

## CABEZA Y CUELLO

### ACLARACION PRELIMINAR:

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.

Así mismo, 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.

En el año 2002 la AJCC introdujo algunas variantes en la clasificación de los tumores.

En lo referente al área de Cabeza y Cuello ha habido cambios importantes en cuanto a los tumores de tiroides y senos paranasales. En la parte correspondiente a resto de vía aerodigestiva superior, los cambios son menores y se circunscriben a considerar una nueva categoría de T4: los tumores considerados inoperables (T4b). Esta nueva categoría, a nuestro criterio, agrega un dato importante, aunque con un componente subjetivo considerable, a la descripción de la extensión tumoral. Desde ya que inoperable no es sinónimo de intratable ni aún de incurable. Así mismo, hay tumores inoperables con menor volumen tumoral que uno tratable (entre otros motivos por una razón de localización particular), pero es evidente que un tumor inoperable refleja muchas veces una mayor agresividad y casi siempre la pérdida de uno de los recursos (el quirúrgico) más probados y eficaces para controlar la enfermedad loco-regional.

Al agregar una nueva categoría de T, surge también una nueva subdivisión del Estadio IV en E IV A: enfermedad avanzada resecable, E IV B: enfermedad avanzada irresecable y E IV C : enfermedad avanzada con metástasis a distancia.

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. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, lo que hemos hecho es tratar de adaptar la descripción de las terapéuticas sugeridas para que coincidan con esta nueva categoría de la clasificación.

La estadificación ganglionar no ha sufrido modificaciones, salvo la adición de un indicador de dónde asienta la metástasis ( "U" para porción superior del cuello, por arriba del borde inferior del cartílago cricoides y "L" para la inferior).

### REGLAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES (UICC)

a) La clasificación se aplica sólo a carcinomas de la superficie de la mucosa seca del labio (bermellón) y de la mucosa de cavidad oral, faringe, laringe y senos paranasales, incluyendo a los tumores de glándulas salivales menores.

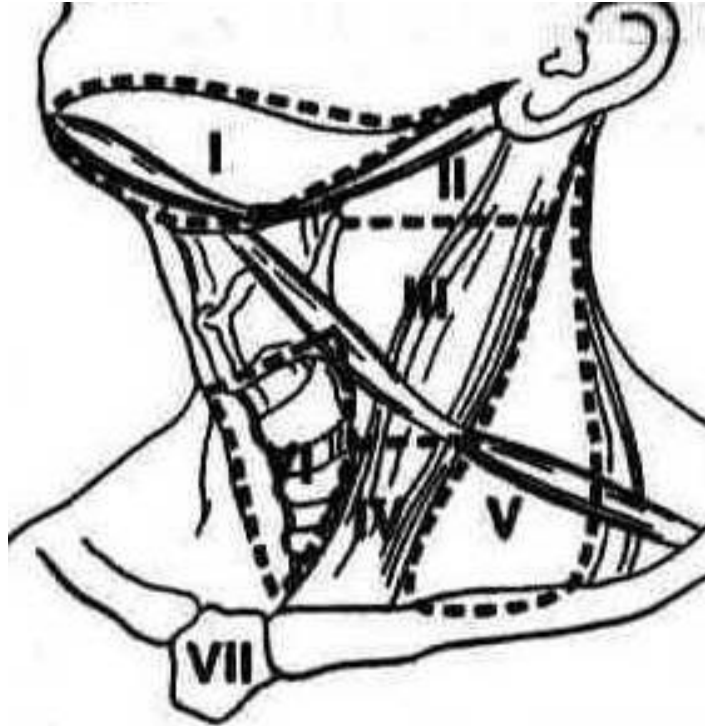
b) Debe haber confirmación histológica de la enfermedad.

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 examen clínico, endoscópico y por imágenes. En los pacientes con carcinomas epidermoides avanzados, con antecedentes de tabaquismo importante, 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.

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) Se recomienda consignar la ubicación de las adenopatías y encasillarlas en los siguientes niveles ganglionares:



- Nivel I: Contiene los ganglios submandibulares y submaxilares. Está limitado hacia abajo por el vientre anterior y posterior del músculo digástrico y el hueso hioides y hacia arriba por el cuerpo de la mandíbula.
- Nivel II: Contiene los ganglios yugulares superiores y se extiende por arriba desde la base del cráneo hasta el hueso hioides por debajo.
- Nivel III: Contiene los ganglios yugulares medios. Se extiende desde el hueso hioides por arriba hasta el borde inferior del cartílago cricoides por debajo.
- Nivel IV: Contiene los ganglios yugulares bajos. Se extiende desde el borde inferior del cartílago cricoides por arriba hasta la clavícula por debajo.
- Nivel V: Contiene los ganglios en el triángulo posterior, limitado por detrás por el borde anterior del músculo trapecio, por delante por el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y por debajo por la clavícula. Con propósitos descriptivos puede ser dividido en niveles alto, medio y bajo según dos planos horizontales que pasan, el superior por el hueso hioides y el inferior por el borde inferior del cartílago cricoides.
- Nivel VI: Contiene los ganglios del compartimento central. 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.

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

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

Las categorías de N (salvo para nasofaringe) y M son comunes a todas las localizaciones:

### **N - Ganglios linfáticos regionales**

NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados.

N0 No hay metástasis regional de ganglios linfáticos.

N1 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su máxima dimensión.

N2 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de más de 3 cm pero menos de 6 cm en su máxima dimensión; o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su máxima dimensión; o en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno mayor a 6 cm en su máxima dimensión.

N2a Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de más de 3 cm pero menos de 6 cm en su máxima dimensión.

N2b Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales; ninguno de más de 6 cm en su máxima dimensión.

N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales; ninguno de más de 6 cm en su máxima dimensión.

N3 Metástasis en un ganglio linfático de más de 6 cm en su máxima dimensión.

*Nota:* los ganglios de la línea media son considerados ganglios ipsilaterales.

### **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.

### **AGRUPAMIENTO POR ESTADÍOS**

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0

	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Estadío IVB	T4b	cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadío IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

## 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.

Los métodos terapéuticos tradicionales (cirugía y radioterapia, solas o combinadas) parecen haber alcanzado desde hace unos años una meseta en cuanto a mejorar la sobrevida de los pacientes con enfermedad avanzada. Por esta razón, hay un interés mundial en ensayar planes de terapia sistémica que permitan revertir esta situación. Si bien hay estudios promisorios, por el momento es consenso mayoritario que no se ha alcanzado el objetivo buscado (disminuir la tasa de recidivas, la aparición de metástasis a distancia y la aparición de segundos primarios).

Asimismo, el tratamiento de los tumores considerados inoperables parece beneficiarse de los planes de tratamiento con quimio y radioterapias asociadas.

Los resultados obtenidos con planes de quimio-radioterapia en algunas localizaciones y estadios (nasofaringe, laringe), han logrado un amplio consenso y han sobrepasado la etapa de investigación para incorporarse a las opciones terapéuticas disponibles.

La conducta a adoptar con los ganglios luego de radioterapia o quimio radioterapia es un punto de debate. Por ello hemos agregado en cada parte pertinente, la aclaración siguiente:

### **Aclaración para pacientes con N POSITIVOS con respuesta completa en el cuello y en el primario, clínica y por imágenes (TAC y/o RNM) luego de RT o QT-RT**

En la actualidad no hay evidencia terminante sobre los beneficios de llevar a cabo una linfadenectomía profiláctica en estos casos. Las complicaciones sobrevinientes a la cirugía en 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 exámen físico difícil, o estudios por imágenes no concluyentes en cuanto a la exclusión razonable de enfermedad metastásica o con posibilidades de seguimiento no satisfactorias (residencia alejada del centro terapéutico, nivel socio-económico que haga dudar sobre la capacidad de concurrencia en fechas acordadas o bajo nivel de alerta en el paciente y su grupo familiar para detectar eventuales recidivas). Para el resto de los pacientes: se propone estrecho seguimiento y eventual linfadenectomía ante la recidiva ganglionar objetivada o sospechada (clínica o por imágenes). En esta última situación, podría considerarse la utilidad de recurrir a un estudio con 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.

## **CIRUGÍA**

La cirugía ofrece, en muchas localizaciones y particularmente en lesiones con infiltración profunda, o compromiso óseo o cartilaginoso, la mejor oportunidad de control definitivo. 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.

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 resultantes 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 una solución funcional y estética satisfactorias.

Se resalta la importancia de lograr una buena movilidad del remanente lingual en caso de resecciones de lengua oral y de poner el máximo esfuerzo en reconstruir los defectos mandibulares, en especial los de su sector anterior.

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

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 y fluorouracilo), asociada a la radioterapia, ha introducido la posibilidad, en casos seleccionados, de mantener la misma tasa de sobrevida que la de los métodos tradicionales, preservando la función del órgano afectado. (Ver apartado sobre protocolo de preservación laríngea).

## **RADIOTERAPIA**

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.

Las dosis de radioterapia como primer tratamiento se indicarán en la parte correspondiente de cada localización.

Asociada a la cirugía, será indicada en forma post-operatoria cuando se presenten uno o más de los siguientes factores:

1. Márgenes de exéresis inciertos o positivos.
2. Primario voluminoso (T3-T4).
3. Infiltración perineural.
4. Infiltración linfática o vascular.
5. Ruptura de la cápsula ganglionar.
6. Ganglios numerosos.
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; éstos 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.

De ser factible, la radioterapia 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.

## **GENERALIDADES SOBRE 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 las nuevas técnica de irradiación externa e interna contribuyen a este cometido, 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 contamos con más medios de soporte que hacen posible intentar estos esfuerzos verdaderamente importantes.

Debemos recordar que la peor evolución de estos pacientes es padecer una enfermedad locorregionalmente descontrolada.

### **b) Con intención paliativa**

En estos casos queda la opción de quimioterapia para tratar de lograr, si las condiciones del paciente lo permiten, respuestas parciales (muy raramente completas) que alarguen la sobrevida.

En los casos en que esto no es viable, recordar que son de suma importancia todas las medidas (nutricionales, de analgesia, de apoyo psicológico y espiritual) que puedan contribuir a proporcionar una mejor calidad de sobrevida y de muerte, en conjunto con la contención necesaria del grupo familiar.

## **PAUTAS DE SEGUIMIENTO**

### **Pacientes con carcinoma epidermoide o indiferenciado de vía aerodigestiva superior**

Los pacientes que finalizaron su tratamiento por un carcinoma de vía aerodigestiva superior serán controlados clínicamente una vez cada dos meses durante el primer año de seguimiento y cada cuatro meses durante el segundo año.

A partir del tercer año y hasta el quinto se controlarán cada seis meses y a partir del quinto, una vez por año.

En aquellos pacientes en los que el examen sea difícil (por características propias del paciente o, más frecuentemente, como resultado de tratamientos realizados), 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.

## CANCER DE LABIO

El labio es una estructura de transición entre la piel y la mucosa oral. Para su clasificación se lo considera formando parte de la cavidad oral y se divide en 3 subsitios: labio superior, inferior y comisuras.

El cáncer de labio es el tumor maligno más frecuente de la cavidad oral. La edad promedio es 60 años. Más del 90% de los casos se presentan en el sexo masculino y en el labio inferior.

El factor etiológico más importante es la exposición prolongada a la radiación ultravioleta (esta superficie mucocutánea expuesta tiene un pigmento insuficiente para proteger de los efectos nocivos de la radiación UV). Es más frecuente entre personas de piel clara y también entre aquellos que tienen una exposición profesional al sol. Es uno de los pocos tumores que presentan mayor incidencia en poblaciones rurales que en urbanas.

El antecedente de lesiones preneoplásicas está presente en el 20% de los casos: queilitis actínicas, leucoplasias, etc. Histologicamente el verdadero cáncer de labio es el carcinoma epidermoide. Más del 85% son bien diferenciados. Si bien pueden desarrollarse en esta localización tumores de glándulas salivares menores o carcinomas basocelulares que invaden secundariamente el labio, en realidad no se los considera verdaderos cánceres de labio.

El cáncer de labio tiene un porcentaje de diseminación linfática y de curación intermedio entre el cáncer de piel y el de mucosa oral.

### CLASIFICACIÓN

Categorías T y N definidas por el examen clínico; la M por clínico y radiológico.

- 1) Labio superior: superficie cutáneo-mucosa (mucosa seca) (140.0)
- 1) Labio inferior: superficie cutáneo-mucosa (mucosa seca) (140.1)
- 2) Comisuras: (140.6)

### ESTADIFICACIÓN

Ver cavidad oral

## **FACTORES PRONÓSTICOS**

- Localización: peor pronóstico labio superior o comisuras (mayor % diseminación ganglionar)
- Tumor
- Factores histológicos \*
- Invasión mandibular
- Compromiso ganglionar

\* espesor, patrón de crecimiento, número de mitosis, grado de diferenciación, invasión perineural, muscular, vascular

## **TRATAMIENTO**

De acuerdo con la experiencia internacional la cirugía y la radioterapia ofrecen resultados comparables en el tratamiento del cáncer de labio. Ambas tienen ventajas y desventajas. La elección depender de la infraestructura disponible, experiencia y preferencia del equipo tratante.

En el Instituto "Angel H Roffo" se considera a la cirugía como primera opción. La radioterapia se reserva para pacientes con contraindicaciones formales para la cirugía (coagulopatías, cardiopatías, etc) o para pacientes que rechacen el tratamiento quirúrgico.

## **VENTAJAS DE LA CIRUGÍA:**

- permite el estudio histológico de los márgenes de resección
- menor tiempo de tratamiento y rehabilitación
- evita complicaciones y secuelas de radioterapia: osteoradionecrosis, fibrosis retracción y atrofia muscular \*
- las recidivas post RT son de diagnóstico más difícil
- comportamiento biológico más agresivo
- el resultado cosmético mejora con el tiempo

\* las secuelas de la RT se presentan en forma tardía, (10 años o más luego del tratamiento), por esta razón es preferible emplearla sólo en pacientes mayores de 60 años.

## **Cirugía del primario**

El margen de resección sugerido varía entre 0.5 a 1 cm. de acuerdo con las características del tumor primario. Ser n pasibles de resecciones más amplias las lesiones con bordes imprecisos, infiltrantes, con histología agresiva o recidivadas.

En todos los casos es imprescindible el control histológico intraoperatorio de los márgenes. De no contar con un patólogo entrenado durante el acto quirúrgico es preferible diferir el procedimiento.

- carcinoma in situ - lesiones preneoplásicas extensas
  - resección del bermellón y avance mucoso.
- lesiones que involucren menos del 30% del labio
  - resección en cuña, reconstrucción con cierre directo
- lesiones que involucren entre el 30% y 50% del labio
  - resección oncológica, reconstrucción con colgajos locales

En nuestra experiencia hemos empleado los colgajos de Abbe Estlander o Burow Webster (uni o bilateral)

- lesiones que involucren más del 50% del labio
  - resección oncológica: Salvo excepciones ser necesario emplear para la reconstrucción colgajos microquirúrgicos, siendo el colgajo radial la primera elección. En caso de que la resección involucre la mandíbula: reemplazo óseo con colgajo microquirúrgico de peroné, o radial.
  - en caso de márgenes insuficientes u otros factores: histológicos de mal pronóstico se agregar RT postoperatoria

### **Tratamiento del componente ganglionar**

- la diseminación ganglionar oscila entre el 8 y 15% se consideran factores de riesgo:
  - tumor mayor de 1.5 - 2 cm
  - localización en labio superior o comisura
  - histología agresiva: espesor mayor de 5 mm, poco
- diferenciado, infiltración perineural
  - recidivas
- salvo excepciones no se emplean los vaciamientos electivos (con factores de riesgo presentes podría emplearse el ganglio centinela)
- en caso de adenopatías sospechosas se emplear la punción citológica con aguja fina para descartar adenopatías inflamatorias antes de indicar una disección cervical.
- la localización de las metástasis es casi siempre en nivel. Por esta razón se emplea el vaciamiento supraomohioideo. En caso de que existan ganglios positivos en niveles inferiores se completar la disección cervical, conservando de ser posible el nervio espinal.
- cuando exista ruptura capsular, o compromiso metastásico en más de un ganglio del vaciamiento, se completará el tratamiento con radioterapia postoperatoria.

## **CAVIDAD ORAL**

### **EPIDEMIOLOGÍA**

Dentro de los tumores de la orofaringe, los de lengua, encía, piso y otras partes de la boca y faringe comparten una serie de factores etiológicos. 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. Como ocurre en general con los tumores epiteliales, la incidencia aumenta con la edad. En muchas áreas geográficas, por ejemplo en Francia, la localización más frecuente entre los varones es la faringe. En otras, como en algunas

partes de la India, los tumores de la lengua y de la cavidad oral llegan a ser el 50% de todos los tumores. Las tasas también son altas entre los hombres en Brasil, el Caribe y Francia.

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; orofaringe 2,0; con una mayor tasa de incidencia para los mayores de 80 años cuando se trata de las dos primeras localizaciones, y para los de 55-69 años para los tumores de la orofaringe. Entre las mujeres, las tasas fueron de 0,3; 0,6 y 0,3, respectivamente.

### **Cavidad oral: subsitios**

1. *Mucosa bucal:* I: mucosa vestibular de labio superior e inferior (C00.0)  
II: mucosa yugal (C06.0)  
III: triángulo 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) (C02.0,1)  
II: superficie ventral (C02.2)
6. *Piso de la boca* (C04)

### **TNM CLASIFICACIÓN CLÍNICA**

#### **T -Tumor primario**

- TX Tumor primario no puede ser valorado.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- Tis Carcinoma *in situ*.
- T1 Tumor de 2 cm o menos en su máxima dimensión.
- T2 Tumor mayor a 2 cm pero menor de 4 cm en su máxima dimensión.
- T3 Tumor de más de 4 cm en su máxima dimensión.
- T4a Cavidad oral: el tumor invade las estructuras adyacentes, por ejemplo, a través del hueso cortical, en la parte profunda de los músculos de la lengua (extrínsecos: geniogloso, hiogloso, palatogloso, estilogloso), seno maxilar, piel de la cara. (La erosión superficial sola del hueso o alvéolo de un diente por primario gingival no es suficiente para clasificar un tumor como T4.)
- T4a Labio: el tumor invade a través de la cortical del hueso, el nervio dentario, piso de la boca, piel de la cara (por ejemplo mejilla o nariz).
- T4b El tumor invade el espacio masticador, alas pterigoideas o base de cráneo o envuelve a la arteria carótida interna.

#### **N - Ganglios linfáticos regionales**

- NX Ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados.
- N0 No hay ganglios linfáticos regionales.
- N1 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su máxima dimensión.
- N2 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de mas de 3 cm pero menos de 6 cm en su máxima dimensión; o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su

máxima dimensión, o en ganglios bilaterales o colaterales, ninguno de más de 6 cm en su máxima dimensión.

N2a Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de mas de 3 cm pero menos de 6 cm en su máxima dimensión.

N2b Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilateral, ninguno de mas de 6 cm en su máxima dimensión.

N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o colaterales, ninguno de mas de 6 cm en su máxima dimensión.

N3 Metástasis en un ganglio linfático de mas de 6 cm en su máxima dimensión.

*Nota:* los ganglios de la línea media son considerados ganglios ipsilaterales.

### **M - Metástasis a distancia**

Mx Las metástasis a distancia no pueden ser valoradas.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Hay metástasis a distancia.

### **Agrupamiento por estadios:**

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

### **TRATAMIENTO**

#### **Generalidades:**

Las lesiones de la cavidad oral tienen un compromiso ganglionar cuya frecuencia global supera el 30%, lo que sumado a las necesidades de abordaje y reconstrucción justifica la indicación de linfadenectomías simultáneas con la exéresis del primario en un buen número de casos.

Porcentaje de metástasis ganglionares ocultas según localización: (aproximadamente 15%) encía, mucosa bucal, paladar duro y trigono; localizaciones con alta incidencia de metástasis ganglionares: (> 30%): lengua, piso de boca.

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 cómodas.
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 habitualmente 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 y preferencias y/o habilidades del equipo quirúrgico actuante.

Sin embargo, se resalta la importancia, en los casos que requirieron una exéresis amplia de la lengua, de lograr una buena movilidad del remanente lingual para cumplir con los postulados antes enunciados.

La traqueotomía temporaria constituirá un frecuente agregado en aquellas intervenciones en las que por destrucción del complejo hio-mandibular, por edema de los tejidos remanentes o hipercorrección con colgajos, se presuma obstrucción post-operatorio de la vía aérea. Se puede disminuir la frecuencia de sus indicaciones mediante la intubación nasotraqueal mantenida por 24-48 horas, acompañada en muchos casos de una disección intraoperatoria de la tráquea y fijación de su pared anterior, sin la apertura de dicha pared (pretraqueotomía), la que podrá ser llevada a cabo fácilmente en la cama del paciente en caso de resultar necesario al extubarlo.

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 será oportuno considerar el tratamiento profiláctico o terapéutico en ambos lados del cuello. Se procurará evitar las linfadenectomías radicales bilaterales simultáneas, difiriendo el tratamiento del lado menos afectado en 2 ó 3 semanas.

En las lesiones con N0, se procurará establecer el espesor del primario: si tiene menos de 4 mm de espesor, dado el bajo porcentaje de metástasis ganglionares subclínicas, podrá obviarse el tratamiento preventivo de las cadenas ganglionares del cuello.

**Aclaración para pacientes con N POSITIVOS con respuesta completa en el cuello y en el primario, clínica y por imágenes (TAC y/o RNM) luego de RT o QT-RT:** en la actualidad no hay evidencia terminante sobre los beneficios de llevar a cabo una linfadenectomía profiláctica en estos casos. Las complicaciones sobrevinientes a la cirugía en 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 exámen físico difícil, o estudios por imágenes no concluyentes en cuanto a la exclusión razonable de enfermedad metastásica o con posibilidades de seguimiento no satisfactorias (residencia alejada del centro terapéutico, nivel socio-económico que haga dudar sobre la capacidad de concurrencia en fechas acordadas o bajo nivel de alerta en el paciente y su grupo familiar para detectar eventuales recidivas). Para el resto de los pacientes: se propone estrecho seguimiento y eventual linfadenectomía ante la recidiva ganglionar objetivada o sospechada (clínica o por imágenes). En esta última situación, podría considerarse la utilidad de recurrir a un estudio con 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.

### **Tratamiento según el estadio tumoral:**

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

En general, para los estadios tempranos puede optarse por cualquiera de las dos., con resultados de supervivencia comparables.

*Favorecemos, 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 eventuales tratamientos de 2dos. primarios.*

Además, luego de la cirugía se puede agregar la radioterapia si existieran factores de riesgo de recidivas (márgenes dudosos o positivos; infiltración vascular, linfática o perineural; ganglios múltiples positivos o con ruptura capsular).

### **T1-T2; N0; M0**

**Alternativa 1:** exéresis quirúrgica (si es posible por vía transoral). Si por razones técnicas se impone un abordaje cervical: se agregará una linfadenectomía supraomohioidea electiva en el mismo acto quirúrgico.

En los subsitios lengua (móvil o anterior) y piso de boca: se agregará una linfadenectomía supraomohioidea electiva si la lesión tiene más de 4 mm de espesor o infiltra el tejido muscular.

En todos los casos se agregará RT post-operatoria en caso de existir factores de riesgo (márgenes dudosos o positivos; infiltración vascular, linfática o perineural; ganglios múltiples positivos o con ruptura capsular).

**Alternativa 2:** radioterapia externa. Poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo (encía, trigono y paladar duro). En lengua y piso de boca se agregará RT 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 RT en cuello.

### **T3-T4a; N0; M0**

Exéresis + linfadenectomía selectiva uni o bilateral. RT postoperatoria

### **T1-T2; N1-2; M0**

**Alternativa 1:** exéresis + linfadenectomía de los 5 niveles ganglionares cervicales (puede aceptarse una supraomohioidea en caso de N1 muy pequeños) uni o bilateral.

RT post-operatoria en primario y cuello si hay factores de riesgo (márgenes dudosos o positivos; infiltración vascular, linfática o perineural; ganglios múltiples positivos o con ruptura capsular).

**Alternativa 2:** (poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo) RT externa o intersticial en primario + linfadenectomía de los 5 niveles ganglionares cervicales (puede aceptarse una supraomohioidea en caso de N1 muy pequeños) uni o bilateral.

**Alternativa 3:** (poco recomendable para lesiones próximas al plano óseo) RT externa o intersticial en primario + RT externa en cuello.

### **T1-T2, N3; M0**

**Alternativa 1:** exéresis + linfadenectomía radical o modificada uni o bilateral. RT post-operatoria.

**Alternativa 2:** (poco recomendable en general y menos aún para los tumores que asientan próximas al plano óseo): linfadenectomía radical + RT externa o intersticial en primario + RT externa en cuello.

### **T3-T4a; N1-3; M0**

Exéresis + linfadenectomía de 5 niveles o radical (puede aceptarse una supraomohioidea en caso de N1 muy pequeños) uni o bilateral. Radioterapia post-operatoria.

Ante contraindicaciones para la cirugía de carácter general o rechazo de la misma por parte del paciente: RT sobre primario y ganglios (reevaluar rescate quirúrgico en caso de persistencia o recidiva si ha cesado la contraindicación o ha cambiado la opinión del paciente).

En caso de inoperabilidad técnica (T4b) o N inoperables o M1: plan de inoperables. (Remitirse al apartado.)

### **Encía y trígono retromolar y paladar duro**

Lesiones tempranas: la cirugía es de elección con márgenes negativos y con la menor secuela funcional.

Los T1 y T2 N0 de reborde alveolar y paladar duro, se pueden manejar con cirugía sola. Para las lesiones confinadas a la mucosa o con mínima infiltración del periostio de maxilar, la resección puede incluir una mandibulectomía marginal que preserve la integridad estructural de la misma.

En trígono retromolar, donde generalmente debe abordarse el cuello para resecar el T primario, es aconsejable una linfadenectomía selectiva niveles 1-2-3.

T1-T2-T3-T4a; N1-N2-N3 (resecables): cirugía, resección del primario + linfadenectomía cervical (según la localización, número y volumen de los ganglios puede contemplarse linfadenectomías modificadas). Si se encuentra en la pieza operatoria gran cantidad de ganglios o ruptura capsular, es conveniente indicar RT en primario y ganglios. También se adoptará esta conducta en caso de márgenes positivos o dudosos.

Lesiones irresecables (tanto por parte del primario [T4b] cuanto de los ganglios):

**Alternativa 1:** plan de inoperables, si hay respuesta satisfactoria, evaluar posibilidad de rescate quirúrgico.

**Alternativa 2:** en caso de imposibilidad de realizar quimioterapia, radioterapia sobre primario y ganglios. Si hay respuesta satisfactoria, evaluar posibilidad de rescate quirúrgico.

### **Radioterapia**

Cuando se utiliza el tratamiento radiante como única modalidad terapéutica, el tumor primario y las regiones ganglionares I y II serán tratadas en el mismo volumen por dos campos laterales, y las regiones III y IV por un campo anterior con protección plomada central. Estas regiones recibirán una dosis total de 46 a 50 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy/día cinco veces por semana, seguido de un *boost* en el tumor primario y las regiones ganglionares comprometidas por tumor hasta completar una dosis total de 66 a 70 Gy con el mismo fraccionamiento.

En caso de tumores inoperables, la pauta de tratamiento en este centro es la de radioquimioterapia concurrente.

En estos casos, la dosis total a nivel de las áreas comprometidas por tumor será de 70 Gy en cinco semanas con un fraccionamiento acelerado de 1,5 Gy por fracción, dos fracciones por día separadas cada una por un intervalo de seis horas.

La braquiterapia con implantes de iridio puede utilizarse como único tratamiento del tumor primario en aquellas lesiones inferiores a 3 cm de diámetro que no estén próximas al hueso, debido al

alto riesgo de osteoradionecrosis. En estos casos, conviene tratar el cuello con cirugía y/o radioterapia. La dosis total a nivel del implante debe ser de 65 Gy.

Cuando se utiliza la radioterapia de forma post-operatoria, se tratarán los mismos volúmenes que en los casos de radioterapia definitiva.

La dosis total será de 60 Gy en aquellos pacientes con resección satisfactoria y de 66 Gy en aquellos con márgenes quirúrgicos comprometidos.

## **RECIDIVAS O PERSISTENCIAS**

Rescate quirúrgico + RT postop.(si es factible) .

Si no se puede reoperar y no se efectuó radioterapia previa: indicar radioterapia. Si no se puede reoperar, ni reirradiar, evaluar posibilidad de quimioterapia ( si ya hizo previamente quimioterapia: evaluar posibilidad de efectuar 2ª línea).

## **OROFARINGE**

### **INTRODUCCIÓN**

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 Roffo. El alcohol y el tabaco constituyen antecedentes en más del 70% de los pacientes, 92% corresponde al sexo masculino. En esta institución la frecuencia del carcinoma orofaríngeo fue similar a la de los países latinos de Europa (mayor que en los nórdicos).

Las lesiones de orofaringe tienen características intermedias, con respecto a su respuesta terapéutica, entre los de cavidad oral y los de nasofaringe. Suelen extenderse por el anillo de Waldeyer, recurriendo en otras áreas de la orofaringe.

Un buen número son inoperables por extensión al nasofarinx, 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.

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 IOAHR, no se observaron diferencias en las sobrevividas 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.

Un tratamiento promisorio es la asociación de quimio y radioterapia en forma concurrente (similar al plan de inoperables) en los estadíos III y IV. En esta institución se realiza un estudio piloto en ese sentido.

La cirugía suele reservarse para las lesiones más avanzadas todavía operables (T4a) y para los rescates luego de recurrencias a la radioterapia o quimio-radioterapia; asimismo, en los N2 y N3 luego de los tratamientos precitados, cuando la respuesta clínica y radiológica (TC con contraste) no sea completa y/o difícilmente valorable. Sobre este último punto no existe consenso sobre la indicación y la oportunidad de la disección ganglionar.

CLASIFICACIÓN TNM (UICC Y AJCC, 2002)

### **T - Tumor primario**

- 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.  
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.

#### **N - Ganglios linfáticos regionales**

Igual clasificación que en cavidad oral.

M y E Ver Reglas de clasificación.

#### **SITIOS Y SUBSITIOS ANATÓMICOS**

1. Pared anterior (área glosopiglótica):
  - a) Base de lengua (por detrás de las papilas caliciformes o 1/3 posterior).
  - b) Valécula.
2. Pared lateral:
  - a) Amígdala.
  - b) Fosa amigdalina y pilares.
  - c) Repliegue glosio-amigdalino.
3. Pared posterior.
4. Pared superior:
  - a) Cara inferior del paladar blando.
  - b) Úvula.

Los tumores de la pared lateral son, en la experiencia del IOAHR, los más frecuentes (43,5%), seguidos por la pared anterior (37,5%), la pared superior (15,5%) y los raros de la pared posterior (3,5%).

#### **TRATAMIENTO**

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

**Tis**

Exéresis quirúrgica si es posible. Eventual láser o electrocoagulación.

**T1-T2, N0-N1, M0**

Radioterapia (eventualmente hiperfraccionada) en primario y áreas ganglionares. Cirugía de rescate en las recidivas (generalmente con colgajos en la reparación de la exéresis del primario).

**T1-T2, N2-N3, M0**

Ver punto siguiente.

**T3-T4a y T4b, N0-N1-N2-N3, M0**

Radioterapia en primario y ganglios (eventualmente hiperfraccionada) o preferiblemente quimio y radioterapia concurrente. Considerar disección ganglionar luego de quimio y/o radioterapia en N2 y N3 (ver introducción). Cirugía de rescate en las recidivas operables (generalmente con colgajos).

**Cualquier T y N con M1**

Quimioterapia asociada o no con radioterapia.

- **Base de lengua y valécula (pared anterior)**

**Tis**

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

**T1-T2, N0-N1, M0**

Radioterapia (eventualmente hiperfraccionada) en primario y ganglios. Cirugía de rescate en las recidivas, generalmente con colgajos en la reparación de la exéresis del primario.

**T1-T2, N2-N3, M0**

Radioterapia (eventualmente hiperfraccionada) en primario y áreas ganglionares. Preferiblemente puede indicarse, tal como se está haciendo en el IOAHR, quimio y radioterapia concurrentes (probables mejores resultados en lesiones cuya recidiva puede comprometer a la laringe en tratamiento quirúrgico ulterior). Considerar disección ganglionar (ver introducción). Cirugía de rescate en las recidivas operables (generalmente con colgajos en la reparación de la exéresis del primario).

**T3-T4a y T4b, N0-N1- N2-N3, M0**

Quimio y radioterapia concurrentes. Radioterapia en contraindicaciones. Considerar disección ganglionar luego de quimio y radioterapia (ver introducción). Cirugía de rescate en los casos operables, que comprende habitualmente laringectomía (no sólo por su invasión directa sino porque la exéresis amplia de la base de la lengua y de la supraglotis generalmente no va acompañada de recuperación de la deglución, con riesgo de neumopatías aspirativas). Colgajos casi siempre para la reconstrucción.

**Cualquier T y N con M1**

Quimioterapia asociada o no con radioterapia.

- **Paladar blando y úvula (pared superior)**

**Tis**

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

**T1, N0-N1, M0**

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

**T2, N0-N1, M0**

Radioterapia (eventualmente hiperfraccionada) en primario y áreas ganglionares. Rescate quirúrgico en recidivas; reconstrucción generalmente protésica.

**T1 a T4a y b, N2-N3, M0**

Quimio y radioterapia concurrentes. Radioterapia en contraindicaciones. Considerar disección ganglionar luego de quimio y/o radioterapia (ver introducción). Rescate quirúrgico en recidivas; reconstrucción generalmente protésica.

**Cualquier T y N con M1**

Quimioterapia asociada o no con radioterapia.

- **Pared posterior**

**Tis**

Electrocoagulación o eventual láser.

**Cualquier T y cualquier N con M0**

Quimio y radioterapia concurrente. Radioterapia en contraindicaciones. Considerar disección ganglionar en N2 y N3. Rescate quirúrgico en las recidivas operables (móviles con respecto al plano prevertebral en evaluación bajo anestesia general), habitualmente por la vía de Trotter y reconstrucción con injerto de piel o colgajo microquirúrgico fino (por ejemplo, radial) en el defecto faríngeo.

**Cualquier T y N con M1:**

Quimioterapia asociada o no con radioterapia.

**Tratamiento actual de quimioterapia + radioterapia simultánea en el Instituto Ángel H. Roffo (esquema para inoperables y tumores de orofaringe)**

Día 1 CDDP.

Día 1 a 5 fluorouracilo infusión continua.

Día 21 CDDP.

Día 21 a 25 fluorouracilo infusión continua.

Día 28 a 60 radio terapia hiperfraccionada.

Día 35 CDDP + fluorouracilo en bolo.

Día 42 CDDP + fluorouracilo en bolo.

Día 49 CDDP + fluorouracilo en bolo.

Día 56 CDDP + fluorouracilo en bolo.

**CÁNCER DE HIPOFARINGE Y ESÓFAGO CERVICAL****CÁNCER DE HIPOFARINGE (C12, C13)**

**Sitios y subsitios anatómicos agregar el ICD-O**

1. Unión faringo-esofágica (área post-cricoidea): se extiende desde el borde de los cartílagos aritenoides y los repliegues interaritenoides hasta el nivel inferior del cartílago cricoides. Constituye la pared anterior de la hipofaringe.

2. Seno piriforme: se extiende desde el repliegue faringo-epiglótico hasta el extremo superior del esófago. Está limitado lateralmente por el ala del cartílago tiroides y medialmente por la cara externa (hipofaríngea) de los repliegues aritenoides-epiglóticos y de la cara externa de los cartílagos aritenoides y cricoides.

3. Pared faríngea posterior: se extiende desde el borde superior del hueso hioideo (o piso de la valécula) hasta el nivel del borde inferior del cartílago cricoideo y desde un apex del seno piriforme al del otro.

### **Clasificación TNM de cáncer de hipofaringe**

**T1** Limitado a un subsitio de la hipofaringe.

**T2** Invade más de un subsitio o un sitio adyacente sin fijación de la hemilaringe.

**T3** Invade más de un sitio de la hipofaringe o un sitio adyacente con fijación de la hemilaringe.

**T4** Invade estructuras adyacentes, por ejemplo cartílago o tejidos blandos del cuello.

La localización más frecuente del cáncer de hipofaringe es el seno piriforme, seguida de lejos por la pared posterior y el área post-cricoidea.

Debido a su localización anatómica, la estadificación tumoral depende más del compromiso de regiones muy próximas (laringe, orofaringe), que de la propia superficie tumoral. La fijación de una cuerda vocal, por ejemplo, implica una invasión profunda del tumor dentro de la musculatura laríngea.

Los tumores de hipofaringe se presentan generalmente en estadios avanzados, dada la poca sintomatología que presentan los de menor tamaño.

Dada la importante circulación linfática de la hipofaringe, las adenopatías regionales son una manifestación temprana y muy frecuente de este tumor y a menudo constituyen el motivo de consulta de estos pacientes. Se estima que 2/3 de los pacientes presentan ganglios positivos al momento de la consulta y que más de las 3/4 partes de los mismos tendrán adenopatías en algún momento de su enfermedad.

### **TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE HIPOFARINGE**

El mejoramiento de las pobres condiciones físicas de estos pacientes será a menudo un paso ineludible antes de abocarse al tratamiento oncológico propiamente dicho.

Aun así, a una parte considerable de estos pacientes, sólo puede brindársele un tratamiento paliativo.

Los planes de conservación de órganos con quimioterapia neoadyuvante (la mayoría de los cuales incluyen el platino como base), son más difíciles de llevar a cabo y sus resultados, salvo en algunos pocos estudios (EORTC, Anderson), no han logrado acercarse a los alcanzados en los tumores de laringe. Uno de los problemas importantes a resolver es el alto porcentaje de órganos remanentes con función inadecuada (aspiración) en los tumores del seno piriforme. Por tal motivo, sólo se recomiendan como parte integrante de estudios institucionales controlados, prospectivos y randomizados.

La terapéutica habitual se basa en la cirugía asociada la mayoría de las veces a radioterapia.

Las resecciones parciales, conservadoras de la función, son posibles sólo en los casos muy precoces (T1-T 2), ubicados en la parte alta del seno piriforme o en su pared interna (es decir que no deben fijar la cuerda, ni invadir cartílago, ni el apex del seno piriforme ni el área retrocricoidea) y con pacientes con función pulmonar no alterada que les permita sobrellevar las aspiraciones de saliva y

alimentos ocasionales que pueden presentarse. Estas condiciones se dan en menos del 1-2% de los casos.

En la casi totalidad de los casos, es mandatoria una laringectomía total con mayor o menor resección faríngea (que puede ser circular), no sólo para lograr márgenes adecuados, sino también porque la alteración de la función que crea tal resección es incompatible con la vida por la probabilidad de aspiración ya mencionada.

Por lo frecuente de la diseminación linfática, debe agregarse la linfadenectomía y la hemitiroidectomía a la resección del primario.

La radioterapia sobre el primario y campos cervicales es una opción para los raros casos de tumores muy pequeños y superficiales con componente ganglionar de poco volumen. En aquellos pacientes con tumores muy pequeños con ganglios muy voluminosos, puede optarse por irradiar primariamente la faringe y los ganglios y a continuación efectuar una linfadenectomía. En casos de persistencia o recidiva, se debe evaluar la posibilidad de un rescate quirúrgico.

Asimismo, la radioterapia post-operatoria será prácticamente obligada en todos los casos operados, dado la presencia de uno o más factores de riesgo enunciados en la parte general de Rxt postop. (primario grande, invasión cartilaginosa, perineural, ganglios grandes o numerosos, etc.).

La radioterapia preoperatoria es una modalidad terapéutica no recomendada (mayor dificultad para la valoración intraoperatoria de márgenes, mayor posibilidad de complicaciones, mayor demora en completar el tratamiento de base, etc.).

En los casos inoperables, por causa del primario o ganglios, o por impedirlo su estado general, la radioterapia como paliativo, acompañada de otras medidas de apoyo (traqueotomía, SNG o gastrostomía, etc.), es la indicación precisa.

Desde hace unos años, como estudio institucional, para aquellos pacientes inoperables cuyo estado general lo permita, se están evaluando planes de quimio y radioterapia combinadas. Se necesitan más observaciones y tiempo para determinar su efectividad en esta localización.

## **TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO CERVICAL**

Gran parte de lo dicho para la hipofaringe resulta aplicable al cáncer de esófago cervical.

Los tumores situados bastante más bajos que el músculo cricofaríngeo, y sin extensión intratorácica grosera ni compromiso de la pared posterior de la tráquea, deben ser evaluados intraoperatoriamente para intentar preservar la laringe. Lamentablemente, estas condiciones son tan excepcionales que determinan que la casi totalidad de estos pacientes deban ser sometidos a una laringectomía total con faringectomía parcial y esofagectomía cervical. Los márgenes amplios a menudo determinan la necesidad de extender la resección al esófago torácico. La exéresis del primario debe ser acompañada por la linfadenectomía bilateral (las más de las veces selectiva) y con inclusión de los grupos recurrenciales y traqueoesofágicos y la tiroidectomía total.

La radioterapia post-operatoria es prácticamente mandatoria en todos estos pacientes.

Para aquellos casos inoperables, vale lo dicho a propósito de la hipofaringe.

## **CARCINOMA NASOFARINGEO**

### **EPIDEMIOLOGÍA:**

El 90 % de los cánceres originados en la nasofaringe responde a alguno de los tres tipos histológicos de la OMS (ver Histopatología más adelante). Otras histologías representan menos del 3% en las regiones de alto riesgo y el 15% en las de bajo riesgo. La incidencia de CNF en el mundo es baja (0,5 a 2/100.000), pero en ciertas regiones como en el norte de la china (3/100.000), sur de China (25-50/100.000) (Cantoneses) la incidencia es mucho mayor. Otras poblaciones con alta tasa de incidencia son los esquimales de Alaska y Groenlandia (15-20), Malasia y Borneo, Norte de Africa,

sur de Italia, Grecia, Turquía, Jamaica, Africa central y las Filipinas. Es más frecuente en hombres (2-3,5:1). Se lo encuentra a cualquier edad sobre todo luego de los 20 años y decrece luego de los 60 en China. Hay otro pico de incidencia en la adolescencia y madurez temprana. EL pico es entre los 40 y 50.

El virus de Epstein Barr (EBV) es un virus ADN de la familia herpes con relación definida en la carcinogénesis del carcinoma nasofaríngeo (CNF). La determinación del genoma del VEB por reacción de cadenas de polimerasa (PCR) en las biopsias por aguja fina puede ser diagnóstica en los ganglios metastásicos de origen desconocido.

La serología típica anti-VEB en los pacientes con CNF está bien caracterizada: aumento de Ig G y A anti VCA(antígeno de cápside viral) y EA(antígeno temprano) e Ig G anti EBNA (antígeno nuclear del EB). Los dosajes de éstos anticuerpos pueden servir de detección en las áreas de alta incidencia pues son muy sensibles y permiten descubrir lesiones pequeñas. El ZEBRA (una proteína activadora del VEB) que gatilla el pasaje del virus de una forma latente a una forma productiva puede ayudar en el diagnóstico de CNF. Se han detectado Ig-G anti-ZEBRA en suero del 75% de los CNF con anti-VCA positivo Ig-A y en 25% de los negativos. Esto sugiere que este marcador detecta casos más tempranos de CNF.

La evolución de la serología luego del tratamiento no predice el pronóstico, pero si se obtiene una respuesta completa (RC) la elevación de los títulos de Ig G y A anti-VCA o EA son sugestivos de recaída.

Existen factores genéticos o familiares. La presencia de los complejos mayores de histocompatibilidad HLA-A2 y HLA-B Sin-2 están asociados a un mayor riesgo de desarrollar un CNF. La delección del brazo corto del cromosoma 3 en el cariotipo ha sido asociado con mayor incidencia de CNF. Esta delección puede estar asociada con un gen supresor en esta sección del genoma. Otra pérdida de alelo está descrita en el 9p21-22 con la posibilidad de que la pérdida del p16 (gen supresor) pueda contribuir al desarrollo del CNF. En realidad pérdidas de la homocigocidad en el 9p21 (alteración del p16) han sido reportadas en el 35% de los CNF.

La exposición al pescado salado puede aumentar la incidencia de CNF en estudios caso control en China. Las nitrosaminas volátiles se han encontrado en el pescado salado. En contraste, estudios hechos en Filipinas no han demostrado esta asociación.

Existe una relación entre el CNF con histología OMS tipo I y el consumo de alcohol y tabaco.

La contribución relativa de los agentes virales, genéticos y ambientales en el desarrollo de un CNF no está claramente determinada.

## **HISTOPATOLOGÍA:**

La clasificación de la OMS divide a los CNF en tres grupos:

1)OMS tipo 1:Cáncer escamoso idéntico a otros de cabeza y cuello. Representan 30 al 50% en las áreas de bajo riesgo y menos del 5% en las de alto riesgo.

2)OMS tipo 2:cáncer epidermoide no queratinizado.

3)OMS tipo 3:cáncer indiferenciado. Solo se puede saber que es epidermoide por microscopía electrónica o inmunohistoquímica. La patología es tan característica que se puede hacer el diagnóstico en las metástasis en ganglios.

Los tipo 2 y 3 tienen serología, epidemiología e historia natural semejante y se incluyen en el mismo grupo para su estudio y tratamiento como CNF indiferenciados. El infiltrado linfático no es tumoral y por ello la denominación de linfoepitelioma no es correcta. Los tipo 1 tienen peor pronóstico que los demás en cuanto a control local y sobrevida.

## **HISTORIA NATURAL Y VÍAS DE DISEMINACIÓN:**

La zona alrededor de la fosita de Rosenmüller es el sitio de origen de los CNF y es el sitio de elección para tomar a ciegas biopsias cuando no hay lesión macroscópica. Generalmente el CNF se descubre en etapas avanzadas o por su diseminación ganglionar cervical. En series muy numerosas menos del 10% de los pacientes no se presentan en estadíos avanzados. La típica tríada de

presentación clínica es tumor cervical, obstrucción nasal con sangrado e hipoacusia u otitis serosa, a pesar de que es infrecuente encontrar los 3 elementos en forma simultanea.

Las técnicas de citogenética y biología molecular han permitido mejorar la detección del virus VEB en los tejidos humanos. Con el análisis de Southern Blot se puede distinguir entre el ADN latente y el activo en los ciclos del VEB. La técnica de PCR que se puede aplicar a las punciones aspiraciones con aguja fina (PAAF) permiten identificar a los CNF en los pacientes con ganglios en el cuello.

El CNF tiene tendencia a diseminarse en forma precoz localmente hacia la orofaringe (15%) o hacia la cavidad nasal (20%). Debido a la debilidad de la pared faríngea en la vecindad de la trompa de Eustaquio la invasión de espacio parafaríngeo es muy frecuente (+ del 80%) por T.C. La erosión ósea y de la base de cráneo se da en el 25%-35% con una tasa de invasión intracraneal del 3-12%. Los pares craneanos se ven afectados en 15-20% de los casos (mas frecuentemente V, VI y XII y luego III y IV cuando se afecta el seno cavernoso). La parálisis de los pares IX, X y XI se presenta cuando hay adenopatías en la cadena yugular que afectan al agujero yugular. La red de linfáticos de la nasofaringe es muy extensa y drena en 3 vertientes: vena yugular interna, cervical posterior y retrofaríngea. La incidencia de adenopatías es del 75-90% y 50% es bilateral y es mayor de 6 cm entre el 25-40% de los casos independientemente del tamaño del tumor primario.

Las metástasis a distancia se ven en el 38-87% de los casos. Los sitios más frecuentes son: óseo 70-80%, pulmón, hígado, ganglionar extracervical. En el momento del diagnóstico un 5-11% de los pts tienen ya metástasis a distancia.

La estadificación debe incluir: panendoscopia, T.C. de cuello y toraco-abdominal, centellograma óseo, análisis completos con LDH, VEB, punción aspiración de médula ósea (PAMO). Con esto se detecta hasta un 40% de M1 en pacientes con ganglios mayores de 6 cm.

La TC y la RMN son esenciales para la correcta valoración de la extensión de la lesión y para planificar el tratamiento radiante. Muchas extensiones de la lesión primaria sólo pueden ser evaluadas por TC o RMN.

### **ESTADIFICACIÓN:**

Existen 3 sistemas de clasificación: 1) Ho en Hong Kong, 2) Changsa en China y 3) AJCC/UICC TNM. Aparentemente la que mejor se correlaciona con la sobrevida es la de HO. Pero la usada en occidente es la de la AJC/UICC(2002):

### **T (Tumor primario)**

T1: Tumor limitado a la nasofaringe

T2: Tumor se extiende a los tejidos blandos.

T2a: Tumor se extiende a la orofaringe y/o a la cavidad nasal sin extensión parafaríngea.

T2b: Cualquier tumor con extensión para faríngea.

T3: Tumors compromete las estructuras óseas y/o los senos paranasales

T4: Tumor con extensión intracraneal y/o compromiso de los nervios craneanos, fosa infratemporal, hipofaringe, órbita o espacio masticador.

### **N: (ganglios)**

N0 sin ganglios metastásicos.

N1 metástasis unilateral en ganglio(s) linfáticos , 6 cm o menores en su mayor dimensión , por encima de la fosa supraclavicular.

N2 metástasis bilaterales en ganglios linfáticos , 6 cm o menores en su mayor dimensión , por encima de la fosa supraclavicular.

N3: Metástasis en ganglios mayor de 6 cm y/o en la fosa supraclavicular.

N3a: mayor de 6 cm en su dimensión.

N3b: Extensión a la fosa supraclavicular.

Los estadíos son los siguientes:

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIa	T2a	N0	M0
Estadio IIb	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
	T2b	N1	M0
Estadio III	T1	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IVa	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IVb	cualquier T	N3	M0
Estadio IVc	cualquier T	cualquier N	M1.

#### FACTORES PRONÓSTICOS:

**1)T:** La incidencia de fallo en el control local es superior en los T3 y 4.No existe diferencia entre los T1 y T2. La existencia de parálisis de nervios craneales y la invasión intracraneal son de mal pronóstico.

**2)N:** La existencia de ADP es el factor pronóstico más importante en términos de sobrevida. Los ganglios mayores de 6 cm, ganglios fijos o ganglios supraclaviculares o bilaterales implican un peor pronóstico. Existe además una correlación entre ellos y la presencia de metástasis a distancia.

La biopsia de un ganglio cervical no se recomienda para el diagnóstico, aunque no hay influencia en el desarrollo de metástasis a distancia.

**3)Edad:** Los pacientes jóvenes tienen mejor pronóstico en algunas series y peor en otras , y el tema sigue siendo controvertido.

**4)Sexo:** Las mujeres tienen mejor pronóstico en las series donde esto fue evaluado.

**5)Vascularización tumoral:** Existe un alto porcentaje de adenopatías isodensas (mejor vascularización funcionante) en los CNF (80% vs 30%) que en el resto de los cánceres de cabeza y cuello, lo cual hace que sean más sensibles a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA). Las implicancias de ésta observación en la radiosensibilidad y quimiosensibilidad de los CNF indiferenciados puede explicar la alta tasa de respuesta.

**6) Tipo histológico:** Tiene un claro impacto en la sobrevida. Los tipos 2 y 3 de la OMS tienen mejor control local y sobrevida que el tipo 1. El grado de infiltración por linfocitos de la lesión primaria está relacionada con un mejor pronóstico.

#### DETECCIÓN:

Debe hacerse en áreas donde el CNF es endémico con la búsqueda de la IgA anti-VCA y la incidencia en los seropositivos, hombres de 40-60 años es del 3-5%. Se recomienda la visualización con endoscopia flexible.

## **TRATAMIENTO**

### **1)RADIOTERAPIA:**

La RT puede curar hasta el 50% de los pacientes. Los mejores resultados actuales se deben en parte a las mejores técnicas de irradiación, a las técnicas de imágenes que permiten detectar mayor cantidad de T3 y 4 e impiden tener tantos fracasos por hacer campos insuficientes.

La técnica difiere según los distintos centros pero en la mayoría ésta consiste en dos campos laterales opuestos hasta 65-70 Gy en fracciones diarias de 2 Gy por 6,5 a 7 semanas con aceleradores de 4 a 6 MV. Los márgenes de los campos laterales deben comprender toda la extensión tumoral determinada por TC o RMN. Se agrega un tercer campo anterior si el tumor se extiende hacia adelante o la cavidad nasal. La diseminación hacia los ganglios retrofaringeos, subdigástricos y cervicales posteriores se tratan con los campos laterales. Se hace protección de la médula espinal a partir de los 42 Gy. Los ganglios supraclaviculares se tratan con un campo único anterior que se ajusta a los laterales con protección de la laringe y de la médula espinal. La dosis es de 50 Gy para los N0 y de 65 a 70 Gy en caso de adenopatías clínicas o por TC o RMN.

Las dosis superiores a 75 Gy no parecen brindar mayor control local y dosis de 90 Gy como se dan en China tienen hasta un 18% de complicaciones neurológicas.

El tiempo total del tratamiento es esencial y si hay un retraso mayor de 20 días esto afecta al control local. En algunos estudios monoinstitucionales los esquemas de hiperfraccionamiento parecen brindar mayor control local.

### **Resultados:**

El control local es del 70 % y es mejor en el territorio ganglionar. En los casos de T1-2 el control es del 90%. Las recurrencias locales van del 15-54% en 5 años principalmente en los T3-4 con compromiso de pares craneanos. La mayoría de las fallas ocurren en los primeros 3 años. El 5% de las recurrencias ocurren entre los 5-10 años.

### **Complicaciones:**

Las habituales en los otros cánceres de CYC.

Complicaciones agudas: La más importante es la mucositis. Esta comienza a alrededor de las dos semanas de tratamiento y es generalmente moderada. Es grave en el 10-15%. Otras son la toxicidad cutánea, pérdida del gusto y alteraciones de la función de las glándulas salivales.

Complicaciones tardías: Es frecuente el trismus por fibrosis de los músculos pterigoideos (15-20%). Hiposialia que es severa y sintomática en el 25-30% de los casos. La hiposialia está también asociada a alteraciones dentales (35%) que pueden reducirse con el uso profiláctico de flúor tópico. Finalmente la hipoacusia de transmisión tiene una incidencia del 25 al 46% entre el primer y quinto año de sobrevivida.

También se ven alteraciones del hipotálamo y segundas neoplasias (osteosarcomas por RT). Ambos eventos son muy raros.

**Posibilidades futuras:** se podrían mejorar los resultados de la radioterapia en el tratamiento de este tumor sobre la base de innovaciones técnicas como a) uso de protones , b) radioterapia conformacional tridimensional y c) administrar un refuerzo (boost) intracavitario.

a)Con esta técnica se puede aumentar la dosis en 5 Gy sin afectar a los tejidos vecinos. No hay trabajos randomizados que acrediten que este aumento de dosis mejore el control.

b)El trabajo no randomizado de Leibel comparó dar un boost de 20Gy y con técnica 3D o con campos laterales standard. El control local sin complicaciones se incrementó en un 15%. Se espera un trabajo randomizado fase III que compruebe este hecho.

c)El estudio retrospectivo de Wang demuestra que con un boost de 10-15 Gy con braquiterapia luego de Co60 se incrementaba el control local de los T1 (90% vs 54%).

## **2)QUIMIOTERAPIA:**

Las drogas activas son: cisplatino, adriamicina, epirrubicina, bleomicina, 5-fluouracilo y metotrexato. La evidencia de la actividad de los alcaloides de la vinca y ciclofosfamida es indirecta.

Los tumores OMS 2 y 3 son muy quimiosensibles. En estudios fase II se reportan tasas de hasta un 80% de respuestas con quimioterapia sobre la base de Cisplatino con mejoría de los resultados terapéuticos. Pero el rol de la quimioterapia en asociación con el tratamiento de radioterapia no está aún claro.

**Quimioterapia neoadyuvante :** Los CNF son altamente sensibles a la QTNA con tasas de OR 75-98% y tasas de RC entre el 10-66%. Las variaciones en las tasas de respuesta pueden ser debidas a los esquemas individuales, a la selección de los pacientes y a la forma de evaluar las respuestas.

Los esquemas mas utilizados son :

1)PF : cisplatino días 1 + 5-fluorouracilo días 1-5 en infusión continua cada 21 días .

2)BEC : bleomicina en bolo día + infusión continua los días 1-5 , cisplatino día 1 y 4-epidoxorubicina día 1 cada 21-28 días.

Los esquemas antes mencionados seguidos de RT son altamente efectivos con tasas de respuesta global del 98% y RC 94% luego de 3 meses con una sobrevida media sin evidencia de enfermedad a 3 años del 64% en pacientes de mal pronóstico con N mayor de 6 cm y T4 ,en su mayoría.

**Quimioterapia adyuvante:** El beneficio en términos de sobrevida y control local de la quimioterapia adyuvante es aún un tema de debate. Por ello se requieren estudios randomizados , prospectivos para darle su real lugar a esta modalidad terapéutica.

**Quimioterapia + radioterapia CONCURRENTES:**Es el tratamiento de elección para los carcinoma nasofaríngeos ya sean de tipo 1,2 o 3 de la OMS.

Está demostrada la superioridad en términos de control local y sobrevida sobre el tratamiento clásico de RT en los tumores sin metástasis a distancia.

En el Instituto Ángel H. Roffo, el tratamiento de Quimioterapia + radioterapia concurrentes es el mismo que para las lesiones inoperables.

## **Plan de inoperables:**

Día 1: CDDP

Día 1 a 5 : Fluorouracilo en infusión continua.

Día 21 : CDDP

Día 21 a 25 Fluorouracilo en infusión continua.

Día 28 a 60 : radioterapia hiperfraccionada.

Día 35 : CDDP + Fluorouracilo en bolo.  
Día 42 : CDDP + Fluorouracilo en bolo.  
Día 49 : CDDP + Fluorouracilo en bolo.  
Día 56 : CDDP + Fluorouracilo en bolo.

### **Seguimiento :**

Como el tratamiento de la recurrencia puede dar una buena sobrevida y paliación se debe seguir a los pacientes con CNF muy de cerca.

La terapia con RT es responsable de cambios en la mucosa de la nasofaringe (edema, inflamación, engrosamiento y fibrosis) que se ven por TC y RMN y que se resaltan con el contraste. Este aumento decae generalmente entro los 3 y 12 meses siguientes para la TC y un poco más para la RMN.

El seguimiento standard no está establecido. El esquema de seguimiento luego de la respuesta completa sería efectuar una fibroscopía al finalizar la radioterapia y una a los 3 meses. Si es negativa se debería repetir cada 6 meses durante los primeros dos años y luego anualmente. La recaída se diagnostica con la comparación seriada de las TC ya que la radioterapia produce cambios en la mucosa de la nasofaringe que son de difícil interpretación. La recaída sería probable si aparece una masa o un área de mayor toma de contraste que antes no lo hacía. En caso de sospecha de recaída como resultado de la TC debe hacerse una RMN pues tiene mayor sensibilidad en la diferenciación entre inflamación o fibrosis por radioterapia y tumor. Debe hacerse una a confirmación histológica en la medida de lo posible. Esto puede ser difícil en algunas localizaciones como los espacios retrofaringeo o parafaringeo.

### **Manejo de las recurrencias en los tumores de la nasofaringe:**

La detección de una recaída es importante en el caso de los carcinomas nasofaríngeos debido a que con tratamiento se pueden lograr sobrevidas a 3 o 5 años del 10-50 % según los casos.

Detectada la recaída local o regional se debe estadificar completamente al paciente para descartar metástasis a distancia con TC y centellograma óseo y categorizar al paciente como potencialmente curable (sin metástasis a distancia, ni invasión del la base de cráneo o el encéfalo) o no, pasible de tratamiento sólo paliativo).

La cirugía puede ser una opción cuando la recidiva ganglionar es resecable (49% de SV a 5 años) y la reirradiación puede dar los mismos resultados (34% a 5 años). La braquiterapia + TCT tienen un papel muy importante pero las complicaciones comunicadas con los retratamientos llegan al 10-30%.

La quimioterapia sistémica en los casos de enfermedad loco-regional no controlada o en casos de enfermedad sistémica con los esquemas antes mencionados brinda altas tasas de respuesta y beneficios en la sobrevida.

Aunque no existen estudios randomizados las combinaciones con cisplatino son mejores históricamente que las que no lo contienen. Las tasas de respuesta global rondan el 85% con RC de 20% las cuales son diferentes a las de otros cánceres de CYC y se ven sobrevidas prolongadas incluso con enfermedad metastásica ósea (55 meses). Es decir que hasta el 10% de los pacientes con enfermedad metastásica pueden acceder a una período libre de enfermedad prolongado con poliquimioterapia (esquemas PBF, BEC, FEP/Mit).

Los esquemas más utilizados son :

- 1)PF : Cisplatino día 1 + 5-Fluorouracilo días 1-5 en infusión continua cada 21 días .
- 2)BEC : Bleomicina en bolo día + infusión continua los días 1-5 , cisplatino día 1 y 4-epidoxorubicina día 1 cada 21-28 días.
- 3) FEP: Cisplatino+4-epidoxorubicina+ 5-Fluorouracilo.
- 4)FEP/MIT:FEP + Mitomicina C.

En el Instituto Roffo la elección del tratamiento sistémico de las recaídas se basa en el tratamiento previo que recibió el paciente y el tiempo libre de enfermedad. En el caso de los pacientes que fueron tratados con quimioterapia + radioterapia con esquemas basados en 5-fluorouracilo + cisplatino, y en los cuales la recaída haya ocurrido más allá de los 6 meses, se intenta nuevamente con cisplatino + 5-fluorouracilo en infusión continua. En cambio si la recaída es precoz, se intenta con un esquema con antraciclinas, como el BEC o el FEP/MIT.

## CÁNCER DE LARINGE

### TNM - CLASIFICACIÓN CLÍNICA

La clasificación se aplica solamente a carcinomas. Debe haber confirmación histológica de la enfermedad.

Los siguientes son procedimientos aceptados para valorar las categorías de T, N y M.

- T: examen físico, laringoscopia y diagnóstico por imágenes.
- N: examen físico y diagnóstico por imágenes.
- M: examen físico y diagnóstico por imágenes.

### Sitios y subsitios anatómicos

#### Supraglotis (C32.1)

- (I) Epiglotis suprahioidea (incluye la punta, la cara anterior [lingual] y la cara laríngea).
- (II) Repliegue aritenoepiglótico, vertiente laríngea.
- (III) Aritenoides.
- (IV) Epiglotis infrahioidea.
- (V) Bandas ventriculares (falsas cuerdas).

I- II - III: se denomina epilaringe (incluyendo la zona marginal).

IV - V: supraglotis que excluye la epilaringe.

#### Glottis (C32.0)

- (I) Cuerdas vocales.
- (II) Comisura anterior.
- (III) Comisura posterior.

#### Subglottis (C32.2)

- T Tumor primario.
- TX Tumor primario no puede ser valorado.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- Tis Carcinoma *in situ*.

## Supraglotis

- T1 Tumor limitado a un subsitio de la supraglotis con movilidad normal de las cuerdas vocales.
- T2 Tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o glotis o la región exterior de la supraglotis (por ejemplo, mucosa de la base de la lengua, valécula, pared media del seno piriforme), sin fijación de la laringe.
- T3 Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invade cualquiera de los siguientes: área poscricoide, tejidos preepiglóticos, espacio paraglótico, erosión mínima del cartílago tiroides.
- T4a Tumor invade a través del cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (ej: tejidos blandos del cuello, músculos profundos intrínsecos de la lengua, tráquea, tiroides y/o esófago).
- T4b Tumor invade la fascia prevertebral, envuelve a la carótida o invade estructuras mediastinales.

## Glottis

- T1 Tumor limitado a las cuerdas vocales (puede involucrar la comisura anterior o posterior con movilidad normal).
- T1a Tumor limitado a una cuerda vocal.
- T2b Tumor involucra ambas cuerdas vocales.
- T2 Tumor se extiende a la supraglotis y/o subglottis, y/o con disminución de la movilidad de las cuerdas vocales.
- T3 Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invade el espacio paraglótico y/o con erosión mínima del cartílago tiroides.
- T4a Tumor invade a través del cartílago tiroideo y/o se extiende a otros tejidos más allá de la laringe, por ejemplo tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo músculos intrínsecos profundos de la lengua, tiroides, faringe.
- T4b Tumor invade la fascia prevertebral, envuelve a la carótida o invade estructuras mediastinales.

## Subglottis

- T1 Tumor limitado a la subglottis.
  - T2 Tumor se extiende a las cuerdas vocales con movilidad normal o disminuida.
  - T3 Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales.
  - T4a Tumor invade el cartílago cricoideo o tiroides y/o se extiende a través de otros tejidos más allá de la laringe, por ejemplo, tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo músculos intrínsecos profundos de la lengua, tiroides, esófago.
  - T4b Tumor invade la fascia prevertebral, envuelve a la carótida o invade estructuras mediastinales.
- 
- N - Ganglios linfáticos regionales
  - NX Ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados.
  - N0 No hay ganglios linfáticos regionales.
  - N1 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su máxima dimensión.

- N2 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de mas de 3 cm pero menos de 6 cm en su máxima dimensión; o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su máxima dimensión, o en ganglios bilaterales o colaterales, ninguno de más de 6 cm en su máxima dimensión.
- N2a Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de mas de 3 cm pero menos de 6 cm en su máxima dimensión.
- N2b Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilateral, ninguno de mas de 6 cm en su máxima dimensión.
- N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o colaterales, ninguno de mas de 6 cm en su máxima dimensión.
- N3 Metástasis en un ganglio linfático de mas de 6 cm en su máxima dimensión.

*Nota:* los ganglios de la línea media son considerados ganglios ipsilaterales.

M - Metástasis a distancia

Mx Las metástasis a distancia no pueden ser valoradas.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Hay metástasis a distancia.

## AGRUPAMIENTO POR ESTADÍOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Estadio IVB	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

## TRATAMIENTO

### Orientación general

Las lesiones pequeñas, superficiales, que no comprometen la movilidad cordal ni los cartílagos laríngeos, ni se propagan fuera del estuche laríngeo, pueden en general ser tratadas con radioterapia con buena expectativa de curación y preservación de la función.

En casos con una muy buena valoración pretratamiento, en manos de cirujanos experimentados, la cirugía parcial, conservadora de la función, es una alternativa válida y con resultados comparables a la radioterapia.

La cirugía endoscópica con láser ha demostrado, en manos muy experimentadas, resultados alentadores, pero esta modalidad terapéutica no se ha difundido masivamente, en gran parte debido a su costosa aparatología. Su empleo debe realizarse bajo estricto control de resultados.

Por el contrario, aquellas voluminosas, hipóxicas, con compromiso importante de los cartílagos o de los tejidos perilaríngeos, son de difícil control con el tratamiento de radioterapia exclusivamente y en general se tiende a indicar cirugía.

En mitad del camino entre ambos tipos de lesiones (pequeñas y voluminosas), existen otras que pueden tratarse con radiaciones aunque con menor porcentaje de éxitos pero que aún pueden conservar una laringe con aceptable función, lo que representa una alternativa válida ante la necesidad de efectuar una laringectomía total.

En estos casos, existen también posturas intermedias entre la radioterapia inicial a dosis completa y la laringectomía total. Son las laringectomías parciales amplias, conservadoras de la función, y los planes de preservación laríngea con quimio y radioterapia. En este último caso, el agregado de un agente terapéutico sistémico tiene la pretensión no sólo de mejorar el control locoregional sino de prevenir las metástasis a distancia y evitar las recidivas (lo que por el momento no ha logrado demostrarse taxativamente).

La indicación de una resección parcial de laringe, en todos los casos, además de la factibilidad técnica, basada en una cuidadosa evaluación preoperatoria, requerirá de un paciente en razonable buen estado general y con buena suficiencia respiratoria que le permita tolerar las eventuales micro o macroaspiraciones que conlleva este procedimiento.

En caso de efectuar laringectomías parciales, muchos especialistas desaconsejan la indicación de radioterapia postoperatoria porque desmejora los resultados funcionales. Creemos que de existir factores de riesgo ciertos (por ej: múltiples adenopatías positivas, márgenes dudosos, infiltración nerviosa o vascular, etc.), se justifica la indicación de la adyuvancia radiante para mejorar el control locoregional.

En todos los casos, una juiciosa ponderación de cada caso, las habilidades y/o recursos disponibles y la consideración de las preferencias del paciente adecuadamente informado, determinarán la opción terapéutica inicial

### **Aclaración para pacientes con N POSITIVOS con respuesta clínica y por imágenes (TAC y/o RNM) completa luego de RT o QT-RT**

En la actualidad no hay evidencia terminante sobre los beneficios de llevar a cabo una linfadenectomía profiláctica en estos casos. Las complicaciones sobrevinientes a la cirugía en estos pacientes son frecuentes y graves, consecuencia de la deficiente vascularización y acentuada fibrosis tisular, que cobra más importancia luego de las 46 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 o con posibilidades de seguimiento no satisfactorias (residencia alejada del centro terapéutico, nivel socio-económico que haga dudar sobre la capacidad de concurrencia en fechas acordadas o bajo nivel de alerta en el paciente y su grupo familiar para detectar eventuales recidivas). Para el resto de los pacientes: estrecho seguimiento y eventual linfadenectomía ante la recidiva ganglionar objetivada o sospechada (clínica o por imágenes). En esta última situación, podría considerarse la utilidad de recurrir a un estudio con 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.

### **TRATAMIENTO SEGÚN EL ESTADIO:**

- **Supraglotis**

Los tumores que afectan a esta parte de la laringe tienen un alto porcentaje de posibilidades de metastatizar en ganglios. Es por ello que en principio, en estos casos, está indicado el tratamiento (quirúrgico o radioterápico) preventivo a nivel del cuello (cuello N0).

## **Tis**

Exéresis endoscópica o control. Eventualmente laser o radioterapia en casos seleccionados.

## **T1-T2; NO-N1; M0**

**Alternativa 1:** Radioterapia en primario y ganglios.

*En recidivas o persistencias a nivel primario con cuello controlado:* laringectomía (parcial, si es posible, o total en caso contrario); en los pacientes con adenopatías originalmente de entre 2 y 3 cm es aconsejable linfadenectomía modificada simultánea.

**En recidivas cervicales con primario controlado:** linfadenectomía de 5 niveles (modificada o no).

**En recidivas en primario y ganglios:** laringectomía (parcial horizontal si es posible o total en caso contrario) + linfadenectomía de 5 niveles (modificada o no).

**Alternativa 2:** En lesiones que comprometen al cartílago epiglótico o a un aritenoides sin fijación de la cuerda, considerar la posibilidad de laringectomía parcial con linfadenectomía uni o bilateral. En caso de ganglios con ruptura capsular o de encontrar más de uno en el estudio patológico de la pieza operatoria o márgenes escasos: radioterapia postoperatoria. En caso de recidiva, laringectomía total más radioterapia postoperatoria (si ésta no se ha efectuado previamente).

## **T1-T2; N2-N3; M0**

Si la adenopatía es técnicamente resecable:

**Con primario tratable con cirugía parcial:** laringectomía parcial + linfadenectomía uni o bilateral seguida por radioterapia postoperatoria (campos ganglionares).

**Con paciente con conraidicación o rechazo de laringectomía parcial:** linfadenectomía uni o bilateral seguida de radioterapia definitiva en primario y ganglios.

**Como opción menos recomendable:** radioterapia inicial sobre primario y ganglios seguida de linfadenectomía. Si la respuesta ganglionar fuera completa, ver apartado especial más arriba. En recidivas o persistencias se propone rescate quirúrgico: laringectomía (parcial si es posible o total en caso contrario) + linfadenectomía (clásica o modificada).

En lesiones que comprometen al cartílago epiglótico o a un aritenoides, considerar la posibilidad de laringectomía parcial con linfadenectomía. Radioterapia post-operatoria. En las recidivas: completar laringectomía total si es factible.

## **T3; N0-N1-N2; M0**

Si es técnicamente factible: 1) considerar la posibilidad de laringectomía parcial más linfadenectomía.

Como alternativa o ante la negativa del paciente o en caso de duda con respecto a la posibilidad de cirugía parcial: 2) plan de conservación laríngea: quimioterapia neoadyuvante y evaluación de la respuesta: si es mayor del 50%: radioterapia en primario y ganglios. Si la

respuesta es menor, laringectomía (parcial en casos muy favorables o total en el resto) más linfadenectomía seguida de radioterapia post-operatoria.

En caso de contraindicación o negativa del paciente para las opciones 1 y 2, valorar la opción 3): radioterapia en primario y ganglios. En recidivas o persistencias: reevaluar para rescate quirúrgico (laringectomía parcial o total con linfadenectomía. La disección de cuello podría obviarse en algunos casos originalmente N0 y que persistieran con ganglios negativos).

#### **T3; N3; M0**

Si la adenopatía es técnicamente operable, tener en cuenta las mismas posibilidades anteriores, considerando en este caso en la opción 2 ó 3 la alternativa de efectuar primero una linfadenectomía.

#### **T4a; NO-N1-N2; M0**

(el tumor es resecable): laringectomía total y linfadenectomía uni o bilateral. Radioterapia post-operatoria. Radioterapia como único tratamiento solamente en contraindicaciones operatorias o rechazo por parte del paciente. Considerar posibilidad de quimio y radioterapia concurrentes.

#### **T4a; N3; M0**

Si la adenopatía es técnicamente resecable: laringectomía total más linfadenectomía uni o bilateral seguida de radioterapia post-operatoria. Radioterapia como único tratamiento solamente en contraindicaciones operatorias o rechazo por parte del paciente. Considerar posibilidad de quimio y radioterapia concurrentes.

#### **T4 b o N3 irresecable:**

Plan de quimio y radioterapia concurrentes (plan de inoperables) o radioterapia sola en contraindicaciones.

Cirugía de rescate cuando sea técnicamente posible

#### **Cualquier T con cualquier N con M1**

Quimio asociada con radioterapia o radioterapia sola en caso de contraindicaciones para QT.

#### **• Glotis**

Los tumores que afectan exclusivamente a las cuerdas vocales tienen un bajo porcentaje de posibilidades de metastatizar en ganglios. Es por ello que en principio, en estos casos, no está indicado el tratamiento (quirúrgico o radiante) preventivo a nivel del cuello (cuello N0).

#### **Tis**

Exéresis endoscópica o control. Eventualmente láser o radioterapia en casos seleccionados.

#### **T1-T2; N0 -N1; M0**

1. Radioterapia: rescate quirúrgico en persistencias o recidivas (laringectomía parcial si es posible, o total si no lo es).

2. Como alternativa: resección endoscópica o laringectomías parciales en casos favorables. En caso de recidivas: laringectomía parcial o total.

#### **T1-T2; N2- N3; M0**

Como se dijo, las adenopatías de carcinomas glóticos tempranos son infrecuentes. Dada la alta probabilidad de controlar en esta situación un tumor primario pequeño, podrá optarse por:

- a) Linfadenectomía seguida por radioterapia sobre primario y cuello. En persistencias o recidivas en el primario: rescate quirúrgico (laringectomía parcial o total).
- b) Laringectomía parcial (de no haber contraindicaciones generales) más linfadenectomía (si la adenopatía es técnicamente resecable) más radioterapia por existir factores de riesgo ganglionares. En persistencias o recidivas en primario: rescate quirúrgico (laringectomía total).
- c) Radioterapia en primario y en cuello, eventualmente seguido de linfadenectomía en caso de N3. En caso de persistencia o recidiva de primario: rescate quirúrgico (laringectomía parcial si es factible, o total en caso contrario), con linfadenectomía.

### **T3; NO-N1; M0**

- a) Plan de preservación laríngea con quimio y radioterapia si es posible.
- b) Laringectomía total más linfadenectomía. Radioterapia post-operatoria
- c) Laringectomía parcial (supracricoidea u otra con CHP) más linfadenectomía. Radioterapia post-operatoria si en la pieza se encuentran factores de riesgo
- d) En caso de rechazo por parte del paciente o contraindicaciones de los anteriores: radioterapia en primario y cuello.

### **T3 N2 N3 (operable) M0:**

- a) laringectomía parcial o total+ linfadenectomía uni o bilateral. Radioterapia post-operatoria si en la pieza se encuentran factores de riesgo.
- b) Plan de preservación
- c) Linfadenectomía + plan de preservación
- d) Radioterapia sola en caso de rechazo por parte del paciente o contraindicaciones de los anteriores

### **T4a; NO-N1-N2; M0**

Laringectomía total y linfadenectomía uni o bilateral. Radioterapia post-operatoria. Radioterapia solamente en contraindicaciones operatorias o rechazo del paciente.

### **T4a; N3; M0**

Si el cuello es operable: laringectomía total más linfadenectomía seguida de radioterapia en primario y cuello. Radioterapia solamente en contraindicaciones operatorias o rechazo del paciente.

### **T4b o N3**

(Técnicamente irresecables): plan de quimio y radioterapia concurrentes (plan de inoperables) o radioterapia sola en contraindicaciones.

Cirugía de rescate cuando sea técnicamente posible.

Cualquier T con cualquier N con M1

Quimio asociada con radioterapia o radioterapia sola en caso de contraindicaciones para QT.

### **• Subglotis**

Debido a la rareza de esta localización en forma aislada, no existen estudios con numerosos casos que permitan demostrar qué modalidad terapéutica proporciona la mejor posibilidad de tratamiento. Los infrecuentes casos corresponden mayoritariamente a estadios avanzados y su pronóstico es pobre.

Las metástasis en el área lateral del cuello (niveles 1-5) se estiman entre el 15 y 20% en todos los estadios, en cambio en el grupo central (nivel 6: paratraqueales-recurrentes), se estiman en

50% o más. Por lo tanto, se propone el tratamiento electivo (radiante o quirúrgico de acuerdo con la modalidad elegida para tratar el primario) para los ganglios paratraqueales. En el caso de conducta quirúrgica, por el frecuente compromiso de la tiroides, se aconseja la extirpación hemo o bilateral de la glándula de acuerdo con la ubicación del primario. Los ganglios de la región lateral del cuello serán tratados si hay evidencia clínica o de estudios por imágenes de su afectación.

Las raras lesiones tempranas EI-E II pueden tratarse con radioterapia. Rescate quirúrgico en caso de persistencia o recidiva.

EIII- EIV: las opciones son 1): cirugía (laringectomía total más linfadenectomía más tiroidectomía uni o bilateral) seguida de radioterapia post-operatoria; 2): protocolo de conservación laríngea; 3): en casos de contraindicación, rechazo por parte del paciente de las opciones anteriores, radioterapia.

Dada la alta posibilidad de recidivas traqueostómicas, es aconsejable la inclusión en el área a tratar de los campos cervicales bajos y mediastinales altos.

### **Tratamiento conservador de laringe con quimio y radioterapia**

Los pacientes, una vez evaluados con panendoscopia, radiografía de tórax y tomografía computada, reciben 2 ciclos de quimioterapia. Luego de ello deben ser evaluados. A los pacientes no respondedores se los debe someter a cirugía y radioterapia post-operatoria.

Los pacientes respondedores reciben un tercer ciclo de quimioterapia siendo luego evaluados nuevamente. En ese momento deben recibir radioterapia hiperfraccionada. Aquellos pacientes con respuesta completa deben ser controlados mensualmente durante el primer año y luego trimestralmente. En caso de persistencia o de recaída se los somete a cirugía de rescate.

La quimioterapia consiste en CDDP día 1 + 5-fluorouracilo en infusión continua día 1-5 cada 21 días (PF).

La radioterapia se administra mediante una fuente de Co60 en forma hiperfraccionada, con 2 fracciones diarias de 1,2 Gy separadas por un intervalo no menor de 6 horas en 6 semanas, hasta una dosis total en el primario de 70 Gy.

Para todos los casos de M1, y los técnicamente irresecables, tanto a nivel del primario cuanto de las adenopatías, se propone realizar plan de inoperables (ver apartado).

En caso de respuesta favorable en los técnicamente irresecables, reevaluar para rescate quirúrgico:

a) Si la respuesta ha sido completa a nivel del primario, y la laringe mantiene una función aceptable y el paciente puede ser evaluado con seguridad en forma periódica, puede aceptarse conducta expectante.

b) En caso contrario o con primario no controlado pero resecable, laringectomía total (eventualmente parcial) más linfadenectomía si ambos procedimientos se han hecho técnicamente factibles.

c) Si el paciente fue considerado inoperable por causa de la adenopatía y ésta se ha tornado resecable, y el tumor primario está controlado, se propone, si el paciente acepta o no hay contraindicaciones, efectuar linfadenectomía cervical. Esta conducta es recomendable aún en los casos de respuesta completa a nivel ganglionar.

e) Si el primario y/o los ganglios continúan considerándose inoperables luego del tratamiento, reevaluar posibilidad de segunda línea de quimioterapia (paliativa).

## **CARCINOMA DE SENOS PARANASALES Y CAVIDAD NASAL**

## INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de SPN y Nasoetmoidales son un difícil y complejo problema.

Los avances tecnológicos (endoscopia, técnicas de estudio por imágenes), han mejorado nuestra capacidad en el diagnóstico de estas neoplasias y la planificación de los tratamientos.

El refinamiento de las resecciones craneofaciales y de las técnicas de reconstrucción, incluyendo la transferencia de colgajos libres, ha hecho posible cirugía más extensas y seguras.

Algo similar ha ocurrido con los tratamientos radiantes y químicos, aislados o combinados. Sin embargo, a pesar de todos estos avances, no se ha logrado mejorar sustancialmente la supervivencia global o el tiempo libre de enfermedad en estos pacientes. La falta de síntomas tempranos, junto con la capacidad de propagación precoz y el compromiso de estructuras críticas, son las causas más importantes que impiden mejorar significativamente el pronóstico.

Los SPN se dividen en: a) *Frontales*, b) *Etmoidales*, c) *Esfenoidales* y d) *Maxilares*. Son, al igual que la *cavidad nasal*, estructuras pares.

Una gran variedad de cánceres histológicamente distintos ocurre en esta región.

Aproximadamente, entre el 60 a 70% de los tumores malignos originados en la cavidad nasal y senos paranasales son carcinomas epidermoides. El 80% de éstos, por lo menos, se originan en el seno maxilar y en un 85% es queratinizado y bien diferenciado.

Siguen en orden de frecuencia los *Adenocarcinomas*, que se localizan preferentemente en el seno etmoidal.

Un pequeño porcentaje son tumores de glándulas salivales menores, los que incluyen, entre otros, *carcinoma adenoideo quístico*, *carcinoma mucoepidermoide* y *carcinomas indiferenciados*.

Otros tumores encontrados en esta región, especialmente en la porción superior de la cavidad nasal, son *los estesioneuroblastomas*, originados en el epitelio olfatorio.

Tumores más raros son: *linfomas*, *melanomas*, *sarcomas* y *varios tumores odontogénicos y óseos (osteosarcomas, condrosarcomas)*.

## INCIDENCIA

Entre el 8 y 10% de los cánceres se localizan en el área de cabeza y cuello y solo el 3% de éstos asientan en los SPN. Representan menos del 1% de los tumores malignos del organismo.

La incidencia citada para Ca. CN y SPN es de 0.9 y 0.7/100.000 de la población en riesgo en hombres y mujeres, respectivamente, por año, en países occidentales. Sin embargo, después de los 55 años, la tasa continúa ascendiendo hasta un pico de 5.85/100.000 a la edad de los 80.

El Ca. SPN muestra una considerable variación étnica. Japón tiene una incidencia 26/100.000 por año y se reconoce una tasa similar para las poblaciones negras de Nigeria y Jamaica.

Predomina en el sexo masculino, en una relación de 2:1. La mayoría de los pacientes son mayores de 40 años, con un pico de incidencia ubicado entre la sexta y séptima década.

## ETIOLOGÍA

La causa de las neoplasias sinusalas es desconocida.

Existen claras evidencias epidemiológicas que indican un mayor riesgo de desarrollar un Ca. CN y SPN en personas con ciertas ocupaciones.

En general, los tumores sinusalas son encontrados más frecuentemente en trabajadores de la industria de los metales, especialmente aquellos expuestos al níquel, cromo y radium, quienes muestran una incidencia incrementada de Ca. de SPN en comparación con la población general. Está demostrado que la incidencia de adenocarcinoma de etmoides en trabajadores de la industria de la madera es 1000 veces más alta que la de la población general. Lo mismo sucede en la industria del calzado. La sinusitis crónica ha sido sugerida, al igual que la exposición al tabaco, como factor predisponente, aunque las evidencias son endebles. Estudios recientes indican que algunos riesgos ocupacionales pueden haber decrecido debido a medidas de seguridad introducidas en décadas pasadas.

## ESTADIFICACIÓN

Para la estadificación del tumor primario se aplicara la clasificación de la AJCC. Edición 2002.

### Tumor primario

La presente clasificación se aplica exclusivamente al carcinoma de seno maxilar y nasoesfenooidal. Los senos esfenooidal y frontal, por su baja frecuencia, no justifican ser estadificados.

La línea de Öhngren, que pasa por el ángulo interno del ojo y el gonion mandibular, divide al maxilar superior en una porción antero-inferior (infraestructura) y otra postero-superior (supraestructura) con diferente comportamiento biológico y pronóstico de los tumores allí originados (peor para los tumores de la supraestructura). Estos pobres resultados asociados con tumores postero-superiores reflejan un compromiso temprano a estructuras críticas, que incluyen la órbita, base de cráneo y fosa pterigoidea e infratemporal.

Para la estadificación, el complejo nasoesfenooidal es dividido en 2 sitios: *cavidad nasal* y *seno esfenoidal*.

El esfenoidal es, además, subdividido en 2 subsitios: *derecho* e *izquierdo*, separados por el septum nasal. La cavidad nasal es dividida en 4 subsitios: *septum nasal*, *piso*, *pared lateral* y *vestíbulo*.

### Compromiso regional

Los ganglios más frecuentemente involucrados son los de la región parotídea, submaxilomentonianos, retrofaríngeos y carotídeos superiores. Las metástasis ganglionares no se correlacionan con el tamaño de la lesión primaria. El compromiso ganglionar está vinculado con la invasión de áreas provistas de mejor drenaje linfático tales como la piel de la mejilla, cavidad oral y nasofaringe.

La incidencia de metástasis regionales en el momento de la presentación varía entre un 10 y 15% en tumores de seno maxilar y esfenoidales. Debido a esta baja incidencia, el tratamiento electivo del cuello no es aconsejable.

### Metástasis a distancia

La diseminación a distancia usualmente ocurre hacia el pulmón y ocasionalmente a hueso.

### Reglas para su clasificación

La clasificación se aplica exclusivamente al carcinoma. Los tumores no epiteliales, tales como aquellos originados en tejido linfóide, tejidos blandos, hueso y cartílago no son incluidos. Debe existir confirmación histológica de la enfermedad. La gran mayoría de las neoplasias de CN y SPN son accesibles a través de una vía endonasal. Gracias al advenimiento de una gran variedad de endoscopios rígidos que brindan una imagen con un alto grado de resolución óptica, muchas biopsias pueden ser realizadas por este método en consultorios externos durante la primera consulta, con mínima molestia para el paciente. En aquellas circunstancias en las que se presume una neoplasia altamente vascularizada es prudente no realizar la biopsia hasta no obtener una angiografía.

En los casos inusuales donde el tumor esté confinado a la cavidad del seno y no presente compromiso endonasal, la biopsia será obtenida por acceso directo del seno comprometido. El seno maxilar puede ser abordado a través de una antrotomía anterior por una incisión sublabial (vestibular superior) en la fosa canina. El seno esfenoidal puede ser abordado a través de una esfenoidectomía endoscópica. Alternativamente, una esfenoidectomía externa a través de incisión de Lynch provee un acceso directo. El seno esfenooidal puede ser abordado por vía endoscópica, mientras el seno frontal se llega a través de una trepanación de su piso.

Las siguientes son los procedimientos para evaluar las categorías T, N y M.

Categorías T: examen físico e imágenes.

Categorías N: exámen físico e imágenes.

Categorías M: exámen físico e imágenes.

La estadificación clínica, inspección y palpación, incluyen el exámen de la órbita y cavidades nasales y oral y nasofaringe y evaluación de la función de los pares craneales. Los estudios por imágenes, preferiblemente la tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN), son los indicados para evaluar la mayoría de los carcinomas de SPN.

### **Técnicas de exámen**

La TAC y RMN deben ser siempre hechas en los planos axiales y coronales, con cortes sagitales en casos seleccionados.

Los cortes deben ser de 3mm de espesor y en áreas críticas pueden ser necesarios cortes de 1 o 2mm.

El contraste endovenoso debe ser utilizado de rutina y es de sumo valor en la búsqueda de infiltración intracraneal y para determinar si los senos están ocupados por secreción o invadidos por tumor.

Los cortes coronales son útiles para evaluar:

- Base de cráneo
- Piso de la órbita
- Seno cavernoso
- Infiltración perineural
- Extensión intracraneal

Las secciones axiales son apropiadas para detectar infiltración de:

- Vértice de la órbita
- Fosa pterigomaxilar
- Fosa infratemporal
- Cara
- Nasofaringe
- Pared orbitaria media

La principal ventaja de la TAC (especialmente cuando se emplea ventana ósea) es delinear la arquitectura del hueso.

La RMN es de elección para mostrar detalles de los tejidos blandos, tanto intra como extracraneales. El aumento del espesor de la duramadre es usualmente un signo de infiltración tumoral, siendo mejor demostrado con una RMN de alta calidad. Quizás una de las más significativas cualidades de la RMN es su capacidad para diferenciar tumor de secreciones retenidas en los senos, secundarias a obstrucción. Además, evita artificios por prótesis dentales metálicas, puede realizar cortes sagitales y no expone a radiaciones. Esto tiene que ser balanceado con el costo y el tiempo de estudio, que muchas resonancias requieren.

La angiografía tiene un lugar en el diagnóstico diferencial en lesiones hipervascularizadas y ocasionalmente como una maniobra para realizar quimioterapia intraarterial o embolización selectiva. En los casos donde la lesión esta en estrecha relación con la carótida interna, ayuda a evaluar la extensión de la infiltración de la arteria.

La prueba de oclusión con balón de la carótida interna permite evaluar la existencia de un flujo supletorio adecuado a través del sistema vertebral o carotideo contralateral. Esto es de suma utilidad para decidir si la arteria afectada puede ser resecada o debe ser reconstruida.

La cámara gamma con Galio y el centellograma óseo son solo útiles en casos altamente seleccionados.

La evaluación de las metástasis a distancia se hace por la clínica y la radiografía de tórax y otros estudios a realizar según la sospecha clínica.

### **Estadificación Patológica**

La estadificación patológica requiere la utilización de toda la información obtenida en la estadificación clínica y del estudio histopatológico del espécimen de resección quirúrgica. Así también, debe ser incluido la evaluación quirúrgica de tumor residual irreseccable. Se deberá describir la linfadenectomía, en cuanto a tamaño, número, niveles ganglionares y la presencia o ausencia de extensión extracapsular.

### **TNM Clasificación clínica**

#### **Tumor primario**

Tx Tumor primario no puede ser evaluado.

T0 Sin evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma *in situ*.

#### **Seno Maxilar**

**T1** Tumor limitado a la mucosa del seno maxilar sin erosión ni destrucción ósea.

**T2** Tumor que causa erosión o destrucción ósea, excepto de la pared posterior del seno maxilar, pero incluye la extensión al paladar duro y/o meato nasal medio.

**T3** Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: hueso de la pared posterior, tejido celular subcutáneo, piso o pared medial de la órbita, fosa pterigoides, seno etmoidal.

**T4a** Tumor que invade el contenido orbitario anterior, piel de la mejilla, apófisis pterigoides, fosa infratemporal, lamina cribiforme, seno frontal o esfenoidal.

**T4b** Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: ápex de la órbita, duramadre, cerebro, fosa craneal media, pares craneales aparte de la rama maxilar (V2) del nervio trigémino, nasofaringe o clivus.

#### **Cavidad nasal y seno etmoidal**

**T1** Tumor confinado a un subsitio con o sin invasión ósea.

**T2** Tumor comprometiendo dos subsitios en una única región o extendiéndose para comprometer una región adyacente dentro del complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea.

**T3** Tumor que compromete la pared medial o el piso de la órbita, seno maxilar, paladar o la lamina cribiforme.

**T4a** Tumor que compromete cualquiera de las siguientes estructuras: Contenido orbitario anterior, piel de la nariz o mejilla, mínima extensión a la fosa craneal anterior, apófisis pterigoides, seno frontal o esfenoidal.

**T4b** Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: ápex de la órbita, duramadre, cerebro, fosa craneal media, pares craneales aparte de la rama maxilar (V2) del nervio trigémino, nasofaringe o clivus.

El grado de N y M está descrito en la parte general.

### **Grado histológico**

Se recomienda definir el grado histológico, ya sea en forma numérica o descriptiva.

G- Grados histológicos.

Gx El grado de diferenciación no puede ser evaluado.

G1 Bien diferenciado.

G2 Moderadamente diferenciado.

G3 Pobremente diferenciado.

### **Agrupamiento por estadíos**

Ver reglas para su clasificación en la parte general.

## **NORMAS DE TRATAMIENTO PARA EL CANCER DE CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES**

Sin cambios.

### **FACTORES PRONÓSTICOS**

Además de la importancia del estadio evolutivo de la clasificación TNM descrita previamente, el estado general de estos pacientes influenciara claramente los resultados. Las comorbilidades pueden ser clasificadas por un gran número de índices, tales como el Karnofsky o algunos más específicos como el Kaplan-Feinstein o el Charlson.

La continua exposición a carcinógenos, como el tabaco y alcohol, afectaran adversamente el pronóstico de los pacientes.

## **TUMORES DE GLANDULAS SALIVALES**

Las glándulas salivales se dividen en dos grandes grupos: las mayores (parótida, submaxilar y sublingual) y las menores (formadas por glándulas uniacinares que se alojan predominantemente en la submucosa de la cavidad oral y faringe).

Como consecuencia de trastornos del desarrollo, puede encontrarse tejido glandular salival heterotópico en otros sitios anatómicos. Las localizaciones más frecuentes ocurren en el área de cabeza y cuello pero las hay descritas también en otras partes distantes a éstas. La ubicación más común son los ganglios linfáticos paraparotídeos, el oído medio y la parte inferior del cuello. Menos frecuentemente se ubican en: parte alta del cuello, conducto auditivo externo, mediastino, ángulo pontocerebeloso, hipófisis, próstata, vulva, recto, conducto tirogloso y glándulas paratiroides. Es importante tener en cuenta estas raras posibilidades por que su mala interpretación puede determinar conductas desacertadas.

Si bien la parótida constituye el lugar mas frecuente de ubicación de los tumores salivales benignos y malignos (70%), la proporción entre ambos tipos varia según las distintas localizaciones. Aproximadamente, en la parótida hay un 75% de tumores benignos, en la submaxilar un 50% y en las salivales menores un 25%.

Los tumores malignos de las glándulas salivales representan un dilema dado la relativa infrecuencia de los mismos y la diversidad de tipos histológicos, aun con distintas variables dentro de las mismas que influyen de gran manera en el pronóstico y que contribuyen todavía más a contar con una experiencia amplia en cada uno de estos tipos.

Esto se complica más aun cuando se intenta comparar resultados de distintos tipos de tratamiento.

En la actualidad podemos decir que la cirugía es el recurso principal para el tratamiento curativo de estos tumores, complementado en algunas ocasiones por la radioterapia y menos frecuentemente por la quimioterapia.

En los tumores salivales (especialmente en la parótida), al desideratum de lograr una resección satisfactoria con márgenes no comprometidos, se le suma la necesidad de lograr el mínimo posible de morbilidad, en especial con respecto a la preservación de la función del nervio facial.

Es oportuno señalar que en la experiencia del IOAHR, ningún tumor benigno presentó parálisis facial preoperatoria, cualquiera fuere su tamaño. De los malignos alrededor del 30% presentaron dicho hallazgo. Por lo tanto, en caso de parálisis facial preoperatoria, total o parcial, siempre existirá la casi total seguridad de estar ante un tumor maligno y además de elevada agresividad y mal pronóstico.

Estas pautas están dirigidas al diagnóstico y tratamiento de los tumores de parótida y submaxilar.

Los de las glándulas restantes (salivales menores y sublingual) comparten en general las indicaciones del resto de los tumores originados en la mucosa de la vía aerodigestiva superior, con la salvedad de que siempre se privilegiará el tratamiento quirúrgico.

Cuando la magnitud de la exéresis, o la inviabilidad de la misma por razones técnicas o voluntad del paciente, haga imposible el tratamiento quirúrgico, podrá contemplarse la radioterapia a dosis completa, en general con escasas posibilidades curativas.

La punción citológica con aguja fina puede ser de utilidad para evaluar los tumores de parótida y submaxilar, aunque no debe reemplazar al estudio histológico intraoperatorio. La biopsia directa de los tumores parotídeos y de submaxilar, salvo contadísimas excepciones (casos inoperables por su extensión por ejemplo) debe ser proscripta, dado que pueden dificultar el tratamiento quirúrgico ulterior.

Por el contrario, aquellas lesiones que asientan en la mucosa deben ser biopsiadas como el resto de los tumores no salivales originados en ella.

Se aporta la clasificación de Ellis y Auclair (del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de EE.UU) de 1990, que tiene la desventaja de su extensión pero la ventaja de incluir a casi todos los tumores salivales con sus posibles variantes, agrupados según grados histológicos de malignidad, que en un buen número de casos se corresponde con el pronóstico.

## **TUMORES EPITELIALES PRIMARIOS**

- **Benignos**

- Tumor mixto (adenoma pleomorfo)
- Cistoadenoma papilar linfomatoso (tumor de Warthin)
- Oncocitoma
- Cistoadenoma
- Adenoma de células basales
- Adenoma canalicular
- Papiloma ductal
  - Sialoadenoma papilífero
  - Papiloma ductal invertido
  - Papiloma intraductal

Mioepitelioma  
Adenomas sebáceos  
    Adenoma sebáceo propiamente dicho  
    Linfadenoma sebáceo  
Adenoma sin otra especificación

- **Malignos**

### **Grado bajo**

Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado  
Adenocarcinoma de células acinares  
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado (carcinoma de conducto terminal)  
Adenocarcinoma de células basales  
Adenocarcinoma de bajo grado, sin otra especificación  
Tumor mixto metastatizante

### **Grado intermedio**

Carcinoma mucoepidermoide de grado intermedio  
Carcinoma adenoideo quístico (cilindroma) de tipo cribiforme o tubular  
Carcinoma epitelial-mioepitelial  
Adenocarcinoma de grado intermedio, sin otra especificación  
Carcinoma de células claras  
Cistoadenocarcinoma  
    Papilar  
    No papilar  
Carcinoma sebáceos  
    Carcinoma sebáceo propiamente dicho  
    Linfoadenocarcinoma sebáceo  
Adenocarcinoma mucinoso.

### **Grado alto**

Carcinoma mucoepidermoide de grado alto  
Carcinoma adenoideo quístico (cilindroma) de tipo sólido  
Tumor mixto maligno  
    Carcinoma originado en un tumor mixto  
    Carcinosarcoma (tumor mixto maligno verdadero o bifásico)  
Adenocarcinoma de grado alto, sin otra especificación  
Carcinoma espinocelular  
Carcinoma indiferenciado  
    Carcinoma a células pequeñas  
    Carcinoma linfoepitelial (lesión linfoepitelial maligna)  
Otros  
Carcinoma oncocítico  
Carcinoma adenoescamoso  
Carcinoma de conducto salival  
Carcinoma mioepitelial

## **TUMORES NO EPITELIALES**

### **Mesenquimáticos benignos**

- Hemangioma
- Schwanoma
- Neurofibroma
- Lipoma
- Otros

### **Sarcomas**

- Hemangiopericitoma
- Schwanoma maligno
- Fibrosarcoma
- Fibrohistiocitoma maligno
- Rabdomiosarcoma
- Otros

### **Linfomas**

- Hodking
- No Hodking

### **TUMORES METASTASICOS**

- Melanoma maligno
- Carcinoma espinocelular
- Carcinoma de células renales
- Carcinoma de tiroides
- Otros

Queremos recordar la existencia de múltiples tumoraciones originadas en trastornos del desarrollo, enfermedades autoinmunes, infecciosas, degenerativas o inflamatorias (en especial en estos tiempos las vinculadas al SIDA), que deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial con las verdaderas neoplasias.

### **REGLAS PARA LA CLASIFICACION**

Se aplican solo a carcinomas de glándulas salivales mayores. Debe haber confirmación histológica.

Las categorías de T, N y M se determinan por el examen físico y los estudios por imágenes.

#### **T- Tumor primario**

**TX** No se puede evaluar el tumor primario  
**T0** No existen signos de tumor primario  
**T1** Tumor de diámetro menor o igual a 2 cm sin extensión extraparenquimatosas  
**T2** Tumor de diámetro máximo mayor a 2 cm pero menor o igual a 4 cm sin extensión extraparenquimatosas  
**T3** Tumor mayor a 4 cm o con extensión extraparenquimatosas\*  
**T4a** Tumor que invade piel, mandíbula, conducto auditivo y/o nervio facial.  
**T4b** Tumor que invade base de cráneo y/o apófisis pterigoides y/o arteria carótida.

\*La extensión extraparenquimatosas es la evidencia clínica o macroscópica de invasión de tejidos blandos.

La evidencia microscópica solamente no constituye invasión extraparenquimatosas a los propósitos de la clasificación.

Las categorías N y M se definen en la parte general.

### **Agrupación por estadios**

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-2-3	N1	M0
Estadio IV a	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-2-3-4a	N2	M0
Estadio IVb	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

## **TRATAMIENTO**

### **Tumor primario (benignos y malignos)**

La cirugía es la primera y principal conducta terapéutica en las neoplasias salivales.

Recomendamos en toda cirugía en la que se intente la preservación del nervio facial (tronco o ramas) la utilización de un coagulador bipolar, un neuroestimulador, anestesia general sin relajación neuromuscular y dejar expuesta (o cubrir con campos transparentes) la hemicara del lado a operar.

En principio el nervio facial (tronco o ramas) no debe ser sacrificado salvo que se compruebe su compromiso directo por el tumor. De éste ser el caso, se procurara efectuar en forma intraoperatoria puentes con segmentos de nervios periféricos accesibles, tratando de reinervar al menos las ramas funcionalmente mas importantes (en especial las ramas palpebrales). De haber tenido que seccionar a estas últimas, se recomienda agregar una cantoplastia externa para disminuir la apertura palpebral y reducir la posibilidad de úlcera de cornea (aun cuando se efectúe un puente nervioso, dado que demorará un tiempo en recuperar la función).

La operación mínima en caso de un tumor parotídeo que asiente en el lóbulo superficial es la parotidectomía superficial. Si la lesión asienta en el lóbulo profundo, la exéresis del superficial es el paso previo obligado a la exéresis del profundo.

En tumores benignos, en casos seleccionados (Warthin) o de ubicación muy favorable (cola de parótida), puede aceptarse una parotidectomía atípica o nudule ctomía con margen.

La operación a realizar si se confirma un tumor maligno intraoperatorio es la parotidectomía total y biopsia de ganglios periparotídeos.

El tratamiento de la submaxilar será siempre una exéresis total, ya sea el tumor benigno o maligno. En esta última situación, se efectuará la biopsia de ganglios de primer nivel.

Tanto como para la parótida como para la submaxilar, la sospecha clínica o de la punción si se ha efectuado, deberá ratificarse por una biopsia por congelación intraoperatoria. De ser un tumor maligno, a menudo es suficiente con que se confirme este diagnóstico histológico y se excluya la posibilidad de un linfoma. De existir adenopatías vecinas, puede intentarse confirmar el diagnóstico con una biopsia por congelación de una de ellas.

De existir compromiso extraglandular, se procederá a obtener un margen adecuado, resecaando la estructura comprometida (piel, músculo, hueso, etc).

En estos casos puede ser aconsejable o necesario para reparar los defectos resultantes, recurrir a colgajos regionales, miocutáneos pediculados o microvascularizados.

El estadio IV b se considera irresecable realizándose el tratamiento con radioterapia con o sin quimioterapia asociada.

### **Adenopatías**

Al igual que para casi todos los tumores de cabeza y cuello, la presencia de metástasis ganglionares es un factor de mal pronóstico.

En principio, dada la baja frecuencia de metástasis ganglionares en los tumores malignos salivales, no se recomienda efectuar linfadenectomías electivas. Sin embargo, en algunos tipos histológicos (por ejemplo carcinoma espinocelular, mucoepidermoide de alto grado, el indiferenciado), la incidencia de adenomegalias puede ser sensiblemente mayor. Dado que luego de efectuada la parotidectomía toral o submaxilectomía es baja la posibilidad de lesionar las ramas del nervio facial se le agrega una linfadenectomía electiva (profiláctica). Recomendamos en estos casos completar una disección de los niveles 1-2-3 (supraomohioidea).

De existir adenopatías positivas clínica o hitológicamente (biopsia por congelación de los ganglios periparotídeos o del primer nivel para la submaxilar, o citológicamente (punción previa), se adicionará una linfadenectomía terapéutica (si es posible conservando el nervio espinal y/o la vena yugular interna y/o el esternocleidomastoideo).

### **Radioterapia posoperatoria**

No existe evidencia clínica incontestable de que el agregado de radioterapia post-operatoria mejore la sobrevivida global en estos tumores. Sí parece claro que contribuye al mejor control loco-regional de la enfermedad.

Consideramos aceptables las siguientes indicaciones en los tumores malignos:

1. Tumores de grado intermedio o alto o carcinoma adenoideoquístico.
2. Márgenes cercanos o positivos.
3. Invasión neural o perineural.
4. Metástasis linfática.
5. Invasión linfática o vascular.
6. Tumores recidivados
7. Tumores del lóbulo profundo
8. Invasión extraglandular
9. Tumores adyacentes al nervio facial.

### **Tumores de parótida recidivados**

El porcentaje de recidiva de los tumores benignos es alrededor del 2%.

Es habitual que éstas se produzcan en forma de uno o múltiples nódulos pequeños. Si la motricidad del nervio facial no se halla comprometida, puede intentarse una nodulectomía única o múltiple para intentar preservar dicha función.

En los tumores malignos, la cifra es sin duda mucho más alta pero difícil de precisar por haber un sinnúmero de factores involucrados (tipo y grado histológico, estadio, tipo de cirugía y agregado o no de radioterapia adyuvante) y por no existir trabajos prospectivos y randomizados que permitan justipreciar que valores relativos ocupan dentro del conjunto. Las cifras comunicadas en la literatura oscilan entre el 15 y el 80% (variables según los factores antes mencionados).

Asimismo, los resultados de los rescates quirúrgicos de dichas recidivas son todavía más inciertos por los mismos motivos antes expuestos.

En algunos pocos casos de recidivas pequeñas y de ubicación favorable de tumores de bajo grado, podrá intentarse una resección atípica o nodulectomía con margen. En las demás condiciones, casi siempre es necesaria una resección en conjunto que implica el sacrificio del nervio. En tal caso, es recomendable agotar todas las posibilidades de reconstruir el nervio tal como se explicó previamente.

## **TUMORES MALIGNOS DE TIROIDES**

Dada la heterogeneidad y particularidad de los tumores malignos que se originan en la glándula tiroides, no es posible realizar su estadificación solo en base a la extensión anatómica como en otras localizaciones de cabeza y cuello. La edad y el diagnóstico histológico afectan significativamente el comportamiento y el pronóstico, razón por la cual debieron ser incluidos en el sistema de estadificación de estos tumores.

## **Anatomía.**

### **Tumor primario**

La glándula tiroides se compone de dos lóbulos, derecho e izquierdo y un istmo que los une por delante de la traquea. En algunos casos, una prolongación piramidal se extiende desde el istmo, hacia arriba, por delante del cartílago tiroides.

### **Adenopatías regionales.**

La primera estación de las metástasis ganglionares corresponde a los ganglios paralaríngeos, paratraqueales y prelaríngeos (ganglio delgado) ubicados en el compartimento central del cuello, adyacentes a la glándula tiroides (nivel VI). Secundariamente, las metástasis comprometen las cadenas laterales, preferentemente los niveles carotídeos medios e inferiores, y menos frecuentemente los supraclaviculares, espinales y carotídeos altos. Es frecuente el compromiso de los ganglios mediastínicos superiores (nivel VII) y altamente infrecuente el de los ganglios submaxilares y submentonarios.

### **Metástasis a distancia**

La siembra a distancia ocurre por vía hemática, particularmente a pulmón y hueso, aunque es posible el compromiso de otros sitios anatómicos.

## **ESTADIFICACIÓN**

### **Estadificación clínica**

### **DIAGNÓSTICO**

La forma de presentación clínica más frecuente es el nódulo solitario único. Sin embargo, debe recordarse que casi un 50% de los tumores malignos presentan compromiso ganglionar clínicamente evidente. El sexo masculino así como el antecedente de radioterapia previa en la región cervical o torácica aumentan las posibilidades de malignidad. Los antecedentes familiares de cáncer papilar o medular o de poliposis familiar también incrementan la sospecha de malignidad. Los nódulos hiperfuncionantes son habitualmente benignos, aunque un nódulo palpable en la enfermedad de Graves casi duplica la posibilidad de cáncer.

El examen físico debe incluir una minuciosa palpación del nódulo y del resto de la glándula así como de las áreas de drenaje ganglionar del cuello. No omitir áreas poco frecuentes como la cadena espinal o adenopatías paralaríngeas. Aun cuando la multinodularidad, dureza o fijeza del nódulo deben consignarse, el dato semiológico más importante es el tamaño.

Laboratorio : aunque es conveniente incluir un dosaje de T3 y T4, el único test bioquímico indispensable es el dosaje de TSH ultrasensible para descartar hipertiroidismo subclínico; un dosaje de calcitonina será necesario toda vez que se sospeche un carcinoma medular.

1º Ecografía: con una eficacia del 70 al 90 %, permite categorizarlo en sólido, quístico o mixto; informa sobre el número y tamaño tumoral, importante para su seguimiento. Puede diagnosticar nódulos de hasta 1 mm. y detectar enfermedad multicéntrica. El ecodoppler agrega información sobre la mayor vascularización del nódulo, lo que aumenta sus posibilidades de malignidad.

2º Punción citológica con aguja fina: junto con la ecografía, constituyen los procedimientos diagnósticos iniciales en la evaluación del nódulo tiroideo. Debe ser realizada preferentemente bajo ecografía y junto con el citólogo que certifique la representatividad y suficiencia del material; la certeza diagnóstica del procedimiento, en estas condiciones, alcanza el 95-97%.

No puede diferenciar neoplasias foliculares benignas de malignas; el uso de nuevas tecnologías como la planimetría nuclear parece ofrecer importante ayuda en este aspecto. También el agregado de técnicas inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales antitiroperoxidasa como el MoAb47 y el HBNE-1 aumentarían la sensibilidad y especificidad del método, permitiendo una mejor selección de los pacientes para cirugía.

3º Radiografía de cuello, frente y perfil, informa sobre desplazamientos traqueales, de utilidad para las maniobras de intubación. También puede mostrar la presencia de microcalcificaciones intraglandulares (cuerpos psamomatosos calcificados) que se asocian con frecuencia al carcinoma papilar.

4ª Radiografía de tórax para descartar enfermedad metastásica pulmonar.

5º Se solicitará una TAC cuando se sospeche extensión retroesternal de la enfermedad, compromiso cartilaginosa, o la presencia de adenopatías pretraqueales o mediastínicas. Para la detección del compromiso de los tejidos blandos y de la extensión de recidivas locales, la RNM es de mayor utilidad.

6ª Centelleograma realizado con  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  es innecesario en la mayoría de los casos; informa el estado funcional del nódulo pero no su benignidad o malignidad. Es de mayor utilidad en los casos con citología indeterminada, porque en estos pacientes, los nódulos hiperfuncionantes son casi siempre benignos.

7º La laringoscopia indirecta completa la estadificación consignando la movilidad de las cuerdas vocales

### **Estadificación patológica**

Para la estadificación patológica, se requiere toda la información obtenida con la estadificación clínica junto con el estudio histológico de la pieza operatoria. Si existiera tumor residual macroscópico no resecado (R2), debe incluirse la descripción de la misma por el cirujano.

### **Definición de TNM**

#### **Reglas para la clasificación.**

Esta clasificación se aplica solo para carcinomas. Necesita confirmación microscópica de la enfermedad y clasificación de los casos según tipo histológico.

Los procedimientos para la determinación de las categorías de T, N y M son:

- (T) examen físico, endoscopia e imágenes
- (N) examen físico e imágenes.
- (M) examen físico e imágenes.

### **Tumor Primario (T)**

*Nota:* Todas las categorías pueden ser subdivididas en (a) tumor único, (b) tumor multifocal (el de mayor tamaño determina el T).

TX El tumor primario no puede ser evaluado

T0 No evidencia de tumor primario

T1 Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión, limitado a la tiroides.

T2 Tumor de mas de 2 cm pero no mayor de 4 cm en su mayor dimensión, limitado a la tiroides.

T3 Tumor de mas de 4 cm en su mayor dimensión, limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (extensión al músculo esternotiroideo o los tejidos blandos peritiroideos.

T4 a Tumor de cualquier tamaño que se extiende mas allá de la cápsula tiroidea e invade tejidos blandos peritiroideos, laringe, traquea, esófago o nervio recurrente..

T4b Tumor invade la fascia prevertebral o compromete la arteria carótida o vasos mediastinales

#### **Todos los carcinomas anaplásicos son considerados T4**

T4a Carcinoma anaplásico intratiroideo, quirúrgicamente resecable.

T4b Carcinoma anaplásico extratiroideo quirúrgicamente irresacable.

#### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios del compartimento central , laterocervical y mediastínicos superiores.

NX Ganglios regionales no pueden ser evaluados

NO No metástasis ganglionares.

N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1a Metástasis en ganglios del Nivel VI (pretraqueales, prelaríngeos (delfianos) y paratraqueales.

N1b Metástasis en ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales o mediastinales superiores.

#### **Metástasis a distancia (M)**

MX Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas

M0 No metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

#### **Estadificación**

Se recomienda la estadificación por separado de los carcinomas papilares y foliculares, los medulares y los indiferenciados.

#### **Papilar o Folicular**

##### *Menos de 45 años*

Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1

##### *Más de 45 años*

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0

Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0

Estadio IV A	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4b	N1b	M0
Estadio IV B	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

### Carcinoma Medular

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Estadio IV A	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Estadio IV B	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

### Carcinoma Anaplásico

Todos los carcinomas anaplásicos son considerados Estadios IV

Estadio IV A	T4a	Cualquier N	M0
Estadio IV B	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

### Tipos Histopatológicos

Los cuatro tipos histológicos mayores son:

- Carcinoma papilar (incluye la variante folicular del carcinoma papilar)
- Carcinoma folicular (incluye el carcinoma a células de Hurtle)
- Carcinoma medular
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

**Carcinoma papilar:** se han descrito variantes histológicas:

a) A células altas ("tall cells"): se presenta en un 10% de todos los papilares, con células foliculares más altas, citoplasma eosinófilo y núcleos vesiculares.

b) A células columnares: epitelio columnar con marcada estratificación nuclear (debería incluirse con otras variantes poco diferenciadas: carcinomas insular, mucinoso y mucoepidermoide.)

c) Esclerosante difuso: con extensa fibrosis intersticial e islotes de células con características papilares, cuerpo de psamoma e infiltrado linfocitario intenso.

d) Variante folicular, descrita por Rosai presenta arquitectura folicular formada por células con características papilares.

Las tres primeras se consideran variantes de mal pronóstico con mayor agresividad biológica y menor sobrevida.

**Carcinoma folicular:** se subdivide, a su vez, en mínimamente invasivo (invasión vascular o capsular mínima) y en ampliamente invasivo; debe agregarse la variante a células de Hurtle como un subtipo de carcinoma folicular

**Carcinoma medular:** originado en la diferenciación de las células C productoras de Calcitonina; se agregaron variantes mixtas que incluyen estructuras papilares o foliculares.

**Carcinoma indiferenciado:** conformado por células grandes, muy indiferenciadas y pleomórficas, incluye a veces componentes papilares y foliculares. La nueva clasificación eliminó la variante a células pequeñas pues la incluye dentro del grupo de los linfomas.

**Actualización 2002:** la AJCC (American Joint Committee on Cancer) introduce una nueva clasificación de las variantes histológicas.

S020/3	Carcinoma indiferenciado, NOS
S021/3	Carcinoma anaplásico, NOS
S050/3	Carcinoma papilar, NOS
S051/3	Carcinoma verrucoso, NOS
S260/3	Adenocarcinoma papilar
S290/3	Adenocarcinoma a células de Hurtle
S330/3	Adenocarcinoma folicular
S331/3	Adenocarcinoma folicular bien diferenciado
S335/3	Carcinoma folicular mínimamente invasivo
S337/3	Carcinoma insular
S340/3	Carcinoma papilar, variante folicular
S341/3	Microcarcinoma papilar
S342/3	Carcinoma papilar a células oxífilas
S343/3	Carcinoma papilar encapsulado
S344/3	Carcinoma papilar a células columnares
S345/3	Carcinoma medular con estroma amiloide
S346/3	Carcinoma mixto medular-folicular
S347/3	Carcinoma mixto medular-papilar
S430/3	Carcinoma mucoepidermoide
S480/3	Adenocarcinoma mucinoso
S481/3	Adenocarcinoma productor de mucina
S510/3	Carcinoma medular, NOS

### **Factores pronóstico y grupos de riesgo**

Los factores pronóstico en cáncer de tiroides se dividen en dos grupos: a) propios del paciente: edad (mayor o menor de 45 años) y sexo. b) propios del tumor: tamaño (> o < de 4 cm), extensión extracapsular, grado histológico y presencia de metástasis a distancia. De la combinación de estos factores surgen varios sistemas (AGES, AMES, MACIS, AJCC, EORTC) que determinan grupos de

alto y bajo riesgo. Todos ellos incluyen la edad del paciente en el momento del diagnóstico y el tamaño del tumor primario como variantes pronósticas críticas. La agrupación según AMES (Clínica Lahey) que incluye edad, metástasis, extensión extratiroidea y tamaño, ofrece simplicidad y aplicabilidad intraoperatoria, lo que hace aconsejable su utilización en la toma de decisiones terapéuticas. (Bajo riesgo: pacientes sin metástasis a distancia, hombres < 41 y mujeres < 51, o mayores con primarios < 5 cm, intratiroideos o con compromiso mínimo de la cápsula tumoral. Los demás, se considera grupo de alto riesgo. A medida que aumentan los factores de riesgo, aumenta la tasa de mortalidad por la enfermedad.

### **Tratamiento.**

La conducta frente al nódulo tiroideo que ha completado su etapa diagnóstica, admite dos posturas terapéuticas:

a) con punción citológica negativa, paciente joven con antecedentes y semiología negativos para malignidad, puede indicarse su observación o su tratamiento con hormona tiroidea por un tiempo prudencial (3 a 6 meses) buscando la reducción manifiesta o desaparición del nódulo palpable. Estudios randomizados no han demostrado diferencias significativas entre una y otra indicación. Decidida la terapéutica con hormona tiroidea, debe indicarse en dosis suficientes para mantener la TSH en 0.2-0.4 uU/ml; en los que responden, puede prolongarse el tratamiento pero debe disminuirse la dosis para mantener la TSH solo en niveles inferiores al normal. Si la respuesta no es significativa, el tratamiento es quirúrgico.

b) con punción citológica positiva, sospechosa o indeterminada, o cuando se informe neoplasia folicular o presencia de células de Hurtle, el tratamiento es quirúrgico. Asimismo, toda vez que existan antecedentes de radioterapia sobre la región cervical o mediastinal superior. El procedimiento quirúrgico mínimo es la lobectomía e istmectomía, seguida de la biopsia por congelación, lo que determinará la necesidad de ampliar o no la resección al lóbulo contralateral. Puede considerarse la istmectomía con margen en caso de asentar el nódulo en el istmo tiroideo.

### **Tratamiento quirúrgico específico para las diferentes variantes histológicas**

#### **Carcinomas diferenciados.**

El carcinoma papilar y el carcinoma folicular constituyen el grupo de los carcinomas diferenciados. Se consideran papilares todas las lesiones en las que se identifica alguna formación papilar o aquellas que, aun en ausencia de papilas, presentan núcleos con aspecto de vidrio esmerilado; y como foliculares cuando solamente se encontraron estructuras de tipo folicular con cromatina densa. La última revisión de la OMS agregó como variantes del carcinoma papilar, el microcarcinoma papilar (tumor de 1 cm. o menos), la variante folicular del carcinoma papilar y el esclerosante difuso. Otras formas, de peor pronóstico, incluyen el carcinoma de células altas y el de células columnares.

#### **a) Conducta sobre la glándula tiroides**

Aunque el tratamiento quirúrgico de los carcinomas diferenciados continúa siendo debatido, existe cierto consenso sobre el enfoque inicial de su terapéutica. El análisis de los factores pronósticos permite anticipar el riesgo de los pacientes y asignarles a cada uno un tratamiento racional que aumente la efectividad y disminuya la morbilidad. Debe recordarse, sin embargo, que el mayor esfuerzo debe concentrarse en erradicar toda la enfermedad clínicamente evidente.

En el grupo de alto riesgo no existe mayor controversia: tiroidectomía total en todos los casos con preservación de por lo menos una paratiroides bien vascularizada; las que no puedan preservarse, luego de su confirmación mediante la biopsia por congelación, deben ser implantadas en áreas musculares bien irrigadas y en más de una localización. El empleo de azul de metileno al 1 % (7 mg./kg de peso) es útil para su reconocimiento intraoperatorio. En circunstancias donde no pueda preservarse una glándula bien irrigada, puede optarse por una tiroidectomía "casi total" que asegure mayores posibilidades de preservación. No se han demostrado ventajas significativas de la

tiroidectomía total sobre la "casi total" en sobrevida global e incidencia de recidivas locales. Varios aspectos fundamentan la utilización de la tiroidectomía total o casi total: a) enfermedad multicéntrica o bilateral, especialmente en lesiones papilares que aumenta la incidencia de recidivas locales y metástasis. b) mayor posibilidad de eliminación completa de la enfermedad c) mayor facilidad para el seguimiento y la detección de metástasis a distancia en estudios radioisotópicos posteriores. d) en el carcinoma folicular, por su naturaleza más invasiva y su elevada frecuencia de metástasis por vía hemática. Debe mencionarse la dificultad en el diagnóstico por congelación del carcinoma folicular, ya que debe comprobarse categóricamente la invasión vascular y capsular.

Las críticas a este procedimiento surgen de la morbilidad que es significativa: cerca de 20% de hipoparatiroidismo temporario y 34% definitivo, 3% de paresias recurrenciales temporarias y 0.5% definitivas, aun en centros especializados.

Las controversias se mantienen en el grupo de bajo riesgo donde la incidencia de metástasis y la muerte por la enfermedad no supera el 2%. En estas circunstancias, y en particular en pacientes jóvenes con tumores pequeños (<1,5 cm), algunos autores proponen la lobectomía e istmectomía como único tratamiento dado que no han podido demostrarse diferencias significativas en la mortalidad. Sin embargo, la tiroidectomía "casi total" parece ser el tratamiento de elección para este grupo, ante la evidencia de un menor porcentaje de recidivas locales y, tal vez, un mejor manejo de la ansiedad de los pacientes y sus endocrinólogos.

En pacientes con lobectomías parciales o lobectomías realizadas en otros centros con diagnóstico diferido de cáncer y revisión del Servicio de Anatomía Patológica de la institución, debe considerarse completar la tiroidectomía en aquellas lesiones con factores pronósticos desfavorables, dado que el control de remanentes tiroideos grandes con I131 es altamente improbable.

#### **b) Sobre los ganglios del compartimento central del cuello**

La disección de los ganglios recurrenciales, prelaríngeos y pretraqueales homolaterales debe acompañar a la tiroidectomía; la disección contralateral es necesaria solo si existe enfermedad bilateral. En todos los casos, esta conducta debe supeditarse a la necesidad de preservar una paratiroides bien irrigada. Debe recordarse que la disección de estos ganglios solo puede realizarse adecuadamente en la primera intervención. Las recidivas en esta área son de difícil control y se acompañan de una elevada incidencia de secuelas y complicaciones.

#### **c) Sobre los ganglios cervicales laterales**

Se realizará una disección cervical radical modificada (niveles II al V) cuando existan adenopatías palpables en el cuello, certificada su positividad por punción citológica preoperatoria o biopsia por congelación intraoperatoria. Esta disección modificada preserva la vena yugular, el músculo esternocleidomastoideo y el nervio espinal cuando sea técnicamente posible; extirpa los ganglios carotídeos superiores, medios e inferiores, espinales y supraclaviculares, preservando el grupo submentoniano y submaxilar.

La disección aislada de adenopatías cervicales ("berry picking") podrá utilizarse en recurrencias ganglionares luego de una disección cervical.

#### **Carcinoma diferenciado derivado de las células parafoliculares.**

El carcinoma medular de tiroides es un tumor neuroendócrino productor de calcitonina y otras sustancias como serotonina, prostaglandinas, antígeno carcinoembrionario (CEA), etc. Constituye el 8 % de todos los cánceres tiroideos y se presenta en forma esporádica (80% de los casos) y familiar (20%), como enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante. Esta, a su vez, puede ocurrir a) como parte del síndrome MEN 2A (ca medular + feocromocitoma + hiperparatiroidismo) b) como parte del síndrome MEN 2B (ca medular + feocromocitoma + neuromas mucosos y gastrointestinales + hábito marfanoide) c) sin otras endocrinopatías (familiar, no MEN) .

Se presenta como nódulo tiroideo duro e indoloro, frecuentemente con adenopatías cervicales, y síntomas de compromiso local; un 30% se acompaña de diarreas, síntoma que refleja enfermedad avanzada y anticipa mal pronóstico.

Su diagnóstico preoperatorio es difícil en la forma esporádica; puede obtenerse por punción citológica con técnica inmunohistoquímica para calcitonina. Aunque el dosaje de calcitonina basal esta elevado en el 60% de los pacientes (y en casi todos los casos en que se efectúa estimulación con pentagastrina), este estudio solo debe solicitarse ante la fuerte sospecha clínica de este tumor.

En las formas familiares, es obligatorio el chequeo de todos los miembros de la familia, entre 2 y 40 años, cada 6-12 meses, mediante dosaje de calcitonina antes y después de estimulación con Pentagastrina. El estudio genético de la alteración del cromosoma hace innecesario el dosaje de calcitonina.

Desde el punto de vista patológico, los tumores se ubican preferentemente en los dos tercios superiores de la glándula, coincidiendo con el área de mayor concentración de células C; los esporádicos son habitualmente unilaterales pero los familiares, en un 90 % , son bilaterales o multicéntricos, y son precedidos en el tiempo por una hiperplasia de células C. Un 50% se presenta con ganglios positivos , preferentemente de ubicación paratraqueal o mediastinal, y dos tercios de los mismos contienen amiloide en su estroma. El uso de marcadores neuroendócrinos, como la cromogranina, enolasa y tinción para calcitonina son recursos de utilidad en los casos de diagnóstico histológico difícil. En microscopía electrónica lo mas característico es la presencia de microgránulos secretorios, rodeados de membrana.

Desde el punto de vista pronóstico, son factores favorables la edad menor de 40 años, el sexo femenino, el estadio, la ausencia de síntomas compresivos y la marcación homogénea de calcitonina; los pleomórficos con gran actividad mitótica y los de células pequeñas tienen peor pronóstico.

## **Tratamiento**

La exéresis quirúrgica ofrece la única oportunidad real de curación para el carcinoma medular de tiroides dado que no existe evidencia firme sobre la utilidad de los tratamientos adyuvantes;

la magnitud de la misma dependerá de la forma de presentación del tumor y del momento de su diagnóstico.

En los pacientes con carcinoma medular esporádico, con enfermedad unilateral, sin evidencia de adenopatías cervicales en el examen clínico o por ecografía cervical, se indicará una tiroidectomía total, disección del compartimento central y disección carotídea de los niveles III y IV; si estos ganglios son histológicamente positivos por biopsia por congelación, se realizará una disección radical modificada homolateral (niveles II al V)

En el CMT familiar con tumor tiroideo demostrable clínicamente o por imágenes (ecografía, TC, RNM) y/o en el esporádico con enfermedad bilateral (clínica o por imágenes) la indicación será una tiroidectomía total, disección del compartimento central y disección carotídea de los niveles III y IV bilateral; si los ganglios son histológicamente positivos, se realizará una disección cervical selectiva (II al V) bilateral.

En los pacientes con adenopatías palpables, a la tiroidectomía total y la disección del compartimento central, se le agregará una disección radical uni o bilateral simultanea, conservando la vena yugular del lado menos afectado o difiriendo el segundo vaciamiento.

Si la enfermedad ganglionar no es extensa, es aceptable una disección cervical modificada, preservando el nervio espinal, la vena yugular interna y, menos frecuentemente, el músculo esternocleidomastoideo.

La disección del compartimento central incluye la resección de los músculos pretiroideos para la adecuada exposición del opérculo torácico, la remoción de la grasa tímica y del tejido graso pre y paratraqueal esqueletizando la tráquea, el esófago y los nervios recurrentes desde los vasos innominados hasta el hueso hioides. Esta disección implica un alto riesgo para la conservación de las glándulas paratiroides con buena vascularización; en casos favorables es posible la conservación de

las paratiroides superiores; las inferiores, imposibles de conservar por el vaciamiento recurrencial, deben implantarse preferentemente en el antebrazo no dominante del paciente.

En los miembros de una familia con antecedentes conocidos de carcinoma medular y cuyo diagnóstico se realiza por el hallazgo de la mutación del gen RET, sin elevación de la calcitonina basal ni anomalías en el examen físico ni en la ecografía cervical, una tiroidectomía total parece terapéutica suficiente.

Cuando el paciente es referido luego de una tiroidectomía con o sin algún tipo de disección cervical, la reexploración estará indicada cuando pueda demostrarse enfermedad recurrente a través del examen físico o de las imágenes. En el caso de pacientes con niveles de calcitonina elevados, en ausencia de recurrencia demostrable, la indicación de reoperar es controvertida dado que la información sobre la historia natural de este tumor es insuficiente y el seguimiento en la mayoría de las series demasiado corto.

### **Carcinoma indiferenciado o anaplásico.**

Es un tumor de alto grado de malignidad, que representa el 5-10% de los cánceres tiroideos. De presentación más frecuente en la 7ª y 8ª década de la vida, se caracteriza por 1) su crecimiento rápido y agresividad local 2) no concentra el radioyodo y no responde al tratamiento supresivo 3) pronóstico fatal a corto plazo.

Su diagnóstico histológico debe completarse con inmunohistoquímica y eventualmente microscopía electrónica para asegurar su diferenciación de los linfomas, en particular en las lesiones de células pequeñas. Su tratamiento será inicialmente quirúrgico: una tiroidectomía total si las condiciones locales lo permiten o una exéresis macroscópica con intención de desbloquear la tráquea y facilitar una traqueotomía cuando una resección radical no sea posible; debe evitarse morbilidad agregada como fístulas esofágicas o parálisis recurrenciales, dado las características paliativas de este tratamiento. Aun cuando estas lesiones son escasamente radiosensibles, se agregara sistemáticamente radioterapia postoperatoria. El uso de quimioterapia es poco alentador, obteniéndose pobres respuestas (<30%) con el uso de doxorubicina sola o asociada a bleomicina.

### **Complicaciones de la cirugía tiroidea.**

a) Lesión del nervio larínge inferior: su frecuencia oscila entre el 0,5 y 2 %, en relación directa a la experiencia del cirujano actuante y las características de la lesión; la frecuencia aumenta en la cirugía de las lesiones recidivadas. Su disección completa desde el ingreso al cuello hasta su entrada en la laringe es la conducta aconsejada. Debe recordarse la posibilidad, en el lado derecho, de la existencia de un recurrente no recurrente (uno en 400 casos).

b) Hipoparatiroidismo definitivo: con una incidencia que oscila entre 0,8 y 14%, depende de la imposibilidad de preservar una paratiroide bien irrigada; su frecuencia también aumenta en las reoperaciones, donde el uso del Azul de Metileno al 1% en infusión EV en dosis de 7 mg.x kg. de peso ayuda a su preservación; la magnificación óptica es otro elemento que ayuda en el mantenimiento de una adecuada irrigación.

La lesión de la rama externa del nervio larínge superior ocurre durante la ligadura del polo superior y ocasiona la paresia o parálisis del músculo cricotiroideo que provoca la pérdida de tensión de la cuerda homolateral con la consecuente incapacidad para emitir tonos altos, agotamiento de la voz y episodios de broncoaspiración. La identificación del mismo y la ligadura meticulosa de cada rama del pedículo superior minimizan los riesgos de esta complicación.

El sangrado postoperatorio, a veces sofocante, ocurre en menos del 1% de las tiroidectomías, la mayoría durante las primeras cuatro horas de postoperatorio. Tiene estrecha relación con la calidad de la técnica operatoria; es aconsejable evitar el cierre hermético de los músculos pretiroideos con la finalidad de disminuir la compresión traqueal en caso de producirse una hemorragia postoperatoria.

### **SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTOS ADYUVANTES**

## **Carcinomas diferenciados**

Luego de realizada la tiroidectomía total a casi total, se esperará entre 4 y 6 semanas sin terapia supresiva con hormona tiroidea para aumentar el nivel de TSH por encima de 30 U/ml con la finalidad de poner en evidencia focos de captación locales o a distancia. Se administra posteriormente una dosis oral de no más de 5 mCi de I131 y se realiza un rastreo corporal total a los dos o tres días. Existe evidencia que dosis mayores de 5 mCi pueden ocasionar el efecto "stunning" o "atontamiento" de la glándula que disminuye la captación de I131 cuando se administran posteriormente dosis terapéuticas. Junto con el rastreo, en aquellos pacientes a los que se le realizó una tiroidectomía total, se realizará el dosaje de Tiroglobulina plasmática.

Existen en la actualidad métodos alternativos de rastreo con <sup>99</sup>Tc Mibi y <sup>201</sup>Talio.

En los casos en que se desconoce la extensión real de la cirugía, se realizará un centelleograma y una captación con 100 microcuries de I131.

El tratamiento con dosis terapéuticas de I131 estará indicado preferentemente en el grupo de pacientes de alto riesgo (mayores de 45 años, tumores grandes o multifocales, o con compromiso ganglionar extenso). Si la tiroglobulina sérica se eleva por encima de 10 ng/ml o si se demuestra captación de I131 solamente en el lecho tiroideo, se administrará una dosis, única o fraccionada de hasta 100 mCi de I131. En pacientes con metástasis ganglionares se aconsejan dosis de alrededor de 150 mCi llegando a 200 mCi cuando se comprueban metástasis a distancia. Aun cuando la dosis total de I131 puede alcanzar 1 Ci, por encima de los 500 mCi deben realizarse controles periódicos con hemograma y eventual punción de médula ósea. La experiencia indica que si no hay reducción manifiesta de tejido captante luego de tres dosis de yodo, las posibilidades de éxito con este tratamiento disminuyen. La terapéutica supresiva con hormona tiroidea se inicia a las 24-48 horas de recibida la dosis terapéutica de I131 en dosis progresivas hasta alcanzar los 200 microgramos de levotiroxina o los 100-150 microgramos de triiodotironina.

En el grupo de pacientes en los que no se administrará I131 (bajo riesgo de enfermedad persistente) se iniciará la terapéutica con levotiroxina en el postoperatorio inmediato.

El uso de la TSH humana recombinante obtiene el mismo efecto estimulante sobre el tejido tiroideo o neoplásico remanente que la supresión hormonal, evitando los efectos indeseables (hipotiroidismo sintomático) que ocasiona la falta de hormona tiroidea postoperatoria. Luego de 6 semanas de tratamiento con hormona tiroidea, si se dispone de TSH recombinante, se administrarán dosis de 0,9 mg IM dos días consecutivos, 5 mCi de I131 al tercer día y un centelleograma de cuerpo entero al 5º día junto con dosaje de tiroglobulina. Si esta se eleva por encima de 2.5 ng/ml o existen áreas de captación en el lecho tiroideo o en metástasis, se suspenderá la administración de hormona tiroidea y recibirá tratamiento con I131.

El seguimiento con tiroglobulina y centelleograma se mantendrá hasta que la captación sea negativa.

En los pacientes con metástasis a distancia tratados con tiroidectomía total y I131, se realizará un centelleograma y dosaje de tiroglobulina, con suspensión del tratamiento supresivo al año de terminado el tratamiento inicial; si la captación es negativa y la tiroglobulina es < de 10 ng/ml, el paciente se considera libre de enfermedad; las determinaciones futuras de tiroglobulina, sin suspender el tratamiento supresivo se realizarán al menos una vez al año. El centelleograma de cuerpo entero podrá repetirse a los tres y cinco años.

La radiografía de tórax, al menos una vez por año, forma parte del seguimiento postoperatorio.

El papel de la radioterapia externa en el carcinoma diferenciado de tiroides es limitado. Entre sus indicaciones figuran pacientes con alto riesgo de recurrencia local (edad avanzada, extensión extratiroidea o enfermedad residual macroscópica), lesiones poco diferenciadas con escasa o nula captación de I131, metástasis óseas, captantes de I, en combinación con el I131 y recidivas locales fuera del alcance del tratamiento quirúrgico.

## **Carcinoma Medular**

El seguimiento requiere el dosaje del nivel de calcitonina a las 6-8 semanas después de la cirugía; los pacientes con niveles normales o no detectables de calcitonina, se evaluarán con estimulación con pentagastrina. Los que presenten niveles anormales de calcitonina sin hallazgos clínicos positivos realizarán ecografía de cuello, TC de tórax y RNM del hígado cada seis meses; puede agregarse el centelleograma con DMSA V (ácido dimercaptosuccinico pentavalente). Si en las imágenes se comprueba una recurrencia cervical, se indicara su punción citológica; si confirma la recidiva, se decidirá su exploración quirúrgica.

La utilidad del tratamiento radiante postoperatorio en el carcinoma medular es motivo de controversia. Sin embargo, se aconseja su indicación ante la evidencia histológica de adenopatías con ruptura capsular o en las recurrencias en el compartimento central o lateral del cuello luego de una disección ganglionar correctamente realizada. Su utilización en todos los pacientes con carcinoma medular o en aquellos con elevación persistente de calcitonina luego de una reoperación requiere de mayor análisis.

## **RES PRIMITIVOS NO HALLADOS**

En muchas ocasiones, el motivo que lleva a la consulta de un paciente es la presencia de un tumor látero-cervical. En la mayoría de estos casos, un examen prolijo y completo, recurriendo también a los métodos paraclínicos ya comentados en otro lugar, puede poner de manifiesto la naturaleza de dicho tumor cervical, sea éste una neoplasia primitiva, una anomalía congénita o una adenopatía inflamatoria o neoplásica (ver algoritmos y TLC)

En un 3 a 4% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el motivo de la primera consulta es una metástasis ganglionar. En estos casos, es también habitual encontrar al tumor primario responsable de las mismas, y lo más frecuente es que sea un cáncer de la vía aerodigestiva superior.

Sin embargo, en un número que según la bibliografía varía entre un 3 y 9% de los pacientes estudiados con los medios razonables, necesarios y suficientes en un servicio de cabeza y cuello, no puede encontrarse el tumor primario, dentro de un plazo de estudio del paciente que no debe ser mayor de un mes.

Pasado ese límite de tiempo, la experiencia demuestra que es conveniente tratar la metástasis sin esperar a que se evidencie el primario.

Ese paciente será considerado a partir de entonces, como portador de una metástasis (MTS) de un Tumor Primitivo No Hallado (PNH), aunque luego durante su seguimiento, el tumor que le dio origen pueda ponerse en evidencia.

Por cierto, el número de pacientes portadores de un PNH estará en razón inversa a la calidad del estudio llevado a cabo.

En ocasiones, cuando el tratamiento de la MTS cervical es la radioterapia, sola o combinada con otro tratamiento, el tumor primario (que evidentemente es de muy pequeño tamaño) puede ser esterilizado si se encuentra dentro del volumen tratado y no ponerse nunca de manifiesto.

Al respecto, es necesario recordar que casi un 5% acumulativo por año de los pacientes portadores de un carcinoma espinocelular de vía aerodigestiva superior, que se controlan de su lesión primaria, desarrolla segundos primarios.

Por lo tanto, si en estos pacientes se descubre un tumor de esa histología luego de 2 ó 3 años de tratado exitosamente el primero, se debe considerar la posibilidad (tanto mayor cuanto más tardío se presente) de que sea un 2º primario y no una recidiva.

Todo tratamiento oncológico, por la agresión que conlleva para el paciente, debe tener una certificación anatomopatológica previa que lo justifique.

En el caso de un enfermo portador de un TPNH, obviamente este requisito deberá basarse en la demostración del tipo histológico a nivel de la MTS cervical.

Veremos cómo se llega a demostrarlo comprometiendo lo menos posible las oportunidades de tratamiento posterior.

En principio, las biopsias incisionales deben ser evitadas como primer paso diagnóstico, excepto en el caso de adenopatías considerables técnicamente irresecables.

El paciente puede presentar una adenopatía cervical:

- a) ulcerada en piel (móvil o frecuentemente fija a planos profundos).
- b) fija a planos profundos, no ulcerada (pequeña o más frecuentemente de gran volumen) considerada irresecable.
- c) móvil con respecto a planos profundos y la piel (habitualmente de tamaño pequeño o mediano).

En a), lo más expeditivo es tomar una biopsia con pinza tipo sacabocado de una zona periférica de la úlcera, de un sector con escasa necrosis. Si se efectúa con delicadeza, generalmente no es necesario la infiltración con anestesia local.

En b) y c) es altamente recomendable efectuar una Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF), en lo posible con control citológico *in situ*, que permitirá, en gran número de casos, rectificar o ratificar la impresión clínica y acelerar los pasos para lograr un diagnóstico de certeza.

En b), es aconsejable la biopsia incisional, con anestesia local o eventualmente general (nótese que ésta es prácticamente la única situación en la cual es admisible una biopsia incisional como método de obtener diagnóstico anatomopatológico: adenopatía irresecable de primitivo no hallado).

En c), es preferible la biopsia escisional con anestesia local o general. En esta última situación, si la biopsia por congelación es categórica, la histología lo justifica y se ha puesto en antecedentes al paciente, puede continuarse con la linfadenectomía que será entonces el primer paso terapéutico.

En todos estos casos, recordamos al lector la sistemática para efectuar una biopsia de una adenopatía cervical.

## **SISTEMÁTICA PARA BIOPSIA DE UNA ADENOPATÍA CERVICAL**

No subestimar jamás la importancia del procedimiento.

En casos considerados *a priori* difíciles (por ejemplo, pacientes muy doloridos) o por vecindad de estructuras nobles, considerar la posibilidad de efectuarlo bajo anestesia general.

### **Incisión**

Debe considerarse la posibilidad de tener que realizar *a posteriori* una linfadenectomía radical. Por lo tanto, la incisión se emplazará de tal manera que pueda ser incluida, dentro del trazado de una incisión adecuada para dicha cirugía, que permita un acceso razonable y no obligue a realizar colgajos con deficiente vascularización que expongan a una dehiscencia de los mismos o a amplias resecciones cutáneas que requieran métodos complejos para cerrar el defecto.

### **Extirpación**

Completa, si es posible. Si es un ganglio muy grande o fijo, considerado irresecable: biopsia en cuña.

En ambos casos, la técnica debe ser muy meticulosa para evitar complicaciones (por ejemplo, hematomas) que dificulten o retarden el tratamiento ulterior y comprometan la posibilidad de curación.

### **Material biopsiado**

Debe asegurarse de biopsiar material representativo, que no sea necrótico o inflamatorio peritumoral.

Para ello es fundamental el examen inmediato del mismo en conjunto con el patólogo que será el encargado de estudiar el material en forma definitiva.

Es aconsejable realizar para ello:

- Estudio macroscópico del material y sección de la pieza en dos mitades.
- Biopsia por congelación de un fragmento para estar seguro de que el material es representativo (que diga, por ejemplo, que es un tumor maligno o compatible con linfoma, etc.) sin necesidad de que se expida sobre el diagnóstico preciso del tipo tumoral.
- Impronta citológica y observación de los preparados en el momento y guardar varios para estudio diferido.

En caso de ser no representativo, tomar nueva muestra o si es posible, extirpar otra adenopatía.

En todos los casos, asegurarse de que quede suficiente material para ser procesado *a posteriori*.

- De ser posible (idealmente): reservar una parte para mantener en banco a  $-70^{\circ}\text{C}$  (permitirá repetir estudios o efectuar técnicas especiales).
- Fijación del material: en formol-buffer o formol-Bouin u otro fijador que no dificulte efectuar estudios de inmunohistoquímica.
- Una parte en glutaraldehído si el patólogo presume que puede ser imprescindible un estudio de microscopía electrónica.

## TRATAMIENTO

Se deben tener en cuenta los siguientes factores:

1. Histología
2. Fijeza y/o resecabilidad de la adenopatía
3. Tamaño
4. Ubicación de las adenopatías
5. Velocidad de crecimiento
6. Número de adenopatías
7. Ventajas e inconvenientes para el paciente de las distintas terapéuticas

Evidentemente, tamaño, fijeza y resecabilidad son factores ampliamente relacionados, aunque no necesariamente un tamaño grande implique fijeza ni esta irresecabilidad (depende en este caso de cuál sea la estructura a la que se fije la adenopatía), aunque biológicamente constituyan factores pronósticos adversos de valor creciente.

Como directiva general, luego de una linfadenectomía, se debe solicitar al patólogo que nos informe acerca de la presencia de ruptura capsular, número de ganglios invadidos y ubicación (nivel) de dichos ganglios positivos.

Estos factores, aisladamente y más aún en conjunto, serán utilizados para determinar la conveniencia de indicar radioterapia post-operatoria.

Como veremos, la racionalidad de la indicación terapéutica de cada situación en particular sale de entrecruzar todos los factores anteriormente mencionados.

## Histología

Es, aisladamente, el factor principal para determinar la modalidad de tratamiento a efectuar.

1. De tratarse de una metástasis de un adenocarcinoma, melanoma, sarcoma (hecho posible pero altamente improbable para el caso de (TPNH), o tumor de tiroides, se indicará, de no haber

contraindicaciones locales (irresecabilidad: ver más adelante) o generales (por el estado del paciente), la linfadenectomía.

Las características de la misma (clásica, modificada, selectiva o extendida) se adaptarán a la patología a tratar.

2. Si se ha llegado al diagnóstico a través de una PAAF como único método, en general es conveniente comenzar el procedimiento por la exéresis de la adenopatía y confirmar el diagnóstico mediante la biopsia por congelación. De ser ésta negativa, se suspende la operación hasta la biopsia definitiva (alternativa que debe ser explicada al paciente previamente).

3. En el caso de origen tiroideo, se le agregará la tiroidectomía (cuya extensión dependerá de distintos factores que no es del caso mencionar aquí).

4. En el caso de un adenocarcinoma de posible origen salivar (sospechable en metástasis en los niveles 1-2-3), se agregará la parotidectomía total (la submaxilectomía es parte integrante de la mayoría de los distintos tipos de linfadenectomías más corrientemente empleadas). En la metástasis de nivel 4 y 5 se presume origen infraclavicular.

5. *A posteriori* deberá evaluarse en cada situación específica, y de acuerdo con la histología, la conveniencia de agregar otro tratamiento adyuvante.

6. En el caso de cáncer epidermoide o indiferenciado (la situación más frecuente), podrá optarse según las distintas circunstancias que se analizarán a continuación, por la cirugía y/o la radioterapia. Lo dicho en 1.2 es válido en esta situación.

### **Fijeza y/o resecabilidad (irresecables)**

1. *Adenopatías irresecables de cáncer espinocelular o indiferenciado*: en aquellos pacientes que por su estadio localmente avanzado fueran considerados *no resecables* hay estudios recientes (ver protocolo de inoperables) que demuestran resultados promisorios empleando quimio y radioterapia en forma concurrente. Si por cualquier motivo el paciente no pudiera ser tratado de tal modo, se puede aplicar radioterapia a dosis altas de 6.500-7.000 cGy (con esquema habitual o, mejor, recurriendo al hiperfraccionamiento).

En ambas situaciones, de no lograrse una respuesta completa, se contemplará la posibilidad de rescate quirúrgico. Si éste no fuera posible y las condiciones generales del paciente lo permiten, se puede intentar quimioterapia paliativa.

2. *Adenopatías irresecables de adenocarcinomas, melanomas, sarcomas, tumores no diferenciados de tiroides*: las posibilidades de efectuar un tratamiento útil son realmente bajas, y habitualmente quedan limitadas a obtener una paliación precaria con radioterapia o quimioterapia.

En el caso especial del melanoma, es conveniente indicar la radioterapia en regímenes de hipofraccionamiento.

3. *Tumores diferenciados de tiroides*: en principio, por su biología menos agresiva, se debe considerar la exéresis paliativa (incompleta de las adenopatías), complementada eventualmente por dosis de I131, radioterapia externa y hormonoterapia.

### **Tamaño**

#### **Generalidades**

1. *Adenopatías de cánceres espinocelulares o indiferenciados*: el tamaño (estadio del N) es, tomado aisladamente, el factor pronóstico más importante. Las adenopatías de más de 3 cm tienen alta probabilidad de tener ruptura capsular, factor adverso reconocido unánimemente. Por lo tanto, si se elige la cirugía como método terapéutico inicial, deberá considerarse un tratamiento radiante adyuvante en el post-operatorio en los N2 y N3.

Vale la pena recordar que una adenopatía fija implica siempre ruptura capsular (los ganglios confluentes son adenopatías fijas entre ellas).

En los N1, deberá evaluarse la conveniencia de RT post-operatoria de acuerdo con la ubicación (ver más abajo) y el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria (recordar que aunque baja, existe la posibilidad de ruptura capsular).

2. *Adenopatías de adenocarcinoma, melanoma y tiroides*: en general, aunque con ciertos reparos para los tumores diferenciados de tiroides, son válidas las consideraciones pronósticas efectuadas en la sección Particularidades.

En los tumores diferenciados de tiroides no se indica radioterapia post-operatoria si no queda enfermedad macroscópica.

En los casos de melanoma está aceptado que el agregado de radioterapia post-operatoria en régimen de hipofraccionamiento aumenta significativamente el control de la enfermedad cervical, aunque no mejora la sobrevida de estos pacientes. Por lo tanto, es recomendable esta actitud terapéutica, ya que le ofrece al paciente una excelente posibilidad de control de su enfermedad cervical con escasa morbilidad y por lo tanto, mejora su calidad de vida.

## Particularidades

### 1. *Adenopatías < de 3 cm*:

- a) *Submaxilares y submentonianas (nivel 1)*: linfadenectomía supraomohioidea (ver en Ubicación 1).
- b) *Nivel 2 y 3*: linfadenectomía supraomohioidea + RT p.op. en faringe.
- c) *Nivel 4 y 5 (bajo: supraclavicular)*: por ser de mal pronóstico porque en general se originan en primarios de origen infraclavicular, se efectuará exéresis amplia (o linfadenectomía selectiva de niveles 4 y supraclavicular (5 bajo)).
- d) *Nivel 5 alto*: su lugar más probable de origen es la base de la lengua, la amígdala palatina y el cavum (fosita de Rosenmüller). El tratamiento aconsejable es radioterapia que comprende especialmente rino y orofaringe.  
Puede obviarse, por medio de protección adecuada, la parte anterior de la laringe (comisura) y la cavidad oral.

### 2. *Adenopatías de más de 3 cm, resecables*:

Es preferible, dado que por lo general tienen un centro hipóxico central que responde pobremente al tratamiento radiante, la linfadenectomía, seguida luego por radioterapia post-operatoria.

## Ubicación

1. La radioterapia es desaconsejada en principio para las adenopatías submaxilares pequeñas y únicas (N1) de carcinoma espinocelular o indiferenciado porque este tratamiento implica la irradiación de la mucosa oral con sus consecuencias adversas (sequedad de boca, falta de gusto, mayor incidencia de caries) y la posibilidad de controlar con dicha radioterapia a un improbable primario oculto en la cavidad oral (ya que ésta es fácilmente examinable); no se justifica ante las desventajas puntualizadas antes.

Por lo tanto, ante esta situación lo más adecuado es efectuar una linfadenectomía supraomohioidea.

2. *Adenopatías supraclaviculares*: ver lo expuesto en la sección Particularidades, punto 1) c).

## Velocidad de crecimiento de la adenopatía

En caso de que los otros factores equilibren la decisión entre efectuar cirugía o radioterapia, un rápido crecimiento de la adenopatía hará inclinar la balanza en favor de esta última opción.

### **Número de adenopatías**

Es un factor pronóstico adverso, por lo que, al igual que en la sección Velocidad de crecimiento de la adenopatía, tenderá a inclinar la decisión en favor de la radioterapia.

De igual manera, si se descubren varios ganglios histológicamente positivos en el espécimen de la linfadenectomía, deberá agregarse radioterapia post-operatoria.

### **Ventajas y desventajas del método terapéutico**

Fundamentalmente, la edad del paciente y su condición física y anímica, y la expectativa de vida que condiciona su patología tumoral y la calidad de vida esperable con y sin cada una de las posibles combinaciones de tratamiento, son datos que deben pesar en el momento de concretar la indicación terapéutica de cada enfermo en particular

### **PRONÓSTICO**

De acuerdo con las distintas publicaciones, la sobrevida a 5 años varía entre un 30 a un 60%

De estas cifras indicativas, surge claramente la justificación terapéutica de una metástasis cervical de un primitivo no hallado.

Sin embargo, debemos destacar que, mayoritariamente, los buenos resultados se dan en aquellos casos en que el tumor primario esté ubicado presumiblemente en la vía aerodigestiva superior (como vimos, la mayoría de los casos).

En los casos en que responden a un primario de probable ubicación infraclavicular, los resultados son malos en cuanto a la sobrevida, no así en cuanto al control local de la enfermedad, lo que justifica ampliamente un tratamiento adecuado pero lo menos agresivo posible por que de ese modo el paciente puede beneficiarse con una mejor calidad de vida.

## **MELANOMAS DE MUCOSAS**

### **CARACTERÍSTICAS**

Los melanomas de mucosa de cabeza y cuello son menos frecuentes que los de origen cutáneo; su incidencia varía del 0,4-6%, sin embargo constituyen el 70% de todos los melanomas extracutáneos

Se presentan mas tardíamente que los de piel, con preponderancia en el sexo masculino y la raza blanca. En el IAHR se registraron pacientes en años. Las localizaciones más frecuentes fueron conjuntiva y fosa nasal, incluyendo senos paranasales, seguidos de cavidad oral, laringe y faringe

La clasificación en las tres formas macroscópicas clásicas no es posible, así como su estadificación por niveles o espesor, dada la ausencia de reparos histológicos en las mucosas. Es frecuente la permeación linfática o vascular intralesional con escasa reacción linfática, lo que explicaría su mayor agresividad biológica y alta incidencia de recidivas locales. A diferencia de los cutáneos, presentan pocas metástasis ganglionares salvo las localizaciones en conjuntiva, y mayor presencia de metástasis a distancia, particularmente hepáticas. Debe destacarse el distinto comportamiento biológico de los melanomas del tracto uveal, lo que hace necesario su análisis por separado de este grupo, ya que son tratados generalmente en centros oftalmológicos.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de los melanomas de mucosa es tardío porque la sintomatología inicial coincide frecuentemente con enfermedad avanzada. Toda lesión pigmentada sospechosa en la cavidad oral, laringe o faringe debe ser biopsiada; la obstrucción nasal y la epistaxis son características de las localizaciones nasales y paranasales.

El diagnóstico histológico ofrece dificultades dado que el 30-50% de las lesiones son amelanóticas y no muestran pigmento obvio en las coloraciones convencionales; la inmunohistoquímica para demostrar la proteína S100 y el empleo del anticuerpo monoclonal HMB-45 tienen alta especificidad en el diagnóstico diferencial con otras lesiones indiferenciadas. La microscopía electrónica permite identificar, aunque no siempre, la presencia de premelanosomas, patognomónicos de este tumor.

La evaluación clínica incluye un correcto examen físico y endoscópico de las cavidades mucosas, junto con una tomografía computada y/o RNM del macizo craneofacial. Deben agregarse una radiografía de tórax, hepatograma y ecografía hepática para descartar enfermedad a distancia; aunque no indispensable, parece razonable incluir una tomografía computada de pulmón en el listado preoperatorio de estos pacientes.

## TRATAMIENTO

La exéresis quirúrgica con márgenes adecuados (en lo posible 2 cm), difíciles de obtener en esta localización anatómica, constituye su tratamiento de elección. No están indicadas disecciones ganglionares electivas salvo cuando deba abordarse el cuello para el tratamiento de la lesión primaria. Una disección ganglionar terapéutica se agregará a la resección del primario ante la presencia de adenopatías cervicales clínicamente positivas.

Aunque no existe evidencia categórica de la utilidad de la radioterapia post-operatoria, el consenso indica que su utilización con técnica de hipofraccionamiento mejora el control local de la enfermedad; se aconseja su utilización en todos los pacientes con lesiones voluminosas, márgenes dudosos, enfermedad residual o ganglios histológicamente positivos. La quimioterapia quedará reservada sólo para pacientes con enfermedad metastásica confirmada.

## MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO

En el área de cabeza y cuello se localiza aproximadamente el 20% del total de los melanomas malignos cutáneos (MM). Predomina en el sexo masculino (2 a 1). Algunas variedades son más frecuentes en esta localización: lentigo maligno, lentigo maligno melanoma y melanoma desmoplásico (el 75% se desarrolla en CyC).

Probablemente debido a una mayor exposición solar, densidad aumentada de melanocitos y a la riqueza de la red vascular y linfática en cabeza y cuello, el comportamiento biológico del MM en esta localización es más agresivo:

- los patrones de recidiva, incidencia de diseminación ganglionar y tasas de supervivencia son peores que en otros sitios para MM comparables por tipo histológico, tamaño y Breslow;
- subsitios como cuero cabelludo o cuello posterior son considerados sitios de mal pronóstico.

Además, en cabeza y cuello no siempre es posible obtener márgenes amplios, para respetar estructuras importantes (p. ej. párpados).

## Biopsia

La biopsia ideal es la escisional. Permite la determinación del espesor (nivel de Breslow) de la lesión, por medio de múltiples cortes, hasta dar con la zona de mayor profundidad y también puede diagnosticar en forma definitiva la presencia o no de ulceración o regresión en un espécimen completo.

En casos de lesiones extensas, y en zonas de importancia estética como la cara, se pueden efectuar biopsias incisionales (con bisturí o punch). No modifican el pronóstico de la enfermedad. Considerar la posibilidad de efectuar biopsias en más de un sitio de la lesión.

Ante una sospecha de MM, no debe usarse la biopsia por afeitado (*shave*). Puede complicar la interpretación histopatológica y crear dificultades para la determinación correcta del espesor de Breslow.

## **TRATAMIENTO**

### **Tumor primario**

La cirugía es el tratamiento de elección. Los márgenes de resección son definidos de acuerdo con el espesor de Breslow.

- Melanoma *in situ*      margen de 0,5 cm.
- Breslow 0-1 mm      margen de 1 cm.
- Breslow 1-4 mm      margen de 2 cm.
- El margen en profundidad debe ser igual al cutáneo, siempre que sea posible. La resección de la fascia es opcional.
  - Los márgenes pueden modificarse de acuerdo con el sitio anatómico, proximidad a estructuras vitales (p. ej., párpados), o debido a la condición del paciente.
  - Para la reconstrucción se empleará el método que ofrezca el mejor resultado funcional y cosmético.
  - La cirugía micrográfica de Mohs puede considerarse como opción para casos seleccionados donde sea importante la preservación de los tejidos (p. ej., lentigo maligno y lentigo maligno melanoma en cara, párpados).
  - La radioterapia puede considerarse para el tratamiento de melanoma lentigo maligno en pacientes con contraindicaciones formales para la cirugía. También puede emplearse como adyuvante en el post-operatorio para disminuir el riesgo de recidiva local luego de resecciones con márgenes insuficientes por limitaciones anatómicas, presencia de embolias linfáticas o infiltración perineural (melanoma desmoplásico con infiltración perineural).

### **Ganglios linfáticos**

El compromiso ganglionar es la forma más frecuente de diseminación metastásica del MM.

### **Biopsia ganglionar**

Si existe sospecha clínica de compromiso ganglionar es preferible utilizar la punción con aguja fina para confirmarlo. La biopsia quirúrgica aumenta el riesgo de diseminación local por siembra en el campo operatorio. Por esta razón, si se efectúa una biopsia ganglionar y se comprueba la presencia de metástasis, el vaciamiento terapéutico debe realizarse a la brevedad, incluyendo la cicatriz de biopsia en la incisión del vaciamiento.

### **Vaciamiento electivo**

Estudios prospectivos no han podido demostrar su utilidad en la sobrevivida de los pacientes. No deberían indicarse salvo excepciones (p. ej., MM con Breslow alto, ulcerado, en un paciente con imposibilidad de seguimiento adecuado). De ser posible, debe ser reemplazado por el mapeo linfático intraoperatorio + biopsia del ganglio centinela.

### **Vaciamiento terapéutico**

Es el tratamiento de elección cuando se comprueban metástasis ganglionares, sin evidencia de diseminación a distancia.

En el área de cabeza y cuello deben preferirse los vaciamientos cervicales completos, incluyendo los niveles I a V. Si dividimos esquemáticamente el cuero cabelludo con una línea trazada desde el pabellón auricular hacia el vertex, los MM ubicados por delante de esta línea, o en cara, deben ser tratados con vaciamientos que incluyan una disección de la celda parotídea como complemento del vaciamiento cervical. En aquellos melanomas ubicados por detrás de esta línea la disección deberá incluir los ganglios retroauriculares y eventualmente también los occipitales. De ser posible el nervio espinal será conservado.

La radioterapia ha demostrado utilidad para disminuir la recidiva regional luego de un vaciamiento con ganglios positivos, especialmente si son múltiples o con ruptura capsular.

### **Mapeo linfático intraoperatorio y biopsia del ganglio centinela**

Esta es una técnica reciente, en evolución, descrita por D. Morton en 1990. Se fundamenta en que el drenaje linfático se desarrolla de una manera ordenada. De acuerdo con esta teoría, a partir del sitio anatómico del MM, el drenaje se dirige primariamente a un ganglio (centinela), y desde éste, la linfa se distribuye a los demás ganglios regionales. Su identificación, aislamiento y posterior estudio histológico permitirá diagnosticar metástasis subclínicas y decidir la conducta terapéutica (vaciamiento selectivo) del área ganglionar.

La técnica se inicia con una linfografía, previa a la cirugía. Este estudio se efectúa empleando un coloide marcado con TC que es inyectado alrededor del MM primario o de la cicatriz de biopsia del mismo que identifica el área ganglionar de drenaje y la localización precisa del ganglio centinela (GC). Luego, en el quirófano, de acuerdo con los hallazgos de la linfografía se inyecta un colorante vital (azul patente) perilesional y se disecciona el área ganglionar hasta hallar el ganglio teñido. La utilización de una sonda que mide la radioactividad del GC y del resto del área facilita la búsqueda y aumenta aproximadamente un 5% el hallazgo del GC.

### **Indicaciones**

MM primario, sin evidencia de clínica de diseminación ganglionar ni a distancia:

- Breslow = o > 1 mm.
- Clark = o > IV.
- Ulceración.
- Regresión histológica.

La calidad de la linfografía previa y el estudio histológico exhaustivo (múltiples cortes e inmunohistoquímica) son esenciales para obtener buenos resultados.

El procedimiento debería ser efectuado únicamente por cirujanos con experiencia en disecciones ganglionares. Los resultados erróneos pueden inducir a un manejo equivocado y perjudicial para el paciente. Si no se cuenta con las condiciones enunciadas precedentemente es preferible prescindir del método.

## **SEGUIMIENTO**

### **Clínico**

Todo paciente que ha presentado un melanoma puede presentar una recaída o un segundo melanoma aún muchos años después del tratamiento. Por esta razón el seguimiento debe ser de por vida.

El objetivo de los controles será detectar lo más precozmente posible recidivas locales, metástasis o un segundo melanoma. Además, nos servirá para valorar la eficacia del tratamiento y como apoyo emocional para el paciente.

El examen clínico debe ser visual y palpatorio de toda la superficie cutáneo-mucosa y áreas ganglionares.

Se debe estimular el autoexamen. La mayoría de las recaídas son diagnosticadas por los pacientes.

### **Frecuencia de los controles**

Se debe considerar que aproximadamente un 75% de las recidivas se producen durante los primeros dos años.

- *MM in situ*: examen semestral por dos años, luego anual.
- MM con Breslow hasta 1 mm: trimestral por 2 años; semestral hasta el 5to. año; luego control anual.
- Melanoma con Breslow > 1 mm: cada 3 meses por 2 años; cada 4 meses el 3er. – 4 to. año; semestral hasta el 6to. año; luego control anual.

### **Exámenes complementarios**

La utilidad de los estudios complementarios en el seguimiento del paciente asintomático está en revisión.

No existe evidencia de que el diagnóstico de metástasis sistémica antes de que éstas sean sintomáticas mejore la sobrevida de los pacientes. Solicitar estudios sin justificación clínica aumenta los costos innecesariamente y provoca ansiedad y preocupación en los pacientes.

Por estas razones, en el paciente asintomático, sólo se justifica pedir estudios básicos: hemograma, Rx tórax, hepatograma con LDH, ecografía hepática.

En el paciente con síntomas sugestivos de recidiva, se emplearán la TAC y la RMN.

Como excepción, puede valorarse la posibilidad/conveniencia de solicitar estudios a pedido del paciente o cuando el paciente ingresa en un Protocolo de investigación.

## **TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO**

### **PREVENCIÓN**

El estado buco dental previo del paciente y la terapéutica seguida (Radioterapia, Quimioterapia, Cirugía o sus combinaciones) marcarán la aparición de las complicaciones orales.

La evaluación previa, el tratamiento y la prevención son importantes en los resultados.

Las complicaciones orales post radioterapia las clasificaremos en:

- **Complicaciones Agudas:**

- Alteración gusto olfato
- Estomatitis
- Mucositis
- Candidiasis

- **Complicaciones Crónicas:**

- Caries
- Xerostomía
- Trismus
- Osteorradionecrosis

Antes de iniciar el tratamiento radiante se deberá evaluar el estado bucodental del paciente y revertir toda patología crónica o aguda pasible de tratamiento.

El diagnóstico se complementara con la toma de una radiografía panorámica extraoral y se realizaran todas las extracciones dentarias con focos sépticos y se inactivaran los procesos de caries por lo menos 15 días antes de iniciar el tratamiento.

Especialmente en RT se deberá implementar un programa preventivo que abarque seis fases:

- 1- Control caries activas
- 2- Control placas bacterianas
- 3- Entrenamiento higiene oral
- 4- Aplicación fluor en gel
- 5- Dieta
- 6- Extracciones.

El paciente será entrenado para realizar una correcta higiene de su boca y controlar de esta manera la placa o bio film. Deberá utilizar fluor en gel y en líquido para reforzar localmente al esmalte. Se debe utilizar digluconato de clorhexidina que promueve la remineralización de las lesiones incipientes por la reducción del *Streptococcus mutans* en la cavidad oral.

Con respecto a la dieta se disminuirán los momentos de azúcares para no mantener el PH salival en niveles bajos. Si se mantiene un PH salival bajo hay un aumento de lacto bacilos y *Streptococcus mutans* y como consecuencia aparecen las caries por radiación que comienzan por puntos blancos de desmineralización. La dentina expuesta se torna blanda y socava al esmalte.

La mucosa estará seca inflamada, con fisuras y agrietamiento de la lengua. Los pacientes se quejan de sensibilidad, dolor, sensación de ardor. Los acinos serosos de las glándulas parótidas y sublinguales degeneran inmediatamente después de una sola dosis de irradiación, mientras que los mucosos no muestran alteraciones agudas.

A causa de esto, tan pronto como se inicia la radioterapia la saliva del paciente se hace más espesa y escasa, con el consecuente aumento de *Streptococcus mutans* aparece una mayor incidencia de caries y alteraciones en el gusto. Para disminuir estos efectos se le indicará al paciente beber mucho líquido, suprimir irritantes (alcohol vinagre cítricos etc.) y mantener la mucosa húmeda con infusiones de manzanilla y preparados a base de aloe vera.

Diagnosticada la mucositis de acuerdo a su toxicidad la clasificaremos en:

- **Grado Uno:** Eritema, Molestia local.
- **Grado Dos:** Moderada, Eritema, Ulcera, Puede comer sólido.
- **Grado Tres:** Severa, dolor, ulcera, solo tolera líquidos.
- **Grado Cuatro:** Riesgo de Vida, no alimentación oral, se requiere S. N. G.

El tratamiento variara según el grado y comprenderá desde paliativos locales hasta la utilización de morfina.

La candidiasis es otra de las complicaciones de la radioterapia; habitualmente cede con Nistatina pediátrica suministrada mediante un gotero que se vacía en la cavidad oral para realizar buches y gárgaras que luego el paciente traga. Una vez iniciada la R. T. se deberá efectuar un control de signos y síntomas; se enseñaran ejercicios de apertura bucal para disminuir el trismus.

En caso de tener que realizar extracciones post R. T. se aconseja no efectuarlas antes de los doce meses de la finalización de la R. T. Si fuere necesario y aun después de haber transcurrido ese lapso se debe **siempre indicar antibióticos** para la prevención de osteorradionecrosis por hipoxia del tejido óseo como consecuencia de una menor irrigación sanguínea. Se utilizara amoxicilina + ácido clavulánico 24 Hs. antes de la extracción y luego de la misma se continuará por cinco días el tratamiento. Suturar en casos de dos o más extracciones y profilaxis con enjuagues con clorhexidina.

Producida la osteorradionecrosis, esta será clasificada en:

- **Grado Uno:** Superficial, Hueso cortical expuesto.

- Grado Dos:** Hueso medular y cortical expuesto:
  - A) Ulceración mucosa
  - B) Necrosis extensa.
- Grado Tres:** Todo hueso comprometido, Puede haber fractura:
  - A) Ulcera
  - B) Fístula

El tratamiento comprenderá desde el curetaje de la herida y antibiótico + cámara hiperbarica hasta la secuestrectomía con amplio margen.

## QUIMIOTERAPIA

Los pacientes que van a iniciar el tratamiento deberán ser evaluados antes de comenzarlo; dicha evaluación consistirá en tomar una RX panorámica para tener una visión global de piezas dentarias y hueso y así poder planificar obturaciones y/o extracciones que se requieran.

En caso de iniciada la Q. T. es necesario una autorización y asistencia del medico tratante con el fin de evitar complicaciones ante un eventual descenso de plaquetas y glóbulos blancos.

## REHABILITACIÓN PROTETICA

**a) Prótesis dentaria intra operatoria:** Para pacientes que van ha ser sometidos a exéresis parciales o totales de maxilar superior, se deberá preparar una prótesis oclusora de acrílico con retenedores o completas, según el caso, para colocar durante el acto quirúrgico. Se ha comprobado que la colocación de la misma guía la cicatrización y proporciona bienestar al paciente, quien recuperado de la anestesia puede hablar. Los materiales de elección son base de acrílico revestida con pastas siliconadas en contacto con la herida.

**b) Prótesis definitiva:** Pasado el tiempo de cicatrización y completada la radio terapia puede realizarse una nueva prótesis que llamaremos "definitiva", que contara con dientes para mejorar funcional y estéticamente al paciente. Se complementa con un relleno siliconado que obtura el defecto quirúrgico y que debe ser cambiado cada seis a ocho meses. Se recomienda al paciente estrictas medidas de higiene y controles periódicos para evitar sangrados, dolor o decúbito.

**c) Prótesis reconstructiva de áreas faciales.**

**d) Implantes:** Se presentan dos situaciones:

**a. Implantes colocados en tejidos irradiados.** Se deberá esperar no menos de 12 meses desde la ultima dosis de R. T. recibida. Se aconseja aplicación de oxigeno en cámara hiperbarica para aumentar la densidad vascular + utilización de antibiótico antes mencionado.

**b. Implantes irradiados.** Puede aparecer osteorradionecrosis en hueso adyacente que atente contra la estabilidad de los implantes o bien pérdida del implante mas hueso