

❖ TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

*Dr. Roque Adan **

*Dr. Raúl Eduardo Giglio ***

*Dr. Marcos David Pereira ****

*Dra Bárbara Berenstein *****

*Dr. Mauricio Jaciansky *****

*Dr. Emiliano Garayalde *****

*Dra Lucía Adamo *****

*** Jefe División Departamento Cabeza y Cuello. Área Quirúrgica**

**** Jefe División Clínica Cabeza y Cuello. Área Médica**

***** Médico Terapia Radiante. Área Terapia Radiante y Diagnóstico por Imágenes**

****** Médico Departamento Cabeza y Cuello. Área Quirúrgica**

ACLARACIÓN PRELIMINAR

La extensión del cancer en el momento del diagnostico es un factor clave que define el pronóstico, además de ser un elemento crítico para la indicación del tratamiento más adecuado basado en la experiencia y en los resultados previos con grupos de pacientes en similares estadios de la enfermedad. Además, el estadio de la enfermedad es un componente clave de los criterios de inclusión, exclusión y estratificación para ensayos clínicos y para facilitar el intercambio y la comparación de la información entre los centros de tratamiento, dentro y entre los registros oncológicos, y servir de base para la investigación clínica del cáncer.

El sistema de estadificación mas utilizado clínicamente es el TNM (Tumor, Ganglio y Metástasis) desarrollado por la UICC y la AJCC. La AJCC y la UICC modifican periódicamente el sistema de estadificación en respuesta a datos clínicos y patológicos recientemente adquiridos y a una mejor comprensión de la biología del cancer ya otros factores que afectan el pronóstico. En general, el ciclo de revisión para la estadificación TNM ha sido históricamente de 5 a 7 años. Este enfoque proporciona el tiempo suficiente para la implementación de cambios en el manejo clínico, registro y para el examen y la discusión de los datos relevantes que apoyan los cambios en la estadificación.

La clasificación TNM tiene como propósito fundamental obtener grupos de poblaciones lo más homogéneas posibles con respecto a las características tumorales, con factores clínicos de riesgo equivalentes que permitan la confrontación interinstitucional de resultados terapéuticos. El reconocimiento y aceptación de estos resultados, con el conocimiento de otros factores de evaluación clínicos de riesgo, podrá a su vez ser el motor de nuevos cambios en la clasificación TNM para adaptarla a estas nuevas circunstancias.

Asimismo, la estratificación de los pacientes dentro de dichos grupos, lo más homogéneos posibles (por lo menos en cuanto a los factores dependientes del tumor), facilita la tarea de proponer pautas institucionales con tratamientos adaptables -con cierta elasticidad- a las características propias de cada paciente, a la posibilidad y a la preferencia en la utilización de los recursos médicos disponibles.

Hasta esta actual 8ª edición, se utilizó la 7ª para pacientes diagnosticados con cáncer desde el 1 de enero del 2010. La 8ª Edición es para pacientes con cáncer diagnosticados a partir de enero del 2017 o posteriormente.

Los cambios significativos en la última edición (con respecto a la 7ª Edición del 2010 de la AJCC) en el área de tumores de cabeza y cuello son los siguientes:

El cáncer de cabeza y cuello se origina a partir de cualquiera de las superficies mucosa del tracto aero-digestivo superior.

- 1) **Un algoritmo de estadificación separado para el carcinoma asociado al virus del papiloma humano (VPH).** Aquellos pacientes con cáncer de orofaringe relacionados al VPH brindarán una predicción de supervivencia mucho más precisa y razonable para los pacientes recién diagnosticados. Ej. un paciente que presenta un cáncer de 2 cm con p16+ de amígdala y 2 ganglios linfáticos positivos en el mismo cuello es un estadio IV (EIV) en la 7ª Edición pero se convertirá en EI en la 8ª Edición. El beneficio psicológico de tener un cáncer en EI frente a un cáncer en EIV es significativo y los médicos pueden tranquilizar a sus pacientes con mayor facilidad de que tendrán un mejor pronóstico.
- 2) **La adición de extensión extranodal** del tumor en las metástasis ganglionares regionales, (N). El hallazgo patológico más significativo en un ganglio linfático metastásico es si el tumor se extiende fuera de la cápsula ganglionar (EEN). Esto será solo un aspecto significativo para aquellos cánceres **no p16+**. Su presencia debe ser valorada tanto en la estadificación clínica como patológica.
- 3) **La adición de la profundidad de invasión (DOI)** como una característica en el T además del tamaño del tumor primario en el cáncer de cavidad oral. En el cáncer de cavidad oral. La profundidad de invasión en la cavidad oral discriminará mejor los cánceres pequeños de mayor riesgo como lo demuestran los tumores profundamente invasivos de aquellos con cánceres menos invasivos que tendrán un excelente pronóstico.
- 4) **Reestructuración del capítulo sobre cáncer cutáneo específico de cabeza y cuello.** En esta edición se ha eliminado el capítulo cáncer de piel no melanoma. Se sabe que la gran mayoría de los cánceres de piel ocurren en el área de cabeza y cuello, donde éstos pueden ser de significativa importancia por las metas de control y supervivencia versus la preservación de la función y la estética. El Head and Neck Committee on Staging recomendó la incorporación del capítulo de cáncer epidermoide de piel en cabeza y cuello y todos los otros carcinomas de piel no melanoma de cabeza y cuello. El sitio anatómico del bermejo del labio es incluido en este capítulo y excluido de la cavidad oral ya que su etiología es primariamente basada sobre la exposición de los rayos ultravioletas. Melanomas y Carcinoma de células de Merkel continúan estadificándose en capítulos separados.
En melanoma, se mantuvieron las categorías T en razón del espesor tumoral; únicamente T1 fue subdividido de acuerdo al punto de corte 0,8 mm (con o sin presencia de ulceración). El número de mitosis/mm² fue suprimido.
La categoría N sigue considerando el número de tumores/ganglios linfáticos implicados pero la subcategoría N1c, N2c y N3c es definida ahora por la presencia de metástasis en tránsito/microsatélite.
La categoría M1 es definida ahora por la localización de la metástasis y por los valores de LDH (para cada subcategoría). Se agregó la categoría M1d exclusivamente para

aquellos pacientes con presencia de metástasis en sistema nervioso central, con o sin otra localización conocida.

- 5) **Los cánceres de faringe son estadificados en tres capítulos independientes**, Orofaringe no asociado a VPH (VPH -), Hipofaringe y un tercero para cáncer de nasofaringe.
- 6) **Los cánceres de nasofaringe incluyen cambios en la categoría del T y el N**. Para definir el T, se suprimieron los términos confusos “fosa infratemporal/espacio masticatorio” reemplazados por una descripción más precisa del tejido de partes blandas invadido. Además, el compromiso de los músculos adyacentes (pteroideo medial, pterigoideo lateral o músculos prevertebrales), se consignan actualmente como T2.
Para definir la categoría N, se utilizó el borde inferior del cartílago cricoides (reemplazando la definición imprecisa de “fosa supraclavicular”).
- 7) **Se agregó un capítulo nuevo para tumores primarios no hallados**. La categoría “T0” fue eliminada de la totalidad de los tumores de cabeza y cuello, excepto en nasofaringe, orofaringe VPH+, glándulas salivales y melanoma cutáneo.
- 8) **En el capítulo de glándula tiroides, se consideró como punto de corte la edad de 55 años** para la definición de grupos de estadios en carcinoma diferenciado de tiroides y, se incluyeron en la categoría T3, a aquellos tumores con extensión extra-tiroidea macroscópica invadiendo únicamente músculos pretiroideos.
- 9) **En el apartado de “Sarcomas de partes blandas”**, la UICC/AJCC agrega un capítulo nuevo específico para los de cabeza y cuello. Los sarcomas óseos de cabeza y cuello continúan incluidos en la estadificación con el resto de sarcomas de otras localizaciones.
En la actual edición, se han conservado del TNM las subcategorías de tumores inoperables: “T4b” (ya presentes desde la 6ta edición- 2002). Esta subcategoría - a *nuestro criterio*- agregó un dato importante, aunque con un componente subjetivo considerable, a la descripción de la extensión tumoral. Los tumores considerados inoperables por el TNM no deben considerarse intratables o incurables. Aún así, es evidente que un tumor inoperable refleja muchas veces mayor agresividad y, casi siempre, la pérdida de una de las herramientas más eficaces (la cirugía) para el control locorregional de la enfermedad.
Al margen de los importantes cambios vigentes en la estadificación ganglionar, sigue sin incluirse una subcategoría (N) que contemple además del tamaño y localización, la inoperabilidad del mismo en concordancia con lo resuelto para el T desde 2002. Esta adición podría ser útil a los fines de comparar experiencias en cuanto a que un paciente sea declarado inoperable por causa del tumor primario, por causa ganglionar o por ambas.
Con respecto al tratamiento en sí, la modificación producida no presupone un cambio mayor en las conductas terapéuticas, que ya fueron enumeradas para la eventualidad de los tumores inoperables.

Con respecto al tratamiento en sí, la modificación producida no presupone un cambio mayor en las conductas terapéuticas, que ya fueron enumeradas para la eventualidad de los tumores inoperables.

❖ **REGLAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES (UICC)**

- La clasificación se aplica sólo a carcinomas de la mucosa de cavidad oral, cáncer de orofaringe VPH+, faringe, en sus 3 capítulos independientes, laringe y senos paranasales, incluyendo a los tumores de glándulas salivales menores, cáncer epidermoide de piel del área de cabeza y cuello, exceptuando Melanomas y cáncer a células de Merkel que tienen su estadificación.
- Debe haber confirmación histológica de la enfermedad.
- Se recomienda la revisión de los preparados por el patólogo del grupo de trabajo cuando la histología provenga de otra institución.
- La extensión de la enfermedad debe evaluarse mediante examen clínico, endoscópico y por imágenes. En los pacientes con carcinomas epidermoides avanzados, con antecedentes de tabaquismo importante (≥ 20 paq./año), es aconsejable efectuar una tomografía computada de tórax antes de decidir el tratamiento, debido a la considerable posibilidad de que existan metástasis no detectadas en una radiografía simple y/o un segundo primario sincrónico.
- La estadificación de cada caso debe ser decidida antes del tratamiento y no se debe modificar cualquiera sea los hallazgos surgidos luego de iniciado el mismo. Los nuevos hallazgos podrán ser agregados a la clasificación original, pero no la modificarán. Cuando surjan dudas con respecto a la estadificación, siempre se asignará la categoría más baja.
- El estado de los ganglios cervicales en el cáncer de cabeza y cuello tiene suma importancia pronóstica y deben evaluarse para cada paciente y tumor. Se recomienda consignar la ubicación de las adenopatías y encasillarlas en siete niveles ganglionares para facilitar su descripción (Fig.1).

Además, de los grupos estándares, existen otros grupos de ganglios linfáticos que se definen por su localización anatómica específica y son listados por separado utilizando las siguientes descripciones:

Suboccipital
Retrofaringeo
Parafaringeo
Facial
Preauricular
Periparotideo e Intraparotideo

Nivel IA: Contiene los ganglios submentonianos. Está limitado, hacia abajo, por el cuerpo del hueso hioides; lateral, por los vientres anteriores del musculo digástrico; hacia arriba, por la sínfisis de la mandíbula.

Nivel IB: Contiene los ganglios submaxilares. Esta limitado, hacia arriba, por el cuerpo de la mandíbula; hacia abajo, por el vientre posterior del musculo digástrico; hacia medial, por el vientre anterior del músculo digástrico y hacia medial, por el músculo estilohioideo.

Nivel IIA: Contiene los ganglios yugulares superiores. Esta limitado, hacia arriba por la base de cráneo; por debajo, un plano horizontal definido por el borde inferior del hioides; anterior, musculo estilohioideo; posterior, por un plano vertical definido por el nervio espinal.

Nivel IIB: Esta limitado, hacia arriba, por la base de cráneo; hacia abajo, un plano horizontal definido por el borde inferior del hioides; anterior, por un plano vertical definido por el nervio espinal y posterior o lateral; por el borde lateral del musculo esternocleidomastoideo.

Nivel III: Contiene los ganglios yugulares medios y se extiende desde el hueso hioides, por arriba, hasta el borde inferior del cartílago cricoides, por debajo; anterior, por el borde lateral del músculo esternohioideo y lateral, por el borde lateral del músculo esternocleidomastoides o las ramas sensitivas del plexo cervical.

Nivel IV: Contiene los ganglios yugulares bajos y se extiende desde el borde inferior del cartílago cricoides, por arriba, hasta la clavícula, por debajo; anterior, por el borde lateral del músculo esternohioideo y lateral, por el borde lateral del músculo esternocleidomastoides o las ramas sensitivas del plexo cervical,

Nivel VA: Contiene los ganglios en el triángulo posterior, específicamente los ganglios de la mitad inferior del nervio espinal. Limitado, superior, por el vértice de convergencia de los músculos esternocleidomastoideo y el trapecio; anterior, por el borde lateral del musculo esternocleidomastoideo o las ramas sensitivas del plexo cervical; por debajo, por el borde inferior del cartílago cricoides y lateral, por el borde anterior del músculo trapecio.

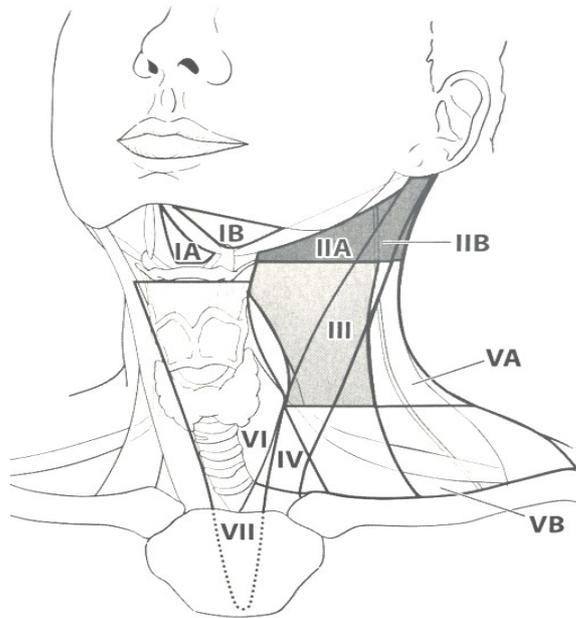
Nivel VB: Contiene los ganglios que siguen a los vasos cervicales transversos. Limitados, superior, por un plano horizontal definido por el borde inferior del cartílago cricoides; inferior, por la clavícula; anterior, por el borde lateral del músculo esternocleidomastoideo y anterior, por el borde anterior del músculo trapecio.

Nivel VI: Contiene los ganglios del compartimento central (pretraqueales, paratraqueales, precricoideo [Delfiano] peritiroideos incluyendo los ganglios a lo largo del nervio laríngeo inferior. Se extiende desde el hueso hioides, por arriba, hasta el hueco supraesternal, por debajo. Sus límites laterales lo forman, a cada lado, los bordes internos de la vaina carotídea.

Nivel VII: Contiene los ganglios por debajo del hueco supraesternal, ubicados en el mediastino superior. Limitado, arriba por la escotadura esternal; abajo, por la arteria innominada; por delante, por el esternón y posterior, por la tráquea, esófago y la fascia prevertebral.

Fig.1.
cervicales

- Se
más
obviar



Como en la
considera la
extracapsular

por tomografía computada o resonancia magnética siempre que se pueda en el preoperatorio o pre tratamiento combinado. Los sitios y subsitios, las categorías de T y el agrupamiento por estadio, se agregan en cada localización.

Las categorías de N de los tumores no virales son comunes a todas las localizaciones :

Las categorías de N, clínico y patológico, (salvo para nasofaringe y orofaringe VPH relacionado – p16+) y M son comunes a todas las localizaciones.

El estado de los ganglios linfáticos regionales de cabeza y cuello tiene una gran importancia pronóstica, por lo que los ganglios linfáticos deben evaluarse para cada paciente. La EEN ha sido agregada como variable pronóstica para las metástasis en los ganglios linfáticos regionales, además, del número y tamaño de los ganglios linfáticos. La evidencia ha existido por décadas que la EEN afecta significativamente el pronóstico de los pacientes con cáncer de orofaringe VPH relacionados – p16+.

La incorporación de ENE en la estadificación clínica requiere una alta evidencia para la inclusión. Actualmente los estudios de imágenes presentan limitaciones significativas y carecen de sensibilidad y especificidad para identificar la EEN temprana. Por lo tanto, la estadificación clínica del EEN inequívoca, según lo evaluado por el examen físico (Ej. invasión de la piel, infiltración muscular, tejido denso en estructuras adyacentes, o disfunción de un nervio craneal, plexo braquial, simpático o el nervio frénico) y apoyado por evidencia radiológica, deben estar presentes para asignar un EEN+.

La EEN patológica se define como la extensión del cancer metastásico desde dentro del ganglio linfático a través de la capsula fibrosa y hacia el tejido conectivo circundante, independientemente de la presencia de reacción estromal. El carcinoma metastásico que “estira” la capsula pero no la rompe no constituye EEN. Una característica adicional de la EEN que debe ser informada por los patólogos es si la extensión es menor o mayor. Patológicamente la EEN menor (EEN_{mi}) es definida como una infiltración ≤ a 2mm desde la capsula. La EEN mayor (EEN_{ma}) es aquella donde la extensión es aparente al ojo y sensación del patólogo al examinar el espécimen quirúrgico o > a 2mm mas allá de la cápsula ganglionar al examen microscópico. La EEN_{ma} también incluye depósitos de carcinoma en los tejidos

Grupos ganglionares

recomienda utilizar un esquema preimpreso con el fin de graficar objetivamente la ubicación y tamaño del tumor primario y las adenopatías. Esto no debe la completa y detallada descripción escrita de los mismos.

última edición (8va) del TNM se categoría de extensión clínica, ésta debe ser evaluada

blandos periganglionares sin alteración de la cápsula o arquitectura ganglionar. Las 2 subcategorías para EEN son sólo para fines de recopilación de datos, y se considera EEN-positivo para la definición de pN.

Fig. 2. Estadificación Clínica (Nc) para Cavidad oral, Orofaringe VPH – Laringe, Hipofaringe, Cavidad Nasal y Senos Paranasales, Glándulas Salivales, Tumor primario no Hallado, Cáncer de Piel (No Melanoma)

CLÍNICO (c)	CRITERIOS DE ESTADIFICACIÓN
	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)
<input type="checkbox"/> NX	Ganglios regionales no pueden evaluarse.
<input type="checkbox"/> N0	Sin metástasis ganglionares regionales.
<input type="checkbox"/> N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral, 3 cm. o menos en su mayor dimensión y EEN* (-)
<input type="checkbox"/> N2	Metástasis en un ganglio único ipsilateral, > a 3 cm. pero no > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); o metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); o metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-).
<input type="checkbox"/> N2a	Metástasis en un ganglio único ipsilateral, > a 3 cm. pero no > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-);
<input type="checkbox"/> N2b	Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-);
<input type="checkbox"/> N2c	Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-).
<input type="checkbox"/> N3	Metástasis en un único ganglio, > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); o metástasis en algún ganglio que, clínicamente, denote EEN (+)
<input type="checkbox"/> N3a	Metástasis en un único ganglio, > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-)
<input type="checkbox"/> N3b	Metástasis en algún ganglio que, clínicamente, denote EEN (+)

Fig. 3. Estadificación Patológica (Np) para Cavidad oral, Orofaringe VPH – Laringe, Hipofaringe, Cavidad Nasal y Senos Paranasales, Glándulas Salivales, Tumor primario no Hallado, Cáncer de Piel (No Melanoma)

PATOLÓGICO (p)	CRITERIOS DE ESTADIFICACIÓN
	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)
<input type="checkbox"/> NX	Ganglios regionales no pueden evaluarse.
<input type="checkbox"/> N0	Sin metástasis ganglionares regionales.
<input type="checkbox"/> N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral, 3 cm. o menos en su mayor dimensión y EEN (-)
<input type="checkbox"/> N2	Metástasis en un ganglio único ipsilateral o contralateral, ≤ a 3 cm. en su mayor dimensión y EEN (+); o metástasis en un ganglio único ipsilateral, > a 3 cm. pero < de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-).
<input type="checkbox"/> N2a	Metástasis en un ganglio único ipsilateral o contralateral, ≤ a 3 cm. en su mayor dimensión y EEN (+); Metástasis en un ganglio único ipsilateral, > a 3 cm. pero < de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-);
<input type="checkbox"/> N2b	Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-);
<input type="checkbox"/> N2c	Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-).
<input type="checkbox"/> N3	Metástasis en un único ganglio, > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-); o metástasis en un único ganglio ipsilateral, > de 3 cm en su mayor dimensión y EEN (+); o metástasis en ganglios múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, alguno de ellos con EEN (+).
<input type="checkbox"/> N3a	Metástasis en un único ganglio, > de 6 cm. en su mayor dimensión y EEN (-)
<input type="checkbox"/> N3b	Metástasis en un único ganglio ipsilateral, > de 3 cm en su mayor dimensión y EEN (+); o metástasis en ganglios múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, alguno de ellos con EEN (+).

EEN: Extensión Extranodal

La designación con la letra "U" o "L" debe ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis por arriba ("U") o por debajo ("L") del borde inferior del cricoides.

Indistintamente, la EEN, tanto clínica como patológica, deben ser consignadas como EEN (+) o EEN (-)

Fig. 4. Estadificación Clínica (Nc) y Patológica (Np) para Cáncer de Nasofaringe

Clinico (C)	Criterio de Estadificacion	Patologico (p)
-------------	----------------------------	----------------

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)		
<input type="checkbox"/> NX	Ganglios regionales no pudieron ser evaluados.	<input type="checkbox"/> NX
<input type="checkbox"/> N0	Sin metástasis ganglionares regionales.	<input type="checkbox"/> N0
<input type="checkbox"/> N1	Metástasis unilateral en ganglio/s linfático/s cervical/es y/o metástasis uni o bilateral en ganglio/s linfático/s retrofaringeo/s, ≤ 6 cm.en su dimensión mayor, por arriba del borde caudal del cartílago cricoides.	<input type="checkbox"/> N1
<input type="checkbox"/> N2	Metástasis bilateral en ganglios linfáticos cervicales, ≤ 6 cm.en su dimensión mayor, por arriba del borde caudal del cartílago cricoides.	<input type="checkbox"/> N2
<input type="checkbox"/> N3	Metástasis uni o bilateral en ganglio/s linfático/s cervical/es, > 6 cm.en su dimensión mayor, y/o extensión por debajo del borde caudal del cartílago cricoides.	<input type="checkbox"/> N3

Fig.5. Estadificación Clínica (Nc) y Patológica (Np) para Cáncer de Orofaringe VPH Relacionado p16+

CLÍNICO (c)	CRITERIOS DE ESTADIFICACIÓN
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
<input type="checkbox"/> NX	Ganglios regionales no pueden evaluarse.
<input type="checkbox"/> N0	Sin metástasis ganglionares regionales.
<input type="checkbox"/> N1	Metástasis en uno o más ganglios ipsilaterales, ninguno $>$ de 6 cm. en su mayor dimensión.
<input type="checkbox"/> N2	Metástasis en ganglios contralaterales o bilaterales, ninguno de ellos $>$ de 6 cm. en su mayor dimensión.
<input type="checkbox"/> N3	Metástasis en uno o más ganglios, alguno de ellos $>$ de 6 cm. en su mayor dimensión.

PATOLÓGICO (p)	CRITERIOS DE ESTADIFICACIÓN
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
<input type="checkbox"/> NX	Ganglios regionales no pueden evaluarse.
<input type="checkbox"/> N0	Sin metástasis ganglionares regionales.
<input type="checkbox"/> N1	Metástasis en ≤ 4 ganglios linfáticos.
<input type="checkbox"/> N2	Metástasis en > 4 ganglios linfáticos.

Las categorías de M son comunes a todas las localizaciones. Los sitios más comunes de metástasis son pulmón y hueso; las metástasis hepáticas y cerebro ocurren menos frecuentes. Los ganglios linfáticos mediastinales metastásico, excepto el nivel VII, son considerados metástasis a distancia.

M - Metástasis a distancia.

MX: Las metástasis a distancia no pueden ser valoradas.

M0: No hay evidencia de metástasis a distancia. **M1:** Hay evidencia de metástasis a distancia.

❖ **METÁSTASIS A DISTANCIA**

(M)

El riesgo de metástasis a distancia es más dependiente del estatus del N que del T en los cánceres de cabeza y cuello. De tal manera, el tamaño, número y la presencia de EEN en los ganglios linfáticos regionales es de suma importancia, así, como también, los niveles cervicales comprometidos. El nivel de ganglios afectados en el cuello es significativo desde el punto de vista pronóstico para la cavidad oral (la enfermedad ganglionar por debajo del plano horizontal que transcurre desde el borde inferior del cartílago cricoides es peor), como es la presencia de EEN.

Fig.7. Metástasis a distancia (M)

METASTASIS A DISTANCIA (M)	
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Los agrupamientos por estadio se describirán en cada capítulo.

❖ **NORMAS DE TRATAMIENTO**

Las pautas se aplican para las variedades histológicas más frecuentes (> del 90%) de tumores malignos de la vía aerodigestiva superior: los carcinomas epidermoides con distintos grados de diferenciación (desde el anaplásico hasta el muy diferenciado).

Los tratamientos indicados para cada localización y grado de T, N y M son una guía general que admite frecuentes excepciones determinadas por el estado del paciente, sus preferencias y las de su familia, o sus posibilidades de seguir correctamente todos los pasos terapéuticos o de rehabilitación y el seguimiento post-tratamiento.

Las recomendaciones son generales porque no existen tratamientos estandarizados. El mejor manejo de estos pacientes es mediante la interacción de un equipo multidisciplinario que

incluya, como mínimo, un cirujano especialista de cabeza y cuello, un radioterapeuta y un oncólogo clínico, con el objetivo de evaluar las distintas opciones de tratamiento para cada paciente en particular.

Los métodos terapéuticos tradicionales (cirugía y radioterapia, solas o combinadas) parecen haber alcanzado, desde hace unos años, una meseta en cuanto a mejorar la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada. Por esta razón, hay un interés mundial en ensayar planes de terapia sistémica que permitan revertir esta situación.

Los resultados obtenidos con planes de quimio-radioterapia en estadios avanzados de faringe (naso, oro e hipofaringe) y laringe han demostrado mejores resultados que la radioterapia sola. Dichos planes han aumentado la tasa de respuestas, disminuido las de recidivas locorregionales, permitido la conservación de órganos y, en algunos estudios, se ha observado una disminución de la aparición de metástasis a distancia. (nivel de evidencia A) Asimismo, los tumores considerados inoperables se benefician claramente con los planes de quimio y radioterapias asociadas. (nivel de evidencia A)

Los tumores avanzados de senos paranasales parecerían también beneficiarse de dicha terapéutica combinada.

El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Cetuximab), asociado a radioterapia, ha demostrado un efecto superior al de la radioterapia sola, permitiendo una alternativa de tratamiento muy útil en los tumores avanzados, en los pacientes que no puedan recibir quimioterapia (nivel de evidencia A)

También el uso de los mismos anticuerpos asociados a la quimioterapia con cisplatino y 5FU, ha mejorado los resultados en términos de supervivencia para pacientes con los tumores recurrentes. Se explicarán las indicaciones en cada caso en particular (nivel de evidencia A) Con respecto a la conducta a adoptar con los ganglios luego de radioterapia o quimio-radioterapia no hay en la actualidad evidencia terminante sobre los beneficios de llevar a cabo una linfadenectomía profiláctica. Es importante destacar la contribución del PET-CT en estos pacientes realizándolo más allá de los 90 días de finalizado el tratamiento por su alto valor predictivo negativo (96%). Por ello un PET-CT negativo luego de tratamiento habilita a la conducta de control

Las complicaciones sobrevinientes a la cirugía de estos pacientes son frecuentes y graves, consecuencia de la deficiente vascularización y acentuada fibrosis tisular, que cobra más importancia luego de las 4-6 semanas de terminada la radioterapia. Por lo tanto, se propone la cirugía (linfadenectomía cervical) para aquellos pacientes con características locales que determinan un examen físico difícil, o estudios por imágenes no concluyentes en cuanto a la exclusión razonable de enfermedad metastásica ganglionar residual, Para el resto de los pacientes, se propone un estrecho seguimiento y una eventual linfadenectomía ante la recidiva ganglionar objetivada o sospechada (por la clínica o por las imágenes). En esta última situación, se considera de utilidad tanto la punción citológica con aguja fina como el FDG-PET.

Por las razones antes expuestas (vascularización deficiente y fibrosis que se instala más notoriamente luego de las 5 semanas de finalizada la radioterapia), en los casos en que no se obtenga una respuesta ganglionar satisfactoria con el tratamiento médico, se procurará indicar a la brevedad la linfadenectomía de rescate, en lo posible antes de cumplirse las 5 semanas post-tratamiento..

Es recomendable, como parte de la estadificación pre-tratamiento, una TAC de tórax en los casos de primarios avanzados o con ganglios clínicamente positivos. Este mismo estudio es imprescindible en el caso de planear un rescate de las recidivas luego de cualquier tratamiento.

El FDG-PET brinda la posibilidad de eliminar la existencia de metástasis a distancia y planear el tratamiento local. Es mandatorio para la estadificación de los carcinomas de la nasofaringe y aconsejables en los tumores de orofaringe. No es necesario en las otras localizaciones.

❖ CIRUGÍA

La cirugía ofrece la mejor oportunidad de control local definitivo para muchas localizaciones y particularmente en lesiones con infiltración profunda o compromiso óseo o cartilaginoso,. Se admite, en general, que es el tratamiento preferible para la invasión ganglionar, sobre todo voluminosa. Ofrece la ventaja de poder efectuar el estudio anatomopatológico de la pieza de exéresis.

Asimismo, en casos de lesiones tratables indistintamente por radioterapia o cirugía, ésta constituye el método preferible a indicar en pacientes jóvenes.

Los márgenes macroscópicos considerados aceptables en la mayoría de los tumores de Cabeza y Cuello son de 1.5 a 2 cm.

La certificación de la negatividad microscópica de dichos márgenes debe efectuarse mediante la biopsia por congelación durante el acto operatorio.

En la actualidad, se observa un marcado interés por la cirugía que reseca parcialmente los órganos afectados (en especial en laringe), preservando la función aun en caso de lesiones avanzadas.

La reconstrucción luego del tiempo de exéresis quirúrgica deberá evaluarse para cada caso en particular, de acuerdo con el defecto creado, la alteración funcional y estética resultante y las habilidades o preferencias del equipo quirúrgico actuante. Las posibilidades de reparar dichos defectos (en especial con el advenimiento de los colgajos microvascularizados) permiten en la actualidad, en un gran número de casos, llevar a cabo cirugías resectivas que eran impensables hace 20 o 30 años. A medida que las técnicas reconstructivas se han vuelto más confiables (en especial las que emplean colgajos microquirúrgicos que superan el 90% de viabilidad), se llevan a cabo resecciones más amplias con reconstrucciones más seguras (por ejemplo en base de cráneo).

Pero no sólo es necesario lograr una reconstrucción confiable sino también funcionalmente correcta y, sobre todo cada vez más en nuestros días, alcanzar un resultado estético adecuado que permita en forma temprana y satisfactoria la reinserción social y laboral del paciente. Sin embargo, en algunas localizaciones de función especialmente compleja (laringe y lengua, por ejemplo), el tratamiento quirúrgico de las lesiones voluminosas crea, a menudo, una seria

alteración de la función que puede menoscabar una adecuada calidad de vida. La introducción de planes de quimioterapia, (basados fundamentalmente en platino, docetaxel y fluorouracilo), asociada a la radioterapia, quimiorradioterapia o radioterapia más anticuerpos monoclonales contra el EGFR (biorradioterapia), ha introducido la posibilidad, en casos seleccionados, de mantener la misma tasa de supervivencia que la de los métodos tradicionales, preservando la función del órgano afectado. (Ver apartado sobre protocolo de preservación laríngea).

❖ RADIOTERAPIA Y QUIMIORRADIOTERAPIA

En términos generales, la radioterapia, como modalidad única con intención curativa, está particularmente indicada en las lesiones con poca infiltración en profundidad, bien perfundidas (no necróticas) sin compromiso óseo o cartilaginoso. Los tratamientos combinados se utilizan en enfermedad locorregionalmente avanzada irresecable, en pacientes no operables por comorbilidad, o en aquellas situaciones en las que se puede predecir un resultado anatómico o funcional inaceptable con la cirugía.

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es el estándar en este instituto. La planificación 3D se utiliza solo en pacientes que requieren una paliación rápida de un síntoma y no se busca un resultado curativo. La delineación de volúmenes y la planificación de tratamiento se hacen siguiendo las guías del Departamento de Radioterapia.

En caso de utilizar radioterapia normofraccionada, la dosis total que deben recibir el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales comprometidos por tumor es de 70 Gy equivalente, con un fraccionamiento de 2 Gy por día. Las regiones ganglionares cervicales y supraclaviculares no comprometidas por tumor y con bajo riesgo de compromiso tumoral metastásico, recibirán una dosis de 50 Gy equivalente, utilizando 60 Gy como dosis para sitios de riesgo intermedio. El tratamiento se realizará de lunes a viernes por un periodo de siete semanas. Las decisiones de interrupción de tratamiento radiante por toxicidad se realizarán en forma consensuada y se deben evitar siempre que sea posible.

En caso de utilizar radioterapia como única modalidad terapéutica en pacientes con enfermedad avanzada, se puede optar por la utilización de radioterapia hiperfraccionada en situaciones particulares, con el consenso del paciente y el equipo de tratamiento. En dicho caso, el tumor primario y las regiones ganglionares comprometidas recibirán una dosis total de 74.4 Gy, con dos fracciones diarias de 1.2 Gy separadas por un intervalo de seis horas entre cada fracción.

En cuanto a los tratamientos combinados de quimio y radioterapia, se debe remarcar que es un tema de extenso debate y que no existe un tratamiento considerado estándar. La mayor parte de los estudios al respecto consagran a la asociación de radioterapia normofraccionada y cisplatino cada 21 días a dosis de 100 mg/m² como el más utilizado. Recientemente, un estudio que comparó dos dosis de cisplatino más radioterapia hiperfraccionada, con 3 dosis de cisplatino con radioterapia con fraccionamiento convencional, no demostró diferencias en términos de control local y supervivencia. Por lo tanto la asociación de radioterapia hiperfraccionada con cisplatino no debería utilizarse, al ser su perfil de toxicidad aguda mayor.

El otro tema controversial es la utilización de quimioterapia de inducción o neoadyuvante (QTNA) en el tratamiento de los tumores locorregionalmente avanzados antes del tratamiento local definitivo. Recientemente, en una actualización del meta-análisis del MACHN, surge que la QTNA brinda un beneficio en la supervivencia del 5%. Además, tres estudios randomizados fase III demostraron que el esquema PTF (cisplatino, docetaxel y 5FU) es superior al PF en

términos de supervivencia y, además, tiene un perfil de toxicidad más favorable. Recientemente un metaanálisis también confirma que el PTF es superior al PF.

No existen recomendaciones generales acerca de la utilización de la QTNA, pero existe una idea entre los especialistas que puede ser usada para la preservación de órganos, y en el caso de pacientes con componente ganglionar voluminoso con altas posibilidades de desarrollar metástasis a distancia, cuando el tratamiento definitivo con quimiorradioterapia se demora, o cuando el paciente está muy sintomático y requiere terapia inmediata. Dado que el estándar de tratamiento es IMRT, la necesidad de replanificar el tratamiento radiante por modificaciones del volumen tumoral durante la radioterapia puede ser alta, la inducción se puede indicar en aquellos pacientes en donde el servicio de radioterapia considere deseable una disminución de los volúmenes a tratar.

En los tumores inoperables se prefiere la utilización de quimiorradioterapia simultánea, utilizando cisplatino 100 mg/m² cada 21 días como se comentó más arriba, o cetuximab semanal en pacientes no candidatos a cisplatino. Otra de las opciones de tratamiento es la utilización de 3 ciclos de PTF neoadyuvante, seguido de radioterapia con fraccionamiento convencional + carboplatino semanal a dosis de AUC = 1.5.

❖ ADYUVANCIA POST-OPERATORIA

La adyuvancia post-operatoria se indicará cuando se presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Márgenes de exéresis inciertos o positivos.
2. Primario voluminoso (T3-T4).
3. Infiltración perineural.
4. Infiltración linfática o vascular.
5. Ruptura de la capsula ganglionar.
6. Ganglios numerosos (2 o más).
7. Ganglios ubicados fuera del área de drenaje primario del tumor (primer escalón).

En la estadificación AJCC8, la invasión en profundidad de los tumores de cavidad oral son un factor que influye en la estadificación. No hay consenso claro en cuanto a la indicación de radioterapia en pacientes con tumores T3 definidos por profundidad de invasión mayor a 10 mm resecaados, con adecuada linfadenectomía cervical.

Los factores mencionados son predictivos del riesgo de recidiva o persistencia luego de cirugía. Estos son los universalmente aceptados, pero no los únicos. Aunque no todos tienen el mismo valor, se entiende que la presencia de varios de ellos empeora el pronóstico más que cuando se presentan en forma aislada.

Dos importantes estudios randomizados han demostrado el beneficio sobre la radioterapia sola, de efectuar la adyuvancia post-operatoria con tratamientos concurrentes de quimio (100 mg CDDP en los días 1-21-42) y radioterapia convencional. Recientemente se actualizaron los datos de ambos y surgió el dato de que los pacientes realmente con beneficio de la quimioterapia + radioterapia simultánea post-operatoria, eran los pacientes con márgenes positivos y/o ganglios positivos con extensión extracapsular.

Por tal motivo, y hasta tanto no surjan nuevos datos, se recomienda la utilización de quimioterapia + radioterapia simultánea post-operatoria, solo en los casos en que se comprueban márgenes positivos (menores a 5 mm) o ganglios metastásicos con ruptura

capsular. En casos seleccionados y siempre en consenso con los médicos tratantes (equipo multidisciplinario), se puede indicar la asociación de quimioterapia y radioterapia simultánea post-operatoria cuando el riesgo de recaída se considere muy alto. De ser factible, el tratamiento adyuvante deberá comenzar antes de la 5a semana de post-operatorio.

La dosis de radioterapia post-operatoria propuesta es de 60 Gy, en casos de tener márgenes negativos, y de 66 Gy, en caso de márgenes positivos o ganglios con ruptura capsular. El fraccionamiento es de 2 Gy por día, cinco días por semana.

En términos generales, la radioterapia con intención curativa está particularmente indicada en las lesiones con poca infiltración en profundidad, bien perfundidas (no necróticas) sin compromiso óseo o cartilaginoso. También se indicará en aquellos pacientes que no estén en condiciones de ser sometidos a cirugía o que rechacen el procedimiento.

❖ GENERALIDADES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

• Con intención curativa

En general, los pacientes pasibles de rescate de recidivas luego de tratamientos con intención curativa son aquellos tratados por estadios tempranos. Lamentablemente son pocos los tratados por enfermedad avanzada y recidivada que pueden rescatarse con éxito, y ello a un costo muy alto, sobre todo con sacrificio de una adecuada calidad de vida. No obstante, algunas localizaciones como la laringe se prestan más -por su especial anatomía- a la posibilidad de rescate. Las técnicas quirúrgicas actuales con su mejor armamentario reconstructivo, facilitan en algunos casos el intento terapéutico. También contribuyen a este cometido las nuevas técnicas de irradiación externa e interna, muchas veces con la posibilidad de asociarlas con los procedimientos quirúrgicos.

Asimismo, en la actualidad se ha visto que es posible reirradiar a dosis altas y útiles, asociadas o no con quimioterapia concurrente, a pacientes previamente irradiados con dosis también altas de radioterapia externa, aunque con una toxicidad muy elevada.

Afortunadamente, hoy en día se cuenta con más medios de soporte que hacen posible intentar estos esfuerzos verdaderamente importantes, aunque riesgosos. Debe recordarse que la peor evolución de estos pacientes es padecer una enfermedad locorregionalmente descontrolada.

• Con intención paliativa

El tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica irresecable en pacientes con PS 0-1 es el tratamiento con quimioterapia sistémico.

Para ello es importante separar a los pacientes en dos categorías:

1. Pacientes sensibles a cisplatino:

- Recaída después de tratamiento combinado con cisplatino con un SLP de más de 6 meses.

- Enfermedad R/M en pacientes vírgenes de tratamiento con cisplatino.

2. Pacientes refractarios a cisplatino:

- Recaída después de tratamiento combinado con cisplatino dentro de los 6 meses.
- Progresión después de un tratamiento de primera línea con cisplatino para enfermedad R/M.

Para el grupo 1 (platino sensibles) el esquema PF (cisplatino 100 mg/m² día 1 + FU 1000 mg/m² día 1 a 4 en infusión continua) con el agregado de anticuerpo anti EGFR (Cetuximab) ha mejorado, no solo las tasas de respuesta, sino las de sobrevida en una 10% y ha prolongado la supervivencia media en 20 meses. Este es el tratamiento de elección para los pacientes que se pueden tratar con cisplatino dentro de este grupo (PS 0-1, CL de creatinina \geq 60 ml/min, sin daño cardíaco, renal, neurológico, sensorial o hepático). En el caso de pacientes que no puedan recibir cisplatino se puede asociar Taxanos con cetuximab como tratamiento de primera línea.

En el caso de pacientes platino-resistentes (grupo 2) actualmente el tratamiento de elección es la inmunoterapia que brinda tasas de sobrevida de alrededor del 50% en el primer año.

En el caso de pacientes con PS 2 o más, los tratamientos paliativos de sostén o, en casos muy seleccionados, el uso de monodrogas especialmente en pacientes jóvenes, deben utilizarse teniendo como objetivo el mantenimiento de la calidad de vida y el control de síntomas.

❖ PAUTAS DE SEGUIMIENTO

- **Pacientes con carcinoma epidermoide o indiferenciado de vía aerodigestiva superior.**

Los pacientes que finalizaron un tratamiento combinado no quirúrgico con quimioterapia y radioterapia deben ser controlados, mensualmente, durante el primer año; cada 3 meses, por los dos años siguientes, y luego semestralmente, hasta completar los 5 años. Posteriormente deben ser controlados anualmente. Debe incluir estudios por imágenes cada 6 meses y en caso de fumadores una tac de tx anual como screening del cáncer de pulmón

Los pacientes tratados con cirugía con o sin radioterapia post-operatoria pueden ser controlados trimestralmente los tres primeros años y luego seguir semestralmente hasta el quinto año.

En aquellos pacientes en los que el examen sea difícil por características propias del paciente, más frecuentemente, como resultado de tratamientos realizados (por ejemplo quimio y radioterapia), es aconsejable acortar los intervalos antes mencionados. Se procurará instruir a los pacientes para aumentar su estado de alerta ante posibles recidivas o segundos primarios, tanto de la vía aerodigestiva superior, como de otros sitios (pulmón, esófago, vejiga, fundamentalmente) que comparten los mismos factores carcinogénicos. A aquellos pacientes

que fuman y beben alcohol, se los instruirá para que dejen de hacerlo definitivamente (en realidad, esto debería lograrse antes de comenzar cualquier tratamiento) y para que adopten hábitos higiénico-dietéticos adecuados.

Todos los pacientes que hayan recibido radioterapia en la zona inferior del cuello, deben ser evaluados periódicamente en su función tiroidea para despistar un hipotiroidismo secuelar.

Todos los pacientes deben ser evaluados por el equipo de fonoaudiología para diagnóstico y tratamiento de las alteraciones deglutorias, especialmente luego de protocolo de preservación de órganos. Dicha evaluación es preferible realizarla antes, durante y luego de finalizar el tratamiento. En general se debe hacer al mes de terminado el esquema combinado y, luego, a demanda. (ver apartado correspondiente)

- ❖ También todos los pacientes deben tener consultas odontológicas periódicas. (ver apartado correspondiente)