

Funcionalidad laríngea como predictora de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de laringe*

José Francisco Gallegos,** Armando Fuentes, César Arroyo, Gabriel Minauro, Martín Hernández y Héctor Arias

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 3 de junio de 2010

Aceptado: 8 de junio de 2010

RESUMEN

Antecedentes: Aunque la posibilidad de metástasis ganglionares en pacientes con carcinoma laríngeo depende del sitio de origen del tumor, otros factores pueden estar asociados. El objetivo del presente es conocerlos.

Métodos: Análisis retrospectivo de una serie de pacientes con carcinoma epidermoide laríngeo. Variables analizadas: T, localización tumoral y movilización aritenoides, correlacionadas con estado histopatológico ganglionar. Valor estadístico medido con χ^2 .

Resultados: 91 pacientes, 82 hombres y nueve mujeres, con media de edad de 66 años; el sitio más afectado fue el gloto-subglótico (38) seguido del glótico (22); 46 % fue T3 y 25 %, T4. En 81 % el cuello fue N0 y en 19 %, N+. En 76 (83 %) hubo fijación aritenoides. Los factores asociados con metástasis ganglionares fueron infiltración gloto-supraglótica (65 %) y fijación aritenoides (17 % versus 0, $p = 0.048$). Ningún paciente con movilidad aritenoides tuvo metástasis ganglionares cervicales; 14 % tuvo infiltración tiroidea. El factor de riesgo más importante fue la extensión subglótica (17 %, $p = 0.5$).

Conclusiones: La fijación aritenoides es un factor asociado con metástasis ganglionares cervicales en carcinoma epidermoide laríngeo. La localización tumoral subglótica constituye un factor de riesgo para infiltración de la glándula tiroidea.

Palabras clave:

Cáncer de laringe, metástasis ganglionares, disección de cuello

SUMMARY

Introduction: Although the possibility of developing cervical node metastases (CNM) in patients with squamous cell carcinoma of the larynx (SCCL) depends on the site of tumor origin, other factors may be associated, even in glottic tumors. The objective of this study was to determine factors associated with CNM.

Methods: We carried out a retrospective analysis of a series of patients with SCCL. We analyzed the following variables: T-staging, tumor site, and arytenoid-mobility/fixation and correlated them with histopathological node status. Statistical significance was assessed using χ^2 tests.

Results: 91 patients were included. 82 were male and 9 female; median age was 66 years. The most frequently affected site was the glottic-subglottic region (38) followed by the glottis (22). The most frequent T stage was T3 (46%) followed by T4 (25%); 81% were N0 and 19% N+. 76 (83%) had arytenoid fixation. Factors associated with CNM included glottic-supraglottic infiltration (65%) and arytenoid fixation (17% vs. 0, $p = 0.048$). None of the patients with arytenoid mobility had CNM. Tumor infiltration to thyroid gland was observed among 14% of patients studied. The most important risk factor was subglottic extension (17%; $p = 0.5$).

Conclusions: Lack of mobility of the arytenoid cartilage is a factor associated with CNM among SCCL patients. A subglottic tumor is a risk factor for thyroid infiltration.

Key words:

Laryngeal cancer, node metastasis, neck dissection

Introducción

La disección radical de cuello es el procedimiento estándar en pacientes con carcinoma epidermoide originado en el área de cabeza y cuello que tienen metástasis ganglionares cervicales palpables en el momento del diag-

nóstico (cN+); en pacientes sin adenopatías palpables (cN0) está indicado el tratamiento electivo del cuello cuando la posibilidad de metástasis ocultas sea igual o mayor a 20 %.^{1,2} En pacientes con cáncer de laringe esto ocurre cuando el tumor está localizado en la región supraglótica, particularmente en la epilaringe;^{3,4} en estos casos no existe

*Presentado en el 7th International Conference in Head & Neck Cancer, American Head and Neck Society. San Francisco, Ca., 2008.

**Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Francisco Gallegos. Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725, México D.F., México. Tel.: (55) 5246 9723. Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx; govame@gmail.com

controversia en efectuar tratamiento electivo del cuello de acuerdo con la variedad inicialmente seleccionada (radioterapia o cirugía).

En pacientes cN0 considerados candidatos a cirugía y con riesgo de metástasis ganglionares ocultas el procedimiento mínimo es la disección lateral de cuello, la cual incluye los niveles ganglionares II a IV.^{1,5}

En pacientes con cáncer laríngeo limitado a la glotis, con fijación cordal y sin ganglios palpables (T3, N0; *American Joint Committee on Cancer, 2002*)⁶ es controvertido aunar la disección electiva-selectiva de cuello a la laringectomía; el tipo de tumor (endofítico o exofítico), la infiltración tumoral ventricular y la extensión masiva al espacio paraglótico deben tomarse en cuenta para determinar si un paciente es candidato o no a linfadenectomía cervical.

La infiltración al espacio paraglótico se puede evaluar topográficamente al demostrarse incremento en el tamaño de este espacio en la tomografía computarizada y clínicamente por la movilidad del cartílago aritenoides durante la fonación.

La invasión masiva del espacio paraglótico implica la infiltración tumoral del músculo tiroaritenoides, lo cual se manifiesta clínicamente con fijación de la articulación cricoaritenoides y la falta de movilidad en el momento de la fonación; el espacio paraglótico, rico en red linfática, facilita la diseminación metastásica ganglionar al cuello lateral, principalmente en los niveles III y IV.^{7,8}

La invasión de este espacio que condicione fijación aritenoides refleja una neoplasia locorregionalmente más avanzada que un T3 que solo muestre fijación cordal pero movilidad aritenoides adecuada y, en consecuencia, tiene mayor posibilidad de metástasis ganglionares.

El objetivo del presente estudio es conocer los factores que se asocian con metástasis ganglionares cervicales en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe.

Material y métodos

Análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de una serie de pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe sometidos a laringectomía total en un periodo de cinco años.

Todos los pacientes fueron evaluados y diagnosticados preoperatoriamente siguiendo el protocolo de evaluación en cáncer laríngeo del *National Comprehensive Cancer Network*⁹ y fueron sometidos a exploración clínica del área de cabeza y cuello, laringoscopia flexible de consultorio, triple endoscopia con biopsia del tumor y tomografía de laringe y cuello; fueron estadificados de acuerdo con el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer, 2002*.⁶

Las variables analizadas fueron T, el sitio de origen del tumor y la movilidad o fijación a la fonación del aritenoides ipsilateral al tumor, evaluadas con fibra óptica antes del procedimiento quirúrgico; estas variables se compararon con el estado histopatológico de los ganglios obtenidos en la disección de cuello (pN). Se obtuvo el valor estadístico con χ^2 .

Resultados

Se incluyeron 91 pacientes, 82 hombres y nueve mujeres, con media de edad de 66 años, mediana de 68 y rango de edad de 33 a 87 años.

Los sitios de origen del tumor se describen en el cuadro I; el más frecuente fue el glótico con extensión a la subglotis en 38 pacientes, seguido del glótico en 22 pacientes y el supraglótico en 20.

En 42 pacientes (46 %) la clasificación TNM fue T3, en 25 (27.5 %) T4, en 18 (19.8 %) T2 y en seis (6.6 %) el diagnóstico inicial fue T1 y debido a recurrencia tumoral posterior al tratamiento con radioterapia fueron candidatos a laringectomía total de rescate; en ellos, la extensión tumoral de la recurrencia fue mayor a la que tenían en el momento del diagnóstico inicial.

En 74 pacientes (81.3 %) el cuello fue estadificado como cN0 y en 17 (18.7 %) como cN+; entre éstos, 10 N1, cinco N2 y dos N3.

Las metástasis ganglionares en la pieza de disección de cuello se presentaron en 33.8 % y estaban localizadas en el nivel III en 50 %.

En la evaluación endoscópica preoperatoria 76 pacientes (83 %) tuvieron fijación aritenoides a la fonación.

Las variables asociadas con metástasis ganglionares fueron la localización tumoral gloto-supraglótica (65 %) y la fijación aritenoides (17 % *versus* 0), con $p = 0.048$; ningún paciente con movilidad aritenoides normal tuvo metástasis ganglionares en la pieza de disección de cuello.

Cincuenta y siete pacientes fueron sometidos a tiroidectomía (parcial o total) durante la cirugía; ocho (14 %) tuvieron infiltración de la glándula tiroides y metástasis ganglionares en el nivel VI; en todos existía extensión tumoral a la subglotis ($p = 0.05$).

Discusión

El factor pronóstico más importante en el cáncer de laringe es el estado histológico ganglionar. En pacientes con metástasis linfáticas cervicales la supervivencia desciende a menos de 50 % a cinco años.¹⁰

La falta de tratamiento y vigilancia del cuello en pacientes con metástasis ocultas incrementa la tasa de recaída regional, provoca que se identifiquen pacientes con metástasis volu-

Cuadro I. Distribución de los tumores por subsitio laríngeo de origen

Sitio del tumor	n	%
Glótico	22	24.2
Supraglótico	20	21.9
Subglótico	4	4.4
Gloto-supraglótico	7	7.7
Gloto-subglótico	38	41.8
Total	91	100.0

minosas (N2 o N3) cuando inicialmente eran cN0, impide la identificación de pacientes con alto riesgo que requieren tratamiento concomitante adyuvante con quimioterapia-radioterapia y disminuye la posibilidad de rescate quirúrgico a menos de 20 %.^{1,2} La mejor forma de estadificar el cuello en pacientes con tumores localizados en sitios anatómicos con alta linfocitosis es la disección ganglionar cervical,¹¹ sin embargo, en pacientes cN0 este procedimiento implica que entre 60 y 80 % no tenga metástasis en la pieza de disección (pN0).⁴

En pacientes cN0 en los que el tumor no tiene evidente infiltración supraglótica ni llega a la región epilaringea (altamente linfocítica), la disección ganglionar es tema de controversia y generalmente se realiza cuando transoperatoriamente se identifican ganglios metastásicos; sin embargo, existen otros factores relacionados con metástasis cervicales que deben ser considerados para efectuar linfadenectomía electiva. En la presente serie encontramos que el factor más importante para predecir metástasis ganglionares cervicales es la movilidad aritenoidea: ningún paciente con funcionalidad aritenoidea normal en la evaluación preoperatoria presentó metástasis en cuello *versus* 17 % ($p = 0.48$) de los que tenían el cartílago aritenoides fijo.

La fijación aritenoidea, independientemente de la extensión tumoral endolaríngea, implica infiltración masiva del espacio paraglótico y, en consecuencia, mayor posibilidad de diseminación linfática: la invasión de este espacio permite que el tumor alcance el área linfocítica supraglótica y no necesariamente esto es evidente en el análisis endoscópico preoperatorio ya que el tumor puede verse limitado a la cuerda vocal o solo haber incipiente infiltración del ventrículo de Morgagni.

El espacio paraglótico es bilateral y se encuentra a los lados del espacio preepiglótico; está limitado por la mucosa cordal, el piso del ventrículo de Morgagni y el pericondrio interno del cartílago tiroideo. Su importancia radica en que en él se encuentra el músculo tiroaritenoideo que tiene su inserción en la fosa oblonga de la superficie anterolateral del cartílago aritenoides, y que junto con el ligamento vestibular que se inserta en la fosa triangular del mismo cartílago, produce la movilidad aritenoidea ipsilateral, lo que facilita la fonación y el cierre del aditus laríngeo en el momento de la deglución; a su vez, este músculo está rodeado por tejido areolar laxo y graso, por lo que es un área de debilidad para la progresión tumoral.

La infiltración tumoral de esta región anatómica se manifiesta inicialmente por fijación cordal y posteriormente por inmovilidad aritenoidea;¹² el espacio paraglótico se extiende hacia arriba a la grasa supraglótica submucosa rica en red linfática y hacia abajo se continúa con el cono elástico en la subglotis^{8,12} (figura 1); el cono elástico a su vez está formado por dos capas de fibras de tejido conectivo que se fijan al anillo cricoideo y a la lámina cricoidea;¹³ esta disposición anatómica explica por qué los tumores cordales no necesariamente se convierten en transglóticos por invasión mucosa endolaríngea; pueden hacerlo submucosamente por el espacio paraglótico siguiendo la disposición anatómica de las fibras del cono elástico.

La extensión tumoral hacia el espacio paraglótico a partir de tumores originados en la glotis puede ser silenciosa y

subclínica; endoscópicamente el tumor puede verse limitado a la región cordal pero infiltrar este espacio en forma submucosa, esto sucede con mayor frecuencia en los fumadores que consumen más de una cajetilla de tabaco al día; las dos únicas formas de evaluar la infiltración tumoral al espacio paraglótico son:

- Con tomografía computarizada o resonancia magnética.
- Clínicamente por medio de la movilidad aritenoidea ipsilateral al tumor; la infiltración del músculo tiroaritenoideo localizado en el espacio paraglótico se aprecia como falta de movilidad del cartílago aritenoides.

La fijación cordal con movilidad aritenoidea ipsilateral normal puede deberse solo al propio peso del tumor en la cuerda vocal y no necesariamente asociarse con infiltración del espacio paraglótico,¹⁴ de tal forma que la estadificación como T3 glótico (fijación cordal) no implica forzosamente mayor frecuencia de metástasis ganglionares en el cuello. Independientemente de que veamos o no un tumor supraglótico en la evaluación endoscópica, es la funcionalidad aritenoidea la que indica una extensión submucosa hacia la región supraglótica y, en consecuencia, mayor posibilidad de enfermedad metastásica ganglionar cervical; en síntesis, en pacientes con cáncer de laringe etapificados como T3 por fijación cordal, debemos diferenciar aquellos en los que la fijación está limitada a la cuerda vocal y los que tienen pérdida de la movilidad aritenoidea. Las tres estructuras anatómicas que controlan la abducción del cartílago aritenoides son el ligamento vocal, el ligamento cricoaritenoideo y el cono elástico,^{15,16} afectados por la infiltración neoplásica en el espacio paraglótico a través del cual el tumor alcanza subsitios con mayor linfocitosis.

Con base en nuestros resultados podemos concluir que en pacientes con cáncer de laringe candidatos a tratamiento

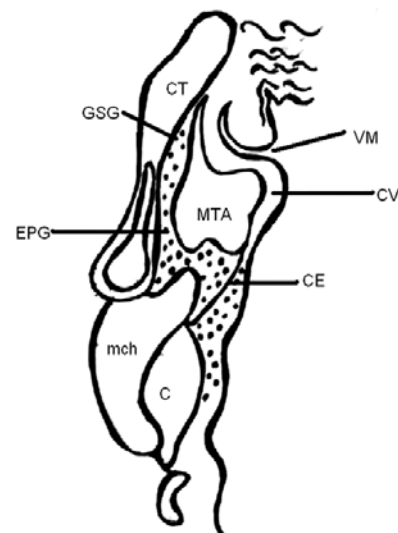


Figura 1. Corte coronal de la laringe.

CT = cartílago tiroideo, EPG = espacio paraglótico, mch = músculo cricohioideo, MTA = músculo tiroaritenoideo, CE = cono elástico, CV = cuerda vocal, VM = ventrículo de Morgagni, GSG = grasa supraglótica, C = cricoides.

quirúrgico inicial se debe efectuar evaluación clínica endoscópica cuidadosa de la movilidad aritenoides, con la finalidad de identificar pacientes candidatos a disección electiva-selectiva de cuello. La fijación del aritenoides implica que el espacio paraglótico ha sido infiltrado y que por esta ruta el tumor puede diseminarse a la supraglótis, lo cual explica la mayor frecuencia de metástasis ganglionares. El tratamiento cervical no es necesario en quienes el tumor está limitado a la cuerda, incluso con fijación de la misma pero con movilidad aritenoides normal.

La inmovilidad aritenoides es un predictor de metástasis ganglionares cervicales, independiente de la movilidad cordal.¹⁷

El reciente advenimiento de la asociación de quimiorradioterapia como terapia estándar^{18,19} en cáncer de laringe localmente avanzado para la conservación orgánica ha hecho reflexionar en cuál es la mejor forma de seleccionar pacientes candidatos a esta terapia, con la finalidad de disminuir la frecuencia de persistencia tumoral o recurrencia temprana, que implica una tasa mayor de complicaciones en la cirugía de rescate. La funcionalidad laríngea y el tipo de respuesta a dos ciclos de CDDP-5FU probablemente sean los dos indicadores más ciertos de respuesta al tratamiento concomitante; por ello hemos iniciado la selección de pacientes candidatos a quimiorradiación con base en estos dos parámetros; probablemente de entrada los pacientes con fijación cordoaritenoides sean candidatos a laringectomía total,²⁰ además de disección ganglionar cervical electiva o terapéutica en lugar de incluirlos en protocolos de conservación orgánica.

Referencias

1. Gallegos-Hernández JF, Martínez-Gómez H, Flores-Díaz R. La disección radical de cuello en el cáncer de vías aero-digestivas superiores (VADS). Indicações, extensión y radicalidad. *Cir Ciruj* 2002;70:369-376.
2. Andersen P, Cambronero F, Shaha AR, Shah JP. The extent of neck disease alter regional failure Turing observation of N0 neck. *Am J Surg* 1996;172:689-691.
3. Lefebvre JL, Buisset E, Coche-Dequeant B, Van JT, Prevost B, Hecquet B, et al. Epilarynx: pharynx or larynx. *Head Neck* 1995;17:377-381.
4. Yüce I, Cađly S, Bayram A, Güney E. Occult metastases from T1-2 supraglottic carcinoma: role of primary tumor localization. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1301-1304.
5. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2008;134:536-538.
6. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual. TNM Staging System for the Larynx. V.2.2008. Sixth edition.* US: AJCC; 2002.
7. Genden EM, Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Fagan JJ, Suárez C. Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2008;30:103-110.
8. Hagikyan ND, Bastian RW. Surgical therapy of glottic and subglottic tumors. En: Tawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD. editores. *Comprehensive management of head and neck tumors.* Philadelphia: Saunders; 1999. pp. 1039-1068.
9. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology. Head and neck cancers. Laryngeal Cancer V.1.2010.*
10. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Sing B, Kraus DH, Boyle J. Predictor of outcome for advanced-stage supraglottic laryngeal cancer. *Head and Neck* 2009;31:1489-1495.
11. Zhang B, Xu ZG, Tang PZ. Elective lateral neck dissection for laryngeal cancer in the clinically negative neck. *J Surg Oncol* 2006;93:464-467.
12. Reidenbach MM. Topographical anatomy and oncologic implications of the anterolateral surface of the arytenoid cartilage. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:140-142.
13. Reidenbach MM. The attachments of the conus elasticus to the laryngeal skeleton; physiologic and clinical implications. *Clin Anat* 1996;9:363-370.
14. Kirchner JA. Two hundred laryngeal cancers; patterns of growth and spread as seen in serial sections. *Laryngoscope* 1977;87:474-482.
15. Wang RC. Three-dimensional analysis of cricoarytenoid joint motion. *Laryngoscope* 1998;108:1-17.
16. Hirano M, Kurita S, Matsuoka H, Tateishi M. Vocal fold fixation in laryngeal carcinomas. *Acta Otolaryngol* 1991;111:449-454.
17. Dagan, Morris CG, Bennett JA, Mancuso AA, Amdur RJ, Hinerman RW et al. Prognostic significance of paraglottic space invasion in T2N0 carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007;30:186-190.
18. Lefebvre JL, Ang KK. Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations. A consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1293-1303.
19. Gallegos HJF. Tratamiento actual del cáncer de laringe. *Acta Med* 2008;6:154-157.
20. Brasnu D, Menard M, Fabre A, Janot F, Laccourreye H. Partial spracricoid laryngectomies: techniques, indications and results. *J Otolaryngol* 1988;17:173-178.