



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DIVISION DE POSGRADO ESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLOGICA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

**TRATAMIENTO DE CANCER DE LARINGE TEMPRANO:
COMPARACION DE EXCISION LASER, RADIOTERAPIA Y
CIRUGIA CONSERVADORA EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGIA DE MEXICO**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. ANTONIO GOMEZ PEDRAZA

ASESOR: **DR. KUAUHYAMA LUNA ORTIZ**



MEXICO, D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESISTA

DR. ANTONIO GOMEZ PEDRAZA

AUTORIDADES

DR. KUAUHYAMA LUNA ORTIZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CABEZA Y CUELLO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. SILVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA
SUBDIRECCION DE EDUCACION MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	6
MARCO TEORICO.....	7
OBJETIVOS.....	9
JUSTIFICACION.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	16
CONCLUSIONES.....	18
ANEXOS.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	23

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global en tumores de laringe T1a, T1b y T2 con tres diferentes modalidades de tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo seleccionando todos los casos con cáncer de laringe T1a, T1b y T2 tratados con cirugía laser, radioterapia y cirugía conservadora en el periodo comprendido entre 2001 y 2009 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Resultados: Se identificaron 131 pacientes en etapa clínica temprana, 119 hombres (90.8%) y 12 mujeres (9.2%), la relación hombre mujer fue de 10:1. La edad media fue 62.5 años (35-88 años). El síntoma mas frecuente fue la disfonía en el 91.6% de los casos. El sitio de localización mas frecuente fue la supraglotis en el 51.9% de los casos. La mayor cantidad de los pacientes se presentaron con T2 (n=62) lo que represento el 47.3%, seguido de T1a (n=48) y T1b (n=21). Solo 6 pacientes se presentaron con enfermedad cervical (4.6%) y ningún paciente con enfermedad a distancia. La histología mas frecuente fue el carcinoma epidermoide y bien diferenciado en el 56.5%. La recurrencia fue de 36.6% (n=48) siendo mas frecuente en el grupo de laser con una $p=0.014$. Se realizó un análisis por subgrupos, cirugía vs radioterapia, en donde se encontró diferencia estadísticamente significativa para el sitio de presentación, siendo mas frecuente en supraglotis (n=67) para el grupo de radioterapia, y en la glotis para el subgrupo de cirugía (n=52). La supervivencia global para el grupo de estudio fue de 74.8% (Fig.1) con una media de 146 meses (125-168), y por grupo; 92.3% para el grupo de laser, 83.3% en el de

cirugía conservadora y 65.3% para el grupo de radioterapia sin diferencia a los 5 años (Fig.2). En el periodo libre de enfermedad se observó diferencia estadística para el grupo de laser con el menor periodo libre de enfermedad, y estadísticamente significativo (log Rank=.000) (Fig.3). Y finalmente en el análisis por subgrupos al comparar cirugía *versus* radioterapia no hubo diferencia en el periodo libre de enfermedad (log Rank =.326) sin embargo si se observó mejoría en la supervivencia a favor del subgrupo de cirugía (log Rank =.031) (Fig.4 y Fig.5).

Conclusiones: El cáncer de laringe es una patología frecuente en nuestros días, representada principalmente por lesiones a nivel de la glotis y supraglotis, síntomas en etapas tempranas, lo que ha permitido el uso de nuevas tecnologías para su tratamiento, como lo es la resección con laser, con resultados oncológicos comparables al tratamiento tradicional con radioterapia, es por ello que en el presente trabajo se concluye que las tres modalidades de tratamiento son seguras y tienen resultados oncológicos equiparables a lo reportado en la literatura sin embargo a diferencia de otros reportes, en el presente estudio se encontró que para el subgrupo de cirugía se tiene mejoría en la supervivencia global.

INTRODUCCION

El cáncer de laringe es el más común en el área de cabeza y cuello y aproximadamente 75% de ellos se van a encontrar en la glotis, estos tienen la particularidad de presentar síntomas de forma rápida, por lo que la mayoría se encontraran en una etapa temprana al momento del diagnóstico (1). Esto se traduce en que es una enfermedad altamente curable con un control locoregional a 5 años de hasta un 90% (2). La modalidad de tratamiento para estos tumores ha generado controversia de forma significativa en la literatura en los últimos años ya que los tratamientos aceptados para ello son: laringectomía parcial, resección láser transoral y radioterapia. Todos ellos con un adecuado control oncológico, sin embargo con diferencias en cuanto a sus efectos en calidad de la voz, calidad de vida y morbilidad (3-5). La resección láser transoral es relativamente una tecnología emergente, introducida en 1972 por Strong y Jako, con la cual se tiene ventajas, en algunos reportes, sobre la radioterapia, en cuanto a una menor duración del tratamiento, menor morbilidad y un menor costo (6) con la posibilidad de rescate en caso de ser necesario, con las demás modalidades de tratamiento. Sin embargo la calidad de los estudios es limitada.

MARCO TEORICO

Los tumores de la laringe, representan una cuarta parte de los tumores de cabeza y cuello y en más de la mitad de las ocasiones la afección se encuentra en las cuerdas vocales verdaderas, por lo cual la mayoría de estas lesiones se identifican en etapas clínicas tempranas (7). En contraste esto no sucede en tumores de la supraglotis y la subglotis ya que no producen síntomas de forma temprana, por lo que se presentan en etapas más avanzadas de la enfermedad. Otra diferencia importante es la diseminación linfática mas frecuente en estos dos sitios. Es por lo anterior que el tratamiento de los tumores de laringe en etapas tempranas son un tópico importante y relevante. A pesar de que hay un número importante de estudios retrospectivos y prospectivos no controlados existe evidencia que la cirugía o la radioterapia son una buena opción en tratamiento primario, así como la cirugía conservadora en casos seleccionados (4). Desde el punto de vista quirúrgico el abordaje y la extensión de la resección van a depender de la localización, el tamaño del tumor primario, el estadio y los factores físicos del paciente ya que de esto dependerá el déficit funcional del paciente desde el punto de vista de la fonación, la deglución y función de la vía aérea (8). Desde el reporte de Steiner en 1993 exhortando al uso de cirugía laser para cáncer de laringe, este tipo de tratamiento ha venido a ser cada vez mas utilizado con resultados oncológicos adecuados, sin embargo un aspecto integral de este, es el seguimiento estrecho que se debe hacer del paciente para identificar la persistencia o recurrencia en forma temprana ya que se tiene la opción de realizar reexcisión en ambos casos, se ha reportado hasta un 30% de reexcisiones laser en

pacientes tratados con esta modalidad como tratamiento primario, con adecuados resultados, ya que se ha visto que a pesar de presentar en el examen patológico márgenes positivos, en la reexcisión la mayoría no van a tener lesión residual (9,10). Es por esto que este método es comparable a la radioterapia y la cirugía abierta en términos de control local (77-92% T1 y 66-88% T2), preservación de la laringe y sobrevida global de 90-98% (11-15). Por otra parte tenemos la opción de la cirugía conservadora de laringe, la cual no requiere de una traqueostomía temporal, la deglución se puede ver afectada por algún tiempo, sin embargo el control local va del 86-98%, y la sobrevida global es de 92-97% a 5 años (16). Finalmente tenemos la opción de la radioterapia la cual venia siendo el estándar para el tratamiento de estas lesiones con un control local de 82-87% y una sobrevida global del 95%, con la ventaja de no someter al paciente a un procedimiento quirúrgico, utilizando energía como Cobalto 60 ó 4-6 Mv de fotones. La cirugía de salvamento se reserva para aquellos pacientes que no tienen respuesta a la radioterapia o en caso de recurrencia ya sea con cirugía laser o abierta (17).

OBJETIVOS

- 1.** Evaluar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia en tumores de laringe T1a, T1b y T2 con tres diferentes modalidades de tratamiento.

JUSTIFICACION

En el Instituto Nacional de Cancerología desde la introducción de la cirugía laser en el año de 2005 se ha incrementado el uso de esta tecnología, previamente los pacientes habían sido manejados solo con radioterapia como tratamiento estándar, además en casos seleccionados se han llevado a cabo cirugías conservadoras con resultados satisfactorios. A través de este estudio queremos dar a conocer la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de México con estas tres modalidades de tratamiento y los resultados en cuanto a periodo libre de enfermedad y supervivencia.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

- a. Tipo de estudio: Descriptivo y retrospectivo
- b. Grupo de estudio: Pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe T1a, T1b y T2 en el periodo comprendido entre 2001 y 2009.

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con confirmación histológica de cáncer de laringe T1a, T1b y T2 que hayan sido tratados con cirugía laser, cirugía conservadora o radioterapia en el periodo comprendido entre 2001 y 2009 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Criterios de exclusión:

- a. Pacientes tratados fuera de la institución con alguna de las tres modalidades.
- b. Pacientes mayores de T2.
- c. Pacientes con expediente incompleto en la institución.

Descripción general del estudio:

Se realizó la revisión de los expedientes clínicos de pacientes que fueron tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México en un periodo comprendido de 2001 a 2009

en el cual fueron seleccionados los casos de cáncer de laringe T1a, T1b y T2. Se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, síntomas, tiempo de evolución, sitio primario del tumor, el T, el N, modalidad de tratamiento, subtipo histológico, periodo libre de enfermedad y supervivencia.

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de las variables nominales. La supervivencia y el periodo libre de enfermedad se analizaron con curvas de Kaplan Meier apoyándose en el programa SPSS versión 17.0.

Recursos:

a. Humanos

- i. Médico adscrito
- ii. Médico residente de Cirugía Oncológica
- iii. Personal de archivo clínico

b. Materiales

- i. Expedientes clínicos
- ii. Equipo de oficina
- iii. Equipo de computo

Aspectos éticos:

En el desarrollo del presente estudio, consideramos que no represento riesgo alguno para el paciente, ya que solo se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo de la información,

que existe en los expedientes, ya sea en papel o electrónicos. Se mantiene además el anonimato de los pacientes estudiados.

RESULTADOS

Se identificaron 131 pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe en etapa clínica temprana, 119 hombres (90.8%) y 12 mujeres (9.2%), con una relación hombre mujer de 10:1. La edad media de presentación fue 62.5 años (rango de 35-88 años), el tiempo de evolución al diagnóstico fue de 13.3 meses (rango de 0-84 meses). El síntoma más frecuente fue la disfonía presente en el 91.6% de los casos. El sitio de localización más frecuente fue la supraglotis en el 51.9% de los casos, seguido de la glotis en el 45% de los casos y mixto en solo el 3.1% de los pacientes analizados. La mayor cantidad de los pacientes se presentaron con T2 (n=62) lo que representó el 47.3%, seguido de T1a (n=48) y T1b (n=21) que representaron el 36.6% y 26% respectivamente. Solo 6 pacientes se presentaron con enfermedad cervical (4.6%) y ningún paciente con enfermedad a distancia. La histología más frecuente fue el carcinoma epidermoide en el 95.4% de los casos y bien diferenciado en el 56.5%. Del total de pacientes recurrió el 36.6% (n=48) siendo más frecuente en laser y menos frecuente en cirugía conservadora con respecto a las 3 modalidades de tratamiento con una $p=0.014$. Las características clínicas y demográficas por modalidad de tratamiento se muestran en la Tabla 1. Se realizó un análisis por subgrupos, cirugía vs radioterapia, en donde se encontró diferencia estadísticamente significativa para el sitio de presentación, siendo más frecuente en supraglotis (n=67) para el grupo de radioterapia, y en la glotis para el subgrupo de cirugía (n=52). Y no se encontraron diferencias en cuanto al T, y al N por subgrupos. En cuanto a la recurrencia a diferencia del análisis por grupos no hubo diferencia estadísticamente

significativa ($p=.502$). La supervivencia global para el grupo de estudio fue de 74.8% (Fig.1) con una media de 146 meses (125-168), y por grupo; 92.3% para el grupo de laser, 83.3% en el de cirugía conservadora y 65.3% para el grupo de radioterapia sin diferencia a los 5 años (Fig.2). En cuanto al periodo libre de enfermedad se observo diferencia estadística para el grupo de laser ya que presento el menor periodo libre de enfermedad, y fue estadísticamente significativo (log Rank=.000) (Fig.3). Y finalmente en el análisis por subgrupos al comparar cirugía *versus* radioterapia no hubo diferencia en el periodo libre de enfermedad (log Rank =.326) sin embargo si se observo mejoría en la supervivencia a favor del subgrupo de cirugía (log Rank =.031) (Fig.4 y Fig.5). Al cierre del presente estudio 74.8% (n=98) se encontraban vivos.

DISCUSION

En el Instituto Nacional de Cancerología desde la introducción de la cirugía laser en el año 2005 se ha incrementado el uso de esta tecnología en base al estudio realizado por Steiner, publicado en 1993 (9). En el presente estudio como lo reportado en la literatura se encontró esta patología mas frecuentemente en el sexo masculino, en la séptima década de la vida, y presentándose la mayor parte de los casos con disfonía como síntoma inicial (10). Creemos que por el tipo de estudio y manejo que se dio a los pacientes del 2001 al 2005, la mayor parte de las lesiones se encontraron en la supraglotis, a diferencia de lo reportado por la literatura en cuanto a la frecuencia de presentación por sitios, la cual ha sido de forma consistente en la glotis, y en la supraglotis, solo del 30-40% de los casos, sobre todo al comparar las etapas tempranas (18). Al hacer el análisis por subgrupos de cirugía vs radioterapia hubo diferencia significativa en cuanto al sitio de presentación, en donde fue mas utilizada la radioterapia para lesiones T2, sin embargo no hubo diferencia significativa para el T y el N. Observamos que la mayor parte de las recurrencias fueron para el grupo de cirugía laser a diferencia de lo reportado en el meta análisis de Higgins (19), en donde se observo mayor control local con la modalidad de resección laser. No encontramos diferencia en la sobrevida global por grupos como lo reportado por Rosier et al al comparar radioterapia y cirugía laser (20). Finalmente, lo observado en nuestro estudio a diferencia de lo reportado hasta ahora, hubo diferencia estadísticamente significativa, al realizar análisis por subgrupos cirugía versus radioterapia, en la sobrevida global, lo cual nos puede hacer pensar que a pesar de

requerir mas de un procedimiento quirúrgico, se beneficiaria mas el paciente con este abordaje quirúrgico.

CONCLUSIONES

El cáncer de laringe sigue siendo una patología frecuente en nuestros días, representada de forma importante por lesiones a nivel de la glotis, como ya se ha mencionado antes, con sintomatología en etapas tempranas, lo que ha permitido el uso de nuevas tecnologías para su tratamiento, como lo es la resección con laser, con resultados oncológicos comparables al tratamiento tradicional, es por ello que en el presente trabajo se concluye que las tres modalidades de tratamiento son seguras y tienen resultados oncológicos equiparables a lo reportado en la literatura sin embargo con una mejor supervivencia al comparar el subgrupo de cirugía *versus* radioterapia.

ANEXOS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas por modalidad de tratamiento

	LASER	LS	RADIOTERAPIA	TOTAL	<i>P</i>
Sexo					
Masculino	22	25	72	119	<i>.060</i>
Femenino	4	5	3	12	
Sitio de localización					
Glottis	26	26	7	59	<i>.000</i>
Supraglottis	0	1	67	68	
Mixto	0	3	1	4	
Síntomas					
Disfonía	26	25	69	120	<i>.079</i>
Disfagia	0	5	6	11	
T					
T1a	15	5	28	48	<i>.016</i>
T1b	5	6	10	21	
T2	6	19	37	62	
N					
N0	25	29	70	124	<i>.956</i>
N1	1	1	3	5	
N2B	0	0	1	1	
No valorable	0	0	1	1	
Histología					
Epidermoide	23	27	75	125	<i>.014</i>
Otros	3	3	0	6	
Grado					
G1	9	16	49	74	<i>.000</i>
G2	11	11	13	35	
G3	2	3	13	18	
No Gradificable	4	0	0	4	

Fig. 1 Supervivencia Global para todos los grupos

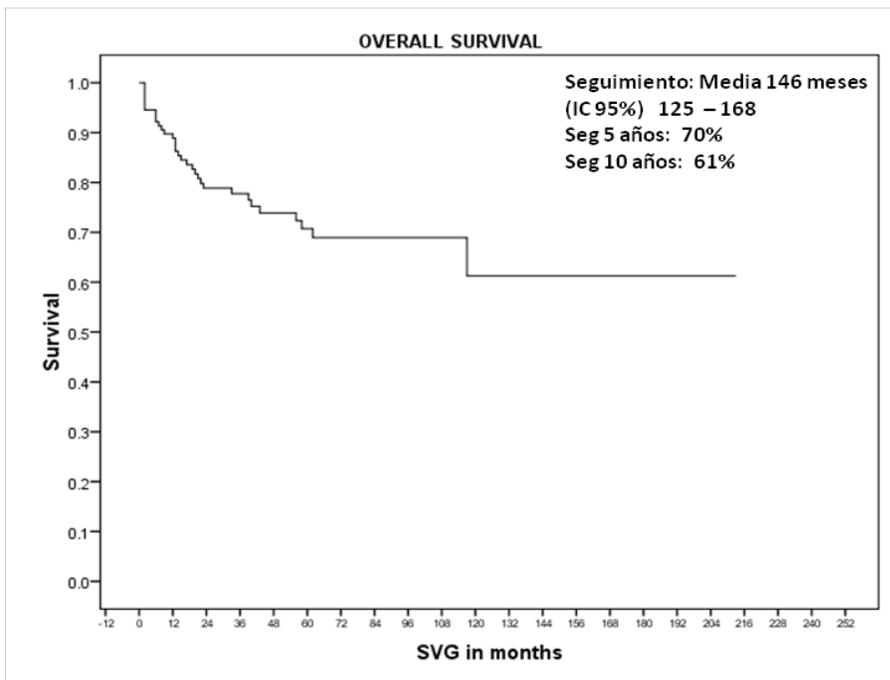


Fig.2 Supervivencia global por grupo

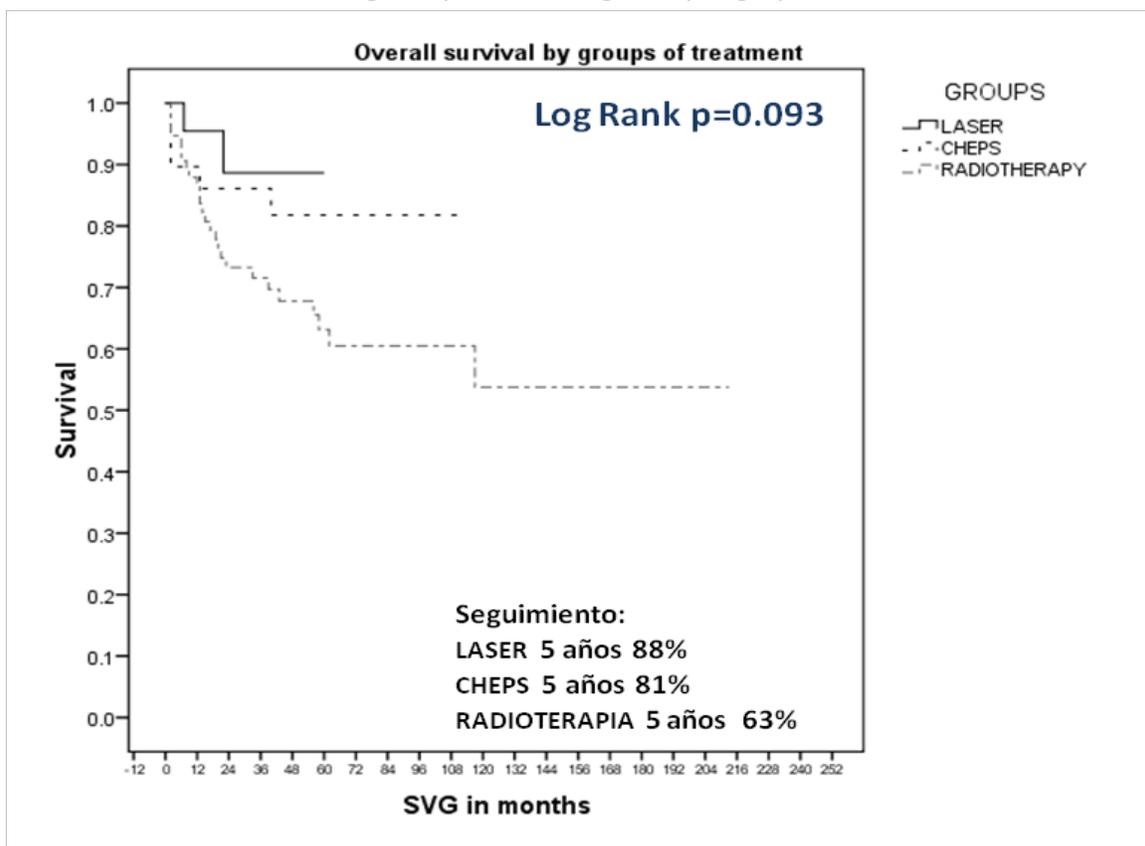


Fig.3 Periodo libre de enfermedad

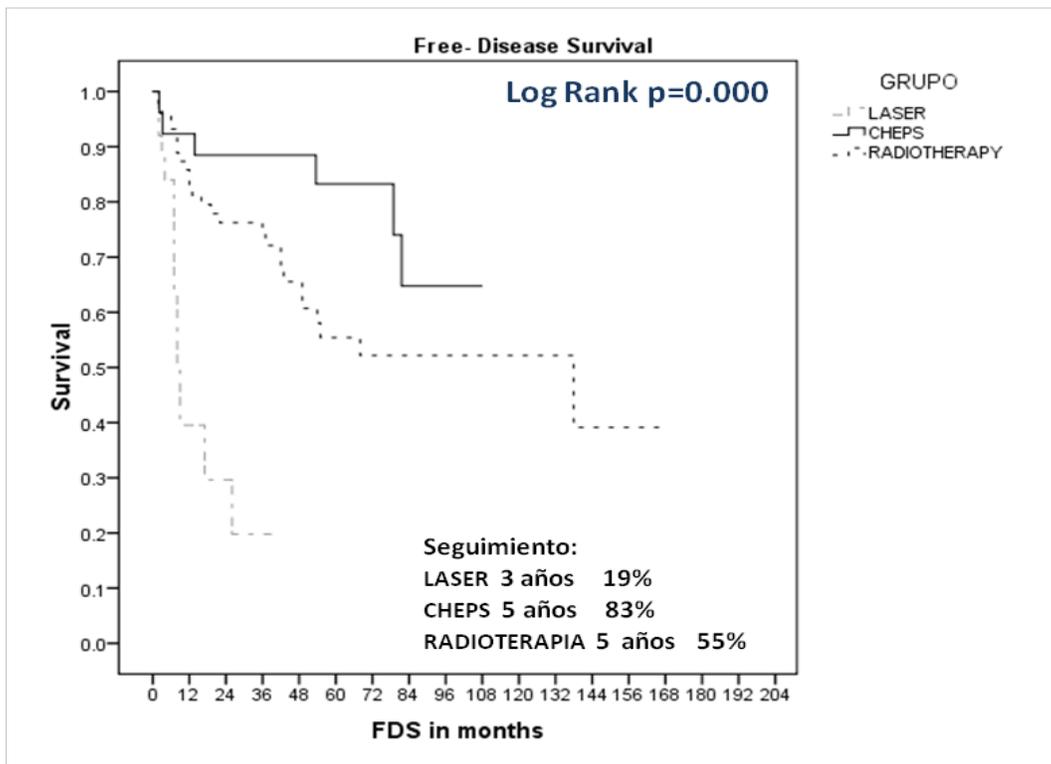


Fig. 4 Periodo libre de enfermedad por subgrupos

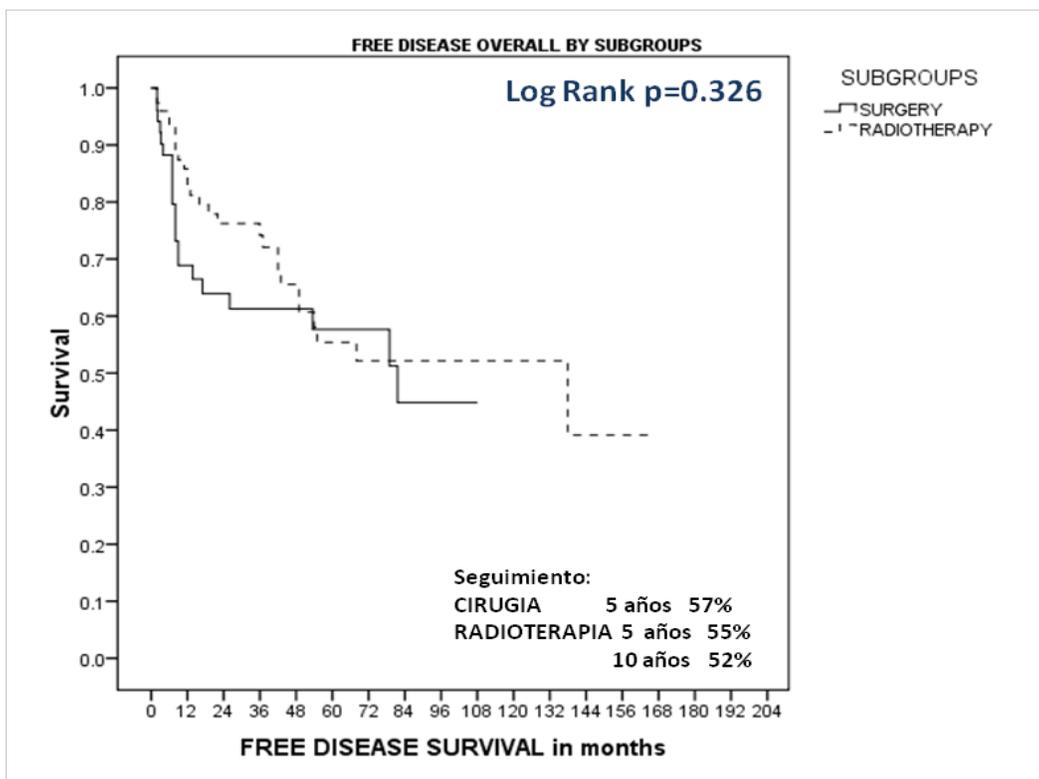
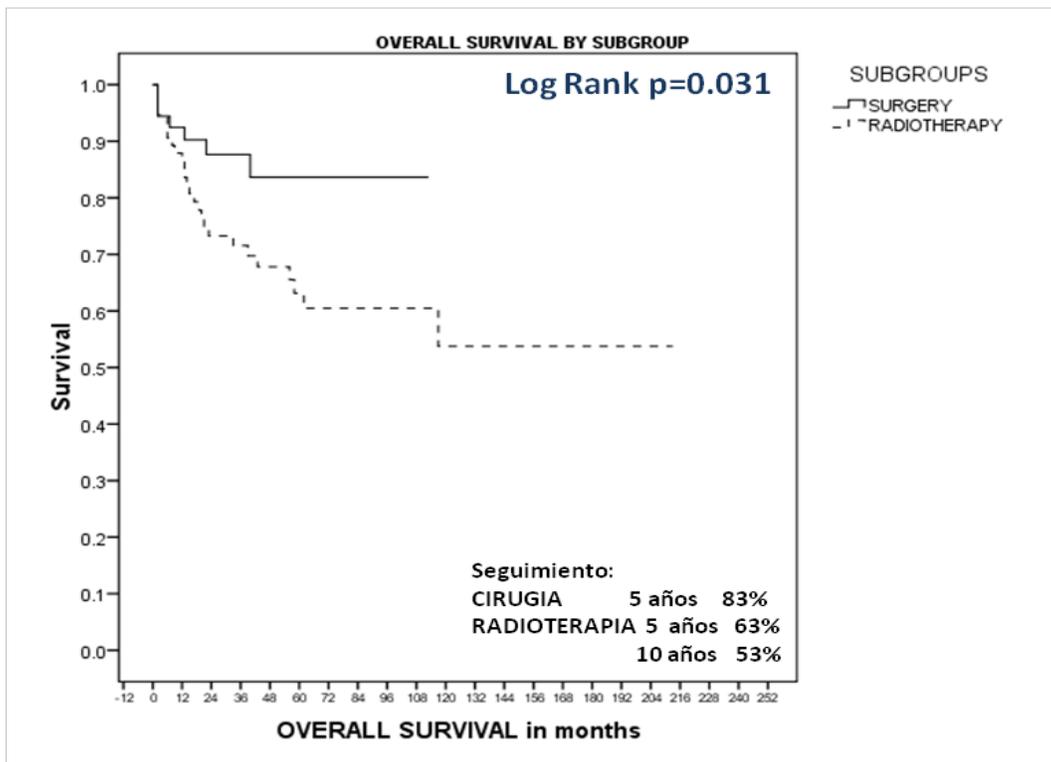


Fig. 5 Supervivencia global por subgrupos



BIBLIOGRAFIA

1. Fowler JF. Fractionation and glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1–2.
2. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100:1786–92.
3. Simpson CB, Postma GN, Stone RE, Ossoff RH. Speech outcomes after laryngeal cancer management. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30:189–205.
4. Dey P, Arnold D, Wight R, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002027.
5. Kadish SP. Can I treat this small larynx lesion with radiation alone? Update on the radiation management of early (T1 and T2) glottis cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38:1–9, VII.
6. Strong M, Jako G. Laser surgery in the larynx: early clinical experience with continuous CO2 laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972;81:791–8.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.
8. Nishant Agrawal, MD, Patrik K. Ha, MD. Management of Early-Stage Laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 41 (2008) 757–769.
9. Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 1993;14(2):116–21.
10. Jackel MC, Ambrosch P, Martin A, et al. Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. *Laryngoscope* 2007;117(2):350–6.
11. Eckel HE, Thumfart W, Jungehulsing M, et al. Transoral laser surgery for early glottis carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(4):221–6.
12. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, et al. Stage I (T1N0M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. *Head Neck* 1999;21(8):707–17.

13. Pradhan SA, Pai PS, Neeli SI, et al. Transoral laser surgery for early glottic cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(6):623–5.
14. Motta G, Esposito E, Motta S, et al. CO(2) laser surgery in the treatment of glottic cancer. *Head Neck* 2005;27(7):566–73 [discussion: 573–4].
15. Rudert HH, Werner JA. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252(3):146–8.
16. Thomas JV, Olsen KD, Neel HB III, et al. Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(3):264–8.
17. Lee DJ. Definitive radiotherapy for squamous carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(5):1013–33.
18. Morales-Angulo C, Val-Bernal F, Buelta L, Fernandez F, García-Castrillo L, Rama J. Prognostic factors in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:548–553.
19. Kevin M. Higgins, MD, MSc, FRCSC, Manish D. Shah, MD, MPhil, Maurice J. Ogaick, Sc, and Danny Enepekides, MD, FRCSC. Treatment of Early-Stage Glottic Cancer: Meta-analysis Comparison of Laser Excision versus Radiotherapy. *Otolaryngology Head Neck Surg* 2009;38:6 pp 603–612 603
20. Rosier JF, Gregoire V, Counoy H, et al. Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy for the treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 1998;48:175–83