

El efecto de la edad y de otros parámetros clínico-patológicos en el pronóstico del carcinoma escamoso de laringe: utilidad y limitaciones. Informe preliminar

The effect of age and other clinical and pathologic parameters in the prognosis of laryngeal squamous carcinoma: usefulness and limitations. Preliminary report

José Pinto¹, Alfons Nadal², Carme Mallofré², Elías Campo², Jaume Muntané², José Traserra¹, Antonio Cardesa².

RESUMEN

Los efectos de la edad, tamaño tumoral, grado histológico y TNM en el pronóstico de supervivencia y recidiva de los tumores de cabeza y cuello han sido ampliamente estudiados. Con el propósito de clarificar cuándo estos factores pueden ser útiles en el manejo de los carcinomas escamosos de laringe hemos realizado un estudio retrospectivo sobre 96 pacientes. Nuestra investigación muestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia con relación a edad (entre mayores y menores de 62.5 años ($p=0.001$), a T ($p=0.056$), a N ($p=0.014$) y a tipo de cirugía (Laringectomía total o Faringolaringectomía ($p=0.054$)). También, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en recidiva con relación a edad ($p=0.015$), a localización (glotis vs seno piriforme) ($p=0.046$), a N ($p=0.008$) y a tipo de cirugía ($p=0.028$). El análisis no muestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia o recidiva en los factores restantes (sexo, tamaño tumoral, grado histológico y radioterapia adyuvante). Entre los pacientes se establecieron relaciones estadísticamente significativas entre localización y edad ($p=0.015$), localización y tamaño ($p=0.033$), localización y grado histológico ($p=0.001$) y localización y T ($p<0.001$); edad y T ($p=0.007$); grado histológico y N ($p=0.015$); tamaño y N ($p=0.027$) y tamaño y estadio ($p=0.042$). Del análisis anterior se concluye que edad, localización, TNM y técnica quirúrgica utilizada constituyen factores pronósticos importantes en los tumores de laringe.

Palabras Clave: pronóstico, TNM, carcinoma de laringe.

SUMMARY

The effects of age, tumor size, histological degree, and TNM in the prognosis of survival and recurrence of head and neck tumors have been extensively studied. A retrospective study of 96 patients has been carried out in order to clarify in which of the cases these factors can be useful in the management of laryngeal squamous carcinomas. The authors' research shows significant statistical differences in survival with regards to age (between over and under 62.5 years ($p=0.001$), to T ($p=0.056$), to N ($p=0.014$), and to the type of surgery (total Laryngectomy or Pharyngolaryngectomy) ($p=0.054$). Significant statistical differences of recurrence are also shown with regards to age ($p=0.015$), to localization (glottis vs. pyriform sinus) ($p=0.046$), to N ($p=0.008$), and to type of surgery ($p=0.028$). The analysis shows no significant statistical differences in survival or recurrence on the remaining factors (sex, tumor size, histological degree and adjuvant radiotherapy). There is a significant statistical correlation established among patients between localisation and age ($p=0.015$), localization and size ($p=0.033$), localization and histological degree ($p=0.001$), and localization and T ($p<0.001$); age and T ($p=0.007$); histological degree and N ($p=0.015$); size and N ($p=0.027$) and size and stage ($p=0.042$). From the previous analysis it is concluded that age, localisation, TNM, and surgical technique used constitute important prognostic factors in laryngeal tumors.

Key words: prognosis, TNM, laryngeal carcinoma.

1 Departamento Otorrinolaringología Hospital Clínic i Provincial, Escuela de Medicina, Barcelona (España).

2 Departamento de Patología Hospital Clínic i Provincial, Escuela de Medicina, Barcelona (España).

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas escamosos de laringe constituyen una de las neoplasias más frecuentes en el área de los tumores de cabeza y cuello. En España, representan el 5,6% de los tumores malignos¹. Diferentes autores²⁻⁴ han valorado los factores pronósticos clínicos y patológicos implicados en la evolución de este tipo de tumores. La utilidad de estos factores pronósticos tradicionales –edad, grado histológico, tamaño tumoral, clasificación TNM, estadio del tumor– parece ser limitada y frecuentemente presenta proyecciones de mortalidad y recidiva no acordes a la evolución clínica. La influencia de la edad no está claramente establecida, especialmente cuando se trata de relacionarla a la presencia de morbilidad asociada a enfermedad avanzada⁵⁻⁷. Por otra parte, otros estudios sugieren que los factores pronósticos tradicionales están tan relacionados entre sí que resulta difícil considerarlos como factores independientes en el manejo de los pacientes portadores de cáncer de laringe⁸.

Con el fin de evaluar la utilidad de los factores pronósticos clínicos y patológicos en nuestra casuística, se llevó a cabo un estudio retrospectivo en pacientes portadores de un cáncer de laringe o hipofaringe.

MATERIALES Y MÉTODOS

Especímenes Tisulares. Las muestras tisulares de 96 pacientes de carcinomas escamosos primarios de laringe o hipofaringe sometidos a cirugías fueron almacenadas en el Departamento de Patología del Hospital Clínic i Provincial, perteneciente a la Escuela de Medicina de Barcelona. Las muestras fueron fijadas en formaldehído y almacenadas en bloques de parafina. La evaluación histológica fue realizada en placas teñidas con Hematoxilina-eosina.

Pacientes. De cada paciente fue revisada la ficha clínica ORL, el informe histopatológico y la ficha clínica de radioterapia. De ellas se consignaron los siguientes datos: edad, sexo, localización, grado histológico (I a IV de Broder), TNM (siguiendo clasificación TNM-UICC 1989), tamaño del tumor,

sobrevivencia, recidiva y tratamientos realizados (pre-operatorio, técnicas quirúrgicas y tratamiento radioterapia adyuvante). El protocolo de tratamiento considerado en el grupo de pacientes en estudio contempla técnicas quirúrgicas, radioterapia y quimioterapia. Las técnicas quirúrgicas realizadas fueron: laringectomía total de rescate (por recidiva tumoral tras cirugía laringea parcial), laringectomía total y faringolaringectomía total (cuando el tumor se localiza en seno piriforme). En la región cervical se realizaron vaciamentos funcionales en los pacientes de localización supraglótica sin ganglios palpables y vaciamentos radicales unilateral o bilateral cuando existían ganglios palpables en cualquier localización. La radioterapia postoperatoria se aplicó en el tratamiento del tumor primario y/o los ganglios linfáticos positivos regionales; fue indicada en pacientes que habían sufrido una laringectomía total y que tenían ganglios linfáticos positivos, enfermedad extraganglionar, márgenes quirúrgicos positivos o cercanos, enfermedad T4 o extensión subglótica del tumor. La quimioterapia fue realizada en pacientes portadores de cáncer de seno piriforme como terapia neoadyuvante utilizando monoquimioterapia con cisplatino o carboplatino en un régimen de administración de 3 tandas. El seguimiento de los pacientes fue realizado durante 5 años a partir del momento de la resección quirúrgica.

Análisis Estadístico. Se llevó a cabo con la ayuda del software Statistica 5.1 1997 Edition Statsoft®. El test de Chi-square con corrección Yates fue utilizado para comparar proporciones entre dos y múltiples grupos. Los métodos de Kaplan-Meier y el Test de Mantel-Cox fueron empleados para el análisis de supervivencia y recidiva para comparar dos o múltiples muestras, ya que permiten análisis de grupos que incluyen casos que no completan el seguimiento. Los pacientes muertos por una causa no asociada a la neoplasia laríngea fueron considerados como casos censurados en el análisis de supervivencia y recidiva. Se establece un criterio de significación estadística de $p=0,05$.

Para propósitos estadísticos, los pacientes fueron agrupados por edad en mayores (EMA) (>62,5 años) y menores (EME) (<62,5 años), grado

histológico en bajo grado (BG) (Grado I y II) y alto grado (AG) (Grado III y IV), tamaño del tumor en grandes (TG) (>28,5 mm) y pequeños (TP) (<28,5 mm), tumor en inicial (TI) (T1 y T2) y avanzado (TA) (T3 y T4), compromiso cervical en positivo (N+) y negativo (N-), estadio tumor en inicial (EI) (estadios I y II), y avanzado (EA) (estadios III y IV), tratamiento previo en presente (TPP) y ausente (TPA), técnica quirúrgica realizada en grupo sometido a laringectomía total asociada a vaciamiento radical (LTVR) y grupo sometido a faringolaringectomía total asociada a vaciamiento radical (FTVR), y tratamiento radioterapia adyuvante en grupo radioterapia ausente (TRA), grupo radioterapia sobre lecho (TRL) y grupo radioterapia lecho y ganglios (TRLG).

RESULTADOS

Características de pacientes y muestras. Las características de los pacientes en cuanto a edad, sexo, localización, tamaño tumoral, pTNM, grado histológico, supervivencia y recidiva se encuentran en la Tabla 1. Los diferentes tipos de tratamientos efectuados durante la cirugía y la relación con el tratamiento previo y radioterápico adyuvante aparecen en la Tabla 2.

Relación entre parámetros clínico-patológicos. El detalle del análisis de 2 grupos y grupos múltiples se encuentra en la Tabla 3. El grupo de edad menor

(EME) presenta mayor proporción de tumores iniciales (TI) (51,9%) que el grupo edad mayor (EMA) (22,7%), con una significación estadística de $p=0,007$. El grupo de tumores con bajo grado histológico (BG) tiene mayor proporción de tumores iniciales (TI) (87,2%) que el grupo de tumores de alto grado histológico (AG) (62,3%) ($p=0,015$). Los tumores de tamaño pequeño (TP) se corresponden con tumores iniciales (TI) (83,3%) en mayor proporción que los tumores grandes (TG) (60,5%) ($p=0,027$). Además, los TP se corresponden con estadios iniciales (EI) en mayor proporción (37,5%) que los TG (16,3%) ($p=0,042$). El análisis de grupos múltiples evidencia diferencias estadísticamente significativas al comparar localización con edad ($p=0,015$), tamaño tumoral ($p=0,001$), pT (0,03) y status ganglionar ($p<0,001$).

Análisis de supervivencia y recidiva. Los análisis de supervivencia y recidiva para dos grupos y muestras múltiples se recogen en la Tabla 4. El grupo de edad menor (EME) tiene mejor pronóstico en supervivencia que el grupo de edad mayor (EMA) con una significación estadística de $p=0,001$. El grupo con ganglios positivos (N+) tiene peor pronóstico que el grupo ganglios negativos (N-) tanto en supervivencia ($p=0,056$) como en recidiva ($p=0,008$). Los estadios iniciales (EI) presentan mejor pronóstico en supervivencia que los estadios avanzados (EA), con una significación estadística de $p=0,014$. Por último, los pacientes

Tabla 2: Tratamientos realizados pre y postquirúrgicos con relación a técnica quirúrgica

Técnica	Tratamiento Previo					Total	Tratamiento Radioterapia Adyuvante			
	NO	Q+R	QUIR	RAD	QTR		NO	L	L+C	Total
LT	2	0	0	0	0	2	1	0	1	2
LT+VF	0	3	0	0	0	3	2	1	0	3
LT+VR	78	0	4	1	1	84	34	24	26	84
FL+VR	2	0	0	0	5	7	2	1	4	7
Total	82	3	4	1	6	96	39	26	31	96

LT= Laringectomía Total, LT+VF= Laringectomía Total más Vaciamiento Funcional de cuello, LT+VR= Laringectomía Total más Vaciamiento Radical de cuello, FL+VR= Faringolaringectomía Total más Vaciamiento Radical de cuello, Q+R= Laringectomía parcial más Radioterapia, QUIR= Laringectomía parcial, RAD= Radioterapia, QTR= Quimioterapia, L= Radioterapia en lecho quirúrgico, L+C= Radioterapia en lecho y ganglios cervicales.

Tabla 1: Características de pacientes y muestras

Características		Nº Pacientes	
Edad	Promedio de edad al momento de resección/rango	62,5	38-92
	Menores	52	54,2%
	Mayores	44	45,8%
Sexo	Hombres	93	96,9%
	Mujeres	3	3,1 %
Localización	Glotis	35	36,5%
	Seno-Piriforme	12	12,5%
	Subglotis	2	2,1%
	Supraglotis	31	32,3%
	Transglotis	16	16,7%
Tamaño	Promedio de tamaño/rango	28,8 mms	10-75
	Tumores pequeños	46	50,5%
	Tumores grandes	45	49,5%
T patológico (pT)	T1	9	9,4%
	T2	26	27,1%
	T3	37	38,5%
	T4	24	25,0%
N patológico (pN)	N0	71	74,0%
	N1	12	12,5%
	N2	12	12,5%
	N3	1	1,0%
Estadio TNM	I	7	7,3%
	II	19	19,8%
	III	38	39,6%
	IV	32	33,3%
Grado Histológico	I	7	7,6%
	II	32	34,8%
	III	45	48,9%
	IV	8	8,7%
Supervivencia	Vivos	57	59,4%
	Muertos por neoplasia	35	36,5%
	Muertos por otra causa	4	4,1%
Recidiva	Local	32	33,3%
	Regional	21	21,9%
	Metástasis	13	13,5%

del grupo de tratamiento LTVR tienen mejor pronóstico en supervivencia y recidiva que el grupo FTVR, con significado estadístico de $p=0,054$ y $p=0,028$ respectivamente. El análisis de muestras múltiples evidencia diferencias estadísticamente significativas en supervivencia y recidiva para pT (T1-T4), pN (N0-N3) y estadio tumoral (E1-E4). El

estudio del parámetro localización mediante análisis de 2 muestras entre las diferentes localizaciones se muestra en detalle en la Tabla 5, donde destacan las diferencias en recidiva para tumores localizados en seno piriforme con relación a tumores de localización glótica y supraglótica ($p= 0,046$ y $p= 0,017$ respectivamente).

Tabla 3. Análisis de grupos mediante tablas de contingencia

Variables	Valor p					
	Edad	Tamaño	Grado	pT	pN	Estadio
Localización	0.015	0.033	0.001	<0.001	0.26	0.56
Edad		0.58	0.79	0.007	0.16	0.11
Grado Histológico			0.95	0.43	0.015	0.24
Tamaño				0.13	0.027	0.042
pT					0.37	**
pN						**

(**) corresponden a variables dependientes donde no es aplicable el uso de tablas de contingencia.

Tabla 4. Análisis supervivencia y recidiva

Variable	Grupos comparados	Sobrevivencia Valor p	Recidiva Valor p
Análisis comparando 2 muestras			
Edad	EME, EMA	0.001	0.015
Grado Histoiológico	BG,AG	0.36	0.47
Tamaño	TG, TP	0.19	0.29
pT	TI, TA	0.12	0.28
pN	N+, N-	0.056	0.008
Estadio	EI, EA	0.014	0.11
Tratamiento Previo	TPP, TPA	0.31	0.75
Tratamiento Quirúrgico	LTVR, FLVR	0.054	0.028
Análisis comparando múltiples muestras			
Localización	(G,SP,SG,SP,TG)	0.29	0.17
Grado histológico	(G1-G4)	0.27	0.23
pT	(T1-T4)	0.014	0.014
pN	(N0-N3)	0.005	0.008
Estadio	(E1-E4)	0.001	0.006
Tratamiento Quirúrgico	(LT,LTVF,LTVR,FLVR)	(*)	0.12
Tratamiento Radioterapia	(TRA,TRL,TRLG)	0.92	0.64

(*) datos no valorables por número menor a 2 casos censurados en las muestras.

Tabla 5. Análisis de supervivencia y recidiva del parámetro localización

Localización	Supervivencia Valor p	Recidiva Valor p
Glottis/S.Piriforme	0.54	0.046
Glottis/Subglottis	0.049*	0.022*
Glottis/Supraglottis	0.26	0.35
Glottis/Transglottis	0.31	0.89
S.Piriforme/Subglottis	0.25	0.39
S. Piriforme/Supraglottis	0.19	0.017
S.Piriforme/Transglottis	0.26	0.29
Subglottis/Supraglottis	0.027*	0.037*
Subglottis/Transglottis	0.06	0.35
Supraglottis/Transglottis	0.88	0.34

* estos valores se han de interpretar con un valor relativo en razón a que sólo hay 2 casos de localización subglótica.

DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra interesantes resultados al revelar que la edad constituye un parámetro clínico decisivo en el momento de establecer distintos grupos de riesgo al nivel de los 62,5 años, tanto en supervivencia ($p=0,001$) como en recidiva ($p=0,015$). Esta aportación corrobora otras investigaciones que establecen diferencias de pronóstico entre mayores y menores de 70 años y aún mayores y menores de 80 años^{5,6}. Entre las causas que se consideran para explicar estas diferencias de comportamiento tumoral cabe destacar las siguientes: estadio tumoral, comorbilidad, descenso de hormonas sexuales masculinas, mayor incidencia de complicaciones postoperatorias y compromiso del estado inmunológico^{2-4,7,9}. En este sentido, en nuestro trabajo, este hallazgo podría explicarse parcialmente, ya que se evidencia que los pacientes de mayor edad tienen tumores avanzados (pT3 y pT4) en mayor proporción que el grupo de menor edad ($p=0,007$). Sin embargo, no hay diferencias entre edad y pN o estadio tumoral, que sí presentaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia y recidiva en el análisis de dos muestras (Tabla 4). Por otra parte, en la valoración de la supervivencia y la recidiva comparando múltiples muestras, el pT, el pN y el estadio del tumor muestran su utilidad, a diferencia de otros

parámetros patológicos como el grado histológico y el tamaño tumoral, que tampoco muestran diferencias significativas en el análisis de dos muestras. La ausencia de significación estadística en supervivencia y recidiva comparando dos muestras a diferencia del análisis para múltiples muestras en pT podría ser explicada por el método estadístico utilizado, dado que el análisis de múltiples muestras acumula las pequeñas diferencias existentes entre ellas.

Otro parámetro a considerar con relación al pronóstico es la técnica quirúrgica utilizada. Aquí se observan diferencias entre el grupo LTVR y el FTVR, lo cual se explica porque la técnica de FTVR se realiza en tumores que comprometen el seno piriforme, localización de peor pronóstico en recidiva tumoral tanto para localización glótica y supraglótica (Tabla 5). Estas diferencias se justifican por la mayor incidencia de compromiso de estructuras vecinas y compromiso ganglionar recurrente, tal como ha sido referido por diferentes autores^{2-4,8}.

Por otra parte, al analizar el valor pronóstico de la histopatología y del tamaño tumoral, vemos solamente una relación de los tumores de alto grado y de tamaños tumorales grandes con una mayor frecuencia de ganglios cervicales positivos ($p=0,015$ y $0,027$ respectivamente), y que los tumores grandes se relacionan con estadios más

avanzados. Esto podría sugerir un valor pronóstico importante de estos parámetros; no obstante, cuando se consideran grado histológico o tamaño tumoral por sí solos en las curvas de supervivencia no demuestran ser factores pronósticos independientes.

Interpretar adecuadamente el factor pronóstico de la edad en asociación a parámetros como pT, pN o estadio tumoral no es fácil y más bien se tiene en cuenta a la hora de valorar la técnica o el riesgo quirúrgico. La consideración dentro de un protocolo no es viable con la información disponible en la literatura, dado que se han establecido diferencias entre grupos tan dispares como mayores y menores de 60, 70 y 80 años. En lugar de esto, lo que está consensuado es el manejo individual de cada paciente. La ausencia de factor pronóstico de parámetros tales como grado histológico y tamaño tumoral confirman su exclusión en la clasificación TNM, lo cual se justifica, por una parte, en lo que se refiere al grado histológico, porque la gradación histológica implica la valoración subjetiva de las muestras tisulares, y, por otra, al tamaño tumoral, porque en esta área es fundamental considerar la localización del tumor que es lo que en definitiva determina presencia o ausencia de barreras anatómicas, diferentes vías de drenajes linfático y vecindad con estructuras vasculares y/o nerviosas de importancia vital.

CONCLUSIONES

Del estudio realizado se concluye que la edad, localización, pT, pN, estadio tumoral y la técnica quirúrgica utilizada son factores pronósticos válidos y se deben considerar al establecer grupos de riesgo o al definir el tratamiento a pacientes portadores de una neoplasia de laringe. La valoración histopatológica y la determinación del tamaño tumoral no demuestran ser factores pronósticos relevantes en la valoración del carcinoma de laringe.

BIBLIOGRAFÍA

1. GALINDO L, ALGABA F. Patología Geográfica del Cáncer en España. Estudio global. VIII Congreso Nacional de Anatomía Patológica. Tenerife. España. *Patología* 1981 (Suppl especial): 17-25.
2. SUÁREZ C, HERRERA F, DÍAZ C, PÉREZ P, GARCÍA E, BALDO C. Factores pronósticos clínico patológicos en los tumores laríngeos y faringolaríngeos. I. Carcinoma del seno piriforme. *Acta Otorrinolaring Esp*, 1993; 44(1): 25-30.
3. SUÁREZ C Y COLS. Factores pronósticos clínico patológicos en los tumores laríngeos y faringolaríngeos. II. Carcinomas glóticos. *Acta Otorrinolaring. Esp.*, 1993; 44(2): 77-83.
4. DÍAZ C, SUÁREZ C, HERRERO F, LLORENTE J, FERNÁNDEZ M, NÚÑEZ F. Factores pronósticos clínico patológicos en los tumores laríngeos y faringolaríngeos. III. Carcinomas Supraglóticos. *Acta Otorrinolaring Esp*, 1993; 44(3): 159-164.
5. LEÓN X Y COLS. Influence of age on laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107(2):164-9.
6. JONES A, BEASLEY N, HOUGHTON D, HUSBAND D. The effects of age on survival and other parameters in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 1998; 23 (1): 51-56.
7. HALL S, GROOME P, ROTHWELL D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Head Neck*, 2000; 22 (4): 317-22.
8. PERA E, MORENO A, GALINDO L. Prognostic Factors in Laryngeal carcinoma. A Multifactorial Study of 416 cases. *Cancer*, 1986; 58: 928-34.
9. WUSTROW TP, ZENNER HP. Natural Killer cell activity in patients with carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* Nov, 1985; 95(11): 1391-400.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido supervisado en la valoración estadística por el Sr. Dunny Casanova. Departamento de Bioestadística. Universidad de Valparaíso. Chile.