



## ORIGINAL

# Cáncer de hipofaringe: análisis de la evolución y los resultados del tratamiento en nuestro medio

Marina Carrasco Llatas<sup>a,\*</sup>, Celia López Mollá<sup>a</sup>, Ramón Balaguer García<sup>a</sup>, María José Ferrer Ramírez<sup>a</sup>, Fernando Guallart Doménech<sup>a</sup>, José Enrique Estellés Ferriol<sup>a</sup>, Sergio Fernández Martínez<sup>b</sup> y José Dalmau Galofre<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio Otorrinolaringología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Padre Jofre, Valencia, España

Recibido el 26 de noviembre de 2007; aceptado el 26 de septiembre de 2008

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de  
hipofaringe;  
Tratamiento;  
Supervivencia

### Resumen

**Objetivo:** el cáncer de hipofaringe es un cáncer muy agresivo que generalmente se diagnostica en estadios muy avanzados, su pronóstico es desalentador y la tasa de supervivencia, muy baja. El objetivo de este estudio es presentar la evolución y los resultados de los pacientes tratados de cáncer de hipofaringe en nuestro servicio.

**Material y método:** realizamos un estudio retrospectivo en 89 pacientes diagnosticados de cáncer de hipofaringe entre los años 1980 y 2005. En su mayoría se trataba de tumores avanzados (T3 y T4) y el 73% presentaba adenopatías palpables en el momento del diagnóstico.

**Resultados:** la supervivencia a los 5 años fue del 40,7%. Encontramos una incidencia de metástasis a distancia y segundos tumores primarios de un 7,5 y un 23,5%, respectivamente.

**Conclusiones:** el carcinoma de hipofaringe continúa siendo el cáncer de cabeza y cuello de pronóstico peor. La tasa de supervivencia parece estar relacionada primariamente con el estadio tumoral de presentación y, de forma particular, con el estado de los ganglios linfáticos cervicales.

© 2007 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Hypopharyngeal  
cancer;  
Treatment;  
Survival

### Hypopharyngeal cancer: analysis of the evolution and treatment results

### Abstract

**Objective:** Hypopharyngeal carcinoma is an aggressive malignancy usually diagnosed at a late state, thereby resulting in overall poor prognosis and low survival rates for these patients. The purpose of this study is to present the progress and outcomes of patients treated for hypopharyngeal carcinoma at our department.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernandoymarina@ono.com (M. Carrasco Llatas).

**Material and method:** We retrospectively reviewed 89 patients who had been diagnosed with hypopharyngeal carcinoma between 1980 and 2005. Most of the tumours were advanced (T3 and T4) and 73% showed palpable regional metastases at presentation.

**Results:** The five-year survival rate was 40.7%. The overall incidence of distant metastases and subsequent primary neoplasms was 7.5% and 23.5%, respectively.

**Conclusions:** Hypopharyngeal cancer is still the one with the worst prognosis in the head and neck area. The poor survival rate seems to be related primarily to advanced stage disease at presentation and particularly to the status of cervical lymph-node metastases.

© 2007 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El cáncer de hipofaringe es un cáncer muy agresivo que generalmente se diagnostica en estadios muy avanzados, su pronóstico es desalentador y su tasa de supervivencia, muy baja. En la mayoría de los casos, hay un retraso importante en el diagnóstico, ya que los estadios iniciales pueden ser asintomáticos o los síntomas se malinterpretan, con lo que el tumor alcanza tamaños importantes en el momento del diagnóstico.

Además el cáncer de hipofaringe tiene una capacidad de extensión submucosa, así como de dar lesiones a distancia, lo que se conoce como *skip lesions*. Estas lesiones no se observan de forma macroscópica y llevan a infradiagnosticar el tumor de su estadio real, por lo que se plantean resecciones quirúrgicas inadecuadas<sup>1</sup>.

No hay barreras anatómicas efectivas para prevenir la diseminación del carcinoma de hipofaringe en los tejidos blandos del cuello. Hay una alta tasa de metástasis ganglionares y a distancia en el curso de su evolución, lo cual nos indica su naturaleza agresiva<sup>2</sup>.

Se considera que el tratamiento de estos pacientes requiere una resección quirúrgica amplia, que generalmente incluye una laringectomía total con faringectomía parcial o una laringofaringectomía total asociada a técnicas de reconstrucción, seguido en la mayoría de los casos de radioterapia (RT)<sup>3</sup>. También es posible un tratamiento conservador de la laringe en estos pacientes mediante protocolos de quimioterapia (QT) y RT concomitante, o mediante cirugía láser seguida de RT, con o sin QT, según cada paciente. Ambas modalidades de tratamiento tienen una supervivencia equivalente<sup>3-5</sup>.

A pesar de los tratamientos, la tasa de supervivencia a los 5 años es baja, entre un 26 y un 38%, según las series revisadas<sup>6-12</sup>, y la causa más frecuente de fracaso es la recidiva locorregional.

El objetivo de nuestro estudio es presentar la evolución y los resultados terapéuticos de los pacientes diagnosticados en nuestro centro de cáncer de hipofaringe y, asimismo, relacionar, si ello fuera posible, parámetros clínicos y patológicos con la tasa de recidiva y mortalidad.

## Material y método

Presentamos un estudio retrospectivo, en el que se analiza un período de años comprendido entre 1980 y 2005. Durante este intervalo, se diagnosticaron 89 carcinomas hipofarín-

geos, de los cuales 81 (91%) afectaban al seno piriforme y 8 (9%), a la pared posterior faríngea.

La edad media de los pacientes estudiados es de 56,94 años, con un rango de 36-81 años; 87 pacientes eran varones y sólo 2, mujeres.

La asociación de este tipo de cáncer con tabaquismo y alcohol es muy llamativa; así, encontramos que el 95,3% (85) eran fumadores y el 73% (65), bebedores. Ambos tóxicos estaban presentes en el 71,8% (64) de los casos. Únicamente el 4,7% (4) de los casos no eran o habían sido fumadores o bebedores activos.

Los pacientes se han estadificado según la clasificación TNM. En su mayoría se trataba de tumores grandes, T3 55,1% (49) y T4 14,6% (13) (fig. 1), en estadios avanzados; 87,4% (78) en III y IV (fig. 2).

En el momento del diagnóstico, el 73% (65) presentaba adenopatías palpables, y en su mayoría eran N2, 38,9% (35) (fig. 3). Únicamente un paciente presentó metástasis a distancia, al que se trató de forma paliativa.

Inicialmente se trató a 73 pacientes de forma quirúrgica y en 15 se inició un protocolo conservador del órgano. La decisión de cada modalidad de tratamiento se tomó en el comité de tumores, teniendo en cuenta las características tanto del tumor, como de los ganglios, así como también del paciente (se inició tratamiento conservador en todos los casos N3 en los que no era posible la cirugía ganglionar, en las mujeres, en pacientes con movilidad de las cuerdas conservada, o cuando el paciente rechazaba el tratamiento quirúrgico). En cuanto a la cirugía practicada, en el 96% (68) se practicó una farigectomía parcial con laringectomía total; al 38,4% (26) se les colocó una prótesis fonatoria traqueoesofágica; sólo en 3 casos se realizó una faringolaringectomía total circular; 1 caso de faringectomía y laringectomía parcial, y 1 caso de cirugía láser (un T1 al que posteriormente se le dio RT). En los casos de cirugía total circular, se realizó una reconstrucción mediante colgajo libre microvascular de yeyuno y otras 2 con colgajo miocutáneo de pectoral mayor.

En el 83,1% (74) del total de los pacientes se realizó cirugía ganglionar, 94,9% (69) de los no tratados con protocolo conservador del órgano. Las técnicas empleadas con más frecuencia fueron el vaciamiento radical homolateral, en el 41% de los casos (32), seguido del vaciamiento radical homolateral y funcional contralateral, en el 24,4% (19). Sólo en 15 pacientes no se realizó cirugía ganglionar, bien por estar sometidos a protocolo conservador del órgano (11 casos), bien a cirugía previa (4 casos).

Tras el estudio anatomicopatológico de las piezas quirúrgicas, encontramos que el tipo anatomicopatológico más fre-

cuente fue el carcinoma epidermoide en 71 pacientes (97,2%). Desde el punto de vista del grado de diferenciación, el 42,5% (31) estaban bien diferenciados; el 35,6% (26), moderadamente diferenciados; el 17,8% (13), poco diferenciados, y el 1,4% (3), indiferenciados.

En cuanto a la estadificación pTN, en su mayoría eran estadios avanzados pT3-4, 43,1% (31) y 40,3% (29), respectivamente. Fueron pN0 el 21% (15) y pN+ el 79% (56), en su mayoría pN2, 55,2% (38). En general, están bien estadificados en la exploración en la consulta, pero hay un porcentaje de pacientes infradiagnosticados tanto en el tamaño tumoral, como en la estadificación ganglionar (figs. 1-3).

El anatomoatólogo informó de la existencia de márgenes afectados en el 15,3% (11) de los casos. Encontramos afectación extrafaríngea en el 69,4% (50) de los casos, y es la laringe la afectada con más frecuencia, con un 54,2% (39), seguida por la orofaringe y de ambas. El 5,5% (4) era de localización multicéntrica.

De los 106 vaciamientos realizados, el 64,15% (68) fueron positivos; el 54,71% (37), homolaterales, y el 9,43% (6), contralaterales (hay que decir que en estos casos el homolateral también fue positivo). En 23 pacientes hubo rotura capsular (32,9%), y 16 también presentaron invasión de tejidos extralinfáticos. La media de ganglios encontrados por vaciamiento fue de 20,52, siendo la media de ganglios colonizados en los vaciamientos positivos de 3,56.

Se administró RT postoperatoria en 60 pacientes tratados inicialmente de forma quirúrgica (67,4%). No se administró al resto de los pacientes por las causas siguientes: 7 pacientes recidivaron antes del inicio de la RT, 2 habían recibido RT previa por otro tumor primario, 3 murieron en el postoperatorio inmediato y en 2 casos pN0 en el comité de tumores se decidió no aplicar RT. En 9 pacientes se decidió aplicar QT postoperatoria asociada a la RT.

Utilizamos el programa estadístico SPSS 13.0 para el análisis de los resultados. Trabajamos con la  $\chi^2$  de Pearson, el test exacto de Fisher y las curvas de Kaplan-Meier para el estudio de la supervivencia.

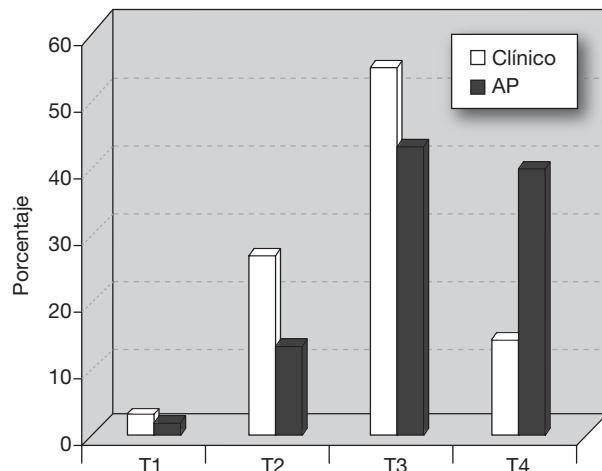
## Resultados

Estudiamos la evolución a 3 y 5 años de nuestros pacientes. El índice de recidivas locoregionales a los 5 años fue del 32,5%. El intervalo medio entre la cirugía y la recidiva fue de 25,26 (mínimo de 1 mes y máximo de 78 meses). En 5 casos se produjo la recidiva antes de la administración de la RT. Aparecieron metástasis a distancia en el 7,5% (2 pulmonares, 2 óseas, 1 cerebral, 1 hepática). La incidencia de segundo tumor primario fue del 23,5% (6 de pulmón, 3 de amígdala, 2 de lengua, 2 de suelo de boca, 2 de pared posterior faríngea, 2 de estómago, 1 de páncreas, 1 de tiroides, y 1 de vejiga). El intervalo medio entre el tratamiento y la aparición del segundo primario fue de 3,5 años (rango de 1,5-4,5).

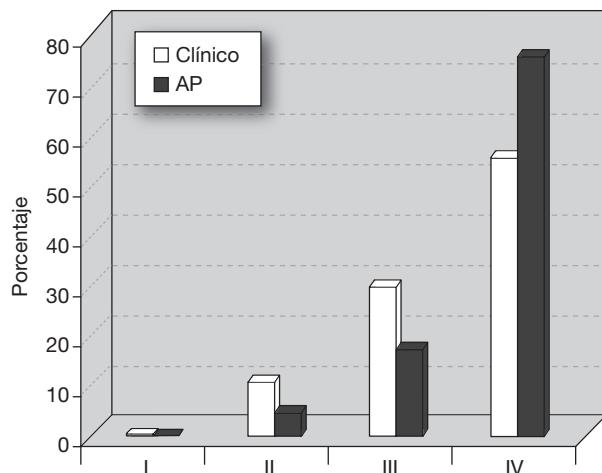
La supervivencia global a los 3 años es del 63,13% y a los 5 años, del 40,7%.

La supervivencia específica, descontando las muertes por causas diferentes al tumor primario, es del 65,58% a los 3 años, y del 54,85% a los 5 años.

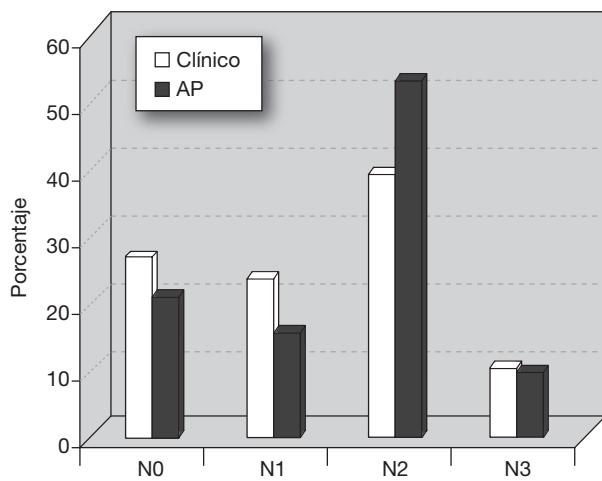
Hemos estudiado por separado la supervivencia global de los pacientes tratados mediante protocolo conservador del



**Figura 1** Distribución de los pacientes según su tamaño tumoral clínico y anatomoatólgico. (Los resultados son porcentajes para poder comparar el estadio anatomoatólgico, ya que en estas barras no están los pacientes tratados con protocolo conservador). AP: anatomía patológica.



**Figura 2** Distribución de los pacientes según su estadio tumoral clínico y anatomoatólgico. AP: anatomía patológica.



**Figura 3** Distribución de los pacientes según los estadios. AP: anatomía patológica.

órgano y los tratados quirúrgicamente, y se ha comprobado que ambas son equiparables, sin que hayan diferencias estadísticamente significativas entre ambas;  $p > 0,05$  ( $p = 0,45$ ) (fig. 4).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al relacionar la afectación de bordes con la recidiva ( $p = 0,23$ ) y tampoco entre la afectación extrafaríngea y la recidiva ( $p = 0,19$ ).

Se realizó un estudio de supervivencia para la afectación de los bordes, la recidiva local y la recidiva regional.

Respecto a la primera, se obtuvo una relación inversa a la esperable debido a los pocos pacientes con bordes afectados, con un índice de Breslow no significativo (0,072).

Para valorar la recidiva local, relacionamos la presencia de recidiva local con el tamaño tumoral anatomo-patológico (siguiendo la clasificación TNM) en 4 categorías (pT1, pT2, pT3 y pT4). El número de casos en cada una de ellas es escaso, con lo cual, la probabilidad de hallar diferencias estadísticamente significativas disminuye, como así constata un índice de Breslow  $> 0,05$  ( $p = 0,20$ ).

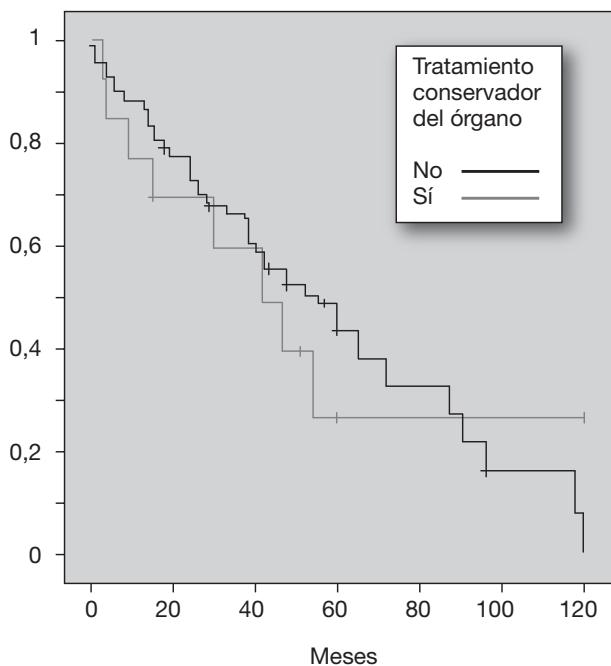


Figura 4 Supervivencias de los pacientes tratados mediante cirugía (línea superior) o protocolo conservador del órgano (línea inferior).

Tabla 1 Media de supervivencia de los pacientes en cada uno de los estadios de la recidiva regional

Factor	Número de casos	Supervivencia media
pN0	15	74
pN1	11	59
pN2	32	44
pN3	7	39

En la recidiva regional, la relación de los resultados es lógica: a mayor N menor supervivencia (tabla 1); sin embargo, no alcanza la significación estadística óptima (índice de Breslow = 0,16) al haber poco tamaño muestral en cada una de las categorías del N.

Por último, estudiamos la media de ganglios colonizados, a partir de la cual hay un mayor porcentaje de recidiva de N, siendo ésta de 4,3 ganglios colonizados (1,69 ganglios más de los pacientes que no recidivaron). No podemos hablar de diferencias significativas por el tamaño de la muestra ( $p = 0,09$ ).

## Discusión

En nuestra serie, el porcentaje de tumores hipofaríngeos es bajo, si se compara con otras. Este hecho puede deberse a que, debido al gran tamaño que suelen tener estos tumores en el momento del diagnóstico, se hayan clasificado como tumores laríngeos con afectación a hipofaringe, en vez de tumores hipofaríngeos con extensión a laringe. Esto es más probable cuando hay una afectación de la pared medial del seno piriforme y el repliegue ariepiglótico. De hecho, en nuestra serie, el 87,4% de éstos eran estadios III o IV. Si nos fijamos en la distribución T-pT (fig. 1), nos damos cuenta que el 21,5% estaba infradiagnosticado, probablemente debido a la extensión submucosa de este tipo de tumores, así como a las *skip lesions* o lesiones a distancia.

El tamaño del tumor y el estadio clínico son un factor de mal pronóstico en relación con la supervivencia<sup>13</sup>; cuanto mayor sea el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico, menor serán las posibilidades de supervivencia a los 5 años. En nuestro estudio, no hemos podido encontrar diferencias estadísticamente significativas entre pT y recidiva del T o supervivencia, probablemente debido al escaso número de pacientes con pT1-2, pero es lógico pensar que existirían en caso de contar con un N más elevado.

La otra característica de estos tumores es la elevada incidencia de adenopatías clínicas en el momento del diagnóstico. Coinciendo con otras series revisadas, en nuestra serie, el 73% de los pacientes presentaba adenopatías palpables en su primera visita. En cuanto al grado de invasión ganglionar, prácticamente el 80% de los pacientes era pN+, sobre todo pN2 (53,5%).

Según la bibliografía revisada,<sup>13,14</sup> tanto la rotura capsular como la invasión perineural influyen en la recidiva o la supervivencia, por lo que deben considerarse como factores pronósticos de estos tumores, aunque en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Parece haber una correlación entre el número de ganglios afectados por vaciamiento ganglionar y la incidencia de recidiva del N. Leemans et al<sup>15</sup> observaron que pacientes con 1-2 ganglios positivos tenían la misma tasa de recurrencia que aquéllos con una afectación ganglionar mayor. En nuestro estudio, nos propusimos averiguar la media de ganglios colonizados, a partir de la cual hay un porcentaje mayor de recidiva del N, siendo ésta de 4,3, o sea, 1,69 ganglios más de los pacientes que no recidivaron, si bien no llegamos a la significación estadística por el tamaño muestral.

Un aspecto bastante debatido es el posible papel que representa la invasión de los bordes quirúrgicos en la supervivencia. En la experiencia de algunos autores<sup>16</sup>, éste fue el factor predictivo más importante en la supervivencia de los

pacientes. Sin embargo, en otras series no se ha comprobado esta influencia<sup>10,17</sup>. En nuestra serie, este factor no tuvo ninguna relevancia pronóstica, bien por la RT postoperatoria administrada a estos pacientes o por una mala interpretación de los bordes de la pieza quirúrgica. Tampoco encontramos relación estadísticamente significativa entre la afectación extrafaríngea y la recidiva.

Una de las causas de fracaso en el tratamiento del cáncer de hipofaringe, a pesar de conseguir un buen control locorregional, es la aparición de metástasis a distancia o segundos tumores primarios. En nuestro estudio, aparecieron metástasis a distancia en el 7,5% de los pacientes, lo que coincide con otras series que las encontraron entre el 5 y el 20%. El 23,5% de los pacientes fue diagnosticado de un segundo primario, porcentaje en el rango superior de otras series consultadas (8,9-31%)<sup>6,7,18-21</sup>. La incidencia de segundos primarios en hipofaringe es 3 veces superior a la del cáncer de laringe.

La dificultad para realizar una exéresis tumoral y linfática que evite las recidivas y consiga elevadas tasas de supervivencia hace que haya numerosas modalidades terapéuticas. La modalidad terapéutica estándar para el tratamiento del cáncer de hipofaringe es la faringectomía parcial/total más laringectomía total más vaciamiento ganglionar cervical (funcional o radical, unilateral o bilateral, según las características del paciente en cada caso), seguido de RT o incluso de RT y QT concomitante, si hay factores de mal pronóstico en la anatomía patológica. No obstante, con los avances en la RT y en la QT, podemos ofrecer al paciente la posibilidad de un tratamiento con la intención de conservar la laringe con buenas posibilidades de éxito, según la bibliografía<sup>4,5</sup>. A pesar de ello, es importante tener en cuenta que la cirugía de rescate de estos pacientes conlleva un número mayor de complicaciones en el postoperatorio inmediato<sup>5</sup>. En nuestro servicio, la gran mayoría de nuestros pacientes se han tratado con la modalidad estándar. Con este tratamiento hemos conseguido una tasa de supervivencia a los 5 años del 43,49%. En pacientes seleccionados tras su valoración en el comité de tumores, hemos optado por un tratamiento conservador de la laringe mediante un protocolo de QT seguido de RT y QT concomitante. No obstante, hubo recidiva local que obligó a cirugía en 5 de los 15 pacientes, por lo que en éstos no se pudo conservar la laringe. Mediante este tratamiento, hemos comprobado que no hay diferencias estadísticamente significativas con el estándar en la supervivencia. De todas formas, estos resultados están sujetos a sesgos de selección de los pacientes, ya que la aplicación de un tratamiento u otro no fue aleatoria. Nuestros índices de supervivencia son comparables a los de la bibliografía consultada, que oscilan entre el 25 y el 40%<sup>4,5,9,10,21-24</sup>.

El empleo de RT como única modalidad terapéutica se reduce a tumores en estadios iniciales en los que ha demostrado unos resultados similares a los de la cirugía<sup>25</sup>.

## Conclusiones

El carcinoma de hipofaringe es un tumor de mal pronóstico, si bien, en relación con la supervivencia, no hemos hallado una relación con factores pronósticos clásicos, como la afectación de bordes y la extensión extrafaríngea.

No se observan diferencias entre el tratamiento clásico y el conservador de la laringe.

La supervivencia de nuestros pacientes, teniendo en cuenta las causas tumorales, alcanza el 54,8%, a pesar de ser tumores avanzados.

El número de ganglios positivos en el vaciamiento influye en la recidiva locorregional cuando es  $\geq 4$ , aunque sin alcanzar significación estadística, posiblemente por el tamaño muestral.

Las categorías N y T no parecen influir en la supervivencia de nuestra serie, en posible relación con el tamaño muestral y a que se trataba, en su mayoría, de estadios avanzados.

## Bibliografía

- Ho CM, Wing FN, Lam KH, Wei WI, Yuen APW. Submucosal tumor extension in hypopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:959-66.
- Czaja JM, Gluckman JL. Surgical management of early-stage hypopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106:909-13.
- Lefebvre JL. What is the role of primary surgery in the treatment of laryngeal and hypopharyngeal cancer? Hayes Martin Lecture. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126: 285-8.
- León X, Quer M, Orús C, Morán J, Recher K. Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced pyriform sinus carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259:32-6.
- Clark JR, De Almeida J, Gilbert R, Irish J, Brown D, Neligan P, et al. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy: analysis and outcome. *Head Neck.* 2006;28:671-7.
- Bova R, Goh R, Poulsom M, Coman WB. Total pharyngolaryngectomy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx: a review. *Laryngoscope.* 2005;115:864-9.
- Tateda M, Shiga K, Yoshida H, Saijo S, Yokohama J, Nishikawa H, et al. Management of the patients with hypopharyngeal cancer: eight-year experience of Miyagi cancer center in Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2005;205:65-77.
- Pfister DG, Strong E, Harrison L, Haines IE, Pfister DA, Sessions R, et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9:850-9.
- Morant A, Marco J, Jiménez F, Orts M, Marco MC. Epiteloma de seno piriforme: Estudio retrospectivo y análisis de la supervivencia a los 5 años. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1992;43: 407-12.
- Suárez C, Herrera F, Díaz C, Pérez P, García E, Baldo C. Factores pronósticos clinicopatológicos en los tumores láríngeos y faringoláringeos. I. Carcinoma de seno piriforme. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1993;44:25-30.
- Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, Shah JP, Spiro RH, Armstrong JG, et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced hypopharynx cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111:31-7.
- Menaches MI, Hurtado JF, Cerdán J, Talavera J. Cirugía funcional versus cirugía radical en el carcinoma de hipofaringe. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1996;47:301-5.
- Chu PY, Li WY, Chang SY. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx after surgical treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117:201-6.
- Brasílino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck.* 1998;20:16-21.

15. Leemans CR, Tiwari R Van der Waal I, Karim AB, Nauta JJ, Snow GB. The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Laryngoscope*. 1990;100:1194-8.
16. Martin SA, Marks JE, Lee JY. Carcinoma of the pyriform sinus: predictors of TNM relapse and survival. *Cancer*. 1980;46:1974-80.
17. Soo K, Shah J, Gopinath K, Gerold F, Jaques D, Strong E. Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. *Am J Surg*. 1988;156:301-5.
18. León X, Quer M, Díez S, Orús C, López-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 1999;21:204-10.
19. León X, Quer M, Orús C, Delprado- Venegas M, López M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck*. 2000;22:680-6.
20. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Clifford Chao KS, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 1996; 106:27-31.
21. Ferrer Ramírez MJ, Guallart Domenech F, Brotons Durbán S, Carrasco Llatas M, Estellés Ferriol E, López Martínez R. Cáncer de hipofaringe. Análisis de la evolución y resultados del tratamiento quirúrgico. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2004;55: 67-72.
22. El Badawi SA, Goepfert H, Fletcher GH. Squamous cell carcinomas of the pyriform sinus. *Laryngoscope*. 1982;92: 357-67.
23. Marks SC, Smith PG, Sessions DG. Pharyngeal wall cancer. A re-appraisal after comparison of treatment methods. *Arch Otolaryngol*. 1985;11:79-85.
24. Marks SC, Lolachi CM, Shamsa F, Robinson K, Aref A, Jacobs JR. Outcome of pyriform sinus cancer: A retrospective institutional review. *Laryngoscope*. 1996;106:27-31.
25. Ahmad K, Fayos JV. High dose radiation therapy in carcinoma of the pyriform sinus. *Cancer*. 1984;53:2091-4.