



Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org



Trabajos originales

Frecuencia, aspectos clínicos y factores asociados al cáncer de laringe.

Frequency, clinical aspects and factors associated with laryngeal cancer.

Adilene Acosta Huerta*, Soledad Aguilar Rojo**, Juan Antonio Lugo Machado***

* Residente de Otorrinolaringología Servicio de Otorrinolaringología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional del Noroeste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd Obregón, Sonora.

** Médico Adscrito Servicio de Otorrinolaringología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional del Noroeste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd Obregón, Sonora.

*** Jefe de Servicio de Otorrinolaringología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional del Noroeste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd Obregón, Sonora.

Forma de citar: Acosta-Huerta A, Aguilar-Rojo AS, Lugo-Machado JA. Frecuencia, aspectos clínicos y factores asociados al cáncer de laringe. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2017;45(4):240-246.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 28 de abril de 2017

Evaluado: 19 de julio de 2017

Aceptado: 15 de septiembre de 2017

Palabras clave (DeCS):

Laringoscopia, Neoplasias Laringeas, Laringe.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia, aspectos clínicos y factores asociados de cáncer laríngeo. **Diseño:** Estudio observacional analítico tipo corte transversal. **Materiales y métodos:** Revisamos los expedientes de los pacientes intervenidos. Respecto a las variables cualitativas, se calcularon frecuencias y porcentajes, edad promedio y desviación estándar. Se realizó Chi2 para la asociación de factores y obtención de OR como medida de riesgo. Se considerará con significado estadístico cuando $p < 0.05$. **Resultados:** De los 144 pacientes, 52(36%) eran mujeres y 92(64%) hombres, con un promedio de edad de 69 años. 27(84.3%) hombres y 5 (15.6%) mujeres fueron positivos para cáncer. De estos pacientes, el 100% tenían disfonía, seguida por disnea y disfagia. El tabaquismo tuvo una mayor asociación con cáncer ($p=0.001$, OR de 2.2 IC 1.74-2.82 y $p=0.04$). Se observó mayor frecuencia de carcinoma epidermoide en pacientes con alcoholismo ($p=0.001$, OR 3.5 IC 2.11-6.07). **Discusión:** En nuestra serie encontramos para carcinoma de laringe una relación hombre-mujer de 5.4:1 y la edad promedio fue de 69 años, similar a lo descrito por otros autores. El consu-

Correspondencia:

Juan Antonio Lugo Machado

Correo electrónico: otorrinox@gmail.com

Servicio de Otorrinolaringología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional del Noroeste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd Obregón, Sonora

mo de alcohol y cigarrillos estuvieron fuertemente asociados con la presentación de cáncer. La disfonía fue el síntoma más común, seguidos por disnea y disfagia. *Conclusiones:* Nuestros resultados fueron similares a lo encontrado por otros autores. Si bien, es importante la detección oportuna, cobra más relevancia hacer medicina preventiva, además de campañas de detección oportuna en pacientes con disfonía prolongada y factores de riesgo.

ABSTRACT

Key words (MeSH):

Laryngoscopy. Laryngeal Neoplasms. Larynx.

Objective: To determine the frequency, clinical aspects and associated factors of laryngeal cancer. *Design:* Analytical cross-sectional study. *Materials and methods:* We reviewed the files of patients undergoing surgery. Regarding the qualitative variables, frequencies and percentages, mean age and standard deviation were calculated. We performed Chi2 for the association of factors and OR was obtained as a measure of risk. It was considered statistically significant when $p < 0.05$. *Results:* 144 patients were included, 52 (36%) were women and 92 (64%) were men, with a mean age of 69 years. 27 (84.3%) men and 5 (15.6%) women were positive for cancer. Among these patients, 100% had dysphonia, followed by dyspnea and dysphagia. Smoking had a greater association with cancer ($p=0.001$, OR 2.2 CI 1.74-2.82 and $p=0.04$). A higher frequency of epidermoid carcinoma was observed in patients with alcoholism ($p=0.001$, OR 3.5 CI 2.11-6.07). *Discussion:* In our series we found a 5.4: 1 male-female relationship for larynx carcinoma and the mean age was 69 years, similar to what was described by other authors. The consumption of alcohol and cigarettes were strongly associated with cancer. Dysphonia was the most common symptom, followed by dyspnea and dysphagia. *Conclusions:* Our results were similar to those found by other authors. Although opportune detection is important, preventive medicine, in addition to timely detection campaigns in patients with prolonged dysphonia and risk factors are the corner stones for preventing this disease.

Introducción

El cáncer de laringe se ha considerado como una entidad oncológica importante, representa el 2% de todos los tumores del organismo, y de acuerdo a estadísticas internacionales del 25-30% de todos los tumores de cabeza y cuello. Existe una variedad de tumores malignos de laringe entre los que se encuentran: carcinoma epidermoide, carcinoma verrucoso, linfoma, carcinomas de glándulas salivales menores, melanoma y sarcomas, siendo el carcinoma escamoso el más frecuente en un 95-98%. El cáncer de laringe es más común en el sexo masculino con una relación 4:1, aunque esta patología se ha incrementado en las mujeres en los últimos años. También se ha evidenciado una máxima incidencia de cáncer de laringe en la quinta y séptima década de la vida (1).

A nivel mundial se calcula que en el año 2002 hubo 139 mil casos nuevos de cáncer laríngeo en hombres y 20 mil en mujeres. En México, en el año 2000 se registraron 936 casos de cáncer de laringe, lo que representa 1% de las neoplasias malignas diagnosticadas ese año y el sexto lugar de neoplasia maligna, más común en pacientes masculinos de 65 años y más (2).

La incidencia del Cáncer de Laringe varía en el mundo, se ha observado que los países donde se presenta más esta enfermedad, son en los países industrializados. En dichos países la tasa de incidencia de cáncer de laringe ha aumentado un 3% anual. Cada año se diagnostican 12 mil casos

nuevos de cáncer de laringe en EUA, con aproximadamente 4000 muertes al año. La diferencia varía en relación al país, en España es de 25/100.000 habitantes, siendo especialmente alta en países como Brasil, Polonia, Francia e Italia. Dentro del tipo histológico más frecuente en México se encuentra el de células escamosas ó epidermoide, y el sitio de la laringe más afectado es a nivel de la glotis (59%), seguido de la supraglotis (40%) y por último el subglotis (1%) (3,4).

El comportamiento clínico de estas lesiones varía según su localización, tamaño, grado de diferenciación y potencial metastásico. Algunos de los factores descritos de alto riesgo para el desarrollo de esta neoplasia son: tabaquismo crónico, alcoholismo, presencia de displasia o queratosis laríngea, reflujo gastroesofágico y exposición crónica a asbesto (5).

La mayoría de los tumores malignos de laringe se originan del epitelio escamoso, un número pequeño surgen de otros tejidos dentro de la laringe. Debido a la diferencia en el comportamiento clínico de estos tumores, es importante un diagnóstico histológico preciso. Reconociendo la importancia de este tema y la necesidad de la normalización en la nomenclatura histológica de los tumores malignos de laringe, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado los tumores malignos de laringe de la siguiente manera: lesiones laríngeas pre malignas como hiperplasia, queratosis, displasia leve, moderada o severa y por último el carcinoma in situ (6).

El síntoma más temprano de cualquier neoplasia de laringe es la disfonía. Todo tejido neofornativo que aparece en las cuerdas vocales produce alteración de la voz. Se considera que todo paciente que presenta disfonía por más de dos semanas, amerita un examen directo de laringe. El dolor es un síntoma tardío, y la disnea se presenta cuando existe una oclusión parcial de la vía aérea. Otro síntoma de relevancia es la disfagia (7).

Existen estudios que han investigado la frecuencia y causas del cáncer de Laringe en los cuales se ha demostrado que el tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer en la vía área superior. Hay estudios que hablan de un riesgo incrementado de 5 hasta 25 veces para padecer cáncer en fumadores, existiendo una clara relación dosis-respuesta para la frecuencia, duración y el consumo mantenido del tabaco. El consumo de alcohol se considera el segundo factor de riesgo más importante en el cáncer de laringe, aunque a menudo es difícil separar los efectos del tabaco y del alcohol. Se considera responsable, por sí solo, de aproximadamente el 41% de las neoplasias malignas de cabeza y cuello en hombres y del 15% en mujeres en el mundo (8).

La asociación del tabaco y el alcohol en la incidencia del cáncer de laringe, ha sido demostrada en el mundo, aunque en algunos estudios se ha descrito que el alcohol no tiene una asociación estadística con el cáncer de laringe pero si en el desarrollo de cáncer en cavidad oral (9,10).

En México también se han llevado a cabo estudios de investigación, un ejemplo es el realizado en el Hospital Central Sur de Alta especialidad de Pemex, en el cual analizaron las características de los pacientes con cáncer de laringe atendidos en dicho hospital encontrando una relación hombre-mujer de 6.5:1, la edad media fue de 63.4 años de edad. Entre los síntomas más frecuentes se encontró la disfonía, acompañado en ocasiones de disnea. La duración promedio de los síntomas al acudir al especialista fue de nueve meses, con variaciones de 30 días. El 81% de las neoplasias se presentaron en glotis, seguido de 15% supraglótico, y solo un 4% subglótico (11).

El Cáncer de laringe a pesar de ser una entidad neoplásica poco frecuente, ha ido en aumento, y esto se debe sobre todo a cambios en el estilo de vida de las personas, el aumento de la contaminación atmosférica, la actividad laboral con exposición a químicos y vapores, el aumento del consumo de alcohol y tabaco. A pesar de lo raro de este padecimiento, el tratamiento médico se ha asociado a importantes secuelas que deterioran significativamente la calidad de vida. La selección del tratamiento médico es individualizada, dependiendo de las características de la lesión, su clasificación histopatológica y la localización de la misma (12).

La laringoscopia es el método diagnóstico de elección para examinar la laringe, permite observar su anatomía y tomar biopsias del tejido lesionado del que se tenga sospecha de cáncer, y posteriormente permite valorar la evolución de las lesiones. Está técnica se ha desarrollado y mejorado en los últimos 185 años, lo cual ha permitido grandes progresos

en el manejo del epitelio del pliegue vocal premaligno y del cáncer microinvasor. El parámetro más fidedigno para detectar la agresividad biológica del cáncer es la atipia celular del epitelio. El riesgo de la transformación de una displasia ligera a maligna entre 5 y 10 años es de 1 al 2%, mientras que para las displasias moderadas y severas en el mismo período es de 10% (13).

Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico tipo corte transversal, en el servicio de Otorrinolaringología de la UMAE de Cd. Obregón Sonora. Se revisaron los expedientes en forma retrospectiva de los pacientes sometidos a laringoscopia más toma de biopsia en el período comprendido entre Junio del 2012 al 30 de Junio del 2015, con la finalidad de determinar la frecuencia de cáncer de laringe e identificar los factores asociados a este padecimiento, así como los síntomas que presentaron en el momento que fueron evaluados en el servicio. Posteriormente los resultados de variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes y para edad promedio y desviación estándar. Se realizó Chi2 para la asociación de factores y obtención de OR como medida de riesgo. Se consideró con significado estadístico una $p < 0.05$.

Resultados

Fueron incluidos 144 pacientes durante el periodo comprendido del 01 de Junio del 2012 al 30 de Junio del 2015, de los cuales 52 (36%) fueron mujeres y 92 (64%) del sexo masculino, con edad promedio de 46 ± 22 años. En lo que respecta a la actividad laboral, 71 (49%) afirmaron ser trabajadores, mientras que 73 (51%) permanecían sin trabajar. En la tabla 1 se especifica el tipo y frecuencia de actividad laboral.

Tabla 1: Resultado de Patología y la Ocupación de los Pacientes

Resultado de Patología	Ocupación							Total
	Jornalero	Oficina	Hogar	Obrero	Otros	Jubilado	Servicios	
Ca in situ	0	1	1	0	2	3	0	7
Carcinoma epidermoide	1	1	3	4	2	8	4	24
Displasia	2	0	0	0	0	1	1	4
Granuloma Laríngeo	0	2	3	1	1	0	0	7
Laringitis Crónica	1	0	1	0	0	1	0	3
Nódulo Laríngeo	0	8	4	0	7	3	3	25
Otros	0	5	3	0	4	1	2	15
Pólipo Laríngeo	0	29	10	3	10	4	4	60
Total	4	46	25	8	26	21	14	144

Como se muestra en la tabla 2, no se observó diferencia significativa al comparar la presencia de comorbilidades según el género.

Comorbilidad	Género		p
	Femenino (%)	Masculino (%)	
Obesidad	22 (15)	42 (29)	0.69
Hipertensión	9 (6)	16 (11)	0.99
Diabetes tipo 2	3 (2)	13 (9)	0.12
Tabaquismo	14 (10)	59 (41)	0.001
Alcoholismo	5 (3.5)	29 (20)	0.003

% porcentaje, p significancia estadística obtenida mediante χ^2 cuadrada

De estos 144 pacientes, 32 pacientes tenían resultado positivo para cáncer de laringe, 27 (84.3 %) hombres y 5 (15.6%) mujeres (Tabla 3). Dentro de los resultados histopatológicos, el más frecuente fue carcinoma epidermoide moderadamente invasivo en 20 pacientes que corresponde al 62.5% de los pacientes con resultado positivo para cáncer de laringe, (Gráficos 1 y 2).

Al analizar la forma de presentación de los síntomas, encontramos una mayor proporción de disnea y disfagia en hombres que en mujeres, mientras que la disfonía fue mayor en las mujeres, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Gráfico 3).

Dentro de los pacientes con cáncer de laringe encontramos que el 100% de los pacientes presentaba disfonía, seguida por disnea y disfagia la cual era directamente proporcional al resultado histopatológico. (Gráfico 4).

La asociación entre los resultados histopatológicos y el género se describe en la tabla 3. A pesar de existir diferencia entre el género con cada uno de los resultados histopatológicos, estos no fueron significativos, a excepción del cáncer epidermoide, cuya frecuencia fue mayor en hombres ($p=0.01$) con OR de 1.42 (IC 1.14-1.78). Respecto al diagnóstico positivo de displasia, el total de los pacientes fueron hombres. Sólo un caso de amiloidosis fue en una mujer.

Los diagnósticos patológicos de papiloma y pólipos laríngeos, se presentaron con menor frecuencia en pacientes con

antecedente de tabaquismo, con diferencia estadística significativa ($p=0.001$ y 0.03), además de OR de 0.34 (IC 0.07-0.37) y 0.51 (IC 0.24-1.10) respectivamente (Gráfico 5).

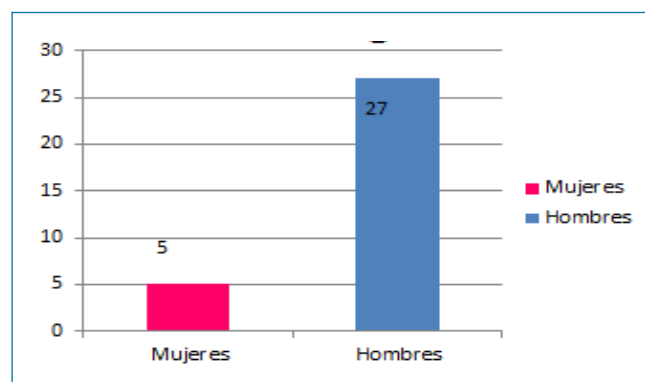


Gráfico 1. Total de pacientes con Ca de laringe

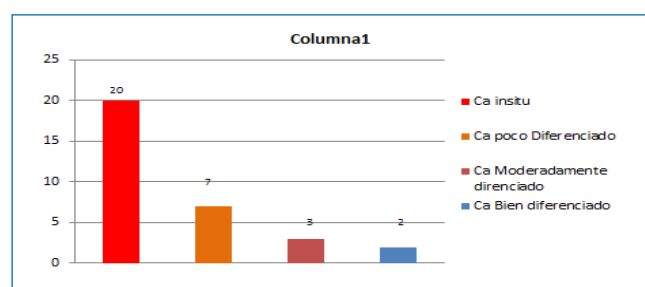


Gráfico 2. Resultado histopatológico Ca de laringe

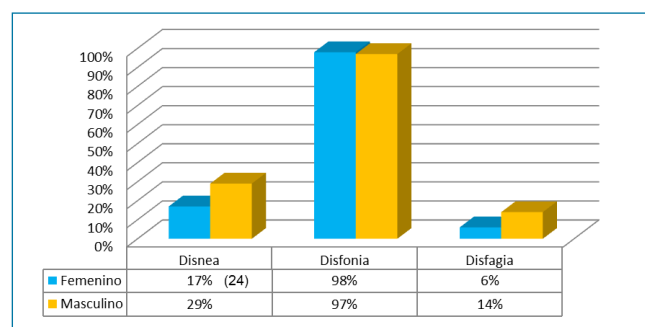


Gráfico 3. Porcentaje de presentación de síntomas según el género. No se presentó significancia estadística para las diferencias encontradas (mediante χ^2). N= número total de pacientes, n= número de pacientes que presentan el síntoma, %= porcentaje de pacientes con el síntoma.

Variables	Femenino N (%)	Masculino N (%)	P	RM (F/M)	IC
Papiloma	17 (12)	25 (17)	0.48	1.18	0.74-1.85
Nódulos	10 (7)	17 (12)	0.91	1.03	0.59-1.78
Pólipos	9 (6)	9 (6)	0.19	1.46	0.86-2.46
Amiloidosis	1 (0.7)	0	0.15		
Ca epidermoide	4 (3)	22 (15)	0.01	0.37	.015-0.95
Ca in situ	1 (0.7)	5 (3)	0.28	0.45	0.07-2.73
Displasia	0 (0.7)	4 (2.3)	0.56		

p = Significado estadístico obtenida mediante χ^2 cuadrada. RM= razón de momios para cada variable.

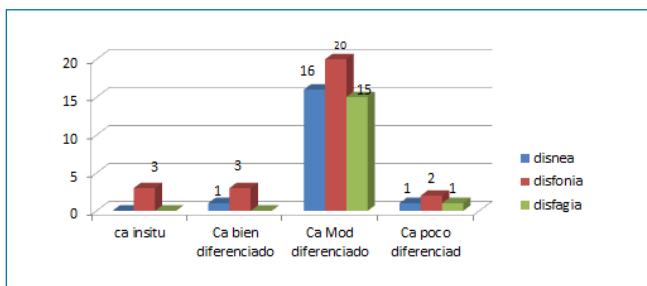


Gráfico 4. Frecuencia de síntomas en pacientes con Ca de laringe.

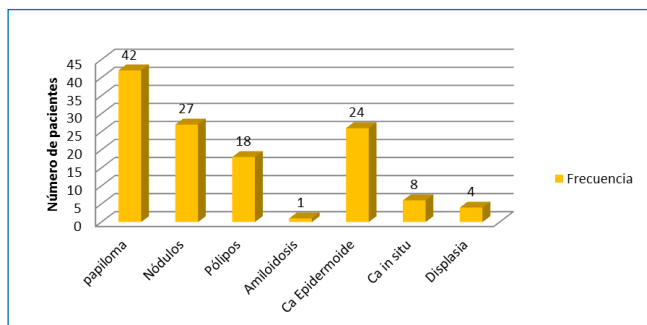


Gráfico 5. Frecuencia del tipo de enfermedad según resultados histopatológicos.

Por otra parte, en los pacientes con antecedente de tabaquismo, se observó una mayor frecuencia de carcinoma epidermoide, displasias y carcinoma in situ. Los primeros dos, con diferencia significativa ($p=0.001$, OR de 2.2 IC 1.74-2.82 y $p=0.04$ respectivamente). El carcinoma in situ tuvo diferencia sin alcanzar significado estadístico ($p=0.08$, OR 1.69 IC1.13-2.51) (Tabla 4).

En el gráfico 6 se refleja la frecuencia de los diagnósticos histopatológicos y la presencia o no de tabaquismo.

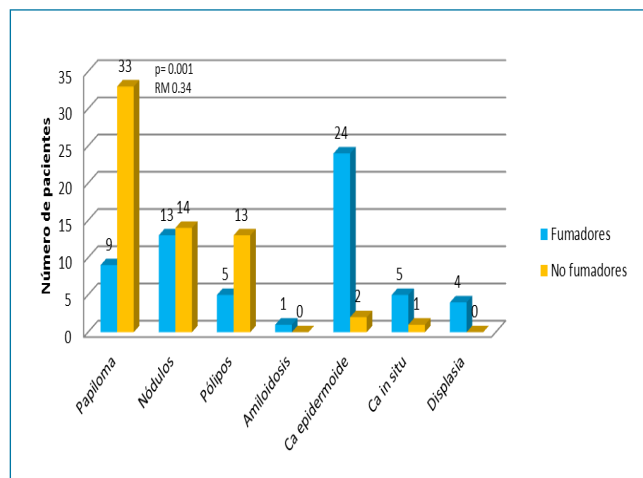


Gráfico 6. Frecuencia y probabilidad de riesgo de enfermedades laríngeas en fumadores y no fumadores.

En la tabla 5 se muestran los resultados del alcoholismo y su asociación con los diagnósticos patológicos. Es importante señalar que en los pacientes con antecedente de alcoholismo, se presentaron con menor frecuencia los casos de papiloma y pólipos laríngeos, en comparación con los pacientes sin alcoholismo ($p=0.003$, OR 0.23 IC 0.07-0.72 y $p=0.02$ OR 0.21 0.03-1.45 respectivamente). Se observó mayor frecuencia de casos de pacientes con carcinoma epidermoide en pacientes con alcoholismo positivo, con diferencia estadística significativa ($p=0.001$, OR 3.5 IC 2.11-6.07).

Tabla 4: Tabaquismo y su asociación con resultado patológicos

Variables	Positivo N (%)	Negativo N (%)	P	RM	IC
Papiloma	9 (6)	33 (23)	0.001	1.34	0.07-0.37
Nódulos	13 (9)	14 (10)	0.76	1.93	0.61-1.44
Pólipos	5 (3.5)	13 (9)	0.03	1.51	0.24-1.10
Amiloidosis	1(0.5)	0	0.32		
Ca epidermoide	24 (16.5)	2 (1.5)	0.001	0.22	1.74-2.82
Ca in situ	5 (3.5)	1 (0.5)	0.08	1.69	1.13-2.51
Displasia	4 (3.5)	0	0.04		

$p=$ Significado estadístico obtenida mediante Xi cuadrada. RM= razón de momios para cada variable.

Tabla 5: Alcoholismo y su asociación con resultados patológicos

Variables	Positivo (%)	Negativo N (%)	P	RM	IC
Papiloma	3 (2)	39 (27)	0.003	0.23	0.07-0.72
Nódulos	6 (4)	21 (14.5)	0.85	0.92	0.42-2.01
Pólipos	1 (0.5)	17 (11.5)	0.02	0.21	0.03-1.45
Amiloidosis	0	1 (0.5)	0.46		
Ca epidermoide	15 (10.5)	11 (7.5)	0.001	3.5	2.11-6.07
Ca in situ	1 (0.5)	5 (3.5)	0.67	0.69	0.11-4.27
Displasia	2(1.5)	2 (1.5)	0.24	2.18	0.78-6.10

$p=$ Significado estadístico obtenida mediante Xi cuadrada. RM= razón de momios para cada variable.

La frecuencia de los resultados histopatológicos y la presencia de alcoholismo, se expresan en el gráfico 7.

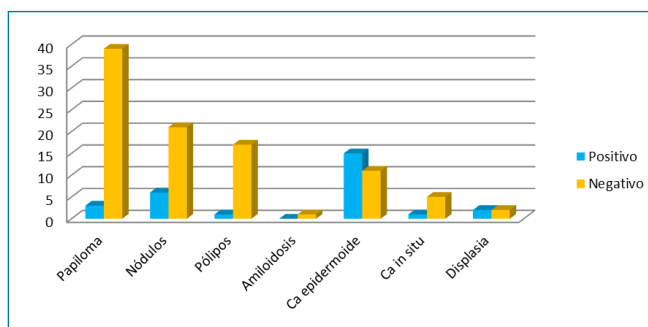


Gráfico 7. Frecuencia y probabilidad de riesgo de enfermedades laringeas en alcoholísticos y no alcoholísticos.

También se buscó la asociación entre los antecedentes patológicos como diabetes tipo 2, hipertensión arterial y obesidad con los resultados de patología. A pesar de haber obtenido diferencia entre presentar o no antecedentes, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

Discusión

En nuestra serie encontramos una relación de carcinoma de laringe hombre-mujer de 5.4:1 lo cual coincide con los datos descritos a nivel mundial y nacional, aunque en países de primer mundo se ha visto un incremento constante de este cáncer y por lo tanto una disminución de la relación hombre mujer (2,3,4).

El promedio de edad en nuestra serie fue de 69 años, la mayoría de los casos entre los 65 y 72 años, que coincide con la edad de presentación en otras partes del mundo, como en Grecia y Estados Unidos (1,3).

Los factores de riesgo presentes con mayor frecuencia y relacionados directamente con la patogénesis del cáncer epidermoide de laringe son el tabaquismo y el alcoholismo, lo que coincide con lo descrito en la literatura mundial (1,3,8,10).

El consumo de alcohol y cigarrillos estuvo fuertemente, de forma independiente, asociado con un mayor riesgo para cáncer epidermoide de laringe en general, aunque en un estudio realizado en los países bajos demostró que el cáncer de laringe no fue estadísticamente significativo asociado con el consumo de alcohol (9). En otros estudios realizados en Francia señalan que el riesgo de cáncer es directamente proporcional a la cantidad de tabaco y alcohol consumido (10). La disfonía fue el síntoma más común en nuestra serie y estuvo presente en el 100% de los casos, seguidos por disnea en un 70% y disfagia en un 60%, lo cual era directamente proporcional con el resultado histopatológico de cáncer de laringe, siendo más sintomático el carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado invasor.

En nuestro estudio no encontramos relación significativa entre la ocupación y el cáncer de laringe; según un trabajo publicado por Cinar y otro por Mainer, la exposi-

ción a hidrocarburos policíclicos aromáticos, así como a vapores de gasolina y diesel, tiene influencia importante en la manifestación del carcinoma de laringe, sobre todo en la región supraglótica (2).

Conclusiones

El diagnóstico de cáncer de laringe es relativamente sencillo, por lo que se deben hacer esfuerzos para sensibilizar al médico de primer contacto en la búsqueda de este cáncer ante la sintomatología de disfonía prolongada (un mes de evolución). Si bien es importante la detección oportuna de este cáncer, cobra más relevancia hacer medicina preventiva y realizar campañas contra el tabaquismo, ya que la incidencia de cáncer de laringe en la mujer está aumentado progresivamente y no sólo el sexo masculino es el afectado.

Además de las medidas mencionadas (campañas y detección oportuna), es necesario hacer énfasis en la importancia de la terapia adyuvante. Aparte de la radioterapia o quimioterapia, actualmente se han introducido terapias blanco que pueden dirigirse a un grupo determinado de pacientes con alto riesgo dependiendo de sus factores predisponentes. Finalmente, el seguimiento estrecho que debe realizarse en estos pacientes nos dirigirá a la identificación de recurrencias tempranas que haga factible la aplicación de alguna terapia de rescate.

A pesar de los distintos estudios realizados en el país, el diagnóstico de cáncer de laringe todavía se realiza de manera tardía, lo que condiciona disminución de la sobrevida con deterioro de la calidad de vida.

Agradecimientos

Agradecemos al Instituto Mexicano del Seguro Social Cd. Obregón, Sonora, México.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Markou K, Christoforidou A, Karasmanis I, Tsiropoulos G, Triaridis S, Constantinidis I, et al. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. *Hippokratia* [Internet]. 2013 [Consultado 2017 Ene 15];17(4):313-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4097410/pdf/hippokratia-17-313.pdf>
2. Herrera-Gómez A, Villavicencio-Valencia V, Rascón-Ortiz M, Luna-Ortiz K. Demografía del cáncer laringeo en el Instituto Nacional de Cancerología. *Cir Ciruj* [Internet]. 2009 [Consultado 2017 Ene 15];77(1):353-7. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2009/cc095b.pdf>
3. Paré CA, Paré KE, Roa-Sanabria BV, Tagle JF, Chamorro AP. Cáncer de laringe. *Rev. posgrado Vta. Cátedra Med* [Internet]. 2009 [Consultado 2017 Ene 22]; 192(1):17-22. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista192/5_192.pdf

4. Gobierno Federal. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del carcinoma epidermoide de laringe, México, Secretaría de Salud. CENETEC [Internet] 2010. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/471_GPC_CaLaringe/GER_CANCER_DE_LARINGE.pdf
5. Escajadillo JR. Tumores laríngeos. En: Morales JL. Oído, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello. 3a Ed. Mexico: Manual Moderno; 2009. p. 553-595.
6. Flint PW, Cummings CW, Haughey BH, Lund VJ, Nikarpo JN, Richarson MA. Cummings otolaryngology: head and neck surgery. 5ª ed. EUA: Mosby; 2010. 2964 p.
7. Cirugía V Otorrinolaringología. [Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008. Capítulo 11, Perez-Onores JE. Neoplasia laríngeas malignas; [Consultado el 28 junio 2015]; p. 129-139. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/libros/medicina/cirugia/Tomo_V/archivos%20PDF/11Neoplasias.pdf
8. Galindo-Torres BP, De Miguel-García F, Orte-Aldea C, Rodríguez-Montesdeoca I, Llano-Espinosa M, Fernández-Liesa R. Tabaco, alcohol y cáncer de laringe. *ORL Aragón*. 2014;17(2):34-8.
9. Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Levi F, Bertuzzi M, Negri E, et al. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. *Br J Cancer* [Internet]. 2002 [Consultado 2017 Ene 22];87(5):516-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376150/pdf/87-6600469a.pdf>
10. Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer* [Internet]. 2014 [Consultado 2017 Feb 2]; 187(14): 1-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4004328/>
11. Armada VI, Tamez VM. Experiencia en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de laringe en el servicio de otorrinolaringología del hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex. *An Otorrinolaringol* [Internet]. 2005 [Consultado 2017 Feb 2]; 50(4):67-75. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=7888&IDPUBLICACION=895&IDREVISTA=99>
12. Granados M, Luna K, Campos E, Lavin A. Cáncer de la laringe: nuevas tendencias. *Cancerología* [Internet]. 2007 [Consultado 2017 Feb 11]; 2(1):55-66. Disponible en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1181662935.pdf>
13. Pérez-Báez V, Gouyonnet V. Hallazgos histopatológicos en las biopsias laríngeas periodo 1999-2002. *Rev Haban Cienc Med* [Internet]. 2009 [Consultado 2017 Feb 24]; 8(4):1-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2009000400009&script=sci_arttext