

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

INTRODUCCIÓN

La extensión del cancer en el momento del diagnóstico es un factor clave que define el pronóstico y es un elemento crítico para la indicación del tratamiento más adecuado basado en la experiencia y los resultados de grupo de pacientes previos con 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, 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 cancer.

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 una mejor comprensión de la biología del cáncer y 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.

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.

El cancer de cabeza y cuello se origina a partir de cualquiera de las superficies mucosa del tracto aero-digestivo superior. La edición que se utiliza actualmente es la 8va del año 2017, que introdujo una serie de cambios significativos. Estos incluyen:

- 1) Un algoritmo de estadificación separado para el carcinoma asociado al virus del papiloma humano (VPH). Aquellos pacientes con cancer de orofaringe relacionados al VPH brindaran una predicción de sobrevida mucho más precisa y razonable para los pacientes recién diagnosticados.
- 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 capsula ganglionar (EEN). Esto será un aspecto significativo sólo para aquellos canceres 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. La profundidad de invasión en la cavidad oral discriminará mejor los canceres pequeños de mayor riesgo, ya que es el factor de riesgo que predice con más exactitud la incidencia de enfermedad ganglionar oculta.
- 4) Como la gran mayoría de los canceres de piel ocurren en el área de cabeza y cuello, el Head and Neck Committee on Staging recomendó la incorporación del capítulo de cancer epidermoide de piel en cabeza y cuello y todos los otros carcinomas de piel no melanoma de cabeza y cuello. El sitio anatómico del bermellón del labio es incluido en este capítulo y excluido de la cavidad oral ya que su etiología se relaciona principalmente con la exposición a los rayos ultravioletas. Melanomas y carcinomas de células de Merkel continúan estadificándose en capítulos separados.

En melanoma, la categoría T, introdujo un cambio en relación al T1, que 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 ahora es definida por la localización de la metástasis y por los valores de LDH (para cada subcategoría). Se agregó la categoría M1d exclusivamente para la 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 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 (pterigoideo 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 extratiroidea macroscópica invadiendo únicamente músculos pretiroideos.

9) En el apartado de “Sarcomas de partes blandas”, la UICC/AJCC agrega un capítulo nuevo específico para aquellos de cabeza y cuello. Los sarcomas óseos de cabeza y cuello continúan incluidos en la estadificación con el resto de sarcomas de otras localizaciones.

Se han conservado en la actual edición del TNM las subcategorías de tumores inoperables: “T4b”. 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.

REGLAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES (UICC)

- a) La clasificación se aplica sólo a carcinomas de la mucosa de cavidad oral, cáncer de orofaringe VPH+, faringe, laringe y senos paranasales, incluyendo a los tumores de glándulas salivales menores, cancer epidermoide de piel del área de cabeza y cuello (exceptuando melanomas y cancer a células de Merkel que tienen su estadificación)

- b) Debe haber confirmación histológica de la enfermedad.

- c) Se recomienda la revisión de los preparados por el patólogo del grupo de trabajo cuando la histología provenga de otra institución.

- d) La extensión de la enfermedad debe evaluarse mediante exámen clínico, endoscópico y por imágenes. En los pacientes con carcinomas epidermoides avanzados, con antecedentes de tabaquismo importante (≥ 20 paquetes/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 pulmonar sincrónico.

- e) La estadificación de cada caso debe ser decidida antes del tratamiento y no se debe modificar cualesquiera sean los hallazgos surgidos luego de iniciado el mismo. Tales 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.

- f) El estado de los ganglios cervicales en el cáncer de cabeza y cuello tiene suma importancia pronóstica. Se recomienda consignar la ubicación de las adenopatías y encasillarlas en siete niveles ganglionares para facilitar su descripción (Fig.1).

Nivel IA: Contiene los ganglios submentonianos.

Nivel IB: Contiene los ganglios submaxilares.

Nivel IIA: Contiene los ganglios yugulares superiores, por delante del nervio espinal.

Nivel IIB: Contiene los ganglios yugulares superiores, por detrás del nervio espinal.

Nivel III: Contiene los ganglios yugulares medios.

Nivel IV: Contiene los ganglios yugulares bajos.

Nivel VA: Contiene los ganglios en el triángulo posterior, ubicados por arriba de un plano que pasa por el borde inferior del cartílago cricoides.

Nivel VB: Contiene los ganglios en el triángulo posterior, ubicados por debajo de un plano que pasa por el borde inferior del cartílago cricoides.

Nivel VI: Contiene los ganglios del compartimento central (subsitos: prelaríngeos o Delfianos, pretraqueales y paratraqueales derechos e izquierdos)

Nivel VII: Contiene los ganglios del compartimento central, subsitio mediastinal superior (aquellas ubicados por encima de la vena innominada).

Además, de los grupos estándares, existen otros grupos de ganglios linfáticos que se definen por su localización anatómica específica (suboccipital, retrofaríngeo o laterorretrofaríngeo, parafaríngeo, facial, preauricular, parotídeo)

g) Se recomienda utilizar un esquema preimpreso con el fin de graficar más objetivamente la ubicación y tamaño del tumor primario y las adenopatías.

Los sitios y subsitos, las categorías de T y el agrupamiento por estadio, se agregan en cada localización.

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. La EEN ha sido agregada como variable pronóstica para las metástasis en los ganglios linfáticos regionales, con la excepción, 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 debe ser inequívoca (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. La EEN patológica se define como la extensión del cáncer metastásico desde dentro del ganglio linfático a través de la cápsula 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.

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

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

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

Fig. 5: Estadificación clínica (Nc) y patológica (Np) para Cancer de orofaringe VPH relacionado - p16+

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 metastásicos, excepto el nivel VII, son considerados metástasis a distancia.

Los agrupamientos por estadio se describirán en el apéndice correspondiente a TNM.

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 bien diferenciado, hasta el indiferenciado o anaplásico).

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 planes de quimio-radioterapia en estadios avanzados de faringe (naso, oro e hipofaringe) y laringe han demostrado aumentar la tasa de respuestas, disminuir las 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 (biirradioterapia), ha demostrado un efecto superior al de la radioterapia sola, permitiendo una alternativa de tratamiento muy útil en los tumores avanzados de aquellos 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 sobrevida para el tratamiento de 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. En estos pacientes es importante destacar la contribución del FDG.PET.CT realizándolo después 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 después de la cirugía 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 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.TC.

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.TC 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 nasofaringe y aconsejable en los tumores de orofaringe. No es necesario en las otras localizaciones.

CIRUGÍA

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

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

Los márgenes macroscópicos ideales para la mayoría de los tumores de cabeza y cuello son ≥ 10 mm. Márgenes entre 5-10 mm son considerados satisfactorios, márgenes <5 mm cercanos, y aquellos que pasen por carcinoma in situ o escamoso invasor serán considerados positivos. Deben estudiarse sobre la pieza de resección "en fresco", para evitar el encogimiento que genera la fijación o formolización. 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 aún 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. 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.

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 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 sólo 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 se debe recibir (tumor primario y 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 la asociación de radioterapia normofraccionada y cisplatino cada 21 días a dosis de 100 mg/m² como el más utilizado (**EVIDENCIA CATEGORÍA 1**). La asociación de radioterapia hiperfraccionada con cisplatino no debería utilizarse, ya que no demostró diferencias en términos de control local y sobrevida, y su perfil de toxicidad aguda es 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 y un metaanálisis demostraron que el esquema PTF (cisplatino, docetaxel y 5FU) es superior al PF en términos de supervivencia y, además, tiene una perfil de toxicidad más favorable. 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, 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 positivos o cercanos.
2. Primario voluminoso (T3-T4).
3. Infiltración perineural.
4. Infiltración linfática o vascular.
5. Ruptura de la cápsula ganglionar.
6. Ganglios numerosos (2 o más).
7. Ganglios ubicados fuera del área de drenaje primario del tumor (primer escalón).

Los factores mencionados son predictivos del riesgo de recidiva o persistencia luego de cirugía. Estos son los universalmente aceptados, pero no los únicos. La presencia de varios de ellos empeora el pronóstico más que cuando se presentan en forma aislada. No hay consenso claro en cuanto a la indicación de radioterapia adyuvante en pacientes con tumores T3 de cavidad oral definidos por profundidad de invasión mayor a 10 mm, con adecuada linfadenectomía cervical.

Dos importantes estudios randomizados han demostrado el beneficio de efectuar la adyuvancia post-operatoria con tratamientos concurrentes de quimioterapia (cisplatino 100 mg/m² en los días 1, 21 y 42) y radioterapia convencional sobre la radioterapia sola. Los pacientes que realmente se benefician son los que tienen como factores de riesgo márgenes positivos y/o ganglios positivos con extensión extracapsular. 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 del 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.

GENERALIDADES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

a) 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 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.

b) Con intención paliativa

El tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica (R/M) irresecable en pacientes con PS 0-1 es el tratamiento con quimioterapia sistémica.

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 dentro de los 6 meses después de tratamiento combinado con cisplatino.
- 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, clearance 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 primera 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 los dos años siguientes, y luego semestralmente hasta completar los 5 años.

Posteriormente serán controlados anualmente, incluyendo estudios por imágenes cada 6 meses y en caso de fumadores una TC de tórax 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, o 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 descartar 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)

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- 1) American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 8th edition, Basel, Switzerland, Springer International Publishing, 2017
- 2) American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 8th Edition, Basel, Springer International Publishing, 2017. Updates and corrections at 3rd printing, 2018
- 3) Ang KK, Zhang Q, David I, et al. Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation plus Cisplatin with or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. JCO 2014;32(27): 2940-2950
- 4) Bernier J, Lefebvre JL, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck. N Engl J Med 2004;350:1945-1952
- 5) Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. On behalf of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-Cisplatin-Fluorouracil as Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. JCO 2013;31(23):2854-2860
- 6) Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomized, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10212):1915-1928
- 7) Cooper J, Forastiere A, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350(19):1937-1944
- 8) Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016;375(19):1856-1867
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 1.2023- December 20, 2022
- 10) Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009;92:4-14

- 11) Robbins KT, Shaha A, Medina J, et al. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. For the Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134(5):536-538
- 12) Vermorken J, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2008;359:1116-1127