



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Actualización en el carcinoma epidermoide de faringe. Implicación del VPH. Manejo multidisciplinar desde la detección al seguimiento.

Update on pharynx epidermoid carcinoma. Involvement of HPV. Multidisciplinary management from detection to follow-up.

Autor: Dña. Marta Chapa Sánchez del Corral

Director/es: D. Fidel Ángel Fdez. Fdez.

Dña. María Martino González

Santander, Junio 2018

INDICE

1. Resumen/ Palabras clave.....	pág. 4
2. Summary/ Keywords.....	pág. 4
3. Introducción.....	pág. 5
3.1. Generalidades.....	pág. 5
3.1. A. Anatomía y fisiología de la faringe.....	pág. 5
3.1. B. Vascularización e inervación de la faringe.....	pág. 6
3.1. C. Cáncer de faringe.....	pág. 6
3.2. Carcinoma Epidermoide de faringe.....	pág. 7
3.2. A. Epidemiología.....	pág. 7
3.2. B. Factores de riesgo.....	pág. 7
3.2. C. VPH negativos vs VPH positivos.....	pág. 8
3.2. D. Diagnóstico.....	pág. 9
3.2. E. Clínica.....	pág.10
3.2. F Tratamiento.....	pág.11
4. Objetivos.....	pág.12
5. Material y métodos.....	pág.12
6. Resultados.....	pág.12
6.1. Actualización métodos diagnósticos.....	pág.12
6.1. A. Factores de Riesgo.....	pág.12
6.1. B. Anatomía patológica.....	pág.13
6.1. C. Evaluación inicial.....	pág.14
6.1. D. Biopsia por aspiración con aguja gruesa.....	pág.15
6.1. E. Generalidades de los estudios de imagen.....	pág.17
6.1. F. Tomografía Computarizada.....	pág.17

6.1. G. Resonancia Magnética.....	pág.19
6.1. H. PET y PET/TAC integrados.....	pág.20
6.1. I. Evolución de metástasis a distancia.....	pág.22
6.1. J. Incidencia de segundos tumores.....	pág.22
6.1. K. Futuros métodos de estadificación molecular.....	pág.23
6.1. L. Particularidades según localización anatómica.....	pág.23
6.2 Actualización en detección del VPH.....	pág.29
6.2.1. Diagnóstico del VPH.....	pág.30
6.2.2. Vacunación contra el VPH.....	pág.31
6.2.3. VPH positivo frente a HPV negativo.....	pág.31
6.2.4. Tratamiento en carcinoma epidermoide de faringe VPH positivo.....	pág.32
6.3 Actualización en el tratamiento.....	pág.33
6.3.1 Cirugía.....	pág.33
6.3.2 Radioterapia.....	pág.34
6.3.3 Quimioterapia.....	pág.35
6.3.4 Inmunoterapia.....	pág.37
6.4 Actualización en el seguimiento.....	pág.38
6.4.1 Carcinoma de Rinofaringe.....	pág.39
6.4.2 Carcinoma de Orofaringe.....	pág.40
6.4.3 Carcinoma de Hipofaringe.....	pág.40
6.5 Estudio retrospectivo Carcinoma Epidermoide de faringe en HUMV.....	pág.41
7. Conclusiones.....	pág.44
8. Bibliografía.....	pág.46
9. Agradecimientos.....	pág.50

1. RESUMEN

El carcinoma epidermoide es la neoplasia más frecuente de la faringe.

Factores de riesgo como el tabaco, alcohol, el virus de Epstein Barr o el Virus del Papiloma Humano son los principales responsables.

Actualmente ha aumentado mucho la incidencia de este carcinoma, especialmente en la orofaringe asociado al VPH, y, aunque se ha demostrado su mejor pronóstico, el tratamiento parece seguir siendo el mismo.

En cuanto al diagnóstico, es fundamental una correcta estadificación del tumor (TNM) para poder desarrollar un plan de tratamiento adecuado, y para ello se recomiendan estudios de imagen como la TC, RMN o en determinados casos la PET-TC integrada, sin olvidarnos nunca de confirmar dicho carcinoma mediante biopsia.

El tratamiento se basa fundamentalmente en cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero actualmente, se está investigando acerca de nuevos tratamientos como la inmunoterapia y se ha aprobado recientemente un tratamiento que incluye entre otros cisplatino y cetuximab.

El seguimiento de estas neoplasias es fundamental para una detección temprana tanto de recurrencias y segundos tumores como de complicaciones curables.

Palabras clave: Carcinoma epidermoide, faringe, VPH, diagnóstico, tratamiento.

2. SUMMARY:

Squamous cell carcinoma is the most frequent neoplasm of the pharynx.

The main risk factors are tobacco, alcohol, Epstein Barr virus or Human Papilloma Virus.

Currently, the incidence of this carcinoma has increased greatly, especially in the oropharynx associated with HPV, and, although its better prognosis has been demonstrated, the treatment seems to be the same.

In terms of diagnosis, a correct tumor staging (TNM) is essential in order to develop an appropriate treatment plan, and for this purpose, imaging studies such as CT, MRI or in some cases integrated PET-CT are recommended, never forgetting of confirming said carcinoma by biopsy.

The treatment is fundamentally based on surgery, radiotherapy and chemotherapy, but currently, new treatments such as immunotherapy are being investigated and a treatment that includes, among others, cisplatin and cetuximab has recently been approved.

The follow-up of these neoplasms is fundamental for an early detection of recurrences and second tumors as well as of curable complications.

Key words: Squamous cell carcinoma, pharynx, HPV, diagnosis, treatment.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Generalidades:

A) Anatomía y fisiología de la faringe¹:

La faringe es un canal músculo-membranoso, punto de cruce entre la vía aérea y la digestiva, que se extiende desde la base del cráneo hasta el inicio del esófago, aproximadamente a la altura del límite inferior del cricoides y de la quinta o sexta vértebra cervical.

En la faringe se distinguen tres regiones (ver figura 1) que son las siguientes:

- **Nasofaringe, epifaringe, rinofaringe o cavum:** que llega hasta la cara posterior del paladar blando y comprende las amígdalas faríngeas (adenoides) y tubárica, la fosita de Rosenmüller, la apertura de la trompa de Eustaquio y las coanas. El paladar blando define el límite entre la nasofaringe y la orofaringe.
- **Orofaringe:** desde el nivel del paladar blando hasta el borde libre de la epiglotis, incluye las amígdalas palatinas y sus pilares, la base de la lengua, la cara anterior del paladar blando y las valléculas.
- **Hipofaringe:** llega hasta el límite inferior del cricoides y está formada por los dos senos piriformes, la pared posterior y la región retrocricoides.

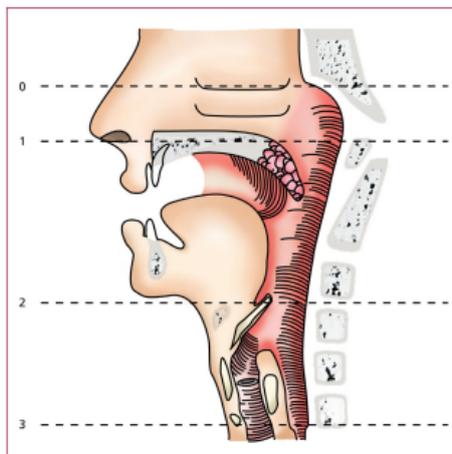


Figura 1. Topografía faríngea. La rinofaringe queda entre la línea 0 y la 1; la orofaringe está comprendida entre las líneas 1 y 2, y la hipofaringe lo está entre la 2 y la 3 (Figura tomada del libro de Otorrinolaringología y patología cervicofacial de Basterra Alegría J.)².

El componente esencial en la faringe es el muscular, que está constituido por los músculos constrictores (superior, medio e inferior) y por los elevadores (platofaríngeo, estilofaríngeo y salpingofaríngeo). Además, están los músculos tensor y elevador del velo del paladar, conocidos también como periestafilino externo e interno respectivamente, que actúan de manera conjunta con los anteriores.

El tejido linfoepitelial asociado a la mucosa de las paredes de la faringe, recibe el nombre de anillo linfático de Waldeyer, que está formado por las amígdalas faríngea y tubáricas en la rinofaringe, las palatinas, la amígdala lingual y los nódulos de la pared faríngea posterior, en la orofaringe. Dicho tejido tiene un desarrollo progresivo con la edad. Así, en la primera infancia (hasta los cinco años), predomina la amígdala faríngea; en la segunda infancia, las amígdalas palatinas; y en el adulto, la amígdala lingual¹.

En **condiciones fisiológicas**, las funciones de la faringe podrían englobarse en cuatro: la **ventilatoria**, la **deglutoria**, la **fonatoria** (determinada principalmente a través de adaptaciones de volumen y diámetro de la caja de resonancia del timbre vocal), y la **inmunológica** (principalmente dada por los componentes linfoepiteliales del anillo de Waldeyer, que representan un sistema capaz de desarrollar una respuesta inmune frente a elementos patógenos)³.

B) Vascularización e inervación de la faringe ⁴:

La vascularización arterial de la faringe depende fundamentalmente de la arteria faríngea ascendente, que es rama de la carótida externa. El retorno venoso se realiza a través de venas faríngeas que desembocan en la vena yugular interna; y el drenaje linfático lo hace de los ganglios yugulares profundos, y a veces, de los retro-faríngeos.

En cuanto a la inervación, la parte motora se da a partir del X par craneal, salvo el estilofaríngeo, que está inervado por el IX par, y el periestafilino externo por una rama del nervio maxilar inferior.; y la parte sensitiva por ramas del plexo faríngeo formado por los pares craneales IX y X ⁴.

C) Cáncer de faringe:

Acerca de la patología tumoral de la faringe, podemos dividirla también en tres grandes grupos, según las diferentes regiones anatómicas de la misma previamente mencionadas ¹:

- La causa más frecuente de cáncer de **epifaringe** es el carcinoma **indiferenciado (o carcinoma epidermoide indiferenciado)**, relacionado generalmente con el virus de Epstein Barr;
- El cáncer de **Orofaringe** más frecuente suele ser el **carcinoma epidermoide**, frecuentemente relacionado con el tabaco, alcohol y virus del papiloma humano (VPH);
- Por último, la causa principal de cáncer de **hipofaringe** es también el **carcinoma epidermoide** en relación con el tabaco y alcohol generalmente ¹.

3.2. Carcinoma Epidermoide de Faringe:

A) Epidemiología:

Aproximadamente el 95% de los cánceres de la cabeza y el cuello son carcinomas epidermoides o de células escamosas (CCE) y el resto corresponden en su gran medida a adenocarcinomas originados en las glándulas salivales.

El CCE representa actualmente la sexta neoplasia más frecuente en todo el mundo. Según las cifras actuales, cada año se diagnosticarán alrededor de 45.000 casos en EE.UU. y más de 650.000 en todo el mundo ¹.

B) Factores de riesgo:

La patogenia del carcinoma epidermoide es **multifactorial**.

Los factores de riesgo más frecuentemente asociados con los carcinomas epidermoides de faringe incluyen **tabaquismo**, consumo de **alcohol**, infección por el **virus del papiloma humano** (especialmente para cánceres orofaríngeos) e infección por el **virus Epstein-Barr** (VEB) (especialmente para cánceres nasofaríngeos en Asia) ¹.

Existe un riesgo 5 a 25 veces mayor de cáncer de faringe en los fumadores de **cigarrillos** en comparación con los no fumadores, y hay un aumento significativo en el riesgo asociado con fumar **pipa**. El tabaco sin humo (tabaco **masticable**) se asocia también con un mayor riesgo¹. La evidencia sobre la asociación del consumo de **marihuana** y el desarrollo de cáncer de faringe es algo conflictiva. El sesgo de información y selección, así como la confusión por el uso de alcohol y tabaco limitan la capacidad de los estudios observacionales para excluir o confirmar esta relación⁴.

El consumo de **alcohol** aumenta significativamente el riesgo de cáncer en el tracto aerodigestivo superior, aunque a menudo es difícil separar los efectos del tabaco y el alcohol en los estudios epidemiológicos. El RR de desarrollar cáncer de cabeza y cuello debido al alcohol parece ser dependiente de la dosis. La ingesta de alcohol y el tabaquismo parecen tener un efecto multiplicativo e interactivo sobre el riesgo de desarrollar cáncer de faringe¹.

El **virus de Epstein Barr (VEB)** es el principal agente etiológico en la patogénesis del carcinoma nasofaríngeo. Aunque el carcinoma nasofaríngeo es una neoplasia relativamente rara en la mayoría de las poblaciones, es uno de los cánceres más comunes en el sur de China¹.

El **virus del papiloma humano (VPH)** está implicado como la principal causa de cáncer de orofaringe en los Estados Unidos y Europa. Los cánceres de faringe debidos al VPH tienen importantes diferencias clínicas y de pronóstico en comparación con los que típicamente se asocian con el consumo de tabaco y alcohol. La incidencia del carcinoma de células escamosas orofaríngeas, ha aumentado en las últimas dos décadas, principalmente porque el número de casos de CCE asociados con el virus del papiloma humano (VPH) ha aumentado de manera espectacular⁴.

El **virus del herpes simple (VHS)** tiene una correlación menos estrecha con el desarrollo de carcinomas orales que el VEB o el VPH. Los pacientes con cáncer de faringe tienen niveles más altos del anticuerpo de inmunoglobulina M (IgM) contra el VHS tipo 1 que los sujetos control. El VHS puede transformar las células in vitro en un fenotipo maligno. Esto puede deberse a un péptido codificado por VHB que aumenta la mutagenicidad de las células infectadas.

La **inmunodeficiencia** debida a la infección con **VIH** o al **trasplante** de órganos sólidos se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer en la región de la cabeza y el cuello.

Múltiples **factores genéticos** pueden contribuir a un aumento en el riesgo, y estos factores pueden interactuar con otros factores de riesgo ya mencionados. Los ejemplos de estos factores genéticos incluyen polimorfismos metabólicos que influyen en la exposición a los carcinógenos en el humo del tabaco, polimorfismos del gen de reparación del ADN y variaciones en otras vías que contribuyen a la carcinogénesis¹.

Los pacientes con **anemia de Fanconi** corren un alto riesgo de desarrollar una neoplasia maligna, incluidos CE de faringe, síndrome mielodisplásico y leucemia mielocítica aguda. Los cánceres de cabeza y cuello en estos pacientes tienden a aparecer a una edad más temprana y en ausencia de otros factores de riesgo (tabaco, alcohol)⁴.

Se ha postulado que los **enjuagues bucales** están asociados con el cáncer de cabeza y cuello debido a la carcinogenicidad del alcohol, un componente principal de la mayoría de estos productos.

La **radiación actínica (luz solar)** y, especialmente, fumar en pipa son factores predisponentes conocidos del cáncer de labio inferior⁴.

C) VPH negativos vs VPH positivos:

La mayoría de los estudios epidemiológicos han sugerido que el VPH (específicamente el tipo 16) está implicado en la carcinogénesis de los carcinomas epidermoides de la cavidad oral (concretamente de la orofaringe), especialmente en jóvenes no fumadores; es por ello que la detección de estas lesiones es de gran importancia.

Los principales factores de riesgo de los **tumores VPH negativos** son el tabaco y el consumo excesivo de alcohol que dan lugar a una serie de alteraciones genéticas importantes que llevan a la desregulación de diversos genes supresores de tumores como el P53 que se asocia con tasas de mutaciones más altas.

Por el contrario, los **tumores asociados al VPH** se asocian fuertemente con el comportamiento sexual y tienden a darse en pacientes más jóvenes, con un nivel socioeconómico más alto⁵.

En cuanto al pronóstico, se demostró que el estado del **VPH (+)** es un determinante constante de un **mejor pronóstico**, independientemente de la modalidad de tratamiento, con unas tasas de **supervivencia a 5 años** en pacientes con tumores

asociados al VPH de aproximadamente **75-80%** versus 45-50% entre pacientes con tumores VPH negativos⁶.

El VPH induce cáncer al infectar las células basales epiteliales. Después de la infección, el VPH puede identificarse en partículas circulares extracromosómicas o episomas. El genoma viral típicamente se integra en el genoma de la célula huésped, lo que da lugar a una expresión regulada de las oncoproteínas E6 y E7 virales. Las proteínas E6 y E7 se unen e inactivan los supresores tumorales TP53 y RB1 respectivamente. Esto permite a las células huésped evitar la apoptosis y conduce a la proliferación.

El uso del estado del VPH en la toma de decisiones sigue investigándose en este momento, y hay varios ensayos clínicos al respecto actualmente en curso. El objetivo de estos ensayos es disminuir la dosis y con ello la toxicidad del tratamiento a corto y largo plazo. No obstante, el tratamiento fuera de un ensayo clínico sigue siendo el mismo que el de los pacientes sin un tumor asociado con el VPH ⁶.

D) Diagnóstico:

La evaluación inicial del tumor primario se basa en la realización de una cuidadosa **historia clínica** y la combinación de una correcta **inspección, palpación y laringoscopia directa flexible**. La **exploración física** debe incluir una evaluación cuidadosa de las **áreas de drenaje ganglionar** correspondiente, evaluación de la **cavidad nasal y bucal** con examen **visual y palpación** de las membranas mucosas en el piso de la boca, los dos tercios anteriores de la lengua, amígdalas y base de la lengua, paladar, mucosa bucal y gingival, así como de la pared faríngea posterior. Deben realizarse **examen del conducto auditivo externo y rinoscopia anterior**.

De manera general, el diagnóstico del carcinoma epidermoide, se lleva a cabo mediante **laringoscopia, TAC/RMN/ PET/ o PET-TAC, y biopsia**.

Si la sospecha clínica es alta, un TAC normal no descartaría la existencia de dicho carcinoma y debería **confirmarse mediante una biopsia** que es la que dará el diagnóstico definitivo. La presencia de **adenopatías cervicales** es el factor pronóstico más importante. Estos estudios de imagen son importantes para evaluar el grado de infiltración local, la implicación de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia o de otros tumores primarios. La evaluación de los ganglios linfáticos regionales, así como la re-estadificación de los tumores después del tratamiento inicial ha mejorado significativamente con el desarrollo e integración del **PET-TAC** ⁷.

El sistema de estadificación tumoral, ganglionar y de metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) se usa para clasificar los cánceres de cabeza y cuello. Las clasificaciones **T** indican la extensión del tumor primario y son específicas del sitio; Las **N** indican afectación ganglionar (existe una superposición considerable en las clasificaciones del N cervical); Y las **M** indican la existencia o no de Metástasis a distancia. Esta estadificación TNM varía dependiendo de la localización del tumor primario. ^{8 y 9}

E) Clínica:

Para poder diagnosticarlo, en primer lugar, debemos saber reconocer la clínica que produce, la cual varía en función de la localización anatómica donde se encuentre:

- **En el Cavum:** Generalmente no dan sintomatología precoz. Al inicio, los síntomas y signos son inespecíficos, tales como pequeñas epistaxis y secreción mucosa. Más tarde hay insuficiencia respiratoria nasal unilateral, que progresivamente se hace bilateral. Llega un momento que el tumor crece lo suficiente para obstruir los orificios rinofaríngeos de una o ambas trompas de Eustaquio y aparece una otitis media serosa unilateral o bilateral con hipoacusia de transmisión. En esta fase puede haber rinolalia clausa. A menudo el primer motivo de consulta es la percepción por parte del paciente de una tumoración dura e indolora en la región cervical alta, que corresponde a una adenopatía metastásica (ver figura 2).

La exploración mediante endoscopia, a través de las fosas nasales, permite valorar el tumor y hacer la biopsia. La mejor forma de determinar el alcance del tumor es mediante una TC (ver figura 3) y una RM.

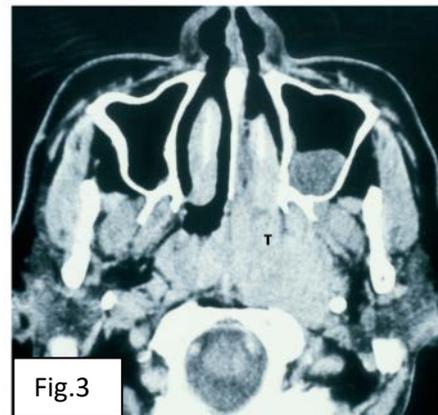


Figura 2. Carcinoma de rinofaringe. La adenopatía cervical metastásica es con relativa frecuencia (aproximadamente en el 20 % de los casos) el primer signo de la enfermedad. La metástasis ganglionar se sitúa típicamente en la región alta de la cadena yugulocarotídea. Figura tomada del libro de Otorrinolaringología y patología cervicofacial de Basterra Alegría J. ²

Figura 3. Carcinoma de rinofaringe. En la TC podemos observar una gran tumoración (T) con carácter infiltrativo que ocupa la rinofaringe y desborda la pared muscular faríngea, alcanzando el cuerpo vertebral. Obsérvese la ocupación del espacio retropterigoideo. Figura tomada del libro de Otorrinolaringología y patología cervicofacial de Basterra Alegría J. ²

- **En la Orofaringe:** Los tumores de orofaringe tardan en manifestarse y cuando lo hacen es en forma de odinofagia y disfagia progresiva. Con frecuencia estos síntomas son soslayados durante mucho tiempo por parte del paciente. Cuando la tumoración aumenta considerablemente, aparece el dolor espontáneo o a la masticación y también trismo progresivo y voz amigdalina. Si la lesión está ulcerada, hay esputos hemoptoicos y el aliento es fétido (foetor ex ore) debido a la necrosis tumoral. También en esta fase, y a veces incluso antes, hay otalgia refleja por las conexiones entre el nervio glossofaríngeo y el

plexo nervioso de Jacobson, que inerva parte de la caja del oído medio. La palpación digital muestra una tumoración dura. Cuando el tumor se hace infiltrante, según su localización, fijará la lengua y/o producirá parálisis del hipogloso. Pacientes con tumores orofaríngeos con VPH (+) a menudo presentan como única queja “masas en el cuello”, que suelen ser quísticas y que con frecuencia se confunden con carcinomas de quiste branquial cuya frecuencia es mucho menor y cuyo diagnóstico debe ser de exclusión más que de presunción.

La biopsia proporcionará el diagnóstico definitivo. Las adenopatías metastásicas cervicales son duras, indoloras y con tendencia a fijarse a tejidos próximos. La TC y la RM son las dos técnicas de diagnóstico complementario más útiles.

- **Y en la Hipofaringe:** Lo más frecuente suele ser encontrar inicialmente clínica inespecífica que se manifieste mejor cuando el tumor este localmente avanzado o bien haya metastatizado en el cuello encontrando entonces alguna adenopatía cervical metastásica. La sintomatología inicial es la disfagia y la odinofagia progresiva. Ocasionalmente se observan esputos hemoptoicos. Cuando afecta en profundidad al muro faringolaríngeo, aparece disfonía debido a la fijación de la hemilaringe correspondiente. En estadios muy evolucionados también es posible que esté afectado el esfínter cricofaríngeo, lo cual producirá una intensificación de la disfagia con la resección parcial del muro faringolaríngeo mediante cirugía transoral con microelectrodos o láser de CO2.

También precisaría de una biopsia para su diagnóstico.

F) Tratamiento:

El tratamiento en la mayoría de los casos se basa en **cirugía**, o **radioterapia**, o tratamiento **combinado** con los mismos, y en algún caso asociado a **quimioterapia**. No hay que olvidar, que es necesario tratar también las adenopatías cervicales existentes.

Concretamente el tratamiento de los tumores de orofaringe de pequeño tamaño pueden tratarse con radioterapia o, preferentemente, con cirugía: amigdalectomía o amigdalectomía ampliada. Los resultados son similares con una y otra medida terapéutica. Deberá valorarse la presencia de adenopatías y su tratamiento. En general, los tumores grandes se tratan quirúrgicamente con una orofaringectomía y, a continuación, con radioterapia. Los carcinomas de la **pared posterior** de la faringe constituyen una entidad nosológica diferente de los restantes orofaríngeos. Su **pronóstico es peor** debido a la infiltración prematura del espacio prevertebral y vertebral. El tratamiento es **quirúrgico y radioterápico o quimioterápico y radioterápico**.

4. OBJETIVOS:

Analizar, mediante revisión exhaustiva de la literatura disponible, el manejo multidisciplinar del carcinoma epidermoide de faringe, en la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, el papel que está tomando la infección por el VPH y las diferentes guías americana, española y europea. Por último, exponemos un estudio retrospectivo que hemos realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) sobre carcinomas epidermoides de orofaringe y el p16.

5. MATERIAL Y METODOS:

Se llevó a cabo la siguiente búsqueda y lectura de literatura disponible:

A) Comparativa con búsqueda bibliográfica en la literatura médica indexada (PubMed) de lo siguiente en cuanto al carcinoma epidermoide de faringe:

- i. Actualización en métodos diagnósticos
- ii. Actualización en la detección del VPH.
- iii. Actualización en el tratamiento.
- iv. Actualización en el seguimiento.

B) Estudio retrospectivo del HUMV donde se revisamos los carcinomas epidermoides de orofaringe desde enero de 2015 hasta diciembre de 2017.

6. RESULTADOS:

6.1 Actualización en métodos diagnósticos ⁸:

A) Factores de riesgo:

El carcinoma epidermoide de faringe presenta diferencias geográficas en la incidencia y el sitio primario concreto de la faringe afectada. La prevalencia de factores de riesgo, como el consumo de tabaco y alcohol, así como las diferencias étnicas y genéticas entre las poblaciones, y la presencia o ausencia del VPH influyen en el mismo.

Aunque antiguamente las tasas de incidencia de estos carcinomas eran más altas en hombres mayores, la incidencia ha ido aumentando en mujeres (a medida que ha aumentado el consumo de tabaco en este sexo), y en los jóvenes no fumadores ya que

el **virus del papiloma humano (VPH)** juega un papel cada vez más prominente como factor etiológico en el desarrollo de cáncer de orofaringe ⁸.

Además, el consumo de **tabaco y alcohol** parece tener un efecto sinérgico. La exposición repetida de la mucosa del tracto aerodigestivo superior a los efectos cancerígenos del tabaco, el alcohol o ambos parece causar múltiples tumores primarios y secundarios en esta "mucosa condenada", un fenómeno descrito como "cáncer de campo"⁸.

Otros factores de riesgo de cáncer de faringe incluyen la **masticación de nueces de betel**, la exposición a la **radiación**, las **deficiencias vitamínicas**, la **enfermedad periodontal**, la **inmunosupresión** y otras exposiciones ambientales y ocupacionales ⁸.

B) Anatomía patológica:

Los carcinomas de células escamosas representan del 90 al 95 por ciento de las lesiones en la cavidad oral y de la faringe. Se pueden categorizar como **tumores bien diferenciados** (más de 75 por ciento de queratinización), **moderadamente diferenciados** (de 25 a 75 por ciento de queratinización) y **mal diferenciados** (menos de 25 por ciento de queratinización). Las histologías menos comunes incluyen **carcinoma verrucoso**, **adenocarcinoma**, **carcinoma adenoide quístico** y **carcinoma mucoepidermoide**⁸.

La **queratinización** a menudo se considera la **última fase de la diferenciación** citoplásmica escamosa y se representa típicamente por **espirales** (perlas) de **queratina dentro de los nidos tumorales** que puede ser **focal o generalizada**.

El **carcinoma verrucoso** es una variante del carcinoma de células escamosas que comprende menos del 5 por ciento de los CEE; es un tumor indolente que se observa con mayor frecuencia en pacientes adultos mayores con o sin antecedentes de tabaquismo. A pesar de su nombre y morfología distintiva, no se ha definido ningún vínculo con el VPH. Las lesiones verrugosas clínicamente se presentan como una masa exofítica aterciopelada o verrugosa de crecimiento lento con "pushing margins". Su superficie queratósica, base amplia, y tamaño usualmente >1 cm de diámetro los hace fácilmente distinguibles. El espectro de lesiones mucosas no invasivas con aspecto verrucoide varía desde la hiperplasia verrugosa aislada hasta la leucoplasia verrugosa proliferativa, una variante agresiva marcada por extensión local, recurrencias y progresión a CCE verrugoso o convencional.

El **carcinoma papilar** es una variante característica del carcinoma de células escamosas caracterizado por un crecimiento exofítico papilar y de pronóstico favorable (OMS 2005).

El **carcinoma basaloide escamoso** es una variante agresiva de alto grado de malignidad del carcinoma de células escamosas compuesto por elementos basaloideos y escamosos (OMS 2005). E cuanto a su aspecto macroscópico, casi siempre se trata de tumores ulcerados en su centro y con crecimiento en la submucosa. La caracterización histológica incluye la identificación de ambos componentes en el tumor primario, así

como también, en un número significativo de casos, en las metástasis ganglionares linfáticas. Se localiza preferentemente en la orofaringe.

El carcinoma de células escamosas de faringe a menudo se desarrolla a través de una serie de **cambios de entidades pre malignas** debido a la exposición a carcinógenos⁸.

La **displasia** define las proliferaciones escamosas **pre malignas** que afectan las superficies de la mucosa del tracto aerodigestivo superior. La displasia escamosa puede progresar a partir de una **hiperplasia** y a su vez la displasia puede progresar hasta el **carcinoma invasivo e in situ**. Sin embargo, las **displasias retroceden en algunos casos**.

La histopatología es limitada en su capacidad para predecir la transformación maligna y, por lo tanto, se sugiere un **seguimiento clínico cercano** de las lesiones pre malignas. Cualquier detección de displasia debe confirmarse y valorarse mediante biopsia⁸.

C) Evaluación inicial:

La evaluación inicial del tumor primario se basa en una **historia completa** y una combinación de **inspección, palpación, examen indirecto con espejo o laringoscopia directa y flexible**. El examen físico debe incluir una evaluación cuidadosa de la cavidad nasal y la cavidad oral con examen visual y / o palpación de las membranas mucosas, el piso de la boca, los dos tercios anteriores de la lengua, las fosas tonsilares y la base de la lengua (mejor visto en el examen del espejo o laringoscopia flexible), paladar, mucosa bucal y gingival, y pared posterior de la faringe. Se debe realizar un **examen del canal auditivo externo y una rinoscopia anterior**.

Para los pacientes con un fuerte historial de consumo de alcohol o tabaco, la laringoscopia flexible se realiza comúnmente para visualizar otras posibles lesiones y para documentar la movilidad de las cuerdas vocales⁸.

Se recomienda realizar un **estudio metastásico con imágenes** para todos los pacientes recién diagnosticados, prestando especial atención a la **diseminación de los ganglios linfáticos regionales**. Para aquellos con tumores localmente avanzados, a menudo se realizan estudios de imágenes a distancia que incluyan los pulmones. Los pacientes con displasia grave o carcinoma in situ que tienen un fuerte consumo de tabaco, alcohol o antecedentes familiares de cáncer también pueden beneficiarse de un análisis más exhaustivo de metástasis o una segunda prueba primaria que incluya una **tomografía computarizada (TC) de cribado de tórax**.

La visualización de las lesiones fuera de la boca se logra mejor mediante el examen de espejo y / o el uso de un endoscopio de fibra óptica flexible con el objetivo de examinar toda la mucosa en la nasofaringe orofaringe, e hipofaringe. Además de las irregularidades de la mucosa, otras anormalidades que deben buscarse específicamente son la alteración de la movilidad de las cuerdas vocales, la acumulación de secreciones, las asimetrías anatómicas y el sangrado⁸.

Las áreas correspondientes de drenaje nodal se examinan mediante una cuidadosa **palpación del cuello**. El examen del cuello para detectar adenopatías patológicas u

otras masas se realiza mejor según los niveles del cuello. Las glándulas parótidas también han de palpase.

A menudo se realiza un **examen bajo anestesia** para caracterizar mejor la **extensión** del tumor, buscar tumores primarios secundarios sincrónicos y tomar **biopsias** para el diagnóstico de tejidos. Este examen es particularmente útil para pacientes con tumores malignos hipofaríngeos.

La **panendoscopia** dirigida según los síntomas (**laringoscopia, broncoscopia y esofagoscopia**) revela una incidencia del 2.4 al 4.5 por ciento de segundos tumores primarios del tracto aero-digestivo superior, pero no de las vías respiratorias inferiores. Otros autores han encontrado que la panendoscopia de detección reveló segundos cánceres primarios solo en pacientes con antecedentes de tabaquismo actuales o pasados⁸.

Existe evidencia de que la **tomografía por emisión de positrones (PET)** puede complementar o reemplazar la panendoscopia en la detección de cánceres primarios sincrónicos, aunque algunos estudios⁸ han demostrado que aún existe riesgo de falsos negativos. En general, los pacientes con antecedentes de consumo excesivo de alcohol o tabaco deben someterse a un estudio de los segundos tumores primarios con PET o panendoscopia como parte de su estadificación quirúrgica para la caracterización del tumor primario o para buscar una enfermedad distante en la etapa inicial de la enfermedad.

La estadificación quirúrgica y / o la panendoscopia pueden encontrar tumores primarios sincrónicos que son demasiado pequeños para identificarse con la PET, mientras que la PET puede identificar tumores del tracto aerodigestivo inferior que no se ven con la panendoscopia⁸.

Aunque la incidencia de un tumor primario secundario o sincrónico es baja, el impacto en el tratamiento para el paciente individual es significativo. Aquellos con tumores positivos al virus del papiloma humano (VPH) sin otros factores de riesgo conocidos no tienen la misma probabilidad de beneficiarse de la panendoscopia.

Los **estudios por imágenes** pueden aumentar el rendimiento del examen físico y la evaluación del carcinoma de células escamosas de faringe, particularmente para evaluar el grado de **invasión local, la afectación de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis distantes** o segundas neoplasias primarias.

Los **sitios metastásicos** más comunes son los **pulmones, el hígado y los huesos**, mientras que los sitios más comunes de las segundas neoplasias primarias son la **cabeza y el cuello**, seguidos por los **pulmones** y el **esófago**. Lo ideal es que las imágenes se realicen antes de la biopsia, lo que puede distorsionar la anatomía y crear un resultado falso positivo en la exploración por TEP⁸.

D) Biopsia por aspiración con aguja gruesa:

La biopsia por aspiración con aguja gruesa (BAG) se utiliza con frecuencia para realizar un **diagnóstico tisular inicial** de cáncer de cabeza y cuello cuando el paciente presenta

una masa cervical (ganglio linfático cervical metastásico) sin un tracto aerodigestivo primario / mucoso obvio. Esta técnica tiene **alta sensibilidad y especificidad** y una precisión diagnóstica que va del 89 al 98 por ciento. Las aspiraciones que no llegan a ser diagnósticas representan solo el 5 a 16 por ciento de los casos (más comúnmente en las masas de cuello enquistadas, como es común en pacientes con cánceres de orofaringe asociados al VPH)⁸.

Si una BAG inicial es negativa en un nodo cervical sospechoso, se debe considerar la **repetición** de la misma antes de realizar una biopsia excisional.

La BAG de un ganglio linfático sospechoso involucrado en un tumor primario establecido puede **proporcionar información relevante** cuando la evaluación clínica y por imágenes de los ganglios linfáticos del cuello es equívoca o inespecífica, y, un resultado positivo o negativo cambiaría el enfoque del tratamiento clínico (por ejemplo, en el tipo de radioterapia o dosis, o el uso de quimio-radioterapia concurrente versus radioterapia sola)⁸.

Varios estudios han **comparado** la **punción por aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ultrasonido con la CT** de cuello; los procedimientos fueron comparables en términos de precisión global (88 y 85 por ciento en una serie en comparación con el 69 por ciento a la palpación), mientras que otros observaron mejores resultados con la PAAF ⁸.

En un informe de 86 pacientes con ganglios clínicamente negativos (NO), hubo cinco pacientes que presentaron datos de malignidad en la PAAF guiada por ecografía, pero que no cumplían los criterios radiológicos de malignidad en la tomografía computarizada. Por el contrario, varios ganglios agrandados en la tomografía computarizada fueron negativos por citología (es decir, potencialmente representaron un hallazgo falso positivo)⁸.

En cuanto a la **comparativa entre la PAAF y la BAG**, para un diagnóstico más certero, es preferible esta última ya que permite obtener una muestra más cruenta y significativa.

La **PET** también puede tener un papel en la evaluación de los **ganglios linfáticos** cervicales, aunque la exploración mediante PET únicamente, no identificará la enfermedad oculta / microscópica ⁸.

Otra estrategia prometedora para aumentar la precisión de la estadificación global es la **biopsia del ganglio centinela**. Este procedimiento generalmente se realiza al mismo tiempo que la resección quirúrgica del tumor. Al igual que el melanoma cutáneo, ésta técnica utiliza linfoscintigrafía preoperatoria, colorante azul intraoperatorio y sonda gamma portátil. La biopsia del ganglio centinela es un método confiable y reproducible para estadificar el cuello NO clínica y radiológicamente en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en etapa inicial. También puede ser útil para determinar el mejor tratamiento para el cuello NO contralateral en pacientes con neoplasias de la línea media y enfermedad ipsilateral positiva del ganglio. La biopsia del ganglio centinela es técnicamente factible, de confianza (alta sensibilidad si se toman muestras de los tres nodos de mayor intensidad), oncológicamente segura y se asocia con menor

morbilidad que la disección electiva del cuello. Esta técnica es cada vez más ampliamente utilizada clínicamente en los Estados Unidos ⁸.

E) Generalidades de los estudios de imágenes:

Los estudios de imágenes (**tomografía computarizada, resonancia magnética (MRI o RM), PET y PET / TC integrados**) son importantes para evaluar el grado de infiltración local, la participación de ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia o segundos tumores primarios.

Existe cada vez una mayor conciencia del riesgo que tiene la exposición del paciente a dosis altas de radiación durante la obtención de imágenes médicas. Aunque el riesgo general de malignidad inducida por la radiación es pequeño, no es insignificante cuando se considera el cribado basado en la población. Literatura previa estima que aproximadamente del 1.5 al 2 por ciento de todos los cánceres en los Estados Unidos pueden ser atribuibles a la radiación de los estudios de TC. La tecnología de la CT en esta en continua evolución y busca reducir la dosis de radiación y el riesgo de cáncer inducido con la misma. Debe tenerse en cuenta el **riesgo potencial frente a los beneficios previstos de las exploraciones por TC** ⁸.

F) Tomografía computarizada:

La tomografía computarizada (TC) puede identificar tumores de la cabeza y el cuello en función de la distorsión anatómica o de las características específicas del tumor concreto. En comparación con la RM, la TC proporciona una **mayor resolución espacial**, se puede realizar de forma **más rápida**, y además es mejor para la evaluación de la **destrucción ósea**.

La moderna tecnología de la TC multidetector permite que el escaneo se realice con un **grosor de corte de menos de 1 mm**. El grosor de corte de 3 mm es generalmente óptimo, mientras que el grosor de corte superior a 5 mm no ofrece una resolución espacial suficiente. Las imágenes deben reconstruirse y visualizarse tanto en ventanas de tejido blando como de hueso. La amalgama dental puede crear artefactos de imágenes de endurecimiento severo del rayo que oscurecen los detalles de la imagen en el plano de escaneo. Este problema se puede remediar volviendo a escanear el área oscurecida con pórtilo angulado.

- Sitio primario: Para los cánceres de la cavidad oral, la **TC con contraste** puede ayudar a determinar la extensión de la infiltración del tumor en la musculatura profunda de la lengua y si la mandíbula está o no involucrada. La técnica de "**mejilla hinchada**" mejora la evaluación de las lesiones de la cavidad oral. Esta técnica requiere que los pacientes se auto insuflen la cavidad bucal con aire, hinchándose la mejilla.

La TC es particularmente útil en los cánceres de **estadio intermedio** que tienen una invasión local más profunda o **infiltración en estructuras adyacentes** que es difícil de detectar en el examen físico. La TC puede proporcionar información sobre la invasión del espacio preepiglótico, el cartílago laríngeo, el espacio paraglotico y la extensión subglótica, y puede evaluar los ganglios

retrofaríngeo, parafaríngeo, mediastínico superior y paratraqueal así como la invasión de hueso y cartílago.

La distinción de la invasión del cartílago, del cartílago no osificado, puede ser una tarea difícil para la TC convencional. **La nueva tecnología de TC de energía dual y multispectral** ha demostrado una precisión mejorada para evaluar la invasión del cartílago en comparación con la TC convencional. Los resultados preliminares han demostrado un aumento de la especificidad para la evaluación de la invasión del cartílago tiroideo del 70 al 96 por ciento, sin comprometer la sensibilidad (86 frente al 86 por ciento) ¹⁰. En general, la ventaja de una mejor caracterización tisular ofrecida por la TC de doble energía y espectral puede mejorar la precisión de la TC para evaluar la extensión del tumor y la estadificación ¹¹.

- **Nódulos regionales:** las imágenes por CT o MRI son complementarias al examen clínico para la estadificación de los ganglios linfáticos del cuello. La evaluación de la TC de los ganglios linfáticos regionales se basa principalmente en los criterios de **tamaño**, así como la aparición de los **ganglios linfáticos** para diferenciar los ganglios linfáticos no afectados. El uso de criterios de tamaño solo da como resultado una evaluación frecuente de falsos positivos y falsos negativos de los ganglios regionales. La TC también es muy sensible para detectar la **diseminación extra capsular del tumor**.

Las **Linfadenopatías patológicas** generalmente se definen radiológicamente como un **nódulo mayor de 10 a 11 mm** o la presencia de un **nódulo con necrosis central**.

La elección de cómo se **mide un ganglio linfático** a menudo es controvertida y refleja una compensación entre sensibilidad y especificidad. En general, los criterios de tamaño basados en la medición del diámetro axial mínimo se consideran los más precisos y efectivos, y probablemente los más reproducibles. Otras características que sugieren que los ganglios linfáticos son patológicos son la **forma redondeada**, la **pérdida de hilio graso normal**, el **aumento de contraste captado** o su **heterogeneidad**, la **agrupación** de los ganglios linfáticos y la **ubicación** de los ganglios linfáticos **centinela**.

En un estudio acerca de los tumores de cabeza y cuello en el que se revisó la literatura inglesa de MEDLINE durante los últimos 15 años, se **comparó el examen físico con CT**. La TC fue superior al examen físico en términos de sensibilidad (83 frente a 74 por ciento), especificidad (83 frente a 81 por ciento), precisión (83 frente a 77 por ciento) y detección de adenopatía cervical patológica (91 frente a 75 por ciento) ¹².

Aunque la TC es superior al examen físico, resulta muy difícil la detección de nódulos de tamaño límite, de ganglios no necróticos o la diseminación extra capsular confinada dentro del margen de los ganglios definidos radiológicamente. En estos casos resulta imposible diferenciar por CT los nodos reactivos o normales. Este es un tema importante ya que la adenopatía ganglionar microscópica u oculta no es inusual en el cáncer de cabeza y cuello.

En una serie de 957 ganglios linfáticos de pacientes con cáncer de cabeza y cuello¹³, 102 (11%) albergaban células malignas. Se observaron los siguientes hallazgos en términos de ganglios que no se llamarían malignos por CT:

- Sesenta y siete por ciento de los nódulos que contenían tumores tenían 10 mm o menos.
- Veinte por ciento de los ganglios malignos tenían diseminación extra capsular; casi un tercio de estos nódulos tenían 10 mm o menos y algunos tenían menos de 5 mm.
- La necrosis central se encontró principalmente en los ganglios de más de 20 mm, lo que sugiere que es un evento tardío en la adenopatía metastásica.
- La diseminación extra capsular de la metástasis ganglionar es un importante factor pronóstico que debe evaluarse en las imágenes. Los hallazgos por imágenes que sugieren diseminación extracapsular de metástasis ganglionares incluyen el borde irregular del nódulo linfático, la infiltración de planos grasos adyacentes y la pérdida del plano de escisión con estructuras anatómicas adyacentes¹³.

G) Resonancia Magnética ⁸:

La RM proporciona una definición superior de los tejidos blandos en comparación con la TC y a menudo puede proporcionar información que es complementaria a esta misma. La RM puede proporcionar una definición más precisa y más sensible para los tumores superficiales y también es mejor que la TC para discriminar el tumor del moco y detectar la invasión de la médula ósea. Por esta razón, la RM puede ser útil para la evaluación de la invasión del cartílago, en particular para el cartílago no osificado que puede plantear dificultades para la TC.

Por otro lado, la exploración por TC es mejor que la RM para detectar la invasión de la corteza ósea ya que la RM no muestra detalles óseos. Sin embargo, la disponibilidad de TC de energía dual y multiespectral puede disminuir la ventaja de la RM en la evaluación del cartílago ¹⁰, aunque no se ha informado una comparación directa entre la RM y la TC de energía dual.

La RM es superior a la TC para evaluar la diseminación perineural, la invasión de la base del cráneo y la extensión intracraneal del cáncer de cabeza y cuello. La RM también puede proporcionar beneficios adicionales en comparación con la TC en la evaluación de la base de la lengua y las glándulas parótidas. La RM es la modalidad de imagen recomendada por las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) para evaluar la erosión de la base del cráneo ¹⁴.

Las secuencias de imágenes más importantes para imágenes de cabeza y cuello incluyen imágenes potenciadas en T1 sin contraste, imágenes potenciadas con contraste potenciadas en T1 con supresión de grasa y secuencias sensibles a líquidos supresoras de grasa, como imágenes potenciadas en T2 con supresión de grasa o imágenes de recuperación de inversión tita (STIR). Las imágenes en plano axial y

coronal son las más útiles. Para fines generales, el grosor del corte no debe ser mayor de 5 mm. Algunas aplicaciones, como la evaluación de la base del cráneo y la extensión perineural, pueden requerir un grosor de corte más fino, típicamente alrededor de 3 mm.

En la mayoría de los estudios, la exploración por TC supera a la RM para la detección de metástasis ganglionares patológicas. La sensibilidad informada de la RM es tan baja como del 57 al 67 por ciento. Sin embargo, ninguna de las pruebas detecta con seguridad la participación de ganglios regionales clínicamente ocultos⁸.

H) PET y PET / TC integrados⁸:

Con la PET, los radionucleidos inyectados que emiten positrones, como el flúor-18, son absorbidos por los tejidos activos metabólicamente o funcionalmente. Las imágenes PET se crean detectando estas emisiones mediante una serie de detectores y luego usando técnicas de reconstrucción para crear una imagen tridimensional. El agente más comúnmente usado es la fluorodesoxiglucosa (FDG), que se absorbe en las células en diferentes concentraciones, dependiendo del metabolismo relativo de los diferentes tejidos. Es bastante específico para los tumores porque las tasas metabólicas son muy altas en muchos tumores.

Las imágenes del sitio del tumor primario y de los ganglios linfáticos regionales con PET están limitadas por su escasa resolución espacial, lo que puede dificultar la localización de la ubicación anatómica de la captación de FDG. Estos problemas pueden abordarse, al menos parcialmente, con imágenes de PET / CT integradas, en las que la PET y la TC se realizan de forma secuencial durante una única visita en un escáner de PET / CT híbrido. Las imágenes se registran luego utilizando un software de fusión, lo que permite que los datos fisiológicos obtenidos en PET se localicen según las imágenes anatómicas de TC.

Históricamente, las imágenes de TC obtenidas de escáneres PET / TC integrados tenían una resolución espacial menor en comparación con los escáneres de TC dedicados. Este problema ahora está siendo superado por la nueva generación de escáneres PET / CT que ofrecen capacidad volumétrica de CT

La PET parece ser al menos tan sensible y específica como la TC y la RM en la detección de tumores primarios de cabeza y cuello¹⁵. Más importante aún, la PET es superior tanto a la TC como a la RM para detectar metástasis ganglionares regionales, así como a metástasis distantes y segundos tumores primarios⁷.

A pesar de estos datos, el valor de la PET es incierto para los pacientes con un cuello clínicamente negativo (NO), un reflejo de sus limitaciones para detectar metástasis ganglionares ocultas de menos de 5 mm.

Cuando se utiliza para la estadificación inicial del cáncer de cabeza y cuello, las imágenes PET / CT integradas parecen superiores a CT, MRI o PET solo:

- En una serie de 30 pacientes con cáncer de cabeza y cuello recién diagnosticado, la PET / TC (98%) fue mejor que la TC (70%) y la RM sola (80%)

para identificar la invasión tumoral primaria de estructuras anatómicas específicas. Los hallazgos en imágenes PET / CT alteraron el tratamiento en 7 de 30 pacientes (23 por ciento) ¹⁶. Hallazgos similares han sido reportados por otros ¹⁷.

- La superioridad de la PET / TC en la evaluación de los ganglios cervicales se mostró en una serie en la que se comparó la PET / TC integrada con la TC sola en 63 pacientes con cáncer de cabeza y cuello recién diagnosticado ¹⁸. Mientras que la TC sola identificó 14 de 17 hemicuellos enfermos (82 % de sensibilidad) y 9 de 9 hemicuellos negativos (especificidad 100 %), PET / TC detectó enfermedad metastásica en 17 hemicuellos enfermos y en 26 de 27 zonas nodales que fueron histológicamente positivas en el tiempo de disección.
- En un informe retrospectivo de 123 pacientes con cáncer de cabeza y cuello previamente no tratados que se sometieron a PET / TC pretratamiento, el escaneo fue verdadero positivo en 103 (83 por ciento), mientras que 15 (12.2 por ciento) tuvieron un estudio falso positivo en la primaria o en otro lugar ¹⁹. Se encontraron lesiones sincrónicas en 10 pacientes (8,3 por ciento) y metástasis a distancia en 19 (15,4 por ciento). De las 40 hemicuellos que se sometieron a la disección, la PET fue positiva en 19 de los 22 lados implicados (sensibilidad del 86 por ciento) y fue negativa en 16 de los 17 lados no afectados (especificidad del 96 por ciento). En general, el manejo se alteró en 38 pacientes (31 por ciento) como resultado de la exploración PET. La cirugía planificada originalmente se canceló (19 pacientes, 15 por ciento) a causa de una enfermedad metastásica o por encontrar un tumor primario que reside fuera de la región de la cabeza y el cuello.
- Se pueden observar falsos negativos de la PET en los ganglios linfáticos de menos de 5 mm, ganglios linfáticos necróticos o quísticos y en tumores de baja actividad metabólica.
- Tomados en conjunto, estos datos indican que la PET / TC es precisa para detectar metástasis ganglionares cervicales ocultas, aunque no tiene la sensibilidad para reemplazar la disección del cuello. Su utilidad principal es encontrar metástasis distantes ocultas, lesiones primarias desconocidas y segundos tumores primarios sincrónicos, así como alterar los campos de radiación y las dosis para los pacientes que no se someten a la disección del cuello.

Los estudios contemporáneos sugieren que la PET / TC puede ser beneficiosa y rentable para la reestadificación del cáncer avanzado de cabeza y cuello ²⁰. Los resultados negativos de PET / TC después de la quimiorradiación pueden determinar con precisión la respuesta temprana a la enfermedad, lo que hace innecesaria la intervención quirúrgica. En un ensayo prospectivo controlado aleatorizado que incluía pacientes con enfermedad inicial N2 o N3 tratados inicialmente con quimiorradiación, los pacientes sometidos a vigilancia PET / CT mostraron tasas de supervivencia similares en comparación con aquellos con disección cervical posquimioterapia ²¹.

I) Evaluación de metástasis a distancia ⁸:

Un componente de la evaluación de estadificación inicial para pacientes con cáncer de faringe nuevo o recurrente es la búsqueda de metástasis a distancia. La incidencia informada es de entre 2 y 26 por ciento y varía según el control locorregional, la afectación ganglionar (número y presencia de extensión extracapsular), el sitio primario (particularmente la hipofaringe), el grado histológico y la etapa T ²².

Las metástasis a distancia en el diagnóstico inicial generalmente son asintomáticas; los sitios más comunes son los pulmones seguidos por el hígado y el hueso. Las pruebas de detección como la radiografía de tórax, la fosfatasa alcalina sérica y las pruebas de función hepática son insensibles a la presencia de metástasis a distancia.

La TC fue el método más sensible para detectar metástasis a distancia en pacientes con cáncer de faringe, identificando hallazgos malignos en entre el 4 y el 19 por ciento de los casos recién diagnosticados ²³. Aunque la TC de tórax detecta metástasis a distancia con mayor frecuencia que la radiografía de tórax, no detecta el 2 a 5 por ciento de los pacientes que tendrán metástasis a distancia fuera del tórax ²⁴.

La PET y la PET / TC integradas han reemplazado en gran medida a otras pruebas de detección de metástasis a distancia y segundos tumores primarios sincrónicos. Sin embargo, los hallazgos falsos positivos son comunes, lo que subraya la necesidad de llevar a cabo la confirmación histológica de cualquier sitio de captación anormal. La PET / TC es sensible y superior para la evaluación de lesiones profundas, mientras que la panendoscopia es altamente precisa para la evaluación de lesiones de la segunda mucosa primaria más pequeñas o más superficiales. La PET / CT y la inspección directa de la mucosa desempeñan papeles complementarios importantes en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello ⁸.

Estos problemas pueden ser ilustrados por una serie de 349 pacientes con tumores de cabeza y cuello que se sometieron a tomografía computarizada de cabeza / cuello preoperatoria o RM y PET / CT de cuerpo entero ²⁵. Las imágenes diagnósticas adicionales se guiaron por los resultados de la exploración PET / CT. En general, hubo 14 segundos tumores primarios (4 por ciento) y 26 pacientes con metástasis a distancia (7,4 por ciento) detectados durante la estadificación o dentro de los 15 meses posteriores a la cirugía. La PET / TC identificó correctamente a todos menos a uno (un paciente con metástasis demostrables por CT en los pulmones y el músculo glúteo). Sin embargo, hubo 23 resultados de PET / TC falsos positivos. En general, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron 98, 93, 63 y 99,7 por ciento, respectivamente ²⁵.

J) Incidencia de segundos tumores:

Los pacientes en riesgo (es decir, aquellos con consumo fuerte de tabaco y alcohol o antecedentes familiares) son propensos a desarrollar segundos cánceres primarios del tracto aerodigestivo superior. Tales tumores pueden estar presentes en la presentación o desarrollarse posteriormente.

K) Futuros métodos de estadificación molecular:

El análisis de las diferencias en los patrones de expresión génica en pacientes individuales con un cierto tipo de cáncer puede revelar diferencias moleculares que permiten mejoras en su clasificación, pronóstico y selección de tratamiento. Al menos algunos datos sugieren que los cánceres primarios de faringe pueden tener cambios moleculares específicos que son capaces de predecir la presencia de metástasis ganglionares cervicales²⁶. Sin embargo, estos enfoques siguen siendo de investigación.

L) Particularidades según localización anatómica:

❖ **RINOFARINGE:**

La mayoría de los tumores malignos en la rinofaringe son carcinomas; las formas indiferenciadas o muy indiferenciadas son las más frecuentes. Esta consideración histológica tiene gran interés para el tratamiento. Aproximadamente la mitad de estos tumores inician su crecimiento en la **fosita de Rosenmüller**, en la pared lateral de la rinofaringe.

Llama la atención el condicionamiento étnico: los **chinos de la región de Cantón** son sin duda el grupo poblacional con mayor incidencia. Otro factor etiológico conocido es la infección por el **virus de Epstein-Barr** por lo que las titulaciones de anticuerpos antiviral de Epstein-Barr son elevadas en muchos casos de carcinomas de rinofaringe.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), divide los tumores de Rinofaringe en **tres tipos histológicos:**

- **Tipo 1:** carcinoma epidermoide queratinizante o diferenciado.
- **Tipo 2:** carcinoma epidermoide no queratinizante.
- **Tipo 3:** carcinoma indiferenciado o linfopitelioma.

A su vez existen diferentes estadios de tumores de Rinofaringe (ver tabla 1).

Tabla 1. CLASIFICACION TNM CANCER DE NASOFARINGE. (Tabla tomada del AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017)).⁸

Nasopharyngeal cancer TNM staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)			
T category	T criteria		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No tumor identified, but EBV-positive cervical node(s) involvement		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor confined to nasopharynx, or extension to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal involvement		
T2	Tumor with extension to parapharyngeal space, and/or adjacent soft tissue involvement (medial pterygoid, lateral pterygoid, prevertebral muscles)		
T3	Tumor with infiltration of bony structures at skull base, cervical vertebra, pterygoid structures, and/or paranasal sinuses		
T4	Tumor with intracranial extension, involvement of cranial nerves, hypopharynx, orbit, parotid gland, and/or extensive soft tissue infiltration beyond the lateral surface of the lateral pterygoid muscle		
Regional lymph nodes (N)			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Unilateral metastasis in cervical lymph node(s) and/or unilateral or bilateral metastasis in retropharyngeal lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension, above the caudal border of cricoid cartilage		
N2	Bilateral metastasis in cervical lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension, above the caudal border of cricoid cartilage		
N3	Unilateral or bilateral metastasis in cervical lymph node(s), larger than 6 cm in greatest dimension, and/or extension below the caudal border of cricoid cartilage		
Distant metastasis (M)			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	Stage 0
T1	N0	M0	Stage I
T1, T0	N1	M0	Stage II
T2	N0	M0	Stage II
T2	N1	M0	Stage II
T1, T0	N2	M0	Stage III
T2	N2	M0	Stage III
T3	N0	M0	Stage III
T3	N1	M0	Stage III
T3	N2	M0	Stage III
T4	N0	M0	Stage IVA
T4	N1	M0	Stage IVA
T4	N2	M0	Stage IVA
Any T	N3	M0	Stage IVA
Any T	Any N	M1	Stage IVB

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control; EBV: Epstein-Barr virus.

❖ **OROFARINGE:**

Se explora mediante **faringoscopia simple**, utilizando un depresor lingual. Una variante de la faringoscopia simple es la **maniobra de compresión amigdalina** (ver figura 4). Al igual que en la boca, el **tacto digital** también es muy útil en el diagnóstico de las lesiones amigdalinas.

Los tumores malignos tienen palpación indurada. La radiología simple tiene escasas indicaciones. La **TC** es la técnica de elección diagnóstica, en caso de requerir alguna.

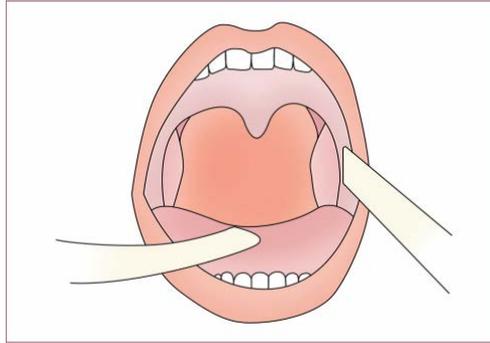


Figura 4. Maniobra de compresión amigdalina. Un depresor expone la amígdala abatiendo la lengua y otro comprime sobre el pilar anterior. En muchas amigdalitis crónicas aparece pus o caseum aflorando por las criptas amigdalinas al realizar la maniobra. Figura tomada del libro de Otorrinolaringología y patología cervicofacial de Basterra Alegría J. ²

La mayor parte de los tumores malignos de la orofaringe son carcinomas epidermoides. Otros tumores malignos del área menos frecuentes son los linfomas.

Según su tamaño, los carcinomas epidermoides pueden afectar a:

- La amígdala palatina exclusivamente.
- La región amigdalina, que incluye la amígdala y sus pilares.
- El velo de paladar próximo a la región amigdalina, la pared lateral de la faringe, el surco amigdalogloso y la porción próxima de la lengua.

Un porcentaje elevado de pacientes con tumores orofaríngeos presentan, en los siguientes años, un **segundo tumor primario** en la vía aerodigestiva superior.

Debe hacerse un diagnóstico diferencial con otras ulceraciones de la amígdala, tales como la amigdalitis de Plaut-Vincent y el chancro luético. También hay que diferenciarlos de los linfomas y los carcinomas de otras estirpes. La biopsia es concluyente.

En cuanto al estadiaje de tumores de Orofaringe se utiliza una vez más el sistema de estadificación TNM de la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC) que en la séptima edición (2010) no distinguió entre VPH positivo y VPH negativo (ver apartado 6.2.3: VPH positivo frente a HPV negativo, donde se explican diferencias entre ambos) pero que en la octava edición (2017), se han establecido sistemas de estadificación separados para los carcinomas orofaríngeos VPH positivos y VPH negativos (tabla 2 y 3) ^{9 y 27}. El sistema TNM para la enfermedad positiva al VPH utiliza la positividad p16 como marcador del VPH.

Tabla 2. Clasificación TNM carcinoma orofaríngeo relacionado con VPH. (Tabla tomada del AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017))⁸.

HPV related oropharyngeal carcinoma TNM pathologic staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)			
T category	T criteria		
T0	No primary identified		
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension		
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension		
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis		
T4	Moderately advanced local disease. Tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond.*		
Regional lymph nodes (N) - Pathological N (pN)			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
pN0	No regional lymph node metastasis		
pN1	Metastasis in four or fewer lymph nodes		
pN2	Metastasis in more than four lymph nodes		
Distant metastasis (M)			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Prognostic stage groups - Pathological			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
T0, T1, or T2	N0, N1	M0	I
T0, T1, or T2	N2	M0	II
T3 or T4	N0, N1	M0	II
T3 or T4	N2	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

HPV: human papillomavirus; TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

* Mucosal extension to lingual surface of epiglottis from primary tumors of the base of the tongue and vallecula does not constitute invasion of the larynx.

Tabla 3. Clasificación TNM carcinoma orofaríngeo VPH negativo. (Tabla tomada del AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017)).⁸

Oropharyngeal (p16 negative) cancer TNM pathological staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)			
Oropharynx (p16-)			
T category	T criteria		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension		
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension		
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis		
T4	Moderately advanced or very advanced local disease		
T4a	Moderately advanced local disease. Tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible.*		
T4b	Very advanced local disease. Tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery.		
* NOTE: Mucosal extension to lingual surface of epiglottis from primary tumors of the base of the tongue and vallecula does not constitute invasion of the larynx.			
Regional lymph nodes (N)			
Pathological N (pN) - Oropharynx (p16-) and hypopharynx			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)		
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N2a	Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node 3 cm or smaller and ENE(+)		
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node 3 cm or smaller and ENE(+)		
NOTE: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).			
Distant metastasis (M)			
Oropharynx (p16-) and hypopharynx			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1, T2, T3	N1	M0	III
T4a	N0, 1	M0	IVA
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA
Any T	N3	M0	IVB
T4b	Any N	M0	IVB
Any T	Any N	M1	IVC

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control; ENE: extranodal extension.

❖ HIPOFARINGE:

La mayoría de los tumores malignos de la hipofaringe son carcinomas epidermoides. Se sitúan sobre todo en la región del **seno piriforme**. Tienen una notable capacidad **metastatizante** regional y a distancia.

Para su visualización se utilizan técnicas **endoscópicas rígidas o flexibles**, o **laringoscopia indirecta**. Durante la realización de la prueba se pide al paciente que flexione el cuello lateralmente, con lo que se consigue el ensanchamiento del seno piriforme correspondiente al lado hacia el que se inclina (ver imagen 5).

La **TC** es la exploración de elección en caso de requerirse un estudio mediante imagen.

El diagnóstico endoscópico y con TC se confirmará con la **biopsia**.



Figura 5. Fibrolaringoscopia con lateralización cervical. Figura tomada del libro de Otorrinolaringología y patología cervicofacial de Basterra Alegría J. ²

En cuanto al estadiaje de los tumores de Hipofaringe la clasificación es la siguiente:

Tabla 5. Clasificación TNM carcinoma de Hipofaringe. (Tabla tomada del AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017)).⁸

Hypopharyngeal cancer TNM pathologic staging AJCC UICC 2017			
Primary tumor (T)			
T category	T criteria		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor limited to one subsite of hypopharynx and/or 2 cm or smaller in greatest dimension		
T2	Tumor invades more than one subsite of hypopharynx or an adjacent site, or measures larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension without fixation of hemilarynx		
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or with fixation of hemilarynx or extension to esophagus		
T4	Moderately advanced and very advanced local disease		
T4a	Moderately advanced local disease. Tumor invades thyroid/cricoid cartilage, hyoid bone, thyroid gland, or central compartment soft tissue.*		
T4b	Very advanced local disease. Tumor invades prevertebral fascia, encases carotid artery, or involves mediastinal structures.		
* NOTE: Central compartment soft tissue includes prelaryngeal strap muscles and subcutaneous fat.			
Regional lymph nodes (N)			
Pathological N (pN) – Oropharynx (p16-) and hypopharynx			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)		
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or Larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or In bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N2a	Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or A single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or In a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or Multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or A single contralateral node 3 cm or smaller and ENE(+)		
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)		
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or Multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or A single contralateral node 3 cm or smaller and ENE(+)		
NOTE: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).			
Distant metastasis (M)			
Oropharynx (p16-) and hypopharynx			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1, T2, T3	N1	M0	III
T4a	N0, N1	M0	IVA
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA
Any T	N3	M0	IVB
T4b	Any N	M0	IVB
Any T	Any N	M1	IVC

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control; ENE: extranodal extension.

6.2 Actualización en la detección del VPH:

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) produce un tipo de tumor especial, localizado en general en lo que se denomina orofaringe (la boca, amígdalas y base de la lengua) y está asociado a pacientes sin datos de grandes fumadores-bebedores. En general se produce en gente más joven y existe un incremento de su incidencia en mujeres, siendo el mismo virus que produce el carcinoma de cuello de

útero (cérvix). Representa un nuevo tipo de tumor, con mejor pronóstico y mejor resultado del tratamiento que los tumores que se observan en población de enfermos fumadores-bebedores²⁸.

Actualmente hay ensayos clínicos especiales para esta población HPV+ donde se demuestra que quizás se beneficien de tratamientos menos agresivos que el resto de los pacientes. En la mayoría de los hospitales ya se puede determinar la infección por este virus con un simple test realizado sobre el tumor. En USA hay ensayos clínicos en marcha con vacunación en este grupo de enfermos, pero aún no hay datos definitivos.

El uso del estado del VPH en la toma de decisiones clínicas sigue siendo investigado en este momento, aunque hay varios ensayos de desintensificación activa actualmente en curso. El objetivo de estos ensayos es disminuir la dosis del tratamiento a corto y largo plazo y con ello disminuir la toxicidad del mismo. No obstante, el tratamiento fuera de un ensayo clínico sigue siendo el mismo que el de los pacientes sin un tumor asociado con el VPH ^{28 y 8}.

6.2.1. Diagnóstico del VPH:

El estándar de oro para evaluar la infección por VPH es la hibridación in situ o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH. Varios biomarcadores pueden servir como sustitutos del estado del VPH o ser útiles para refinar aún más el riesgo asociado con la infección por VPH. La PCR en tiempo real para medir la carga viral del VPH-16 y / o la inmunohistoquímica para detectar la expresión de p16 se utilizan comúnmente en la clínica ^{29-31 y 5-6}.

La proteína p16 funciona como un supresor tumoral uniéndose al complejo ciclina D1 CDK4 / CDK6, evitando la fosforilación de la proteína Rb. La proteína p16 está sobre expresada en el carcinoma epidermoide de faringe asociado con VPH.

El estado del VPH o el estado de p16 se pueden usar como un marcador de infección por VPH, según la disponibilidad de la institución tratante. En un ensayo multinstitucional que incluyó a 433 pacientes con carcinomas epidermoides orofaríngeos³², se evaluaron muestras de 316 pacientes tanto para p16 (tinción fuerte y difusa, nuclear y citoplásmica en al menos el 70 por ciento de las células tumorales) como para el VPH (mediante hibridación in situ). El diez por ciento de los positivos por p16 fueron negativos para el VPH, y el 7 por ciento de los negativos para p16 fueron positivos para el VPH.

Sin embargo, los estudios que usan p16 como un marcador sustituto para la positividad del VPH parecen haber demostrado un impacto similar en la supervivencia³². El estado p16, evaluado por inmunohistoquímica, puede proporcionar información adicional más allá de la positividad para el VPH. En un estudio que comparó el efecto de la expresión de p16 y la presencia de ADN del VPH, los casos que eran positivos para el VPH con alta expresión de p16 tenían un mejor pronóstico que aquellos que eran positivos para el VPH, pero con baja expresión ³³.

6.2.2. Vacunación contra el VPH:

La vacunación contra el VPH se ha asociado con una disminución en la prevalencia posterior de la infección oral por VPH.

En un informe preliminar de un estudio poblacional de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), 2427 hombres y mujeres de 18 a 33 años fueron analizados para valorar la presencia o ausencia de VPH en los lavados orales, una media de cuatro años después de la vacunación³⁴. Según este informe, el 18.3 por ciento de la población del estudio había recibido una o más dosis de la vacuna. La prevalencia de la infección oral con los tipos de VPH 16, 18, 6 u 11 fue del 0,11 por ciento en los que recibieron la vacuna versus 1,61 por ciento en los que no se vacunaron.

6.2.3. VPH positivo frente a HPV negativo:

La separación del sistema de estadificación positivo para VPH del sistema de estadificación VPH negativo se basa en las diferencias en el resultado de VPH positivo en comparación con pacientes VPH negativos tratados de manera similar, y refleja la diferente biología de los dos cánceres. Esto se basó en un sistema de estadificación alternativo que fue desarrollado y validado por ICON-S³⁵.

El estudio ICON-S incluyó a 1907 pacientes con cáncer orofaríngeo positivo para VPH (mediante tinción de p16 o hibridación in situ) y 696 con cáncer de orofaringe negativo para VPH. Los pacientes con enfermedad asociada al VPH se dividieron en una cohorte de entrenamiento de 661 pacientes en un sitio para desarrollar un nuevo sistema de estadificación y 1246 en otros seis centros para validar estos resultados.

En un análisis de esta base de datos, la utilidad pronóstica del sistema TNM UICC / AJCC 2010 fue aplicable solo a aquellos con carcinoma epidermoide de faringe VPH negativo³⁵:

- Para pacientes con VPH positivo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global en pacientes con enfermedad en estadios I, II, III y IVA (tasas a cinco años 88, 82, 84 y 81 por ciento, respectivamente), aunque fue significativamente menor para aquellos con enfermedad en estadio IVB (60 por ciento).
- Por el contrario, para los 696 pacientes con VPH negativo, el pronóstico empeoró con el avance de la etapa de la enfermedad. Las tasas de supervivencia general a cinco años para las etapas I, II, III, IVA y IVB fueron 76, 68, 53, 45 y 34 por ciento, respectivamente.

Utilizando un modelo de razón de riesgo ajustado (HR) que tuvo en cuenta la edad, el tabaquismo y el uso de quimioterapia citotóxica, se propuso un nuevo sistema de estadificación ICON-S para pacientes con cáncer de orofaringe VPH positivo³⁵:

- La enfermedad en estadio I incluyó pacientes con un tumor primario T1 o T2 y enfermedad ganglionar N0 o N1, pero sin metástasis a distancia. La tasa de

supervivencia a cinco años fue del 85 por ciento en la cohorte de entrenamiento y del 88 por ciento en la cohorte de validación.

- La enfermedad en estadio II incluyó aquellos con afectación ganglionar T3 primaria y N0 a N2, así como aquellos con una enfermedad T1 / T2 primaria y N2, pero sin metástasis a distancia. La tasa de supervivencia a cinco años fue del 78 por ciento en la cohorte de entrenamiento y del 81 por ciento en la cohorte de validación.
- La enfermedad en estadio III incluyó a todos los pacientes con un tumor primario T4, independientemente del estado ganglionar o la afectación ganglionar N3, independientemente del tamaño del tumor primario, pero sin metástasis a distancia. La tasa de supervivencia a cinco años fue del 53 por ciento en la cohorte de entrenamiento y del 65 por ciento en la cohorte de validación.
- Todos los pacientes con metástasis a distancia (M1) se clasifican como etapa IV.

Notablemente, en la octava edición del sistema AJCC, la etapa N difiere para los pacientes con estadificación clínica o patológica y difiere mucho de la séptima edición del sistema AJCC. Aunque la edad y el tabaquismo fueron relevantes en un análisis multivariable, no se consideran en la octava edición del estadiaje clínico o patológico del AJCC³⁵.

El pronóstico mejorado para los pacientes con carcinoma orofaríngeo asociado al VPH también se ha observado en análisis de subconjuntos de grandes ensayos aleatorizados³⁶⁻³⁸.

Como ejemplo, el ensayo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0129³⁸ incluyó a 433 pacientes con cáncer orofaríngeo que fueron asignados aleatoriamente a radioterapia (RT) con fraccionamiento acelerado con un refuerzo concomitante o fraccionamiento estándar. Todos los pacientes recibieron cisplatino simultáneamente mientras recibían RT. El estado del VPH se evaluó en casi el 75 por ciento de los pacientes con orofaringe, según la positividad para p16; 68 por ciento de los pacientes eran positivos para el VPH³⁸.

La supervivencia global fue significativamente mejor en pacientes con tumores positivos para VPH en comparación con aquellos que fueron negativos para VPH (tasa de supervivencia a ocho años 71 versus 30 por ciento, HR ajustado 0.34, IC 95% 0.22-0.52). De manera similar, a los ocho años, la supervivencia libre de progresión y la tasa de fracaso locorregional fueron significativamente mejores para los pacientes VPH positivos (64 versus 23 por ciento, HR ajustada 0,43; IC del 95%: 0,29 a 0,64 y 20 versus 52 por ciento; HR ajustada 0,29; 95% CI 0.17-0.48, respectivamente). La incidencia de metástasis a distancia no fue significativamente menor (10 versus 16 por ciento, HR ajustada 0.59, IC 95% 0.26-1.35)³⁸.

6.2.4. Tratamiento en carcinoma epidermoide de faringe VPH positivo:

El tratamiento para los pacientes con carcinoma de orofaringe asociado al VPH actualmente es el mismo que para aquellos con carcinoma epidermoide de orofaringe VPH negativo, excepto en el contexto de un ensayo clínico. Aunque las pruebas de

positividad para VPH proporcionan información pronóstica, no hay datos suficientes para alterar el tratamiento según el estado del VPH ³⁹.

6.3 Actualización en el tratamiento:

Son tres los pilares del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello: **la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia**, todos ellos comparten unas generalidades pero que a su vez presentan particularidades según la localización.

6.3.1 Cirugía:

Es el tratamiento primario en **tumores precoces**, donde, cuando la misma está bien realizada, es decir sin tumor después de la cirugía, podría ahorrar un tratamiento posterior, dependiendo lógicamente del estadio. En **estadios avanzados**, la cirugía sigue siendo el mejor método de rescate en los enfermos que presenta recaídas tumorales operables. Como secuelas destacables pueden ser: falta en la preservación de órganos como la Laringe, Faringe y Lengua, trastornos funcionales, problemas en el cuello cuando este es operado, pérdida de la capacidad de deglución y fonación, etc.

En el **carcinoma de Orofaringe**, la cirugía consiste en la extirpación del tumor con márgenes de tejido sano. Puede hacerse por la boca o si el tumor es muy posterior a través de una incisión en la mandíbula. En ocasiones, si existe afectación de los ganglios del cuello es necesaria la resección de uno o los dos lados del cuello (dissección cervical). En aquellos casos en los que los bordes del tumor no están libres, está indicada su asociación con radioterapia²⁸.

Los efectos secundarios de la cirugía varían según sea la extensión de la misma; así en tumores pequeños las molestias pueden ser mínimas, pero en los casos en los que haya que ser más agresivo, las secuelas pueden ser importantes por ejemplo a la hora de hablar o tragar. En algunos casos puede ser necesaria la reconstrucción estética. Algunos pacientes pueden necesitar implantes dentales o colocación de injertos (tejido procedente de otra parte del cuerpo) ²⁸.

En cuanto a la cirugía de **los tumores de Nasofaringe o Cavum**, como se ha explicado, las dificultades técnicas hacen que incluso en tumores pequeños no sea un tratamiento habitual. Se reserva para el diagnóstico inicial y para extirpar los ganglios del cuello si no han respondido completamente al tratamiento o después de una recaída tras la radioterapia ²⁸.

En **tumores de Hipofaringe** el tratamiento es principalmente quirúrgico mediante hemifaringectomía. Si hay afectación laríngea, se ampliará con una hemilaringectomía vertical con resección parcial del muro faringolaríngeo mediante cirugía transoral con micro electrodos o láser de CO2 o una laringectomía total (ver figura 6). Se completará con vaciamientos ganglionares. La radioterapia completará la acción terapéutica ².

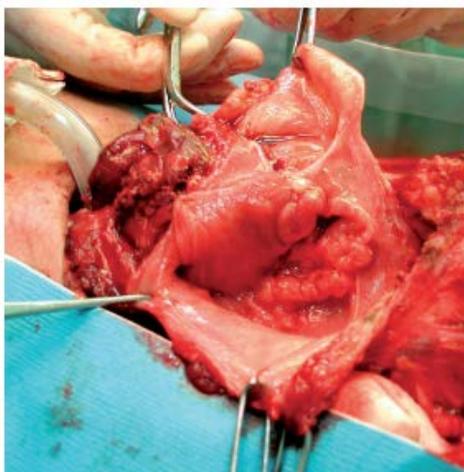


Figura 6. Carcinoma de hipofaringe. En este caso la tumoración afecta al seno piriforme y el muro faringolaríngeo. Se está realizando una faringectomía parcial con laringectomía total. Figura tomada del libro de Otorrinolaringología y patología cervicofacial de Basterra Alegría J. ²

6.3.2. Radioterapia:

La radioterapia consiste en el tratamiento de la enfermedad mediante ondas de alta energía. Es un tratamiento **local**, es decir afecta exclusivamente al área irradiada.

La radioterapia es el tratamiento más utilizado en **el cáncer de cavum** en los estadios precoces (el cáncer de cavum es radiosensible, lo que quiere decir que responde bien a este tratamiento), aunque en aquellos casos en los que existe enfermedad ganglionar los resultados añadiendo quimioterapia son mejores. Se incluye en el campo de irradiación desde la nasofaringe hasta las cadenas ganglionares afectas²⁸.

En **carcinomas de orofaringe**, la radioterapia se utiliza como único tratamiento en tumores pequeños o en pacientes que debido a su estado general o a su edad no pueden ser sometidos a cirugía. Su uso más habitual en estos tumores es como tratamiento complementario a la cirugía en aquellos casos en los que los márgenes del tumor están afectados o en los que hay ganglios positivos. Casi todos los pacientes que reciben radioterapia para el carcinoma de cavidad oral desarrollan efectos secundarios que algunos se pasan al finalizar el tratamiento, pero otros son definitivos²⁸.

La radioterapia administrada a **dosis altas**, destruye las células o detiene su crecimiento. Las células tumorales se dividen más rápidamente que el resto de las células y son más sensibles a la radioterapia que las células normales. Con el fin de minimizar los efectos secundarios, antes de iniciar el tratamiento se debe delimitar bien la zona que se va a irradiar y así preservar el tejido sano. Se hace una preparación preliminar o simulación. Se realiza un TAC para poder dibujar correctamente el lugar a irradiar. La zona se marca con unos tatuajes (puntos) y el procedimiento dura entre media hora y dos horas.

El tratamiento se administra normalmente de lunes a viernes durante cinco a siete semanas y la duración de cada sesión varía entre cinco y diez minutos. La radioterapia

no duele durante su aplicación, y es importante la inmovilidad del paciente durante toda la sesión para que no haya desviaciones de los rayos²⁸.

Hoy en día en la mayoría de los centros se administra una nueva forma de radioterapia que se denomina **IMRT**, es una forma de modular la intensidad de la radioterapia y hacer reducir los efectos tóxicos de la misma. Esta técnica es ahora la preferida en los grandes centros²⁸.

La radioterapia en los tumores de cabeza y cuello puede producir diversos efectos secundarios entre los que encontramos:

- **Boca seca (xerostomía):** Con las nuevas técnicas de RT como IMRT estos efectos son menores que con las técnicas convencionales.
- **Problemas dentales.**
- **Dolor local, úlceras en la boca, sangrado de encías, retrasos en la cicatrización y cambios en la piel en la zona radiada.**
- **Infecciones.**
- **Rigidez mandibular.**
- **Cambios en el gusto y en el olfato.**
- **Cambios en la voz.**
- **Hipotiroidismo.**
- **Fatiga.**

La mayoría de estos síntomas se pueden minimizar o tratar de forma que el tratamiento sea más llevadero.

El hecho de estar recibiendo radioterapia no implica que emita ningún tipo de radiación, por lo que su vida puede continuar sin cambios²⁸.

6.3.3. Quimioterapia:

La quimioterapia es la utilización de fármacos llamados antineoplásicos o quimioterápicos cuyo objetivo es destruir las células tumorales. Como efectos colaterales también actúan sobre las células sanas, de forma más intensa sobre las células de crecimiento más rápido²⁸.

La quimioterapia para los tumores de faringe se administra habitualmente por vía venosa, aunque existen algunos fármacos que se pueden administrar por vía oral. El tratamiento se administra a intervalos fijos de tiempo que varían para cada uno de ellos. Cada período de tratamiento se conoce como ciclo y puede variar dependiendo de las condiciones del paciente.

En los tumores de faringe, la quimioterapia se administra según tres esquemas fundamentales²⁸:

- Neoadyuvante o previo a la cirugía o radioterapia.
- Adyuvante o después de tratamiento radical con cirugía o radioterapia.
- Concomitante o a la vez que la radioterapia.

En tumores de Nasofaringe, la quimioterapia se utiliza en estadios avanzados (estadios III) y son solo dos los esquemas fundamentales de tratamiento:

- Concomitante: quimioterapia y radioterapia a la vez, aunque dado que la radioterapia se administra diariamente y la quimioterapia a intervalos entre una y tres semanas, sólo coinciden los tratamientos algunos días.
- Adyuvante: puede plantearse el administrar dos o tres ciclos de quimioterapia de consolidación ²⁸.

Para que el tratamiento sea efectivo, es muy importante mantener un buen estado nutricional, y en ocasiones, debido a los efectos secundarios del tratamiento comer resulta muy doloroso, siendo necesario tratamiento analgésico intensivo o incluso colocar una sonda para alimentación en el estómago de forma temporal (sonda de gastrostomía) ²⁸.

Algunos de los efectos secundarios de la quimioterapia son superponibles a los de la radioterapia, incluyendo dolor en la zona irradiada, boca seca, infecciones y cambios en el sabor de los alimentos, que, en la mayoría de los casos, ceden con la finalización del tratamiento.

La quimioterapia además produce otros efectos secundarios por la acción que tiene sobre las células del cuerpo que se reproducen rápidamente como²⁸:

- **Alteraciones sobre la médula ósea como anemia, neutropenia o trombopenia:** Con el fin de detectar y corregir estas alteraciones, se realizan análisis de forma periódica y previa a la administración de cada nuevo ciclo de quimioterapia.
- **Alopecia.**
- **Trastornos digestivos** como alteraciones del apetito, náuseas o vómitos.
- **Mucositis:** se define así la inflamación de la mucosa de la boca. Es uno de los efectos más frecuentes del tratamiento combinado con quimio y radioterapia en los tumores de cabeza y cuello. Favorece la infección por hongos y puede dificultar enormemente la correcta alimentación durante y después del tratamiento.

Dentro de los tratamientos nuevos destacan los llamados **ANTICUERPOS MONOCLONALES** ²⁸, que no es quimioterapia como tal si no que actúa de forma diferente y se combina con la radioterapia y la quimioterapia. Sus principales efectos

secundarios son la aparición de un **rash cutáneo transitorio** (para el cual se dispone de tratamientos) y **alteraciones de las uñas**. Actualmente reemplaza en muchas indicaciones a la quimioterapia convencional ²⁸.

Hoy en día un tratamiento estándar utilizado en los carcinomas epidermoides de faringe es la combinación de **Cetuximab** (el único anticuerpo aprobado para estos tumores) y **Radioterapia** con intención de curar la enfermedad ²⁸.

6.3.4. Inmunoterapia:

En los últimos años la inmunoterapia se ha convertido en una parte importante del tratamiento de algunos tipos de tumores. Este tratamiento se basa en producir una **estimulación del sistema inmune**, de manera que las células tumorales, reconocidas como extrañas por el organismo, sean adecuadamente destruidas por las células inmunes estimuladas.

El sistema inmune juega un papel relevante en el desarrollo y la evolución de los tumores de cabeza y cuello. Como ejemplo se puede señalar la existencia de tumores, fundamentalmente de orofaringe, asociados a infección por el virus HPV. La pérdida de la función adecuada del sistema inmune podría explicar por qué sólo unos pocos de entre todos los individuos infectados por el virus desarrollan cáncer ²⁸.

Existen diversas estrategias en desarrollo en la actualidad basadas en el uso de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello:

❖ Inmunoterapia específica en los tumores HPV positivos:

El uso de **vacunas** dirigidas contra proteínas específicas de HPV se ha desarrollado con el objetivo de disminuir la infección vírica y, en consecuencia, el desarrollo de tumores derivados de esta infección. Aunque el papel de la vacunación contra HPV en la prevención del desarrollo de tumores de orofaringe no ha sido totalmente establecido, los resultados obtenidos en la actualidad resultan prometedores. Más controvertido es el papel de la vacunación una vez que la infección ya se ha producido²⁸.

La **transferencia de células T** es otro tratamiento inmune en investigación en la actualidad. Se trata de extraer células T del paciente, se estimulan ex vivo y posteriormente se reintroducen en el paciente, con el objetivo de que produzcan una respuesta inmune anti-tumoral ²⁸.

❖ Anticuerpos monoclonales dirigidos contra EGFR:

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), expresado en la mayoría de los tumores de cabeza y cuello y relacionado con la proliferación celular y progresión tumoral. Cetuximab está aprobado para su uso en **combinación con radioterapia** en el tratamiento de los tumores localmente avanzados y en **combinación con quimioterapia** en el tratamiento de los tumores recurrentes o metastásicos²⁸. Además de su efecto directo sobre EGFR, la eficacia de cetuximab se atribuye en gran medida a su capacidad de estimular el sistema inmune, produciendo citotoxicidad mediada por anticuerpos. Algunas células

del sistema, como las “natural killers” (NK), reconocen las células tumorales a las que se les ha unido cetuximab produciendo su destrucción²⁸.

❖ Inhibidores de puntos de control de la respuesta inmune:

PD-1 es una molécula expresada en algunas células del sistema inmune, fundamentalmente linfocitos T. La unión de PD-1 a otras moléculas (PDL-1 y PDL-2) presentes en las células tumorales y en otras células del sistema inmune, produce disminución de la activación inmune. El **bloqueo** de esta interacción **por anticuerpos monoclonales** restaura y estimula el sistema inmune produciendo un efecto antitumoral²⁸.

Nivolumab es un **anticuerpo dirigido contra PD-1** que se considera una nueva estrategia terapéutica en el cáncer de cabeza y cuello. Su uso se ha probado en un ensayo clínico (Checkmate 141) en el que se comparaba Nivolumab frente al tratamiento elegido por el médico en pacientes que habían progresado a un tratamiento previo²⁸. Los resultados de este estudio mostraron una mejor supervivencia de los pacientes tratados con Nivolumab (7.5 meses comparado con 5.1 meses en el grupo del tratamiento elegido por el médico (hazard ratio 0.70; IC 95%: 0.51–0.96; P= 0.0101). La supervivencia al año fue del 36% con Nivolumab comparado con 16.6% para la rama del tratamiento elegido por el médico. Gracias a estos resultados Nivolumab recibió la aprobación para su uso en los tumores de cabeza y cuello con fracaso a tratamiento previo en EEUU en noviembre de 2016. Próximamente se espera su aprobación en Europa²⁸.

Pembrolizumab es otro **anticuerpo dirigido contra PD-1** que ha mostrado producir unas tasas de respuesta importante en pacientes pre-tratados. Algunas de estas respuestas fueron duraderas y se beneficiaron tanto pacientes HPV positivos como negativos²⁸.

Durvalumab es un **anticuerpo anti PDL-1** que también ha producido resultados muy prometedores en cuanto a tasa de respuesta en los estudios de desarrollo inicial del fármaco²⁸.

6.4 Actualización en el seguimiento:

El seguimiento regular pos tratamiento es una parte esencial del cuidado de los pacientes después del tratamiento potencialmente curativo del cáncer de faringe. Aunque no hay evidencia que documente un beneficio de supervivencia en esta población, la detección temprana de una recurrencia o de un segundo cáncer primario puede asociarse con un mejor pronóstico en algunos pacientes. Además, un seguimiento minucioso permite la detección y el tratamiento de las complicaciones relacionadas con el tratamiento y otros problemas de salud⁴⁰.

Las siguientes recomendaciones forman parte de las pautas del National Comprehensive Cancer Network y tratan sobre el seguimiento que sería recomendable realizar en este tipo de pacientes⁴¹:

- Historial y examen físico después del tratamiento definitivo inicial: de uno a tres meses durante el primer año, cada dos a cuatro meses durante el segundo año, cada cuatro a seis meses durante los años 3 a 5, y anualmente después de cinco años.
- Insistir al paciente en la importancia de dejar de fumar y asesoramiento sobre el alcohol para las personas en riesgo.
- Se deben realizar Imágenes de cabeza y cuello después del tratamiento inicial para proporcionar una línea base para referencia futura. Las imágenes posteriores generalmente se basan en la presencia de síntomas o hallazgos en el examen físico.
- La tomografía computarizada (TC) helicoidal de baja dosis anual está indicada en pacientes con alto riesgo de desarrollar un segundo tumor primario en el pulmón. Esto incluye aquellos con un carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello y una historia de 20 o más años de fumar.
- Para los pacientes cuyo tratamiento inicial incluyó radioterapia en el cuello, se debe controlar la hormona estimulante de la tiroides (TSH) sérica cada 6 a 12 meses debido a la alta incidencia de hipotiroidismo.
- La limpieza y el examen dental deben realizarse al menos dos veces al año. Los pacientes deben ser instruidos para realizar una higiene oral cuidadosa y tomar tratamientos diarios de flúor de acuerdo con las instrucciones de su dentista ⁴⁰.

6.4.1: Seguimiento del Carcinoma de RINOFARINGE:

A diferencia de otros tumores de cabeza y cuello, el carcinoma de cavum tiende a recurrir tanto localmente como a distancia mucho más tardíamente (pasados incluso cinco años). Una vez finalizado el tratamiento es preciso realizar revisiones periódicas con el fin de detectar recaídas lo más rápidamente posible y valorar los efectos secundarios. Se recomienda el seguimiento de los pacientes cada tres meses los dos primeros años, cada cuatro a seis meses durante los años tres a cinco y anualmente después. Para el seguimiento se realiza una endoscopia nasal, TAC y/o RNM cérico-facial y radiografía de tórax²⁸.

La supervivencia a cinco años varía dependiendo fundamentalmente del estadio en el que se diagnostica la enfermedad, así en los estadios I está en torno al 91 %, 66 % en los estadios II y 54 % en los estadios IV (ver tabla 4) ²⁸.

Tabla 6. DISTRIBUCION Y SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS POR ESTADIOS. (Tabla tomada de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ²⁸.

Estadio 0	T _{is}	N ₀	M ₀	100 %
Estadio I	T ₁	N ₀	M ₀	90 %
Estadio II	T ₂	N ₀	M ₀	80 %
Estadio III	T ₃	N ₀	M ₀	55 %
	T _{1,2,3}	N ₁	M ₀	
Estadio IV	T ₄	N _{0,1}	M ₀	15 %
	T ₁	N _{2,3}	M ₀	
	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁	

6.4.2: Seguimiento del Carcinoma de OROFARINGE:

A pesar de que el tratamiento del cáncer de orofaringe haya sido completo, es preciso realizar un seguimiento con el fin de poder detectar las posibles recaídas del tumor y tratarlas lo antes posible. Las personas que han tenido un cáncer de orofaringe tienen un riesgo aumentado de presentar un nuevo cáncer de cabeza y cuello. Esto es especialmente importante si continúa fumando o bebiendo tras el tratamiento.

6.4.3: Seguimiento del Carcinoma de HIPOFARINGE:

En el caso del carcinoma de hipofaringe igualmente la respuesta al tratamiento debe evaluarse tanto por la clínica y la exploración física como por pruebas de imagen como puede ser el TAC o la RM. La FDG-PET puede ser útil en presencia de hallazgos dudosos, particularmente después de la quimiorradiación combinada. En tales situaciones su valor predictivo negativo es superior al positivo. El objetivo del seguimiento una vez más es la temprana detección de recurrencia locoregional potencialmente curable y segundos tumores²⁸.

Como ya se ha dicho, se recomienda realizar dichas revisiones cada 3 meses durante el primer año; cada 4 meses durante el segundo año; y cada 6 meses durante los restantes 3 a 5 años; Así como una revisión anual a partir de los 5 años. A su vez también es recomendable revisar niveles de TSH cada 6-12 meses si se irradia el cuello.

6.5 Estudio retrospectivo sobre el Carcinoma Epidermoide de orofaringe y el p16 en el hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV)⁴²:

Introducción:

En este trabajo, se ha mencionado anteriormente, la necesidad de determinar la relación del HPV con el carcinoma epidermoide (C.E.) de orofaringe. Nos planteamos realizar un trabajo para valorar la expresión de la técnica inmunohistoquímica p16 en el carcinoma epidermoide de orofaringe de los casos recibidos en HUMV, el porcentaje de positividad y las características clínicas de los pacientes según su positividad o no. Se tiene en cuenta que el p16 se considera positivo cuando más del 70% de células tumorales muestran una tinción fuerte, difusa, nuclear y citoplasmática. El resto se considera negativo y se puede clasificar en 4 posibles patrones (marginal, mosaico, nuclear y ausente).⁴²

Material y métodos:

Realizamos una búsqueda retrospectiva de las biopsias de orofaringe diagnosticadas de C.E. en HUMV desde enero de 2015 a diciembre de 2017. Valoramos de nuevo el p16 y realizamos éste en los casos que no estaban hechos.⁴²

Resultados:

Se encontraron 84 muestras de 71 pacientes de C.E. de orofaringe. 9 casos resultaron positivos (12,7%) y 62 negativos (87,3%). Los casos positivos se describen en la tabla 7 (ver tabla 7). De los 62 casos negativos, el 62,9% eran no queratinizantes, la edad media era 64,5 (46-82) años, 52 eran varones, las localizaciones más frecuentes eran base de la lengua (41,9%), amígdala palatina (21%) y paladar blando (16,19%). El 50% de estas muestras mostraron un patrón ausente, el 35,5% marginal y el 14,5% mosaico (ver tabla 8). Destaca que la edad media en el patrón ausente es de 59 años ligeramente menor a los otros patrones de 64 y 67 años. Además, la localización más frecuente en el ausente fue la base de la lengua a diferencia del marginal que fue la pared posterior⁴².

Conclusiones:

Hemos encontrado un 12,7 % de casos p16 positivos, es decir, de carcinomas epidermoides de orofaringe HPV positivos en los pacientes estudiados en el HUMV. La mayoría son no queratinizantes. La edad media es ligeramente menor que los p16 negativos. La localización más frecuente es la amígdala palatina a diferencia de los p16 negativos que es la base de la lengua⁴².

Tabla 7: Descripción de los casos p16 positivos ⁴².

CASOS	EDAD	SEXO	C.E. QUERATINIZANTE	C.E. NO QUERATINIZANTE	LOCALIZACIÓN
1	74	MUJER	NO	SI	AMÍGDALA
2	64	VARÓN	NO	SI	PARED
3	67	VARÓN	NO	SI	PARED
4	61	VARÓN	NO	SI	ÚVULA
5	60	MUJER	NO	SI	AMÍGDALA
6	88	VARÓN	NO	SI	PARED
7	63	VARÓN	NO	SI	AMÍGDALA
8	39	VARÓN	SI	NO	AMÍGDALA
Figura. 7 ⁴²					
9	40	MUJER	NO	SI	AMÍGDALA

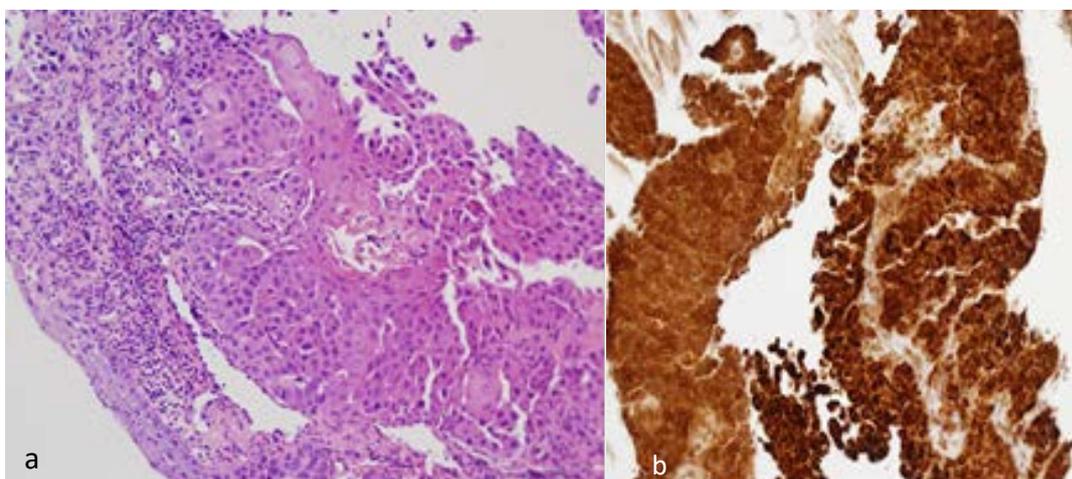


Figura 7: a) H.E. C.E. Queratinizante y b) p16 positivo; Patrón: Intenso (expresión difusa y compacta en núcleo y citoplasma de > 70% de las células. tumorales) ⁴².

Tabla 8: Tipo de patrones de los casos p16 negativos.⁴²

PATRÓN	NÚMERO DE CASOS (%)
AUSENTE	31 (50)
MARGINAL (Figura 8) ⁴²	22 (35,5)
MOSAICO (Figura 9) ⁴²	9 (14,5)
TOTAL	62 (100)

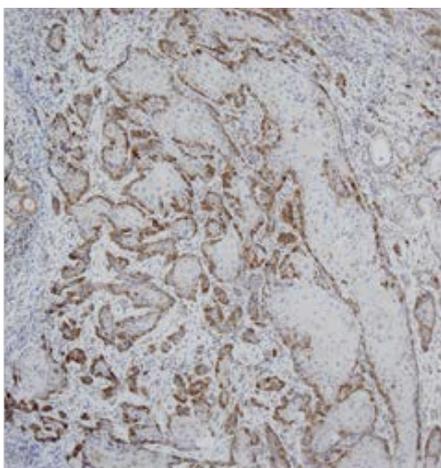


Figura 8: p16 negativo patrón marginal ⁴².

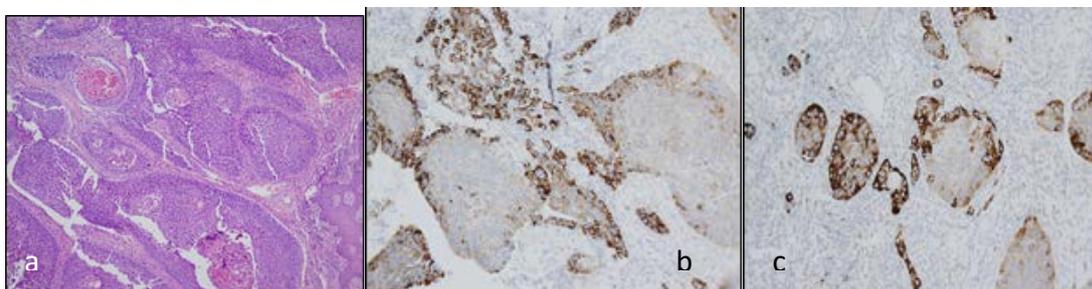


Figura 9: a) H.E. C.E queratinizante; b y c) p16 negativo; patrón mosaico: tinción citoplasmática ⁴².

7. CONCLUSIONES:

- 1) Aproximadamente el **95%** de los **cánceres de faringe** son carcinomas **epidermoides o de células escamosas** (CCE). El CCE representa actualmente la **sexta neoplasia** más frecuente en todo el mundo.
- 2) **Anatomopatológicamente** se pueden categorizar como tumores bien diferenciados, moderadamente diferenciados y mal diferenciados. Las **histologías** menos comunes incluyen carcinoma verrucoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico y carcinoma mucoepidermoide.
- 3) Los **factores de riesgo** más frecuentemente asociados con los CCE de faringe incluyen **tabaquismo**, consumo de **alcohol**, infección por el **virus del papiloma humano** (especialmente para cánceres orofaríngeos) e infección por el virus **Epstein-Barr** (VEB) (especialmente para cánceres nasofaríngeos en Asia).
- 4) La incidencia del **carcinoma de células escamosas orofaríngeas ha aumentado** en las últimas dos décadas, principalmente porque el número de casos de CCE asociados con el virus del papiloma humano (**VPH**) ha aumentado de manera espectacular.
- 5) Los CCE **asociados al VPH y los VPH negativos** son clínica y biológicamente **distintos**.
- 6) Los **síntomas iniciales** y la estadificación posterior dependen del sitio del tumor primario. Es preciso realizar una **estadificación** adecuada del **tumor primario**, de los **ganglios linfáticos** regionales y de las **metástasis** a distancia para poder desarrollar un plan de **tratamiento óptimo**. La **evaluación inicial** del tumor primario incluye una combinación de varias técnicas tanto de **inspección, palpación, examen indirecto de espejo** como de **endoscopia directa** y por lo general, se debe realizar un **estudio de extensión** del tumor mediante **TC o RMN** y tomar **biopsias** (a ser posible mediante aguja gruesa: **BAG**) para un diagnóstico **más preciso**.
- 7) Los estudios de imágenes (**TC, RMN, PET y PET / TC integrados**) son importantes para evaluar el grado de **infiltración local**, afectación de los **ganglios linfáticos** regionales y presencia de **metástasis** o **segundos tumores primarios**.
- 8) La **evaluación** de los **ganglios linfáticos** regionales ha **mejorado** significativamente con el desarrollo de modalidades de imágenes mejoradas, como la **PET / TC integrada**, pero estos enfoques aún pueden pasar por alto grados más limitados de afectación tumoral.
- 9) Para la **reestadificación** del cáncer de cabeza y cuello después de la terapia inicial, la **PET / CT** puede proporcionar beneficios adicionales.
- 10) El papel de una exploración **PET de rutina en la estadificación** de todos los pacientes es **menos claro**, pero se debe considerar en pacientes con alto riesgo

de **enfermedad metastásica**, en aquellos con hallazgos **equivocos en el TAC** o en la RMN, o en aquellos con **mayor riesgo** de segunda neoplasia maligna (especialmente aquellos con antecedentes de tabaquismo) que no tienen una panendoscopia operativa (laringoscopia, esofagoscopia, broncoscopia). La panendoscopia puede no ser necesaria si se realiza un examen PET, particularmente cuando el examen PET es negativo.

11) El **carcinoma epidermoide de orofaringe asociado al VPH**:

- Se produce principalmente en las **amígdalas** y la base de la lengua y representa entre el **70 y el 80%** de los cánceres de la **orofaringe** en los Estados Unidos y Europa Occidental.
- Generalmente se presenta en pacientes **más jóvenes sin** un historial de exposición excesiva al **alcohol y al tabaco**. Tienden a presentarse como tumores primarios **más pequeños** con metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Se asocian con un **mejor pronóstico y respuesta al tratamiento** que los tumores VPH negativos debido a otros factores de riesgo.
- Dos **oncogenes virales (E6 y E7)**, que se expresan como resultado de una infección por VPH de alto riesgo, son los principales responsables de la **transformación maligna** con una firma **molecular distinta** de los otros carcinomas epidermoides de faringe.
- El **Gold estándar** para **evaluar la infección por VPH** es la hibridación in situ o la reacción en cadena de la polimerasa (**PCR**) para **detectar** el ácido desoxirribonucleico (**ADN**) del **VPH**. Varios **biomarcadores** pueden servir como sustitutos del estado del VPH o ser útiles para **refinar aún más el riesgo asociado con la infección por VPH**. La PCR en tiempo real para medir la **carga viral del VPH-16** y / o la **inmunohistoquímica para detectar la expresión de p16** se utilizan comúnmente en la clínica. El estado **p16**, evaluado por **inmunohistoquímica**, puede proporcionar **información adicional** más allá de la positividad para el VPH.
- El **tratamiento** de este carcinoma orofaríngeo **VPH+** **sigue el mismo** enfoque de tratamiento que los VPH- fuera del contexto de un ensayo clínico, a pesar de la diferencia en el pronóstico. Incluso una vez que se instituya la octava edición del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), el tratamiento se basará en la estadificación AJCC de séptima edición, a menos que los ensayos de desintensificación indiquen que es seguro reducir la dosis del tratamiento. Actualmente, se están llevando a cabo múltiples ensayos clínicos para determinar si algunos de estos pacientes pueden ser manejados satisfactoriamente con un enfoque de tratamiento sin escala.

- 12) **La cirugía, radioterapia y quimioterapia** continúan siendo la base del tratamiento en los tumores de faringe. Gracias a la continua investigación, nuevas alternativas de tratamiento se están desarrollando. Hoy en día la **inmunoterapia** para diferentes tipos de tumores se está investigando con resultados que pueden ser prometedores. Para tumores de faringe, hay en América un fármaco aprobado en tumores que ya han recaído, tras un tratamiento llamado estándar, que debe incluir **cisplatino y cetuximab**.
- 13) El **seguimiento regular** pos tratamiento es una parte **esencial** del cuidado de los pacientes después del tratamiento potencialmente curativo del cáncer de faringe:
- Aunque no hay evidencia que documente un beneficio de supervivencia en esta población, la **detección temprana de una recurrencia o de un segundo cáncer primario** puede asociarse con un **mejor pronóstico** en algunos pacientes. Además, un seguimiento minucioso **permite la detección y el tratamiento de las complicaciones** relacionadas con el tratamiento y otros problemas de salud.
 - Debe evaluarse tanto por **la clínica y la exploración física** como por pruebas de imagen como puede ser el **TAC o la RM**. La **FDG-PET** puede ser útil en presencia de hallazgos dudosos, particularmente después de la quimiorradiación combinada.
 - Dichas revisiones deben realizarse **cada 3 meses durante el primer año; cada 4 meses durante el segundo año; y cada 6 meses durante los restantes 3 a 5 años; Así como una revisión anual a partir de los 5 años**. A su vez también es recomendable **revisar niveles de TSH cada 6-12 meses** si se irradia el cuello.
- 14) Las conclusiones que sacaron del **estudio retrospectivo del HUMV** fueron que un **12,7 %** de los carcinomas epidermoides de **orofaringe eran p16** o HPV positivos. La mayoría eran **no queratinizantes** y con una **edad media** ligeramente **menor** que los negativos. La localización más frecuente fue la **amígdala palatina** a diferencia de los negativos que resultó ser la base de la lengua.

8. BIBLIOGRAFIA:

1. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Edición. España: S.A. Elsevier Saunders; 2015.
2. Basterra Alegría J. Otorrinolaringología y patología cervicofacial. Manual ilustrado. 2ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2015.

3. Dr. Ignacio Mintz, Dr. Francisco Pérez Alisedo, Lic. Andrea Peñalosa, Dra. Betina Beider, Dr. Mauricio Chalup, Dr. Juan Ignacio Barreras. Fisiología de la faringe: Physiology of the pharynx; Revista FASO. 2014; Nº: 2. 27.
4. Irene García López, Francesca Jaume Roig, Francisco López Navas, Paula Martínez Pascual, Paloma Pinacho Martínez, Meritxell Valls Mateus. Otorrinolaringología. 10ª Edición. Madrid: Grupo CTO Editorial; 2017.
5. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2008; 100:407.
6. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2011; 29:4294.
7. Johnson JT, Branstetter BF 4th. PET/CT in head and neck oncology: State-of-the-art 2013. Laryngoscope 2014; 124:913.
8. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer [Internet]. Uptodate.com. 2018 [acceso el 18 de Abril 2018]. Authors:Colin S Poon, MD, PhD, FRCPC Kerstin M Stenson, MD, FACS Section Editors: Bruce E Brockstein, MD Marvin P Fried, MD, FACS Deputy Editor: Michael E Ross, MD
9. Lydiatt WM, Ridge JA, Patel SG, et al. Oropharynx (p16-) and Hypopharynx. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.123.
10. Kuno H, Onaya H, Iwata R, et al. Evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma with dual-energy CT. Radiology 2012; 265:488.
11. Vogl TJ, Schulz B, Bauer RW, et al. Dual-energy CT applications in head and neck imaging. AJR Am J Roentgenol 2012; 199:S34.
12. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123:149.
13. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, et al. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 1995; 105:669.
14. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (Accessed on September 12, 2016).
15. Johansen J, Buus S, Loft A, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. Head Neck 2008; 30:471.

16. Wong WL, Hussain K, Chevretton E, et al. Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. *Am J Surg* 1996; 172: 628.
17. Zanation AM, Sutton DK, Couch ME, et al. Use, accuracy, and implications for patient management of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission/computerized tomography for head and neck tumors. *Laryngoscope* 2005; 115:1186.
18. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:129.
19. Fleming AJ Jr, Smith SP Jr, Paul CM, et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007; 117:1173.
20. Antoniou AJ, Marcus C, Subramaniam RM. Value of imaging in head and neck tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23:685.
21. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2016; 374:1444.
22. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:762.
23. Houghton DJ, Hughes ML, Garvey C, et al. Role of chest CT scanning in the management of patients presenting with head and neck cancer. *Head Neck* 1998; 20:614.
24. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110:397.
25. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, et al. Combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:1698.
26. Roepman P, Wessels LF, Kettelarij N, et al. An expression profile for diagnosis of lymph node metastases from primary head and neck squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 2005; 37:182.
27. O'Sullivan B, Lydiatt WM, Haughey BH, et al. HPV-Mediated (p16+) Oropharyngeal Cancer. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.113.
28. Sociedad Española de Oncología médica SEOM [Internet]. [acceso el 11 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/orl?start=9>.

29. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:djv344.
30. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9:665.
31. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17:440.
32. Rischin D, Young R, Fisher R. Prognostic significance of HPV and p16 status in patients with oropharyngeal cancer treated on a large international phase III. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s.
33. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus--associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24:736.
34. Gillison ML, Broutian T, Graubard B, et al. Impact of HPV vaccination on oral HPV infections among young adults in the US (abstract 6003). 2017 American Society of Clinical Oncology annual meeting.
35. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17:440.
36. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:4142.
37. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011; 22:1071.
38. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32:3858.
39. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:djv344.
40. Overview of posttreatment surveillance of squamous cell carcinoma of the head and neck [Internet]. Uptodate.com. 2018 [acceso el 18 de Abril 2018]. Author:Nabil F Saba, MD, FACPSection Editors:Marshall R Posner, MDBruce E Brockstein, MDDavid M Brizel, MDMarvin P Fried, MD, FACSDeputy Editor:Michael E Ross, MD.

41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (Accessed on February 20, 2018).

42. Ryu HJ, Kim EK et al. Architectural patterns of p16 immunohistochemical expresión associated with cancer. APMIS 2017; 125 (11): 974-84.

43. Overview of Human papillomavirus associated head and neck cancer. [Internet]. Uptodate.com. 2018 [acceso el 24 de Abril 2018]. Author:Robert I Haddad, MDSection Editors:Bruce E Brockstein, MDDavid M Brizel, MDMarvin P Fried, MD, FACSDeputy Editor:Michael E Ross, MD.

9. AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a María Martino González y a Fidel Ángel Fernández Fernández su entera disposición, paciencia y colaboración.