

Parámetros de evaluación de Monografía

Valor 10%

Nombre Lopez Gordillo Cruz del Rosario

Subcompetencia Laringe

Módulo V Grupo AB Fecha 29/09/15

Parámetros	Ponderación				Total
	Incompleta	Puede mejorar	Satisfactoria	Excelente	
Portada de los datos	0.1	0.3	0.4	0.5	0.5
Índice	0.2	0.3	0.4	0.5	0.5
Contenido o cuerpo	1	2	3	4	4
Conclusión	1	1.5	2	3	3
Bibliografía	0.5	1	1.5	2	2
Calificación Total					10,0



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA C-II
"DR. MANUEL VELASCO SUAREZ"
DESARROLLO HUMANO



"Cáncer de Laringe"

Monografía

Alumna:

Cruz del Rosario López Gordillo

V modulo grupo: AB

Dra. María de los Ángeles Cuesy Ramírez

Competencia: Otorrinolaringología

Subcompetencia: Laringe

24 de Septiembre de 2015, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

ÍNDICE

Introducción.....	2
Definición y Etiología.....	3
Epidemiología.....	3
Etiopatogénesis.....	3
Tratamiento.....	4
Tratamiento dependiendo de la etapa de la neoplasia.....	4
Calidad de vida y voz después del tratamiento.....	5
Conclusión.....	5
Referencias.....	6

Introducción

A nivel mundial, los carcinomas de cabeza y cuello ocupan la quinta posición en la incidencia, y afectan a los fumadores y bebedores principalmente masculinos, y las regiones de la laringe y cavidad bucal.

El carcinoma epidermoide es la neoplasia más frecuente originada en el epitelio laríngeo, se reportan 151, 000 nuevos casos de cáncer laríngeo al año en todo el mundo, con prevalencia de 1.1% y tasa de mortalidad estandarizada de edad de 1.2/100,000. (Vargas Ribeiroa, Cesar Vasconcelos, & Andrade Filho, 2015)

De acuerdo a su origen embriológico, el sitio con mayor frecuencia se presenta esta neoplasia es la región glótica o cordal, de donde parte para invadir principalmente a la región supraglótica.

Los diversos factores que influyen para el tratamiento de los pacientes es la extensión tumoral, el estado general del enfermo y la funcionalidad de la laringe al momento del diagnóstico, así como también la afectación ganglionar cervical es uno de los factores más importantes en el pronóstico del cáncer laríngeo.

El objetivo del tratamiento del cáncer laríngeo es lograr un balance adecuado entre el control oncológico, la preservación de la fonación y ventilación por vía natural, sin embargo la toxicidad no es despreciable, además de que el edema laríngeo, la fijación laríngea y la estenosis faringo-laríngea pueden condicionar una imposibilidad para deglutir, aspiración traqueo-bronquial o la conservación de un órgano funcional puesto que el paciente requiere alimentación artificial y traqueotomía para evitar la aspiración y la consecuente neumonía. (García-Sánchez, Romero-Durán, Mantilla-Morales, & Gallegos-Hernández, 2015)

La laringectomía subtotal supracricoidea es una alternativa terapéutica en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe localmente avanzado en los que la función laríngea es satisfactoria. La selección de los pacientes se basa en tres puntos: identificación de los sitios anatómicos laríngeos invadidos por el tumor, evaluación de la funcionalidad laríngea antes de la intervención y el análisis histopatológicos de la pieza quirúrgica.

Aunque parece que los pacientes con la preservación de la laringe tienen una mejor calidad de vida, los efectos tóxicos de la quimiorradioterapia y la cicatrización después de los tratamientos pueden conducir a ronquera, disfagia o dolor, que puede afectar la calidad de vida.

Los tratamientos para los pacientes con cáncer de laringe pueden tener un impacto importante en la función física, social y psicológica, alterando así su calidad de vida. Para conocer el impacto que el tratamiento puede tener en la calidad de vida de pacientes con cáncer de laringe es de suma importancia para los clínicos e investigadores que tienen como objetivo no sólo para curar a sus pacientes, sino también para lograr su completo bienestar. (Colombo Rossia, y otros, 2014)

Definición y Etiología

El cáncer de laringe es uno de los tipos más comunes que afectan a las vías respiratorias superiores. Representa el 25 % de los tumores malignos de cabeza y cuello, y afecta principalmente a los hombres. (Colombo Rossia, y otros, 2014)

La laringe tiene origen embriológico distinto, lo que permite dividirla en 3 regiones: supraglótica (por arriba de las cuerdas vocales), glótica (cuerdas vocales y comisura anterior), y subglótica (por debajo de las cuerdas vocales). El sitio en el que con mayor frecuencia se presentan las neoplasias es la región glótica o cordal, de donde parte para invadir principalmente a la región supraglótica. El factor etiológico más importante del cáncer de laringe es el tabaco. (García-Sánchez, Romero-Durán, Mantilla-Morales, & Gallegos-Hernández, 2015)

Epidemiología

El carcinoma epidermoide es la neoplasia más frecuente originada en el epitelio de la laringe, ocupa el lugar 17 entre todas las neoplasias sólidas, con prevalencia del 1.1% y tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.2/100,000. En México, en el año 2008 se reportó un total de 855 casos de cáncer laríngeo; la tasa fue de 0,8 por 100,000 habitantes. (García-Sánchez, Romero-Durán, Mantilla-Morales, & Gallegos-Hernández, 2015)

Etiopatogénesis

En los tumores malignos, la masa celular se puede reducir a través de apoptosis y necrosis; por lo tanto, una interrupción o perturbación de la vía apoptótica facilitarían el desarrollo de estos tumores.

La apoptosis es la única forma de muerte celular que se encuentra en todas las etapas de crecimiento del tumor, lo que podría explicar satisfactoriamente la tasa de pérdida de células grandes que se produce en la neoplasia. En los tumores de rápido crecimiento, se observó que la apoptosis y la mitosis se aumentan numéricamente. (Vargas Ribeiroa, Cesar Vasconcelos, & Andrade Filho, 2015)

La afectación ganglionar es uno de los factores más importantes en el pronóstico del cáncer laríngeo, sobre todo cuando la afectación es de ms de una adenopatía, especialmente en los nódulos delfinianos y cuando existe ruptura de la capsula.

Los tumores supraglóticos presentan mayor grado de infiltración que los glóticos, pudiendo ser unilateral o bilateral en los primeros y bilateral en los segundos, esto se debe a la gran lipofilia y a la rica red linfática de los supraglóticos.

Los tumores glóticos, supraglóticos, transglóticos y subglóticos pueden metastatizar en los nódulos linfáticos precricoideos o prelaríngeos o en los ganglios delfianos o subdelfianos en el compartimiento traqueal. (Martínez Ballesterosa, Vargas Carvajal, & Álvarez de los Heros, 2012)

Tratamiento

La conservación de la laringe es un avance en el tratamiento del carcinoma epidermoide laríngeo. Aproximadamente un 50% de los pacientes que son candidatos a laringectomía total pueden conservar el órgano con un tratamiento no quirúrgico que incluye la administración concomitante de quimioterapia y radioterapia o bien de quimioterapia de inducción seguida por radioterapia sola o de quimio-radiación. (Gallegos Hernández, y otros, 2015)

El objetivo del tratamiento del cáncer laríngeo es lograr un balance adecuado entre el control oncológico, la preservación de la fonación y ventilación por vía natural; así, el tratamiento del cáncer laríngeo depende de la etapa de la neoplasia y de las condiciones generales del paciente. (García-Sánchez, Romero-Durán, Mantilla-Morales, & Gallegos-Hernández, 2015)

Tratamiento dependiendo de la etapa de la neoplasia

En las neoplasias iniciales el tratamiento general es único, ya sea resección endoscópica con láser, radioterapia radical a la caja laríngea o cirugía abierta preservadora de la voz; sin embargo, en neoplasias locales o locorregionalmente avanzadas, el tratamiento suele ser mutilante lo cual implica remoción de la caja laríngea y traqueotomía definitiva.

En pacientes con etapa intermedia del cáncer, es decir pacientes con tumores locales avanzados no tienen disfunción importante de la fonación ni de la deglución, la voz que tienen a pesar de la neoplasia es aceptable y la movilidad cordal y/o la aritenoidea son adecuadas, el tratamiento adecuado será la laringectomía total, seguida de radioterapia o quimiorradioterapia, según los factores pronósticos.

En pacientes con neoplasias avanzadas pero con funcionalidad laríngea adecuada, estará indicada la laringectomía subtotal supracricoidea con reconstrucción laríngea con crico-hioido-epigloto-pexia.

A laringectomía subtotal supracricoidea y la formación de una neo-laringe con crico-hioido-epigloto-pexia es una alternativa adecuada para la conservación orgánica de la laringe. El procedimiento permite obtener un control oncológico adecuado y un órgano funcional, es decir ausencia de traqueotomía, deglución por vía normal sin aspiración que se traduzca en complicaciones ventilatorias y habla inteligible.

Esta técnica está contraindicada en tumores que tengan infiltración subglótica, fijación aritenoidea, fijación cordal bilateral, infiltración tomográfica del espacio hio-tiro-epiglótico, tumor extralaríngeo e infiltración importante del cartílago tiroides. (García-Sánchez, Romero-Durán, Mantilla-Morales, & Gallegos-Hernández, 2015)

Calidad de vida y voz después del tratamiento

La voz, como vehículo principal de la comunicación, desempeña un papel clave en la calidad de vida de los pacientes, y debe ser considerada como un indicador de salud o enfermedad.

Es difícil evaluar la calidad de vida y la voz de los pacientes tratados por cáncer de laringe avanzado, la evaluación del impacto médico, psicológico y social sobre la vida de cada paciente es difícil, pero es esencial para establecer parámetros de rehabilitación y apoyo.

La rehabilitación del habla exitosa con prótesis traqueoesofágica después de la laringectomía total puede ser tan eficaz como el tratamiento con quimiorradioterapia para el cáncer de laringe, en cuanto a la reinserción psicosocial y la capacidad funcional.

Entre las presentadas a la laringectomía total, los pacientes con prótesis traqueoesofágica tienen mejor calidad de vida y la voz y en la evaluación audiológica, la voz traqueoesofágica tiene el peor desempeño. (Colombo Rossia, y otros, 2014)

Conclusión

A nivel mundial, los carcinomas de cabeza y cuello ocupan la quinta posición en la incidencia, y afectan a los fumadores y bebedores principalmente masculinos, en las regiones de la laringe y cavidad bucal.

El cáncer laríngeo es uno de los tipos de cáncer más comunes que afectan las vías aéreas altas.

Además de los síntomas referidos por los pacientes, la detección de adenopatías cervicales es fundamental ya que la afectación glandular es el principal factor pronóstico.

El tratamiento de referencia de tipo conservador no quirúrgico para el cáncer de laringe en etapa avanzada es combinado quimio-radioterapia, sin embargo la laringectomía subtotal supracricoidea es la técnica quirúrgica conservadora de la voz que oncológicamente ofrece la mejor posibilidad de control en pacientes con cáncer localmente avanzado de laringe.

Los tratamientos para los pacientes con cáncer de laringe pueden tener un impacto importante en la función física, social y psicológica, alterando así su calidad de vida. Aunque la supervivencia es el principal interés, sobre el tratamiento del paciente, otros parámetros como la calidad de vida, el habla, la función de voz, y las complicaciones del tratamiento son importantes cuando se comparan los tratamientos, como la cirugía y la quimiorradioterapia.

Referencias

Colombo Rossia, Laffitte Fernandes, Aliperti Ferreirab, Ricci Bentob, Gomes Pereira, & Takahiro Chone. (2014). Larynx cancer: quality of life and voice after. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 403-408.

Gallegos Hernández, Gallegos Hernández, Ortiz Maldonado, Minauro Muñoz, Arias Ceballos, Pichardo Romero, & Mantilla Morales. (2015). Cirugía conservadora de laringe en pacientes candidatos a tratamiento combinado con quimio-radiación por cáncer laríngeo. *GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA*, 92-96.

García-Sánchez, Romero-Durán, Mantilla-Morales, & Gallegos-Hernández. (2015). Evaluación histopatológica del espécimende laringectomía subtotal. *Cirugía y Cirujanos*.

Martínez Ballesterosa, Vargas Carvajal, & Álvarez de los Heros. (2012). Afectación ganglionar en el cáncer de laringe y actitud terapéutica. *Medicina de Familia SEMERGEN*, 491-497.

Vargas Ribeiroa, Cesar Vasconcelos, & Andrade Filho. (2015). Apoptosis and expression of argyrophilic nucleolus organizer regions in epithelial neoplasms of the larynx. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 158-166.



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx · www.elsevier.es/circir



INFORMACIÓN GENERAL

Evaluación histopatológica del espécimen de laringectomía subtotal

Manuel García-Sánchez^a, Elizabeth Romero-Durán^b, Alejandra Mantilla-Morales^b y José Francisco Gallegos-Hernández^{b,*}

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

^b Departamento de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido el 27 de marzo de 2014; aceptado el 7 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de laringe;
Laringectomía
parcial;
Laringectomía

Resumen

Introducción: La finalidad del tratamiento quirúrgico conservador del cáncer laríngeo es obtener control oncológico con preservación de la función laríngea; a su vez, la preservación de la función debe entenderse como la conservación de la capacidad del paciente para ventilar por vía normal sin traqueotomía y sin aspiración, manteniendo habla inteligible. Este propósito se logra manteniendo el balance entre 2 aspectos fundamentales: la adecuada selección del paciente (con base en la extensión tumoral y la función laríngea preoperatoria) y un adecuado análisis histopatológico de la pieza quirúrgica. La laringectomía subtotal supracricoidea es la técnica quirúrgica conservadora de la voz que oncológicamente ofrece la mejor posibilidad de control en pacientes con cáncer localmente avanzado de laringe; su adecuado análisis histopatológico permite estadificar y seleccionar a los pacientes candidatos a tratamiento adyuvante, evitando terapias innecesarias, y permite diseñar un programa de seguimiento y vigilancia con base en los factores de riesgo.

Objetivo: Señalar los puntos clave en la evaluación histopatológica de la pieza de laringectomía subtotal.

Conclusiones: La adecuada comunicación entre el cirujano y el patólogo, el ofrecer información completa de la evaluación preoperatoria clínica y el conocimiento de los puntos clave en la evaluación de la pieza (sitios de probable fuga tumoral y márgenes de sección quirúrgica) son parámetros fundamentales para lograr la adecuada evaluación histopatológica del espécimen quirúrgico.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. 06725, D.F., México. Tel.: +56276900 Ext: 22670.

Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx (J.F. Gallegos-Hernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.038>

0009-7411/© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Laryngeal cancer;
Partial laryngectomy;
Laryngectomy

Histopathological evaluation of the subtotal laryngectomy specimen

Abstract

Introduction: The goal of conservative surgical treatment of laryngeal cancer is to obtain oncological control with preservation of laryngeal function. The concept of laryngeal function preservation should be understood as the preservation of the patient's ability to breathe normally with neither tracheostomy nor aspiration, and maintaining intelligible speech. This can be achieved by a balance between two fundamental aspects, proper patient selection (based on tumour extension and preoperative laryngeal function), and an adequate histopathological analysis of the surgical specimen. Supracricoid subtotal laryngectomy is the voice conservative surgical technique that offers the best possibility of control in patients with locally advanced laryngeal cancer. The proper histopathological analysis allows staging and selecting patients for adjuvant therapy, avoiding unnecessary ones as well as designing monitoring and surveillance programs based on risk factors.

Objective: To highlight key points in the histopathological evaluation of the surgical specimen of a subtotal laryngectomy.

Conclusion: The proper communication between the surgeon and pathologist, offering complete information on preoperative clinical evaluation and the knowledge of the key points in the evaluation of the surgical specimen (sites of tumour leakage and surgical resection margins) are fundamental parameters to achieve a proper histopathological evaluation of the surgical specimen.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

El carcinoma epidermoide es la neoplasia más frecuente originada en el epitelio de la laringe. GLOBOCAN¹ reporta 151,000 nuevos casos de cáncer laríngeo al año en todo el mundo; ocupa el lugar 17 entre todas las neoplasias sólidas, con prevalencia del 1.1% y tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.2/100,000.

En México, la dirección General de Epidemiología reportó en 2008 un total de 855 casos de cáncer laríngeo; la tasa fue de 0.8 por 100,000 habitantes, y representa el 0.2% del total de defunciones y el 1.3% del total de tumores².

El factor etiológico más importante del cáncer laríngeo es el uso del tabaco^{3,4}.

La laringe tiene origen embriológico distinto, lo que permite dividirla en 3 regiones: supraglótica (por arriba de las cuerdas vocales), glótica (cuerdas vocales y comisura anterior) y subglótica (por debajo de las cuerdas). El sitio en el que con mayor frecuencia se presenta esta neoplasia es la región glótica o cordal, de donde parte para invadir principalmente a la región supraglótica⁵.

El objetivo del tratamiento del cáncer laríngeo es lograr un balance adecuado entre el control oncológico, la preservación de la fonación y ventilación por vía natural; así, el tratamiento del cáncer laríngeo depende de la etapa de la neoplasia y de las condiciones generales del paciente.

En pacientes con cáncer laríngeo considerados candidatos a conservar la función laríngea, la funcionalidad de la unidad crico-aritenoidea es fundamental. Esta unidad está formada por el cartilago aritenoides, el cartilago cricoideos, los músculos cricoaritenoides posterior y lateral, los músculos interaritenoides y los nervios laríngeo inferior

y laríngeo superior; la preservación de estas estructuras durante la cirugía funcional permite obtener éxito fisiológico, ya que es esta unidad la que permite la adecuada fonación, y la deglución sin aspiración^{5,6}.

En neoplasias iniciales (T1-2) el tratamiento generalmente es único, ya sea resección endoscópica con láser, radioterapia radical a la caja laríngea o cirugía abierta preservadora de voz; sin embargo, en neoplasias local o locorregionalmente avanzadas, el tratamiento suele ser mutilante, lo cual implica remoción de la caja laríngea y traqueotomía definitiva. En los pacientes con «etapas intermedias» del cáncer; esto es, pacientes con tumores que aunque localmente avanzados no tienen disfunción importante de la fonación ni de la deglución, la voz que tienen a pesar de la neoplasia es de calidad aceptable y la movilidad cordal y/o la aritenoidea son adecuadas; estos pacientes suelen estadificarse como T2, T3 y algunos como T4a, y en ellos el tratamiento habitual es la laringectomía total, seguida de radioterapia o quimiorradioterapia, según los factores pronóstico. Es para este grupo de pacientes que la «laringectomía subtotal supracricoidea con reconstrucción laríngea con crico-hioideo-epigloto-pexia» ha sido diseñada; el objeto de este tratamiento es el mismo que guía la terapéutica del cáncer laríngeo: lograr un balance entre la fonación-ventilación natural y el control oncológico satisfactorio, obteniendo una tasa de curación igual a la laringectomía total seguida de radioterapia⁶⁻⁹.

La laringectomía subtotal supracricoidea con reconstrucción laríngea con crico-hioideo-epigloto-pexia está indicada en pacientes con neoplasias avanzadas pero funcionalidad laríngea adecuada, en pacientes que de otra forma, bajo la perspectiva del tratamiento estándar, son considerados

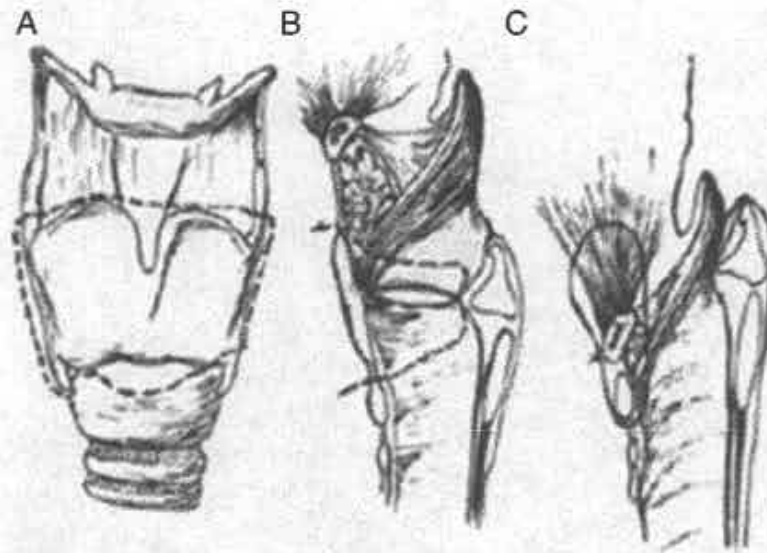


Figura 1 Detalle de la técnica quirúrgica de la laringectomía subtotal; resección completa del espacio paraglótico, extirpándose el cartilago tiroideos; la reconstrucción laríngea se logra fijando el cricoides a la epiglotis, hioides y base de la lengua.

candidatos a laringectomía total, la laringectomía subtotal supracricoidea con reconstrucción laríngea con crico-hioido-epigloto-pexia es un paso antes de la laringectomía total y un último intento de la conservación de la función laríngea⁸⁻¹⁰.

Para lograr el objetivo se requiere no solo una adecuada selección de los pacientes⁹, sino una adecuada evaluación de la pieza operatoria, lo que nos permite asegurar la remoción completa del tumor y es el punto clave para disminuir la tasa de recaída neoplásica.

El objetivo del presente manuscrito es señalar los puntos importantes y clave para el adecuado estudio histopatológico de la pieza de laringectomía subtotal supracricoidea, en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe.

Laringectomía subtotal supracricoidea

Fue descrita inicialmente por Majer y Rieder¹¹, y fue popularizada por Piquet¹² en Lille, Francia; actualmente esta técnica es considerada como una alternativa segura y funcional antes de la laringectomía total en pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado (fig. 1). Se trata de un procedimiento conservador, diseñado para pacientes con tumores que invaden el espacio paraglótico pero que conservan la movilidad del cartilago aritenoides ipsilateral; para pacientes con tumores de la comisura anterior que penetran en el espesor submucoso aun con infiltración incipiente de la cara interna de la quilla del cartilago tiroideos y de la porción cartilaginosa del espacio hio-tiro-epiglótico, y para pacientes con tumores que invaden el pie de la epiglotis, sin llegar a la cara laríngea de la misma, sin invasión masiva del hio-tiro-epiglótico o con invasión del tercio inferior de la epiglotis sin invasión suprahioidea¹⁰.

Esta técnica está contraindicada en tumores que tengan infiltración subglótica, fijación aritenoides, fijación cordal bilateral, infiltración tomográfica del espacio hio-tiro-epiglótico, tumor extralaríngeo e infiltración importante del cartilago tiroides¹⁰.

El pronóstico de los pacientes sometidos a laringectomía subtotal supracricoidea depende de los hallazgos obtenidos en la evaluación histológica del espécimen. Uno de los factores más importantes en el pronóstico de la recurrencia local es: el estado de los márgenes quirúrgicos, la presencia de infiltración tumoral en el margen de sección se asocia a recurrencia local de entre el 22 y el 70%; la presencia de displasia en los márgenes quirúrgicos se asocia a recurrencia de la enfermedad en un periodo más corto, comparado con pacientes sin displasia en márgenes^{13,14}.

Para poder identificar los factores pronóstico en el espécimen quirúrgico de la laringectomía subtotal supracricoidea se requiere: la evaluación sistemática¹⁵ del tamaño real del tumor, de la presencia o no de infiltración tumoral a estructuras vecinas, y de la extensión neoplásica por los diferentes espacios anatómicos de la laringe, principalmente el espacio paraglótico.

La extensión tumoral laríngea depende del subsitio de origen; así, los tumores supraglóticos invaden a la región preepiglótica y el espacio paraglótico supraventricular. Los tumores glóticos y subglóticos invaden el espacio paraglótico infraventricular y, a través de la comisura anterior al pie de la epiglotis, la cara laríngea de la misma, y se exteriorizan infiltrando la quilla del cartilago tiroideos.

Recomendaciones para el manejo de especímenes producto de laringectomía subtotal supracricoidea

Reconocer las estructuras anatómicas de la pieza enviada, el espécimen debe ser enviado a su evaluación histopatológica con adecuada orientación de las estructuras anatómicas del sitio del tumor, con un esquema o dibujo que señale el sitio de origen del tumor (fig. 2) así como los márgenes de sección e información en relación con la cinética laríngea preoperatoria (movilidad cordal y aritenoides).

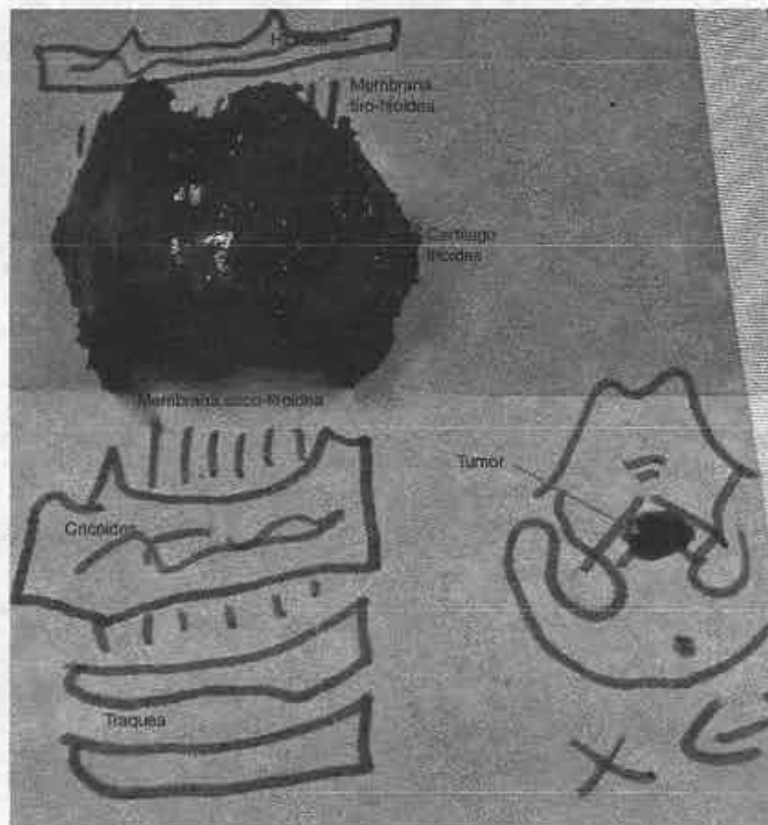


Figura 2 Esquema que muestra la magnitud de la resección, el sitio del tumor y la extensión del mismo para la adecuada evaluación macroscópica en patología.

Es muy importante que el cirujano mantenga una comunicación estrecha con el patólogo en el momento del procedimiento para evaluar en forma transoperatoria los márgenes de sección; la presencia de tumor evidente en los sitios de corte permite cambiar la decisión de la extensión quirúrgica y, en ocasiones, abortar el procedimiento conservador y convertirlo en laringectomía total; esto cuando se identifica que la extensión neoplásica es mayor a lo evaluado preoperatoriamente.

El espécimen de la laringectomía subtotal supracricoides (fig. 3) incluye: cartilago tiroideo y espacio paraglótico bilateral en su totalidad, ambas cuerdas vocales, ambos ventrículos de Morgagni, ambas bandas ventriculares, la comisura anterior, el pie de la epiglotis seccionado justo en su límite con el borde superior del cartilago tiroideo (porción supratiroidea), y puede o no incluir el cartilago aritenoides del mismo lado de la cuerda con neoplasia.

Los bordes quirúrgicos se identifican y entintan con colores diferentes. El margen superior corresponde a la mucosa del pie de la epiglotis, el inferior a la mucosa que recubre el borde superior del cartilago cricoideo en su límite con el cartilago tiroideo (membrana crico-tiroidea), y el posterior al segmento posterior de la cuerda vocal en el ligamento crico-vocal, ocasionalmente se incluye el cartilago aritenoides ipsilateral.

Se debe medir el tumor en fresco y la distancia a la que se encuentra de los bordes quirúrgicos, y se identifica

la localización del mismo y su extensión longitudinal y horizontal. La pieza se fija en formol al 10% por 24h. Se realizan cortes sagitales de 3 mm de grosor, y se fotografian para compararlos con los cortes histológicos; si el cartilago tiroideo está calcificado, los cortes se pueden realizar con segueta o con tijeras de uso rudo y se descalcifica por 24h. Se realiza un corte paralelo al borde posterior de aproximadamente 3-4mm, que se cortará a lo largo para aumentar la superficie a evaluar.

Los cortes sagitales realizados permiten valorar en un solo corte los límites quirúrgicos superior e inferior, la banda y la cuerda vocal, el ventrículo, el espacio paraglótico y el cartilago tiroideo; en el corte central la comisura anterior, y en el corte más posterior del tercio posterior de la cuerda vocal (región crico-aritenoides) o el cartilago aritenoides. Se evalúa en cada uno de los cortes si hay o no infiltración por el tumor de las estructuras referidas.

Se deben incluir todos los cortes sagitales para el estudio histopatológico (fig. 4). En la evaluación microscópica del espécimen se debe determinar el tipo histológico de la neoplasia, el grado de diferenciación, el espesor máximo de la misma, la infiltración a espacio paraglótico, la infiltración a comisura anterior y cartilago tiroideo, la invasión vascular, la invasión perineural, la presencia de displasia o carcinoma *in situ* en la mucosa adyacente, y por último corroborar el estado de los límites quirúrgicos. Se considera margen positivo cuando las células

Bibliografía

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917.
2. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México. 2011 [consultado 10 Ago 2014]. Disponible en <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P.EPI.DE.LOS.TUMORES.MALIGNOS.M%C3%A9xico.pdf>
3. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Ciruj*. 2006;74:287-93.
4. Chu EA, Kim YJ. Laryngeal cancer: Diagnosis and preoperative work-up. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41:673-95.
5. Agrawal N, Ha PK. Management of early-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin N Am*. 2008;41:757-69.
6. Cavalot AL, Ricci E, Schindler A, Roggero N, Albera R, Utari C, et al. The importance of preoperative swallowing therapy in subtotal laryngectomies. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:822-5.
7. Rodrigo JP, Coca-Peláz A, Suárez C. El papel actual de la cirugía parcial como estrategia de preservación funcional en el carcinoma de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62:231-8.
8. Tufano RP, Stafford EM. Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41:741-55.
9. Chawla S, Carney AS. Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Head Neck Oncol*. 2009;1:12.
10. Gallegos-Hernández JF, Minauro-Muñoz GG, Arias-Ceballos H, Hernández-Sanjuan JM, Flores-Díaz R, Resendiz-Colosía J. Faringo-laringectomías parciales para el tratamiento del cáncer faringolaríngeo. *Cir Cir*. 2008;76:213-7.
11. Mäjer EH, Rieder W. Experiences with cricohioidopexy. *Monatsschr Ohrenheilkunde Laryngo-Rhinol*. 1972;106:389.
12. Piquet JJ. Functional laryngectomy (cricohioidopexy). *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1976;1:7-16.
13. Gallo A, Manciooco V, Tropiano ML, Simonelli M, Marvaso V, d'Arcangelo E, et al. Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. *Laryngoscope*. 2004;114:616-21.
14. Gallo A, Manciooco V, Simonelli M, Pagliuca G, d'Arcangelo E, de Vincentis M. Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: Univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:620-5.
15. Mantilla-Morales A, Gallegos-Hernández JF, Posada Sibaja A. Estudio histopatológico en la pieza de laringectomía frontolateral. Puntos de interés clínico. *Cir Ciruj*. 2005;73:315-8.
16. Mannelli G, Meccariello G, Deganello A, Fiorini FR, Paiar F, Gallo O. Subtotal supracricoid laryngectomy: Changing in indications, surgical techniques and use of new surgical devices. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:719-26.
17. Buckley JG, MacLennan K. Cancer spread in the larynx: A pathologic basis for conservation surgery. *Head Neck*. 2000;22:265-74.
18. Rizzotto G, Crosetti E, Lucioni M, Succo G. Subtotal laryngectomy: Outcomes of 469 patients and proposal of a comprehensive and simplified classification of surgical procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1635-46.

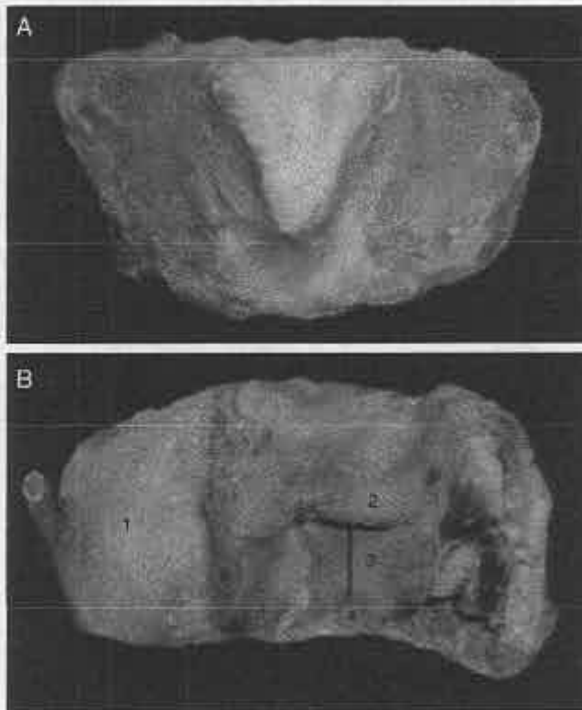


Figura 3 Espécimen de laringectomía subtotal supracricoidea. A. Vista anterior. B. Vista posterior. 1: pared posterior del cartilago tiroideo; 2: banda ventricular; 3: cuerda vocal; 4: ventrículo de Morgagni; 5: comisura anterior; 6: espacio paraglótico.

neoplásicas están en contacto con la tinta del límite quirúrgico¹⁶.

El reporte histopatológico del análisis de la pieza de laringectomía subtotal supracricoidea debe de incluir: 1. Espécimen enviado y tipo de procedimiento realizado. 2. Localización de la neoplasia (sitios anatómicos infiltrados por el tumor). 3. Tipo histológico. 4. Grado histológico. 5. Tamaño del tumor. 6. Espesor del tumor (crecimiento vertical hacia espacio paraglótico) medido en milímetros a partir de la membrana basal del epitelio de revestimiento. 7. Extensión de la neoplasia. 8. Infiltración o no de la comisura anterior. 9. Infiltración o no del cartilago tiroideo. 10. Invasión vascular. 11. Invasión perineural. 12. Presencia o ausencia de displasia o carcinoma *in situ* en mucosa adyacente. 13. Estado de bordes quirúrgicos^{17,18}.

Los sitios en donde con mayor frecuencia se pueden encontrar los márgenes de sección infiltrados por tumor son: la unión de la cuerda vocal con la mucosa aritenoides (sitio de corte posterior) o bien el propio aritenoides si este se incluyó en la cirugía; la presencia de tumor en él implica extensión del tumor a la región interaritenoides y gran riesgo de residual tumoral en el aritenoides remanente; la mucosa localizada por debajo de la comisura anterior; sitio de corte inferior, entre el límite de la glotis con la subglotis y la mucosa por debajo de las cuerdas vocales, lo que implica infiltración tumoral subglótica¹⁶⁻¹⁸.

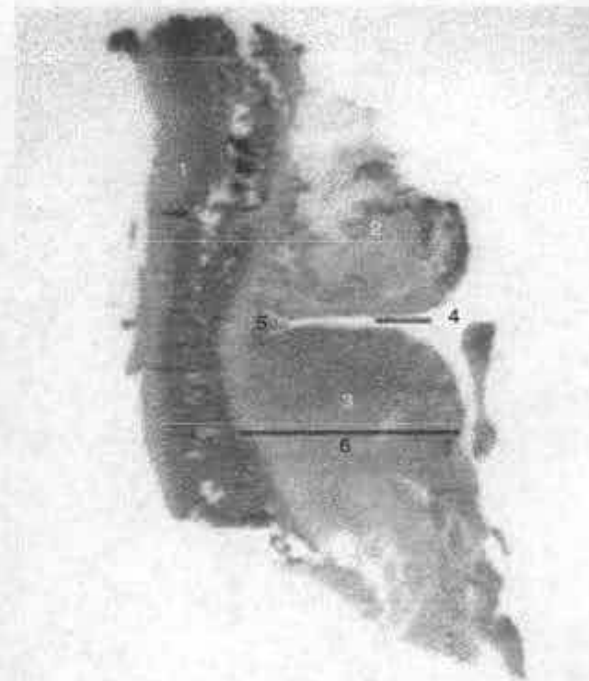


Figura 4 En el corte sagital se identifican las siguientes estructuras: 1: cartilago tiroideo; 2: banda ventricular; 3: cuerda vocal; 4: ventrículo de Morgagni; 5: comisura anterior; 6: espacio paraglótico.

Conclusiones

La laringectomía subtotal supracricoidea es una alternativa terapéutica en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe localmente avanzado en los que la función laríngea es satisfactoria. La selección de los pacientes candidatos a esta técnica se basa en 3 puntos: identificación de los sitios anatómicos laríngeos invadidos por el tumor, evaluación de la funcionalidad laríngea antes de la intervención, y el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

El análisis del espécimen requiere comunicación estrecha entre el cirujano y el patólogo, para ofrecer la mayor información posible en relación con el estado del tumor, la cinética laríngea y los márgenes de sección a analizar; de este estudio depende la adecuada estadificación patológica de la neoplasia y, por lo tanto, a partir de la cual podemos diseñar el programa de seguimiento o de una eventual terapia adyuvante.

La inadecuada evaluación patológica puede conducirnos a re-intervenir innecesariamente al paciente, con la consecuente mutilación, o a ofrecer radioterapia postoperatoria, con el consecuente detrimento de la función, sin que fuese estrictamente necesario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Cirugía conservadora de laringe en pacientes candidatos a tratamiento combinado con quimio-radiación por cáncer laríngeo[☆]



José Francisco Gallegos Hernández^{a,*}, José Alberto Abrego^a,
Alma Lilia Ortiz Maldonado^a, Gerardo Gabriel Minauro Muñoz^a,
Héctor Arias Ceballos^a, Pablo Pichardo Romero^b y Alejandra Mantilla Morales^c

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

^b Departamento de Medicina Nuclear, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

^c Departamento de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

Recibido el 3 de noviembre de 2014; aceptado el 6 de marzo de 2015
Disponible en Internet el 16 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de laringe;
Cirugía conservadora;
Laringectomía
conservadora;
Laringectomía parcial

Resumen

Antecedentes: El tratamiento de referencia de tipo conservador no quirúrgico para el cáncer de laringe en etapa avanzada es combinado (químio-radioterapia). Sin embargo, las complicaciones que se presentan con dicho tratamiento no son pocas, principalmente en lo que se refiere a la deglución. La cirugía conservadora de laringe sigue siendo una alternativa eficaz para el control oncológico sin las complicaciones asociadas a la quimio-radioterapia.

Material y métodos: Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes con cáncer laríngeo cT3, cN0 con infiltración paraglótica, fijación cordal, pero movilidad aritenoides normal y sin infiltración subglótica que fueron tratados con laringectomía subtotal supracricoidea. Se evaluaron complicaciones, secuelas del tratamiento y recurrencia. La aspiración bronquial fue estudiada con gammagrafía de tránsito esofágico.

Resultados: Fueron intervenidos 25 pacientes; los márgenes de sección fueron negativos en 22; en uno, los márgenes mostraron contacto con el tumor, y en dos resultaron positivos. Dos pacientes recibieron radioterapia posoperatoria. La media del tiempo hasta la decanulación fue de 15 días, en tanto que para el retiro de la sonda nasogástrica fue de 25 días. La media del seguimiento fue de 26 meses. Ninguno de los pacientes ha presentado recurrencia tumoral,

[☆] Trabajo presentado en el 46th Congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale, Lieja, Bélgica, Noviembre de 2013.

* Autor para correspondencia. Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Avenida Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores, 6725, México. D.F. México.

Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx (J.F. Gallegos Hernández).

ni conversión a laringectomía total. Todos los pacientes presentan deglución normal y ninguno ha requerido traqueotomía permanente, en tanto que la voz es considerada inteligible en todos ellos. Los estudios de gammagrafía del tránsito esofágico mostraron aspiración en 15/25 pacientes, ninguno con repercusión clínica. Cinco pacientes experimentaron complicaciones posoperatorias, cuatro requirieron re-intervención, pero ninguno requirió conversión a laringectomía total.

Conclusión: La cirugía conservadora es una alternativa eficaz a la asociación quimio-radioterapéutica, que ofrece un control oncológico con complicaciones aceptables y secuelas mínimas. Aunque la mayoría de los pacientes experimenta aspiración, ésta no repercute en el estado funcional.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Laryngeal cancer;
Conservative surgery;
Conservative laryngectomy;
Partial laryngectomy

Conservative laryngeal surgery in larynx cancer patients who are candidates for combined treatment with chemo-radiotherapy

Abstract

Background: The non-surgical organ-preserving standard of care for advanced-stage laryngeal cancer is combined treatment (chemo-radiotherapy). However, complications occurring with this treatment are not few, and mainly with regards to swallowing. Conservative laryngeal surgery remains an effective alternative for cancer control without the complications associated with chemo-radiotherapy.

Material and methods: Retrospective study that included patients with cT3, cN0 laryngeal cancer with paraglottic infiltration, vocal cord fixation, but with normal arytenoid mobility, and without subglottic infiltration, who were treated with supracricoid subtotal laryngectomy. Complications, treatment sequels, and recurrence were assessed. Bronchial aspiration was studied with swallowing scintigraphy.

Results: Twenty-five patients underwent the intervention. Surgical margins were negative in 22, and in one, they were in contact with the tumour, and in 2 they were positive. Two patients received post-operative radiotherapy. Mean time to de-cannulation was 15 days, and 25 days to nasogastric tube removal. Mean follow-up was 26 months. None of the patients has had tumour recurrence or has required conversion to total laryngectomy. In all patients, swallowing has been normal and no one has required permanent tracheotomy. The voice is considered to be intelligible in all patients. Swallowing scintigraphy showed aspiration in 15/25 patients, which was not clinically relevant. Five patients had post-operative complications, with 4 patients requiring re-intervention, but no one required conversion to total laryngectomy.

Conclusion: Conservative surgery is an effective alternative to chemo-radiotherapy that offers cancer control with acceptable complications and minimal sequels. Although most patients experience aspiration, this does not affect the functional status.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El tratamiento de referencia con intento de preservación orgánica no quirúrgica de los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe en etapa locorregionalmente avanzada pero que mantienen una laringe funcional es la asociación de quimioterapia con radioterapia¹. Esta terapéutica permite obtener control oncológico en más del 50% de los pacientes y preservación de la función laringea hasta en un 93%². Sin embargo, la toxicidad no es despreciable, además de que el edema laringeo, la fijación laringea y la estenosis faringo-laringea pueden condicionar una imposibilidad para deglutir, aspiración traqueo-bronquial o la

conservación de un órgano no funcional, puesto que el paciente requiere alimentación artificial (gastrostomía) y traqueotomía para evitar la aspiración y la consecuente neumonía.

El objetivo en la conservación laringea consiste en lograr el control oncológico con un resultado funcional adecuado; es decir, que el paciente pueda respirar y deglutir normalmente. Desafortunadamente no siempre se logra esta meta en pacientes sometidos a tratamiento concomitante^{2,3}.

La laringectomía subtotal permite conservar las funciones básicas de la laringe obteniendo un control oncológico satisfactorio en pacientes que de otra manera serían candidatos a laringectomía total o tratamiento combinado,

evitando la necesidad de exponerlos a los riesgos que el tratamiento combinado implica.

Antes del tratamiento, es fundamental decidir cuáles son los pacientes candidatos a tratamiento combinado y cuáles podrían beneficiarse de una cirugía conservadora de laringe.

Las opciones de conservación laringea no se limitan al tratamiento con quimioterapia de inducción seguida por radioterapia o quimio-radioterapia ni al tratamiento combinado de inicio, sino que la conservación laringea también puede ser quirúrgica, preservando las funciones de deglución y ventilación por la vía natural. El estado del paciente, el tamaño del tumor, la funcionalidad laringea y el subtipo del tumor, son los factores determinantes para decidir cuál es la mejor alternativa terapéutica⁴.

La cirugía conservadora ha sido recomendada en numerosas ocasiones como tratamiento de rescate tras la falla de la radioterapia utilizada en el tratamiento de tumores en etapa inicial, momento en que la posibilidad de complicaciones y fracasos también es mayor. No obstante, la radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento inicial de los pacientes con tumores localmente avanzados y en aquellos en quienes sea previsible una tasa elevada de complicaciones al asociar quimioterapia a la radiación⁵.

En los pacientes con función laringea adecuada y, con base en el volumen tumoral, la extensión tumoral y el estado general, una alternativa a la laringectomía total y al tratamiento concomitante es la conservación quirúrgica.

Aún no existe un nivel de evidencia suficiente que nos permita decidir qué paciente es candidato a conservación quirúrgica y cuál a conservación no quirúrgica. Es probable que la evaluación del estado funcional de la laringe al momento del diagnóstico sea el método más adecuado para tomar la decisión terapéutica: en los pacientes con función adecuada pero con tumores extensos, es probable que la conservación quirúrgica esté más indicada que la asociación quimioterapia-radioterapia.

El objetivo del presente estudio consistió en conocer los resultados oncológicos y funcionales de la laringectomía subtotal con cricohioidoepiglotopexia en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe que mantenían una función laringea adecuada, caracterizada por la adecuada movilidad aritenoidea bilateral, y que eran considerados candidatos a tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia concomitante.

Material y métodos

Análisis retrospectivo de pacientes sometidos consecutivamente a laringectomía subtotal supracricoidea y a reconstrucción con cricohioidoepiglotopexia en un centro oncológico de tercer nivel entre 2010 y 2011.

Se incluyeron pacientes con carcinoma epidermoide de laringe cT3 (AJCC 2010)⁶ que presentaban infiltración del espacio paraglótico, fijación cordal y ausencia de tumor masivo en el espacio pre-epiglótico en la tomografía, así como ausencia de infiltración tumoral subglótica y movilidad aritenoidea bilateral conservada.

Los participantes fueron evaluados clínicamente antes de la cirugía con endoscopia fibro-óptica, tomografía computada de laringe, así como con pruebas de las funciones respiratoria y cardiovascular.



Figura 1 Gammagrafía de tránsito esofágico posoperatorio. Registro gammagráfico del tránsito de un bolo oral radiomarcado con Tc-99 efectuado en el posoperatorio mediato (día 40), el cual muestra la ausencia de aspiración al árbol bronquial. El radiocoloide transita adecuadamente por el tubo digestivo sin presencia de radiactividad invadiendo el árbol bronquial.

Todos los pacientes presentaron pruebas funcionales respiratorias y valoración cardiovascular indicando que el procedimiento podía realizarse con seguridad; el estado funcional, evaluado preoperatoriamente en todos, fue ECOG 0.

La media de seguimiento del grupo de pacientes fue de 26 meses.

A todos los pacientes se les realizó una laringectomía subtotal supracricoidea y reconstrucción laringea con cricohioidoepiglotopexia tipo Piquet⁷. En los casos con infiltración supraglótica (ventrículo de Morgagni y/o banda ventricular) se efectuó una disección radical modificada de cuello del lado afectado, niveles II a IV (lateral).

Los márgenes de sección quirúrgica fueron considerados en contacto cuando el tumor llegaba al borde de sección sin franca infiltración, positivos cuando el tumor infiltraba el límite de sección, y cercanos cuando se ubicaron a 1 mm o menos pero sin alcanzar el borde quirúrgico.

Tras la decanulación y el retiro de la sonda nasogástrica, todos los pacientes fueron evaluados mediante el registro gammagráfico del tránsito de un bolo radiomarcado con Tc99 e ingerido en una sola deglución a fin de detectar la presencia de aspiración bronquial durante la deglución, así como su eventual magnitud (fig. 1).

Se calcularon las tasas de control local, de recurrencia tumoral y de conservación de la funcionalidad laringea.

Resultados

Se incluyeron 25 pacientes clasificados como cT3, cN0 glóticos, de los cuales 23 eran hombres y 2 mujeres, con un rango de edad de 47 a 82 años y una media de 62.9 años. Todos

Tabla 1 Complicaciones posoperatorias

Complicación	Pacientes n (%)	Re-intervención quirúrgica (%)
Sangrado	4 (16)	4 (16)
Hematoma	2 (8)	2 (8)
Enfisema subcutáneo	1 (4)	-
Infección de herida quirúrgica	3 (12)	-

Complicaciones posoperatorias en pacientes sometidos a crico-hioidoepiglotopexia tipo Piquet. Cinco pacientes presentaron complicaciones posoperatorias. La más frecuente fue el sangrado posoperatorio que se presentó en cuatro pacientes, de los cuales dos desarrollaron hematomas; los cuatro tuvieron que ser reintervenidos. Cuatro pacientes experimentaron dos o más complicaciones.

La infección de la herida quirúrgica y el enfisema subcutáneo se resolvieron en forma conservadora. Ningún paciente ameritó conversión a laringectomía total.

los pacientes presentaban movilidad aritenoides bilateral, evaluada con fibra óptica al momento del diagnóstico.

En 22 pacientes, los márgenes de sección reportados en el estudio anatomopatológico final resultaron negativos; en dos, los márgenes fueron positivos y en uno los márgenes mostraron contacto con el tumor. En ningún paciente se encontró infiltración cartilaginosa ni tumor extra-laríngeo, confirmando así la etapa pT3 en todos.

Seis pacientes presentaban tumores supraglóticos (banda ventricular) y fueron sometidos a disección lateral de cuello. De dichos pacientes, sólo dos (33%) presentaron metástasis ganglionares; ambos fueron clasificados como pN1 sin factores pronósticos adversos (metástasis aislada sin ruptura capsular ni invasión a tejidos blandos). Ambas metástasis se encontraban localizadas en el nivel III (yugular medio); la media de ganglios disecados fue de 25.

Dos pacientes recibieron radioterapia posoperatoria; ambos habían presentado márgenes de sección positivos.

Cinco pacientes (20%) experimentaron complicaciones posoperatorias, de las cuales la más frecuente fue el sangrado. Dos de estos pacientes desarrollaron hematomas; cuatro debieron ser reintervenidos a fin de inducir la hemostasia y/o evacuar el hematoma. Tres de los pacientes que experimentaron sangrado presentaron infección en la herida quirúrgica en el posoperatorio mediato y recibieron tratamiento antibiótico sistémico. Un paciente presentó enfisema subcutáneo en cuello y tercio superior del tórax que se resolvió con medidas conservadoras. En ninguno de los pacientes fue necesario deshacer la cricohioidoepiglotopexia por las complicaciones ni modificar el procedimiento a laringectomía total. En la tabla 1 se desglosan las complicaciones.

La media del tiempo hasta el retiro de la cánula de traqueotomía fue de 15 días, en tanto que en el caso de la de la sonda de gastrostomía fue de 25 días. La voz fue evaluada clínicamente un mes después del retiro de la cánula de traqueotomía.

La gammagrafía con deglución de bolo radiomarcado demostró aspiración bronquial en 15 de los 25 pacientes (60%). Ninguno de ellos experimentó repercusiones clínicas ni presentó áreas de neumonía en la telerradiografía de tórax.

Ninguno de los pacientes ha requerido conversión a laringectomía total y todos mantienen funciones normales de deglución y respiración; ninguno ha requerido traqueotomía definitiva y en todos los pacientes se ha considerado que la voz es inteligible.

Ninguno de los pacientes ha presentado recurrencia tumoral local o regional.

La dieta fue similar a la que consumían antes del tratamiento en todos los pacientes; ninguno requirió inserción de la sonda nasogástrica ni gastrostomía temporal o definitiva.

Discusión

La conservación de la laringe es sin duda un avance en el tratamiento del carcinoma epidermoide laríngeo. Aproximadamente un 50% de los pacientes que son candidatos a laringectomía total pueden conservar el órgano con un tratamiento no quirúrgico que incluye la administración concomitante de quimioterapia y radioterapia o bien de quimioterapia de inducción seguida por radioterapia sola o de quimio-radiación, aunque el esquema ideal aún está por definirse⁸.

Sin embargo, el tratamiento combinado no está exento de complicaciones y secuelas que pueden condicionar un deterioro de la calidad de vida. Algunos pacientes conservan la laringe pero requieren de alimentación por gastrostomía o traqueotomía definitiva, lo cual implica un órgano disfuncional. Aproximadamente el 33% de los pacientes experimenta problemas severos de deglución, el 33% presenta aspiración bronquial grave y el 26% requiere gastrostomía en algún momento del tratamiento combinado, de los cuales el 5% la requiere en forma permanente.

Diversos factores influyen en la evolución de estos pacientes⁹⁻¹⁰. La extensión tumoral, el estado general del enfermo y la funcionalidad laríngea al momento del diagnóstico son quizá los más importantes.

El tratamiento quirúrgico conservador de la laringe ha surgido como una alternativa para los pacientes con tumores localmente avanzados en quienes el tratamiento concomitante no se considera ideal.

En esta serie presentamos 25 pacientes con enfermedad en etapas localmente avanzadas pero que mantenían la funcionalidad laríngea conservada y que fueron tratados con laringectomía conservadora, utilizando la técnica descrita por Piquet⁷. Todos estos pacientes eran candidatos a preservación no quirúrgica con tratamiento combinado y la selección se basó en la movilidad normal de ambos cartílagos aritenoides, un hallazgo que indica una ausencia de infiltración masiva del espacio paraglótico.

La media del tiempo hasta el retiro del tubo de alimentación y de la cánula de traqueotomía fue de 15 y 25 días, respectivamente. La gammagrafía con bolo radiomarcado oral demostró aspiración bronquial de diversos grados en el 60% de los pacientes, aunque en ninguno de ellos tuvo consecuencias clínicas ni fue motivo para modificar el procedimiento a laringectomía total.

La función laríngea resultó adecuada en los 25 pacientes y ninguno requirió de métodos alternos de nutrición ni traqueotomía definitiva. La voz fue considerada normal en todos y ninguno requirió conversión y, si bien el seguimiento aún es corto, no se registraron recaídas tumorales.

La conservación orgánica en los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe localmente avanzado puede ser no quirúrgica asociando quimioterapia a radiación. Pero en pacientes selectos, en quienes sea previsible una mala respuesta a dicho tratamiento o peligro de altos niveles de toxicidad, la conservación quirúrgica con laringectomía subtotal es una alternativa adecuada debido a que permite un balance adecuado entre el control oncológico y la preservación de la calidad de vida^{11,12}.

Los parámetros que predicen la toxicidad al tratamiento aún requieren de estudios que los evalúen para poderlos conocer más ampliamente⁹.

Las características que deben presentar los pacientes candidatos a laringectomía subtotal supracricoidea con cricohioidoepiglotopexia, además de las indicaciones precisas de la técnica y el análisis histopatológico de la lesión¹³⁻¹⁵, incluyen una movilidad aritenoides adecuada, un estado funcional ECOG aceptable y pruebas de la función ventilatoria que indiquen que es posible llevar a cabo el procedimiento con seguridad.

Conclusiones

La laringectomía subtotal supracricoidea y la formación de una «neo-laringe» con cricohioidoepiglotopexia es una alternativa adecuada para la conservación orgánica en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe localmente avanzado. El procedimiento permite obtener un control oncológico adecuado y un órgano funcional; es decir, ausencia de traqueotomía, deglución por la vía normal sin aspiración que se traduzca en complicaciones ventilatorias y habla inteligible. Dicha intervención debe ser considerada como posibilidad terapéutica en pacientes que por alguna razón no sean idóneos para el tratamiento de quimiorradiación concomitante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Alterio D, Ansarin M, Jwreckzek-Fossa BA, et al. What is the price of functional surgical organ preservation in

- locally-regionally advanced supraglottic cancer? Long-term outcome for partial laryngectomy followed by radiotherapy in 32 patients. *Tumori*. 2013;99:667-75.
2. Eschwège F, Bourhis J, Luboinski B, et al. Organ preservation in ORL oncology: myth or reality. The case for laryngeal preservation. *Cancer Radiother*. 1998;2(5):437-45.
3. Denaro N, Russi EG, Lefebvre JL, et al. A systematic review of current and emerging approaches in the field of larynx preservation. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):16-24.
4. Chung EJ, Lee JJ, Kim HS, et al. Alternative treatment option for hypopharyngeal cancer: clinical outcomes after conservative laryngeal surgery with partial pharyngectomy. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(8):866-73.
5. Santoro R, Meccariello G, Mannelli G, et al. Surgical options in radiotherapy-failed early glottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(4):777-85.
6. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al., editores. *AJCC Cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
7. Piquet JJ, Chevalier D. Subtotal laryngectomy with cricohioido-epiglottopexy for the treatment of extended glottic carcinomas. *Am J Surg*. 1991;162:357-61.
8. Lefebvre JL. Larynx preservation. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:218-22.
9. Van der Molen L, van Rossum MA, Burkhead LM, et al. Functional outcomes and rehabilitation strategies in patients treated with chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:889-900.
10. Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, et al. Effects of tumor stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(2):165-79.
11. Márquez Moyano JA, Sánchez Gutiérrez J, Roldán Noguera P, et al. Assessment of quality of life in patients treated by supracricoid partial laryngectomy (chep). *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2004;55:409-14.
12. Rodrigo JP, Coca-Peláez A, Suárez C. The current role of partial surgery as a strategy for functional preservation in laryngeal carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62:231-8.
13. Gallegos-Hernández JF. Cirugía parcial de laringe. Técnicas y resultados. *Cir Cir*. 2010;78(5):449-53, 78(3).
14. Lefebvre JL, Mallet Y. Faringectomías y faringolaringectomías. *EMC-Cirugía Otorrinolaringológica y Cervicofacial*. 2006;7:1-12.
15. García-Sánchez M, Romero-Durán E, Mantilla-Morales A, et al. Laringectomía subtotal supracricoidea, la importancia del análisis histopatológico. *GMM*. 2014. Submitted.



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ORIGINAL ARTICLE

Apoptosis and expression of argyrophilic nucleolus organizer regions in epithelial neoplasms of the larynx ☆,☆☆,☆☆☆



Christiana Vargas Ribeiro^{a,*}, Anilton Cesar Vasconcelos^{b,c},
José de Souza Andrade Filho^{d,e}

^a Faculdade e Escola Técnica Nova Rumo, Belo Horizonte, MG, Brazil

^b University of California, California, USA

^c Department of General Pathology, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^d Department of Pathology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^e Division of Pathology and Cytopathology, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brazil

Received 14 November 2013; accepted 22 July 2014

Available online 27 December 2014

KEYWORDS

Apoptosis;
Larynx;
Squamous cell carcinoma;
Nucleolus organizer region;
Papilloma

Abstract

Introduction: Occurrence of apoptosis and expression of proliferative markers are powerful tools to establish a prognosis in the follow-up of cancer.

Objective: To evaluate the growth fraction in papillomas and laryngeal squamous cell carcinomas with three degrees of differentiation through apoptosis and the expression of nucleolus organizer regions.

Methods: Retrospective study from which paraffin material was submitted to microtomy and hematoxylin-eosin and silver staining. Stained slides were used to quantify the apoptotic index and the number of nucleolus organizer regions by morphometry.

Results: Apoptosis was significantly more frequent in well differentiated carcinomas and in papillomas, and a higher growth fraction of expressed nucleolus organizer regions and cells that expressed a greater than average number of nucleolus organizer regions were more frequently noted in undifferentiated carcinomas.

☆ Please cite this article as: Ribeiro CV, Vasconcelos AC, Andrade Filho JS. Apoptosis and expression of argyrophilic nucleolus organizer regions in epithelial neoplasms of the larynx. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:158-66.

☆☆ Institution: This project was developed at the Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); and Escola de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

☆☆☆ Case report: a retrospective study of 40 cases of epithelial neoplasms of the larynx, with 3 degrees of tumor differentiation.

* Corresponding author.

E-mail: christianavargas@yahoo.com.br (C.V. Ribeiro).



PALAVRAS-CHAVE

Apoptose;
Laringe;
Papiloma;
Carcinoma de células
escamosas;
Região organizadora
do nucléolo

Conclusions: Thus, it was possible to verify that a high apoptotic index was associated with a lower chance of tumor differentiation in carcinomas, while a greater number of total nucleolus organizer regions, cells expressing nucleolus organizer regions above average and a higher growth fraction were associated with greater likelihood of abnormal cell proliferation and increased tumor differentiation.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Apoptose e expressão de regiões argirófilas organizadoras de nucléolos em neoplasias epiteliais da laringe

Resumo

Introdução: A ocorrência de apoptose e a expressão de marcadores proliferativos são ferramentas poderosas no estabelecimento do prognóstico do câncer.

Objetivo: Avaliar a fração de crescimento de papilomas e carcinomas laringeos de células escamosas, com três graus de diferenciação, através da apoptose e expressão de regiões organizadoras de nucléolo.

Método: Estudo retrospectivo, cujo material embocado em parafina foi submetido à microtomia e coloração em hematoxilina-eosina, e pela prata. As lâminas coradas foram utilizadas para quantificar o índice apoptótico e o número de regiões organizadoras de nucléolo (NORs) através da morfometria.

Resultados: A apoptose foi significativamente mais frequente em carcinomas bem diferenciados e em papilomas; enquanto que uma maior fração de crescimento, de NORs expressos e de células que expressaram maior número de NORs, foram mais frequentes nos carcinomas indiferenciados.

Conclusões: Foi possível verificar que o índice apoptótico elevado indica menores chances de diferenciação tumoral nos carcinomas, enquanto que um maior número de NORs totais e células expressando NORs acima da média, e uma maior fração de crescimento, determinam maiores chances de proliferação celular anormal e maior diferenciação tumoral.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introduction

Worldwide, carcinomas of the head and neck occupy the fifth position in incidence, and affect mainly male smokers and drinkers, and the regions of the larynx and oral cavity.¹ It is estimated that in Brazil more than 6000 new cases of carcinoma of the larynx occurred in 2012, and worldwide it is considered the second most common tumor in the respiratory tract and the most common among cancers of the head and neck, representing 2% of all malignancies.²

Several studies have shown that the number of nucleolar organizer regions stained by silver (AgNORs) in malignant neoplastic cells is often greater than in benign tumor cells or normal cells.^{3,4}

Rüschhoff et al.⁵ concluded that the guided evaluation of the pattern of AgNORs facilitates the understanding of cell biology, since the number and area of points dissociated from AgNORs are mainly related to the rate of proliferation, and differ markedly among cell strains, in the various degrees of differentiation, regardless of the type and size of AgNOR aggregates in the cell. Thus, the relationship between AgNOR quantification at interphase and cell

proliferation has been widely investigated in human tumors, by comparing AgNOR relative parameters at interphase with those cell proliferation markers commonly used in tumor pathology.⁴

Antonangelo et al.⁶ examined the relationship between the expression of nucleolus organizer regions stained by silver (AgNORs) and survival time in patients with squamous cell carcinoma of the lung and concluded that the expression of AgNORs was lower in tumors in their early stages, and in tumors that were of a high histological grade; a higher number of AgNORs was associated with lower survival rates. These results encouraged the use of AgNORs' technique in the prognosis for lung cancer.

Rüschhoff et al.,⁵ working with normal and neoplastic cells of the urinary system, showed that the size of AgNOR aggregates is related to cell differentiation, and larger AgNOR aggregates were observed in those more differentiated tumors.

Lorand-Metze and Metzke,⁷ in an attempt to establish a correlation between the staining pattern of AgNORs in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and tumor kinetics, concluded that the percentage of circulating lymphocytes

with a cluster of AgNORs could be used as a parameter of the kinetics of this tumor, helping to differentiate patients with the disease in both stable and progressive stages, correctly classifying 94% of patients. For all practical purposes, a value of more than 13% of cells with clusters of AgNORs suggested progressive disease.

Cases of squamous cell carcinoma of the oral cavity had their prognosis predicted by quantifying the number of AgNORs, despite the occurrence of some overlapping among individual values. The mean number of AgNORs was higher for lesions with a poor prognosis and with a more aggressive character.⁸

Based on this, AgNORs have been widely used as markers of cell proliferation, showing good diagnostic and prognostic value in the field of tumor pathology.⁹⁻¹¹

Recent studies have described the occurrence of apoptosis in several types of human carcinomas, the most undifferentiated tumors being those that usually present the lowest apoptotic index.^{12,13} Thus, the apoptosis process seems to have a close relationship with a good prognosis for patients with epithelial tumors of the larynx.

In this context, the objectives of this study were: (a) to determine the apoptotic index; (b) to determine the number of AgNORs; (c) to assess the rate of growth of malignant and benign epithelial neoplasms of the larynx.

Methods

For this research, we conducted a study of a historical cross-sectional cohort. Samples were obtained from patients undergoing surgical treatment of laryngeal tumors during the period between the years 1989 and 2002. All material used was primarily harvested by doctors at the hospital with diagnostic and therapeutic purposes; at that time, there was no knowledge of the possibility of conducting this research. The study was conducted during the period between the years 2002-2004; at that time, we did not have norms establishing guidelines for the use of biological materials in research. Since 2005, with the Resolution 347/05, norms have been established to regulate the storage and use of human biological material in the context of research projects. Resolution 441/11 is an updated version of the Resolution 347/05, in which Article 15 maintained virtually the same provisions of the previous version. Therefore, as this study was conducted prior to this Resolution, the Ethics Committee decided these determinations were not necessary.

Initially, we undertook a survey of hospital clinical records, with the aim of identifying individuals with benign and malignant laryngeal neoplasms. One hundred and forty-two patients were found, among whom 40 were selected because the material embedded in paraffin was in better condition. We disregarded the remainder because of a high incidence of moderately differentiated carcinomas, which did not justify increasing the sample size we had already obtained and judged to be representative.

Gender, race and age were not considered as selection criteria. Thus, based solely on the histopathologic criteria, these patients were divided into groups, and their carcinomas were characterized (based on the degree of keratinization) as well differentiated (grade I - 4 cases),

moderately differentiated (grade II - 16 cases) and undifferentiated (grade III - 14 cases). The patient sample included also six benign tumors that were papillomas. Well-differentiated lesions are those in which there occurs keratinization of the individual cells and the formation of multiple horny or keratin beads or pearls of varying size; there are groups of cells actively invading the connective tissue. Moderately differentiated lesions retain, in part, the characteristics of normal epithelium, but the cells already exhibit alterations in their forms. In poorly differentiated lesions the resemblance to squamous epithelium is less pronounced. The characteristic shape of the cells may be altered, as well as the typical intercellular arrangement. The cells show variation in size, staining strength and ability to perform the function of a squamous cell, which is the formation of keratin; these are different and pleomorphic cells, with loss of cohesion and showing numerous and atypical mitotic figures.

With a goal to analyze the histological grade and the apoptotic index, the samples embedded in paraffin were sectioned at 4 μ m and stained with hematoxylin-eosin (HE). Other sections were submitted to silver impregnation for quantification of the cell proliferation index by counting NORs. The sections were dewaxed, rehydrated sequentially in absolute alcohol, 70% and 50% and washed in deionized water. The sections were stained with Ploton et al.¹⁴ technique, modified by Aubele et al.¹⁵ The silver impregnation was performed by two previously prepared solutions: solution A (aqueous solution of silver nitrate, 50%) and solution B (formic acid 1% containing 2 g of colorless gelatin). Solutions A and B were mixed at a ratio of 2:1 at the time of incubation of the sections. The incubation was performed in a wet/dark chamber at 37 °C for 20 min. Subsequently, the sections were washed with deionized water for 15 minutes and dehydrated in 70% alcohol and absolute alcohol, diaphanized in xylene and mounted with Entelan.¹⁶

One slide from each group (papillomas, grade I, II and III carcinomas) was selected for determining the minimum number of fields to calculate the apoptotic index. In each slide, the highest number of possible fields was analyzed (using a 40 \times objective), to determine the apoptotic indexes, i.e., the number of apoptotic cells in the field divided by the total number of cells in the same field. The images were generated by a microscope connected to a camera and transferred to a digitizing board in the computer, where the morphometry was performed using a specific computer program (Kontron KS 300 version 2.0). To quantify apoptosis in these lesions, the minimum number of representative microscopic fields was obtained by an analysis of instability of the variation coefficient.¹⁷ Among the evaluated fields, mean values for multiple samples of five random fields were obtained, until attaining the total number of fields per slide. These mean values were considered as experimental units and used in the statistical analysis. The standard deviations (SDs) and coefficients of variation for each sample size decreased, as the number of fields considered increased, until the occurrence of stabilization. This stabilization occurred when 10 fields per slide for papillomas and 30 fields per slide for carcinomas of all degrees were obtained.

Next, one slide of each group (papillomas, grade I, II and III carcinomas) was selected; the largest possible number

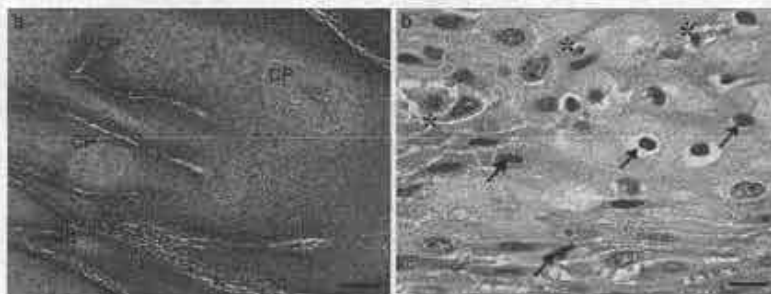


Figure 1 Grade I squamous cell carcinoma (A) Micrograph of grade I squamous carcinoma cells, with the presence of diffuse keratin pearls (CP) (HE, bar = 100 μ m). (B) Micrograph of grade I squamous carcinoma cells with various apoptotic cells with condensation of cytoplasm (arrows) and anoinkic (*) (HE, bar = 10 μ m).

of fields (100 \times objective) was analyzed and the number of total NORs (*i.e.*, the number clumps per nucleus in the field divided by the total number of nuclei in that same field, using the same method and equipment mentioned above) was registered. The stabilization occurred when 10 fields per slide for papillomas and 15 slides for all grades of carcinomas were achieved.

As to the analysis of the apoptotic index (number of apoptotic cells/total number of cells \times 100), the cells were observed by a single researcher, who counted only those cells exhibiting at least three of the following morphological characteristics peculiar to the process: (1) anoinkic (presence of a pericellular clear halo); (2) cytoplasm condensation; (3) nuclear condensation (crescents); (4) nuclear fragmentation; (5) cell fragmentation (apoptotic bodies); (6) phagocytosis of apoptotic bodies ("cell cannibalism"). The areas of necrosis were excluded. The cells in apoptosis, and subsequently all the epithelial cells, were counted, in an area corresponding to 53,333.4 μ m² in a total of 10 fields for papillomas and 30 fields for all grades of carcinomas.

As to the analysis of the cell proliferation index (number of NORs/total number of nuclei \times 100) in an area corresponding to 8.533,37 μ m², he counted the NORs present in each nucleus and, in parallel, the total number of epithelial nuclei, for a total of 10 fields for papillomas and 15 for all grades of carcinomas. The ratio between the number of cells expressing AgNORs above average and the apoptotic index was regarded as the growth fraction for each tumor type.

Means or medians were obtained for the studied morphometric parameters, in order to characterize the groups. At first, the normality of the data through the Kolmogorov-Smirnov test was verified. When the distribution was normal, we used the Student's *t* test (a parametric test) to compare the means of different injuries. When the distribution of the data did not show normality, we used the nonparametric Mann-Whitney test to compare the medians of different injuries. All data were analyzed with a significance level of 0.05 with the GraphPad Prism 3.0 software.

Results

Of the 40 selected samples, 34 were from patients with laryngeal carcinoma, 28 men (82.35%) and 6 women (17.65%) with a mean age of 59.5 years. The laryngeal papilloma cases

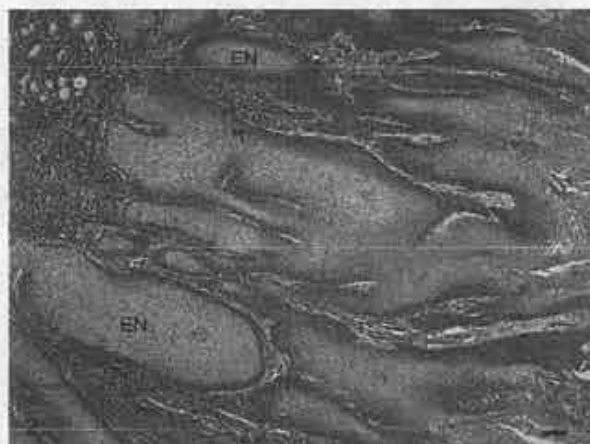


Figure 2 Grade I squamous cell carcinoma. Micrograph of grade I squamous cells, with invasion of connective tissue by tumor cells in the form of very delimited epithelial nests (EN) (HE, bar = 100 μ m).

consisted of 4 men (66.66%) and 2 women (33.34%) with a mean age of 36 years.

Histologically, we observed in the samples with Grade I squamous cell carcinoma (SCC) a variable number of keratin pearls scattered throughout the tissue (Fig. 1A), as well as isolated intracellular keratinization. We also noted numerous cells in apoptosis scattered through the tumor displaying condensation of the cytoplasm and anoinkic (Fig. 1B). The cellular pleomorphism varied between mild and moderate, and the nuclear size showed little variability. Although an invasion of adjacent tissue by tumor cells was noted, the edges of the epithelial strands and nests were well defined (Fig. 2).

In Grade II SCC (SCC II), we observed fewer keratin pearls and a greater connective tissue invasion by tumor cells (Fig. 3). Mitoses were frequent, many of them atypical. Apoptotic cells with condensation of cytoplasm and anoinkic (Fig. 4) were present throughout the tumor tissue, but to a lesser extent than in Grade I SCC (SCC I).

In Grade III SCC (SCC III), pleomorphism and atypical cells were more dominant, the nuclei were seen to be increased in size, and there was nuclear hyperchromaticism and an increased nucleus/cytoplasm ratio (Fig. 5). The cells showed loss of cohesion, with invasion through the connective tissue

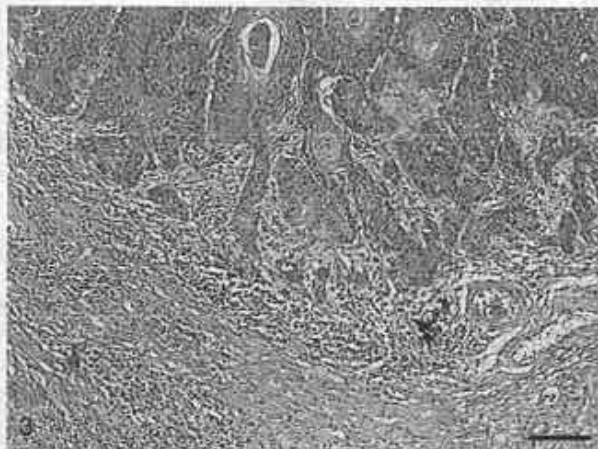


Figure 3 Grade II squamous carcinoma cells. Micrograph of grade II squamous carcinoma cells with connective tissue infiltration by tumor cells (HE, bar = 100 μ m).

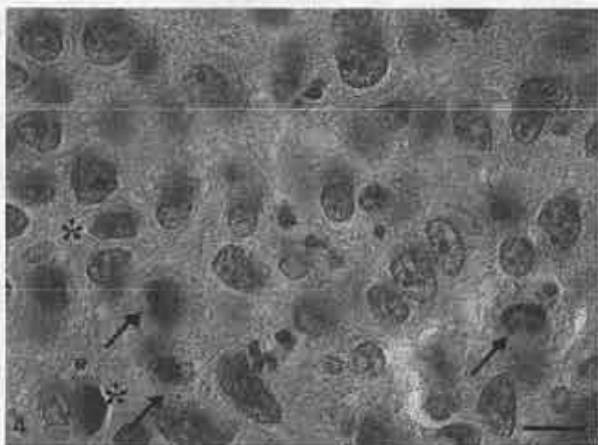


Figure 4 Grade II squamous carcinoma cells. Micrograph of grade II squamous carcinoma cells with presence of apoptotic cells with condensation of cytoplasm (arrows) and anoxia (*) (HE, bar = 10 μ m).

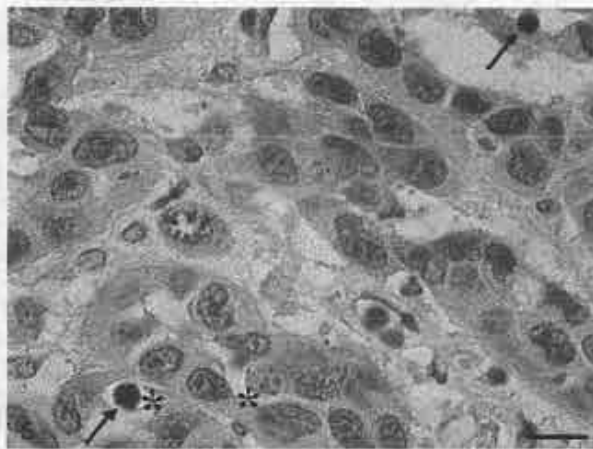


Figure 5 Grade III squamous carcinoma cells. Micrograph of grade III squamous carcinoma cells with apoptotic cells with nuclear hyperchromatism (arrows) (HE, bar = 10 μ m).



Figure 6 Grade III squamous carcinoma cells. Micrograph of grade III squamous carcinoma cells with presence of a few apoptotic cells with condensation of cytoplasm (arrows) and anoxia (*) (HE, bar = 10 μ m).

and also through deeper areas, such as muscle and glandular tissues. Virtually no cell with intracellular keratinization was observed, and there were no keratin pearls. Few cells were in apoptosis, and the condensation of the cytoplasm and anoxia (Fig. 6) occurred without a definite pattern of location and also in isolated epithelial cells present in the stroma.

The papilloma presented exophytic projections (Fig. 7). Each projection was covered by keratinized squamous epithelium with hyperkeratosis and with cells supported by a central part of connective tissue with blood vessels. Furthermore, we observed cells undergoing apoptosis with cytoplasmic condensation and anoxia in the papilloma's finger-like projections (Fig. 8). The apoptotic cells were distributed most frequently in the basal and spinous layers.

AgNORs were identified in many tumor types in the form of brownish or black clumps with varied shape, size and distribution. In SCC I, AgNORs presented as isolated clumps or

formed clusters with rounded or irregular shapes, filling the entire nucleolus or scattered in the nucleus like satellites (Fig. 9). In SCC II, we noted the presence of AgNORs forming rounded clumps, filling the entire nucleolus, or as small satellites scattered throughout the nucleus (Fig. 10). On the other hand, in SCC III, the AgNORs formed dark, irregular adjoining clumps occupying virtually the entire nucleolus, or were isolated in the form of satellites in large nuclei (Fig. 11).

In the papilloma samples, AgNORs exhibited a distribution similar to that found in SCC I samples, forming small, isolated clumps or as clusters, present as satellites in the nucleus or occupying the entire nucleolus (Fig. 12).

With respect to the apoptotic index, SCC I showed a higher value when compared with SCC II ($p=0.0127$) and III ($p<0.0001$), but not compared papilloma ($p=0.1504$). SCC II showed a higher apoptotic index when compared with SCC III ($p<0.0001$), but with no significant difference in relation



Figure 7 Papilloma. Micrograph of papilloma with exophytic projections extending below the surface of the mucosa (HE, bar = 100 μ m).

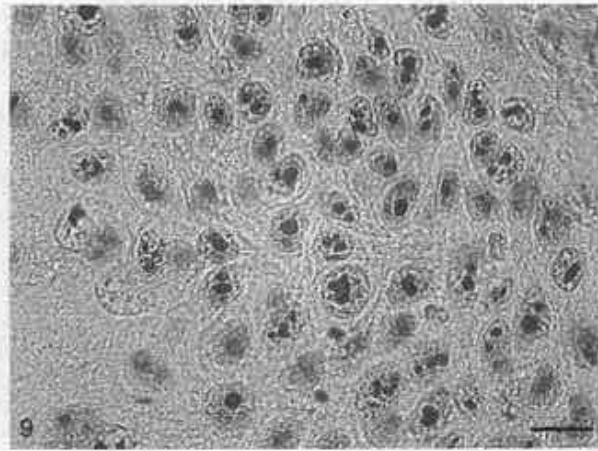


Figure 9 Grade I squamous carcinoma cells with AgNORs. Micrograph of grade I squamous carcinoma cells with AgNORs in the form of isolated lumps or forming large aggregates, with rounded or irregular shapes filling the entire nucleus or present in the nucleolus as satellites (AgNOR, bar = 10 μ m).

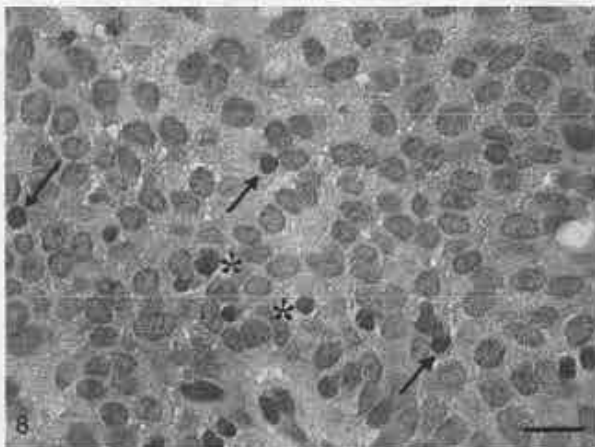


Figure 8 Papilloma. Micrograph of papilloma with cell apoptosis with condensation of cytoplasm (arrows) and anucleated (*) (HE, bar = 10 μ m).

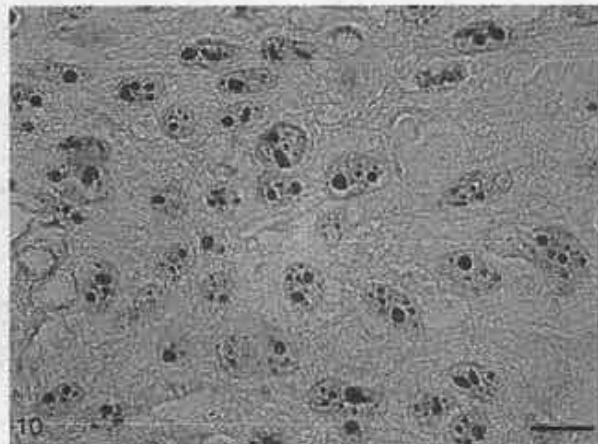


Figure 10 Grade II squamous carcinoma cells with AgNORs. Micrograph of grade II squamous cell carcinoma containing AgNORs forming rounded clumps filling the entire nucleolus or as small satellites scattered by the nucleus (AgNOR, bar = 10 μ m).

Table 1 Medians of apoptotic indexes.

Groups Compared	<i>p</i>
SCC I \times SCC II (0.10; 0.09)	0.0127 ^a
SCC I \times SCC III (0.10; 0.08)	0.0001 ^a
SCC II \times SCC III (0.09; 0.08)	<0.0001 ^a
Papilloma \times SCC I (0.09; 0.10)	0.1504 ^a
Papilloma \times SCC II (0.09; 0.09)	0.8783 ^a
Papilloma \times SCC III (0.09; 0.08)	0.0008 ^a

SCC, squamous cell carcinoma.

^a Mann-Whitney test.

to papilloma ($p=0.8783$). Finally, SCC III, when compared with papilloma, showed a lower apoptotic index ($p=0.0008$) (Table 1).

In papilloma samples, the total number of AgNORs per field was significantly higher compared to SCC I ($p=0.035$) and significantly lower compared to SCC II ($p=0.0051$) and SCC III ($p<0.0001$). SCC I had a lower number of total

AgNORs per field compared with SCC II ($p<0.0001$) and III ($p<0.0001$). Likewise, SCC II showed a lower mean of total AgNORs per field compared to SCC III ($p<0.0001$) (Table 2).

Table 2 Means of total number of AgNORs.

Groups Compared	<i>p</i>
SCC I \times SCC II (2.29; 2.76)	<0.0001 ^a
SCC I \times SCC III (2.29; 2.99)	<0.0001 ^a
SCC II \times SCC III (2.76; 2.99)	<0.0001 ^a
Papilloma \times SCC I (2.53; 2.29)	0.035 ^a
Papilloma \times SCC II (2.53; 2.76)	0.0051 ^a
Papilloma \times SCC III (2.53; 2.99)	<0.0001 ^a

SCC, squamous cell carcinoma.

^a Student's *t* test.

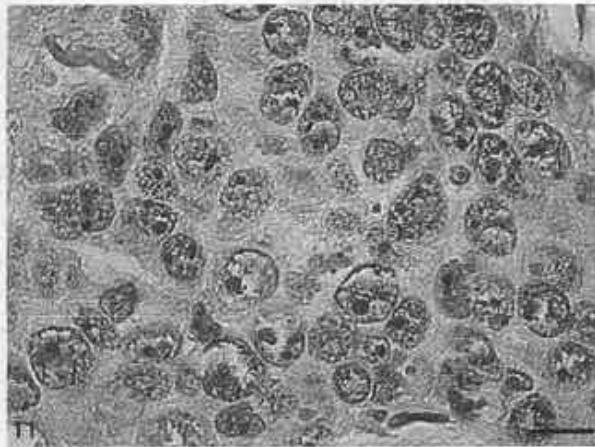


Figure 11 Grade III squamous carcinoma cells with AgNORs. Micrograph of grade III squamous carcinoma cells with AgNORs forming dark clumps together and occupying the entire nucleolus or isolated as small satellites in large nuclei (AgNOR, bar = 10 μ m).

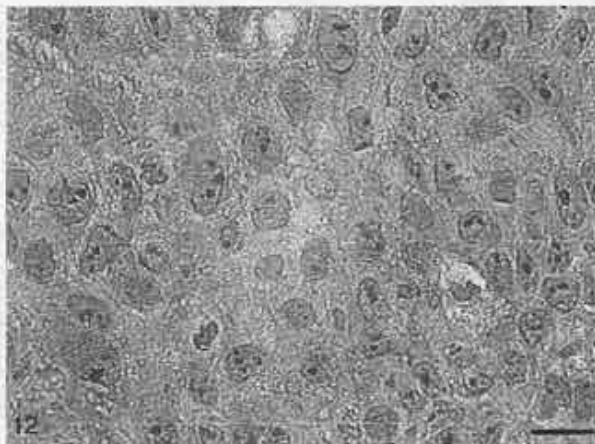


Figure 12 Papilloma with AgNORs. Micrograph of papilloma with AgNORs forming small clumps present in the nucleus as satellites or occupying the entire nucleolus (AgNOR, bar = 10 μ m).

Table 3 Number of cells with AgNORs above average.

Groups Compared	<i>p</i>
SCC I \times SCC II (1.87; 2.15)	<0.0001 ^a
SCC I \times SCC III (1.87; 2.35)	<0.0001 ^a
SCC II \times SCC III (2.15; 2.35)	<0.0001 ^a
Papilloma \times SCC I (1.98; 1.87)	0.2021 ^a
Papilloma \times SCC II (1.98; 2.15)	0.0053 ^a
Papilloma \times SCC III (1.98; 2.35)	<0.0001

SCC, squamous cell carcinoma.

^a Student's *t* test.

Table 3 shows comparisons of the number of cells expressing above average AgNORs per field among the different groups of tumors. There was no significant difference between papilloma and SCC I ($p=0.2021$) groups.

Table 4 Medians of growth fractions.

Groups compared	<i>p</i>
SCC I \times SCC II (13.58; 22.50)	<0.0001 ^a
SCC I \times SCC III (13.58; 28.21)	<0.0001 ^a
SCC II \times SCC III (22.50; 28.21)	<0.0001 ^a
Papilloma \times SCC I (18.70; 13.58)	0.0021 ^a
Papilloma \times SCC II (18.70; 22.50)	0.1595 ^a
Papilloma \times SCC III (18.70; 28.21)	<0.0001 ^a

SCC, squamous cell carcinoma.

^a Mann-Whitney test.

The number of cells expressing above average AgNORs in papilloma group was lower than in SCC II ($p=0.0053$) and III ($p<0.0001$). SCC I showed a lower number of cells expressing above average AgNORs versus SCC II ($p<0.0001$) and III ($p<0.0001$). Likewise, SCC II showed a lower number of cells expressing AgNORs above average versus SCC III ($p<0.0001$).

Table 4 shows comparisons of growth fractions (number of cells expressing AgNORs above average per field/apoptotic indexes) among different tumor types. SCC III had a higher growth fraction when compared with other types of tumors ($p<0.0001$). SCC II had a higher growth fraction versus SCC I ($p<0.0001$), but with no significant difference versus papilloma ($p=0.1595$). Papilloma group had a higher growth fraction when compared with SCC I ($p=0.0021$).

Discussion

In malignant tumors, the cell mass can be reduced through apoptosis and necrosis; therefore, an interruption or disruption of the apoptotic pathway will facilitate the development of these tumors.¹⁸ Apoptosis is the only form of cell death found in all stages of tumor growth, which could explain satisfactorily the large cell loss rate that occurs in neoplasia.¹⁹ In rapidly growing tumors, it was observed that apoptosis and mitosis are numerically increased. Cotter et al.²⁰ observed that in untreated tumors, the proportion of mitotic cells to apoptotic cells is close to 1:1. In the present study, the apoptotic index for SCC I reached the highest value. This fact could explain the less aggressive behavior and a lower rate of growth of this tumor. Even taking into account that the papilloma group showed a numerically lower value than SCC I, there was no significant difference between these groups. Therefore, SCC I and papilloma groups showed similar apoptotic indexes. The literature reports that many benign tumors have a low apoptotic index.²¹ Such result was shown in our study, in the case of papilloma. On the other hand, in SCC III this index was also low. We can assume that this finding would be a factor contributing to an increased malignancy and a trend for metastasis and for greater chances of tumor growth observed in this type of tumor. Our results were similar to those from the study by Hamada et al.²²; these authors found that in SCCs of the esophagus the degrees "well differentiated" and "moderately differentiated" showed high apoptotic indexes compared to tumors with "poorly differentiated" grade, suggesting that apoptosis contributes to a good prognosis. Moreover, other authors have observed in advanced-stage tumors located in the supraglottic region

that the high apoptotic index was significantly associated with poor survival, and suggested that, in the future, the presence of a high degree of apoptosis could be used to identify patients with a poor prognosis for laryngeal cancer.²³ Likewise, Alcaide et al.²⁴ reported the occurrence of high numbers of apoptotic cells in colorectal carcinomas, when compared to adenomas and to normal epithelium; the apoptotic index was also higher in metastatic disease (stage 4), when compared to other stages. This assertion is not supported by the findings of this study, because here the high apoptotic index was related to a lower histological grade and a better prognosis.

With respect to the total number of AgNORs per field, the SCC I group showed the lowest value, followed by papilloma, Grade II and SCC III groups. We observed the same with respect to the number of cells expressing above average AgNORs per field. Some studies have shown that the number of AgNORs in malignant neoplastic cells is often greater than in benign neoplastic cells, or in normal cells.^{10,25-27} In many tumors, the quantification and distribution of AgNORs in the nucleus and nucleolus have shown significant prognostic value.²⁸ Some authors found that tumors with high malignancy have a higher number of AgNORs compared to low-grade tumors, which agrees with the findings of this study.²⁸⁻³⁰

Previous studies have reported that the average of AgNORs in SCCs of the oral cavity and larynx is higher in tumors with a poor prognosis and with more aggressive characteristics, i.e., poorly differentiated lesions.^{28,31} Hanemann, Miyazawa and Souza²⁸ stated that the method of counting AgNORs is a useful diagnostic tool for identifying different types of oral squamous malignancies and is also a prognostic marker of these carcinomas. Furthermore, this counting helps to differentiate among pre-cancerous, benign and malignant lesions. According to Underwood and Giri,³² AgNORs scatter throughout the nucleus in varying lengths, making their measurement easy. Thus, the quantification of AgNORs is dependent on the degree of dispersion or breakdown of a large relative number of NORs in the nucleus. Therefore, the so-called histologic counting of NORs – both in benign and malignant lesions – does not result in an absolute number, but rather, in a numerical index of their dispersion. This does not impair or necessarily invalidate the usefulness of this counting technique as a discriminant factor for malignancy or transcriptional activity.

As regards to growth fraction, SCC I showed the lowest value, followed by papilloma, SCC II and SCC III. Considering that SCC I presented the highest apoptotic index and the lowest number of AgNORs above average, its growth fraction was the lowest among malignant tumors. The papilloma group showed a slightly higher growth fraction *versus* SCC I, and was slightly smaller than SCC II. However, these differences were not statistically significant. On the other hand, SCC III showed an extremely high growth fraction, since its apoptotic index was low and the number of above average AgNORs was high. Liu et al.²³ have supported our findings, and stated that the degree of differentiation in human cancers generally reflects the degree of malignancy, where the most undifferentiated lesion is the most aggressive, based on an analysis of ovarian carcinomas. These authors suggest that microRNAs are deregulated and therefore

overexpressed in these tumors, causing an increase in the rate of cell proliferation.

Karki et al.³⁴ found irregularly shaped AgNORs in malignant cells of pleural and peritoneal effusions, and large and individual AgNORs in benign cells of the same effusions. Arora et al.³⁵ showed that apparently the number of AgNORs per nucleus in patients with SCC of the larynx increases as the degree of tumor dedifferentiation increases. Furthermore, with a higher tumor grade, NORs decrease in size and become more irregular. In our study, the presence of larger, rounded, regular and less scattered aggregates was noted in the nuclei of SCC I, and smaller and irregular aggregates were observed in SCC III. Therefore, our findings are similar to those described for cancers of the larynx³⁵ and for cells of pleural and peritoneal effusions.³⁴

Conclusions

The high apoptotic index indicates lower chances of tumor differentiation in cases of squamous cell carcinomas of the larynx.

The greater the number of total AgNORs and above average AgNOR-expressing cells, the higher the chances of an abnormal cell proliferation and the less differentiated the tumor tends to be.

The higher the growth fraction, defined as the ratio between the number of AgNOR-expressing cells above average and the apoptotic index, the higher the chances of the tumor being of a less differentiated type.

Funding

This study was supported by FAPEMIG which offered financial support for the realization of this project.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Ruback MJ, Galbiatti AL, Arantes LM, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital, São Paulo. *Med J.* 2012;130:307-13.
2. Ministério da Saúde Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil; 2011.
3. Trerè D. AgNOR quantification in tumour pathology: what is actually evaluated? *J Clin Pathol.* 1993;46:189.
4. Derenzini M, Trerè D. AgNOR proteins as a parameter of the rapidity of cell proliferation. *Zentralbl Pathol.* 1994;140:7-10.
5. Ruschoff J, Fauser G, Knüchel R, Hofstädter F. AgNOR quantification with special reference to staining patterns. *Zentralbl Pathol.* 1994;140:23-30.
6. Antonangelo L, Bernardi F, Del C, Capelozzi VL, Takagaki TY, Younes RN, et al. Morphometric evaluation of argyrophilic nucleolar organizer region is useful in predicting long-term survival in squamous cell carcinoma of the lung. *Chest.* 1997;111:110-4.
7. Lorand-Metzo I, Metze K. AgNOR clusters as a parameter of cell kinetics in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Mol Pathol.* 1996;49:M357-60.

8. Marigo H [thesis] Avaliação da razão entre o índice apoptótico e o índice mitótico em carcinomas de células escamosas e papilomas da cavidade oral; 1999.
9. Biswal BM, Othman NH. Correlation of nuclear morphometry and AgNOR score with radiation response in squamous cell cancers of the head and neck: a preliminary study. *Malays J Med Sci.* 2010;17:19-26.
10. Moradzadeh Khiavi M, Vosoughhosseini S, Halimi M, Mahmoudi SM, Yarahmadi A. Nucleolar organizer regions in oral squamous cell carcinoma. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2012;6:17-20.
11. Chowdhry A, Deshmukh RS, Shukla D, Bablani D, Mishra S. Quantitative estimation of AgNORs in normal, dysplastic and malignant oral mucosa. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158:282-7.
12. Kavathia N, Jain A, Walston J, Beamer BA, Fedarko NS. Serum markers of apoptosis decrease with age and cancer stage. *Aging.* 2009;1:652-63.
13. Gorban NA, Kudaibergenova AG, Pankratov VA. Prognostic value of markers for proliferative activity and apoptotic regulation in laryngeal squamous cell carcinoma. *Arkh Patol.* 2013;75:3-9.
14. Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon F, Adnet JJ. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochem J.* 1986;18:5-14.
15. Aubele M, Biesterfeld S, Derenzini M, Hufnagl P, Martin H, Ofner D, et al. Guidelines of AgNOR quantitation. Committee on AgNOR quantitation within the European Society of Pathology. *Zentralbl Pathol.* 1994;140:107-8.
16. Luna LG. *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1968, 258 pp.
17. Sampaio IBM. *Estatística aplicada à experimentação animal*, 2nd ed. Belo Horizonte: Fundação de Estudo e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia; 2002, 265 pp.
18. Pettigrew CA, Cotter TG. Dereglulation of cell death (apoptosis): implications for tumor development. *Discov Med.* 2009;8:61-3.
19. Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Annu.* 1982;17:229-59.
20. Cotter TG, Lennon SV, Glynn JG, Martin SJ. Cell death via apoptosis and its relationship to growth, development and differentiation of both tumour and normal cells. *Anticancer Res.* 1990;10:1153-9.
21. Endo A, Koizumi H, Takahashi M, Tamura T, Tatsunami S, Watanabe Y, et al. A significant imbalance in mitosis versus apoptosis accelerates the growth rate of sessile serrated adenoma/polyps. *Virchows Arch.* 2013;462:131-9.
22. Hamada M, Naomoto Y, Fujiwara T, Kamikawa Y, Tanaka N. Suppressed apoptotic induction in esophageal squamous cell carcinomas expressing extensive p53 protein. *Jpn J Clin Oncol.* 1996;26:398-404.
23. Teppo H, Soini Y, Melkko J, Koivunen P, Alho OP. Prognostic factors in laryngeal carcinoma: the role of apoptosis, p53, proliferation (Ki-67) and angiogenesis. *APMIS.* 2003;111:451-7.
24. Alcaide J, Funez R, Rueda A, Perez-Ruiz E, Pereda T, Rodrigo I, et al. The role and prognostic value of apoptosis in colorectal carcinoma. *BMC Clin Pathol.* 2013;13:24.
25. Treré D. AgNOR staining and quantification. *Micron.* 2000;31:127-31.
26. Güler N, Uçkan S, Celik I, Öznurlu Y, Uçkan D. Expression of Fas and Fas-ligand and analysis of argyrophilic nucleolar organizer regions in squamous cell carcinoma: relationships with tumor stage and grade, and apoptosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:900-6.
27. Bukhari MH, Niazi S, Khaleel ME, Sharif MA, Ghani R, Mehmood MT, et al. Elevated frequency of p53 genetic mutations and AgNOR values in squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2009;36:220-8.
28. Hanemann JA, Miyazawa M, Souza MS. Histologic grading and nucleolar organizer regions in oral squamous cell carcinomas. *J Appl Oral Sci.* 2011;19:280-5.
29. Alaeddini M, Khalili M, Tirgari F, Etemad-Moghadam S. Argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions (AgNORs) in salivary gland mucoepidermoid carcinoma and its relation to histological grade. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105:758-62.
30. Masuda EK, Kommers GD, Martins TB, Barros CS, Plazer JV. Morphological factors as indicators of malignancy of squamous cell carcinomas in cattle exposed naturally to bracken fern (*Pteridium aquilinum*). *J Comp Pathol.* 2011;144:48-54.
31. Ghosh S, Bhattacharya S, Konar K, Ghosh TK, Majhi P. Prognostic value of AgNOR in benign and malignant lesions of larynx in a rural medical college hospital, Burdwan, West Bengal. *J Indian Med Assoc.* 2009;107:722-4.
32. Underwood JC, Giri DD. Nucleolar organizer regions as diagnostic discriminants for malignancy. *J Pathol.* 1988;155:95-6.
33. Liu Z, Gersbach E, Zhang X, Xu X, Dong R, Lee P, et al. MiR-106a represses the RB tumor suppressor p130 to regulate cellular proliferation and differentiation in high-grade serous ovarian carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2013;11:1314-25.
34. Karki S, Jha A, Sayami G. The role of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) study in cytological evaluation of fluids, especially for detection of malignancy. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2012;10:44-7.
35. Arora B, Jeevan D, Punia RS, Kumar S, Arora DR. AgNORs in squamous cell carcinoma of head and neck. *JIMA.* 2002;100:315-6.



ORIGINAL ARTICLE

Larynx cancer: quality of life and voice after treatment^{☆,☆☆}



Vaneli Colombo Rossi^{a,*}, Fernando Laffitte Fernandes^b,
Maria Augusta Aliperti Ferreira^b, Lucas Ricci Bento^b,
Pablo Soares Gomes Pereira^b, Carlos Takahiro Chone^b

^a Speech Therapy Rehabilitation after Head and Neck Surgery, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Discipline of Otorhinolaryngology, Head and Neck, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Received 1 September 2013; accepted 15 April 2014

Available online 22 July 2014

KEYWORDS

Laryngeal neoplasms;
Voice;
Squamous cell
carcinoma

Abstract

Introduction: Treatments for patients with laryngeal cancer often have an impact on physical, social, and psychological functions.

Objective: To evaluate quality of life and voice in patients treated for advanced laryngeal cancer through surgery or exclusive chemoradiation.

Methods: Retrospective cohort study with 30 patients free from disease: ten total laryngectomy patients without production of esophageal speech (ES); ten total laryngectomy patients with tracheoesophageal speech (TES), and ten with laryngeal speech. Quality of life was measured by SF-36, Voice-Related Quality of Life (V-RQOL), and Voice Handicap Index (VHI) protocols, applied on the same day.

Results: The SF-36 showed that patients who received exclusive chemoradiotherapy had better quality of life than the TES and ES groups. The V-RQOL showed that the voice-related quality of life was lower in the ES group. In the VHI, the ES group showed higher scores for overall, emotional, functional, and organic VHI.

Discussion: Quality of life and voice in patients treated with chemoradiotherapy was better than in patients treated surgically.

Conclusion: The type of medical treatment used in patients with laryngeal cancer can bring changes in quality of life and voice.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

* Please cite this article as: Rossi VC, Fernandes FL, Ferreira MA, Bento LR, Pereira PS, Chone CT. Larynx cancer: quality of life and voice after treatment. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80:403-8.

** Institution: Discipline of Speech Therapy and Otorhinolaryngology, Head and Neck; Faculdade de Ciências Médicas (FCM) Hospital das Clínicas (HC) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

* Corresponding author.

E-mail: vanelicolombo@ig.com.br (V.C. Rossi).

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasias laringeas;
Voz;
Carcinoma de células
escamosas

Câncer de laringe: qualidade de vida e voz pós-tratamento**Resumo**

Introdução: Tratamentos para pacientes com câncer de laringe podem ter grande impacto na função física, social e psicológica.

Objetivo: Avaliar qualidade de vida e voz de pacientes tratados de câncer avançado de laringe por meio cirúrgico ou quimiorradioterapia exclusiva.

Métodos: Estudo coorte retrospectivo com 30 pacientes livres da doença: sendo 10 laringectomizados totais sem produção de voz esofágica (SVE); 10 laringectomizados totais com voz traqueoesofágica (VTE) e 10 com voz laringea. A qualidade de vida foi mensurada pelos protocolos SF-36; Qualidade de Vida em Voz (QVV) e Índice de Desvantagem Vocal (IDV), aplicados no mesmo dia.

Resultados: No SF-36, observou-se que pacientes que receberam quimiorradioterapia exclusiva apresentam melhor qualidade de vida do que o grupo de VTE e SVE. No QVV observou-se que a qualidade de vida relacionada à voz é menor no grupo SVE. No IDV grupo, SVE apresentou escore maior para IDV total, emocional, funcional e orgânica.

Discussão: Qualidade de vida e voz dos pacientes tratados com quimiorradioterapia é melhor do que os pacientes tratados cirurgicamente.

Conclusão: O tipo de tratamento médico utilizado em pacientes com câncer de laringe pode trazer alterações na qualidade de vida e voz.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introduction

The World Health Organization defines quality of life as complete physical, social, and mental well-being, and not just absence of disease.¹ The voice, as a major vehicle of communication, plays a key role in the quality of life of patients, and should be considered as an indicator of health or disease.²

Treatments for patients with laryngeal cancer can have a major impact on physical, social, and psychological function, thus altering their quality of life.³ To know the impact that treatment can have on quality of life of patients with laryngeal cancer is of utmost importance for clinicians and researchers who aim not only to cure their patients, but also to achieve their complete well-being.

Laryngeal cancer is one of the most common types to affect the upper airways.⁴ It represents 25% of malignant tumors of the head and neck, and affects mainly men.⁵ Although survival is the main interest concerning the patient's treatment, other parameters such as quality of life, speech, voice function, and complications of treatment are important when therapies are compared, such as surgery and chemoradiation.⁶

Two types of treatment are used when patients are diagnosed with advanced laryngeal cancer: exclusive chemoradiation or total laryngectomy. When the selected option is total laryngectomy, the patient's voice is completely lost, with consequent problems in communication and personal interactions.⁶

Communication is an essential part of social life.⁷ Although it appears that patients with laryngeal preservation have better quality of life, the toxic effects of chemoradiation and scarring after treatments can lead to

hoarseness, dysphagia, or pain, which can affect quality of life.⁸

Both chemoradiation and total laryngectomy affect quality of life, although in different ways.⁹ For patients who undergo total laryngectomy as treatment modality, there are three possibilities for vocal rehabilitation: esophageal speech (ES), tracheoesophageal speech (TES), and electronic larynx. The first two are the most often used.¹⁰ Patients who were rehabilitated with tracheoesophageal prosthesis have a significantly higher speech pattern when compared to patients who used other methods of communication.¹¹ Total laryngectomy brings functional limitations to the individual, and these do not necessarily translate into poorer quality of life. In a survey conducted in 2010, the authors observed significant changes in speech and deglutition functions in patients treated for laryngeal cancer.⁵

Several questionnaires have been developed to assess the health and quality of life of patients with chronic diseases, and may be used in patients with laryngeal cancer. These questionnaires have been used in previous studies,^{7,12-16} such as: SF-36 – this is a multidimensional questionnaire consisting of 36 items, comprehending eight scales: functional capacity (FC) related to restrictions to daily activities; physical aspect (PA), regarding the influence of physical limitations in daily activities or work; pain (P), related to pain and its influence on daily life; general health status (GHS), which estimates the general health and self-expectations about the future development of health; vitality (V), related to the feeling of being full of energy or exhausted; social aspects (SA), related to the influence of physical or mental limitations in social activities; emotional aspects (EA), assessing the influence of emotional problems

in daily activities or work; and mental health (MH), on the general mental health status, including anxiety, depression, and mood. It has a final score ranging from 0 to 100, where 0 corresponds to the worst general health status and 100 to the best health status. This questionnaire has been translated and validated for Brazilian Portuguese.¹⁷

Voice-related Quality of Life (V-RQOL) – the V-RQOL has been translated and validated for Brazilian Portuguese.¹⁸ This questionnaire contains ten questions covering two domains: social-emotional and physical functioning. The score for each question ranges from 1 to 5, where 1 represents "not a problem" and 5 "a very big problem." The calculation of the final score is made based on the rules employed in several questionnaires on quality of life. A standard score is calculated from the raw score, and a higher value indicates that the quality of life aspects are not impaired by the voice functionality. The maximum score is 100 (best quality of life), and the minimum score is 0 (worst quality of life), both for a particular domain, and for the overall score.

IDV – a protocol that evaluates the Voice Handicap Index (VHI), translated and validated for Brazilian Portuguese as IDV.¹⁹ It consists of 30 items that assesses three areas: functional, organic, and emotional, with ten items each, aimed to the concept of disadvantage. The scores are calculated using simple summation, and may vary from 10 to 120; the higher the value, the greater the voice handicap. Scores from 0 to 30 are considered low, indicating that there is a probable alteration associated with voice inadequacy; 31–60, moderate change in vocal inadequacy; 61–120, a significantly severe deterioration of a voice problem.

Thus, the aim of this study was to evaluate quality of life and voice of patients treated for advanced laryngeal cancer, and to correlate it with the treatment modalities used for these patients.

Materials and methods

Participants

This study was submitted and approved under number 528/2011 by the institution's Research Ethics Committee. Patient recruitment was conducted through the Hospital Cancer Registry. The data collection was performed from January of 2000 to January of 2008. During this period, 257 patients were diagnosed with laryngeal cancer. The inclusion criteria were: patients with tumor stage T3 and T4; patients treated for laryngeal cancer; with no associated neurological alterations; patients without evidence of disease for at least four years.

Patients with metastases, tumor recurrence, tumor stage T1 and T2, presence of residual disease, tracheostomy, or requiring feeding through a nasogastric or gastrostomy tube were excluded from the study. Of the 257 patients with laryngeal tumors, only 153 (59.53%) had tumor stage T3 and T4. Of the total sample of T3 and T4 stages, only 73 (47.71%) were alive at the time of the study. Patients included in the study were contacted by telephone in January of 2012.

Of the 73 patients invited, only 36 (49.31%) agreed to participate. In order to have groups with the same number

of patients, the first 30 patients who answered the call were enrolled. Of these, 28 (80%) were men and two (20%) were women, aged between 45 and 85 years (mean 65 years). Patients were grouped by type of treatment: the first group (G1) consisted of ten patients submitted to total laryngectomy (six with radiotherapy and four without radiotherapy) and who communicated by writing or gestures; the second group (G2) consisted of ten patients submitted to total laryngectomy (five with radiotherapy and five without radiotherapy) and who used tracheoesophageal prosthesis; the third group (G3) consisted of ten patients who were treated with exclusive chemoradiation and had preserved larynx.

The procedures performed were: application of the SF-36 protocol to measure quality of life of individuals; application of the VR-QOL to verify the quality of life and voice; application of the VHI to assess the voice handicap index; and also vocal self-evaluation and auditory perception analysis of individuals' general level of the vocal quality.

The SF-36, VR-QOL, and VHI protocols were applied on the same day in all participating subjects. Questionnaire applications and voice analyses were performed by four speech therapists specialized in vocal rehabilitation of patients with head and neck malignancies. Data interpretation was performed by a team comprising two of the speech therapists and two otorhinolaryngologists specialized in head and neck surgery.

For vocal self-assessment, subjects were instructed to assess what they thought of their own voice, through a three-point scale: (1) good; (2) moderate; and (3) poor. At the auditory perception analysis (APA), the individuals had their voices recorded in a laptop (Samsung Intel® Atom™ CPUN455@1.66Hz 1.67GHz), using the software SoundForge® (Sony Creative Software Inc.), release 4.5. Recordings were performed with a headset microphone (Bright®) positioned at a fixed distance of five centimeters from the mouth, in an acoustically treated room. The following samples were collected: sustained "A" vowel and counting numbers from 1 to 10, at the usual frequency and intensity.

The auditory perception analysis was performed by four speech therapists, who were aware that the study population consisted of individuals treated for advanced laryngeal cancer, but were unaware of the treatment option used, as the voices were recorded and they did not have eye contact with patients. The speech therapists were instructed to classify voices through a three-point scale by selecting one of the following alternatives: (1) good; (2) moderate; and (3) poor. The voices were recorded and then played through speakers in an acoustically treated room.

The chi-squared test or Fisher's exact test (for expected values <5) were used to compare categorical variables between the three groups, whereas the Kruskal-Wallis test was used to compare numerical variables between the three groups, due to the absence of normal distribution of variables. Concordance analysis of the assessment of patients' voices between speech therapists was assessed with the intraclass correlation coefficient (ICC). The Wilcoxon's test for related samples was used to compare the assessment of the speech therapists and patient's self-evaluation.

The significance level for statistical tests was set at 5% ($p < 0.05$).

Table 1 Comparison of the items of the SF-36 questionnaire according to study group.

	G1 (no voice)	G2 (TES)	G3 (laryngeal voice)	p ^a
Age	65.8	65.10	61.60	0.534
Functional capacity	85.0	84.50	88.50	0.970
Physical aspects	65.0	100	77.50	0.100
Pain	68.6	81.80	90.10	0.035
Overall health status	84.10	87.50	88.30	0.847
Vitality	90.0	81.50	74.50	0.054
Social aspects	95.0	100	83.50	0.152
Emotional aspects	63.33	93.33	80.0	0.230
Mental health	86.80	83.60	76.40	0.199

SF-36 questionnaire on quality of life, where a score closer to 100 indicates better quality of life and score closer to zero, poorer quality of life; No voice, patients submitted to total laryngectomy, without voice; TES, patients submitted to total laryngectomy rehabilitated with voice prosthesis, with tracheoesophageal speech.

^a Kruskal-Wallis test.

Table 2 Comparative statistical analysis of the QVV questionnaire items according to the study group.

	G1 (no voice)	G2 (TES)	G3 (laryngeal voice)	p ^a
Total QVV	43.45	78.0	93.50	0.001
Total physical	48.13	84.38	96.25	0.031
Total emotional	41.63	73.73	90.83	0.001

QVV, quality of life and voice questionnaire, where scores close to 100 indicate better quality of life and voice; No voice, patients submitted to total laryngectomy, without voice; TES, patients submitted to total laryngectomy, rehabilitated with voice prosthesis, with tracheoesophageal speech.

^a Kruskal-Wallis test.

Results

The overall quality of life of patients was assessed using the SF-36. In Table 1, it was observed that all groups presented changes in quality of life, but the only items with significant differences were pain and vitality. G1 complained more often of pain than G3, which had a score closer to 100. Regarding vitality, G3 complained of having less vitality.

The results of SF-36 questionnaire demonstrated that patients treated surgically and who communicated through gestures or writing complained more often of pain when compared with patients with tracheoesophageal prosthesis or treated exclusively with chemoradiation. It was also demonstrated that patients with total laryngectomy with tracheoesophageal prosthesis and exclusive chemoradiation therapy had better quality of life, but vitality was higher in G1 (Table 1).

Data on Table 2 demonstrates that patients with tracheoesophageal prosthesis had better quality of life scores when compared with G1 (without vocal rehabilitation), but worse than the group with preserved larynx.

In Table 3, regarding the VHI, it can be observed that the G1 (without voice) had a higher score in all items, showing that patients with no voice perceive themselves as having a major vocal disadvantage compared to the other groups, while patients with laryngeal voice had the lowest scores in all items.

Table 4 presents the comparative analysis of the evaluation of speech therapists and patient self-assessment. There was a significant difference between the self-assessment of the patient and that made by speech therapists 1, 3, and 4, whose mean assessments were lower than patients' self-assessment. There was no significant correlation between the evaluations of the four speech therapists (ICC = 0.108;

Table 3 Comparative statistical analysis of the VHI questionnaire items according to the study group.

	G1 (no voice)	G2 (TES)	G3 (laryngeal voice)	p ^a
Total handicap	40.30	10.80	4.90	0.001
Emotional handicap	11.90	3.40	0.80	0.001
Functional handicap	19.60	5.20	2.10	0.001
Organic handicap	9.30	2.20	1.40	0.002

VHI, voice handicap index, where scores closer to 100 indicate greater perception of voice handicap; no voice, patients submitted to total laryngectomy, without voice; TES, patients submitted to total laryngectomy, rehabilitated with voice prosthesis, with tracheoesophageal speech.

^a Kruskal-Wallis test.

Table 4 Comparative statistical analysis between speech therapists and patient.

	n	Mean	p ^a
Self-assessment	20	1.95	-
ST 1	20	1.55	0.021
ST 2	20	1.95	1.000
ST 3	20	1.50	0.003
ST 4	20	1.50	0.003
Mean STs	-	1.62	-

ST, speech therapist.

The mean assessment by STs 1, 3, and 4 was lower than patients' self-assessment (1.95).

^a Wilcoxon test.

95% CI: -0.066 to 0.373; $p = 0.127$). There was no significant agreement between examiners.

Patients treated with exclusive chemoradiation therapy presented similar results to patients with tracheoesophageal prosthesis at the self-assessment ($p = 1.000$).

Discussion

It is difficult to assess quality of life and voice of patients treated for advanced laryngeal cancer, assessing the medical, psychological, and social impact on the life of each patient is difficult, but it is essential in order to establish parameters of rehabilitation and support.⁵

The SF-36 is one of the most popular tools to assess quality of life in cancer patients, due to its high specificity and reliability.¹⁷

The results of the present study support previous findings that the quality of life of patients after total laryngectomy for laryngeal cancer submitted to vocal rehabilitation with tracheoesophageal prosthesis may be similar to the quality of life of patients who received chemoradiation therapy, despite the different qualities of voice. In these patients, not only the treatment choice is relevant for a good quality of life, but also the method of voice rehabilitation after surgery.⁶ Thus, it was observed that quality of life of patients with tracheoesophageal voice was closer to the quality of life of patients who received exclusive chemoradiation therapy, whereas patients submitted to total laryngectomy without vocal rehabilitation had worse quality of life. This finding is corroborated by the study of Clements et al., which observed a worse quality of life in total laryngectomized patients who communicated through gestures.³ Successful speech rehabilitation with tracheoesophageal prosthesis after total laryngectomy can be as effective as treatment with chemoradiation therapy for laryngeal cancer, regarding psychosocial reintegration and functional ability.²⁰

Therefore, as demonstrated in the study by Giordano et al., patients with tracheoesophageal prosthesis had better quality of life when compared with G1 (without vocal rehabilitation), but worse when compared with the group with preserved larynx.

In agreement with the study by Schuster et al., it was observed that patients with tracheoesophageal speech appreciated their new method of communication, but not as much as patients with a preserved larynx.⁷ Terrell et al. also

reported that patients who underwent exclusive chemoradiation tended to have better quality of life, with better scores at the SF-36, when compared with patients who underwent total laryngectomy.²

When the patients' self-assessment is compared with the evaluation made by speech therapists, it can be observed that speech therapists found the voice of patients with tracheoesophageal speech (Table 4) to be the worst, perhaps due to a more critical sense regarding voice quality, as the self-assessment of patients in both groups was similar. These findings are different from those in the study by Finizia et al., which found a significant difference in the self-assessment of patients, where total laryngectomized patients with tracheoesophageal prosthesis evaluated their voices as being worse than patients with preserved larynx.⁴

Regarding quality of life and voice, the results indicate that not only the method of treatment used is important (total laryngectomy vs. chemoradiation), as well as the presence of vocal rehabilitation after total laryngectomy, as there was a significant difference between G1 and G2. Although patients in both G2 and G3 had a functioning voice, there was no significant difference in vocal quality. G2, whose patients use a tracheoesophageal prosthesis as a method of communication, has worse voice-related quality of life when compared to patients from G3, who had the larynx preserved, showing that the natural larynx is irreplaceable.

This finding differs from those by Finizia et al., who reported that the quality of life of patients with tracheoesophageal prosthesis was better than that of patients who received radiotherapy alone, but it is similar to the results of the studies by Oridate et al. and by Boscolo-Rizzo et al.^{6,21,22} In the study by Terrell et al., all patients submitted to total laryngectomy had, in the long-term, considerable time to readjust to their new condition, and therefore their scores could be higher, as they were less worried about difficulties with volume, clarity, and overall ability to speak.⁸ It is believed that this is due to the fact that patients submitted to total laryngectomy, as they lived for some time without voice, lost their auditory memory; when they have the opportunity of communication, the acquired voice is perceived by them as excellent.

Patients who received exclusive chemoradiation therapy, as they are aware of their pretreatment voices, classify their post-treatment voices as moderate when compared to the pre-treatment. Studies demonstrate that patients who underwent total laryngectomy are more concerned with the physical consequences of surgery and interference in social activities than with impaired communication.²³ In the immediate postoperative period, patients already show functional limitations. However, subsequently, when the fear of death and the uncertainty of cure have been overcome, individuals begin to observe and assess the functional limitations resulting from their treatment by assigning positive and negative points that will directly influence their quality of life.

According to Gomes and Rodrigues et al., total laryngectomized patients with tracheoesophageal prosthesis have better quality of life as, unlike patients with exclusive chemoradiation therapy, they undergo speech therapy; this close contact with the therapist can bring a positive influence to the patient's vocal perception.⁵ Robertson reported that patients on chemoradiation therapy often do not

undergo speech and deglutition therapy, and that this can impair their quality of life, when compared with total laryngectomized patients.²⁴

When comparing the self-assessment of patients treated solely with chemoradiotherapy, with total laryngectomy and tracheoesophageal prosthesis, the present study observed a different result that by Finizia et al.,⁶ who reported that the vocal quality of chemoradiation therapy is better assessed by patients than total laryngectomized patients. Another important quality of life factor is the aspect of being disease-free, as its presence influences the quality of life due to physical, social, and psychological negative impacts that treatment failure brings to the patient. If a group of total laryngectomized patients without voice, with voice, and preserved larynx, but with persistent had been assessed, perhaps their quality of life would be worse than in the three groups without the disease. Therefore, the cure of the disease itself must also be considered in the quality of life assessment.

Conclusion

Regarding quality of life and voice of the patients treated for advanced laryngeal cancer and currently disease-free, it can be concluded that:

1. Among those submitted to total laryngectomy, patients with tracheoesophageal prosthesis have better quality of life and voice.
2. Vocal self-assessment is similar among patients undergoing chemoradiation therapy and patients with tracheoesophageal prosthesis. However, in the audiological assessment, the tracheoesophageal voice has the worst performance.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. WHO (World Health Organization). Measuring quality of life – The World Health Organization quality of life instruments. WHO/MSA/MNH/PSF; 1997. p. 1–15.
2. Aronson AE, Bless DM. Clinical voice disorders. 4th ed. New York: Thieme Medical Publisher; 2009. p. 37.
3. Clements KS, Rassekh CH, Seikaly H, Hokanson JA, Calhoun KH. Communication after laryngectomy: An assessment of patient satisfaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:493–6.
4. Finizia C, Hamerlid E, Westin T, Lindström J. Quality of life and voice in patients with laryngeal carcinoma: a post-treatment comparison of laryngectomy (salvage surgery) versus radiotherapy. *Laryngoscope.* 1998;108:1566–73.
5. Gomes TABF, Rodrigues FM. Quality of life in laryngectomy with tracheostomy. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2005;39:199–205.
6. Finizia C, Bengt B. Health-related quality of life in patients with laryngeal cancer: a post-treatment comparison of different modes of communication. *Laryngoscope.* 2001;111:918–23.
7. Schuster M, Lohscheller J, Kummer P, Hoppe U, Eysholdt U, Rosanowski F. Quality of life in laryngectomees after prosthetic voice restoration. *Folia Phoniatr Logop.* 2003;55:211–9.
8. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:964–71.
9. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, et al. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:875–9.
10. Jassar P, England RJ, Stafford MD. Restoration of voice after laryngectomy. *J R Soc Med.* 1999;92:299–302.
11. Fagan JJ, Lentin R, Oyarzabal MF, Isaacs S, Sellars SL. Tracheoesophageal speech in a developing world community. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:50–3.
12. Giordano L, Toma S, Teggi R, Palonta F, Ferrario F, Bondi S, et al. Satisfaction and quality of life in laryngectomees after voice prosthesis rehabilitation. *Folia Phoniatr Logop.* 2011;63:231–6.
13. Mosconi P, Cifani S, Crispino S, Fossati R, Apolone G. The performance of SF-36 health survey in patients with laryngeal cancer. Head and Neck Cancer Italian Working Group. *Head Neck.* 2000;22:175–82.
14. Hamerlid E, Taft C. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer.* 2001;84:149–56.
15. Armstrong E, Isman K, Dooley P, Brine D, Riley N, Dentice R, et al. An investigation into the quality of life of individuals after laryngectomy. *Head Neck.* 2001;23:16–24.
16. Weymuller EA, Yueh B, Deleyiannis FW, Kuntz AL, Alsarraf R, Coltrera MD. Quality of life in head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000;110:4–7.
17. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de qualidade de vida SF-36. *Rev Bras Reumatol.* 1999;39:143–50.
18. Gasparini G, Behlau M. Quality of life: validation of the Brazilian version of the voice-related quality of life (V-RQOL) measure. *Voice.* 2009;23:76–81.
19. Behlau M, Oliveira G, Santos LMA, Ricarte A. Validação no Brasil de protocolos de auto-avaliação do impacto de uma disfonía. *Pró-fono R Atual Cient.* 2009;21:326–32.
20. Vilaseca I, Chen AY, Bacscheider AG. Long-term quality of life after total laryngectomy. *Head Neck.* 2006;28:313–20.
21. Oridate N, Homma A, Suzuki S, Nakamaru Y, Suzuki F, Hatakeyama H, et al. Voice-related quality of life after treatment of laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:363–8.
22. Boscolo-Rizzo P, Maronato F, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC. Long-term quality of life after total laryngectomy and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for laryngeal preservation. *Laryngoscope.* 2008;118:300–6.
23. Mohide EA, Archibald SD, Tew M, Young JE, Haines T. Postlaryngectomy quality-of-life dimensions identified by patients and health care professionals. *Am J Surg.* 1992;164:619–22.
24. Robertson SM, Yeo JC, Dunnet C, Young D, Mackenzie K. Voice, swallowing, and quality of life after total laryngectomy – results of the west of Scotland laryngectomy audit. *Head Neck.* 2012;34:59–65.



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Afectación ganglionar en el cáncer de laringe y actitud terapéutica

O.F. Martínez Ballesteros^{a,*}, I.X. Vargas Carvajal^b y F. Álvarez de los Heros^c

^a Servicio de Medicina de Familia, Centro de Salud «Juan de Austria», Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Servicio de Medicina de Familia, Centro de Salud «Puerta de Madrid», Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

Recibido el 26 de enero de 2010; aceptado el 15 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 20 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
Laringe;
Adenopatías;
Metástasis

Resumen

Objetivo: Intentar establecer una relación entre la presencia o no de adenopatías en los tumores de laringe y la localización del tumor, y analizar el tratamiento requerido en cada caso.

Material y métodos: Se diseñaron hojas de recogida de datos para los 224 casos de cáncer de laringe diagnosticados en la provincia de Guadalajara entre 1975 y 1998, dentro de los que se encontraban, entre otros, la existencia o no de adenopatías en el momento del diagnóstico, así como su localización y el tratamiento realizado en cada paciente.

Resultados: En torno a la mitad de los casos estudiados presentaban adenopatías, siendo la mitad de los casos unilaterales y la otra mitad bilaterales. Las adenopatías aparecieron más frecuentemente en los tumores supraglóticos e hipofaríngeos y con menos frecuencia en los glóticos. Las intervenciones quirúrgicas más extensas correspondían a los tumores supraglóticos y a los que afectaban a varios niveles de la laringe. Requirieron vaciamiento ganglionar el 87% de los tumores supraglóticos y el 38,6% de los glóticos.

Conclusión: Cuanto mayor era la extensión del tumor mayor número de casos presentaban adenopatías y más extenso tuvo que ser el tratamiento aplicado.

© 2012 Publicado por Elsevier España, S.L.

KEYWORDS

Larynx cancer;
Laryngeal neoplasms;
Lymph nodes;
Distant metastases

Nodal affectation in laryngeal cancer and therapeutic procedures

Abstract

Aims: Try to establish a relationship between the presence or absence of lymphadenopathy in tumors of the larynx and the location of the tumor and discuss the treatment required in each case.

Methods: Data collection sheets were designed for the 224 laryngeal cancer cases diagnosed in the province of Guadalajara between 1975 and 1998, among those data we included the presence or absence of lymph nodes at the time of diagnosis, as well as its location and treatment applied in each patient.

Results: About in a half the cases studied had lymphadenopathy, being about in a half of the cases unilateral and about in a half of the cases bilaterals. The lymph nodes appeared more

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: OBALLESTEROS@terra.es (O.F. Martínez Ballesteros).



frequently in the supraglottic and hypopharyngeal tumors and less frequently in the glottic tumors. More extensive surgical interventions corresponded to supraglottic tumors and those affecting multiple levels of the larynx. Lymph node dissection was required in the 87% of supraglottic tumors and in 38.6% of the glottic tumors.

Conclusions: The bigger size of the tumor correlated with more cases with lymphadenopathies and a more extensive treatment had to be applied.

© 2012 Published by Elsevier España, S.L.

Introducción

El consumo de tabaco y alcohol son los factores desencadenantes del cáncer de laringe más frecuentes. Ambos hábitos son abordables desde la atención primaria y el papel del médico de familia es crucial para elaborar estrategias de prevención.

Además de los síntomas referidos por los pacientes, la detección de adenopatías cervicales es fundamental ya que, exceptuando las metástasis a distancia, la afectación ganglionar es el principal factor pronóstico independiente, e incluso en algunos estudios se ha visto que reduce la expectativa de vida hasta casi en un 50%¹⁻⁹. El tratamiento del tumor primario es pues, solo una parte del tratamiento completo ya que el tratamiento del cáncer de laringe no implica únicamente a la laringe sino también al territorio linfático cervical afectado, condicionando el tipo de tratamiento^{1,3,5-8}.

El papel del médico de familia es prestar especial atención a la posible afectación de los distintos grupos ganglionares del cuello al realizar la exploración física de un paciente con historia clínica y sintomatología compatible con cáncer de laringe.

Objetivo

Analizar la posible relación entre la localización del tumor y la existencia o no de adenopatías y su localización en el momento del diagnóstico, así como el tratamiento aplicado por nosotros y las recomendaciones de otros autores.

Material y método

Nuestro trabajo se basa en un estudio retrospectivo de los 224 casos de cáncer de laringe diagnosticados en la provincia de Guadalajara durante el periodo comprendido entre 1975 y 1998⁹. Para realizar de una forma rigurosa el análisis de los casos de cáncer de laringe aparecidos en la provincia de Guadalajara durante ese periodo de tiempo, tuvimos que recopilar gran cantidad de información incluyendo aquellas variables que pudieran tener un papel importante en la aparición o desarrollo y progresión del tumor. Las variables incluidas en el estudio fueron: edad a la que se diagnosticó el proceso cancerígeno, sexo, enfermedades previas de los pacientes, hábitos tóxicos (consumo de tabaco y alcohol, incluyendo el tipo y cantidad) y datos de la neoplasia (tipo

histológico y localización anatómica). Asimismo, se incluyeron los síntomas de inicio del cuadro clínico y el tiempo en acudir al médico para valoración. Se analizaron la existencia o no de adenopatías en el momento del diagnóstico y su localización, y el tratamiento realizado. Todos estos datos se obtuvieron mediante entrevista con el paciente. Fue necesario valorar los datos de la historia clínica y de los informes quirúrgicos. Finalmente se realizó una última selección en la que se rechazaron aquellos casos en los que no se pudo cumplimentar al menos el 85% de los datos más importantes.

Una vez recogida toda la información en unas tablas de datos elaboradas al efecto, se procedió a crear una base de datos con ellos utilizando el programa D-BASE III. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa Epi Info 6.04a.

Resultados

La edad media de los 224 pacientes que componían el estudio fue de 63,4 años, con un rango que osciló entre 29 y 89. En todos los casos se trataba de cánceres epidermoides. La localización más frecuente fue la supraglótica seguida de la glótica, y en tercer lugar, la afectación glótica y supraglótica simultáneamente⁹.

De los 224 pacientes, 115 casos (51,3%) no presentaban adenopatías en el momento de la exploración, mientras que 108 casos (48,2%) sí las presentaban (fig. 1). De estos últimos, en 48 casos eran unilaterales, en 47 casos bilaterales y en 13 casos no constaba en la historia clínica si las adenopatías eran unilaterales o bilaterales (fig. 2). En un caso no pudimos saber si presentaba o no adenopatías porque

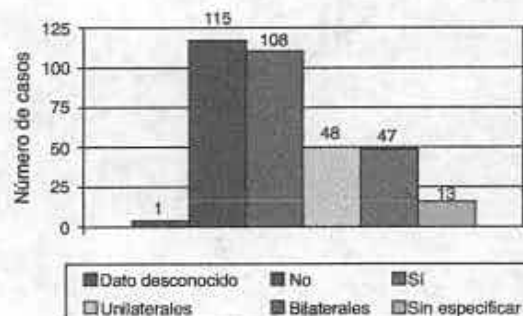


Figura 1 Presencia de adenopatías.



Figura 2 Niveles anatómicos de las adenopatías.

este dato no se encontraba registrado en su historia clínica (fig. 1).

Según recogemos en la tabla 1, el 62% de los cánceres supraglóticos presentaban adenopatías en el momento del diagnóstico (71 casos de 115) y el 38% restante (44 casos) no. De los 71 casos que presentaban adenopatías, en 29 casos (el 41%) estaban localizadas unilateralmente y en 31 casos (el 44%) ya había extensión contralateral. Los cánceres glóticos presentaban adenopatías en el momento del diagnóstico en solo el 16,4% de los casos, dichas adenopatías eran unilaterales en 6

casos de los 8 (75%) en los que solo estaba afectada una cuerda vocal, y bilaterales en 3 casos de los 4 (75%) en los que estaban afectadas 2 cuerdas.

En ningún caso en el que la localización del cáncer fue a nivel subglótico se encontraron adenopatías. En el único caso de nuestra serie en que estaba afectada toda la laringe, la localización de las adenopatías fue unilateral.

Cuando los cánceres estaban localizados simultáneamente a nivel glótico y supraglótico se apreciaron adenopatías en dos terceras partes de los casos, siendo unilaterales en todos los casos en los que pudimos conocer este

Tabla 1 Relación entre la localización anatómica del tumor y la presencia de adenopatías (contabilizada en número de casos)

Localización anatómica	Dato no disponible	Sí			No	Total: («Sí» + «No»)	
		Unilateral	Bilateral	Sin especificar			
Supraglóticos	0	29	31	11	71	44	115
Glóticos	0	7	4	1	12	61	73
Una cuerda	0	6	1	1	8	55	63
Ambas cuerdas	0	1	3	0	4	6	10
Subglóticos	0	0	0	0	0	5	5
Glóticos y supraglóticos	0	7	0	1	8	4	12
Toda la laringe	0	1	0	0	1	0	1
Hipofaringe	0	4	12	0	16	1	17
Desconocida	1	0	0	0	0	0	1
Total	1	48	47	13	108	115	224

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2 Localización anatómica del tumor e intervención realizada

Localización anatómica y tipo de intervención	N.º de casos
Supraglótica	
<i>Laringuectomía parcial horizontal supraglótica con:</i>	
Vaciamiento funcional ipsilateral	3
Vaciamiento funcional bilateral	14
Vaciamiento radical bilateral	1
<i>Hemilaringuectomía parcial vertical</i>	1
<i>Laringuectomía total con:</i>	
Vaciamiento funcional ipsilateral	3
Vaciamiento funcional ipsilateral + radical contralateral	4
Vaciamiento funcional bilateral	48
Vaciamiento funcional bilateral + RT	25
Vaciamiento radical bilateral	2
* Traqueostomía paliativa	2
* QT, RT o ambas	11
Una cuerda vocal	
<i>Cordectomía</i>	43
<i>Laringuectomía parcial horizontal supraglótica con:</i>	
Vaciamiento ipsilateral + RT	1
<i>Laringuectomía total con:</i>	
Vaciamiento funcional bilateral	17
Ambas cuerdas vocales	
<i>Laringuectomía total con:</i>	
Vaciamiento funcional bilateral	8
Vaciamiento funcional ipsilateral	1
Glótica y supraglótica	
<i>Laringuectomía total con vaciamiento funcional bilateral</i>	12
Subglótica	
<i>Laringuectomía total con vaciamiento funcional bilateral</i>	5
Toda la laringe	
<i>Laringuectomía total con vaciamiento funcional bilateral</i>	1
Hipofaringe	
<i>Laringuectomía total con:</i>	
Vaciamiento funcional bilateral + RT	1
Vaciamiento radical ipsilateral + RT	5
QT	10
Desconocido, por traslado a otro hospital (2 cánceres glóticos)	2
Rechazaron tratamiento (uno supraglótico, uno hipofaríngeo y uno glótico)	3
Historia clínica incompleta	1
TOTAL	224

QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Fuente: elaboración propia.

dato, ya que hubo un caso en el que no pudimos especificar la localización de las adenopatías.

Los cánceres localizados en hipofaringe eran los que presentaban adenopatías en el momento del diagnóstico en mayor proporción de casos, en concreto, en 16 de los 17 casos (94%) que tenían esta localización. De estos, el 75% tenía afectación bilateral.

Las intervenciones medicoquirúrgicas realizadas a cada sujeto de nuestro estudio las hemos recogido en la tabla 2. En dicha tabla especificamos también cuál fue el tipo de vaciamiento cervical practicado.

De los 224 casos, uno con localización supraglótica, uno hipofaríngeo y uno glótico rechazaron tratamiento y en

2 casos de cáncer glótico con afectación de una cuerda no pudimos constatar el tratamiento aplicado porque se trasladaron a otro hospital. En un caso no se pudo saber si tuvo adenopatías porque no constaba en el historial clínico (tabla 2).

Discusión

Considerando todos los trabajos revisados, es nuestro estudio el que muestra un mayor porcentaje de sujetos con adenopatías en el momento del diagnóstico (48,2%), ya que según los autores de dichos trabajos, la proporción de casos

en los que ya han aparecido adenopatías en el momento del diagnóstico oscilaba entre el 7,7 y el 43%^{10,11}.

La afectación ganglionar cervical es uno de los factores más importantes en el pronóstico del cáncer laríngeo, sobre todo cuando la afectación es de más de una adenopatía, especialmente los nódulos del finiano¹², y cuando existe rotura de la cápsula, ya que estas situaciones favorecen la recidiva cervical que es una de las mayores causas de fallecimiento. Por tanto, el tratamiento no implica solo a la laringe sino también al territorio linfático afectado^{1,2,4-8}.

Según la última revisión realizada en 2002 por la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello y la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y las modificaciones realizadas en 2008, los territorios ganglionares cervicales se clasifican en 6 niveles para unificar la nomenclatura a utilizar al describir la técnica quirúrgica aplicada. El territorio que abarca dichos niveles lo hemos recogido en la fig. 2^{2,13,14}.

Los tumores supraglóticos presentan mayor grado de infiltración que los glóticos, pudiendo ser unilateral o bilateral en los primeros y unilateral en los segundos^{4,6,7,15}. Esto se debe a la gran lipofilia y a la rica red linfática de los supraglóticos⁶. En nuestro estudio, el número de cánceres supraglóticos que tenían adenopatías unilaterales era similar al de los pacientes que las tenían bilateralmente (29 y 31 casos respectivamente). En los tumores glóticos, la afectación unilateral era casi el doble que la bilateral (7 casos frente a 4). La proporción de tumores supraglóticos que tenían adenopatías con relación a los glóticos que también las tenían era de 7 a 1 aproximadamente. Esta mayor proporción de afectación en una localización respecto a la otra concuerda con los hallazgos encontrados por otros autores^{6,7}.

La diseminación linfática de los tumores glóticos y supraglóticos, en especial los T3 y T4 de la clasificación TNM, incluye los niveles II, III, IV y VI. Por el contrario, los niveles I y V no se suelen afectar. Los tumores glóticos, supraglóticos, transglóticos y subglóticos pueden metastatizar en los nódulos linfáticos precricoides o prelaríngeos o en los ganglios del finiano o subdel finiano en el compartimento traqueal anterior del nivel VI⁶.

En nuestro estudio, cuando relacionamos las variables «presencia de adenopatías» y «localización del tumor» (tabla 1), apreciamos que los cánceres más agresivos eran los que se localizaban en hipofaringe seguidos de los glótico-supraglóticos y los supraglóticos, porque ya en el momento del diagnóstico presentaban adenopatías el 94, el 66,6 y el 62% de los casos respectivamente; ello se debía a una mayor extensión del tumor y una mayor posibilidad de desarrollar metástasis locoregionales. Nos llamó la atención que en el caso que tuvimos, en el que estaba afectada toda la laringe, la afectación ganglionar fuera solo unilateral.

Observando globalmente la tabla 2 llama la atención el gran número de laringectomías totales realizadas, concretamente en el 59,3% de los pacientes, indicativo de una gran extensión del proceso neoplásico. También se hicieron bastantes cordectomías (19% de los casos) prueba inequívoca de la considerable incidencia de cáncer glótico entre nuestros pacientes. La laringectomía parcial horizontal supraglótica se practicó en el 8,5% de los pacientes. En algunos casos no pudimos realizar cirugía debido a la extensión del tumor, siendo necesario administrar quimioterapia o radioterapia.

El procedimiento quirúrgico de elección era, hasta hace poco, la disección cervical modificada, o disección cervical funcional. En esta intervención se extirpan los ganglios de los niveles I, II, III, IV y V; preservando, a diferencia de la disección radical tradicional, el músculo esternocleidomastoideo (m. ECM), la vena yugular interna (v. YI), la glándula submandibular y el nervio accesorio espinal (n. AE) para conservar la funcionalidad del hombro. Recientemente se ha desarrollado la cirugía cervical selectiva que preserva los niveles I y V, dado que los tumores laríngeos raramente metastatizan en ellos. En otros casos es necesario la disección selectiva lateral extendida que puede incluir la resección del n. AE, el m. ECM o la v. YI^{2,8,13}.

El manejo del cuello clínicamente positivo (N1, N2 y N3) varía en función de la localización de la afectación, el estadio y las características del tumor primario. La disección radical tradicional está claramente indicada en los casos con adenopatías de gran tamaño, diseminación extracapsular macroscópica e infiltración de la fascia de los distintos compartimentos del cuello. El vaciamiento cervical ganglionar es el tratamiento de elección cuando existen adenopatías palpables (N1, N2, N3)^{3,7}, sin embargo, existe cierta controversia en los casos N0^{4,7,8,16}. Un elevado porcentaje de tumores que en el momento del diagnóstico solo tienen afectación ganglionar unilateral desarrollarán (incluso el 50% en algunas series) metástasis contralaterales en su evolución^{6,7,15,17}. Por otra parte, se han encontrado tasas del 20-51%, de falsos negativos, es decir, casos en los que durante la palpación no se encontraban adenopatías que en el acto quirúrgico sí se constataban, debido a micrometástasis^{4,8}. Por estos motivos, la tendencia actual en el manejo de los casos N0 es realizar un tratamiento radioterápico o quirúrgico, con vaciamiento cervical funcional o selectivo que sería bilateral en los tumores supraglóticos, y unilateral en los glóticos, debido a la mayor capacidad de los primeros para metastatizar^{3,5-8,17}. La disección cervical profiláctica en pacientes N0 estaría indicada en los cánceres supraglóticos T2-T4, en los glóticos T3-T4 y en subglóticos T3-T4⁹.

La realización de vaciamiento cervical permite hacer una valoración histológica exacta de la afectación ganglionar y se evitaría el sobretatamiento con radioterapia profiláctica en pacientes N0^{3,4,7,8}. Otros autores prefieren la abstención terapéutica pero con un estrecho control clínico, puesto que no está demostrado que la cirugía mejore la supervivencia y sí aumenta la duración del acto quirúrgico y el riesgo de fístulas faringocutáneas^{3,6,16}.

Analizando los tratamientos aplicados a nuestros pacientes (tabla 2), podemos apreciar que en los tumores supraglóticos (115 casos) la intervención más practicada fue la laringectomía total, con un total de 83 intervenciones (72% de los casos) acompañándose de vaciamiento funcional bilateral en 48 casos, lo que nos da idea del grado de extensión del tumor; además, hubo que completar el tratamiento con radioterapia o quimioterapia en 25 casos más. La laringectomía parcial horizontal supraglótica se llevó a cabo en 18 casos (16,5% de los pacientes) y el tipo de vaciamiento cervical más realizado fue el vaciamiento funcional bilateral en 14 casos. El resto de las intervenciones llevadas a cabo en los cánceres de esta localización se efectuaron en un número muy pequeño de casos. No fue posible la cirugía en 11 casos debido a la gran extensión del tumor, y

por este motivo se administró quimioterapia, radioterapia o ambas.

En los 61 cánceres glóticos con afectación de una cuerda vocal se realizó cordectomía en 43 de ellos y en 17 casos hubo que hacer laringuectomía total con vaciamiento funcional que fue bilateral debido a que se vio intraoperatoriamente que había mayor afectación ganglionar de la detectada mediante palpación. Cuando la afectación era de las 2 cuerdas (9 casos) se practicó laringuectomía total en todos los casos, con vaciamiento funcional bilateral en el 88,9% de los mismos. Por consiguiente, vemos que la mayor afectación ganglionar se correlacionaba con la mayor extensión de la afectación a nivel glótico como cabría esperar.

Los 5 casos con localización tumoral subglótica, los 12 de cánceres localizados a nivel glótico-supraglótico y el único caso que tuvimos en el que estaba afectada toda la laringe precisaron laringuectomía total debido al grado de extensión, y el vaciamiento practicado en todos ellos fue el funcional bilateral.

En los cánceres hipofaríngeos, debido a su extensión, se recomienda cirugía amplia con o sin radioterapia posterior¹⁸. En los tumores extralaringeos, si existe diseminación extracapsular, o positividad histológica tumoral en más de una adenopatía, se realiza vaciamiento funcional seguido de radioterapia^{7,8,17}. De los 16 casos con cáncer hipofaríngeo de nuestro estudio, 10 de ellos (63%) recibieron quimioterapia aislada debido a la imposibilidad de realizar cirugía a causa de su extensión. En los 6 casos restantes se practicó laringuectomía total, con vaciamiento radical en 5 casos y funcional en uno, y posteriormente radioterapia en los 6 casos debido a su gran extensión. Todo esto nos indica la gran agresividad del cáncer hipofaríngeo.

Nuestro estudio se basó en analizar, de forma retrospectiva, los casos de cáncer de laringe diagnosticados a lo largo de 23 años. Durante ese tiempo, la sistemática en la recogida de datos fue variando en cuanto a cantidad y precisión. Por este motivo, no siempre nos ha sido posible hacer un estadiaje preciso en función de la clasificación TNM o conocer la localización, el número y la localización exacta de los ganglios afectados. Debido a estas limitaciones no hemos podido realizar una comparación relacionando el tamaño del tumor, con los grupos ganglionares concretos que estaban afectados, y el tipo de intervención realizada en cada caso, lo que hubiera sido muy interesante.

Conclusión

En este estudio, en la población estudiada, hemos observado que cuanto mayor es la extensión del cáncer laríngeo, la afectación ganglionar es más frecuente requiriéndose tratamientos más extensos que pueden incluir la aplicación de quimioterapia o radioterapia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Li X, Di B, Shang Y, Zhou Y, Cheng J, He Z. Clinicopathologic risk factors for distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:1348-53.
2. Ortega P. Actualización en metástasis ganglionar de carcinoma escamoso de cabeza y cuello: disección ganglionar, ganglio centinela y técnicas de biología molecular. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2008;68:67-72.
3. Santoro R, Franchi A, Gallo O, Burati G, De' Campora E. Nodal metastases at level IIb during neck dissection for head and neck cancer: clinical and pathologic evaluation. *Head Neck.* 2008;30:1483-7.
4. Tomifujii M, Shiotani A, Fujii H, Araki K, Saito K, Inagaki K, et al. Sentinel node concept in clinically N0 laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2568-75.
5. López Mollá C, Morales Suárez-Varela M, Carrasco Llatas M, Sopena Monforte R, López Martínez R, Dalmau Galofre J. El ganglio centinela en tumores de laringe: técnica y resultados obtenidos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:307-12.
6. Amorós Sebastián LI, Carrasco Llatas M, López Mollá C, Plá Mocholi A, Ferrer Ramírez MJ, Estelles Ferrjol JE, et al. Tratamiento del cuello N0 en el cáncer supraglótico. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2003;54:577-83.
7. Pinilla M, González FM, López-Cortijo C, Vicente J, Górriz C, Laguna D, et al. Afectación ganglionar cervical en el carcinoma laríngeo. Un estudio retrospectivo de 430 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2001;52:213-8.
8. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A, Smith RV. Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2000;62:217-25. Review.
9. Martínez Ballesteros OF, Álvarez de los Heros F. Epidemiología del cáncer de laringe en la provincia de Guadalajara. *ORL-DIPS.* 2002;29:172-9.
10. De León Covault A, Santa Cruz Ruiz S, Gómez González JL, Urrutia Avisrror M, Muñoz Herrera A, Flores Corral T, et al. Valor pronóstico de la morfometría y la estereología nuclear en el carcinoma epidermoide laríngeo. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1998;49:143-7.
11. Barra C, Álvarez Vicent JJ, Monje R. Incidencia del carcinoma laríngeo en la mujer. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1983;34:13-5.
12. Iyer NG, Shaha AR, Ferlito A, Thomas Robbins K, Medina JE, Silver CE, et al. Delphian node metastasis in head and neck cancers-oracle or myth? *J Surg Oncol.* 2010;102:354-8.
13. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head

- and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:751-8.
14. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferrito A, et al., Committee for Neck Dissection Classification. American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134:536-8.
 15. Oztürkcan S, Katılmış H, Ozdemir I, Tuna B, Güvenç IA, Dünder R. Occult contralateral nodal metastases in supraglottic laryngeal cancer crossing the midline. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:117-20.
 16. Bohannon IA, Desmond RA, Clemons L, Magnuson JS, Carroll WR, Rosenthal EL. Management of the N0 neck in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2010;120:58-61.
 17. Hicks Jr WL, Kollmorgen DR, Kuriakose MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, et al. Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121:57-61.
 18. Chen SW, Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Tsai MH. Prognostic impact of tumor volume in patients with stage III-IVA hypopharyngeal cancer without bulky lymph nodes treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Head Neck.* 2009;31:709-16.