

Predicción de la capacidad metastásica del cáncer de laringe: implicaciones clínicas

F. Esteban¹, J.M. González-Pérez¹, J.P. Benaixa¹, M.A. González-Moles², I. Ruiz-Ávila², M. Delgado-Rodríguez³, J. Solano⁴

Servicios de Otorrinolaringología de los Hospitales Universitarios ¹Virgen del Rocío de Sevilla y ⁴Virgen de la Victoria de Málaga. ²Cátedra de Medicina Bucal de la Universidad de Granada. ³Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Jaén.

Resumen: *Objetivo:* Investigar la existencia de modelos de predicción de la existencia de metástasis cervicales en el cáncer de laringe e hipofaringe. *Diseño:* Estudio prospectivo. *Pacientes:* 60 pacientes afectos de carcinoma epidermoide de laringe intervenidos con finalidad curativa, seguidos de forma prospectiva con un seguimiento mínimo de 10 años. *Parámetros:* En todos los casos se registraron diversos parámetros clínicos (localización del tumor, estadios T, N, edad del paciente, ingesta de alcohol y tabaco, tipo de intervención sobre tumor primitivo y sobre cuello) y anatomopatológicos (tamaño del tumor, número de metástasis, estadios T y N patológicos, grado de malignidad según la OMS, puntuaciones según los sistemas de Jakobsson y Glanz) tanto en la biopsia como en la pieza definitiva. *Métodos:* Estudio estadístico multivariable para detectar aquéllas que de forma independiente se encontraban relacionadas con la presencia de metástasis ganglionares. *Resultados:* El diámetro máximo del tumor y la puntuación de la malignidad según el sistema de Glanz en biopsias mostraron ser factores independientes relacionados con la existencia de metástasis. *Conclusiones:* La graduación histopatológica de la malignidad debería incluirse en la planificación del tratamiento cervical del paciente afecto de cáncer de laringe.

Palabras clave: Cáncer de laringe. Grado de malignidad. Metástasis ganglionares. Pronóstico

Suspicion of metastases in laryngeal carcinomas

Abstract: *Objective:* To look for models predicting metastasis in laryngeal/hypopharyngeal carcinomas. *Design:* Prospective study. *Patients:* Sixty patients bearing laryngeal squamous cell carcinoma who were treated with curative purposes were followed prospectively with at least 10-year

follow-up. *Parameters:* Clinical (Staging, site, age, alcohol and smoking intake, surgery on the primary tumor, neck surgery) and pathological (size, number of metastatic lymph nodes, T and N staging, degree of differentiation, Jakobsson's and Glanz's scoring of malignancy, both scores in biopsies and surgical specimens) parameters were recorded in each case. *Methods:* A multivariate analysis was performed to find out those parameters independently related to presence of metastases. *Results:* The prospective study rendered tumor burden and Glanz's scoring from biopsies to be independently related with the presence of metastases. *Conclusions:* Malignancy grading systems must be included in laryngeal carcinoma patients' planning of neck treatment.

Key words: Laryngeal cancer. Malignancy grading. Lymph node metastases. Prognosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe es muy frecuente en nuestro medio¹ con la mayor incidencia mundial registrada (datos de la base de datos Globocan 2002), siendo la existencia de metástasis cervicales en el momento del diagnóstico quizá el factor pronóstico más importante²⁻⁸.

Dado que el tratamiento cervical en los carcinomas de laringe se realiza, en el caso de los cuellos clínicamente negativos, de forma electiva, convendría desarrollar modelos de predicción de la capacidad metastásica de los tumores, a fin de adecuar a cada paciente y tumor las opciones terapéuticas, evitando en unos casos tratamientos innecesarios y empleando en otros todas las medidas disponibles. Por otro lado, muchos de los factores que se han relacionado con la presencia de metástasis, como el grosor tumoral o algunas determinaciones inmunohistoquímicas o moleculares, proceden del estudio de la pieza quirúrgica definitiva y por tanto no permiten *a priori* la planificación del tratamiento cervical del paciente.

El propósito de este estudio sería investigar la existencia de modelos de predicción de la existencia de metástasis cervicales en el cáncer de laringe e hipofaringe, que puedan ser realizadas en la práctica clínica.

Correspondencia: Francisco Esteban Ortega
Antonio Maura Montaner, 7, Esc. 3ª - 2ºA
41013 Sevilla

Fecha de recepción: 2-4-2005
Fecha de aceptación: 22-7-2005

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Se han estudiado 60 pacientes afectos de carcinoma de laringe de forma prospectiva, intervenidos entre marzo de 1986 y mayo de 1989; el seguimiento de la serie es superior a 120 meses.

Las técnicas quirúrgicas empleadas han sido la laringectomía total, la laringectomía parcial horizontal supraglótica, la cordectomía y la laringectomía frontolateral con epiglottoplastia de deslizamiento. Se realizó un vaciamiento funcional profiláctico uni o bilateral, en aquellos casos con riesgo significativo de metástasis (prácticamente en todos los casos salvo en los tumores glóticos T1, T2 y algunos T3) mientras que fue terapéutico en todos los N positivos. Los cuellos N3 se trataron con vaciamentos radicales o radicales modificados de ser posible. Todos los cuellos con adenopatías palpables en un lado sufrieron un vaciamiento cervical funcional profiláctico en el contrario. Ante la presencia histológica de metástasis cervicales o la clasificación del primario como T4 se indicó la radioterapia complementaria.

Estudio anatomopatológico

Los tumores se clasificaron en tres grados (bien, moderada y pobremente diferenciados) como recomienda la O.M.S.⁹. Asimismo, se les asignó una puntuación según el índice de Malignidad de Glanz¹⁰ (Tabla 1) y la clasificación de Jakobsson¹¹ (Tabla 2), tanto a los especímenes biopsicos como a la pieza quirúrgica definitiva. Cada uno de los diferentes parámetros individuales que componen los diferentes sistemas de graduación de la malignidad fue registrado separadamente en cada caso. De cada tumor se consignaron su localización, diámetro máximo y extensión, clasificándose según el sistema TNM tal como recomienda la UICC. También se registraron el número de metástasis, el número de ganglios aislados del vaciamiento y el patrón de respuesta ganglionar. Los diversos parámetros clínicos e histopatológicos considerados se detallan en las Tablas 3 y 4.

Análisis estadístico del material

Los datos reunidos en cada uno de los casos fueron codificados e introducidos en un ordenador. El paquete esta-

Tabla 1: Sistema de puntuación establecido por Glanz et al. para cuantificar la malignidad del carcinoma de laringe

Parámetro	Graduación	Puntuación
Diferenciación y polimorfismo tumoral	• Queratinización marcada con o sin polimorfismo	1
	• Queratinización moderada con o sin polimorfismo	2
	• Queratinización escasa con o sin polimorfismo	3
Estructura y borde del tumor	• Formación celular sólida o compacta con bordes expansivos evidentes	1
	• Pequeños cordones celulares e hileras, con borde de avance poco neto	2
	• Disociación celular e infiltración difusa	3
Invasión vascular	• No demostrada	0
	• Posible	1
	• Probada	2
Respuesta celular del huésped	• Marcada	0
	• Moderada	1
	• Pobre o nula	2

Tabla 2: Sistema de Jakobsson para la gradación de la malignidad histológica

Graduación histológica de la malignidad basada en la población celular tumoral				
Población celular tumoral - Puntos				
	1	2	3	4
Estructura	Papilar y sólida	Cordones y grupos de células	Cordones pequeños	Disociación celular franca
Diferenciación	Abundante queratinización	Moderada queratinización	Pobre, mínima queratinización	Pobre, queratinización ausente
Polimorfismo nuclear	Núcleos poco agrandados	Núcleos algo agrandados	Numerosos, irregulares	Anaplásicos
Mitosis	Aisladas	Algunas	Frecuentes	Numerosas
Graduación histológica de la malignidad basada en la relación tumor-huésped				
Forma de invasión	Límite bien definido	Cordones, límite menos definido	Grupos celulares, límite mal definido	Crecimiento difuso
Estadio de invasión	Posible	Microcarcinoma (pocos cordones) en la submucosa	Nodular	Masivo
Invasión vascular	No	Posible	Alguna	Numerosa
Respuesta celular (infiltrado plasmolinfocitario)	Marcada	Moderada	Ligera	Ninguna

dístico que se ha utilizado para el procesamiento de la información ha sido el Stata 8-SE (Stata Corp., College Station, Tejas). Tras la depuración de la información, se procedió al análisis bivariable, entre el parámetro considerado como fundamental en este proyecto (la muerte del paciente debida al tumor), con todas las demás. Cuando la variable fundamental se relacionó con variables cuantitativas se utilizó el análisis de la varianza para la comparación de medias, y la prueba exacta de Fisher cuando la variable independiente era categórica. En el análisis multivariable se empleó la regresión logística, permitiendo en el modelo la incorporación de todas las variables dependientes (no hubo criterios de restricción en función del nivel de significación observado en el análisis bivariable).

RESULTADOS

Con arreglo al sistema TNM, se registraron 4 casos como T1 (6,7%), otros tantos como T2, 37 como T3 (61,5%) y 15 como T4 (25%); 42 pacientes no presentaron metástasis ganglionares palpables ni en el vaciamiento (70%), 4 poseían adenopatías consideradas N1 (6,7%), 6 se clasificaron como N2 (10%) y 8 como N3 (13,3%). Globalmente, 4 pacientes se consideraron estadio I, otros cuatro estadio II, 30 estadio III (50%) y 22 estadio IV (36,7%).

Se realizó un corte en el seguimiento para el estudio a los 120 meses. Se distinguió entre pacientes vivos sin enfermedad (38 casos, 63,3%), muertos de enfermedad (12, 20%) y muertos de otras causas (10, 16,6%). Ninguno se perdió para el seguimiento. Desglosando las causas de muerte, en el caso de que se debiera al tumor, un paciente falleció por metástasis cervicales y a distancia, 2 por recidiva en la faringe, 5 por recidiva cervical exclusiva, 1 por recidiva en el estoma traqueal y tres por metástasis pulmonares. Los pacientes que fallecieron por causas ajenas al tumor sufrieron en un caso un accidente mortal de tráfico, en otro el paciente se suicidó, dos fallecieron por infarto agudo de miocar-

Tabla 4: Parámetros histopatológicos registrados

Grado de diferenciación
Estructura del tumor
Queratinización citoplasmática
Atipias nucleares
Diferenciación celular
Frecuencia de mitosis
Respuesta inflamatoria celular
Estadio de invasión
Patrón de invasión
Invasión vascular
Diferenciación y polimorfismo
Estructura del borde de avance tumoral
Invasión vascular y perineural
Infiltración leucocitaria
Puntuación según Jakobsson
Puntuación según Glanz

dio, dos por reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica de base y cuatro por otros tumores: pulmonar, de próstata y dos de esófago respectivamente.

En la Tabla 5 se relatan los resultados del estudio univariable relativos a distintos sistemas de graduación de la malignidad histológica, así como diversos parámetros clínicos. La localización del tumor también se relacionó de forma significativa con la existencia de metástasis ($p=0,0106$).

Los parámetros relacionados de forma independiente con la existencia de metástasis, tras el análisis de regresión logística, fueron el diámetro tumoral y la puntuación obtenida según el sistema de Glanz en biopsias (Tabla 6).

DISCUSIÓN

Los intentos de predecir la actividad biológica de los tumores en términos de capacidad metastásica, suelen basarse en los análisis de diversas variables clínicas y la morfología tumoral. Sin embargo, y aunque existen una mayoría de trabajos que han relacionado positivamente la diferenciación general del tumor y su pronóstico, en otros no se ha podido comprobar una asociación evidente. La existencia de una asociación positiva entre los grados de diferenciación y diversos parámetros que condicionan el pronóstico se ha podido confirmar en la mayoría de las series (Véanse para revisión Solano et al.¹² y Esteban et al.¹³).

Sin embargo, los estudios se realizan por lo general sobre piezas quirúrgicas y una vez que se han decidido las distintas opciones de tratamiento, por lo que en la actualidad no son aplicados en la mayoría de los centros. Es sintomático que en pleno año 2005 ni siquiera el estudio histomorfológico de los carcinomas epidermoides sea un factor a considerar en la mayoría de los protocolos oncológicos de cabeza y cuello existentes.

En nuestra serie, el grado histológico "clásico" (tumores bien, moderada o pobremente diferenciados) no se asoció ni con la capacidad metastatizante ni con la recidiva por el tumor; no obstante, existe una tendencia a que a menor diferenciación mayor capacidad metastatizante. Esta tendencia, que en diversas series es evidente y significativa en térmi-

Tabla 3: Parámetros clínico-patológicos registrados

Localización del tumor
Diámetro máximo
Categoría T
Categoría N
Estadio
Número de metástasis ganglionares aisladas
Número de ganglios totales aislados
Cirugía sobre el tumor primario
Cirugía regional
Grupo sanguíneo ABO
Grupo Rh
Edad
Duración de síntomas
Seguimiento (meses)
Realización de traqueotomía previa
Tratamiento radioterápico postquirúrgico
Tabaquismo
Estado del paciente ¹

¹Fallecido a causa de la neoplasia, por otras causas, vivo sin persistencia del tumor.

Tabla 5

Parámetro (rango)	Media casos sin metástasis	Media casos con metástasis	Valor de p
Brodens (1-3)	1,68	2,2	0,2
Diámetro (0,5-5)	2,25	3	0,11
Edad (44-74)	57,75	57,6	0,95
Jakobsson	17,5	22,6	0,0206
Jakobsson (biopsia)	18,93	22,4	0,0771
Glanz (biopsia)	4,9	7	0,0249

nos estadísticos, fue en su origen lo que motivó al grupo escandinavo de Jakobsson proponer su sistema de graduación, intentando hacer más precisa la valoración del tumor^{11,14-16}.

La forma de invasión, valorada en tres grados (borde bien definido; grupos de células sin borde neto; pequeños grupos desintegrados o invasión profusa sin agrupamiento), se asoció significativamente con la capacidad metastásica en el trabajo de Umeda et al.¹⁷ sobre 60 carcinomas orales. En la serie de Odell y colaboradores¹⁸ sobre pequeños carcinomas de lengua tratados exclusivamente con radioterapia, el modo de invasión del tumor, evaluado obviamente sobre biopsias, se asoció significativamente con la existencia de metástasis ($p < 0,001$). En el trabajo de Yamamoto et al.¹⁹, se demostró una fuerte asociación entre el modo de invasión, modificado de Jakobsson, y la presencia de metástasis. Estos resultados son muy similares a los nuestros, en los que el modo de invasión se ha asociado significativamente tanto con la existencia de metástasis (datos no mostrados) En realidad, el borde de avance del tumor está constituido por la población de células tumorales más activas biológicamente, y es la vanguardia donde se desarrolla la lucha con el huésped, por lo que no es de extrañar su importancia pronóstica. Existen numerosos trabajos que escapan a la presente discusión en los que se caracterizan los mecanismos moleculares responsables a nivel del borde de avance tumoral. Lamentablemente, su estudio es imposible antes de la intervención definitiva, por lo que deberemos aguardar aún años antes de poder estudiar este factor globalmente antes de tratar al paciente.

Desde nuestro punto de vista las principales ventajas del sistema de Glanz radican en su facilidad, evaluando criterios relativamente simples que no requieren contajes celulares, aplicados exclusivamente al tumor primario; además, la puntuación resultante es independiente del parámetro T. Este aspecto es importante, puesto que el estudio de la biopsia no debe implicar una resección amplia salvo en el

caso de tumores pequeños en los que la exéresis de la lesión primaria sea diagnóstica y terapéutica a la vez, como ocurre al realizar cirugía láser. Parece ser, por tanto, que más allá de los complejos procesos moleculares que determinarán un fenotipo celular de mayor o menor agresividad, o de las características clínicas múltiples y de diferente significación que se pueden presentar en un tumor (tamaño, recidivas extensión, localización, metástasis), son los rasgos histopatológicos simples evaluados por Glanz los que orientan sobre las verdaderas diferencias de malignidad y pronóstico del cáncer de laringe.

El diámetro tumoral es un parámetro que en la actualidad puede determinarse a partir de la tomografía computarizada que en la mayoría de los protocolos se realiza previa al tratamiento. Este estudio de imagen permite asimismo la detección de metástasis subclínicas, inaccesibles a la palpación o en cuellos "difíciles", por lo que asociación de las tomografía computerizada con el sistema de Glanz en biopsias pensamos que representa un importante avance evitando vaciamientos cervicales negativos y por tanto acortando los actos quirúrgicos, disminuyendo la morbilidad sobre los pacientes y optimizando el uso del recurso quirúrgico en nuestros hospitales.

Referencias

- López-Abente G, Pollán M, Ruiz M, Jiménez M, Vázquez F. La mortalidad por cáncer en España 1952-1986. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 1992. Centro Nacional de Epidemiología, 1992.
- Mick R, Vokes EE, Weichselbaum RR, Panje WR. Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;105:62-73.12.
- Boffetta P, Merletti F, Magnani C, Terracini B. A population-based study of prognostic factors in oral and oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:369-373.
- Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, Van Der Waal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994;73:187-90.
- Schuller DE, McGuirt WF, McCabe BF, Young D. The prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes. *Laryngoscope* 1980;90:557-570.
- Faye-Lund H. Survival of patients with advanced head and neck cancer. Are we treating too many patients? *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995;115:2552-2554.
- Hall SF, Groome PA, Dixon PF. Does N stage predict survival? *J Otolaryngol* 1996;25:296-9.
- de Stefani A, Magnano M, Bussi M, Cravero L, Lerda W, Usai A, et al. Identification of clinical, biological and prognostic factors in recurring squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1997;17:219-224.
- Wahi PN. Histological typing of oral and oropharyngeal tumors. WHO, Ginebra, 1972.

Tabla 6

Variable	Coef.	E.S.	Coef/E.S.	Odd ratio (exp. coef)	Límite superior	Límite inferior	Valor p
Diámetro	0,9761	0,39 7	2,46	2,65	1,19	5,90	0,006
Glanz	1,072	0,36 9	2,9	2,92	1,39	6,14	0,016
CTE.	-10,19	3,15	-3,23	0,00038	0,66X10 ⁷	0,022	

Bondad del ajuste: Ji cuadrado de Hosmer-Lemeshow: 8,22, 8 gl; $p=0,412$.

10. Glanz H. Carcinoma of the larynx. Growth, p-classification and grading of squamous cell carcinoma of the vocal cords. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 1984;32:1-123.
11. Jakobsson PA, Aenneroth CM, Killander PD, Moberger G, Martenson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1973;12:1-8.
12. Solano J, Esteban F, Delgado M, González M, Zaragoza L. Malignidad histopatológica y pronóstico del cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997;48:375-382.
13. Esteban Ortega F, González Moles MA, Ruiz Avila I. Malignidad histopatológica y pronóstico del carcinoma de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3(3):148-162.
14. Lund C, Sogaard H, Elbrond O, Jorgensen K, Andersen AP. Epidermoid carcinoma of the lip. Histologic grading in teh clinical evaluation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1975a;14:465-474.
15. Lund C, Sogaard H, Elbrond O, Jorgensen K, Andersen AP. Epidermoid carcinoma of the tongue. Histologic grading in the clinical evaluation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1975b; 14: 513-521.
16. Lund C, Sogaard H, Jorgensen K, Hjelm-Larsen M. Epidermoid carcinoma of larynx. Histologic grading in the clinical evaluation (VI). *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1975;15:293-304.
17. Umeda M, Yokoo S, Take Y, Omori A, Nakanishi K, Shimada K. Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. *Head & Neck* 1992;14:263-272.
18. Odell EW, Path MR, Jani P, Sherriff M, Ahluwalia SM, Hibbert J, Levison DA, Path FC, Morgan PR, Path MR. The pronostic value of individual histologic grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. *Cancer* 1994;74:789-794.
19. Yamamoto E, Miyakawa A, Kohama GI. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 1984;6:938-947.