de laringe alcanza una incidencia del 48.6%, lo que convierte en una entidad de demanda frecuente de asistencia médica, cuestión ésta que justifica cualquier esfuerzo orientado a una mejor respuesta a los tratamientos conducidos en los pacientes.

Dentro de los órganos integrados en las vías respiratorias superiores, la laringe se distingue por la alta exigencia funcional. Es por ello que la disfunción laríngea es una de las que más tempranamente llama la atención, puesto que lesiones mínimas limitan significativamente el desenvolvimiento social del enfermo.<sup>9-10</sup>

Desde la inauguración en 1984 de los servicios de atención oncológica del Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", se han conducido

investigaciones para identificar aquellos elementos del proceso salud-enfermedad que puedan afectar tanto la respuesta del paciente al tratamiento médico-quirúrgico adoptado, como la evolución ulterior del mismo. Es natural entonces que el estado nutricional del paciente con cáncer de laringe se haya constituido en el predictor más importante del éxito de la conducta terapéutica que se adopte en el enfermo.

La incapacidad de sostener un estado de nutrición es un problema común entre las personas con cáncer.<sup>11</sup> La progresión de la enfermedad, el proceso diagnóstico, y el tratamiento adoptado, se coaligan para desencadenar/agravar/perpetuar el deterioro nutricional constatado en estos enfermos.<sup>12-13</sup> La DEN Desnutrición Energético-Nutricional suele afectar al 20.0% de los enfermos de cáncer en las etapas iniciales de esta afección, pero se presenta en más del 80.0% de aquellos en estadios finales de la misma.<sup>14</sup> La desnutrición asociada al cáncer se constituye en una de las múltiples facetas del síndrome paraneoplásico: el diagnóstico secundario más común en el paciente con cáncer.<sup>15</sup>

El reconocimiento y tratamiento de los trastornos asociados a la desnutrición son esenciales para asegurar la mejor calidad de vida del paciente con cáncer de laringe.<sup>16</sup> Las formas graves de desnutrición se asocian con depresión de la inmunidad celular, lo que coloca al enfermo en riesgo incrementado de sepsis post-quirúrgica.<sup>17</sup> Ello, a su vez, puede afectar el éxito de las terapéuticas clínicas y quirúrgicas, encarecer los costos de la atención hospitalaria, y aumentar la morbimortalidad del paciente.<sup>18-19</sup>

Llegado este punto, se debe aclarar que no existe un concepto universalmente aceptado de desnutrición. La desnutrición se identifica primordialmente por una pérdida importante de peso.<sup>20</sup> Si bien una

disminución del peso menor del 10.0% respecto del peso ideal se clasifica como leve, las pérdidas mayores del 12.0% se consideran graves.<sup>20-22</sup> La influencia de la pérdida de peso sobre la calidad de los eventos en la evolución ulterior del enfermo se hace más ominosa si se asocia con reducción de las cifras séricas de las proteínas secretoras hepáticas como la Albúmina y la Transferrina.<sup>23</sup>

Se han descrito dos fenotipos polares dentro del espectro de la desnutrición. El marasmo es el fenotipo resultante de la privación energética, y se asocia con cifras de las proteínas plasmáticas dentro de los intervalos biológicos de referencia.<sup>16</sup> Por su parte, el Kwashiorkor se observa durante la respuesta del individuo a la agresión, y se identifica mediante disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas y modificación de los indicadores del estado inflamatorio como la Eritrosedimentación, la Proteína C Reactiva, y las proteínas del complemento.<sup>24</sup> El peso puede impresionar no estar modificado, pero ello solo refleja la presencia de trastornos de la distribución hídrica, de los cuales los edemas son los más visibles.

Ahora bien, resulta irrelevante discutir cuál es la forma clínica de la desnutrición presente en el paciente. Lo que sí se debe tener en cuenta que las formas clínicas expuestas anteriormente pueden ser interconvertibles la una en la otra, y que muchas veces es la propia acción médico-quirúrgica que se adopta la que precipita esta interconvertibilidad.<sup>11,14,25</sup> En el caso particular del cáncer de cabeza y cuello, ocurre con mucha frecuencia que un paciente que ha experimentado una pérdida significativa de peso se presente con edemas en los miembros inferiores una vez realizado el acto quirúrgico.<sup>25</sup>

La relación entre el cáncer y la desnutrición es tan común que induce a

pensar que es más que casual. La desnutrición asociada al cáncer podría explicarse por 3 mecanismos fisiopatológicos: disminución de los ingresos alimentarios debido a la anorexia, las alteraciones de la morfofisiología del tracto digestivo, y/o un aumento de las demandas nutricionales; el secuestro de nutrientes por la actividad metabólica anárquica de una célula tumoral en crecimiento y expansión; y los efectos metabólicos del tumor sobre el huésped explicados por la actividad hormonal del tumor, la incapacidad del huésped de adaptarse a los ingresos nutrimentales disminuidos, y el consumo de la energía producida por la célula normal en ciclos metabólicos reverberantes.<sup>26-27</sup>

La anorexia (que puede entenderse como la pérdida de apetito, o del deseo de comer) se ha constituido en el síntoma más común de la desnutrición asociada al cáncer, y puede presentarse tanto al principio de la enfermedad, como tardíamente, a medida que el tumor crece, o la neoplasia metastatiza.<sup>28</sup> Todo ello resulta en un desgaste progresivo del enfermo, con debilidad, compromiso de la función inmune, intolerancia a la terapia, y la muerte como colofón de este proceso. La anorexia suele estar presente en el 15.0-25.0% de los pacientes recién diagnosticados, pero se hace casi universal en la enfermedad metastásica amplia.<sup>26-28</sup>

Algunos de los trastornos nutricionales presentes en el paciente oncológico pueden originarse de un efecto local del tumor.<sup>29</sup> El dolor relacionado con el tamaño de la lesión, o la localización del tumor (en particular aquellos de localización supraglótica), conllevan a una anorexia grave, y disminución concomitante de los ingresos orales.<sup>30</sup>

Las terapias antineoplásicas administradas, y los efectos colaterales

inherentes a las mismas, pueden también contribuir al progresivo deterioro nutricional del enfermo de cáncer.<sup>16-17</sup> La terapia antineoplásica puede causar depresión inmune sobreañadida a la inherente al cáncer, colocando al paciente en riesgo de infecciones oportunistas.<sup>17,30</sup> Asimismo, la terapia antineoplásica puede incrementar las demandas metabólicas al (re)activar mecanismos de respuesta inflamatoria necesarias para la neutralización/destrucción de la célula tumoral.<sup>16,17,30</sup>

El deterioro nutricional es independiente del tipo de terapia antineoplásica administrada.<sup>16-17,30-31</sup> La citorreducción quirúrgica puede dificultar la deglución y, con ello, la posibilidad de sostener el estado nutricional solo del uso de la vía oral.<sup>32</sup> La interrupción de la vía oral puede obligar al establecimiento de vías enterales alternativas para el sostén del estado nutricional del enfermo durante el tiempo que demore la rehabilitación de la vía oral.<sup>33</sup> La extensión de la resección quirúrgica puede causar trastornos de la percepción de la imagen corporal, y en consecuencia, un considerable estrés psicosocial.<sup>34</sup> Todos estos factores se coaligan para agravar el cuadro nutricional.

Por otro lado, la Quimioterapia puede causar mucositis (local/generalizada), lo que a su vez resulta en anorexia, vómitos, disminución concomitante de los ingresos orales, y alteraciones del sabor. Estos síntomas suelen depender del tipo, dosis y combinación empleada de fármacos.<sup>35</sup>

La radioterapia suele tener un efecto agudo o tardío sobre el estado nutricional del paciente. La mucositis actínica, la inflamación de las estructuras vecinas, y la intoxicación radioactividad pueden unirse para producir anorexia, disminución de los ingresos alimentarios, y desnutrición.<sup>36</sup>

El impacto negativo de la desnutrición sobre la respuesta del paciente al tratamiento médico-quirúrgico ha sido documentado extensamente desde los 1930's en enfermedades tanto benignas como malignas.<sup>21-22,37-39</sup> Se estima que hasta un 20.0% de las personas con cáncer pueden morir por causa de la inanición, o los efectos colaterales de los tratamientos aplicados. El impacto de la desnutrición sobre los costos de la atención médica tampoco debería pasarse por alto.<sup>18-19</sup>

La frecuente asociación entre el cáncer y la desnutrición se ha convertido entonces en un factor útil para predecir la respuesta del paciente a la terapia antineoplásica, así como la supervivencia del mismo.<sup>40</sup> Luego, esta observación ha servido de justificación para tratar de preservar/restituir enérgicamente el estado nutricional del enfermo, a veces, independientemente del tratamiento anti-neoplásico.<sup>33,41</sup>

En virtud de lo expuesto previamente, múltiples factores juegan un importante rol en la morbi-mortalidad del paciente oncológico. Estos factores pueden ser no-nutricionales de naturaleza, entre los que cabe citar la histología del tumor, la extensión de la lesión, la presencia de metástasis, los hábitos tóxicos pre-existentes, y la respuesta del paciente al tratamiento anti-neoplásico. Sin embargo, el estado nutricional se constituye en un poderoso predictor *per se* del resultado último de la terapia antineoplásica. La identificación temprana de trastornos nutricionales en el paciente oncológico, el tratamiento oportuno de los mismos, y la prevención de la ocurrencia en última instancia, debería resultar en una mejor evolución (supervivencia incluida) del enfermo afectado de cáncer.

Luego, se emprendió este trabajo para determinar la frecuencia de desnutrición entre los pacientes diagnosticados de

cáncer de laringe, y la repercusión sobre el estado nutricional del enfermo de las terapias antineoplásicas empleadas.

## MATERIAL Y METODOS

**Diseño del estudio:** Se realizó un estudio prospectivo, analítico, transversal dirigido a establecer la presencia de desnutrición en el paciente diagnosticado de cáncer de laringe en el Servicio de ORL Otorrinolaringología del Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, (La Habana, Cuba), la relación con la extensión y progresión de la enfermedad, y la influencia de la ruta terapéutica seguida en el tratamiento.

En el estudio presente se incluyeron todos los pacientes en los que se obtuvo un diagnóstico histopatológico de cáncer de laringe entre Septiembre de 1999 y Febrero del 2001.

De cada uno de los pacientes incluidos en la serie de estudio se obtuvo la localización topográfica del tumor: supraglótica, glótica y subglótica. La extensión y progresión de la neoplasia laríngea se determinó mediante el sistema TNM de la AJCC American Joint Committee on Cancer.<sup>42</sup>

**Perfil nutricional:** De cada uno de los enfermos que integraron la serie de estudio se construyó un Perfil nutricional con la Talla (cm), el Peso actual (Kg), y la Albúmina sérica ( $\text{g.L}^{-1}$ ).

El Peso se dicotomizó como Preservado para la Talla: Igual/Mayor del percentil 10 de las Tablas cubanas de Peso para la Talla); o Disminuido para la Talla: Menor del percentil 10.

La Albúmina sérica se dicotomizó como Normal: Igual/Mayor de  $35 \text{ g.L}^{-1}$ ; o Disminuida: Menor de  $35 \text{ g.L}^{-1}$ .

El estado nutricional del paciente se estableció de la presencia de un Peso menor del percentil 10 para la Talla, en

asociación o no con una Albúmina sérica menor de  $35 \text{ g.L}^{-1}$ .

Establecidos la histología, extensión y progresión de la lesión tumoral, el paciente se asignó a cualquiera de 2 opciones citorreductoras: Quirúrgicas: Laringectomía; No quirúrgicas: Radioterapia, quimioterapia, o combinaciones; según las normas oncológicas establecidas en el Servicio de ORL. Se registraron las complicaciones ocurridas durante la aplicación del tratamiento, y la condición del paciente al término del tratamiento: Vivo/Fallecido.

Concluido el tratamiento, se realizó una segunda evaluación nutricional del paciente para evaluar el impacto de la terapia administrada.

Los datos recolectados de los pacientes se almacenaron en una hoja de cálculo electrónico EXCEL<sup>®</sup> versión 7.0 de OFFICE<sup>®</sup> (Microsoft, Redmont, Estados Unidos).

**Análisis de los datos y procesamiento estadístico-matemático:** Las variables recopiladas en el estudio se redujeron y describieron mediante estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias/porcentajes).

El estado nutricional del enfermo se correlacionó con las variables demográficas (Edad/Sexo) del paciente, la topografía de la lesión tumoral, y la clasificación TNM.

La ocurrencia de cambios en la tasa de la desnutrición asociada al cáncer de laringe se estimó de la comparación de las frecuencias de trastornos nutricionales observadas al inicio y al final del tratamiento administrado.

La significación estadística de los hallazgos se evaluó mediante los tests estadísticos pertinentes. El resultado se denotó como estadísticamente

significativo si la probabilidad de ocurrencia fue menor del 5.0%.<sup>43</sup>

## RESULTADOS

Durante la ventana de observación del presente trabajo se estudiaron 50 pacientes. La Tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de la serie de estudio. Predominaron los hombres sobre las mujeres. La razón de masculinidad fue de 9:1.

la topografía supraglótica. Las diferencias observadas entre las topografías respecto de la distribución de la lesión tumoral en atención al tamaño, la localización, y la presencia de metástasis locales y a distancia no fueron significativas (test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado;  $p > 0.05$ ; datos no mostrados).

La frecuencia de desnutrición fue del 34.0% en el momento de la inclusión en la serie de estudio. La Tabla 3 muestra la

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la serie de estudio. Para cada característica se muestran el número de pacientes y [entre corchetes] el porcentaje respecto del tamaño de la serie.

Característica	Hallazgo principal	Otros hallazgos
Sexo	Masculino: 45 [90.0]	Femenino: 5 [10.0]
Edad	Mayores de 60 años: 25 [50.0]	Menores/Iguals de 60 años: 25 [50.0]
Topografía del tumor	Glottis: 36 [72.0]	Supraglottis: 14 [28.0]

Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

Los enfermos se repartieron homogéneamente entre las categorías de estratificación de la edad. Es de notar que un 20.0% de los pacientes tenía más de 75 años de edad, y que sólo dos de los enfermos se presentaron con menos de 40 años.

La topografía glótica se constituyó en la ubicación más frecuente del cáncer de laringe, con el 72.0% de las instancias.

La Tabla 2 muestra la distribución del cáncer de laringe según el sistema TNM de la AJCC. En la topografía glótica, los tumores se repartieron homogéneamente entre 3 categorías: Estadio T1N0M0: 27.8%; T2N0M0: 27.8%; y T3N0M0: 39.0%. Se observó un carcinoma glótico *in situ*. Para la topografía supraglótica, la distribución entre las mismas categorías fue como sigue: T1N0M0: 28.6%; T2N0M0: 21.4%; y T3N0M0: 14.3%. Se reportaron casos únicos de enfermos con toma ganglionar en los estadios II-IV de

distribución de los enfermos según el criterio empleado en la evaluación del estado nutricional. Predominó la pérdida de peso respecto del valor tenido como óptimo según las tablas de referencia empleadas. Se debe destacar la afectación concurrente de los 2 indicadores empleados en la evaluación nutricional en la décima parte de la serie de estudio.

La Tabla 4 muestra la relación entre el estado nutricional del paciente y las variables demográficas y clínicas de la serie de estudio. El estado nutricional fue independiente de la edad y el sexo del enfermo. Sin embargo, se observó una fuerte asociación entre el estado nutricional del paciente y la topografía de la lesión tumoral.

La Tabla 5 muestra la relación entre el estado nutricional y el sistema AJCC de clasificación TNM de la progresión de la lesión tumoral. A tal efecto, las distintas categorías de la clasificación TNM se

colapsaron en 4 estadios (I-IV), paso previo en la asignación de esquemas terapéuticos. El colapso de las categorías TNM sirvió también para evitar la ocurrencia de casillas vacías o únicas. No importa la topografía de la lesión tumoral, el estado nutricional fue independiente de la clasificación TNM.

La frecuencia pre-tratamiento de desnutrición en cada ruta terapéutica se comportó como sigue: A: 23.1%; B: 30.0%; C: 46.7%; y D: 50.0%.

El completamiento del plan terapéutico trajo consigo un incremento de la frecuencia pre-tratamiento de la desnutrición: A: +7.7 puntos

Tabla 2. Distribución del cáncer de laringe según el sistema AJCC de clasificación TNM. Para cada topografía se muestran el número de pacientes y [entre corchetes] el porcentaje respecto del tamaño del subgrupo.

Topografía	T	N	M	No. [%]
Glottis	Tis	0	0	1 [ 2.8]
	1a	0	0	2 [ 5.6]
	1b	0	0	8 [22.2]
	2	0	0	9 [25.0]
	2	1	0	1 [ 2.8]
	3	0	0	11 [30.6]
	3	1	0	2 [ 5.6]
	3	2	0	2 [ 5.6]
Supraglottis	1	0	0	4 [28.6]
	2	0	0	3 [21.4]
	3	0	0	2 [14.3]
	2	1	0	1 [ 7.1]
	2	2c	0	1 [ 7.1]
	3	1	0	1 [ 7.1]
	3	2a	0	1 [ 7.1]
	4	2a	0	1 [ 7.1]
Totales				50 [100.0]

Leyenda: Tis: Tumor *in situ*.

Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

La Figura 1 muestra la ruta terapéutica seguida por el paciente incluido en el estudio presente. Las conductas terapéuticas se distribuyeron como sigue: A: Radioterapia: 13 [26.0%]; B: Radioterapia + Quimioterapia: 20 [40.0%]; C: Cirugía: 15 [30.0%]; y D: No tratamiento: 2 [4.0%]. El tratamiento oncológico se difirió ante la progresión de la enfermedad tumoral, y/o el deterioro nutricional y general.

porcentuales; B: +15.0; y C: +20.0; respectivamente. Globalmente, el incremento de la frecuencia de desnutrición estimada para esta serie de estudio fue de +12.0 puntos porcentuales.

Se reportaron 2 fallecidos entre aquellos que fueron asignados a la ruta B de tratamiento.

Se incluyó una quinta ruta de tratamiento: E: Cirugía de rescate, para acomodar a los enfermos que no mostraron una reducción significativa de

la masa tumoral, después de completadas las rutas A o B, y tuvieron en consecuencia que ser operados. Fueron asignados 17 pacientes a la ruta E de tratamiento: el 51.5% de aquellos egresados de las rutas A/B. La frecuencia pre-tratamiento de desnutrición fue del 29.4%. El incremento post-tratamiento de la frecuencia de desnutrición fue de +35.3 puntos porcentuales.

tratamiento, las complicaciones se concentraron entre los pacientes clasificados preoperatoriamente como desnutridos (Desnutridos: 85.7% vs. No Desnutridos: 0.0%;  $p < 0.05$ ; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado). Por el contrario, en la Ruta E de tratamiento, la ocurrencia de las complicaciones fue independiente del estado nutricional prequirúrgico

Tabla 3. Estado nutricional del paciente con cáncer de laringe en el momento de la inclusión en el estudio. Para cada indicador se muestran el número de pacientes y [entre corchetes] el porcentaje respecto del tamaño de la serie.

Indicador	No. [%]
Peso menor del percentil 10 para la Talla	11 [22.0]
Albúmina sérica menor de 35 g.L <sup>-1</sup>	1 [ 2.0]
Afectación de ambos indicadores	5 [10.0]

Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

Finalmente, la Tabla 6 muestra los resultados de la actividad quirúrgica realizada en los pacientes estudiados en las 2 vertientes posibles: curativa y de rescate. La tasa de proceder radical fue como sigue: Curativa: 100.0% vs. De rescate: 58.8% ( $p < 0.05$ ; test de comparación de proporciones independientes). En la Ruta E se realizaron 7 procedimientos quirúrgicos subtotales o parciales.

Las frecuencias pre-tratamiento de la DEN fueron similares para ambas rutas: A: 46.7% vs. E: 29.4% ( $p > 0.05$ ; test de comparación de proporciones independientes). El completamiento del tratamiento resultó en un incremento de la frecuencia de trastornos nutricionales: A: +20.0 puntos porcentuales; E: +35.3.

La tasa de complicaciones post-quirúrgicas fue similar para ambas rutas: A: 40.0% vs. E: 58.8% ( $p > 0.05$ ; test de comparación de proporciones independientes). En la Ruta A de

(Desnutridos: 60.0% vs. No desnutridos: 58.3%;  $p > 0.05$ ; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado).

No se reportaron fallecidos al egreso del paciente de una u otra ruta de tratamiento.

## DISCUSION

El presente estudio estuvo orientado a estimar la frecuencia de desnutrición entre los pacientes recién diagnosticados de cáncer de laringe en el Servicio de ORL de un hospital terciario de La Habana, y explorar tanto los determinantes de la ocurrencia de la misma; como la influencia sobre el estado nutricional del enfermo de la ruta crítica de tratamiento seguida.

La frecuencia de desnutrición fue del 34.0%: un estimado similar al registrado para la población hospitalaria general en una encuesta conducida anteriormente.<sup>44</sup> La desnutrición observada fue a expensas



de una reducción importante del Peso del enfermo para la Talla, lo que apunta hacia deprivación energética crónica. Se ha de destacar que el 10.0% de los pacientes mostró afectación de tanto el Peso para la Talla como la Albúmina sérica, lo que pudiera indicar que sobre un trasfondo marasmático se ha insertado un evento agudo, que podría ser la abscedación de la masa tumoral.

epidemiológico. Resultó interesante entonces que la mayoría de los desnutridos se concentrara en una de las presentaciones menores del cáncer de laringe.

El cuello constituye un área anatómica compleja, debido a la confluencia de las estructuras respiratorias y digestivas superiores dentro de un reducido espacio geográfico.

Tabla 4. Asociación entre el estado nutricional y las características demográficas y clínicas de la serie de estudio. En cada estrato de clasificación de la característica se muestran el número de pacientes desnutridos y [entre corchetes] el porcentaje respecto del subtotal correspondiente.

Característica		Interpretación
Sexo	Masculino: 14 [31.1%] vs. Femenino: 3 [60.0]	$\chi^2 = 1.67$ ( $p > 0.05$ )
Edad	Menor/Igual de 60 años: 7 [28.0%] vs. Mayor de 60 años: 10 [40.0%]	$\chi^2 = 0.80$ ( $p > 0.05$ )
Topografía del tumor	Glótica: 7 [19.4%] vs. Supraglótica: 10 [71.4%]	$\chi^2 = 12.13$ ( $p < 0.05$ )

Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

La relación entre el estado nutricional del paciente con cáncer de laringe y la topografía de la masa tumoral merece comentarse, por cuanto la mayoría de los desnutridos se concentraron entre aquellos con una masa tumoral supraglótica.

Anatómicamente, la laringe se divide en 3 regiones: supraglotis, glotis y subglotis. Se ha documentado la epidemiología de la distribución anatómica del cáncer de laringe. El cáncer glótico representa el 60.0-65.0% de todos los carcinomas laríngeos; mientras que los que afectan a la supraglotis y la subglotis constituyen entre el 30.0-35.0% de las topografías posibles, y el 5.0%, respectivamente.<sup>9-10</sup>

La distribución de la topografía del cáncer de laringe observada en este estudio se correspondió con el estándar

En consecuencia, las masas tumorales supraglóticas se pueden presentar con odinofagia que puede evolucionar hasta la disfagia y la afagia (en casos graves).<sup>45</sup> Los trastornos de la deglución se comportan entonces como la causa directa de los ingresos alimentarios disminuidos: el paso inicial en la instalación de la desnutrición asociada al cáncer de laringe.<sup>32</sup> De hecho, la desnutrición fue un hallazgo significativo en cualquier estadio TNM de la lesión tumoral supraglótica.

Las variables demográficas no influyeron sobre el estado nutricional del paciente con cáncer de laringe. Sin embargo, no debe pasarse por alto que el cáncer es una enfermedad asociada al envejecimiento,<sup>46</sup> y que los trastornos de la composición corporal y de la dentición observados en el anciano pueden

contribuir a cerrar un círculo vicioso de pérdida de tejidos magros-trastornos de la deglución-ingresos alimentarios disminuidos-desnutrición que se haría invariante ante cualquier intento de reversión terapéutica.<sup>47-48</sup> En apoyo de lo anterior, se debe hacer notar que la frecuencia de desnutrición fue del 50.0% para aquellos sujetos de la serie de estudio con edades entre 75 y 81 años.

enfermo,<sup>49</sup> lo cierto es que resulta alarmante que 3 de las 5 mujeres incluidas en la presente serie de estudio se encuentren desnutridas ya antes de ser asignadas a una ruta terapéutica. Este estimado puede hacer pensar que, si el comportamiento muestral se mantiene, no interesa ampliar el tamaño de la serie de estudio, por cuanto la desnutrición entre las mujeres diagnosticadas de cáncer de

Tabla 5. Influencia del estadio de la enfermedad tumoral sobre el estado nutricional del paciente. Para cada estadio se muestran el número y [entre corchetes] la frecuencia de los enfermos desnutridos.

Estadio	Categorías incluidas	Topografía	
		Glottis	Supraglottis
I	TisN0M0	1 [ 9.1]	1 [25.0]
	T1aN0M0		
	T1bN0M0		
	T1N0M0		
II	T2N0M0	1 [11.1]	3 [100.0]
III	T2N1M0	4 [28.6]	3 [75.0]
	T2N2cM0		
	T3N0M0		
	T3N1M0		
IV	T3N1M0	1 [50.0]	3 [100.0]
	T3N2M0		
	T3N2aM0		
	T4N2aM0		
Significación		$\chi^2 = 2.959$ (p > 0.05)	$\chi^2 = 6.650$ (p > 0.05)

Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

La influencia del sexo sobre el estado nutricional también merece otro comentario. La serie presente de estudio estuvo dominada por los hombres en una razón de 9 a 1. Sin embargo, el 60.0% de las mujeres estaba desnutrida en el momento del diagnóstico oncológico. Si bien la razón masculinidad:femeneidad (desviada de la anotada en la literatura internacional) pudiera afectar el peso estadístico de la conclusión que se derive del examen de la probable asociación entre el estado nutricional y el sexo del

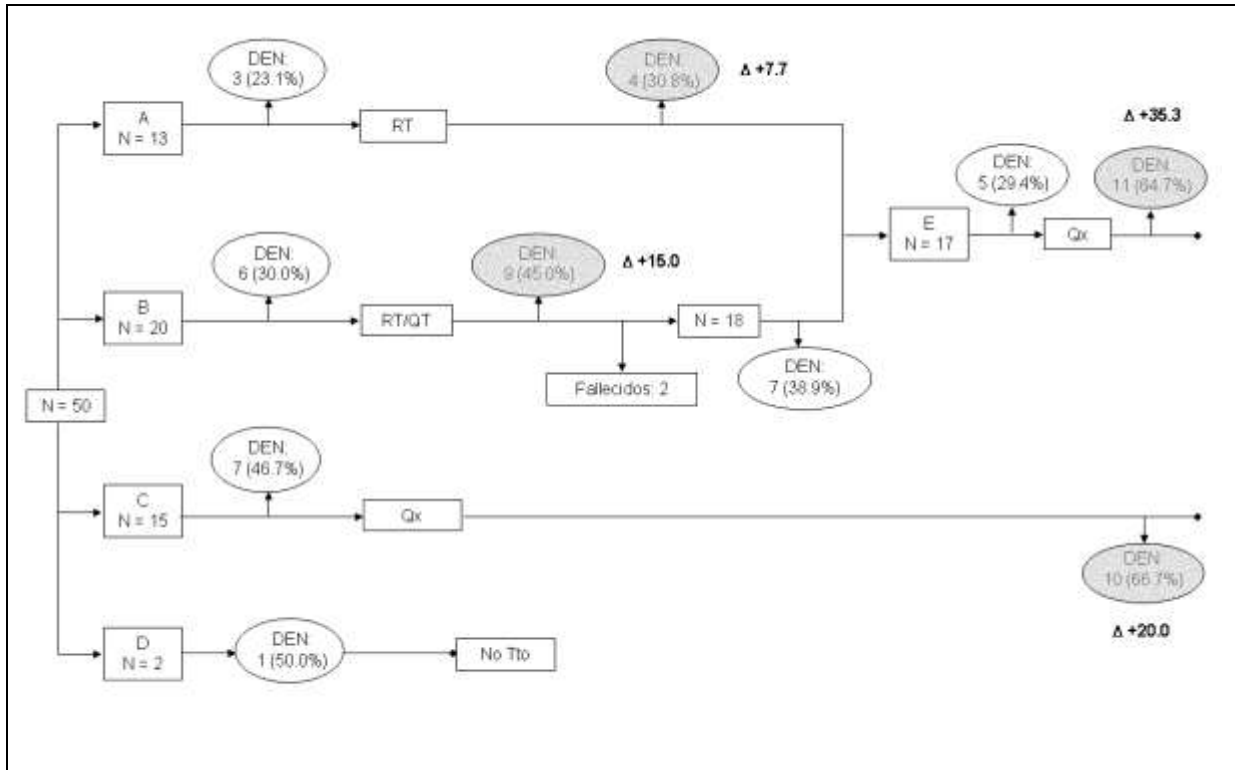
laringe seguiría siendo intolerablemente elevada.

La influencia de la ruta de tratamiento sobre el estado nutricional del paciente fue otro de los aspectos examinados en este estudio. Se comprobó que tras el completamiento del plan terapéutico la frecuencia inicialmente estimada de desnutrición se incrementó significativamente. El incremento fue dependiente de la ruta terapéutica seguida: los pacientes irradiados mostraron el cambio más pequeño, mientras que los que se

operaron en primera instancia exhibieron el cambio más grande.

conducción de estudios orientados específicamente a solventar esta hipótesis.

Figura 1. Ruta terapéutica seguida por el paciente diagnosticado de cáncer de laringe. Se muestran el número de pacientes asignados a cada ruta, la frecuencia pre-tratamiento de la desnutrición, y el cambio (en puntos porcentuales al lado de los óvalos sombreados) observado en este estimado una vez completado el plan terapéutico. Para más detalles: Consulte la sección “Material y Método” de este artículo.



Tamaño de la serie: 50.  
Fuente: Registros del estudio.

Cabría esperar una mayor afectación del estado nutricional en los pacientes irradiados, si se tiene en cuenta lo anotado en la literatura internacional.<sup>50</sup> Si bien no constituyó un objetivo del estudio presente indagar sobre la respuesta del enfermo a la dosis administrada de radiación, podría aventurarse que la mayor afectación nutricional podría verse en aquellos sujetos que reciben dosis totales (antes que paliativas), en ausencia de apoyo nutricional. Ello justificaría la

La combinación de la Radioterapia con Quimioterapia fue particularmente deletérea para el estado de salud y nutricional del paciente con cáncer de laringe. La frecuencia de desnutrición se incrementó en 15 puntos porcentuales al egreso del paciente de la ruta terapéutica. Fue en esta ruta que se registraron los 2 fallecidos de la serie de estudio. La desnutrición dominaba el estado de salud de los pacientes fallecidos. Los daños colaterales de la Radioterapia, actuando de conjunto con las reacciones adversas

de la Quimioterapia, pueden contribuir a instalar una mucositis, seguida de náuseas, vómitos, acentuación de la odinofagia, e imposibilidad del uso de la vía oral para la satisfacción de las necesidades alimentarias y nutrimentales.<sup>35</sup> Todos estos factores pueden desencadenar/agravar/perpetuar la desnutrición asociada al cáncer de laringe.

La repercusión del estado nutricional sobre la evolución post-quirúrgica del enfermo oncológico ha sido estudiada previamente.<sup>51</sup> En el estudio de referencia, las complicaciones fueron dependientes de factores no-nutricionales, como la edad del enfermo, y las comorbilidades presentes. La ocurrencia de complicaciones también podría haber sido el resultado de la adopción de

Tabla 6. Características de la actividad quirúrgica adoptada en los pacientes de la serie de estudio. Para cada característica se muestran el número y [entre corchetes] la frecuencia de los enfermos. También se muestra la influencia del estado nutricional sobre la ocurrencia de complicaciones. Para más detalles: Consulte la Sección "Material y Método" de este artículo.

Tipo de cirugía	Curativa	De rescate	Totales
Ruta de tratamiento	C	E	
Tamaño	15	17	32
Procederes radicales	15 [100.0]	10 [58.8] <sup>f</sup>	25 [78.1]
Otros procederes	0 [ 0.0]	7 [41.2]	7 [21.9]
DEN pre-tratamiento	7 [ 46.7]	5 [29.4]	12 [37.5]
Complicaciones	6 [ 40.0]	10 [58.8]	16 [50.0]
	DEN: 85.7 vs. No DEN: 0.0 <sup>f</sup>	DEN: 60.0 vs. No DEN: 58.3	DEN: 75.0 vs. No DEN: 35.0 <sup>f</sup>
DEN post-tratamiento	10 [66.7]	11 [64.7]	21 [65.6]
Cambio observado	3 [+20.0]	6 [+35.3]	9 [+28.1]

<sup>f</sup> p < 0.05.

Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

En 15 de los enfermos se realizó una laringectomía radical como opción primaria de tratamiento. Esta ruta terapéutica se distinguió por la elevada frecuencia de desnutrición encontrada (si se excluye la ruta D: No tratamiento). No solo eso: la cirugía electiva se destacó también por el mayor cambio en la frecuencia pre-tratamiento de desnutrición cuando se comparó con las otras rutas terapéuticas. Fue en esta ruta en la que se pudo comprobar la estrecha asociación entre la ocurrencia de complicaciones en el post-operatorio y el estado nutricional pre-quirúrgico.

cirugías radicales en pacientes con un importante deterioro nutricional. Este podría ser el caso de la presente serie de estudio: casi el 90.0% de los complicados después de una laringectomía radical estaba desnutrido antes de la asignación a la ruta terapéutica, confirmando así la hipótesis avanzada como parte de la investigación corriente.

La inclusión de una quinta ruta terapéutica con aquellos pacientes en los que se realizó una cirugía de rescate ante el fracaso de la citorreducción no quirúrgica devolvió otra visión de la influencia del tratamiento adoptado sobre

el estado nutricional del paciente con cáncer de laringe. En esta ruta se reportó el mayor cambio en la frecuencia pre-tratamiento de la desnutrición. No obstante, hay que señalar que la ocurrencia de complicaciones fue independiente del estado nutricional pre-operatorio.

Este hallazgo, sin embargo, podría haberse anticipado: la administración de dosis totales de radiación puede haber distorsionado las relaciones anatómicas entre los órganos que concurren en el cuello, colocando al paciente en riesgo incrementado de complicarse.<sup>45,52</sup> De hecho, casi las dos terceras partes de los pacientes asignados a esta ruta terapéutica, y que mostraban un estado nutricional preservado en el preoperatorio, exhibieron complicaciones diversas en el post-operatorio. Luego, aquellos enfermos señalados para cirugía de rescate después de radioterapia total (aislada/combinada) deben constituir un segmento poblacional sujeto a tratamiento y seguimiento personalizados, independientemente del estado nutricional, a fin de minimizar el riesgo de eventos adversos ulteriores. Investigaciones futuras deberían dilucidar las mejores intervenciones nutricionales para lograr este objetivo.

No debería cerrarse este trabajo sin considerar la influencia del tabaquismo y el alcoholismo sobre el estado nutricional del paciente con cáncer de laringe, y la respuesta al tratamiento adoptado. El tabaquismo y el alcoholismo pueden estar involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad cancerosa laríngea, como lo demuestra una abundante literatura.<sup>53-55</sup> Por otra parte, ambos factores pueden agravar el estado nutricional del paciente, por cuanto contribuyen a una reducción de los ingresos energéticos y nutrimentales, y la perpetuación de la anorexia. También se debe recordar que

el alcohol solo provee “energía alimentaria vacía”, y que el consumo crónico de bebidas alcohólicas trae aparejado cuadros de hipovitaminosis.<sup>56-58</sup> En la misma cuerda, se ha reportado que tanto el alcoholismo como el tabaquismo se constituyen en factores de riesgo de fracasos quirúrgicos.<sup>59-60</sup>

## CONCLUSIONES

La desnutrición asociada al cáncer de laringe fue del 34.0% en el momento del diagnóstico. La desnutrición fue dependiente de la topografía de la lesión tumoral. Si bien las variables demográficas no influyeron sobre el estado nutricional del paciente con cáncer de laringe, se deben destacar 2 hallazgos: el 50.0% de aquellos con edades entre 75 y 81 años, y el 60.0% de las mujeres, estaba desnutrido. A la conclusión del tratamiento, la frecuencia de desnutrición se incrementó en +12.0 puntos porcentuales. El incremento post-tratamiento en la frecuencia de desnutrición fue dependiente de la ruta terapéutica seguida por el enfermo. Se comprobó una asociación significativa entre el estado nutricional prequirúrgico y la ocurrencia de complicaciones post-operatorias para aquellos sujetos a cirugía electiva. Se reportaron 2 fallecidos entre aquellos que recibieron Radioterapia + Quimioterapia. La cirugía de rescate comportó el mayor cambio en la frecuencia pre-tratamiento de desnutrición. La evaluación del estado nutricional del paciente con cáncer de laringe se puede convertir en un ejercicio clínico de utilidad pronóstica y medición del impacto del tratamiento administrado al enfermo.

**SUMMARY**

*The relationship between nutritional state and occurrence of complications once prescribed therapeutic pathway is completed, on one hand, and condition of the patient, on the other, was assessed by means of an analytical study made with 50 patients diagnosed with larynx cancer at the Otorinolaringology, "Hermanos Ameijeiras" Hospital (Havana City, Cuba), between September of 1999 – February of 2001. Nutritional state was modeled after isolated/simultaneous compromise of Weight for Height and serum Albumin. Larynx cancer-associated malnutrition was 34.0%, and increased in another 12 percentage points once therapeutic pathway was completed. Malnutrition was only dependent on tumor's topography. Post-treatment increase in malnutrition frequency was dependent on therapeutic pathway followed by the patient. A significant association was found between pre-surgical nutritional state and occurrence of post-surgical complications for those subjected to elective surgery. Two deaths were recorded among those receiving Radiotherapy + Chemotherapy. Rescue surgery was associated with the largest change in pre-treatment malnutrition. Assessment of nutritional state of those diagnosed with larynx cancer can become a clinical exercise with prognostic usefulness and for measuring the impact of treatment administered to the patient. **Perón Collazo A, Pérez Cué A, Villar Kuscevi MJ, Barreto Penié J, Santana Porbén S.** Nutritional status of the patient with larynx cancer. Influence of the therapeutic pathway. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2008;18(2):240-56. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929*

**Subject headings:** LARYNX CANCER / NUTRITIONAL ASSESSMENT / NUTRITIONAL STATE / ELECTIVE SURGERY / RESCUE SURGERY / CHEMOTHERAPY / RADIOTHERAPY.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998; 18(6B):4779-86
2. Belpomme D, Irigaray P, Sasco AJ, Newby JA, Howard V, Clapp R, Hardell L. The growing incidence of cancer: role of lifestyles and screening detection (Review). *Int J Oncol* 2007; 30:1037-49.
3. Franco R, Sánchez Olea R, Reyes Reyes EM, Panayiotidis MI. Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: Ménage à Trois. *Mutat Res* 2008. Dec 9 Epub ahead of print.
4. Popkin BM. Understanding global nutrition dynamics as a step towards controlling cancer incidence. *Nat Rev Cancer* 2007;7:61-7.
5. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Robbins KT. Early laryngeal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:3-9.
6. Agrawal N, Ha PK. Management of early-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41:757-69.
7. Programa Nacional de Reducción de Mortalidad por Cáncer. Reporte Anual. Ministerio de Salud Pública. La Habana: 1994.
8. Oficina Central del Registro Nacional de Cáncer. INOR Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Reporte Anual. La Habana: 2007.
9. Molinari R. Neoplasia de la laringe. Elementos diagnósticos característicos. Manual de Oncología Médica. Editorial Científico Técnica. La Habana: 1986. Segundo Tomo. pp. 493-499.

10. Sasaki CT, Jassin B. Cancer of the pharynx and larynx. *Am J Med* 2001;111(Suppl 8A):118S-123S.
11. Antoun S, Merad M, Raynard B, Ruffié P. Malnutrition in cancer patients. *Rev Prat* 2006;56:2025-9.
12. Brookes GB, Clifford P. Nutritional status and general immune competence in patients with head and neck cancer. *J R Soc Med* 1981;74:132-9.
13. Westin T, Tradhgard C, Andersson K, Warnold I, Edstrom S. Nutritional assessment of hospitalized patients with head and neck cancer. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1988;50:193-8.
14. De Luis DA, Izaola O, Aller R. Nutritional status in head and neck cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:239-43.
15. Ferlito A, Rinaldo A. Paraneoplastic syndromes in patients with cancer of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116:502-13.
16. Parnes HL, Aisner J. Protein calorie malnutrition and cancer therapy. *Drug Saf* 1992;7:404-16.
17. Vandebroek AJ, Schrijvers D. Nutritional issues in anti-cancer treatment. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 5):v52-v5.
18. Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:49-51.
19. Reilly JJ Jr, Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988;12:371-6.
20. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1977;1:11-22.
21. Windsor JA, Hill GL. Weight loss with physiological impairment- A basic indicator of surgical risk. *Ann Surg* 1988;207:290-6.
22. Studley HO. Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936; 106:458-60.
23. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001;39:210-3.
24. Germano G, Allavena P, Mantovani A. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. *Cytokine* 2008; 43:374-9.
25. van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997;19:419-25.
26. Inui A. Feeding-related disorders in medicine, with special reference to cancer anorexia-cachexia syndrome. *Rinsho Byori* 2006;54:1044-51.
27. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72-91.
28. Morley JE. Pathophysiology of anorexia. *Clin Geriatr Med* 2002;18:661-73.
29. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(Suppl 2):S51-S63.
30. Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Lazarus CL, Newman L, Hamner A; *et al.* Swallow function and perception of dysphagia in

- patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2002;24:555-65.
31. Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck* 2004;26:796-807.
  32. Starmer HM, Tippet DC, Webster KT. Effects of laryngeal cancer on voice and swallowing. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:793-818.
  33. Martín Villares C, Fernández Pello ME, San Román Carbajo J, Tapia Risueño M, Domínguez Calvo J. Postoperative nutrition in patients with head and neck cancer. *Nutrición Hospitalaria (España)* 2003;18:243-7.
  34. McQuellon RP, Hurt GJ. The psychosocial impact of the diagnosis and treatment of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30: 231-41
  35. McGowan D. Chemotherapy-induced oral dysfunction: a literature review. *Br J Nurs* 2008;17:1422-6.
  36. Hristov B, Bajaj GK. Radiotherapeutic management of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:715-40.
  37. Cannonn PR, Wissler RW, Woolridge RL, Benditt EP. The relationship of protein deficiency to surgical infection. *Ann Surg* 1944;120:514-25.
  38. Rhoads JJ, Alexander CE. Nutritional problems of surgical patients. *Ann NY Acad Sci* 1955;63:268-75.
  39. Butterworth CE. The skeleton in the hospital closet. *Nutr Today* 1974; 9:4-8.
  40. Hooley R, Levine H, Flores TC, Wheeler T, Steiger E. Predicting postoperative head and neck complications using nutritional assessment: *Arch Otolaryngol* 1983;109:83-85.
  41. Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother Oncol* 2006;78:152-8.
  42. American Joint Committee on Cancer. Larynx. En: *AJCC Cancer Staging Manual* (Editores: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RV, Kennedy BJ, Murphy GP; *et al.*). Quinta Edición. Lippincott-Raven. Pensilvania: 1997. pp 41-46.
  43. Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. *Manual de Procedimientos Bioestadísticos*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 1990.
  44. Barreto Penié J, Santana Porbén S, Martínez González C, Espinosa Borrás A. Desnutrición hospitalaria: la experiencia del Hospital "Hermanos Ameijeiras". *Acta Médica* 2003; 11:76-95.
  45. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope* 2005;115:1402-10.
  46. Benz CC, Yau C. Ageing, oxidative stress and cancer: paradigms in parallax. *Nat Rev Cancer* 2008;8: 875-9.
  47. Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J* 2005;11: 449-60.
  48. Sehl M, Sawhney R, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part II. *Cancer J* 2005;11: 461-73.
  49. Cataruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32B:293-305.



50. Collins MM, Wight RG, Partridge G. Nutritional consequences of radiotherapy in early laryngeal carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 1999;81:376-81.
51. Ortiz Reyes S, Aguilar Martínez F, Llanes Díaz G, González Díaz ME, González Villalonga JA, Santana Porbén S; *et al.* Valor predictivo de la encuesta subjetiva global en la conducta quirúrgica y la evolución posoperatoria del cáncer colorrectal. *Rev Mex Coloproctol* 2005;11: 114-122.
52. Yiotakis J, Stavroulaki P, Nikolopoulos T, Manolopoulos L, Kandiloros D, Ferekidis E; *et al.* Partial laryngectomy after irradiation failure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:200-9.
53. Altieri A, Garavello W, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2005;41:956-65.
54. La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A. Alcohol and laryngeal cancer: an update. *Eur J Cancer Prev* 2008;17: 116-24.
55. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:340-4.
56. Matławska I. Vitamin and tobacco smoking. *Przegl Lek* 2005;62:1190-1.
57. Mason JB, Choi SW. Effects of alcohol on folate metabolism: implications for carcinogenesis. *Alcohol* 2005;35:235-41.
58. Kane MA. The role of folates in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Detect Prev* 2005;29:46-53.
59. Beckhardt RN, Murray JG, Ford CN, Grossman JE, Brandenburg JH. Factors influencing functional outcome in supraglottic laryngectomy. *Head Neck* 1994;16: 232-9.
60. González Aguilar O, Pardo HA, Vannelli A, Simkin DO, Rossi A, Rubino A, Simkin D. Total laryngectomy: pre- and intrasurgical variables of infection risk. *Int Surg* 2001;86:42-8.