

# Artículo de revisión

## Lesiones precancerosas laríngeas. ¿Qué hay de nuevo?

Marco Einar Mondragón Ángeles

### Resumen

Con el objetivo de prevenir las neoplasias laríngeas es importante identificar los mecanismos que constituyen la base de la degeneración carcinomatosa y descubrir en etapa temprana las formas clínicas precancerosas. Los factores de riesgo son genéticos, ambientales, infecciosos, locales y dietéticos. El diagnóstico se puede realizar con tomografía de coherencia óptica (TCO), que en la actualidad es un método diagnóstico que predice con alta sensibilidad y especificidad las lesiones precancerosas y carcinoma laríngeo *in situ*, aunque tiene escasa capacidad de penetración. Otro método que se está utilizando es la endoscopia autofluorescente, que se ha desarrollado para incrementar la agudeza diagnóstica durante la microlaringoscopía. Sobre el tratamiento, en 2006, Almadori elaboró un estudio piloto en fase II A, basado en su mismo estudio en donde demostró la eficiencia de folatos en pacientes con lesiones precancerosas de laringe, aunque este estudio aún es preliminar; ofrece una puerta de entrada satisfactoria al tratamiento conservador sin los efectos adversos tan graves de los derivados de la vitamina A.

#### Palabras clave:

lesiones laríngeas precancerosas.

### Abstract

In order to prevent laryngeal neoplasms it is important to identify mechanisms constituting the base of carcinomatous degeneration and to discover early the precancerous clinical forms. Risk factors are genetic, environmental, infectious, local and dietetic. Diagnosis may be done with tomography of optic coherence, which nowadays is a diagnostic method that predicts with high sensitivity and specificity the presence of precancerous lesions and laryngeal carcinoma *in situ*; even though it has little capacity of penetration. Another method used currently is the self-fluorescent endoscopy, which has been developed to increase the diagnostic accuracy during microlaryngoscopy. About treatment, in 2006 Almadori developed a pilot study in phase II A, based on his study in which he demonstrated the efficacy of folates in patients with laryngeal precancerous lesions; although this study is preliminary, it gives us a very satisfactory entrance of conservative treatment of these lesions without the adverse effects so severe of vitamin A derivatives.

#### Key words:

laryngeal precancerous lesions.

### Introducción

Las lesiones precancerosas de la laringe son alteraciones morfológicas del epitelio que la recubre con probabilidad de degeneración en carcinoma de la mucosa circundante, y representan una reto importante para la laringología, pues forman parte de una cadena evolutiva, la que finalmente puede evolucionar a un carcinoma invasor. Con el objetivo de prevenir las neoplasias laríngeas es importante identificar

los mecanismos que constituyen la base de la degeneración carcinomatosa y descubrir en etapa temprana las formas clínicas precancerosas.

En 1923, Chevalier Jackson mostró el potencial premaligno de las lesiones queratósicas. Putney y O'Keefe, en 1953, confirmaron la teoría. Las lesiones precancerosas se han clasificado en facultativas y obligadas, según su evolución, y en paquidérmicas rojas y blancas (eritroplasia y leucoplasia). En

**Correspondencia:** Dr. Marco Einar Mondragón Ángeles. Paseo Constituyentes 302-715, colonia El Jacal, 76190, Querétaro, Qro.  
**Recibido:** junio, 2008. **Aceptado:** agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Mondragón AME. Lesiones precancerosas laringeas. ¿Qué hay de nuevo? An Orl Mex 2008;53(4):167-74.

1963, Norris y Pearle propusieron una clasificación clínica: lesión lisa (hiperqueratosis) y con relieve (leucoplasia); y una histológica: hiperqueratosis (sin atipia celular) y leucoplasia (con atipia celular). En 1968, Kleinsasser distinguió dos formas clínicas: las hiperplasias epiteliales circunscritas y las laringitis crónicas hiperplásicas. Además, la queratosis, con o sin atipia celular, constituye el factor más importante para determinar la tendencia a volverse maligna. En 1974, Bocca, desde el punto de vista clínico, distinguió los estados precancerosos en las “hiperplasias epiteliales queratósicas verrucoides” exofíticas y papilares; y en las “hiperplasias epiteliales queratósicas planas”. Según el criterio histológico, distinguió la leucoplasia en tres grados (leve, moderada y grave), que obviamente pueden tener distinta evolución clínica. En esta clasificación el término de “atipia celular” se sustituyó por el concepto de “displasia celular”.<sup>1,2</sup>

Existe una gran variedad de términos clínicos para describir la queratosis de las cuerdas vocales: leucoplasia, hiperqueratosis, paquidermia y lesión epitelial hiperplásica. De los anteriores, el término leucoplasia es el más utilizado aunque no englobe la totalidad de las lesiones precancerosas en la laringe, y es la lesión premaligna laríngea más frecuente.<sup>3</sup>

## Epidemiología

Bouquot y colaboradores realizaron una revisión en la Clínica Mayo con 568 casos de hiperqueratosis en la cabeza y el cuello, con un promedio de seguimiento en cada paciente de 12 años; encontraron que las lesiones laríngeas son las segundas más comunes en esta región después del labio. Según Ferrara, la edad promedio de aparición de la queratosis de las cuerdas vocales es de casi 57 años, con un rango de 34 a 82 años de edad, con una relación hombre:mujer de 7:1.<sup>1</sup>

## Factores de riesgo

**Genéticos:** En la actualidad se acepta que las lesiones precancerosas se originan a partir de una acumulación progresiva de alteraciones genéticas que producen una selección de población de células clonales transformadas. Vogelstein propuso tres hipótesis para la evolución de las lesiones precancerosas y malignas: 1) el cáncer es resultado de la inactivación de los genes supresores tumorales o activación de los protooncogenes, 2) el fenotipo maligno se desencadena por un orden definido de eventos genéticos y 3) el orden de estos eventos puede variar y es, en última instancia, la acumulación de la red de eventos genéticos que determina la expresión fenotípica de malignidad. En 1993, Renan propuso un modelo estadístico, sugiriendo que se necesita la acumulación de seis a diez alteraciones genéticas independientes antes de padecer cáncer en la cabeza y el cuello, por tanto, las lesiones precancerosas se originan con menos de seis alteraciones genéticas. Estos

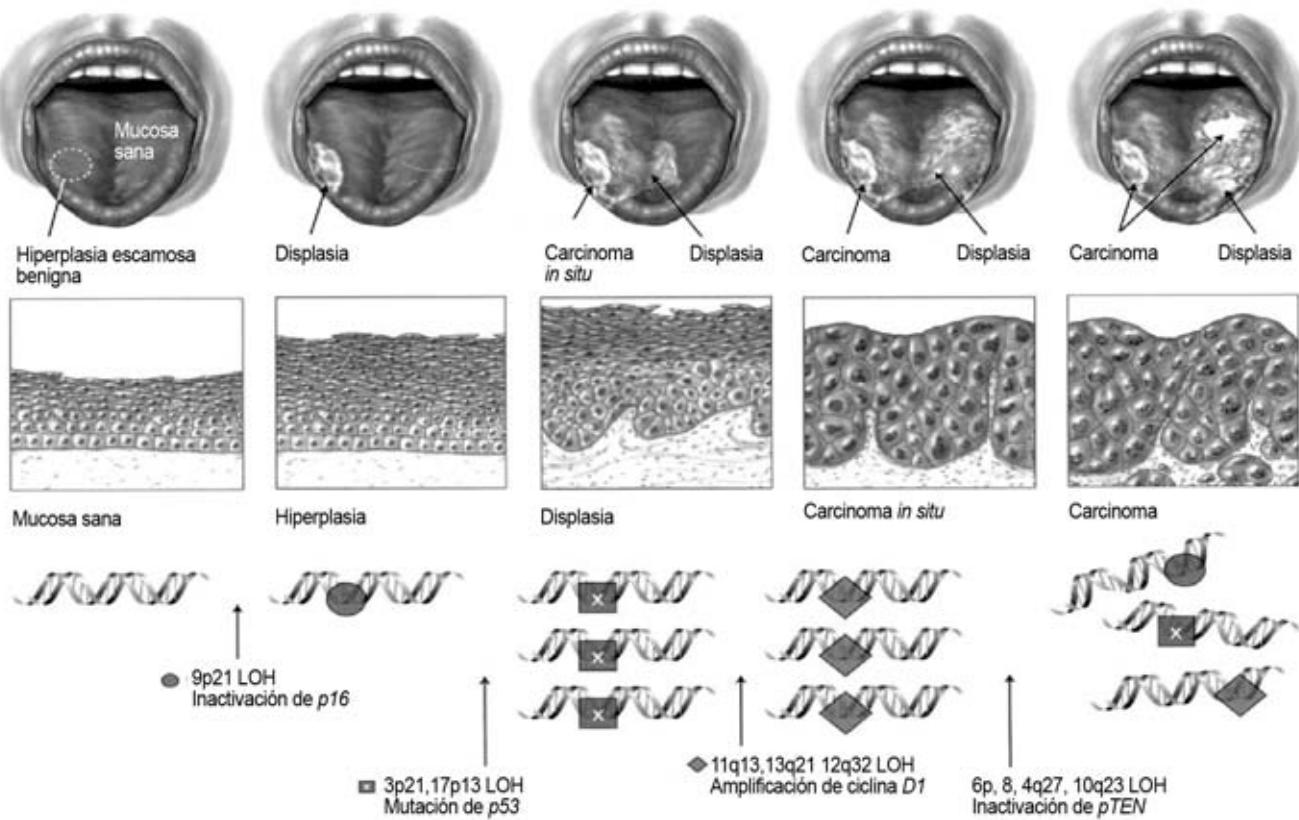
cambios genéticos se manifiestan en un periodo de latencia de varios años, llegando a ser de hasta 25 años para la evolución de la malignidad.

A través del examen de las lesiones premalignas e invasivas, muchas de estas alteraciones genéticas iniciales provienen del cáncer de cabeza y cuello, y se ha creado un modelo de progresión genética para detallar su evolución. Estas alteraciones se correlacionan con el diagnóstico histopatológico de las lesiones de las mucosas precancerosas usadas para crear el modelo de progresión. Debido a que estos trastornos moleculares nacen aún sobre mucosa hiperplásica benigna, ofrecen la capacidad de detectar y caracterizar la posibilidad de malignidad antes que ocurra.

Las alteraciones moleculares que originan lesiones precancerosas pueden ser causadas por grandes traslocaciones, delecciones y amplificaciones cromosómicas, como las encontradas en leucemias o linfomas. Diversos estudios en lesiones premalignas laríngeas han demostrado aneuploidía. Se han encontrado delecciones cromosómicas en 3p, 5q, 8p, 9p, 18q y 21q, y áreas de pérdidas cromosómicas en 3q, 5p, 7p, 8q y 11q. La pérdida genética más frecuente ocurre en el cromosoma 9p21, y otros sitios importantes son el cromosoma 17p13, p16, el gen supresor tumoral p53 y la amplificación del protooncogen 11q13, todos estos relacionados con la generación de lesiones precancerosas e invasivas.

Además de las alteraciones cromosómicas descritas, también se ha observado la sobreexpresión proteínica y de ARN. Tal es el caso del exceso en la producción del factor de crecimiento epidérmico (FCE), a través de la vía de tirosina cinasa, que se sabe favorece la división, migración, adhesión, diferenciación y apoptosis celular. Se ha encontrado también en 100% de las lesiones precancerosas y malignas de la laringe la sobreexpresión de la proteína eIF4c.

**Modelo de progresión genética:** las zonas de ganancia o pérdida de alelos tiene importancia en la creación de un modelo de progresión en el que participan los genes supresores tumorales como el p53 y los protooncogenes. Esta progresión histológica de hiperplasia, displasia (leve, moderada y grave), carcinoma *in situ* y carcinoma invasor proveen una estructura en la que el marco de las alteraciones genéticas ocurren. Los cambios genéticos clonales suceden aún en las lesiones tempranas. El 30% de las lesiones hiperplásicas sufren pérdidas en el cromosoma 9p21 o 3p, indicando que estas alteraciones genéticas son las primeras en ocurrir en la progresión al cáncer. La pérdida de los cromosomas 9p21 y 3p14 en pacientes con lesiones premalignas son prueba de mal pronóstico para la aparición temprana de una lesión maligna invasora. El modelo de progresión genética se muestra en la figura 1.



**Figura 1.** Modelo de progresión genética.

**Ambientales:** las lesiones precancerosas laríngeas se encuentran asociadas con la exposición ambiental a toxinas, tal es el caso del tabaco y el alcohol. Se ha demostrado que la exposición a estas dos toxinas en conjunto incrementa el riesgo de cáncer laríngeo y favorece los cambios genéticos y moleculares que desencadenan las lesiones laríngeas al dañar el ADN. Por tanto, la exposición intensa a carcinógenos y la función disminuida de los mecanismos de detoxificación contribuyen a las alteraciones moleculares vistas en el cáncer y lesiones precancerosas de la laringe.

Se ha demostrado que el humo del tabaco contiene cerca de 55 componentes mutágenos, incluyendo los radicales aromáticos heterocíclicos y epóxidos. Una de las familias importantes encargadas de la detoxificación y procesamiento de estos químicos dañinos es la Glutatión-S-Transferasa (GST). En los pacientes con lesiones precancerosas y malignas de laringe se han encontrado polimorfismos y, por tanto, alteraciones en la función de este sistema enzimático. Las variaciones en otras enzimas detoxificantes como la UDP-glucuroniltransferasa, también se han implicado en aumento en el riesgo de cáncer en la cabeza y el cuello. En un estudio de casos y controles se observó una razón de momios de

3.7 para la evolución de cáncer laríngeo en pacientes con deficiencia de esta última enzima.

**Infecciosos:** otro factor de riesgo importante de padecer lesiones precancerosas es el virus del papiloma humano (VPH), en especial 6, 11, 16 y 18 tratándose de la laringe. Las proteínas E6 y E7 de este virus producen una degradación del gen supresor tumoral p53.

**Locales:** reflujo gastroesofágico y laringofaríngeo. En la actualidad, el reflujo gastroesofágico se ha relacionado de manera importante con el cáncer laríngeo y las lesiones precancerosas, en un estudio de Vaezi y colaboradores demostraron que esta enfermedad incrementa, hasta dos veces, el riesgo de padecer cáncer laríngeo. Un último factor también relacionado con la aparición de queratosis laríngea es el abuso de la voz.

**Dietéticos:** un estudio reciente realizado por Almadori y colaboradores en Italia, demostró que existe una deficiencia de folatos estadística significativa en pacientes con cáncer de laringe y lesiones premalignas de la misma, así como un incremento en las concentraciones de homocisteína, después de haber medido las cifras de estos elementos en 144 pacientes con cáncer de cabeza y cuello y 40 con leucoplaquia. Tam-

bien se valoraron las concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub> séricas, sin haber diferencias con el grupo control.<sup>4-6</sup>

## Diagnóstico

Cuando el otorrinolaringólogo identifica una lesión queratósica en la cuerda vocal confronta varios dilemas: ¿La lesión es maligna?, ¿se debe tomar una biopsia de la lesión o sólo mantenerse en vigilancia? Si se toma biopsia, ¿debe ser una biopsia excisional o incisional?, si el patólogo informa un problema benigno ¿cómo se debe tratar al paciente? ¿Existe alguna opción médica que reduzca el riesgo de recurrencia? Además de esta confusión, se agrega la tendencia de este tipo de lesiones a remitir parcial o completamente, estabilizarse o bien malignizar. Más aún, las leucoplaquias se asocian a otro tipo de lesiones laríngeas como pólipos, nódulos, quistes, papilomas y granulomas.

Siempre es necesario realizar una adecuada historia clínica, preguntando los antecedentes minuciosamente, y después la exploración física otorrinolaringológica.

En 1962, Kleinsasser introdujo la microlaringoscopia, y es el patrón de referencia para el diagnóstico, biopsia y tratamiento de las lesiones precancerosas laríngeas. En la actualidad la endoscopia laríngea y la videoestroboscopia son muy útiles para el diagnóstico temprano de estas lesiones, aunque según Zeitels y Casiano, el último estudio no determina de manera adecuada la profundidad de la lesión o el cáncer, por lo que lo consideran como no indispensable para el diagnóstico de esta enfermedad.<sup>3</sup> A pesar de lo anterior, existen estudios que demuestran lo contrario, como lo es el caso del realizado por Gamboa y colaboradores en el 2006. Las alteraciones de las propiedades visco-elásticas del epitelio laríngeo dificultan la propagación de la onda glótica al fonar. La utilización del estroboscopio permite valorar las alteraciones de vibración relacionadas a estas lesiones e identificar las zonas epiteliales con mayor fijación al plano subyacente. El estudio estroboscópico puede servir para distinguir las lesiones superficiales (afectan solo el epitelio) de las que infiltran el plano subyacente y, por último, valorar el grado de infiltración. Gamboa y colaboradores realizaron un estudio con 25 pacientes, a los que se les practicó estroboscopia laríngea para evaluar las queratoses vocales y se tomó una biopsia para la valoración anatomo-patológica definitiva, los resultados fueron que la probabilidad de un diagnóstico anatomo-patológico más grave es significativamente mayor cuando en la exploración estroboscópica hay ausencia de onda mucosa. Para facilitar la exploración, los hallazgos estroboscópicos se clasifican en tres categorías:

- Onda mucosa ausente. Cuando no se aprecia ningún desplazamiento del epitelio lesionado sobre el plano subyacente.

- Onda mucosa limitada. Cuando se desplaza con suficiente amplitud o no lo hace en forma ondulante sino en bloque.
- Onda mucosa existente. Cuando el epitelio lesionado vibra con normalidad o de modo similar al sano.

Se encontraron en 15 casos con ausencia de onda fonatoria, de los cuales dos tuvieron displasia grave y siete carcinoma epidermoide (60%). Por tanto, la posibilidad de hallar displasia grave o carcinoma, cuando no existe onda mucosa en la exploración estroboscópica, es claramente mayor que la posibilidad de encontrar lesiones sin atipia. Por eso es necesario que a los pacientes con laringitis crónica con ausencia de onda mucosa en la exploración estroboscópica se les realice LD y toma de biopsia de modo preferente. Y cuando se encuentra un epitelio que vibra, la probabilidad de encontrar carcinoma epidermoide es baja, pero existe, alcanzando una probabilidad hasta de 20%. La exploración estroboscópica previa aporta información respecto a la localización y características de la lesión, facilitando la valoración de posibles laceraciones asociadas, y permite apreciar el comportamiento fonatorio de la laringe, posibles defectos de cierre y dificultades en la vibración; además que también ayuda a hacer biopsia en las zonas más sospechosas de malignidad, procurando que la cicatriz de la biopsia interfiera lo menos posible con las propiedades biomecánicas de las cuerdas vocales.<sup>12</sup>

En la actualidad se han desarrollado otros métodos diagnósticos que predicen con alta sensibilidad y especificidad las lesiones precancerosas y carcinoma laríngeo *in situ*, tal es el caso de la tomografía de coherencia óptica (TCO), que es un método diagnóstico de imagen emergente que utiliza fotones avanzados para producir imágenes de alta resolución en tejidos vivos. Trabaja de manera análoga al ultrasonido pero se basa en la luz, más que en el sonido para discernir diferencias intrínsecas en la estructura tisular y utiliza la coherencia en lugar de medidas de tiempo de vuelo para localizar el origen de la señal óptica reflejada. Sin embargo, debido a que la mayor parte de los tejidos son turbios, la TCO tiene una escasa capacidad de penetración (2-3 mm). Las aplicaciones clínicas han generado un gran interés en la evaluación diagnóstica de estructuras donde la información microestructural del tejido es de gran importancia. La principal utilidad clínica de este medio diagnóstico es en la retina. La biopsia de las cuerdas vocales causa gran morbilidad. La calidad de la voz cambia drástica y permanentemente después de una intervención quirúrgica en las mismas, sin importar si la enfermedad es benigna o maligna. En la actualidad, no existe ninguna tecnología de imagen capaz de mantener una adecuada vigilancia de la progresión de la enfermedad, así como una guía para la toma

de biopsia. La TCO fue utilizada por primera vez en 1997 en las cuerdas vocales, demostrando su capacidad para valorar la microestructura del epitelio cordal, pudiendo identificar la capa epitelial, membrana basal y su lámina propia de manera clara; así es posible diagnosticar de manera adecuada alteraciones en la capa epitelial, como la hiperqueratosis que se caracteriza por un engrosamiento hasta de 300 µm de la misma, siendo el grosor normal de 125 µm, además de carcinoma microinvasor en el que la membrana basal se encuentra ausente. Este método diagnóstico aún se encuentra en estudio y pendiente su desarrollo para poderlo utilizar de manera ambulatoria o durante el procedimiento quirúrgico, sin embargo, es un método prometedor para el control y diagnóstico temprano de lesiones precancerosas.<sup>7</sup>

Otro método que se está utilizando para las lesiones laringeas precancerosas es la endoscopia autofluorescente, que se ha desarrollado para elevar la agudeza diagnóstica durante la microlaringoscopia. La fluorescencia es inducida por una luz azul de onda corta de espectro visible. Algunas moléculas son capaces de transformar la energía fotónica, que es emitida como luz de onda larga. Cada molécula tiene un espectro de fluorescencia característico dependiendo de la luz que provoque su excitación. Las moléculas fluorescentes se llaman fluoróforos. Se han identificado muchos fluoróforos endógenos en el cuerpo humano, como las porfirinas, las fibras elásticas y de colágeno, NADH y flavina. El estudio consiste en aplicar una luz fluorescente con un rango de longitud de onda de 375 a 440 nm a las cuerdas vocales a través de un sistema de luz D-AF, esto ocasionará una excitación de los fluoróforos de las cuerdas vocales (fibras de colágeno) reflejando una tonalidad verde fluorescente en el tejido normal con longitud de onda de 400 a 800 nm en tejido con lesiones precancerosas o cáncer, la luz reflejada de las cuerdas vocales es roja o violeta, esto permite pronosticar una lesión maligna y así poder tomar una biopsia con los límites adecuados en la misma. Este método tiene una sensibilidad de 97.5% y especificidad de 83.8% en la detección de lesiones laringeas precancerosas y cancerosas. La evaluación clínica mencionada, no sustituye al diagnóstico histopatológico, ya que éste es indispensable para determinar el tratamiento de la lesión laringea.<sup>8</sup>

También es importante mencionar que los marcadores inmunohistoquímicos aunque no tienen un papel claro en el diagnóstico, sí en el pronóstico; por lo tanto, la existencia de alguno de los siguientes: proteína nuclear Ki-67, densidad de células de Langerhans, antígeno de proliferación nuclear celular (APNC), gen supresor tumoral p53 y glucoproteína tumoral CD44 son factor de mal pronóstico para el padecimiento de malignidad a partir de una lesión precancerosa.<sup>3</sup>

## Clasificación

Basado en el método diagnóstico expuesto, Friedmann propuso una clasificación tomando como base las lesiones precancerosas del cuello del útero.

La clasificación clínica distingue:

- queratosis plana
- queratosis en relieve
- eritroqueratosis

La clasificación histológica de Friedmann modificada por Kenneth en 2004, comprende:

1. Hiperplasia escamosa: engrosamiento del epitelio escamoso de recubrimiento sin atipias citológicas ni arquitectónicas.
2. Queratosis: (hiperqueratosis o paraqueratosis) engrosamiento del epitelio escamoso de recubrimiento con queratinización superficial sin alteraciones citológicas ni arquitectónicas.
3. Hiperplasia pseudoepiteliomatosa: áreas alternadas de engrosamiento del epitelio de recubrimiento y áreas con lesiones de infecciones fúngicas profundas o micosis, sin atipias citológicas ni arquitectónicas.
4. Coilocitosis: degeneración vacuolar del epitelio de recubrimiento asociada a una infección por VPH.
5. Displasia: engrosamiento del epitelio de recubrimiento con distintos grados de atipias citológicas y arquitectónicas, y capacidad de evolucionar para convertirse en lesiones invasoras.
  - a. Neoplasia intraepitelial laringea 1 (NIL 1) = displasia leve.
  - b. NIL 2 = displasia moderada.
  - c. NIL 3 = displasia grave o carcinoma *in situ*.

NIL 1 = Existencia de atipias citológicas y arquitectónicas en el tercio basal del epitelio de recubrimiento, con potencial de malignización de 2 a 12%.

NIL 2 = Atipias citológicas y arquitectónicas que se extienden a los dos tercios del epitelio de recubrimiento con potencial de malignización de 9 hasta 33%.

NIL 3 = Atipias citológicas y arquitectónicas en la totalidad del epitelio, sin exceder la capa basal.<sup>1</sup>

## Tratamiento

### Médico

El tratamiento inicial del paciente con una lesión precancerosa de la cuerda vocal debe comenzar por determinar si es una lesión de bajo o alto riesgo, basados en la historia clínica y el examen físico. El tabaco, abuso del consumo de etanol, factores de riesgo ocupacionales, dieta y deficiencia vitamínica; exposición a radiación, exposición viral (VPH) y

reflujo gastroesofágico y laringofaríngeo se han relacionado desde el punto de vistas epidemiológico con carcinogénesis laríngea. Por tanto, el paciente necesita de una orientación apropiada a cerca de estos factores de riesgo como parte del plan de tratamiento.

El ensayo de un mes con medidas conservadoras es razonable si los síntomas laríngeos no se agravan, no hay aumento de tamaño de la lesión ni síntomas clínicos que sugieran carcinoma invasor. Las medidas conservadoras incluyen instruir al paciente en mantener una hidratación adecuada, reducir la ingestión de deshidratantes, como la cafeína o el alcohol, y eliminar el abuso de la voz. Se debe advertir con frecuencia al paciente que debe dejar de fumar, así como buscar algún tratamiento para dejar de tomar alcohol. Otros factores como el reflujo laringofaríngeo se debe tratar en esta etapa, y se recomienda instituir un tratamiento quimiopreventivo en caso de que sea factible. Después de haber realizado las medidas conservadoras durante este tiempo, si la lesión aumenta su tamaño o si los síntomas se agudizan, se recomienda tomar una biopsia de la lesión.

**Quimioprevención:** Es la administración de agentes para bloquear o invertir la carcinogénesis. Es una estrategia novedosa para reducir la incidencia y mortalidad producida por los cánceres de las vías aerodigestivas superiores, padecimientos cuyos descensos en términos de frecuencia han sido sólo marginales durante las dos últimas décadas, a pesar de los avances logrados en los tratamientos de modalidades múltiples. El desarrollo de ensayos de quimioprevención en el aparato aerodigestivo superior se ha basado en los conceptos de carcinogénesis de campo y multifásica, que describen la acumulación de los acontecimientos que llevan a la aparición de clones malignos en un campo difusamente afectado por la exposición crónica a carcinógenos. En los últimos diez años se han completado una serie de ensayos clínicos de quimioprevención en el aparato aerodigestivo superior, que han dado lugar a varios hallazgos importantes. Los estudios de leucoplasia bucal (que incluían cuadros histológicos desde la hiperplasia e hiperqueratosis en grados variables de displasia) han demostrado que el tratamiento con ácido 13-cis-retinoico como agente único era ineficaz para invertir las lesiones premalignas avanzadas (displasia moderada a grave), por lo que se desarrolló un estudio en el Hospital MD Anderson de la Universidad de Texas en Houston, en donde se reunieron 23 pacientes con displasias laríngeas a quienes se les asignó un tratamiento de ácido 13-cis-retinoico a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> sc al día, 1,200 UI diarias de alfa-tocoferol e interferón alfa subcutáneo 3 megaunidades 2 veces por semana. La desventaja del uso de la vitamina A y sus derivados es su potencial producción de efectos adversos, entre los más comunes están: alteraciones hematológicas, dermatológicas, queilitis, conjun-

tivitis, hipertrigliceridemia; artralgias, mialgias, pérdida de peso, trastornos neurosensoriales; alopecia, fiebre, náusea, vómito, diarrea; mucositis, alteraciones hepáticas, anorexia, escalofríos, mareos, hiperglucemias; diaforesis, disuria, visión borrosa, hipotensión; disfunción sexual, prurito, tos, epistaxis e isomnio, además de la recurrencia después de haber suspendido la terapia con este medicamento.

Con el tratamiento instituido durante seis meses, con un adecuado control del funcionamiento renal, hepático y hematológico se obtuvo respuesta completa en 47% de los casos, respuesta parcial en 16%, enfermedad estabilizada en 26% de los casos y progreso de la enfermedad en 11% con un porcentaje de respuesta total de 63%. Al año de tratamiento, la respuesta completa incrementó a 50%. En general, los resultados de este estudio sugieren que un régimen de asociación entre derivados de la vitamina A con interferón alfa muestra una notable actividad en la reducción de la displasia laríngea. La causa de esta respuesta aún no está esclarecida.<sup>9</sup>

En 2006, Almadori desarrolló un estudio piloto en fase IIA, basado en su mismo estudio en donde demostró la deficiencia de folatos en pacientes con lesiones precancerosas de laringe, y administró a 34 pacientes durante seis meses, 5 mg de ácido fólico cada 8 horas, apreciando una respuesta completa en 28% de los casos, una respuesta parcial en 44% y ausencia de respuesta en el 28% restante de los pacientes, con una respuesta en general de 72% de los casos; aunque este estudio aún es preliminar, ofrece una puerta de entrada al tratamiento conservador de estas lesiones muy satisfactoria y que no produce los mismos efectos adversos tan graves como los de los derivados de la vitamina A.<sup>10</sup>

La radioterapia no ha mostrado ser preventiva en la progresión de las lesiones displásicas; por el contrario, precipita la degeneración maligna. Por lo tanto, la radioterapia debe ser reservada para el carcinoma *in situ* o el carcinoma invasor.<sup>3</sup>

### Quirúrgico

Las técnicas quirúrgicas que pueden emplearse en las lesiones precancerosas y cancerosas iniciales son: biopsia exérésis (debe ser excisional debido a la multicentricidad del cáncer laríngeo), decorticación, cordectomía por microlaringoscopia (mediante método tradicional o láser CO<sub>2</sub>) y cordectomía por laringofisura.

Con el objetivo de armonizar las técnicas quirúrgicas, la Sociedad Europea de Laringología ha propuesto ocho tipos de cordectomía, que se pueden realizar por encoscopia o con técnica microquirúrgica con láser CO<sub>2</sub>, según las características de la lesión:

**Tipo I:** cordectomía subepitelial (decorticación o *stripping*).

**Tipo II:** cordectomía subligamentosa.

**Tipo III:** cordectomía trasmuscular.

**Tipo IV:** cordectomía total.

**Tipo V:** cordectomía total alargada.

A: con extensión a la cuerda vocal contralateral y a la comisura anterior.

B: con extensión al aritenoides.

C: con extensión a la subglotis.

D: con extensión al ventrículo laríngeo de Morgagni.

El tratamiento de elección para la queratosis no displásica (QND) y NIL I es la decorticación, la cordectomía tipo II se utilizó para las eritroqueratosis, así como para las NIL 2; y para las NIL 3 y el carcinoma microinvasor, se realiza la cordectomía tipo III. En un carcinoma microinvasor se precisa la eliminación del ligamento vocal y parte del músculo debido a la estrecha relación entre éste y el tejido conjuntivo interfascicular del músculo. La cordectomía tipo III también se aconseja si el paciente ha sido sometido, para diagnóstico, a una cordectomía tipo I, ya que el resultado de la cicatrización no permite localizar con facilidad el plano de disección.

Se debe recordar que para la elección del tipo de cordectomía adecuada es necesario un diagnóstico correcto preoperatorio e intraoperatorio, es decir: videolaringoestroboscopia preoperatoria y microlaringoscopia intraoperatoria, tinción con azul de toluidina, infusión en el espacio de Reinke de solución fisiológica y epinefrina. Los resultados oncológicos con estas técnicas quirúrgicas contra las lesiones precancerosas y los tumores Tis y T1, han aportado porcentajes de supervivencia libre de enfermedad de entre 86 y 91% en los controles hasta de cinco años. No cabe duda de que la conservación prácticamente absoluta del músculo vocal representa la diferencia en la reducción de las disfonías posoperatorias.<sup>11</sup>

La cordectomía tipo IV realizada por microlaringoscopia con o sin láser, o por laringofisura, debe reservarse, según algunos autores, a los carcinomas invasores con cuerda móvil (T1). La eliminación de toda la cuerda vocal se extiende de la apófisis vocal del aritenoide a la comisura anterior y verticalmente desde el ángulo del ventrículo hasta 1 cm por debajo del borde libre de la cuerda. La exéresis debe comprender el pericordrio tiroideo correspondiente.

El tratamiento quirúrgico ofrece diversas ventajas: la exéresis específica que puede repetirse más adelante, facilita la evaluación histológica de todos los tejidos extraídos y no provoca alteraciones en los tejidos afectados por la lesión ni en los circundantes; a diferencia, por ejemplo, de la radioterapia.<sup>1</sup>

La elección del láser CO<sub>2</sub> para el tratamiento de estas lesiones va a depender de los siguientes factores según Remijn:<sup>12</sup>

- Extensión superficial de la lesión en la cuerda vocal, mientras menos extensa sea, es más favorable el uso del láser.

- Profundidad, mientras menor profundidad tenga la lesión, es más favorable el uso del láser.

- Adecuada visibilidad de toda la lesión (la comisura anterior es un factor limitante más no una contraindicación).

- Experiencia del cirujano.

En 2006, Ferrara realiza un estudio con cordectomía tipo I a 180 pacientes con queratosis de cuerdas vocales, y obtuvo los siguientes resultados:

- En el caso de las queratosis planas (49 pacientes, 27.3%) se encontró el siguiente resultado histológico:

- NIL 1 – 36.7%

- NIL 2 – 20.4%

- NIL 3 – 30.6%

- Carcinoma microinvasor – 12.2%

- En el caso de las queratosis en relieve (50 pacientes, 27.7%) se encontró el siguiente resultado histológico:

- NIL 1 – 12%

- NIL 2 – 24%

- NIL 3 – 32%

- Carcinoma microinvasor – 32%

La malignidad de la queratosis en relieve alcanzó hasta 64% de los casos.

- En el caso de las eritroqueratosis (81 pacientes, 45%) se encontró el siguiente resultado histológico:

- NIL 1 – 3.7%

- NIL 2 – 16%

- NIL 3 – 33.3%

- Carcinoma microinvasor – 47%

En todos los pacientes con NIL 1 o QND la curación se obtuvo en 66.7% tan solo con la cordectomía tipo I, con un porcentaje de recidiva de 33.3%, la cual se trató con una nueva decorticación.

En los pacientes con NIL 2 después de la decorticación, se observó recidiva en 48.6% de los casos, y 25% padeció carcinoma. En los primeros se practicó cordectomía tipo IV, mientras que en los pacientes con evolución carcinomatosa se trajeron con laringectomía parcial.

Los pacientes con NIL 3 fueron sometidos, tras la decorticación, a una laringofisura para una cordectomía tipo IV con un porcentaje de recidiva de 5.5% a cinco años. Solo 10% de los casos se trató con láser.

Ferrara concluye que los pacientes con diagnóstico inicial de NIL 2 se deben tratar de manera más agresiva de forma inicial debido al alto porcentaje de recidiva y malignidad.<sup>1,2</sup>

## Referencias

1. Ferrara S. Tratamiento de las lesiones precancerosas de las cuerdas vocales. *ORL-DIPS* 2006;33(1):6-11.
2. Henríquez M, Altuna X, Estéfano J, Vaquero M y col. Tratamiento con láser CO<sub>2</sub> de las lesiones glóticas leucoplásicas premalignas. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003;54:625-32.
3. Zeitels S, Casiano R, Gardner G, Hogikyan N, et al. Management of common voice problems: Committee report. *Otol Head Neck Surg* 2002;126(4):333-48.
4. Almadori G. Serum levels of folato, homocysteine, and vitamin B12 in head and neck squamous cell carcinoma and in laryngeal leukoplakia. *Cancer* 2005;103(2):284-92.
5. Vaezi M, Qadeer M, López R, Colabianchi N. Laryngeal cancer and gastroesophageal reflux disease: a case control study. *Am J Med* 2006;119:768-76.
6. Patrike KH, Califano JA. Biología molecular del cancer de laringe. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:953-972.
7. Wong B, Jackson R, Guo S, Riddgway J, et al. In vivo optical coherence tomography of the human larynx: Normative and benign pathology in 82 patients. *Laryngoscope* 2005;115:1904-11.
8. Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, Arens C. Autofluorescence endscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursors lesions. *Laryngoscope* 2002;112:488-93.
9. Issing W, Struck R, Naumann A. Positive impact of retinyl palmitate in leukoplakia of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254:105-9.
10. Almadori G. Pilot phase IIA study for evaluation of the efficacy of folic acid in the treatment of laryngeal leukoplakia. *Cancer* 2006;107(2):328-36.
11. Gamboa J, Echeverría L, Cobeta I. Valoración estroboscópica de laringitis crónicas. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:266-9.
12. Remijn E, Marres A, Den Hoogen V. Endoscopic laser treatment in pre-malignant and malignant vocal fold epithelial lesions. *J Laryngol Otol* 2002;116:1019-24.