

# Cáncer de Laringe

Dr. Gonzalo Nazar Miranda y Dr. Luis Cabezas Labrín,

Departamento de Otorrinolaringología

Clínica Las Condes

La laringe se ubica en la unión de la vía respiratoria alta y del tracto digestivo superior. Constituye un complejo mecanismo neuromuscular con un sistema de cartílagos fijos y móviles que funciona admirablemente bien tanto en su función primitiva de esfínter, relacionada de esta forma con la deglución y la respiración, como en su función adaptativa de fonación.

La laringe se divide anatómicamente en supraglotis, glotis y subglotis. Las estructuras supraglóticas incluyen la epiglotis, pliegues ariepiglóticos, los aritenoides y las bandas ventriculares o cuerdas vocales falsas. La glotis comprende las cuerdas vocales verdaderas, la comisura anterior y la comisura posterior. La subglotis se extiende desde la zona por debajo de las cuerdas vocales hasta el borde inferior del cartílago cricoides.

Durante la embriogénesis, la laringe aparece como una ranura en el piso faríngeo. La epiglotis surge anteriormente del extremo ventral del tercer y cuarto arco branquial. Los aritenoides se desarrollan lateralmente a partir del sexto arco branquial, y los demás cartílagos laríngeos, de los arcos cuarto y quinto. La laringe supraglótica emerge del primordio bucofaríngeo, mientras que la laringe glótica y subglótica se desarrollan del primordio traqueopulmonar.

## Epidemiología

Anualmente se diagnostican aproximadamente 12.000 casos nuevos de cáncer de laringe en los EE.UU., con cerca de 4000 muertes/año atribuidas a esta enfermedad(1). Su incidencia varía mucho entre diferentes países, siendo especialmente alta en Polonia, Francia, Italia y España, alcanzando en este último los 25 casos por 100.000 habitantes(2). El cáncer de laringe corresponde a un 1-2% de todos los tumores malignos del organismo, y a un 26% de todos los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. Son los tumores más frecuentes del área otorrinolaringológica.

Debido a sus precoz manifestaciones en las funciones fonatorias y respiratoria de la laringe, el 60% de los carcinomas laríngeos se diagnostican en etapa localizada, 25% con extensión regional y 15% como enfermedad avanzada metastásica. Hay una clara predominancia en el sexo masculino, de entre 4 y 10 veces por sobre su incidencia en el sexo femenino; de hecho, el cáncer de laringe ocupa el sexto lugar en frecuencia de entre las neoplasias malignas en varones. No obstante, esta relación tiende a nivelarse debido a un aumento gradual en la incidencia de cáncer laríngeo en mujeres, hecho probablemente relacionado con el aumento del hábito tabáquico en este grupo. La incidencia máxima por edad se sitúa en la séptima década de la vida.

## Etiología y patogenia

### Factores de riesgo

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo en la aparición del carcinoma epidermoide de laringe. Se cree que el hábito tabáquico es directamente responsable de hasta un 95% de los carcinomas glóticos y supraglóticos, y el riesgo es dependiente de la dosis y el tiempo de exposición: en grandes fumadores (más de 35 cigarrillos/día) se ha descrito un riesgo de hasta 40 veces superior al de no fumadores. Si bien el riesgo de cáncer de laringe declina notoriamente al abandonar el tabaquismo, éste no desaparecería del todo, estabilizándose aproximadamente en un riesgo 2,5 veces superior a los pacientes que nunca han fumado. El cáncer de laringe es excepcional en no fumadores. El alcohol es el segundo factor de riesgo en importancia en el desarrollo del cáncer de laringe, elevando el riesgo hasta en 5 veces en pacientes no fumadores. Esto se aplica a todos los tipos de alcohol (etanol), incluso al uso de enjuagues bucales con contenido alcohólico. El etilismo se asocia con especial fuerza al desarrollo de carcinoma supraglótico, probablemente por ejercer su efecto carcinogénico al contacto directo con la mucosa. Se sabe que el alcohol es un cofactor sinérgico cuando se combina con el tabaco: se estima que el riesgo de desarrollar un tumor maligno de laringe es de hasta 100 veces mayor en fumadores que beben, en comparación con pacientes que no fuman ni beben (1).

Se ha postulado una serie de factores de riesgo secundarios, como son una alimentación pobre en frutas y verduras (déficit de fibra dietética y de vitaminas A y C), la exposición previa a radiación y el contacto con diversas sustancias laborales (asbestos, polvo de madera, polvo de cemento, alquitrán, humo de diesel, ácido sulfúrico, níquel, gas mostaza). Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado un rol causal categórico al ser analizado independientemente del tabaco y del alcohol(1,2). La papilomatosis laríngea del adulto, en especial aquella debida a la cepa 16 del virus papiloma humano (VPH), tiene un potencial de malignización y se plantea como factor causal de algunos casos de cáncer de laringe, en particular del carcinoma verrucoso de laringe. Sin embargo, la evidencia en este sentido aún es contradictoria, dependiendo de si se trata de estudios con técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), técnica de Southern blot o estudios serológicos de infección viral(3). El reflujo gastroesofágico y, más específicamente aún, el reflujo faringolaríngeo (RFL), aparece como un probable cofactor en el desarrollo de carcinoma laríngeo; en estudios de monitoreo de pH, se ha demostrado RFL en un 56-85% de pacientes con cáncer laríngeo, incluyendo estadios precoces e incluso lesiones premalignas de laringe(1,4).

### Biología molecular

Las neoplasias se originan por expansión clonal de células que acumularon múltiples mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumor. Algunos autores, como Califano(5), han intentado construir un modelo de progresión genética para el cáncer de cabeza y cuello, similar al modelo clásico descrito para el carcinoma de colon. Algunos eventos genéticos que ocurren tempranamente en el carcinoma de cabeza y cuello se ubican en 9p21-22, 3p y 17p (donde se encuentra el gen p53), mientras que otros, usualmente más tardíos, se sitúan en 13q11. Sin embargo, parece más relevante a la oncogénesis la combinación de estos desbalances cromosómicos que su orden estricto de aparición. En el desarrollo del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y de laringe en particular, están involucrados los genes supresores de tumores p53, p21, p16 y doc-1. Los oncogenes amplificados y/o sobreexpresados en estos tumores son ERRB1 (receptor de factor de crecimiento epidérmico), c-myc, int-2, hst-1, bcl-1, la familia del gen ras, ciclina E y los ubicados en 11q13: PRAD1 (ciclina D1) y EMS1(6). No obstante, aún queda por definir el rol y la importancia relativa de cada una de estas alteraciones genéticas en la carcinogénesis laríngea.

### Histopatología y fisiopatología

El carcinoma epidermoide da cuenta de más del 90% de los tumores malignos de laringe, y se origina en áreas de epitelio escamoso de la mucosa o bien en áreas de metaplasia escamosa dentro de zonas de epitelio respiratorio. Según su grado de diferenciación se clasifica en bien, moderado o pobemente diferenciado, siendo el primero el más frecuente. Macroscópicamente, el tumor puede ser vegetante, infiltrante, ulcerado o mixto. Otras variantes histológicas de tumores malignos de laringe incluyen: carcinoma verrucoso, linfoma, carcinoma fusocelular, carcinoma neuroen docrino, carcinomas de glándulas salivales menores, melanoma y sarcomas(2). Aunque

excepcionales, se han descrito lesiones metastásicas en laringe, así como extensión directa de carcinomas tiroideos.

El cáncer de laringe se subdivide en dos grandes grupos según su sitio de origen: glótico y supraglótico. Un 10-15% de los tumores glóticos se desarrollan en el contexto de una laringitis crónica, a partir de lesiones blanquecinas (leucoplaquias) o rojas (eritroplaquias) en el borde libre de la cuerda vocal. La histopatología de estas lesiones muestra en un 30-40% de los casos una neoplasia intra-epitelial (NIE), antiguamente llamadas displasia(2). Algunas de estas NIE se abren paso a través de la membrana basal, gracias a las proteasas producidas por las células tumorales, transformándose en un carcinoma microinvasor. El riesgo de progresar a un carcinoma invasor aumenta a mayor grado (extensión intraepitelial) de la NIE. En ese momento, el tumor avanza sin mayores obstáculos a través del espacio de Reinke (submucoso), y crece a lo largo del margen cordal hacia la comisura anterior. La glotis es bastante resistente a la diseminación tumoral gracias a una serie de barreras anatómicas, por lo cual la enfermedad se mantiene confinada a la laringe por un período relativamente largo(7). En etapas más avanzadas, el carcinoma puede transponer la línea media al sobreponer el tendón de la comisura anterior, y eventualmente invade en profundidad al músculo tiroaritenóideo, resultando en fijación cordal. El carcinoma glótico precoz rara vez da metástasis regionales a los ganglios linfáticos del cuello, dada la ausencia de vasos linfáticos en las cuerdas vocales. Sin embargo, en casos en que se ha producido una fijación cordal o la extensión a subglotis a través del cono elástico, es frecuente la diseminación a ganglios cervicales y paratraqueales. El tumor puede extenderse a través de la membrana cricotiroidea hacia los tejidos blandos del cuello, o a través del ventrículo laríngeo hacia el espacio paraglótico, desde donde puede avanzar con facilidad hacia la supraglótis.

El carcinoma supraglótico da cuenta del 40-50% de los tumores malignos de laringe en los Estados Unidos, pero esta proporción se eleva hasta un 60% en algunos países europeos como Francia, España, Portugal e Italia(2). Las estructuras supraglóticas presentan abundantes linfáticos submucosos. A través de la epiglotis hay túneles o canales que contienen linfáticos, venas y arterias. Estas aperturas permiten la extensión directa o embólica del tumor anteriormente hacia el espacio pre-epiglótico. Estos tumores también se puede extender hacia inferior en forma mucosa superficial, o bien a través del espacio paraglótico; sin embargo, más frecuente es su extensión a sitios adyacentes extra-laríngeos como la base de lengua, vallécula, seno piriforme y región postcricoidea(8). El carcinoma supraglótico da metástasis ganglionares cervicales precoces, las que pueden ser ipsilaterales y contralaterales. Tanto en el carcinoma glótico como en el supraglótico, la diseminación a distancia es infrecuente al momento del diagnóstico y se observa en casos de enfermedad avanzada, recidiva o tras un tiempo variable de seguimiento. Los sitios más frecuentes de metástasis son pulmones, huesos e hígado.

## Diagnóstico

### Presentación clínica

La disfonía persistente es la forma de presentación más habitual del carcinoma glótico. Pequeñas lesiones cordales pueden resultar en una disfonía significativa, y los pacientes con disfonía suelen presentarse en etapas precoces de la enfermedad. En consecuencia, todo paciente con disfonía persistente, de más de dos semanas de evolución, debe ser sometido a un examen laríngeo, especialmente si tiene factores de riesgo para desarrollar un carcinoma de laringe. En casos de tumores de gran tamaño, el cáncer glótico puede causar hemoptisis y disnea.

El carcinoma supraglótico, en cambio, puede permanecer silente por un largo tiempo, y muchos de ellos pueden debutar con una metástasis ganglionar cervical. Según su ubicación y tamaño, los carcinomas supraglóticos pueden producir trastornos vocales, odinofagia y otalgia refleja, carraspeo, disfagia, tos y hemoptisis. Los grandes tumores supraglóticos suelen producir una voz cavernosa, mientras que la disfonía "glótica" se produce cuando la extensión tumoral produce una fijación cordal.

Se debe realizar un completo examen de cabeza y cuello en todos los pacientes en quienes se sospeche un carcinoma laríngeo. Esta evaluación debiera incluir un examen

exhaustivo de la piel facial, cuero cabelludo, pabellones auriculares, nariz, cavidad oral y cuello. El examen laríngeo se puede efectuar en la mayoría de los pacientes con un espejo laríngeo (laringoscopia indirecta), el cual proporciona una excelente visión de la laringe e hipofaringe. Un endoscopio flexible puede utilizarse también para examinar la laringe, y permite conectarse a una cámara para documentación con fotografía o video. El examen estroboscópico permite evaluar el patrón de movilidad cordal, y permite delimitar lesiones glóticas pequeñas. La palpación cervical es esencial, buscando adenopatías y evaluando la movilidad del complejo laringotraqueal y la eventual extensión tumoral fuera de la laringe.

### Imagenología

La tomografía computarizada (TC) cervical es útil para evaluar la extensión tumoral (especialmente la invasión de cartílago), la afección de estructuras anatómicas críticas y la presencia de metástasis ganglionares.

La resonancia nuclear magnética (RNM) presenta una mejor resolución al evaluar la infiltración de partes blandas, así como para diferenciar tumor de edema(2). Sin embargo, en pacientes con tumores glóticos precoces (Tis, T<sub>1</sub> y algunos T<sub>2</sub>), los estudios de imagen no son estrictamente necesarios dado que la invasión local y las metástasis ganglionares son poco frecuentes.

Se debe obtener una radiografía de tórax para descartar metástasis pulmonar y un segundo tumor primario.

### Confirmación diagnóstica

Se requiere obtener una biopsia tisular para confirmar el diagnóstico antes de plantear cualquier tratamiento. Si bien en algunos casos se pueden tomar biopsias laríngeas en pacientes vigiles utilizando un fibroscopio con canal de trabajo, la mayoría de las biopsias laríngeas se obtienen durante una laringoscopia directa realizada en pabellón, con anestesia general. La laringoscopia directa permite además una acuciosa evaluación de la laringe y del tracto aerodigestivo superior para realizar un adecuado estadiaje, así como para descartar eventuales lesiones sincrónicas.

### Estadiaje

El estadiaje del cáncer de laringe se basa en parámetros específicos del tumor, que varían según se trate de un carcinoma supraglótico o glótico. Para fines de estadiaje, la laringe supraglótica se divide en 5 subsitios: epiglotis suprahioidea, epiglotis infrahioidea, pliegues ariepiglóticos, aritenoides y bandas ventriculares ("cuerdas vocales falsas"). El método de estadiaje más utilizado corresponde al sistema TNM elaborado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC).

**TABLA 1. EXTENSIÓN TUMORAL (T)**

	Carcinoma supraglótico	Carcinoma glótico
Tis	Tumor <i>in situ</i> , no sobrepasa membrana basal de epitelio	
T <sub>1</sub>	Tumor limitado a un subsitio anatómico.	Tumor limitado a cuerda vocal, con o sin compromiso de comisura anterior/posterior. Movilidad cordal normal.
T <sub>2</sub>	Tumor involucra más de un subsitio anatómico, o bien se extiende a glotis. Cuerdas vocales móviles.	Tumor se extiende a supraglottis o subglottis, con limitación de la movilidad cordal.
T <sub>3</sub>	Tumor confinado a laringe con fijación cordal, o con extensión a región postcriocóidea, seno piriforme medial o espacio preepiglótico.	Tumor confinado a laringe, con fijación cordal.
T <sub>4</sub>	Tumor infiltra cartílago tiroides y/o presenta extensión extralaríngea.	

**TABLA 2. GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)**

N <sub>x</sub>	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N <sub>0</sub>	No hay metástasis linfáticas regionales.
N <sub>1</sub>	Metástasis a un (1) ganglio cervical ipsilateral, de diámetro máximo igual o inferior a 3 cm.
N <sub>2a</sub>	Metástasis a un único ganglio ipsilateral, de diámetro mayor entre 3 y 6 cm.
N <sub>2b</sub>	Metástasis a múltiples ganglios ipsilaterales, de diámetro no mayor a 6 cm.
N <sub>2c</sub>	Metástasis a ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno mayor a 6 cm. de diámetro.
N <sub>3</sub>	Metástasis a cualquier ganglio cervical de diámetro mayor superior a 6 cm.

**TABLA 3. METÁSTASIS A DISTANCIA (M)**

M <sub>x</sub>	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
M <sub>0</sub>	No hay metástasis a distancia.
M <sub>1</sub>	Metástasis a distancia demostrada.

**TABLA 4. GRUPOS DE ESTADIAJE: 0, I, II, III Y IV**

	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>
T <sub>is</sub>	0	-	-	-
T <sub>1</sub>	I	III	IV	IV
T <sub>2</sub>	II	III	IV	IV
T <sub>3</sub>	III	III	IV	IV
T <sub>4</sub>	IV	IV	IV	IV

## Tratamiento

### Planificación terapéutica

El objetivo del tratamiento del cáncer de laringe es la curación de la enfermedad. Objetivos secundarios incluyen la preservación o reconstrucción de los mecanismos fonatorios, así como de la habilidad de deglutar sin aspirar. Tanto la cirugía, la radioterapia y el tratamiento multimodal pueden manejar esta patología. La quimioterapia se usa como un agente de inducción en algunos protocolos de tratamiento. Para determinar la mejor modalidad terapéutica para un paciente en particular, deben considerarse múltiples factores, como son el estadio y características del tumor, factores relacionados con el paciente así como la experiencia y equipamiento del centro que proporcionará el tratamiento.

Cuando se planifica el tratamiento, se debe evaluar las características del tumor y determinar el estadio tumoral. En términos generales, los tumores pobremente diferenciados tienden a producir metástasis más precozmente que los tumores bien diferenciados, y los tumores exofíticos responden mejor a la radioterapia que los tumores endofíticos. Los tumores supraglóticos presentan enfermedad ganglionar cervical en forma precoz, y muchas veces bilateral. Los factores relacionados con el paciente, como ocupación, condición mental y salud general deben usarse para guiar las decisiones terapéuticas. La condición médica general, y en especial la función pulmonar, son de gran importancia en la toma de decisiones respecto del tratamiento.

Un comité de oncología de cabeza y cuello, compuesto por miembros con experiencia en cirugía oncológica de laringe, radioterapia y oncología médica, debiera evaluar a cada paciente. Estas reuniones multidisciplinarias de planificación son también de gran utilidad en el manejo de cualquier cáncer de cabeza y cuello. Una evaluación por odontólogos permitirá preparar la dentadura del paciente para la radioterapia y prevenir complicaciones como la osteorradionecrosis. El apoyo de fonoaudiología para la reeducación fonatoria y en la deglución, así como de servicios de rehabilitación (sicosocial, emocional, laboral y vocacional) también son importantes para el enfrentamiento global de esta enfermedad.

### Terapia médica

La radioterapia es el principal tratamiento no quirúrgico para tumores laríngeos precoces (T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub>). Aun cuando las técnicas y dosis de radioterapia pueden variar, un curso convencional de radioterapia para cáncer de laringe consiste habitualmente en una dosis total de 50-70 Gy administrados en una fracción única diaria durante 6 semanas. Las ventajas de la radioterapia incluyen el evitar la cirugía con su consecuente hospitalización, así como un superior resultado vocal. Se preserva una voz útil en el 80-95% de los pacientes que son tratados con radioterapia por un carcinoma gótilo T<sub>1</sub>; de estos pacientes, el 80-90% refieren tener una calidad vocal buena a excelente. Entre las desventajas de la radioterapia destacan lo prolongado del tratamiento, los efectos adversos y potenciales complicaciones asociadas, así como la dificultad en diagnosticar una recidiva o un segundo tumor en una laringe irradiada. En pacientes jóvenes se desaconseja la radioterapia como tratamiento de tumores glóticos precoces, por el

riesgo de desarrollar un segundo tumor primario radioinducido. Las fallas de la radioterapia pueden ser rescatadas exitosamente con cirugía; sin embargo, el índice de complicaciones es 10 veces mayor que en procedimientos quirúrgicos primarios. Algunos pacientes que inicialmente eran candidatos a cirugía conservadora de laringe pueden dejar de serlo tras un fracaso en la radioterapia, pudiendo requerir una laringectomía total.

La radioterapia también se emplea de forma postoperatoria en los tratamientos combinados. En estos casos, está indicada tras la resección quirúrgica de lesiones localmente avanzadas ( $T_4$ ) o cuando existen parámetros histopatológicos desfavorables: bordes quirúrgicos positivos, adenopatías metastásicas, invasión extracapsular ganglionar. La eficacia de la radioterapia postoperatoria disminuye a medida que pasa el tiempo desde la resección quirúrgica del tumor, y no es recomendable que transcurran más de 6 semanas desde la cirugía hasta el inicio de la radioterapia.

En las últimas dos décadas se han logrado importantes avances en el tratamiento médico de los tumores de cabeza y cuello. La técnica del hiperfraccionamiento ha permitido aumentar la dosis total de radioterapia que recibe el tumor, mejorando el control local de la enfermedad sin aumentar la incidencia de efectos adversos tardíos. Los esquemas de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de laringe fueron introducidos durante los años '80, identificándose una correlación entre quimiosensibilidad y radiosensibilidad. La quimioterapia de inducción se transformó en un método para reconocer a aquellos pacientes que probablemente tendrían una buena respuesta a la radioterapia.

En el año 1991, el *Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group* publicó los resultados de un estudio en el cual los pacientes con carcinoma de laringe avanzado fueron asignados aleatoriamente para ser tratados con cirugía estándar y radioterapia postoperatoria o con quimioterapia de inducción(9). Los pacientes en el brazo de la quimioterapia que mostraban menos que una respuesta parcial o presentaban progresión de la enfermedad tras 2 ciclos de quimioterapia eran sometidos a cirugía, y aquellos que mostraban una respuesta parcial o completa eran sometidos a un ciclo adicional de quimioterapia seguido de radioterapia. El seguimiento a largo plazo no mostró diferencias en la supervivencia entre ambos brazos del estudio, y el 64% de los supervivientes tratados con quimioterapia conservaron una laringe funcional. En un intento de preservar la laringe, los protocolos de quimio-radioterapia se consideran con frecuencia en el manejo de tumores  $T_3$  de glotis. Sin embargo, la mayoría de los autores coincide en que el carcinoma laríngeo avanzado con opción curativa no debiera ser manejado con esquemas de quimioradioterapia a menos que sea en el contexto de ensayos clínicos de investigación.

### Tratamiento quirúrgico

Hasta fines del siglo XIX, el cáncer de laringe era considerado una enfermedad fatal que podía ser paliada mediante una traqueostomía, y que excepcionalmente podía curarse mediante una laringofisura. En el año 1873, Billroth efectuó la primera laringectomía total; sin embargo, su procedimiento no fue ampliamente aceptado durante los siguientes 20 años. Las primeras experiencias en relación a la laringectomía se asociaban con una mortalidad de hasta 95%. Hacia el 1900, la mejor selección de pacientes y modificaciones de la técnica redujeron la mortalidad hasta un 8,5%. En forma paralela, la supervivencia a largo plazo de esta enfermedad se elevó de 4% a 44%. Durante el siglo XX, la laringectomía total fue aceptada como el tratamiento estándar del cáncer de laringe. Más tarde, una tendencia hacia la preservación de la voz permitió el desarrollo de la cirugía conservadora de laringe.

Las lesiones premalignas, así como los carcinomas laríngeos estadio I y estadio II, pueden ser manejados adecuadamente en forma endoscópica, durante una laringoscopia directa y utilizando un microscopio quirúrgico (10). Las lesiones se resecan mediante instrumental de microcirugía laríngea, o bien utilizando láser de CO<sub>2</sub>. Estos procedimientos pueden realizarse de forma ambulatoria, con un costo significativamente inferior que un tratamiento radioterápico(11). Otro argumento a favor del tratamiento endoscópico en estos tumores es que se reservaría la radioterapia para eventuales recidivas o segundos tumores primarios, los que son frecuentes en estos pacientes. Las cordectomías láser superficiales (tipos I y II), al respetar el músculo

vocal, conservan un cierre glótico completo y una voz prácticamente normal; en este sentido, se han perfeccionado técnicas de resección endoscópica con márgenes ultra-estrechos, así como la fonocirugía reparadora en el mismo acto quirúrgico, ya sea mediante laringoplastia de medialización o inyección cordal (12). En algunos centros especializados, los carcinomas supraglóticos T<sub>3</sub> son resecados también por vía endoscópica con láser, aunque esta conducta es más controvertida. En los tumores supraglóticos, en cambio, la gran limitación de la resección endoscópica es la necesidad de realizar vaciamientos cervicales (profilácticos o terapéuticos) en un segundo tiempo quirúrgico. Cuando no hay disponibilidad de cirugía endoscópica con láser de CO<sub>2</sub>, se puede plantear en tumores glóticos T<sub>1</sub>, sin compromiso de comisura anterior, una cordectomía clásica por abordaje externo mediante una laringofisura (apertura del cartílago tiroideo), con índices de recurrencia de 0-3%.

La laringectomía parcial vertical, o hemilaringectomía, está indicada en tumores originados en la cuerda vocal con limitado compromiso de la comisura anterior. En este tipo de resección, la mayoría del cartílago tiroideo ipsilateral, la cuerda vocal verdadera y porciones de la mucosa subglótica y de la cuerda vocal falsa son resecados. El cierre del defecto con la musculatura prelaríngea puede recrear una seudo-cuerda. Todos los pacientes requieren una traqueostomía, que suele mantenerse por al menos 3 a 7 días postoperatorios. Cuando hay infiltración de la comisura anterior, se puede plantear una laringectomía parcial frontolateral; este procedimiento extiende la resección, incluyendo el tercio anterior de la cuerda vocal contralateral, la comisura anterior y la quilla del cartílago tiroideo(2). Las contraindicaciones para ambos tipos de laringectomías parciales verticales incluyen afectación tumoral del área interaritenoidea, extensión subglótica mayor a 10 mm. y una mala condición médica general, en particular patología pulmonar de consideración.

La laringectomía horizontal supraglótica, descrita por Alonso (1947), está indicada en carcinomas supraglóticos T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> y T<sub>3</sub> seleccionados. Esta técnica implica la resección el hueso hioideo, la epiglotis, la mitad superior del cartílago tiroideo, los pliegues ariepiglóticos y las cuerdas vocales falsas hasta los aritenoides. Ocasionalmente, uno o ambos aritenoides son resecados. La función vocal se conserva en más del 90% de los casos, y aproximadamente el 85% de los pacientes logran ser decanulados. Las contraindicaciones para la laringectomía horizontal supraglótica incluyen tumores que infiltran el espacio interaritenoideo, la mucosa postcricoidea, las cuerdas vocales verdaderas, la comisura anterior y el cartílago tiroideo. La fijación cordal también es una contraindicación para esta cirugía. Dado que la aspiración es una problemática a considerar en los pacientes sometidos a una laringectomía horizontal, los pacientes con una mala reserva pulmonar serán mejor manejados con una laringectomía total.

Otras alternativas de laringectomías parciales son la laringectomía casi total y la laringectomía supracricoidea. La primera, descrita por Pearson en 1980, es una laringectomía en la cual se conserva únicamente una "unidad cricoaritenoidea" que funciona como una válvula fonatoria entre la tráquea y la hipofaringe. Esta técnica, indicada en carcinomas glóticos y supraglóticos avanzados (T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>), requiere dejar un traqueostoma a permanencia. La laringectomía supracricoidea es un procedimiento versátil diseñado por Laccourreye (1990), en la cual se reseca toda la laringe por sobre el cartílago cricoides, dejando uno o ambos aritenoides *in situ*. La mayoría de los pacientes se logran decanular, y se preserva una voz de calidad aceptable; es una buena alternativa en algunos tumores glóticos y supraglóticos T<sub>2</sub> y T<sub>3</sub>, e incluso en casos seleccionados de tumores T<sub>4</sub> con invasión limitada del cartílago tiroideo.

La laringectomía total sigue siendo el tratamiento estándar para el cáncer laríngeo avanzado. El tratamiento adecuado de tumores que han invadido más allá de los confines de la laringe requieren de una resección en bloc de la enfermedad con un margen de tejido extralaríngeo sano. En este procedimiento, se reseca toda la laringe, el hueso hioideo y, en un grado variable, los músculos prelaríngeos. Si la glándula tiroideas está infiltrada por el tumor, también es removida junto con la pieza quirúrgica principal. La rehabilitación vocal tras la laringectomía total es fundamental para lograr la reinserción social del individuo. La punción traqueoesofágica consigue aceptables resultados funcionales, aunque el manejo de la prótesis puede ser problemático en ocasiones. La erigmofonación es una buena alternativa, económica y que en muchos sujetos logra excelentes niveles de inteligibilidad. El empleo de una laringe electrónica es probablemente la peor alternativa, tomando en consideración su costo, la

artificialidad de la voz producida y la dependencia a una prótesis.

Como en todo cáncer de cabeza y cuello, el tratamiento electivo de los ganglios linfáticos cervicales se recomienda cuando hay un riesgo superior a 15-20% de enfermedad ganglionar oculta. Para el carcinoma glótico en estadios I y II, el riesgo de metástasis linfáticas cervicales es bajo (1-8%), por lo cual el tratamiento electivo del cuello se desaconseja en estos pacientes. En los casos de enfermedad glótica avanzada (T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>), se ha descrito una incidencia de patología ganglionar que oscila entre el 3% y el 30% (13). Considerando semejante disparidad en el riesgo de presentar enfermedad ganglionar oculta, existe cierta controversia sobre el manejo cervical en estos casos; no obstante, la mayoría de los autores recomienda el tratamiento electivo del cuello en carcinomas glóticos avanzados. En los carcinomas supraglóticos se describe una incidencia de metástasis cervicales de hasta un 50%, las cuales pueden ser contralaterales, por lo que en estos tumores el cuello debe ser siempre manejado en forma bilateral, independiente del estadio. La racionalidad de la disección cervical bilateral en carcinomas supraglóticos se basa en el desarrollo de la epiglottis en la línea media, con su consecuente drenaje linfático bilateral. Los grupos ganglionares en riesgo de presentar metástasis de cáncer laríngeo son los yugulares alto, medio y bajo (niveles II, III y IV), siendo excepcional la afectación de los ganglios submaxilares/submentonianos (nivel I) y de los ganglios del triángulo cervical posterior (nivel V).

El tratamiento electivo del cuello en cáncer laríngeo consiste generalmente en la resección selectiva de los ganglios de los niveles II, III y IV; sin embargo, la radioterapia también es una alternativa de tratamiento. La mayoría de los cuellos con enfermedad metastásica clínica pueden ser manejados con un vaciamiento cervical selectivo o radical modificado, dependiendo de la extensión de la enfermedad. Debe realizarse un vaciamiento cervical bilateral en los carcinomas supraglóticos, así como en los carcinomas glóticos que infiltran o se aproximan a la línea media.

## Evolución

### Seguimiento

Después de la cirugía o de la radioterapia, los pacientes son seguidos estrechamente para evaluar su proceso de cicatrización y el eventual desarrollo de complicaciones. Tanto el paciente como la familia suelen requerir un gran apoyo de parte del equipo tratante, en la medida en que se van adaptando a los cambios físicos y funcionales implícitos en el tratamiento de su enfermedad. Tras completar la cicatrización, los pacientes son sometidos a un completo examen físico cervicofacial cada 3 meses. Si la laringe se ha respetado, ésta debe ser evaluada con atención. La detección de recurrencias o de un nuevo tumor primario puede ser extremadamente difícil en algunos pacientes, especialmente en aquellos que han sido irradiados. Se debe realizar una laringoscopia directa con toma de biopsias si aparece cualquier lesión sospechosa al examen clínico.

Se recomiendan controles cada 4 meses tras dos años de seguimiento, cada 6 meses tras cuatro años de seguimiento, y anuales tras cinco años de seguimiento. Es importante solicitar una radiografía de tórax y pruebas de función hepática una vez al año, para detectar tumores metacrónicos o enfermedad metastásica a distancia.

### Complicaciones

Durante el curso de la radioterapia, los pacientes pueden experimentar una serie de efectos adversos agudos, incluyendo mucositis, pérdida del gusto, xerostomía, disfagia, quemaduras cutáneas y descamación. Hasta un 10% de los pacientes sometidos a radioterapia requieren de gastrostomía de alimentación. Complicaciones tardías relacionadas con la radioterapia incluyen xerostomía permanente, cicatrización retardada, fibrosis de tejidos blandos, caries dentales, condritis y osteorradionecrosis de la mandíbula. Disfagia permanente, aspiración y edema laríngeo son graves complicaciones que ocurren más frecuentemente en pacientes con enfermedad avanzada. Complicaciones similares, y aun con mayor frecuencia, se observan en pacientes sometidos a radioterapia adyuvante tras un tratamiento quirúrgico.

Los procedimientos endoscópicos son menos invasivos y tienen menos complicaciones que la cirugía laríngea más extensa. Rara vez es necesario realizar una traqueostomía en pacientes sometidos a resecciones endoscópicas. Puede haber aspiración en el postoperatorio, aunque es inhabitual y depende de la extensión de la resección y de la ubicación del tumor.

A la mayoría de los pacientes sometidos a una laringectomía parcial se les realiza una traqueostomía en el mismo acto, pero generalmente se logran decanular dentro del primer mes. Las complicaciones habitualmente son dependientes de la magnitud de resección. Las complicaciones agudas incluyen infección de herida operatoria, formación de fistula e incompetencia glótica con aspiración. La formación de tejido de granulación puede determinar un deficiente resultado vocal. La resección endoscópica láser es efectiva para el manejo del tejido de granulación, y el control del reflujo ácido puede prevenir las recurrencias. La estenosis laríngea es muy difícil de tratar y puede requerir de traqueostomía a permanencia.

Las complicaciones precoces de una laringectomía total incluyen hematoma, infección, dehiscencia de herida operatoria y fistula faringocutánea. El desarrollo de un hematoma puede causar una separación de la línea de sutura faríngea y puede ser necesario una revisión y drenaje en pabellón. La infección y dehiscencia de la herida operatoria se trata con antibióticos y curaciones locales.

La fistula faringocutánea es una complicación relativamente frecuente de la laringectomía total, que en algunas series alcanza una incidencia de hasta un 40%. Se consideran factores predisponentes para el desarrollo de una fistula faringocutánea: un pobre estado nutricional preoperatorio, irradiación previa, márgenes quirúrgicos positivos, enfermedad médica concomitante y transfusiones sanguíneas intraoperatorias. El manejo de la fistula faringo cutánea consiste en restricción de la ingesta oral, cobertura antibiótica y curaciones de la herida, incluyendo vendaje. En casos persistentes, se puede considerar el cierre quirúrgico directo o mediante la rotación de colgajos miocutáneos regionales.

Las complicaciones tardías más frecuentes tras la laringectomía total son la estenosis del estoma, la estenosis faringoesofágica y el hipotiroidismo. La mantención de la cánula de traqueostomía o el uso de cánulas tipo "botón" en el estoma pueden prevenir su estenosis; estas medidas deben tenerse especialmente en cuenta en aquellos pacientes que serán sometidos a radioterapia postoperatoria. La reaparición tardía de disfagia en el postoperatorio de una laringectomía total puede ser manifestación del desarrollo de una estenosis de la neo-faringe, o bien de una recurrencia tumoral; estos pacientes deben ser estudiados con endoscopia y deben tomarse biopsias para descartar una recidiva. Las estenosis benignas se pueden manejar mediante dilatación. El hipotiroidismo ocurre hasta en un 50% de los pacientes sometidos a una laringectomía total, y en un 65% de los pacientes que han recibido terapia combinada, cirugía y radioterapia postoperatoria.

Potenciales complicaciones de los vaciamientos cervicales incluyen hematoma, infección y dehiscencia de la herida postoperatoria y fistula de quilo. Esta última ocurre en los vaciamientos del hemicuello izquierdo, cuando el dueto torácico es dañado. En la mayoría de los casos, la fistula se detecta intraoperatoriamente; no obstante, se sospecha el desarrollo de una fistula en el postoperatorio cuando el flujo de los drenajes aumenta tras reiniciar la dieta. El manejo conservador consiste en el drenaje de la herida, vendajes compresivos y dieta baja en grasas. Ocasionalmente se requiere de una exploración quirúrgica. La ruptura de la arteria carótida es la complicación más grave asociada a los vaciamientos cervicales, y su resultado puede ser fatal.

## Resultados y pronóstico

La supervivencia global del carcinoma laríngeo es del 70-80%, variando en relación a una serie de factores pronósticos. En forma general, la sobrevida es mayor en los tumores glóticos que en los supraglóticos, dado que en estos últimos el diagnóstico suele ser más tardío y las metástasis ganglionares son más frecuentes. El estadiaje según el sistema TNM es la variable que se correlaciona con mayor fuerza con la supervivencia. Otros factores pronósticos incluyen el grado de diferenciación histológica, la invasión tumoral en profundidad, la infiltración de tejidos blandos cervicales, la ruptura

capsular de las adenopatías, el grado de angiogénesis tumoral(14), la ploidia del ADN tumoral y el desarrollo de un segundo tumor primario. Ciertos desbalances genéticos también se correlacionan con un peor pronóstico: amplificación región 11q13 (PRAD1), amplificación región 7p12-14 (ERBB1) y pérdida región 17p13 (p53), entre otros(2).

La sobrevida global a 5 años para el carcinoma glótico precoz ( $T_1$  y  $T_2$ ), independientemente de la modalidad de tratamiento escogida, es de 85-100%. Las metástasis ganglionares en la enfermedad precoz reducen las tasas de sobrevida a 60%. Los tumores  $T_3-N_0$  tienen una sobrevida a 5 años de 65%, que cae a 50% cuando hay enfermedad metastásica ganglionar. Los tumores glóticos invasivos ( $T_4$ ) se asocian a una tasa de sobrevida a 5 años de 40% en ausencia de enfermedad ganglionar, pero ésta fluctúa entre 10 y 30% en cuellos N(+).

### Tendencias y Proyecciones

La laringectomía total sigue siendo el tratamiento estándar del carcinoma glótico avanzado. Muchos avances se han hecho en la preservación de la laringe en la enfermedad precoz y en cánceres moderadamente avanzados. Las direcciones futuras en el tratamiento del cáncer glótico precoz implicarán una mayor definición del rol de la resección endoscópica y de tratamientos radioterápicos innovadores, con el máximo énfasis en la preservación de la voz. La enfermedad avanzada parece que será manejada aún, al menos en el futuro inmediato, mediante la laringectomía total, aunque la terapia multimodal y los protocolos de quimio-radioterapia están siendo perfeccionados y podrían mejorar la sobrevida y potencialmente preservar la laringe en casos seleccionados.

Una serie de estudios recientes han usado cuestionarios de calidad de vida para evaluar el impacto del tratamiento del cáncer laríngeo(11). Se ha visto que los trastornos de la comunicación y de la deglución deterioran significativamente la calidad de vida. Los dos principales factores que determinan la calidad de vida son el control del cáncer y la sobrevida; por ende, para comparar el impacto en la calidad de vida de dos opciones terapéuticas, sus sobrevidas deben ser equivalentes. Dado que hay múltiples opciones para el tratamiento del cáncer de laringe, muchas de ellas con una efectividad similar, las investigaciones sobre calidad de vida podrán ayudar en definir la terapia ideal para cada estadio de esta enfermedad.

Una nueva frontera de investigación en la oncología es la terapia génica, que involucra la introducción de genes en el organismo con el fin de tratar la enfermedad. Tanto las enfermedades genéticas como las adquiridas podrían, teóricamente, ser tratadas con terapia génica. La terapia génica en el tratamiento del cáncer implica la introducción de genes en las células neoplásicas que puedan, o bien corregir sus desbalances genéticos, o bien llevarlas a la apoptosis. Estas alternativas terapéuticas están aún en etapas experimentales, pero prometen ocupar un rol importante en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en el futuro.

### Bibliografía

1. Koufman JA, Burke AJ. *The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma*. Otolaryngol Clin North Am 1997; 30:1-19.
2. Alvarez M, Liorente JL. *Tumores de laringe*. En: Ortega P, Suarez C y cols. *Práctica en ORL: oncología de cabeza y cuello*. Barcelona: Ars Medica, 2002: 183-196.
3. Mork J, Lie K, Glattre E et al. *Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Eng J Med 2001; 344: 1125-31.
4. Lewin JS, Gillenwater AM, Garrett JD et al. *Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx*. Cancer 2003; 97: 1010-4.

5. Califano J, Westra WH, Meininger G, Corio R, Koch WM, Sidransky D. *Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions.* Clin Cancer Res 2000; 6: 347-52.
6. Nadal A, Cardesa A. *Molecular biology of laryngeal squamous cell carcinoma.* Virchows Arch 2003; 442: 1-7.
7. DeSanto LW, Devine KD, Lillie JC. *Cancers of the larynx: glottic cancer.* Surg Clin North Am 1977; 57: 611-20.
8. DeSanto LW, Lillie IC, Devine KD. *Cancers of the larynx: supraglottic cancer.* Surg Clin North Am 1977; 57: 505-14.
9. The Department of Veterans' Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer.* N Eng J Med 1991; 324: 1685-90.
10. Peretti G, Piazza C, Balzonelli C, Cantarella G, Nicolai P. *Vocal outcome after endoscopic cordectomies for Tis and T<sub>1</sub> glottic carcinomas.* Ann Otol Rhinol Laryngol 2003; 112: 174-179.
11. Smith JC, Johnson JT, Cognetti DM et al. *Quality of life, functional outcome and costs of early glottic cancer:* Laryngoscope 2003; 113: 68-76.
12. Zeitels SM, Hillman RE, Franco RA, Bunting GW. *Voice and treatment outcome from phonosurgical management of early glottic cancer* Ann Otol Rhinol Laryngol 2002; 111: 3-20.
13. Greene RM, DeWitt AI, Otto RA. *Management of T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> and T<sub>4</sub>N<sub>0</sub> glottic carcinomas: results of a national survey.* Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 128: 191-5.
14. Teknos TN, Cox CC, Barrios MA et al. *Tumor angiogenesis as a predictive marker for organ preservation in patients with advanced laryngeal carcinoma.* Laryngoscope 2002; 112:844-51.