

CÁNCER DE LA CAVIDAD ORAL

Introducción

El cáncer de cavidad oral es el cáncer de cabeza y cuello, no melanoma, más común en el mundo. El manual de estadificación de tumores de la AJCC 8^{va} Edición, introdujo dos cambios significativos basados en una mejor comprensión del comportamiento de estos tumores malignos.

La primera modificación ha sido en la categoría del T incorporando la profundidad de invasión (DOI). Es importante reconocer la diferencia entre el espesor del tumor y la verdadera profundidad de la invasión (DOI). La infiltración del músculo extrínseco ya no es un criterio de estadificación para la categoría T4, debido a que la profundidad de invasión la reemplaza, y además la invasión del músculo extrínseco es difícil de evaluar (clínica y patológicamente). Los oncólogos clínicos/quirúrgicos con experiencia en cáncer de cabeza y cuello, generalmente tendrán pocos problemas para diferenciar lesiones superficiales y menos invasivas (\leq de 5 mm), de aquellas de profundidad moderada ($>$ 5mm a \leq 10mm) o de tumores profundamente infiltrantes ($>$ 10mm), mediante el examen clínico. En caso de dudas se estadificara con una invasión menor como rigen las reglas del TNM.

Un segundo cambio significativo es el uso de la extensión extraganglionar o extranodal (EEN). La EEN afecta significativamente el pronóstico de los pacientes con cancer de cabeza y cuello, con la excepción, de los pacientes con cancer de orofaringe VPH relacionados, es decir, p16+. La estadificación clínica del EEN debe ser inequívoca, por lo cual solo se consignará en caso de 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 de ser factible, apoyada por evidencia radiológica. La EEN patológica se define como la extensión del cáncer 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.

Resumiendo, el DOI aumentará la categoría T en 1 por cada 5 mm de profundidad del tumor (hasta ≥ 10 mm), y la EEN patológica aumentará la categoría N en 1.

Epidemiología

Los factores de riesgo más importantes son el tabaco y el alcohol, especialmente para los tomadores de bebidas blancas. Estos dos factores tendrían una acción sinérgica. El consumo elevado de frutas y verduras disminuye el riesgo. Se ha encontrado que la ingesta de al menos 1 litro diario de mate caliente aumenta el riesgo, atribuyéndose el efecto del mismo al agua caliente y no a algún componente de la yerba.

La variación geográfica de la ocurrencia de estos tumores en el mundo es grande, siendo, generalmente, mucho mayor la frecuencia en varones que en mujeres. En la Argentina, datos provenientes del Registro Poblacional de Tumores del Departamento de Concordia (Entre Ríos) muestran una tasa de incidencia, ajustada por edad, por cada 100.000 varones, de: tumores de lengua, 2,7; resto de cavidad oral, 2,4; con una mayor tasa de incidencia para los mayores de 80 años. Entre las mujeres, las tasas fueron de 0,3 y 0,6, respectivamente.

Cavidad oral: subsitios (Fig. 1)

1. Mucosa bucal

I: mucosa vestibular de labio superior e inferior (C00.0)

II: mucosa yugal (C06.0)

III: trígono retromolar (C06.2)

IV: surcos vestibulares superior e inferior (C06.1)

2. Encía superior (C03.0)

3. Encía inferior (C03.1)

4. Paladar duro (C05.0)

5. Lengua móvil

I: 2/3 anteriores (superficie dorsal y bordes laterales anteriores a la V lingual) (C02.1)

II: superficie ventral (C02.2)

6. Piso de la boca. (C04)

TNM CLASIFICACIÓN CLÍNICA

La estadificación clínica del cáncer de cavidad oral se basa principalmente en la historia y el examen físico. La biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico y se debe hacer en la primera consulta. Solo se incluirán todos los tumores (**Fig. 2**), exceptuando los sarcomas, melanoma de mucosas, y linfomas.

VALORACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO (T) (Fig. 3)

La inspección de la cavidad oral generalmente revela el tamaño del tumor, pero la palpación es esencial para evaluar la infiltración en profundidad (DOI). El DOI debe distinguirse del espesor del tumor, y su determinación

se basa en la invasión debajo del plano definido por la mucosa normal circundante. Los términos "profundidad de invasión" y "espesor del tumor" se han utilizado indistintamente, lo cual es incorrecto. Para medir la profundidad de la invasión, se debe establecer la horizontal que está en el nivel de la membrana basal de la mucosa sana más próxima al tumor. La profundidad de invasión más grande se mide por la caída de una "línea de plomada" desde la horizontal hasta el nivel más profundo de infiltración del tumor (**Fig. 4**).

La evidencia clínica de compromiso óseo y su magnitud serán evaluadas, fundamentalmente, por el examen clínico complementado con imágenes (radiografía panorámica de maxilares, dentalscan, TC). La TC ofrece algunas ventajas sobre la RMN en la evaluación del compromiso de la cortical ósea, si bien, la RMN tiene más sensibilidad para el compromiso de la medular ósea. La RMN con contraste con gadolinio ofrece ventajas adicionales para la evaluación de la invasión perineural, principalmente a lo largo del nervio dentario inferior en la mandíbula, y los nervios palatinos en el maxilar superior.

Los tumores tempranos de la mucosa, clínicamente evidentes, pueden ser inaparentes en las imágenes. Los tumores T1, T2 y T3 se distinguen solo por el tamaño y la profundidad de la invasión. La enfermedad T4 conlleva una invasión profunda del tejido, que varía de acuerdo con el subsitio específico de la cavidad oral. Para reborde alveolar, el piso de la boca, el trígono retromolar, el paladar duro y los tumores avanzados del labio, se debe prestar especial atención a la cortical y a la medular del maxilar superior o mandíbula adyacente, porque dicha invasión denota la enfermedad T4a (enfermedad local moderadamente avanzada). La profundidad se evalúa mejor en el plano coronal y/o plano sagital. Una diseminación más extensa del tumor, como los tumores que invaden el espacio masticador, la apófisis pterigoides, la base del cráneo, o que rodean

la arteria carótida interna designa un tumor T4b (enfermedad local muy avanzada)

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N) (Fig. 5 y 6)

En general, el compromiso de los ganglios linfáticos por un cáncer primario de cavidad oral es predecible y ordenado extendiéndose desde los niveles superiores, luego los medios y posteriormente a los inferiores. Cualquier tratamiento previo del cuello, mediante cirugía o radiación, puede alterar los patrones normales de drenaje linfático y dar lugar a una diseminación inusual de la enfermedad a los ganglios linfáticos cervicales. Los cánceres de paladar duro tienen un bajo potencial metastásico e incluyen ganglios bucinador, ganglios prevasculares faciales y submandibulares, yugulares y ocasionalmente ganglios retrofaringeos.

Cánceres del tercio anterior de la lengua oral pueden ocasionalmente diseminarse directamente a los ganglios del nivel IV. Cuanto más cerca está el tumor primario de la línea media, mayor es la posibilidad a la diseminación ganglionar cervical bilateral.

El estado de los ganglios linfáticos regionales de cabeza y cuello tiene una gran importancia pronóstica. Tanto la TC como la RMN, permiten la evaluación del compromiso ganglionar por el tumor. Los niveles IA, IB y IIA son los más frecuentemente comprometidos. Estos niveles deben examinarse de manera particular, especialmente, cuando presentan el contorno redondeado, la textura heterogénea, incluyendo los cambios quísticos o necróticos, su aumento de tamaño y los márgenes mal definidos. También es importante ser consciente de que la diseminación ganglionar puede ser bilateral, en particular con los tumores de cavidad oral anterior y/o de línea media. Las skip metástasis ganglionares (metástasis ganglionar

que saltea un nivel) , aunque raras del nivel IV sin compromiso del nivel III, se han informado con tumores de lengua lateral y anterior. El PET-TC se puede utilizar para mejorar el rendimiento predictivo de metástasis ganglionares mediante la adición de información fisiológica, y el ultrasonido puede ser una herramienta adicional para la evaluación de los ganglios indeterminados. Aunque, el papel de las imágenes funcionales (PET-TC) en la estadificación del cancer de cavidad oral en estadios tempranos es controvertido, las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan que esta modalidad de imagen funcional se implemente en tumores T3/T4 ya que el riesgo de metástasis a distancia es de hasta el 25%. Demostrando un cambio en el tratamiento en 31% de los pacientes después del PET-TC comparándolo con imágenes convencionales.

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 incorporación de ENE en la estadificación clínica requiere una alta evidencia para la inclusión. La TC y RMN presentan limitaciones significativas (sensibilidad 65-80% y especificidad 86-93%) 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 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 (**Fig. 7**). El carcinoma metastásico que “estira” la cápsula pero no la rompe no constituye EEN.

METÁSTASIS A DISTANCIA (M) (Fig.8)

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 asimismo la presencia de EEN.

AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS (E)

Ver apartado correspondiente.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

La resección completa del tumor primario y/o la disección de los ganglios linfáticos regionales, seguidas del examen patológico de la muestra de resección, permiten el uso de la estadificación patológica pT y/o pN, respectivamente. La resección después de la radioterapia o la quimioterapia debe identificarse y debe considerarse en su contexto. La categoría pT es la medición real del tumor no fijado en la muestra quirúrgica. Sin embargo, se debe observar que puede producirse hasta un 30% de contracción de los tejidos blandos en la muestra resecada después de la fijación con formol (encogimiento). La estadificación patológica representa información adicional e importante y debe incluirse como tal en la estadificación, pero no suplanta la estadificación clínica como esquema de estadificación primaria. La metástasis encontrada en las imágenes se considera cM1. La biopsia que proviene de la metástasis se considera pM1.

FACTORES PRONÓSTICOS

Más allá de los factores utilizados para asignar las categorías T, N o M, hay factores pronósticos adicionales para la estadificación.

Factores pronósticos adversos:

- Extensión extranodal
- Profundidad de invasión (DOI)
- Márgenes de resección
- Peor patrón de invasión (WPOI) (Fig. 9)
- Invasión perineural
- Invasión linfovascular
- Comorbilidades
- Tabaco y/o alcohol
- Nutrición
- Depresión

GRADO HISTOLÓGICO (G)

GX: El grado no puede ser evaluado

G1: Bien diferenciado

G2: Moderadamente diferenciado

G3: Pobremente diferenciado

TRATAMIENTO

Generalidades

La cirugía ofrece, en términos generales, la mejor oportunidad de control local definitivo. Ofrece la ventaja de poder efectuar el estudio anatomopatológico de la pieza de exéresis, y evaluar factores de riesgo.

Los márgenes macroscópicos ideales para tumores de la cavidad oral 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.

Las lesiones de la cavidad oral tienen un compromiso ganglionar cuya frecuencia global supera el 30%. Existe relación directa entre la profundidad de invasión (DOI) y la incidencia de metástasis ganglionares ocultas, y a su vez con la sobrevida. Tumores con profundidad ≤ 5 mm tienen una incidencia de enfermedad oculta del 16%, lesiones >5 mm y ≤ 10 mm, 28%, y lesiones >10 mm hasta 46%. Por esta razón, indicamos linfadenectomías electivas a todos aquellos pacientes con carcinomas escamosos con DOI ≥ 5 mm.

Asimismo, de acuerdo al estudio controlado, prospectivo y randomizado de D´Cruz y col, en el cual se evaluó la sobrevida del vaciamiento electivo en el momento de la cirugía del primario versus el vaciamiento terapéutico (esperar y ver) en pacientes con cáncer de cavidad oral T1-2 N0, la

linfadenectomía electiva o profiláctica aumentó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en forma significativa, en comparación con la linfadenectomía terapéutica. Esto, sumado a las necesidades de abordaje y reconstrucción, justifica la indicación de linfadenectomías simultáneas con la exéresis del primario en la mayoría de los casos.

La utilidad de la técnica del ganglio centinela, por diversos motivos no tiene consenso generalizado, si bien reconocemos que en lesiones T1, T2 de lengua y piso de boca, es técnicamente factible.

La frecuente proximidad de las lesiones a la mandíbula plantea el problema de las indicaciones de su exéresis. En términos generales, puede decirse que:

1. No es lícita su exéresis para lograr un abordaje o una reconstrucción más cómodos.
2. Las resecciones marginales son un recurso a considerar en aquellas lesiones que estén en contacto o con mínima invasión ósea.
3. La invasión franca del hueso requiere por lo menos una resección segmentaria.
4. La invasión del conducto dentario determina la necesidad de una hemimandibulectomía.
5. Debe ponerse el máximo esfuerzo en reconstruir los defectos segmentarios, en especial los del sector anterior por su importancia funcional y estética. La reconstrucción luego del tiempo de exéresis quirúrgica deberá evaluarse para cada caso en particular, de acuerdo con el defecto resultante y la alteración funcional y estética previsible.

No resulta práctico ni parece conveniente dar pautas al respecto, dadas las numerosas combinaciones posibles entre tipo de defecto, solución reconstructiva, preferencias y/o habilidades del equipo quirúrgico actuante.

La traqueostomía temporaria constituirá un frecuente agregado en aquellas intervenciones en las que por destrucción del complejo hiomandibular, por

edema de los tejidos remanentes o hipercorrección con colgajos, se presume obstrucción postoperatoria de la vía aérea. Se puede disminuir la frecuencia de sus indicaciones mediante la intubación nasotraqueal mantenida por 24-48 horas.

Habitualmente se requiere el uso de alimentación enteral por sonda nasogástrica durante las primeras semanas del post-operatorio, hasta que el paciente recupere un mecanismo de deglución satisfactorio.

En las lesiones que asientan en las vecindades de la línea media está indicada la linfadenectomía bilateral, profiláctica o terapéutica según corresponda. Se procurarán evitar las linfadenectomías radicales bilaterales simultáneas, difiriendo el tratamiento del lado menos afectado.

Tratamiento por Estadíos (ver “Algoritmo de tratamiento por estadíos”, Fig. 10)

Las modalidades de tratamiento aceptadas usualmente son la cirugía y la radioterapia (RT).

En general, para los estadíos tempranos puede optarse por cualquiera de las dos, con resultados de supervivencia comparables. Se privilegia, sobre todo en pacientes jóvenes, la elección de cirugía por razones de costo, menores secuelas a largo plazo y por la posibilidad de reservar la radioterapia para el eventual tratamiento de 2^{dos} primarios.

Además, luego de la cirugía se puede agregar tratamiento adyuvante (ver en Introducción “Adyuvancia post-operatoria”).

T1-T2; N0; M0

Alternativa 1

Exéresis del primario (si es posible por vía transoral) y se agregará una linfadenectomía electiva niveles I a III, si la profundidad es ≥ 5 mm.

Se indicará tratamiento adyuvante de existir factores de riesgo.

Alternativa 2

Radioterapia externa. Poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo (encía, trigono retromolar y paladar duro). En lengua y piso de boca se agregará radioterapia en cuello.

Alternativa 3

Radioterapia intersticial (braquiterapia). Poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo (encía, trigono y paladar duro). En lengua y piso de boca se agregará radioterapia en cuello.

T3-T4a; N0; M0

Exéresis del primario + linfadenectomía electiva uni o bilateral. Adyuvancia post-operatoria de acuerdo a factores de riesgo.

T1-T2; N1-3; M0

Alternativa 1

Exéresis del primario + linfadenectomía niveles I a V (puede aceptarse una linfadenectomía selectiva niveles I a III en caso de N1 en nivel I) uni o bilateral. Adyuvancia post-operatoria si hay factores de riesgo.

Alternativa 2

(Poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo) radioterapia externa o intersticial en primario + linfadenectomía niveles I a V (puede

aceptarse una linfadenectomía selectiva niveles I a III en caso de N1 en nivel I) uni o bilateral. Adyuvancia post-operatoria si hay factores de riesgo.

T3-T4a; N1-3; M0

Exéresis del primario + linfadenectomía niveles I a V (puede aceptarse una linfadenectomía selectiva niveles I a III en caso de N1 en nivel I) uni o bilateral. Tratamiento adyuvante post-operatorio.

Ante contraindicaciones para la cirugía de carácter general o rechazo de la misma por parte del paciente: quimiorradioterapia (QRT) concurrente con radioterapia con fraccionamiento convencional (70 Gy en 7 semanas y CDDP 100 mg/m²/día días 1-21-42) o plan de inoperables con inducción con PTF (cisplatino, 5-fluorouracilo y docetaxel) x 3 seguido de carboplatino semanal + radioterapia con fraccionamiento convencional.

Reevaluar rescate quirúrgico en caso de persistencia o recidiva si ha cesado la contraindicación o ha cambiado la opinión del paciente.

En el caso de pacientes mayores de 70 años o que no puedan recibir cisplatino por diversas razones considerar biorradioterapia con la asociación de radioterapia y Cetuximab.

Lesiones irresecables (T4b o por adenopatías fijas, frecuentemente N3b)

Alternativa 1

Quimiorradioterapia concurrente (ver en Introducción "Radioterapia y quimiorradioterapia"). Si hay respuesta completa la conducta es control mensual. No se ha comprobado utilidad de efectuar cirugía resectiva luego de respuesta completa. En caso de respuesta parcial o recurrencia evaluar posibilidad de rescate quirúrgico.

Alternativa 2

En el caso de pacientes mayores de 70 años o que no puedan recibir cisplatino, considerar biorradioterapia con la asociación de radioterapia y cetuximab.

No se ha comprobado la utilidad de efectuar cirugía resectiva luego de respuesta completa. En caso de respuesta parcial o recurrencia evaluar posibilidad de rescate quirúrgico.

Alterativa 3

En caso de imposibilidad de realizar quimioterapia o biorradioterapia: radioterapia normofraccionada sobre primario y ganglios. No se ha comprobado la utilidad de efectuar cirugía resectiva luego de respuesta completa. En caso de respuesta parcial o recurrencia evaluar posibilidad de rescate quirúrgico.

RECIDIVAS O PERSISTENCIAS

- 1. Primera instancia:** Cirugía de rescate. Casi siempre muy difícil y amplia. Se debe considerar sobre todo la magnitud de la recaída, su localización y el período libre de enfermedad. Si no se efectuó anteriormente radioterapia, la indicación de la misma luego de un rescate quirúrgico es mandatoria, pudiéndose añadir quimioterapia simultánea según los factores de riesgo.
- 2. Segunda instancia:** Si la recidiva es no resecable y el paciente no recibió radioterapia, considerar tratamiento de quimioterapia y radioterapia simultánea o biorradioterapia.

Si la recidiva no es resecable y el paciente ya recibió radioterapia, una alternativa es considerar la re-irradiación. Esta está reservada para casos muy particulares que deben ser discutidos en una forma multidisciplinaria.

3. **Tercera instancia:** paciente con recaída no resecable, no pasible de radioterapia (ver en Introducción “Tratamiento de la enfermedad recurrente con intención paliativa”)

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, Switzerland, Springer International Publishing, 2017. Updates and corrections at 3rd printing, 2018
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Cramer JD, Samant S, Heron DE, et al. Impact of postoperative radiation therapy for deeply invasive oral cavity cancer upstaged to stage III. Head Neck 2019;41(5):1178-83
- 6) D´cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. N Engl J Med 2015;373(6):521-529
- 7) Ebrahimi A, Gil Z, Kowalsky L, et al. Depth of invasion alone as an indication for post-operative radiotherapy in small oral SCC. Head Neck 2019;41(6):1935-42

- 8) Gill A, Vasan N, Givi B, et al. AHNS Series: Do you know your guidelines? Evidence-based management of oral cavity cancers. *Head Neck* 2018;40(2):406-416
- 9) Hamman J, Hoew C, Borgstrom M, et al. Impact of close margins in head and neck mucosal squamous cell carcinoma: a systematic review. *Laryngoscope* 2022;132(2):307-321
- 10) Lau A, Li KY, Yang WF, et al. Induction chemotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity: A cumulative metanalysis. *Oral Oncol* 2016;61:104-14
- 11) Mazarwy R, Campel L, Horowitz G, et al. Neoadjuvant PD-1/PD-L1 inhibitors for resectable H&N cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147(10):871-878
- 12) Meier JD, Oliver D, Varvares M. Surgical margin determination in H&N oncology: current clinical practice. *Head Neck* 2005; 27(11):952-58
- 13) Nason RW, Binahmed A, Pathak K, et al. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(5):625-629
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 1.2023- December 20, 2022
- 15) Subramaniam N, Balasubramanian D, Murthy S, et al. Adverse pathologic features in early oral squamous cell carcinoma and the role of postoperative radiotherapy- a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:24-31
- 16) Tasche K, Buchakjian M, Pagedar N, et al. Definition of close margin in oral cancer surgery and association of margin distance with

local recurrence rate. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg
2017;143(12):1166-1172