

❖ CARCINOMA DE OROFARINGE

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la orofaringe asienta en al área de la faringe que se encuentra por detrás de la acavidad oral. Comprende 4 regiones que son la base de la lengua, área amigdalina, pared posterior y paladar blando. Los tumores asentados en cada una de éstas localizaciones tienen características diferentes en cuanto a su presentación, agresividad, capacidad de metástasis ganglionares y resultados funcionales luego del tratamiento. Los tumores de la base de lengua son en general más agresivos, de características infiltrantes y presentan mayor probabilidad de metástasis ganglionares incluso contralaterales y especialmente cuando comprometen la línea media. En cambio los tumores de la región amigdalina son en general más superficiales, más diferenciados y con una proporción de metástasis contralaterales menor.

La inmensa mayoría son tumores escamosos con distintos grados de diferenciación. El alcohol y el tabaco constituyeron los antecedentes en más del 70% de los pacientes. Recientemente se ha identificado al virus del papiloma humano (HPV) como agente etiológico del carcinoma de orofaringe. Los serotipos más frecuentes son el HPV 16, 18, 33 ,35 ,45 y 59. En la actualidad se evidencia una incidencia bimodal en el cáncer de orofaringe producido por el HPV. La primera es entre los 25 y 35 años y la otra, entre los 55 y 65 años, con una mayor incidencia en hombres no fumadores ni bebedores, de buen nivel socioeconómico. Son histológicamente basaloides y más sensibles a la quimioterapia y a la radioterapia, con altas tasas de respuesta y sobrevida. El diagnóstico se hace demostrando la presencia del virus HPV por medio de técnicas de hibridización in situ (FISH). Recientemente se ha demostrado una correlación directa entre el FISH y la determinación por inmunohistoquímica de la proteína P16, lo cual permite un diagnóstico más rápido y económico

Actualmente se considera que existen dos entidades diferentes que deben ser abordadas como tales desde el punto de vista de la estadificación , epidemiología y en el futuro en el tratamiento. Éstas entidades son el carcinoma de orofaringe HPV relacionado y el carcinoma de orofaringe HPV no relacionado. En la siguiente tabla se resumen las características de cada uno:

| | HPV relacionados | HPV no relacionados |
|-----------------------|--------------------------------|------------------------|
| Localización | Base de lengua- amígdala | Cualquier |
| Histología | Basaloide | Escamoso |
| Edad | Menor | Mayor |
| Sexo | M/F:3/1 | M/F:3/1 |
| Nivel socio económico | Alto | Bajo |
| Factores de riesgo | Hábitos sexuales (oral) | Tabaco y alcohol |
| Cofactores | Marihuana - inmunosupresión | Estado higiene y dieta |
| Incidencia | En aumento | En descenso |
| Supervivencia | Mayor | Menor |

El carcinoma de orofaringe ocurrió con una incidencia del 21.7% entre los 3.537 carcinomas de vías aerodigestivas superiores registrados entre 1970 y 1994 en el Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo” (IOAR).

La incidencia de éstas dos enfermedades es distinta en diversas partes del mundo. Por ejemplo en los EEUU hasta el 90% de los tumores de orofaringe son HPV relacionados. En Europa oscila entre el 40-60% pero se está incrementado. En nuestro medio y en latinoamérica la incidencia y la proporción está aumentando y actualmente oscila entre un 25-35%.

A partir del 1 de enero de 2018 se implementaron los cambios en el TNM con la edición octava de la AJCC. esta nueva estadificación separa a los tumores de orofaringe en dos enfermedad diferentes según su etiología: HPV (+) y HPV (-). Además, establece una estadificación clínica y otra patológica.

Por esto la determinación del HPV es crucial en la estadificación . La nueva versión tiene en cuenta el mejor pronóstico de los tumores de orofaringe HPV(+) pero es importante destacar que ese mejor pronóstico y tasa de supervivencia se ha logrado con los tratamiento hasta ahora instaurados y no avala por el momento un cambio en los mismos hasta que nuevos estudios basados en la nueva escala de riesgo permitan tratamientos menos intensivos y menos tóxicos. Por ello los pacientes deben ser tratados según el estadio y no según su etiología.

Un buen número son inoperables por extensión a la nasofaringe, fosa pterigomaxilar o invasión profunda de la pared faríngea posterior (plano prevertebral). La evaluación con TC del macizo facial y cuello, con y sin contraste, con cortes axiales y coronales es fundamental y debe hacerse en todos los casos. La incidencia de adenopatías histológicamente invadidas oscila entre el 50% y el 80% (predominio del nivel II). Recordar el frecuente compromiso de los ganglios retrofaríngeos. Es recomendable, como parte de la estadificación pretratamiento, 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 PET-CT es recomendable para la estadificación y además es de utilidad en la planificación del tratamiento de radioterapia al delimitar los volúmenes de tratamiento con criterio biológico. En el caso de los tratamientos combinados ,una vez finalizado el mismo se aconseja realizar un PET-CT a los 3 meses ya que el valor predictivo negativo del mismo es muy alto (96%) y un PET- CT negativo confirma una respuesta completa .

- **CLASIFICACIÓN TNM (UICC Y AJCC, 2018 8va. Edición)**

- **Tumores de orofaringe HPV (negativos)**

T - Tumor primario (clínico y patológico)

Tis Carcinoma in situ.

T1 Tumor de menos de 2 cm en su diámetro mayor.

T2 Tumor mayor de 2 cm pero menor de 4 cm.

T3 Tumor mayor de 4 cm o con extensión a la superficie lingual de la epiglotis*.

T4a Tumor que invade la laringe, los músculos profundos o extrínsecos de la lengua, el

músculo pterigoideo interno, el paladar duro o la mandíbula.

T4b Tumor que invade el músculo pterigoideo externo, la apófisis pterigoidea, la región lateral de la nasofaringe, la base del cráneo o rodea la arteria carótida interna.

*La extensión a la mucosa de la superficie lingual de la epiglotis por parte del tumor primario de la base de la lengua y valécula no constituye invasión de la laringe.

N(c) - Ganglios linfáticos regionales (estadificación clínica)

NX: ganglios regionales no pueden valorarse

NO: sin metástasis ganglionares.

N1: metástasis en un {único ganglio ipsilateral , 3 cm o menos en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular (EEC).

N2: Metástasis en un ganglio único ipsilateral , > a 3 cm pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

O metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales , ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

O metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales , ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N2a : Metástasis en un ganglio único ipsilateral , > a 3 cm pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales , ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales , ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N3: metástasis en un único ganglio , > de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-)

O metástasis en algún ganglio que clínicamente denote EEC (+).

N3a: metástasis en un único ganglio , > de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-)

N3b: metástasis en algún ganglio que clínicamente denote EEC (+).

N(p) - Ganglios linfáticos regionales (estadificación patológica)

NX: ganglios regionales no pueden valorarse

NO: sin metástasis ganglionares.

N1: metástasis en un único ganglio ipsilateral , 3 cm o menos en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular (EEC).

N2: Metástasis en un ganglio único ipsilateral o contralateral , ≤ a 3 cm en su mayor dimensión y EEC (+).

O Metástasis en un ganglio único ipsilateral , > a 3 cm pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

O metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales , ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

O metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales , ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N2a : Metástasis en un ganglio único ipsilateral o contralateral , ≤ a 3 cm en su mayor dimensión y EEC (+).

O Metástasis en un ganglio único ipsilateral , > a 3 cm pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales , ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales , ninguno de ellos > a 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-).

N3: metástasis en un único ganglio , > de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-)

O metástasis en un único ganglio ipsilateral > a 3 cm en su mayor dimensión y EEC (+).

O metástasis en ganglios múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales , alguno con EEC (+).

N3a: metástasis en un único ganglio , > de 6 cm en su mayor dimensión y EEC (-)

N3b: metástasis en un único ganglio ipsilateral > a 3 cm en su mayor dimensión y EEC (+).

O metástasis en ganglios múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales , alguno con EEC (+).

Estadios tumores de orofaringe HPV (negativos)

| CLÍNICO | T | N | M | PATOLÓGICO |
|---------|-------------|-------------|----|------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 | 0 |
| I | T1 | N0 | M0 | I |
| II | T2 | N0 | M0 | II |
| III | T3 | N0 | M0 | III |
| III | T1-T3 | N1 | M0 | III |
| IVa | T1-T4a | N2 | M0 | IVa |
| IVa | T4a | N0-N2 | M0 | IVa |
| IVb | CUALQUIER T | N3 | M0 | IVb |
| IVb | T4b | CUALQUIER N | M0 | IVb |
| IVc | CUALQUIER T | CUALQUIER N | M1 | IVc |

➤ **Tumores de orofaringe HPV (+)**

T - Tumor primario clínico y patológico)

igual que para tumores de orofaringe HPV (-).

Nc (ganglios linfáticos) (clínico)

Nx: ganglios regionales no pueden evaluarse

N0: sin metástasis ganglionares regionales

N1: metástasis en uno o más ganglios ipsilaterales, ninguno > de 6 cm en su mayor dimensión .

N2: Metástasis en ganglios contralaterales o bilaterales , ninguno > de 6 cm en su mayor dimensión

N3: Metástasis en uno o más ganglios , algunos de ellos ninguno > de 6 cm en su mayor dimensión

Np (ganglios linfáticos) (patológico)

NX: ganglios regionales no pueden evaluarse

N0: sin metástasis ganglionares regionales

N1: metástasis en ≤ 4 ganglios linfáticos

N2: metástasis en > 4 ganglios linfáticos

- **Estadios clínicos**

| ESTADIO | T | N | M |
|---------|-------------|-------------|----|
| I | T0-T2 | N0-N1 | M0 |
| II | T0-T3 | N0-N2 | M0 |
| III | CUALQUIER T | N3 | M0 |
| III | T4 | CUALQUIER N | M0 |
| IV | CUALQUIER T | CUALQUIER N | M1 |

Estadios patológicos

| ESTADIO | T | N | M |
|---------|-------------|-------------|----|
| I | T0-T2 | N0-N1 | M0 |
| II | T0-T2 | N2 | M0 |
| II | T3-T4 | N0-N1 | M0 |
| III | T-T4 | N2 | M0 |
| IV | CUALQUIER T | CUALQUIER N | M1 |

- **TRATAMIENTO**

El tratamiento en líneas generales se rige por el estadio . Reiteramos que a pease de su mejor pronóstico tanto los tumores HPV positivos como negativos deben ser tratados acorde al estadio que presentan en el momento que son vistos.

Los estadios tempranos (I y II) requieren en general una terapia monomodal (cirugía o radioterapia), es por ello que una correcta estadificación es imprescindible.

La radioterapia puede curar un número importante de lesiones primarias poco avanzadas y controlar las adenopatías sin ruptura capsular. Siempre se irradiarán las áreas ganglionares. En la revisión de los 361 pacientes tratados con intención curativa en el IOAR no se observaron diferencias en las sobrevidas cuando se utilizó radioterapia y cirugía como primer tratamiento. Considerando los mejores resultados funcionales de los pacientes irradiados, parece razonable indicar radioterapia como primer tratamiento en la gran mayoría de los casos. Existen estudios prospectivos y randomizados que han mostrado mejores resultados con hiperfraccionamiento, sin embargo, por razones organizativas, en aquellos pacientes con indicación de tratamientos combinados, se prefiere el uso de radioterapia normofraccionada asociada a un radiosensibilizante (quimioterapia o bioterapia).

En la actualidad la cirugía endoscópica tanto robótica como con laser es una alternativa que brinda resultados funcionales muy satisfactorios y evita el tratamiento radiante en estos pacientes con estadios tempranos

En cambio los estadios moderadamente avanzados T1-T3 N1-N2b el tratamiento de elección es la quimioterapia y radioterapia simultánea con cisplatino cada 21 días a altas dosis por 3 ciclos en lo que califican (Nivel de evidencia 1). En el caso de contraindicación de cisplatino el tratamiento de elección es bioradioterapia simultánea con Cetuximab (400 mg/m² de carga y luego 250 mg/m² semanal por 7 semanas. (nivel de evidencia 1).

En el caso de los tumores muy avanzados locoregionalmente : T4a,T4b N2c,N3 el tratamiento simultaneo también está indicado. En el IAR a éstos pacientes muy avanzados (con altas tasas de metástasis a distancia y gran volumen tumoral y ganglionar) se le agrega tratamiento de quimioterapia neoadyuvante con PTF seguido de quimioterapia y radioterapia simultánea con carboplatino semanal. Los objetivos de este tratamiento son varios : reducción de la enfermedad bulky para permitir una mejor planificación de la radioterapia, tratamiento de la enfermedad micrometastásica, comenzar rápidamente con tratamiento para mejorar el estado general del paciente que habitualmente está muy sintomático.

Existen algunos aspectos particulares según los distintos subsitios.

- **Amígdala y fosa amigdalina (pared lateral)**

Tis: Exéresis quirúrgica si es posible. Eventual láser o electrocoagulación.

T1-T2, N0, M0: Radioterapia normofraccionada en primario y áreas ganglionares. También se puede hacer cirugía del primario endoscópica con láser o robótica y tratar el cuello con cirugía para evitar la radioterapia.

Cirugía de rescate en las recidivas (generalmente con colgajos en la reparación de la exéresis del primario). Actualmente el agregado de cetuximab a la radioterapia aumenta la tasas de respuesta y sobrevida a 5 años en alrededor del 10% sin aumentar la toxicidad aguda, por lo que es una opción para el tratamiento de los T2.

T1-T2-T3 N0-N1-N2b M0: Quimio y radioterapia concurrente

T1a T4b N2c-N3 : plan con neoadyuvancia y luego quimioradioterapia. .

En contraindicaciones: Radioterapia normofraccionada con el agregado de cetuximab.

Cirugía de rescate en las recidivas operables (generalmente con colgajos).

Cualquier T y N con M1: Quimioterapia asociada o no con radioterapia o Quimioterapia sistémica en base cisplatino o carboplatino + 5FU +/- cetuximab)

Base de lengua y valécula (pared anterior)

Tis: Exéresis quirúrgica si es posible (rara vez diagnosticada). Eventualmente láser o electrocoagulación.

T1-T2, N0, M0: Radioterapia normofraccionada en primario y ganglios (considerar el agregado de cetuximab en casos seleccionados).

Cirugía endoscópica con laser o robótica + cuello .

Cirugía de rescate en las recidivas, generalmente con colgajos en la reparación de la exéresis del primario.

T1-T2-T3 N0-N1-N2b M0: Quimio y radioterapia concurrente

T1a T4b N2c-N3 : Plan con neoadyuvancia y luego quimioradioterapia

Cirugía de rescate en las recidivas operables (generalmente con colgajos en la reparación de la exéresis del primario).

Radioterapia normofraccionada en contraindicaciones de la quimioterapia. (Considerar el agregado de cetuximab en casos seleccionados.)

Cualquier T y N con M1: Quimioterapia asociada o no con radioterapia normofraccionada (Quimioterapia sistémica en base cisplatino o carboplatino + 5FU +/- cetuximab)

Paladar blando y úvula (pared superior)

Tis: Lesión diagnosticada con frecuencia (eritroplasia). Exéresis quirúrgica siempre que sea posible. Eventualmente, electrocoagulación o láser.

T1, N0, M0: Exéresis quirúrgica en primario y ganglios, cuando se considere que el defecto resultante no ocasionará rinolalia marcada. En caso contrario, radioterapia normofraccionada en primario y áreas ganglionares. Rescate quirúrgico en recidivas.

T2, N0, M0: Radioterapia normofraccionada en primario y áreas ganglionares. Rescate quirúrgico en recidivas; reconstrucción generalmente protésica.

T1-T2-T3 N0-N1-N2b M0: Quimio y radioterapia concurrente

T1a T4b N2c-N3 : plan con neoadyuvancia y luego quimioradioterapia

Radioterapia normofraccionada en contraindicaciones considerar el agregado de cetuximab

Rescate quirúrgico en recidivas; reconstrucción generalmente protésica.

Cualquier T y N con M1: Quimioterapia asociada o no con radioterapia normofraccionada (Quimioterapia sistémica en base cisplatino o carboplatino + 5FU +/- cetuximab)

- **Pared posterior**

Tis: Electrocoagulación o eventual láser.

Cualquier T y cualquier N con M0: Quimio y radioterapia concurrentes . Quimioterapia neoadyuvante seguida de radioquimioterapia en caso de T4b y N2c y N3.

Radioterapia normofraccionada en contraindicaciones. Considerar el agregado de cetuximab a la radioterapia normofraccionada

Cualquier T y N con M1: Quimioterapia asociada o no con radioterapia normofraccionada (Quimioterapia sistémica en base cisplatino o carboplatino + 5FU +/- cetuximab).

En todas las terapéuticas (radiantes o quirúrgicas) de las lesiones faríngeas, debe contemplarse especialmente el tratamiento del grupo ganglionar retrofaríngeo.