

METÁSTASIS A DISTANCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA DE LARINGE AVANZADO

M.^a T. LAHOZ ZAMARRO*, F. GALVE ROYO**, J. MARTÍNEZ SUBIAS*, M. LAGUÍA PÉREZ*

*SERVICIO DE O.R.L. **SERVICIO DE URGENCIAS. HOSPITAL OBISPO POLANCO DE TERUEL.

RESUMEN

Los pacientes con carcinoma de laringe en estadios avanzados tienen un alto riesgo de desarrollar metástasis a distancia, lo cual ensombrece considerablemente el pronóstico. En nuestro estudio tratamos de identificar cuáles son los factores de riesgo y planteamos someter a este grupo de pacientes a un tratamiento sistémico más agresivo. Analizamos los datos de 57 pacientes con carcinoma escamoso faringolaríngeo en estadios III y IV, tra-

tados quirúrgicamente. Encontramos que los estadios T avanzados y la afectación cervical ganglionar causan más metástasis ($p < 0,05$), así como la invasión tumoral de 3 o más ganglios ($p = 0,002$), y los tumores pobremente diferenciados ($p < 0,05$). La localización tumoral, su extensión en cm, la presencia de ulceración y la falta de control locoregional no se asociaron con una mayor incidencia de metástasis.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de laringe avanzado. Metástasis a distancia.

ABSTRACT

DISTANT METASTASES IN PATIENTS WITH ADVANCE LARINGEAL CARCINOMA

Patients with advanced stage cancer larynx have a higher risk of development of distant metastases which means a bad prognosis. In our study we try to identify risk factors with the idea of involve to all of these patients in more aggressive systemic therapy protocols. Data of 57 patients surgically treated, with squamous pharyngolaryngeal carcinoma, stage III and IV, are evaluated. Advan-

ced T stage or more extensive neck disease more often caused distant metastases ($p < 0.05$), and also the histological evidence of tumor invasion in three or more cervical nodes ($p = 0.02$), and poorly differentiated tumors ($p < 0.05$). Tumor site, surface area in cm, presence of ulceration, and loco-regional uncontrol were not associated with distant metastases.

KEY WORDS: Advanced laryngeal cancer. Distant metastases.

Correspondencia: M.^a Teresa Lahoz Zamarro. Argentina, n.º 1, 2.º J. 44002 Teruel.

Fecha de recepción: 5-6-2000

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas faringolaríngeos tienden a permanecer localizados durante un cierto período de tiempo en su localización primitiva y en los linfáticos del cuello, de ahí que los esfuerzos iniciales fueran para conseguir un control local y regional, lo que se consiguió con la asociación de cirugía con radioterapia. Sin embargo, no se ha logrado alargar la supervivencia de los pacientes en estadios avanzados debido en parte a la aparición de segundos cánceres y a las metástasis a distancia.

También es cierto que no todos estos pacientes en estadios avanzados desarrollan metástasis, por ello hemos realizado un estudio con pacientes intervenidos en nuestro servicio de carcinomas faringolaríngeos en estadio III y IV y revisamos la literatura tratando de encontrar cuáles son los principales factores de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados en nuestro servicio de carcinoma escamoso de laringe y de hipofaringe entre los años 1990 y 1997. Hemos seleccionado aquéllos que perteneciendo a los estadios III y IV fueron tratados quirúrgicamente y no recibieron quimioterapia preoperatoria. Ninguno de ellos tenía metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Realizamos como estudio preoperatorio habitual la analítica general, ECG y Rx de tórax, y sólo se pide TAC torácico o abdominal y estudio óseo radiológico si lo anterior aparece alterado o el paciente muestra sintomatología.

De todos los pacientes hemos obtenido los siguientes datos: edad, hábito tabáquico, presencia de adenopatías palpables en la primera visita, tipo de intervención quirúrgica y las complicaciones postoperatorias, localización, la presencia o no de ulceración y el tamaño tumoral, el número de adenopatías cervicales histológicamente positivas y su tamaño, la presencia de extensión ganglionar extracapsular, el tratamiento radioterápico y la presencia o no de recidiva local y ganglionar.

Con estos datos hemos realizado un estudio estadístico comparando el grupo de pacientes con metástasis a distancia con el resto, utilizando el programa Spss y el test de χ^2 .

RESULTADOS

Incluimos 57 pacientes, todos ellos varones, con carcinoma escamoso faringolaríngeo en estadio III y IV. Todos ellos fueron intervenidos quirúrgicamente y posteriormente recibieron radioterapia 44 (77,2%). Veinte (35,1%) presentaron a lo largo de su seguimiento metás-

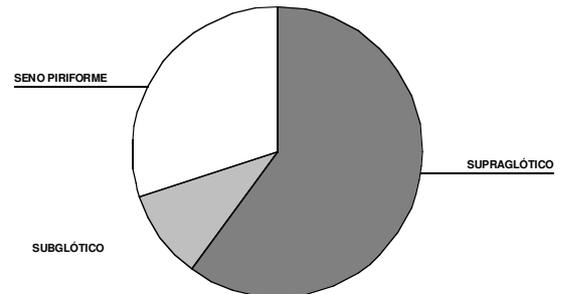


Figura 1. Localización del tumor en el grupo que presentó metástasis.

tasis a distancia (MS). La edad oscilaba entre 37 y 70 años, con una media de 55,8 y una desviación estándar de 9,6. Consideramos fumadores a aquéllos que lo eran en el momento del diagnóstico o lo habían sido en los últimos 10 años, encontrando en este grupo 19 (95%) fumadores.

Las metástasis aparecieron entre 2 y 41 meses tras el diagnóstico inicial, el 50% en los 12 primeros meses y el 75% antes de 15 meses. En 14 pacientes aparecieron en una única localización y en 6 fueron múltiples. Se localizaron 12 en pulmón, 4 cerebrales, 2 mediastínicas, 4 cutáneas, 1 en peñasco, 3 óseas y 2 en hígado.

Realizamos un segundo grupo con los que no desarrollaron en su seguimiento metástasis (MN), incluyendo 37 pacientes, de edades comprendidas entre 37 y 81 años, con una media de 62,5, una desviación estándar de 9,4 y 30 (88,2%) fumadores.

Al compararlos por grupos de edad, entre los MS hubo un claro predominio entre 46 y 65 años con 14 pacientes (70%), 3 (15%) menores de 45 años, y otros 3 (15%) mayores de 66, mientras en el grupo MN sólo hubo 1 (2,7%) menor de 45 años, 20 (54%) entre 46 y 65 años, y 16 (43,2%) mayores de 66. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p=0,03$).

Hubo 11 (55%) supraglóticos, 3 (15%) subglóticos, 6 (30%) de seno piriforme y ninguno glótico en los MS, frente a 22 (59,5%) supraglóticos, 5 (13,5%) glóticos, 2 (5,4%) subglóticos y 8 (21%) de seno piriforme en los MN (figura 1). Esta diferencia no fue significativa ($p=0,21$), como tampoco lo fueron la presencia de adenopatías palpables en el momento del diagnóstico, la técnica quirúrgica realizada (laringuectomía parcial o total) ni las complicaciones en el postoperatorio.

Respecto al estudio anatomopatológico de la pieza operatoria tampoco encontramos diferencias en el tamaño del tumor ni en la presencia o no de ulceración. Sí

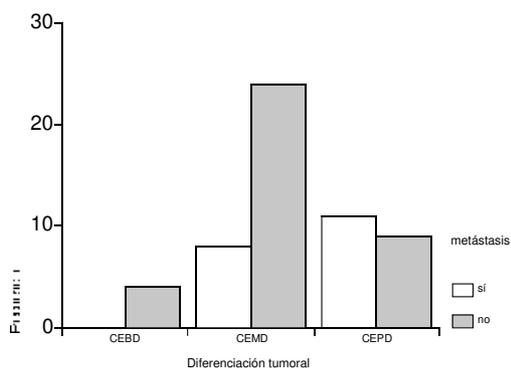


Figura 2. Relación entre la aparición de metástasis a distancia y la diferenciación histológica tumoral.

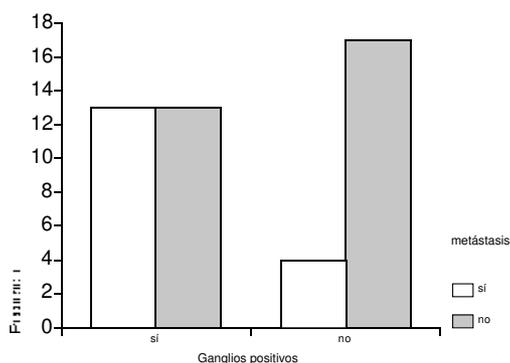


Figura 5. Relación entre la aparición de metástasis y la afectación histológica ganglionar.

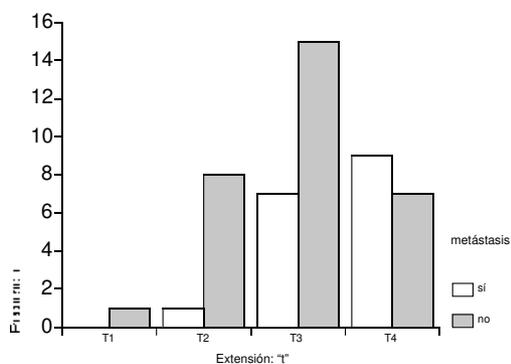


Figura 3. Relación entre el estadio T y la aparición de metástasis.

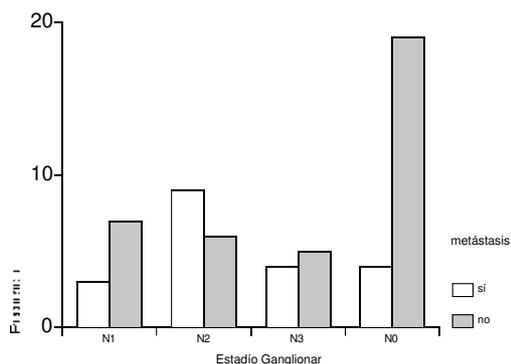


Figura 4. Relación entre el estadio N y la aparición de metástasis a distancia.

hubo diferencias estadísticamente significativas en la diferenciación tumoral ($p < 0,05$), habiendo en el grupo MS 9 (45%) CEMD, y 11 (55%) CEPD frente al grupo MN con 3 (8,3%) CEBD, 24 (66,7%) CEMD y 9 (25%) CEPD (figura 2).

En la clasificación TNM también hubo una correlación positiva ($p < 0,05$) tanto en el T como en el N, apareciendo en los MS ningún T1, 1 (5%) T2, 7 (35%) T3 y 12 (60%) T4 (figura 3), y en los MN 1 (2,7%) T1, 10 (27%) T2, 16 (43%) T3 y 10 (27%) T4. De los MS 4 (20%) correspondían al estadio ganglionar N0, 3 (15%) al N1, 9 (45%) al N2, 4 (20%) al N3 frente a 19 (51,4%) N0, 7 (18,9%) N1, 6 (16,2%) N2 y 5 (13,5%) N3 (figura 4).

Es esta relación entre metástasis a distancia y afectación ganglionar la que hemos encontrado más importante, pues además del estadio N también fue muy significativa la presencia de ganglios histológicamente positivos en el vaciamiento cervical ($p = 0,02$) con 16 (80%) de positivos en los MS frente a 18 (48%) de positivos en los MN (figura 5), así como la afectación histológica de 3 o más ganglios ($p = 0,02$) con 10 (50%) de casos en los MS frente a 8 (21,6%) en los MN. Sin embargo, al comparar en ambos grupos la presencia ó no de ganglios a varios niveles o bilaterales y la afectación extracapsular, no encontramos significación estadística, coincidiendo en ambos casos un 45% de positividad en los MS frente a un 21,6% en los MN ($p = 0,06$).

Ni el tipo de cirugía realizado ni el tratamiento radioterápico posterior influyeron en la aparición de metástasis.

Las cifras de recidiva local fueron muy similares en ambos grupos con un 20% para los que desarrollaron metástasis (4 casos) y un 21,6% para los que no (8 casos), y otros 4 casos de recidiva ganglionar (20%) en los MS frente a 6 casos (16,2%) en los MN. Ninguna de estas cifras fue significativa.

DISCUSIÓN

Son muchos los pacientes con carcinomas faringolaringeos que acuden a nuestras consultas en estadios avanzados, y resulta muchas veces frustrante encontrar en las revisiones periódicas un buen control locorregional de la enfermedad y que, sin embargo, aparecen metástasis a distancia. Por ello hemos intentado con nuestro estudio deducir cuáles de estos pacientes presentan alto riesgo de padecerlas con la idea de asociar un tratamiento sistémico que frenara su desarrollo, ya que existen trabajos en la literatura¹⁻³ en los que comparando el tratamiento de cirugía más radioterapia con quimioterapia más radioterapia, en estos estadios avanzados de carcinomas de laringe, aparecen cifras de supervivencia similares a 2 años, con mayor recidiva local y menos metástasis a distancia en el grupo de la quimioterapia. Asimismo realizamos una revisión bibliográfica comparando nuestros resultados con los de otros autores.

La verdadera incidencia de estas metástasis no está clara, sí es cierto que ha ido progresivamente en aumento conforme se han conseguido mejores supervivencias. Así, en una de las primeras publicaciones, Crile⁴ en 1906 sobre 4.500 pacientes con cáncer de cabeza y cuello hablaba de un 1%, y Braund⁵ en 1941 ya encontraba un 23% sobre 284 autopsias de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, incidencia que se duplicaba si los linfáticos del cuello eran positivos. Gowen⁶ en 1963 halla un 53% en 208 autopsias de pacientes fallecidos por carcinoma de lengua, faringe y laringe, y en todos encuentra recidiva local o ganglionar. Sin embargo, Dennington⁷ en 64 autopsias, la mayoría de tumores laríngeos y con un 40% de metástasis, encuentra relación con el T tumoral pero no con la afectación de las adenopatías cervicales. Talmi⁸ sobre 38 pacientes terminales con carcinoma escamoso de cabeza y cuello halla un 47%.

En nuestro estudio aparece una incidencia de un 35,1%, lo que es consistente con el resto de los estudios⁹. La localización del tumor primario más metastatizante fue la supraglótica (55%) y en segundo lugar, el seno piriforme (30%), consideradas como áreas de alto riesgo^{10,11}, resultando curioso que ninguno fuera de origen glótico, lo que no tuvo significación estadística, como tampoco la presencia o no de adenopatías palpables, a diferencia de otros autores¹².

Sí encontramos diferencia significativa en la diferenciación histológica tumoral ($p < 0,05$), con un 55% de carcinomas pobremente diferenciados y ninguno bien diferenciado en el grupo MS frente a un 25% de CEPD en los MN. Aunque resulta lógico que los tumores pobremente diferenciados sean más agresivos¹³ y metastaticen más, esto no es evidente en todos los trabajos¹⁴.

Se piensa en general que cuanto más grande sea el tumor primario mayor es el riesgo de metástasis, esto no

llega a ser significativo respecto a la extensión tumoral en cm, aunque sí respecto al estadio T en nuestro trabajo, donde en el grupo de las metástasis todos excepto uno eran T3 y T4, a diferencia del grupo que no las presentó ($p < 0,05$), sin embargo, en la literatura existe cierta controversia. Coincide con nuestro estudio Bathia¹⁰ quien revisa 1.127 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello de los que sólo un 4% desarrollaron metástasis, perteneciendo el 90% de éstos a los grupos T3 y T4.

Nos ha llamado la atención que en la mayoría de las publicaciones^{12,15,16} exista relación estadísticamente significativa entre la afectación ganglionar y la aparición de metástasis, hecho que se confirma en nuestro trabajo, tanto en el estadiaje N ($p < 0,05$), como en la presencia de ganglios histológicamente positivos en el vaciamiento cervical ($p = 0,02$), como en la afectación histológica de 3 o más ganglios ($p = 0,02$). Así, en el grupo MS hubo un 20% de N0 frente al 51% en los MN, y considerando el total de N0 que fueron 23 casos, un 16% dieron metástasis.

Alvi¹² sobre 130 pacientes en estadio III y IV, con carcinoma escamoso de cabeza y cuello intervenidos quirúrgicamente, encuentra que un 69% de pacientes con MS tenían 3 o más ganglios afectados frente a un 35% del grupo MN.

Calhoun¹⁵ estudia 727 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral, laringe y faringe de los que 11,4% desarrollaron metástasis, encontrando una relación estadísticamente significativa con la afectación cervical ganglionar ($p = 0,07$), con el T tumoral ($p = 0,04$) y con el estadio IV ($P = 0,002$).

Son muchos los autores que dan gran importancia a la extensión extracapsular y a la presencia de ganglios positivos a distintos niveles del cuello¹⁷, aspectos ambos en los que no hemos encontrado asociación ($p = 0,06$), aunque sí era mayor su incidencia en el grupo de las metástasis (45%), que en el otro (21,6%). Mamello y cols.¹⁸ realizan vaciamiento cervical a todos los pacientes de su estudio, encontrando que la afectación de 3 o más ganglios y la afectación extracapsular están altamente asociadas a la presencia de metástasis ($p = 0,001$), en los carcinomas de laringe e hipofaringe. Sugiere que este tipo de pacientes deberían recibir un tratamiento más agresivo. Alvi¹² encuentra un 88% de afectación extracapsular en los pacientes que desarrollan metástasis, y en otro estudio retrospectivo¹⁹ sobre 100 pacientes N0 clínicos obtienen un 34% de adenopatías positivas oculatas, de los que un 49% tenían extensión extracapsular.

En nuestro estudio tampoco aparece asociación entre la recidiva local o regional y las metástasis a distancia. Talmi²⁰ presenta 59 pacientes terminales con tumores de cavidad oral, orofaringe, laringe y tiroides, encontrando recidiva locorregional en el 47% de los casos, y de ellos un 35,7% con metástasis, mientras éstas aparecían en un 64% de los casos sin enfermedad loco-

regional. Ello contrasta con la opinión de otros autores que consideran a la enfermedad local incontrolada como la principal causa en la génesis de las metástasis²¹, Leibel²² obtiene un 19% de metástasis en el grupo de recidiva locorregional frente a un 7% en el grupo sin recidiva ($p=0,001$), también encuentra relación con la localización tumoral, y los estadios T y N. Calhoun¹⁵ tiene un 66,3% de recidiva locorregional en el momento de diagnosticar la metástasis. Este autor propone que éstas se han podido producir previamente a la erradicación del tumor primario, por lo que sería interesante asociar quimioterapia como parte del tratamiento inicial en los pacientes con alto riesgo, o bien que existe recurrencia locorregional aunque microscópica en el momento de detectarlas.

La mayoría de los autores coinciden en que las metástasis aparecen en los 2 primeros años, en nuestro caso aparecieron el 50% en los primeros 12 meses.

Finalmente, respecto a su localización, coincidimos con otros autores en que las localizaciones más frecuentes son el pulmón y los huesos, y en que las metástasis hepáticas raramente ocurren en solitario¹³. En nuestro caso las dos que aparecieron se asociaron a metástasis pulmonares.

CONCLUSIONES

Tanto en la revisión bibliográfica efectuada como en nuestro trabajo se confirma que el factor pronóstico más importante en la aparición de metástasis a distancia en el cáncer de laringe es la afectación histológica de las adenopatías cervicales y su número, lo que debería tenerse en cuenta para considerar en estos pacientes la posibilidad de quimioterapia adyuvante²³⁻²⁵.

REFERENCIAS

- 1.- 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 Engl J Med* 1991; 13: 1685-1690.
- 2.- Fonseca E, Dueñas A, y cols. Quimioterapia y radioterapia secuenciales en el tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado. Resultados a largo plazo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997; 48: 127-132.
- 3.- Álvarez Vicent JJ, Brandariz JA. Revisión de 169 casos de tumores de laringe y faringe tratados con quimioterapia. Ponencia oficial del XVI Congreso Nacional de la S.E.O.R.L. 1966: 359-378.
- 4.- Crile GW. Excision of cancer of the head and neck. *Journal of the American Medical Association* 1906; 47: 1780-1786.
- 5.- Braund RR, Martin HE. Distant metastasis in cancer of the upper respiratory and alimentary tracts. *Surgery Gynecology and Obstetrics* 1941; 73: 63-71.
- 6.- Gowen G, De Suto-Nagy G. The incidence and sites of distant metastases in head and neck carcinoma. *Surgery Gynecology and Obstetrics* 1963; 116: 603-607.
- 7.- Dennington ML, Carter D, Meyers A. Distant metastases in head and neck epidermoid carcinoma. *Laryngoscope* 1980; 90: 196-201.
- 8.- Talmi Y, Yedudah R, Waller A, et al. Care of the terminal head and neck cancer patient in the Hospice setting. *Laryngoscope* 1995; 105: 315-318.
- 9.- Martínez-Berganza R, De Miguel F, y cols. Mortalidad en la cirugía del cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1998; 49: 206-210.
- 10.- Bhatia R, Babadur S. Distant metastasis in malignancies of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1987; 101: 925-928.
- 11.- Papac RJ. Distant metastases from head and neck cancer. *Cancer*, 1984; 53: 342-345.
- 12.- Alvi A, Johnson J. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head and Neck* 1997; 9: 500-505.
- 13.- Troell R, Terris D. Detection of metastases from head and neck cancers. *Laryngoscope* 1995; 105: 247-250.
- 14.- Martin S, Marks J, et al. Carcinoma of the pyriform sinus: predictors of TNM relapse and survival. *Cancer* 1980; 46: 1974-1981.
- 15.- Calhoun K, Fulmer P, Raymond W, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994; 104: 1199-1205.
- 16.- Scola B, Fernández-Vega M, Martínez T, et al. Recidivas, metástasis y segundos primarios en el cáncer de laringe. Incidencia e implicación en la supervivencia. Ponencia oficial del XVI Congreso Nacional de la S.E.O.R.L. 1996: 319-324.
- 17.- Morant Ventura A, Marco Algorra J, y cols. Epitelioma de seno piriforme: Estudio retrospectivo y análisis de supervivencia a los cinco años. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1992; 43: 407-412.
- 18.- Mamelle G, Pampurik J, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994; 168: 494-498.
- 19.- Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread and in the clinically negative neck (N0): Implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114: 65-70.
- 20.- Talmi Y, Cotlear D, Waller A, et al. Distant metastases in terminal head and neck cancer patients. *The Journal of Laryngology and Otology* 1977; 111: 454-458.
- 21.- Batsakis JG, Hybels R, Rice D. Laryngeal carcinoma: stomal recurrences and distant metastases. *Can J Otolaryngol* 1975; 4: 906-916.
- 22.- Leibel SA, Scott CB, et al. The effect of local-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the head and neck: result of an analysis from the RTOG head and neck database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 549-556.
- 23.- Moe K, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK. Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer. Department of veterans affairs laryngeal cancer study group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 644-648.
- 24.- Slotman GJ, Mohit T, Raina S, et al. The incidence of metastases after multimodal therapy for cancer of the head and neck. *Cancer* 1984; 54: 2009-2014.
- 25.- Hitt R, Cortés-Funes H. Quimioterapia en los tumores de cabeza y cuello. Ponencia oficial del XVI Congreso oficial de la S.E.O.R.L. 1996: 353-357.