



# Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



## Trabajos originales

### Marcadores de inmunohistoquímica P63 y Ki67 como factores pronósticos en recurrencia temprana y malignidad en paciente con lesiones premalignas en laringe Immunohistochemical markers P63 and Ki67 as prognostic factors for early recurrence and malignancy in patients with precancerous lesions in the larynx

Luis Humberto Jiménez Fandiño\*, Rodrigo Jácome Arévalo\*\*, Rafael Bernal Bermúdez\*\*\*

\* Otorrinolaringólogo-Laringólogo. Profesor Asistente. Unidad de Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

\*\* Residente III año Otorrinolaringología. Unidad de Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

\*\*\* Otorrinolaringólogo. Unidad de Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Jiménez Fandiño LH, Jácome Arévalo R, Bernal Bermúdez R. Marcadores de inmunohistoquímica P63 y Ki67 como factores pronósticos en recurrencia temprana y malignidad en paciente con lesiones premalignas en laringe. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2016;44(1):46-49.

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido: 05 de febrero de 2016

Evaluado: 12 de febrero de 2016

Aceptado: 26 de febrero de 2016

##### Palabras clave (DeCS):

Leucoplaquia, Antígeno Ki-67, Proteína P53 Supresora de Tumor, Neoplasias laríngeas.

#### RESUMEN

No existe un consenso sobre el manejo de las lesiones premalignas de laringe, en especial cuando se trata de displasias severas y carcinomas in situ. Por esto, se decidió evaluar el papel de los marcadores de inmunohistoquímica en displasias epiteliales, con el fin de definir su rol como factor de pronóstico durante el seguimiento. Se presenta una cohorte de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de displasias laríngeas leves, moderadas y severas, con seguimiento mínimo de 6 meses. Se encontraron 4 pacientes con marcadores positivos con recidiva antes de los 6 meses, uno de ellos con malignización temprana. Un paciente adicional con recidiva y malignización 25 meses después del procedimiento inicial, 4 pacientes con marcadores positivos sin recidiva y un paciente con marcadores negativos sin recidiva. Tras más de 36 meses de seguimiento, se encontró una baja incidencia de

#### Correspondencia:

Luis Humberto Jiménez Fandiño

Hospital Universitario San Ignacio, Unidad de Otorrinolaringología.

Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana

e-mail: lhjimenez@husi.org.co

Dirección: Calle 97 # 23 - 37. Consultorio 720

displasias laríngeas, sin poder determinar la efectividad de los marcadores como factores pronósticos. Se analizan los datos como serie prospectiva, sentando una base para un estudio multicéntrico.

#### ABSTRACT

There is no consensus on the management of premalignant lesions of the larynx, especially when talking about severe dysplasia and carcinoma in situ. Therefore, we decided to evaluate the role of immunohistochemical markers as prognostic factors in epithelial dysplasia. A cohort of patients, 18 years old and older, diagnosed with mild, moderate and severe laryngeal dysplasia was followed since 2012 for up to at least 6 months. Four patients with positive markers had recurrence before 6 months of follow up, with one of them having an early malignancy. An additional patient had malignant recurrence identified 25 month after surgery. We found 4 marker-positive patients without recurrence, and one patient with negative markers with no recurrence. At 36 months follow-up, we found a low incidence of laryngeal dysplasia, therefore these results cannot rule out the effectiveness of immunohistochemical markers as prognostic factors for laryngeal dysplasia. The data are analyzed as a prospective series, laying the ground for an upcoming multicenter study.

#### Key words (MeSH):

Leukoplakia, Ki-67 Antigen, Tumor Suppressor Protein p53, Laryngeal Neoplasms.

#### Introducción

Las leucoplaquias en laringe son lesiones para las cuales no se ha llegado a un consenso en la literatura sobre como nombrarlas, bien sea lesiones premalignas o con alto potencial de malignidad. Mientras algunos aseguran que estas lesiones son de características premalignas otros autores se refieren a ellas como procesos de displasia de bajo grado<sup>1,2</sup>. Es por esto que no han logrado establecer de forma clara el pronóstico de las mismas, su manejo y seguimiento.

De unos años atrás se vienen usando de forma rutinaria los marcadores de inmunohistoquímica, los cuales se han descrito en cánceres del tracto aerodigestivo y genitourinario, con gran correlación entre su positividad y el riesgo aumentado de malignidad y recurrencia de lesiones displásicas de bajo grado o neoplasia como tal<sup>3,4,5,6,7,8</sup>.

El propósito de este estudio es, mediante la aplicación de marcadores de inmunohistoquímica, determinar si existe una relación entre su positividad y la recurrencia y/o potencial de malignización de las leucoplaquias en laringe, para generar un protocolo de seguimiento y establecer el pronóstico de las mismas. Definimos recurrencia temprana como aquella que se presentan en los primeros 6 meses de seguimiento.

#### Materiales y métodos

Se crea una cohorte prospectiva reclutando pacientes masculinos y femeninos desde el 2014, mayores de edad, con diagnóstico clínico de leucoplaquia laríngea, llevados a resección endoscópica de la misma, con reporte histopatológico confirmando el diagnóstico de displasia laríngea. Se excluyeron aquellos con queratosis laríngea y patologías

benignas como pólipo laríngeo, así como los participantes con antecedente de carcinoma laríngeo. Una vez confirmada la patología, se realizaban los marcadores de inmunohistoquímica p63 y Ki67. Datos de los pacientes como sexo, edad, antecedente de tabaquismo y/o consumo de alcohol, así como el seguimiento era registrado en una tabla para su posterior análisis.

Los pacientes debían ser seguidos mínimo por un año. El seguimiento consistió en evaluaciones periódicas endoscópicas cada 3 meses con el fin de detectar tempranamente la recidiva de lesiones de aspecto leucoplásico o francamente neoplásico, para definir reintervenciones y detectar así histopatológicamente las recidivas o malignizaciones que se den a lugar.

#### Resultados

Encontramos 4 pacientes con marcadores positivos con recidiva antes de los 6 meses, uno de ellos con malignización temprana. Un paciente adicional presentó recidiva y malignización 25 meses después del procedimiento inicial. Cuatro pacientes con marcadores positivos sin recidiva y un paciente con marcadores negativos sin recidiva. Con estos datos se puede decir que en nuestra serie la presencia de marcadores positivos estuvo relacionada con un 55% de recidiva, sin embargo, este porcentaje podría ser mayor dado que los últimos pacientes completaron 12 meses de seguimiento y en los primeros pacientes enrolados en la cohorte se pudo evidenciar un paciente con malignización a los 25 meses.

Es válido aclarar que el paciente que presentó malignización a los 25 meses tuvo un control previo a los 14 meses del postoperatorio sin evidencia de lesiones en ese momento. Se presentan los resultados de 36 meses de seguimiento en la tabla 1.

Tabla 1. Seguimiento de la cohorte de pacientes con diagnóstico clínico de leucoplaquia laríngea llevados a resección endoscópica.

Caso	Edad*	Género	Factores de Riesgo	Diagnóstico	Marcadores	Recidiva**	Maliginización**
1	48	Masculino	Alcohol	Displasia severa	Positivos	5	5
2	57	Masculino	Tabaco	Displasia ligera	Positivos	3	No
3	62	Maculino	Tabaco	Displasia ligera	Negativos	No	No
4	54	Masculino	Negativos	Displasia moderada	Positivos	9	No
5	60	Masculino	Tabaco	Displasia moderada	Positivos	25	25
6	61	Maculino	Tabaco	Displasia ligera	Positivos	No	No
7	81	Masculino	Tabaco y alcohol	Displasia severa	Positivos	No	No
8	56	Masculino	Tabaco	Displasia Leve	Positivos	No	No
9	42	Femenino	Negativos	Displasia severa	Positivos	No	No
10	71	Masculino	Tabaco	Displasia moderada	Positivos	3	No

\*Edad en años.

\*\*Recidiva y maliginización si aplica, en meses.

## Discusión

La pregunta inicial de investigación que se basaba en la plausibilidad biológica que implican la presencia de marcadores histopatológicos positivos como el p53, p63 y Ki67<sup>7,8</sup>, como posible aumento de la actividad mitótica celular y que puede estar relacionado con una mayor agresividad de las lesiones intraepiteliales de la laringe<sup>5,7</sup>, motivó el desarrollo de esta cohorte con el fin de determinar su valor pronóstico en el seguimiento de estas lesiones. Luego de 36 meses de seguimiento, con una incidencia baja de displasias intraepiteliales manifestadas como leucoplaquias laríngeas, hace inviable la cohorte y se decide manejar el protocolo como una serie de casos concurrente.

Al analizar los datos obtenidos se encuentra que nuestra serie está de acuerdo con la literatura en una prevalencia mayor en el género masculino, 90% en nuestra serie y reportado del 82.2%<sup>4</sup>. La edad también se encuentra dentro de los rangos reportados. Llama la atención en el caso de la paciente femenina, la edad de la misma, siendo la menor de la serie, la ausencia de factores relacionados como consumo de alcohol y tabaco, y la severidad de la presentación con una displasia severa con marcadores positivos, aunque no hubo recaída.

En cuanto a los marcadores inmunohistoquímicos, se evidencia una alta prevalencia, presentándose en el 90% de los pacientes, relacionados con un 55% de recidiva, en caso contrario, el único paciente con marcadores negativos no presentó recidiva. Lo anterior puede sugerir el papel pronóstico de los marcadores, que por el tamaño poblacional actual, continua siendo incierto aunque hipotéticamente factible.

Es importante tener en cuenta para futuras investigaciones que las displasias intraepiteliales de la laringe son reconocidas como lesiones premalignas, cuya probabilidad de avanzar está relacionado con la severidad de la displasia, llegan-

do al 30.4% en casos severos en un promedio de 4.1 años, comparado con el 10.6% para las displasias leves en aproximadamente 4.9 años<sup>2</sup>. Por esta razón y a la luz de nuestros datos, se podría, con una cohorte de mayor tamaño, determinar la capacidad de los marcadores no sólo para pronosticar la recidiva de la lesión, sino también su malignización, así como ocurrió en dos de nuestros pacientes. Estos dos pacientes se presentaron inicialmente con diagnóstico histopatológico benigno y durante el seguimiento se determinó la presencia de carcinoma laríngeo, con tiempos variables de presentación, por lo que estamos de acuerdo con la literatura en ofrecer seguimientos largos a estos pacientes<sup>2,3</sup>.

A continuación resaltamos las fortalezas y debilidades de esta serie de casos. Dentro de las fortalezas hay que mencionar que al ser un estudio protocolizado y concurrente, permitió un seguimiento y registro de datos en tiempo real, evitando sesgos y aumentando nuestra validez interna. Por otro lado, estamos hablando de un primer estudio en su tipo en nuestro medio que demuestra la necesidad de mayor investigación. En cuanto a las limitaciones, reconocemos que la baja incidencia de displasias no nos permite sacar conclusiones definitivas acerca del rol pronóstico de los marcadores de inmunohistoquímica p53, p63 y Ki67.

Finalmente, dado que no se pueden extraer más datos de la muestra presentada, se recomienda en un futuro la realización de un estudio de casos y controles multicéntrico.

## Conclusión

Dados los hallazgos encontrados, por la baja incidencia de las displasias intraepiteliales de la laringe, nuestra cohorte debe ser analizada como una serie de casos. El rol pronóstico de los marcadores sigue siendo incierto, aunque hipotéticamente factible, por lo que es necesario sentar las

bases de un próximo estudio de casos y controles multicéntrico que permita un análisis detallado de los factores de riesgo y pronósticos relacionados con las displasias laríngeas intraepiteliales.

---

### Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### REFERENCIAS

1. Zárte CE. La nueva clasificación de la O.M.S. 2005. Lesiones precursoras y los tumores de la laringe, hipofaringe y tráquea. *Rev Esp Patol.* 2007; 40(1):3-10.
2. Weller MD, Nankivell PC, McConkey C, Paleri V, Mehanna HM. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia; a systematic review of case series and meta-analysis-. *Clin Otolaryngol.* 2010; 35(5):364-372.
3. Mehanna H, Paleri V, Robson A, Wight R, Helliwell T. Consensus statement by otorhinolaryngologists and pathologists on the diagnosis and management of laryngeal Displasia. *Clin Otolaryngol.* 2010; 35(5):170-176.
4. Gale N, Michaels L, Luzar B, Poljak M, Zidar N, Fischinger J, et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathology.* 2009; 54(6):639-656.
5. Buys DL, Lara Torres CO, Ortiz Hidalgo C. Interpretación básica de inmunohistoquímica. Características generales de diversos anticuerpos y su localización celular y subcelular. *Patología.* 2007;45(3):126-40.
6. Krecicki T, Jeleń M, Zalesska-Krecicka M, Szkudlarek T, Szajowski K. Immunohistochemically stained markers (p53, PCNA, bcl-2) in dysplastic lesions of the larynx. *Cancer Lett.* 1999; 143(1):23-8.
7. Dobroś W, Ryś J, Niezabitowski A, Olszewski E. The prognostic value of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the advanced cancer of larynx. *Auris Nasus Larynx.* 1998;25(3):295-301.
8. Pérez-Carro Ríos A, Lozano Ramírez A, Gracia Caballero T, Labella Caballero T, Clemente García A. Proteína p53 mediante inmunohistoquímica en el carcinoma epidermoide de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2003;54(4):263-268.