

## **Carcinoma epidermoide de laringe glótica de etapa temprana, actualización terapéutica**

Early-stage squamous cell carcinoma of the glottal larynx, therapeutic update

Maydelis González-García<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-8723-654X>

Yaisel Alfonso-Alfonso<sup>2\*</sup>  <https://orcid.org/0009-0004-8479-7279>

Mildrey García-Hernández<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7247-1384>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Universitario Oncológico Dr. Celestino Hernández Robau. Santa Clara. Villa Clara, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [yaiselalfonso1994@gmail.com](mailto:yaiselalfonso1994@gmail.com)

### **RESUMEN**

El cáncer laríngeo de localización glótica, es el más curable de todas las lesiones que se asientan en el aparato aerodigestivo superior, cuando se trata de forma adecuada. Existen factores de riesgo que conducen a cambios celulares necesarios para la producción del cáncer, como por ejemplo el tabaquismo y el alcoholismo. El objetivo es contribuir al conocimiento de la comunidad científica con relación al tratamiento actual del carcinoma epidermoide de laringe glótica en etapa temprana. Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica disponible en las bases de datos EBSCO, SciELO, Scopus, PubMed, revistas de oncología, de radioterapia y de otorrinolaringología; así como artículos compartidos en redes sociales académicas, como Researchgate. Se accedió en diferentes momentos, durante los últimos cinco años, a varios artículos publicados en español y en inglés. Se utilizaron los descriptores: carcinoma de laringe,



etapa temprana, tratamiento, cirugía, radioterapia, y supervivencia, en ambos idiomas. El tratamiento del cáncer de laringe ha cambiado de manera significativa en los últimos años debido al desarrollo de los procedimientos de conservación de la laringe, tales como el desarrollo de nuevas técnicas de radioterapia que garantizan la curación con la menor toxicidad posible, así como la introducción de nuevos medicamentos como las terapias dirigidas a dianas moleculares. El manejo multidisciplinario mediante un equipo oncológico coordinado mejora la atención del paciente, su calidad de vida y la posibilidad de preservar la laringe.

**Palabras clave:** carcinoma de laringe; etapa temprana; tratamiento; cirugía; radioterapia; supervivencia.

## ABSTRACT

Glottal laryngeal cancer is the most curable of all lesions that occur in the upper aerodigestive system, when treated appropriately. There are risk factors that lead to cellular changes necessary for the production of cancer, such as smoking and alcoholism. The objective is to contribute to the knowledge of the scientific community regarding the current treatment of squamous cell carcinoma of the glottal larynx in the early stage. A systematic review of the medical literature available in the databases EBSCO, SciELO, Scopus, PubMed, oncology, radiotherapy and otorhinolaryngology journals was carried out; as well as articles shared on academic social networks, such as ResearchGate. Several articles published in Spanish and English were accessed at different times during the last five years. The descriptors used were: laryngeal carcinoma, early stage, treatment, surgery, radiotherapy, and survival, in both languages. The treatment of laryngeal cancer has changed significantly in recent years due to the development of laryngeal conservation procedures such as the development of new radiotherapy techniques that ensure cure with the least possible toxicity, as well as the introduction of new medications such as therapies directed at molecular targets. Multidisciplinary management through a coordinated oncology team improves patient care, quality of life, and the possibility of preserving the larynx.

**Key words:** laryngeal carcinoma; early stage; treatment; surgery; radiotherapy; survival.

Recibido: 31/03/2024.

Aceptado: 04/07/2024.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe es una de las neoplasias malignas de cabeza y cuello más frecuente; excluye a los carcinomas derivados de la piel.<sup>(1)</sup>



Se define como carcinoma epidermoide de laringe glótica en etapa temprana a aquellos pacientes en etapas 0, I y II (Tis, T1 y 2, N0, M0). Los pacientes con Tis son los carcinomas *in situ*; en los T1 es el tumor limitado a la(s) cuerda(s) vocal(es) que puede implicar a la comisura anterior o posterior con movilidad normal; los T1a es tumor limitado a una cuerda vocal; T1b, tumor que implica a las dos cuerdas vocales. Los pacientes con T2 tienen el tumor que se extiende hacia la supraglotis y/o la subglotis, y/o con afectación en la movilidad de las cuerdas vocales.<sup>(2,3)</sup>

Con mayor frecuencia se presenta en el género masculino, entre la quinta y sexta décadas de la vida. Múltiples son los factores de riesgo, en especial el tabaco, y asociado a este el consumo de alcohol.<sup>(1)</sup> Se describe la infección por virus papiloma humano y la presencia de reflujo faringolaríngeo, entre otros.<sup>(4)</sup> El tipo histológico predominante es el carcinoma epidermoide y la mayoría de los afectados presentan, por lo general, el tumor localizado en la región glótica.<sup>(5)</sup>

La neoplasia de laringe representa la segunda causa más común de las neoplasias malignas del tracto respiratorio después del pulmón, y dentro de los carcinomas de células escamosas extrapulmonares también ocupa el segundo lugar después del de esófago.<sup>(1)</sup>

El cáncer de laringe se ubica en el cuarto lugar en orden de importancia en hombres. Cada año se informan unos 142 000 casos nuevos en todo el mundo, lo que representa alrededor del 2,7 % del total de casos nuevos de cáncer registrados en hombres y el 0,4 % de todos los cánceres en la mujer.<sup>(6)</sup>

Su incidencia muestra amplias variaciones geográficas: España tiene la más elevada en cáncer laríngeo, seguida de Italia, Hungría, Brasil, Francia y Estados Unidos, a diferencia de Japón, Costa Rica e Irlanda, donde se registran las tasas más bajas.<sup>(6)</sup>

El riesgo de cáncer de laringe en Cuba es alto si se compara con otros países de América Latina y el Caribe. Los datos de Globocan 2012 indican que Cuba ocupa el cuarto lugar en incidencia y mortalidad en ambos sexos, con tasas estandarizadas superiores a Argentina, Brasil y Uruguay.<sup>(7)</sup> Representa el 3 % de todas las neoplasias malignas, y es la cuarta causa de muerte por cáncer en el hombre, ocupando el 2,6 % de causas de muertes en general.<sup>(8)</sup>

Cada año se reportan más de 500 000 nuevos casos de cáncer de cabeza y cuello (CCC), de los cuales un 25 % son en la laringe (órgano de la voz), por lo que ha pasado a constituir el cáncer más común de la cabeza y el cuello con una alta incidencia y mortalidad. Es el más frecuente de las neoplasias en otorrinolaringología (ORL).<sup>(9)</sup>

En las últimas dos décadas, la tendencia del cáncer laríngeo en Cuba ha ido incrementándose. Se reportan de 1981 a 1990 y del 2000 al 2002 una tasa de incidencia promedio anual de 6,38 y 9,8 por cada 100 000 habitantes. Asimismo, en igual período, la tasa de mortalidad se modificó de 3,2 a 6,0 por cada 100 000 habitantes, para ambos sexos. En 2003 la tasa de mortalidad en el hombre fue de 9,4 por cada 100 000 habitantes, y en 2005 fue de 4,3 por cada 100 000 habitantes.<sup>(10)</sup> El subsitio anatómico más afectado es el glótico, para un 65 %, después le siguen el supraglótico, en un 35 %, y el subglótico, en un 5 %.<sup>(11)</sup>



La elección de la modalidad de tratamiento para el cáncer de laringe en estadios I y II puede ser difícil, dado que las terapias tienen eficacia semejante y diferentes tendencias.<sup>(12)</sup> En este sentido, las tasas de sobrevida y conservación laríngea reportadas para radioterapia (RT) y laringectomía parcial son similares.<sup>(12)</sup> La aparición ulterior del láser como herramienta terapéutica también ha demostrado resultados comparables;<sup>(13)</sup> por lo tanto, la decisión, la mayoría de las veces, es por acuerdo entre el paciente y el médico. Para esto se debe considerar condiciones generales del sujeto, la extensión del tumor, calidad vocal y actividad, ya que el resultado de esta evaluación influirá en la elección de la terapia.<sup>(13)</sup> En general, la RT tiende a ser el tratamiento de elección en el norte de Europa, Australia y Canadá; en cambio, se prefiere la cirugía al sur de Europa y muchos centros en los Estados Unidos de América, según los resultados de Magnano et al.<sup>(14)</sup> y Ferlito et al.<sup>(15)</sup>

En la actualidad, los avances científicos que permiten la incorporación de nuevas técnicas de tratamiento radioterapéutico (RT conformacional, RT de intensidad modulada, RT con fusión de imágenes), han logrado reducir la toxicidad al tratamiento radiante, aumentar la dosis de RT al tumor, mejorar la sobrevida y obtener mayor control local.

Con el fin de establecer estrategias encaminadas al tratamiento adecuado del carcinoma epidermoide de laringe de etapa temprana, se persigue como objetivo contribuir al conocimiento de la comunidad científica en relación al tratamiento actual de esta patología.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica disponible en las bases de datos EBSCO, SciELO, Scopus, PubMed, revistas de oncología, de RT y de ORL, así como artículos compartidos en redes sociales académicas, por ejemplo, Researchgate. Se accedió en diferentes momentos durante los últimos cinco años, a varios artículos publicados en español y en inglés. Se utilizaron los descriptores carcinoma de laringe; etapa temprana; tratamiento; cirugía; radioterapia, y supervivencia, en ambos idiomas.

Fueron consultados 96 referencias bibliográficas, de las cuales 30 fueron seleccionados por abordar con especificidad los elementos clínicos de esta patología, con más del 60 % de actualización dentro de los últimos cinco años.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de pacientes con neoplasias de laringe de etapa temprana requiere la consideración de las funciones críticas que esta zona desempeña (fonación, respiración, deglución).<sup>(11)</sup> Es necesario tener en cuenta el impacto de las opciones terapéuticas, tanto en la extensión como en la calidad de vida. La decisión crítica, que continúa sin dilucidarse, es acerca de la selección del tratamiento apropiado para cada paciente individualmente.



## Órgano preservación

Como resultado de su localización, los tumores de laringe pueden causar diversos grados de alteraciones funcionales y cosméticas, que a menudo son exacerbadas por el tratamiento del cáncer.<sup>(16)</sup> Desde los años sesenta hasta los ochenta, la cirugía (predominante laringectomía total) y la RT, a menudo postoperatoria, continuaban siendo las modalidades primarias utilizadas para tratar estos tumores. Con la publicación del ensayo de preservación de la laringe del Department of Veterans Affairs, en 1991,<sup>(17)</sup> el concepto de órgano preservación no quirúrgica mediante el uso de radiación, entró a formar parte del tratamiento estándar.

Se pueden incluir dentro de la preservación de órganos opciones como la cirugía parcial —ya sea cirugía abierta o cirugía láser transoral (CLT)—, RT radical y terapias moleculares. Cada vez más las laringectomías parciales más extensas se utilizan con mayor frecuencia e incluso de forma más selectiva en pacientes seleccionados.<sup>(18)</sup>

### Cirugía láser transoral

Con los actuales paradigmas en el tratamiento dirigidos a las estrategias de preservación de órganos, la CLT con láser de CO<sub>2</sub> ha surgido como una opción quirúrgica atractiva que permite la preservación del órgano y la función.<sup>(19)</sup> Con el uso del láser, el sacrificio de tejido sano se minimiza, y la necesidad de traqueostomía y alimentación a través de una sonda es mucho menor y poco probable en comparación con otros regímenes de conservación, así como con la cirugía abierta. Las ventajas adicionales de la CLT incluyen baja morbilidad y mortalidad, períodos más cortos de hospitalización y disminución en los costos.<sup>(20)</sup>

Los criterios de exclusión para la CLT son limitados. Las contraindicaciones incluyen el acceso endoscópico inadecuado, extensión significativa del tumor primario y la enfermedad ganglionar que englobe a los grandes vasos, además de una extensión tumoral tan amplia que la resección completa implicaría poner al paciente en riesgo de aspiración, por ejemplo, invasión bilateral de aritenoides. A diferencia de los regímenes de tratamiento basados en RT, pacientes seleccionados con tumores de gran volumen se eligen para la CLT.<sup>(19)</sup> Además, no son criterios de exclusión la edad, estado general del paciente, ni alteraciones bioquímicas.

Existe un consenso general para aceptar el tratamiento endoscópico láser como uno de los recomendados en los tumores glóticos T1 y TIS.<sup>(21)</sup> Las tasas de control local después de la escisión endoscópica por láser de CO<sub>2</sub> son buenas, y con frecuencia de más del 90%.<sup>(22)</sup> La limitación más importante es la afectación de la comisura anterior, por lo que la CLT que involucre comisura anterior se limita a casos seleccionados, con extensión solo superficial a nivel de la glotis, sin extensión profunda.

El tratamiento endoscópico con láser CO<sub>2</sub> de los carcinomas glóticos T2 es factible, pero requiere una selección cuidadosa de los pacientes y de los tumores.<sup>(23)</sup> La cirugía parcial externa, incluyendo laringectomía frontal anterior y laringectomía supracricoidea, es una alternativa adecuada y segura. En este sentido, los resultados en la literatura son similares comparando los enfoques externos y endoscópicos.



## Radioterapia

La RT es un tratamiento para el cáncer de laringe glótica de etapa temprana que utiliza radiaciones ionizantes u otros tipos de radiación para destruir células cancerosas. Existen dos tipos de RT: la externa o teleterapia, donde la fuente radiactiva se encuentra a una distancia establecida fuera del cuerpo del paciente, y la interna, que utiliza unos aplicadores que se introducen en la laringe del paciente mediante moldes y a través de estos se desplaza la fuente radiactiva para el tratamiento de esa zona. La forma de administración depende del tipo y del estadio del paciente.<sup>(24)</sup>

La RT puede actuar mejor en pacientes que han dejado de fumar antes de comenzar el tratamiento. La externa, dirigida a la laringe glótica, tiene dentro de su campo de tratamiento órganos de riesgo como la glándula tiroidea, lo que puede cambiar la forma en que funciona. El médico puede realizar pruebas de la glándula tiroidea antes y después del tratamiento, para asegurarse de que esta funciona correctamente.<sup>(25)</sup>

Lugo Machado<sup>(26)</sup> acepta como tiempo de inicio del tratamiento de RT luego del diagnóstico, un promedio de entre 6 y 8 semanas. En este estudio se encuentran pacientes que sobrepasan estas cifras, aunque este hecho no influyó en la supervivencia obtenida. Wang<sup>(27)</sup> refiere que la gran parte de la respuesta ocurre en el transcurso de la sexta y octava semanas de tratamiento, mientras que Lee<sup>(28)</sup> plantea que el período de tratamiento debe ser de 6 semanas o más, para lograr mayor respuesta con secuelas mínimas, coincidiendo estos estudios con la literatura internacional.

## Modalidades de radioterapia

Existen dos modalidades principales: la RT conformada 3D (RTC-3D) y la RT de intensidad modulada.

La evolución de la planificación del tratamiento en dos dimensiones convencional hacia el empleo de tres dimensiones supuso un avance fundamental en la RT. La RTC-3D se basa en el almacenamiento de la información anatómica tridimensional procedente de una tomografía axial computarizada para realizar así el diseño de estos tratamientos. Esta técnica permite el uso de varios campos, consiguiéndose con todo ello una mejor cobertura del tumor y una reducción de la exposición de estructuras críticas.<sup>(29)</sup> Actualmente, la RTC-3D representa el estándar mínimo para el empleo de RT en el CCC.

A mediados de los años 90 aparecieron los primeros sistemas de modulación de la intensidad (IMRT, por sus siglas en inglés), que utilizan haces de radiación con intensidad no uniforme, consiguiendo así un ajuste de la dosis a la forma tridimensional del volumen tumoral. En la IMRT, el alto volumen de dosis se adapta a la configuración tridimensional del tumor junto con la capacidad de proteger a los tejidos normales adyacentes. Esta técnica permite la opción de aumento de dosis tumoral, siendo el CCC una localización idónea para el empleo de esta tecnología. De manera que, mediante la IMRT, se pueden administrar altas dosis de forma más homogénea al volumen tumoral, limitando al máximo la irradiación de los órganos de riesgo implicados.<sup>(30)</sup>

Hasta la fecha no hay estudios prospectivos aleatorizados que demuestren mayor eficacia de la IMRT respecto a la RTC-3D en términos de control local. Sin embargo, sí existen estudios retrospectivos que lo afirman. Un estudio realizado en 3172 pacientes



mostró que en un seguimiento de 40 meses a pacientes con carcinoma de laringe glótica en etapa temprana, el uso de IMRT reveló una mayor supervivencia específica que los que fueron sometidos a RTC-3D (84,1 % vs. 66,0 %;  $p < ,001$ ).<sup>(29)</sup>

Uno de los inconvenientes de la IMRT es el aumento de bajas dosis de radiación fuera del volumen tratado, lo que se estima que podría aumentar la incidencia de segundos tumores del 1 al 1,75 %.<sup>(29)</sup> La IMRT, a su vez, se asocia con una menor incidencia fundamental de xerostomía frente a la RTC-3D, como se demostró por primera vez en el estudio aleatorizado PARSPORT.<sup>(30)</sup>

Se observó que otros efectos adversos también tienen una menor incidencia con el IMRT respecto a la RTC-3D; sin embargo, son pocos los estudios de toxicidad comparada de ambas modalidades de RT que se han hecho exclusivamente en pacientes con carcinoma de laringe glótica en etapa temprana.

### Dosis y fraccionamiento

El tratamiento convencional con RT radical consiste en la administración de fracciones de 1,8 a 2 Gy al día, cinco días a la semana, durante siete semanas, hasta completar una dosis prescrita de 70 Gy. Este fraccionamiento surgió a partir de pequeños estudios que demostraron que el dividir la dosis total empleada en fracciones pequeñas permite a las células del tejido sano reparar las lesiones subletales.<sup>(30)</sup>

Sin embargo, se han estudiado esquemas de RT alternativos para reducir el tiempo total de tratamiento del carcinoma epidermoide de laringe glótica de etapa temprana. Los llamados "fraccionamientos alterados" surgieron al aplicar los principios radiobiológicos extraídos de estudios preclínicos mediante los conceptos de aplicar fracciones menores a las convencionales para favorecer la reparación del tejido sano (hiperfraccionamiento), y de la aplicación del tratamiento en menor tiempo total (fraccionamiento acelerado), para limitar el efecto negativo de la repoblación tumoral.<sup>(19)</sup>

El hiperfraccionamiento con escalada de dosis, emplea una dosis de 1,15 a 1,2 Gy por fracción, aplicando dos fracciones al día con un intervalo mínimo de 6 horas para favorecer la reparación tisular. De esta manera, se permite aumentar la dosis hasta 74-80 Gy, sin incrementar la toxicidad tardía, sin aumentar el tiempo del tratamiento y sin favorecer la proliferación tumoral.<sup>(19)</sup>

El fraccionamiento moderadamente acelerado disminuye el tiempo de tratamiento en una semana, mediante la aplicación de diferentes estrategias, como la aplicación de seis fracciones por semana, y las técnicas de boost concomitante y boost concurrente.<sup>(19)</sup>

Aunque el metanálisis MARCH inicial<sup>(20)</sup> apuntaba a que con el hiperfraccionamiento se obtenía un importante beneficio del 8 % en supervivencia global a cinco años respecto al fraccionamiento convencional con un aumento del control locorregional, se demostró en otro metanálisis MARCH con mayor tiempo de seguimiento, que el beneficio absoluto, aunque estadísticamente significativo, es bastante más bajo de 3,5 % en 5 años y de 1,2 % en 10 años.

Existe consenso entre la comunidad científica internacional sobre la dosis tumoricida recomendada para los tumores de laringe glótica en estadios tempranos. Esta es de 66



Gy para los T1 y 70 Gy para los T2, y se plantea que el fraccionamiento diario de 2 Gy tiene mayor probabilidad de control local.<sup>(11,12)</sup> También se evidenció que al aplicar dosis de 65-70 Gy de forma continua en un período entre 6 y 8 semanas los resultados son superiores.<sup>(15,16)</sup>

Un estudio aleatorizado en una población de pacientes japoneses mostró impacto en el control local de pacientes en etapas I y II, tratados con dosis de 63 Gy con hipofraccionamiento de 2,25 Gy diario.<sup>(11)</sup>

Por tal motivo, el valor del fraccionamiento alterado y su papel en el carcinoma epidermoide de laringe glótica de etapa temprana sigue siendo materia de estudio y discusión por parte de los oncólogos radioterápicos.

### Terapias moleculares

La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) ocurre tempranamente en la carcinogénesis de los CCC;<sup>(11)</sup> el carcinoma epidermoide de laringe glótica de etapa temprana no escapa de la expresión del EGFR.

Se ha demostrado que el cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido al EGFR, mejora el control locorregional cuando se compara con la RT sola en el tratamiento primario de pacientes con enfermedad inicial, pero no ha demostrado ser superior al cisplatino, y es mucho más costoso y, por lo tanto, según la Organización Mundial de la Salud, no se recomienda su inclusión en la lista de medicamentos esenciales.<sup>(16)</sup>

### Tratamiento según estadios tempranos (I y II)

#### Tumores glóticos:

La gran mayoría de los autores<sup>(29)</sup> plantean que la RT es efectiva en estadios precoces del cáncer laríngeo glótico. Sin embargo, instituciones importantes, como el Departamento de Otorrinolaringología – Cirugía de Cabeza y Cuello de Stanford y el Departamento de Nariz, Garganta y Oídos/ Cirugía de Cabeza y Cuello de Mount Sinai, en Estados Unidos, detectaron que la cirugía en estos casos había dado mejores resultados que la RT.

El diagnóstico precoz garantiza una respuesta satisfactoria de la RT en los estadios I y II, dado que esta posibilidad terapéutica preserva la laringe y con ella todas sus funciones, y ofrece la posibilidad de una cirugía en caso de resultados desfavorables, motivo por el cual esta modalidad en la actualidad ha desplazado a la cirugía.<sup>(6)</sup>

De manera general, la cirugía y la RT son equivalentes en términos de probabilidad de curar el cáncer.<sup>(18)</sup> Para los tumores glóticos T1, el control locorregional inicial con cirugía de preservación de la laringe (tal como laringofisura, hemilaringectomía vertical y escisión endoscópica) es del 90 al 100 %; con la RT es del 75 al 95 %. Para los tumores glóticos T2, la cirugía parcial produce un control locorregional inicial del 75 al 95 % y la RT un 75 al 80 %. La probabilidad ligera de menor control locorregional con RT puede ser una función de sesgo de selección.<sup>(30)</sup>



La probabilidad de metástasis ganglionares es baja en los tumores glóticos, por lo que no se realiza vaciamiento cervical, y en el caso de la RT, incluye solo el sitio primario con un margen.<sup>(23)</sup>

En cuanto a la calidad de la voz, parece ser algo mejor a largo plazo con la RT que con la laringectomía parcial, pero las recurrencias con RT que requiere cirugía de rescate precisan laringectomía total y pérdida total de la voz. Las complicaciones mayores son más altas en el grupo operado.<sup>(29)</sup>

#### Respuesta al tratamiento y recaídas

La respuesta al tratamiento radiante guarda relación con factores asociados, como características clínicas (lesiones vegetantes, mejor respuesta que las ulceradas e infiltrantes), antecedentes de condiciones premalignas (peor respuesta), localización subglótica (mal pronóstico), lesión en tercio posterior de cuerda vocal o comisura posterior (peor pronóstico), por mayor agresividad o porque reciben menos dosis de RT.<sup>(29)</sup> También depende del tiempo que demoró en comenzar el mismo, la presencia de interrupciones por reacciones adversas y el mayor número de semanas que demoró en culminar.

En la serie revisada en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR) en la década de 1990 y principios de los 2000, los resultados fueron que más del 85 % tuvieron respuesta completa después de haber concluido la RT.<sup>(7,9)</sup> Estos resultados están acorde a lo esperado según la literatura consultada.

Además, en la serie revisada por Chaviano en el INOR entre 1965 y 1970, el 39 % presentó fallo al tratamiento radiante, de los cuales el 70,6 % recayó antes del año y el 44 % entre uno y dos años. León et al. realizaron un análisis de la recurrencia en los pacientes tratados con diagnóstico de cáncer de laringe glótica de etapa temprana y plantearon que del 25 al 35 % recaían, lo cual le confería mal pronóstico.<sup>(11)</sup>

Recientemente se publicó en un artículo que la recurrencia o persistencia del tumor en pacientes con diagnóstico de cáncer laríngeo glótico temprano, tratados con cirugía conservadora o RT varían entre 10 y 35 % respectivamente.<sup>(16)</sup>

Con la revisión de otros estudios realizados en el INOR como centro de referencia nacional, se encontraron diferencias. Chaviano, en un estudio con pacientes tratados entre 1968-1974, reportó un 78 % de supervivencia global a cinco años. Por su parte, Díaz Martínez, en otra serie de pacientes tratados entre 1981-1990, reportó 78,7 %, y Vázquez, en una serie más pequeña (1989-1993), encontró 79,1 %. Asimismo, García Hernández reportó en una serie de casos (2000-2004) una supervivencia global a los tres años de 69,4 % y de 60,3 % a los cinco años. En una serie reportada por Chung et al., la supervivencia a cinco años en etapas I y II alcanzada fue del 90 %.<sup>(11)</sup> En otros artículos revisados,<sup>(18,30)</sup> se reportan tasas de supervivencia a cinco años, que varían de 91 a 71 %.

El pronóstico para los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe glótica en general, depende de la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Los pacientes con estadios temprano (I y II) tienen una probabilidad del 80 al 95 % de curación con tratamiento local solo.<sup>(16)</sup>



Existe una minoría de pacientes que muestran recidiva regional tardía (más de dos años) después del tratamiento. El sitio anatómico primario es crítico para definir la probabilidad de recurrencia: glótico 4 %, supraglótico 16 % y subglótico 11 %, mientras que el riesgo de metástasis a distancia es de 4 % para tumores glóticos y supraglóticos y 15 % para subglóticos.<sup>(1)</sup>

En general, la recurrencia aumenta proporcional al volumen del tumor primario, a la gravedad de la diseminación linfática regional y a la presencia de enfermedad recurrente. Los sitios distantes más comunes son los pulmones (45 %) y los huesos (25 %). Se ha demostrado que una traqueotomía realizada pretratamiento reduce las tasas de supervivencia, probablemente aumentando el riesgo de recidiva estomal.<sup>(12)</sup>

Por otro lado, los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe glótica de etapa temprana a menudo desarrollan tumores primarios múltiples y continúan con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas después del tratamiento exitoso de un cáncer inicial. Los segundos tumores primarios se desarrollan a una tasa tan alta como 5 % por año después del tratamiento de un cáncer inicial.<sup>(7)</sup> Este desarrollo de lesiones primarias múltiples parece relacionarse con un efecto de cancerización del campo, que puede ocurrir a través de todo el tracto aerodigestivo.<sup>(6)</sup>

#### Toxicidades de la radioterapia

Reconocer, clasificar y comunicar de manera adecuada la toxicidad asociada a los tratamientos oncológicos es un aspecto crucial, tanto de la práctica clínica diaria como en los ensayos clínicos. Al considerar que pueden ser agudos y tardíos, los criterios para determinar el grado de intensidad en las complicaciones consideradas tardías están menos definidos que para las complicaciones agudas.<sup>(7)</sup>

En cuanto a la toxicidad, es necesario señalar que los fraccionamientos alterados y en especial el hiperfraccionamiento, se han asociado a un incremento de los efectos agudos y, de forma variable, también de los efectos tardíos.<sup>(11)</sup>

La aparición de toxicidades tardías tras la RT es la principal limitación, pese al empleo creciente de estrategias que buscan mejorar el índice terapéutico. En la génesis de las toxicidades tardías tras la RT se han implicado factores relacionados con el propio tratamiento (dosis total, fraccionamiento, volumen de irradiación), factores dependientes del paciente (trastornos preexistentes en la microcirculación, enfermedades crónicas del tejido conectivo, diabetes mellitus), así como la utilización de cirugía o quimioterapia.<sup>(11)</sup>

En la actualidad, las técnicas avanzadas en RT, el personal calificado en este tipo de terapia, los medicamentos alternativos como ayuda a pacientes sometidos a estos procedimientos y la ayuda institucional de apoyo, como es el médico de la familia, sumado a la garantía de una alimentación adecuada y en muchos de los casos el ingreso en unidades hospitalarias especializadas, hacen que las complicaciones disminuyan a la mínima expresión, obteniendo mejores resultados a largo plazo.



## CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de laringe ha cambiado de manera significativa en los últimos años, debido al desarrollo de los procedimientos de conservación de la laringe, tales como el desarrollo de nuevas técnicas de RT, que garantizan la curación con la menor toxicidad posible, y la introducción de nuevos medicamentos, como las terapias dirigidas a dianas moleculares. El manejo multidisciplinario mediante un equipo oncológico coordinado mejora la atención del paciente, su calidad de vida y la posibilidad de preservar la laringe.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin [Internet]. 2023 [citado 04/03/2024];73(1):17-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36633525>
2. Gavid M, Prades JM. Cáncer de laringe. EMC-Otorrinolaringología. 2020;49(3). DOI: 10.1016/S1632-3475(20)43999-2.
3. Carías-Díaz J, Naira D, Dubón J, et al. Factores predisponentes, antecedentes patológicos, clínica, histología e imagenología por banda estrecha en el cáncer laríngeo. Rev Cubana Otorrin Laringol Cabeza y Cuello [Internet]. 2020 [citado 04/06/2023];4(3). Disponible en: <https://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/164>
4. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology HN002). J Clin Oncol [Internet]. 2021 [citado 04/06/2023];39(9):956-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33507809>
5. Santana Álvarez J, Acosta Abréu G, Miranda Ramos M, et al. Eficacia de la radioterapia en los pacientes con cáncer laríngeo en estadio I y II. Arch méd Camagüey [Internet]. 2018 [citado 21/03/2024];22(6):725-42. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/5801>
6. Gourin CG, Stewart CM, Frick KD, et al. Association of hospital volume with laryngectomy outcomes in patients with larynx cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2019 [citado 04/06/2023];145(1):62-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30476965>
7. Meireles-López L. Caracterización de pacientes con carcinoma epidermoide laríngeo. Rev Cubana Otorrin Laringol Cabeza y Cuello [Internet]. 2019 [citado 21/03/2024];3(3). Disponible en: <https://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/107>
8. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The treatment of laryngeal cancer. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. 2019;31(1):1-11. DOI: 10.1016/j.coms.2018.09.001.



9. Cabrales-Fuentes J, Mendoza-Cabalé A, García-Castillo A. Sistemática imagenológica para el abordaje del tumor laríngeo. Rev Cubana Otorrin Laringol Cabeza y Cuello [Internet]. 2023 [citado 21/03/2024];7(3) Disponible en: <https://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/412>
10. Abreu Ruiz G, Bermejo Bencomo W, Romero Pérez Td, et al. El proceso para la nueva organización del control del cáncer en Cuba. Infodir [Internet]. 2022 [citado 21/03/2024];0(37). Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1001>
11. Contreras-Álvarez P, Iznaga-Marín N, Hernández-Armstrong L, et al. Tratamiento con radioterapia en pacientes con neoplasia laríngea. Rev Cubana Otorrin Laringol Cabeza y Cuello [Internet]. 2020 [citado 21/03/2024];4(1) Disponible en: <https://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/130>
12. Bory Porra L, Sánchez Azcuy Y, Ortiz Benet R, et al. Cáncer de Laringe precoz en estadio temprano. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2019 [citado 24/09/2023];23(4):553-61. Disponible en: <http://www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3912>
13. Bonomo P, Greto D, Desideri I, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for lung-only oligometastatic head and neck squamous cell carcinoma: Is the deferral of systemic therapy a potential goal? Oral Oncol [Internet]. 2019 [citado 21/03/2024];93:1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31109688>
14. Magnano M, Cavalot AL, Gervasio CF, et al. Surgery or radiotherapy for early stages carcinomas of the glottic larynx. Tumori. 1999;85(3):188-93. DOI: 10.1177/030089169908500308.
15. Ferlito A, Bradley PJ, Rinaldo A. What is the treatment of choice for T1 squamous cell carcinoma of the larynx? J Laryngol Otol. 2004;118(10):747-9. DOI: 10.1258/0022215042450760.
16. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 2019 [citado 21/03/2024];393(10166):40-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449625>
17. Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 1991;324(24):1685-90. DOI: 10.1056/NEJM199106133242402.
18. Ghoshal S, Bhattacharyya T, Dhanireddy B, et al. Efficacy of radical radio-therapy alone for functional preservation of larynx in laryngeal carcinoma: A retrospective analysis. Indian J Cancer. 2014;51(1):10-4. DOI: 10.4103/0019-509X.134600.
19. Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, et al. Transoral laser microsurgery for recurrent laryngeal and pharyngeal cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;138(5):606-13. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.12.046.



20. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2019 [citado 21/03/2024];393(10166):51-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449623>

21. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy of early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(1):77-82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.014.

22. Peretti G, Nicolai P, Piazza C, et al. Oncological results of endoscopic resections of T1S and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(9):820-6. DOI: 10.1177/000348940111000904.

23. Rodel RM, Steiner W, Muller RM, et al. Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. *Head Neck* [Internet]. 2009 [citado 04/06/2023];31(5):583-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132720>

24. Texakalidis P, Giannopoulos S, Tsouknidas I, et al. Prevalence of carotid stenosis following radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* [Internet]. 2020 [citado 04/06/2023];42:1077-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32048781>

25. De Virgilio A, Costantino A, Mercante G, et al. Transoral robotic surgery and intensity-modulated radiotherapy in the treatment of the oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2021 [citado 04/06/2023];278(5):1321-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32696250>

26. Lugo Machado JA. Frecuencia, aspectos clínicos y factores asociados al cáncer de laringe. *Acta otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [Internet]. 2018 [citado 30/05/2021];45(4):240-6. Disponible en: <https://revista.acorl.org.co/index.php/acorl/article/view/78>

27. Wang P, Zhang M, Ke C, et al. The efficacy and toxicity of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 [citado 04/06/2023];99(10):e19360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150078>

28. Lee TH, Lee JH, Kwon SK, et al. Hypofractionated radiotherapy for early stage glottic cancer: efficacy of 3.5 Gy per fraction. *Radiat Oncol J*. 2022;40(2):120-6. DOI: 10.3857/roj.2021.01025.

29. Omar-Robert Z, Camejo-Carbonell A, Neyra-Barros R. Características clínico epidemiológicas de pacientes con cáncer de laringe. *MEDISAN* [Internet]. 2020 [citado 04/06/2023];24(1) :[aprox. 7 pantallas]. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2863>



30. Henriques De Figueiredo B, Fortpied C, Menis J, et al. Long-term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation. Eur J Cancer [Internet]. 2016 [citado 04/06/2023];65:109-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27494036/>

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Editor responsable: Silvio Soler-Cárdenas.

### **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

González-García M, Alfonso-Alfonso Y, García-Hernández M. Carcinoma epidermoide de laringe glótica de etapa temprana, actualización terapéutica. Rev Méd Electrón [Internet]. 2024. [citado: fecha de acceso];46:e5669. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5669/5896>

