

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado

**Adaptación al español del Manual de Estadaje de Cáncer de
Cabeza y Cuello de la AJCC, octava edición y sus cambios con
respecto a las guías previas**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza
y Cuello para optar por el grado y título de Especialista

Dra. Adriana Arroyo Gutiérrez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

Dedicatoria

A mi familia por ser ese punto de apoyo en mi vida, por permitirme crecer y
elegir mi camino.

Por enseñarme la pasión, la convicción y la tenacidad que se requieren para
alcanzar los sueños

Agradecimientos

A mi esposo, amigo, colega y profesor, gracias por darme tu paciencia, enseñanzas y amor.

A mi familia por acompañarme en esta etapa y ser mi apoyo incondicional.

A mis profesores gracias por compartir su tiempo y esfuerzo en mi formación.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado de Especialista”.



Dr. Herson Rivas Alvarado

Médico Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

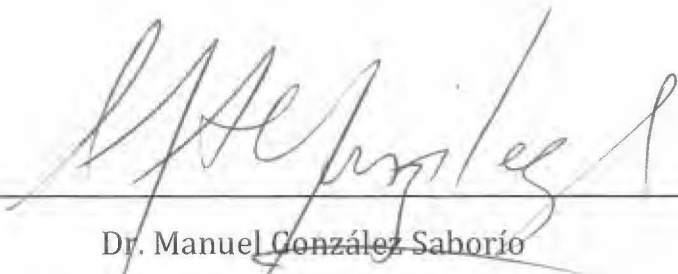
Director de Tesis



Dr. Andrés Obando Valverde

Médico Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Lector



Dr. Manuel González Saborío

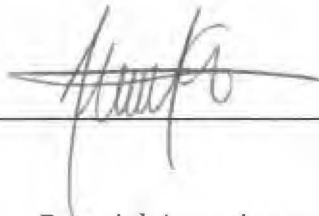
Médico Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Lector



Dr. Edgar Zúñiga Alvarado

Médico Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
**Director de Programa de Posgrado en Otorrinolaringología y Cirugía
de Cabeza y Cuello**



Dra. Adriana Arroyo Gutiérrez

Candidata

Tabla de Contenidos

PORTADA	I
DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
HOJA DE APROBACIÓN.....	IV-V
TABLA DE CONTENIDOS.....	VI
RESUMEN.....	VIII
LISTA DE TABLAS.....	IX
LISTA DE IMAGENES.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XXVI
OBJETIVOS.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO.....	4
1. Estadiaje de cáncer de cabeza y cuello.....	4
2. Nódulos linfáticos cervicales y primario desconocido de cabeza y cuello.....	31
3. Labio y cavidad oral.....	55
4. Glándulas salivales mayores.....	89
5. Nasofaringe.....	107
6. Cáncer de Orofaringe mediado por HPV (p16+).....	123
7. Orofaringe (p16-) e Hipofaringe.....	143
8. Cavidad nasal y senos paranasales.....	173
9. Laringe.....	198

10. Melanoma mucoso de cabeza y cuello.....	227
11. Carcinoma cutáneo de células escamosas de cabeza y cuello..	241
12. Tiroides- Carcinoma diferenciado y anaplásico.....	266
13. Tiroides- Medular.....	304
14. Sarcomas de tejidos blandos de cabeza y cuello.....	327
CONCLUSIONES.....	342
1. Cambios más relevantes en el Manual de Estadiaje del Cáncer de TNM 8va edición.....	342
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	346

Resumen

El cáncer de cabeza y cuello presenta un aumento en su incidencia, por lo que requiere actualizaciones constantes sobre su diagnóstico y tratamiento, principalmente por el mayor conocimiento de su forma de comportarse a nivel molecular y sus factores de riesgo.

A nivel mundial existen diferentes clasificaciones de estadiaje de los tumores, que pueden llegar a confundir el manejo de estos, por lo que el sistema más utilizado y con mejores resultados es el de tumor, nódulos y metástasis (TNM), elaborado por el Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC), en colaboración con la Unión Internacional de Control del Cáncer (UICC), en esto referido como AJCC TNM sistema de estadiaje.

La octava edición del manual de estadiaje de cáncer de cabeza y cuello propone la utilización de la medición de marcadores moleculares para identificar los cánceres que se relacionan con el Virus del Papiloma Humano, la extensión extranodal como factor pronóstico de enfermedad y la identificación de extensión extranodal macro y microscópica para su futura repercusión en el manejo de las neoplasias.

Lista de tablas

Tabla 1. Estructuras anatómicas que delimitan los niveles ganglionares y subniveles,	15-16
Tabla 2. Grupos de nódulos linfáticos dentro de los siete niveles y subniveles en el cuello.....	17
Tabla 3. Característica de los pacientes con cáncer de cavidad oral (MSKCC= Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY; PMH= Princess Margaret Hospital, Toronto).....	25
Tabla 4. Sobrevida general basado en la 8 ^{va} edición de criterios de la categoría T (datos de MSKCC-PMH).....	26
Tabla 5. Sobrevida general basada en la 8 ^{va} edición criterios de categoría N (Datos de MSKCC-PMH).....	28
Tabla 6. Sobrevida general basada en la 7 ^{ma} Edición de AJCC/UICC de grupos de estadiaje con la 8 ^{va} edición de criterios T y N.....	29
Tabla 7. Sobrevida general en pacientes de cáncer de cavidad oral, luego del ajuste de grupos de estadiaje (datos de MSKCC-PMH).....	30
Tabla 8. Estructuras anatómicas que delimitan los niveles ganglionares y subniveles.....	36
Tabla 9. Grupos de nódulos linfáticos dentro de los siete niveles y subniveles en el cuello.....	37

Tabla 10. Sobrevida general basada en la 8 ^{va} edición del criterio N (datos de MSKCC-PMH).....	54
Tabla 11. Clasificación de carcinoma de nasofaringe.....	121
Tabla 12. Sinónimos para el cáncer de orofaringe relacionado con VPH.....	125

Lista de imágenes

Figura 1. Indicación esquemática de la localización de los niveles de ganglios linfáticos en el cuello, descritos en la tabla 1.....17

Figura 2. Sobrevida general basada en la 8^{va} edición de la categoría de los criterios T. Métodos de Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis específicos de cáncer, prediciendo la sobrevivencia general como un punto final en la población de pacientes de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH26

Figura 3. Sobrevivencia general basada en la 8^{va} edición de criterios de la categoría N que incorpora ENE como un factor pronóstico. Métodos Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer-específicos, prediciendo la sobrevivencia general como punto final en una población de pacientes de cáncer de labio y de cavidad oral de NCDB27

Figura 4. Sobrevivencia general basada en la 8^{va} edición de criterios de la categoría N que incorpora ENE como un factor pronóstico. Métodos Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer-específicos, prediciendo la sobrevivencia general como punto final en una población de pacientes de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH28

Figura 5. Sobrevida general basada en la 7^{ma} edición de la AJCC/UICC grupos de estadiaje, utilizando la 8^{va} edición de criterios T y N. Métodos Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer-específicos, prediciendo la sobrevivencia general como punto final en la población de pacientes de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH.....29

Figura 6. Sobrevida general basada en métodos Kaplan Meier que fueron utilizados

para realizar análisis cáncer-específicos, prediciendo la supervivencia general como punto final en la población de pacientes de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH.....30

Figura 7. Indicación esquemática de la localización de los niveles linfáticos en el cuello, descrito en la tabla 8.....36

Figura 8. Tomografía axial con contraste en un paciente con un nódulo agrandado heterogéneo en nivel III izquierdo, con márgenes mal definidos, infiltrando la grasa adyacente y el músculo esternocleidomastoideo.....43

Figura 9. Resonancia magnética axial T1 con contraste con grasa saturada. Demuestra un masa grande heterogénea y captante de medio en nivel II izquierdo, con márgenes.....43

Figura 10. Apariencia histológica de la mayor ENE (A) ganglio linfático con tumor metastásico (T) invadiendo la grasa perinodal. El grado de ENE (3.8mm) es medido (barra negra) desde la parte externa de la cápsula del nódulo linfático (C) a la porción más distal de la invasión perinodal (E). (B) A alto poder se observa el carcinoma escamoso (flecha) infiltrando en medio de las células adiposas (F). De Wreesmann VB, et al. Con permiso.....47

Figura 11. Supervivencia en general en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, basado en la 8^{va} edición del criterio de categoría N que incorpora la ENE como un factor pronóstico. Métodos de Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer - específicos para predecir la supervivencia en general, como el punto final en una población de cáncer de cavidad oral y de labio del NCDB.....53

Figura 12. Supervivencia general basada en la 8^{va} edición del criterio N que incorpora ENE

como un factor pronóstico. Métodos Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer - específicos para predecir la supervivencia general. como el punto final en una población de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH.....54

Figura 13. Subsitios anatómicos de labio.....63

Figura 14. Sitios anatómicos y subsitios de la cavidad oral.....63

Figura 15. Sitios anatómicos y subsitios de la cavidad oral.....64

Figura 16. Sitios anatómicos y subsitios de la cavidad oral.....64

Figura 17. (a) ENE de un carcinoma metastásico, bajo poder. Los grandes vasos (flecha negra) se encuentran en localización ENE. (b) la dirección del colágeno y la localización de los vasos guían la estimación del límite natural del ganglio linfático. (c) este carcinoma se extiende > 2mm del límite estimado del ganglio linfático (línea verde) y debe ser clasificado como ENema.73

Figura 18. profundidad de invasión (DOI). El horizonte es establecido a nivel de la membrana basal relativamente a la mucosa escamosa intacta más cercana. La mayor DOI es medida al realizar una línea hacia inferior desde el horizonte.....73

Figura 19. Profundidad de invasión (DOI) en un carcinoma ulcerado- nótese como el “grosor del tumor” será engañosamente menor que la profundidad de invasión..... 74

Figura 20. “WPOI-5” describe un patrón de tumor disperso de invasión que es significativamente predictivo del peor resultado. Los carcinomas se clasifican como WrOI-5 cuando la dispersión de los satélites es de 2: 1 mm desde los satélites vecinos. (a) Descripción general de baja potencia que demuestra un contexto de dispersión tumoral generalizada. La dispersión tumoral se mide en el avance del borde del

tumor. Los satélites de carcinoma en la caja verde se muestran en el panel (b), borde inferior. La línea verde mide la dispersión de casi 2 mm. (e) Este carcinoma revela pocos satélites dispersos que cumplen con este criterio, probablemente debido a embolia linfovascular extratumoral. 75

Figura 21. Arriba: un patrón "estratificado" con un músculo esquelético intermedio observable a baja potencia es a menudo clasificable como WPOI-5. Abajo: este patrón de hebra es a menudo asociado con invasión perineural.....77

Fig. 22. El carcinoma debe desarrollar una relación específica con el nervio, como la envoltura alrededor de los nervios, para clasificarse como invasión perineural (PNI). Simplemente "chocar" contra un nervio no constituye PNI.....78

Figura 23. Características de los tumores labiales y de la cavidad oral (a) Exofítico. (b) Ulcerado. (e) Endofítico86

Figura 24. T1 se define como un tumor de 2 cm o menos en la dimensión más grande.....86

Figura 25. T2 se define como un tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm en la dimensión más grande.....87

Figura 26. T3 se define como un tumor de más de 4 cm en la dimensión más grande.....87

Figura 27. T4a (labio) se define como enfermedad local moderadamente avanzada, invasión tumoral a través del hueso cortical, nervio alveolar inferior, pared de la boca o piel de la cara, es decir, en mentón o la nariz (como se muestra).....88

Figura 28. T4b se define como una enfermedad local muy avanzada, el tumor involucra espacio masticador, placas pterigoides (como se muestra), o base del cráneo

y / o envuelve la arteria carótida interna.....88

Figura 29. Glándulas salivales mayores incluyen, glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales.....93

Figura 30. Sitios anatómicos y subsitios de la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y esófago.....112

Figura 31. Diferencias en los criterios para definir el estadiaje de NPC entre la 7ma edición y la 8va edición (a) cambiando la extensión de tejidos blandos de T2 a T4.. Abreviatura: CS = espacio carotídeo, LP: Músculo pterigoideo lateral, M = músculo masetero, MP = músculo pterigoideo medial, PG = glándula parótida, PPS = espacio parafaríngeo, P V= Músculo prevertebral, T= músculo temporal, (b) reemplazar la fosa supraclavicular (azul) por cuello inferior, por ejemplo, inferior al borde caudal del cartílago cricoides.113

Figura 32. Diferencias en el pronóstico de la sobrevida global entre la 7ma edición (izquierda) y la 8a edición (derecha) por (a) categoría T, (b) categoría N, y (C) grupo de estadiaje para NPC.....122

Fig. 33. En el contexto del cáncer de orofaringe, el punto de corte óptimo para la sobreexpresión de p16 como biomarcador HR-HPV sustituto es la intensidad de tinción nuclear $\geq +2/+3$ (tinción citoplásmica + 1) con una distribución del $\geq 75\%$. a) El fenotipo de sobreexpresión típico de p16 es mayor que este umbral. Aquí se ve la sobreexpresión citoplasmática, nuclear robusta y difusa. (b) Un patrón positivo más raro es el de la sobreexpresión de p16 limitada a núcleos. (c) La expresión de p16 citoplásmica inespecífica generalmente se asocia con una distribución de tinción limitada. Los carcinomas con este patrón de tinción están excluidos de este capítulo.....126

Fig. 34. Vista sagital de la cara y el cuello que representa las subdivisiones de la faringe.....
.....127

Fig. 35 En el contexto del cáncer de la orofaringe, estas histologías son predictivo de la carcinogénesis mediada por HR-VPH y p16 sobreexpresión. (a) Estos cánceres típicamente están compuestos de células tumorales basaloideas con citoplasma mínimo. Queratinización de células individuales observado a gran potencia; sin embargo, la queratinización evidente generalmente no se nota en la observación de baja potencia. (b) Maduración "de adentro hacia afuera" el borde periférico de las islas tumorales se compone de queratinización aplanada de células tumorales, mientras que las células más inmaduras que proliferan se localizan centralmente. Esto es distinto del carcinoma escamoso queratinizante no mediado por VPH, que revela queratinización central y proliferación de células tumorales en la periferia de las islas tumorales. (c) Las células tumorales anaplásicas, así como las células tumorales multinucleadas pueden ser vistas en estos carcinomas.....135

Figura 36. El cáncer de la orofaringe mediado por HR-VPH puede formar metástasis quísticas en los ganglios linfáticos cervicales, mientras que el carcinoma primario suele ser sólido. "No es necesario realizar una extensión extraganglionar en este contexto. El fenotipo, más la sobreexpresión de p16, puede ser especialmente útil para tumores de primarios desconocidos. (Arriba) Metástasis quísticas sin diluir. (Abajo) El carcinoma metastásico forma un patrón en forma de cinta (transicional) con una maduración tumoral variable que aparece como células queratinizadas aplastadas.....136

Figura 37. Visión sagital de cara y cuello, representando las subdivisiones de la faringe.....147

Figura 38. Tumor T1 de orofaringe 2cm o < en su dimensión mayor.....164

Figura 39. Tumor T2 de orofaringe mayor de 2 cm pero menor de 4 cm en su dimensión mayor.....	164
Figura 40. Tumor T3 de orofaringe tumor > a 4 cm en su dimensión mayor o extensión a la superficie lingual de la epiglotis	165
Figura 41. Enfermedad local moderadamente avanzada, tumor invade la laringe, músculos extrínsecos de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula..	165
Figura 42. Enfermedad local muy avanzada, tumor invade el músculo pterigoideo lateral, platos pterigoideos, nasofaringe lateral, base de cráneo, o envuelve arteria carótida.....	166
Figura 43. T1 de hipofaringe que involucra el seno piriforme	166
Figura 44. T1 de hipofaringe que involucra la pared posterior	167
Figura 45. T1 de hipofaringe que involucra la región poscricoidea.....	167
Figura 46. T2 de hipofaringe que involucra la pared posterior de la hipofaringe.....	168
Figura 47. Tumor T2 de hipofaringe que involucra la región poscricoidea.....	168
Figura 48. Tumor T2 de hipofaringe que involucra el seno piriforme y el pliegue ariepiglótico.....	169
Figura 49. Tumor T2 de hipofaringe que involucra el seno piriforme y la pared posterior	169
Figura 50. T2 de hipofaringe que involucra seno piriforme y zona poscricoidea...	169

Figura 51. Tumor T3 de hipofaringe > de 4 cm en su diámetro mayor que involucra la pared posterior.....	170
Figura 52. Tumor T3 de hipofaringe con fijación de la hemilaringe, que involucra el seno piriforme, pliegue ariepiglótico y pared posterior.....	170
Figura 53. Tumor T3 de hipofaringe con fijación de la hemilaringe, que involucra el seno piriforme y el área poscricoidea.....	171
Figura 54. Tumor T3 de hipofaringe con invasión del esófago.....	171
Figura 55. Tumor T4a Enfermedad local moderadamente avanzada, tumor invade cartílago tiroides/cricoides, hueso hioides, glándula tiroides, o tejidos blandos del compartimiento central.....	172
Figura 56. Enfermedad local muy avanzada, tumor invade la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o envuelve estructuras mediastinales.....	172
Figura 57. Sitios primarios de los senos paranasales.....	178
Figura 58. T1 en el seno maxilar se dirige a la mucosa del seno maxilar sin erosión ni destrucción del hueso.....	192
Figura 59. T2 en el seno maxilar causa erosión o destrucción ósea, incluyendo extensión al pabellón duro y / o al meato nasal medio, con la excepción de la extensión a la pared posterior del seno maxilar y los apófisis pterigoideos.....	192
Figura 60. Dos vistas de T3 en el seno maxilar. El tumor invade cualquiera de los siguientes: hueso de la pared posterior del seno maxilar, tejidos subcutáneos, piso o	

pared medial de la órbita, fosa pterigoidea, senos etmoidales.193

Figura. 61. T4a en el seno maxilar es una enfermedad local moderadamente avanzada, que muestra invasión tumoral de los contenidos orbitales anteriores.....193

Fig. 62. T4a en el seno maxilar es una enfermedad local moderadamente avanzada, que muestra la invasión tumoral del seno esfenoidal y la lámina cribosa.....194

Figura 63. Vista coronal de T4b en el seno maxilar, enfermedad local muy avanzada, muestra que el tumor invade el ápice orbital.....194

Figura 64. En la cavidad nasal y el seno etmoidal, T1 se define como un tumor restringido a cualquier subsitio, con o sin invasión ósea.....195

Figura 65. T2 en la cavidad nasal y seno etmoidal se define como la invasión de dos subsitios en una sola región o que se extiende para involucrar a una región adyacente dentro del complejo nasoetmoidal, aquí la cavidad nasal, con invasión ósea o sin esta.....195

Figura 66. Dos vistas de T3 en la cavidad nasal y el seno etmoidal que muestran el tumor que invade el seno maxilar y el paladar (izquierda) y se extienden hasta el suelo de la órbita (derecha).....196

Figura 67. T4a en la cavidad nasal y el seno etmoidal es una enfermedad local moderada e invade cualquiera de los siguientes: contenido orbital anterior, piel de la nariz o la mejilla, extensión mínima a la fosa craneal anterior, placas pterigoides, esfenoides o bordes frontales196

Figura 68. Dos vistas de T4b en la cavidad nasal y el seno etmoidal. Esta es una enfermedad local muy avanzada, y la vista coronal de la izquierda muestra invasión en el ápice orbital y el cerebro. A la derecha, el tumor invade el clivus.....197

Figura 69. Sitios anatómicos y subsitios de las 3 regiones de la laringe: supraglotis, glotis y subglotis. Los subsitios de la supraglotis incluyen epiglotis suprahioidea, pliegue ariepiglótico, aspecto laríngeo, epiglotis infrahioidea y bandas ventriculares o cuerdas vocales falsas.....203

Figura 70. Sitios anatómicos y subsitios de la supraglotis y glotis. Los subsitios de la supraglotis incluyen epiglotis suprahioidea, pliegue ariepiglótico, aspecto laríngeo, epiglotis infrahioidea y bandas ventriculares o cuerdas vocales falsas. Glotis, los subsitios incluyen cuerdas vocales verdaderas, comisura anterior y posterior.....203

Figura 71. T1 para la supraglotis es definida como un tumor limitado a un subsitio de la supraglotis (aquí en la epiglotis) con adecuada movilidad de las cuerdas vocales.....219

Figura 72. T1 para la supraglotis es definida como un tumor limitado a un subsitio de la supraglotis (aquí se observa en las bandas ventriculares) con movilidad normal de las cuerdas vocales.....219

Figura 73. Tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o glotis o región afuera de la supraglotis (ej, mucosa de la base de la lengua, valécula, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe. Se muestra aquí con afectación del tumor en la mucosa de la epiglotis supra e infrahioidea.....220

Figura 74. T2 de la supraglotis con invasión de las bandas ventriculares (cuerdas falsas) y la epiglotis.....220

Figura 75. T3 para supraglotis Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invade cualquiera de los siguientes: área poscricoidea, espacio Preepiglótico, espacio paraglótico, y/o corteza interna del cartílago tiroides.....221

Figura 76. T3 para supraglotis con invasión de los tejidos preepiglotis con fijación de la cuerda vocal.....221

Figura 77. T4a para supraglotis es definida como enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade más allá de la laringe (ej, tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides, o esófago).....222

Figura 78. Ilustración transversal de un tumor T4b de supraglotis el cual es definido como enfermedad muy avanzada localmente, el tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la carótida (se muestra en la imagen), o invade las estructuras mediastinales.....222

Figura 79. T1 de glotis T1 tumor limitado a la cuerda vocal (puede afectar la comisura anterior o posterior) con movilidad conservada T1a tumor limitado a una cuerda vocal (derecha superior), T1b el tumor envuelve ambas cuerdas vocales (inferior derecha).....223

Figura 80. T2 de glotis: tumor se extiende a la supraglotis y/o subglotis, y/o con alteración de la movilidad de cuerdas vocales.....223

Figura 81. Tumor T3 de glotis: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión del espacio paraglótico y/o de la corteza interna del cartílago tiroides.....224

Figura 82. Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade más allá de la laringe (ej. tráquea, tejidos blandos del cuello, incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides, o esófago)....224

Figura 83. Tumor T1 de subglotis limitado a la subglotis.....225

Figura 84. Tumor T2 de la subglotis : tumor se extiende a la cuerda vocal (s) con movilidad normal o afectación de la movilidad.....	225
Figura 85. Tumor T3 de la subglotis, limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal.....	226
Figura 86. Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade más allá de la Laringe (ej. tráquea, tejidos blandos del cuello, incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides, o esófago)....	226
Figura 87. Seguimiento de 24 meses de pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con MM de cabeza y cuello, labio y cavidad oral, faringe, laringe y cavidad nasal y senos paranasales usando el AJCC Manual de Estadaje de Cáncer, 7ma edición. Los casos fueron diagnosticados en 2010-12.....	238
Figura 88. T3 es definido como enfermedad mucosa. Afectación de la pared lateral nasal, cornete inferior ilustrado, al igual que el septum, paladar duro, etmoides y vestíbulo nasal.....	239
Figura 89. T4a es definido como enfermedad moderadamente avanzada, con tumor que envuelve tejidos blandos profundos, cartílago, hueso o piel suprayacente.....	239
Figura 90. T4b: es definido como una enfermedad muy avanzada con tumor que envuelve cerebro, duramadre, base de cráneo, nervios craneales bajos (IX, X, XI, XII), espacio masticatorio, arteria carótida, espacio prevertebral, o estructuras mediastinales.....	240
Figura 91. Anatomía de la glándula tiroides.....	273
Figura 92. Localización de los niveles de los ganglios linfáticos en el cuello.....	274

Figura 93. Sobrevida enfermedad específica: todos los pacientes; datos del MSKCC, 8 ^{va} edición.....	299
Figura 94. Sobrevida enfermedad específica: pacientes < 55 años, datos del MSKCC, 8 ^{va} edición.....	299
Figura 95. Sobrevida enfermedad específica: todos los pacientes > 55 años, datos del MSKCC, 8 ^{va} edición.	300
Figura 96. T1 es definido como tumor de 2 cm o menor en su dimensión mayor, limitado a la tiroides. T1 a: tumor de 1 cm o menos, limitado a la tiroides. T1b, tumor mayor de 1 cm pero no mayor de 2 cm en su dimensión mayor, limitado a la tiroides.....	300
Figura 97. T2 Tumor >2cm pero < o = 4cm en su dimensión mayor limitada a la Tiroides.....	301
Figura 98. Dos visiones del T3: en la izquierda, tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides (categorizado como T3a); en la derecha un tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea, invadiendo solo los músculos infrahioideos (esternohioideo, Esternotiroideo, tirohioideo, omohioideo) categorizado como T3b.....	301
Figura 99. T4a tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea hacia los tejidos circundantes del cuello, incluyendo tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago, o nervios laríngeos recurrentes.....	302
Figura 100. Diagrama transversal de tres diferentes parámetros de T4a. Tumor que invade los tejidos subcutáneos adyacentes, tumor que invade la tráquea, tumor que invade el esófago.....	302

Figura 101. T4b tumor de cualquier tamaño con extensión hacia la columna cervical o hacia los grandes vasos, invadiendo la Fascia prevertebral, o envolviendo la arteria carótida o vasos mediastinales. Diagrama transversal de dos parámetros diferentes de T4b: tumor que invade la carótida; tumor que invade el cuerpo vertebral.....303

Figura 102. Anatomía de la glándula tiroides.....306

Figura 103. Localización de los ganglios linfáticos en el cuello.....307

Figura 104. T1 es definido como tumor 2 cm o menor en su dimensión mayor, limitado a la tiroides. T1a, tumor de 1 cm o menor, limitado a la tiroides. T1b, tumor más de 1 cm pero menor de 2cm en su dimensión mayor, limitado a la tiroides.....323

Figura 105. T2 es definido como tumor mayor de 2cm, pero menor de 4 cm en su dimensión, mayor limitado a la tiroides.....323

Figura 106. Dos visiones del T3: en la izquierda, tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor, limitado a la tiroides (categorizado como T3a); en la derecha, un tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea invadiendo solo los músculos infrahioideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo y omohioideo) categorizado como T3b.....324

Figura 107. T4a definido como Enfermedad moderadamente avanzada, tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea hacia los tejidos circundantes del cuello, incluyendo tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea esófago, o nervios laríngeos recurrentes.....325

Figura 108. Diagrama transversal de 3 parámetros diferentes de T4a: tumor invade tejidos subcutáneos blandos; tumor invade tráquea; tumor invade esófago.....325

Figura 109. T4b es definido como enfermedad muy avanzada, tumor de cualquier tamaño con extensión hacia la columna cervical o hacia los grandes vasos, invadiendo la fascia prevertebral, o envolviendo la arteria carótida o vasos mediastinales. Diagrama transversal de dos diferentes parámetros de T4b: tumor invade la arteria carótida, tumor invade el cuerpo vertebral.....326

Lista de abreviaturas

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

PMH: Princess Margaret Hospital,

NCDB: Base de datos Nacionales del Cáncer

AJCC: La Asociación Americana Conjunta de Cáncer

TAC: Tomografía computarizada

RMN: Resonancia magnética nuclear

FDG: Fluorodesoxiglucosa

PET: Tomografía de emisión de positrones

ENE: Extensión extranodal

ECM: Músculo esternocleidoimastoideo

HPV: Virus del papiloma Humano

EBV: Virus Epstein Barr

UICC: Unión para el Control Internacional del Cáncer

OMS: Organización Mundial de la Salud

CNV3: Nervio mandibular

CNV2: Nervio maxilar

DOI: Profundidad de invasión

PET/CT: Tomografía de emisión de positrones/ Tomografía computarizada

WPOI: Peor patrón de invasión

PNI: Invasión perineural

NPC: Carcinoma de nasofaringe

HPV-OPSCC: Carcinoma de células escamosas de orofaringe relacionado con el virus del papiloma humano

HR-HPV: Cánceres de alto riesgo asociado a virus del papiloma humano

EBER: ARN pequeños de Epstein-Barr

RPN: Nódulos retrofaringeos

FOV: Imagen de campo más pequeño

ECOG: Cooperativa Grupo Oncológico del Este

NCCN: Red Nacional de Comprensión del Cáncer

MM: Melanoma mucoso

CPNM: Carcinoma de piel no melanoma

CCB: Carcinoma basocelular

CCCE: Carcinoma cutáneo de células escamosas

CPT: Carcinoma papilar de tiroides

CFT: Carcinoma folicular de tiroides

ATA: Asociación Americana de Tiroides

RAI: Radioactividad del yodo

SEE: Sobrevida enfermedad-específica

CMT: Cáncer medular de tiroides

NEM: Neoplasias endocrinas múltiples

CMTF: Cáncer medular de tiroides familiar

ACE: Antígeno carcinoembrionario

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

FNCLCC: Clasificación del Grupo de Sarcoma de la Federación Francesa de Cáncer

Objetivo general

1. Realizar una adaptación al idioma español del manual de estadiaje de cáncer de cabeza y cuello de la AJCC (Comité Conjunto Americano sobre el cáncer), octava edición y poner en evidencia los cambios que se realizaron con respecto a las guías previas.

Objetivos específicos

1. Traducir el manual de estadiaje de cáncer de cabeza y cuello de la AJCC, octava edición.
2. Identificar los cambios realizados por la AJCC (Comité Conjunto Americano sobre el cáncer) en la octava edición del manual de estadiaje de cáncer de cabeza y cuello de la AJCC (Comité Conjunto Americano sobre el cáncer) con respecto a las guías previas, séptima edición.

Introducción

El cáncer de cabeza y cuello es una patología actualmente con crecimiento en su incidencia, por lo cual los otorrinolaringólogos deben estar familiarizados con su sintomatología, diagnóstico y tratamiento. A medida que los estudios moleculares sobre el comportamiento del cáncer y su manejo con terapias objetivas, ha ido en aumento; el estadiaje de los cánceres de cabeza y cuello ha ido cambiando, por lo que el uso de las guías basadas en los datos más actualizados de los diferentes centros especializados en cáncer, presentan la necesidad inmediata de conocerlas y utilizarlas en el manejo de los pacientes con esta patología y así ofrecerles el mejor tratamiento basado en el tamaño del tumor, extensión nodal regional de la enfermedad e identificar la presencia de metástasis.

El estadio del tumor en el momento del diagnóstico es el elemento inicial para definir el tratamiento por seguir y el pronóstico del paciente, también es el componente clave para inclusión, exclusión y criterio de estratificación en estudios clínicos. La utilización de un mismo sistema de clasificación tumoral a nivel mundial permite intercambiar y comparar información entre centros de tratamiento distintos y evita la confusión a la hora de comparar los tratamientos utilizados en cada caso específico.

El tratamiento del cáncer requiere abordaje de extensión, de comportamiento del tumor y factores relacionados con el paciente. El sistema de estadiaje más útil es el de tumor, nódulos y metástasis (TNM), elaborado por el Comité Americano del Cáncer (AJCC) en colaboración con la Unión Internacional de Control del Cáncer (UICC), en estos referidos como sistema de estadiaje AJCC TNM. Este clasifica el cáncer por su tamaño y extensión del tumor primario (T), que involucre nódulos linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis distales (M), suplementado en años recientes con pronóstico basado en evidencia y factores predictivos. Existe un algoritmo de TNM de cada sitio anatómico e histológico, con excepción de cáncer en edad pediátrica.

Las guías más recientes publicadas en mayo de 2017 por la AJCC evidencian el constante estudio del carácter de cada patología asociado con el sitio anatómico donde se presenta. Incluyeron un capítulo específico para el cáncer de orofaringe relacionado con el Virus del papiloma Humano, la importancia en la toma del p16 y serologías del virus de Epstein Barr en el diagnóstico de tumores primarios desconocidos y la importancia de la extensión extranodal de la enfermedad metastásica regional como factor de pronóstico en sobrevida del paciente, entre otros.

Este manual de estadiaje de cáncer de la AJCC incluye no solo patologías de cáncer en cabeza y cuello, sino que presenta nuevos esquemas de estadiaje y pronóstico en otras zonas del cuerpo.

El propósito de este trabajo es conocer los nuevos lineamientos de clasificación de los tumores más comunes en cáncer de cabeza y cuello y aplicarlos en pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, para unificar la estratificación del tumor, pronóstico y tratamiento, no solo por el otorrinolaringólogo o cirujano de cabeza y cuello, sino también por el grupo multidisciplinario que se involucra en el tratamiento de estos pacientes.

Estadíaaje de cáncer de cabeza y cuello

Introducción y visión general de conceptos claves

Cáncer de cabeza y cuello puede originarse desde cualquier superficie mucosa del tracto aerodigestivo superior. El Comité Americano de Cáncer (AJCC) y el manual de estadíaaje de cáncer octava edición (8va edición) introducen un número significativo de cambios. Estos incluyen un algoritmo separado para el cáncer asociado con el virus del papiloma humano, reestructuración del capítulo de malignidad de piel de cabeza y cuello, división del estadíaaje del carcinoma de faringe en tres componentes, cambios en la categoría de tumor (T), adicional profundidad de invasión como una característica al tumor (T) en cáncer de cavidad oral y la adición de la extensión extranodal en la categoría nodal (N).

Manteniendo el balance entre el riesgo de discriminación, riesgo de consistencia, resultados deseables en diseminación, predicción de cura y el cumplimiento más alto posible fue primordial. A medida que el mundo se moviliza hacia la personalización de la medicina, la demanda aumentará para la predicción individualizada del riesgo y resultados, que puede eclipsar los estadíaajes utilizados tradicionalmente en grupos de cáncer. La complejidad asociada con la definición del riesgo individual, el pronóstico y beneficio del tratamiento es innegable, pero puede ser eventualmente mitigado por el uso de algoritmos computarizados presentados en un formato usuario amigable, en artículos portátiles tan ubicuos en la sociedad moderna. Estos pueden ser aplicados a través de nomogramas en claves anatómicas, biológicas, y factores clínicos. Sin embargo, un abordaje de pretratamiento factible (TNM clínico) aplicable en cualquier escena médica y para todos los pacientes deben ser ambos mantenidos para definir el tratamiento y para la evaluación del efecto de este a lo largo del tiempo en la población. Así la 8 va edición representa un compromiso entre un muy acertado pero muy complejo sistema (donde el cumplimiento sería bajo) y un sistema muy simple, el

cual permite un alto cumplimiento a expensas de la reducción de la capacidad predictiva.

El estadiaje de cáncer es utilizado a nivel mundial en países de diferentes niveles de recursos. Asegurando la armonía entre la AJCC y la Unión por el Control Internacional del Cáncer (UICC) sistemas de estadiajes fue un importante objetivo y no podría haber sido alcanzado sin sabiduría, colegialidad y sentido de propósito presentado en los miembros del comité de la UICC de cabeza y cuello. Nosotros estamos especialmente endeudados por el tremendo trabajo ético y atención detallada expuesta por los miembros del panel de expertos de la AJCC de Cabeza y Cuello y por los muchos subcomités y los líderes del sitio de la enfermedad. Ambos grupos han balanceado la necesidad de un sistema mundial con el de una mejora incremental.

Cambios claves del estadiaje de cabeza y cuello

Los principales cambios en la octava edición para cáncer de cabeza y cuello reflejan el cambio ambiental en la oncología de cabeza y cuello. Las áreas marcadas en esta sección incluyen cambios generales y adiciones en estadiaje de cáncer que aplican a la mayoría de los sitios de cabeza y cuello. Los cambios específicos para cada sitio son detallados en cada uno de sus respectivos capítulos.

Nuevos y reestructurados capítulos

Una adición mayor es la reestructuración del capítulo de malignidad cutánea de cabeza y cuello. Esto reconoce el aumento de la necesidad para los oncólogos de cabeza y cuello del estadiaje de malignidades cutáneas.

El capítulo de faringe es dividido en 3 regiones anatómicas distintas, que mejor reflejan las diferentes enfermedades de la faringe.

- Nasofaringe tiene su propio capítulo, reconociendo la biología única y etiología de esta enfermedad.
- HPV negativo orofaringe e hipofaringe, se mantienen juntos debido a su compartida etiología y factores de riesgo típicos
- Un nuevo capítulo, describiendo el estadiaje del cáncer de orofaringe asociado con HPV es introducido.

El rápido aumento de la incidencia de cáncer de amígdala y de base de lengua asociado con virus de papiloma humano de alto riesgo ha puesto numerosos retos en diagnóstico, estrategias de manejo y resultados reportados. El manual de la 7ma edición de estadiaje de cáncer de la AJCC el TNM de tumores de orofaringe carece de discriminación de riesgos, consistencia de riesgos, y capacidad de predecir los resultados. HVP de alto riesgo asociado con cáncer, ocurre más comúnmente en pacientes más jóvenes, sana, con poca o nada exposición a tabaco. HPV 16/18 son los más comúnmente detectados activamente en HPV de alto riesgo. Los criterios de estadiaje establecidos en la 7ma edición son insuficientes para un adecuado estadiaje y definir la biología de esta enfermedad emergente. La inmunohistoquímica del p16 y su sobreexposición ha emergido como un robusto sustituto biomarcador para la carcinogénesis mediada por HPV y como un factor predictivo positivo en este contexto específico. Detección directa de HPV no es utilizada como un factor definitorio debido a su limitada disponibilidad del examen, costo y falta de habilidad adicional para predecir la supervivencia comparada con la sobreexpresión del p16. La sobreexpresión del p16 fue elegida como el mejor identificador de enfermedad debido a su bajo costo, aplicabilidad universal, y fácil lectura en comparación con otros identificadores de HPV. Es importante recordar a los clínicos sin embargo, que la sobreexpresión del p16 es contexto específico y actualmente aplicable solo a las regiones amigdalinas y base de la lengua de la orofaringe. La designación de la sobreexpresión de p16 debe ocurrir solo cuando hay un manchado significativo seguido de criterios establecidos. Para aumentar la utilidad de del estadiaje y del conocimiento de la emergencia de una enfermedad distinta, el p16+ y p16- de

orofaringe ahora son descritas separadas. Orofaringe con expresión p16 de baja intensidad o de limitada distribución (<75% de las células) deben ser estadiadas como orofaringe p16-.

La 8^{va} edición del sistema de estadiaje de TNM para cáncer relacionado con HPV de orofaringe provee mejor discriminación entre estadios. Categorías T se mantienen iguales para p16+ y p16-, excepto que la clasificación p16+ incluye el Tis y no el T4b y p16- orofaringe, al igual que cualquier otro cáncer no HPV de cabeza y cuello no incluye T0.

El p16+ TNM clínico es aplicable para todos los casos antes de tratamientos (quirúrgicos y no quirúrgicos). La clasificación patológica es utilizada para los casos tratados con cirugía (examinación de los especímenes, al igual que otros tumores clasificados patológicamente).

Una única y confusa característica del estadiaje patológico en HPV+ es que en la presentación de categoría pN3 se comporta como un estadio I mientras que pN2 se comporta como estadio II. Este hallazgo es sin precedentes y solo una recolección de datos prospectivos ayudará a clarificar esta paradoja aparente.

Reglas de clasificación

Debido a una diferencia fundamental en los resultados, fueron observados en casos basados en el número de nódulos confirmados patológicamente y la presencia clínica de ganglios contralaterales y de más de 6 cm de tamaño, dos sistemas fueron desarrollados para estos dos escenarios clínicos. TNM patológico (pTNM) aplica solo si el paciente fue sometido a cirugía y se utilizan las características patológicas del tumor primario y el número de nódulos positivos obtenidos del examen patológico de los tejidos resecados en la cirugía. El TNM clínico (cTNM) utiliza información de la historia clínica, examen físico, y de los estudios de imágenes realizados. Es claro que

enumerar adecuadamente los ganglios linfáticos involucrados no es posible para una clasificación clínica de pretratamiento a nivel mundial; ese parámetro, es por eso confinado al pTNM. Es recomendado que el estadio clínico debe ser recolectado en todos los pacientes con el propósito de evaluación pretratamiento, proporcionando un estándar unificado de comparación entre los centros de tratamiento a nivel mundial y para planear el tratamiento, incluyendo la selección de tratamiento postquirúrgico y predicción de pronóstico.

Definición de tumor primario (T): Cambios

A lo largo de los capítulos de cabeza y cuello, la categoría de tumor primario (T) (para tamaño y extensión del tumor primario) son generalmente similares, con cambios en capítulos de piel, nasofaringe y cavidad oral. Un cambio clave de las ediciones previas del sistema de TNM es la eliminación de la categoría T0 en sitios diferentes a la nasofaringe, orofaringe p16+. Cambios específicos incluyen:

- Categorización T para cáncer de piel, reconociendo la importancia crítica de la profundidad de invasión más allá de 6 mm e invasión perineural. Ambos suben la lesión de categoría a T3.
- En nasofaringe, el criterio de T4 “espacio masticatorio” y “fosa infratemporal” son reemplazados por una específica descripción que involucra el tejido blando para evitar ambigüedad. Tejido muscular adyacente involucrado (incluyendo petrigioideo medial, lateral y músculos prevertebrales) se califica como un T2.
- El cambio más grande en la categoría T es para cavidad oral. Profundidad de invasión (DOI) ha sido añadido como una modificación al T para mejorar la distinción entre tumores superficiales o exofíticaas de lesiones que son más invasivas. Clínicos han reconocido el comportamiento diferente entre estos dos

tipos de lesiones y esto ahora se reconoce por el aumento de la categoría T por cada 5 mm de profundidad de invasión en 3 categorías: menos o igual de 5 mm, mayor a 5 mm pero no más de 10 mm y mayor de 10 mm. Es importante reconocer la diferencia entre grosor de tumor y la verdadera profundidad de invasión del tumor. Se ha reconocido desde el trabajo de Spiro y colaboradores en 1980, el pronóstico de tumores de cavidad oral empeora si el tumor se hace más grueso al igual que en los tumores de piel. De alguna manera la medida más sofisticada de la profundidad de invasión ha sido medida en cavidad oral desde la AJCC manual de estadiaje, 6^{ta} edición. Clínicos experimentados en cáncer de cabeza y cuello generalmente tendrán algunos problemas identificando una lesión superficial y menos invasiva (≤ 5 mm) de aquellas de moderada invasión (>5 mm y ≤ 10 mm) o lesiones de mayor profundidad (>10 mm) a través de examen físico solamente. Algunos expertos han estimado las dimensiones máximas para lesiones complicadas de las amígdalas y del paladar duro por muchos años. Aplicando la profundidad de invasión, si hay dudas o ambigüedad, el clínico debe utilizar la regla general de estadiaje de TNM, donde se utiliza el atributo más bajo para la categoría, (en este caso una menor profundidad de invasión para clasificación).

- Infiltración de los músculos extrínsecos, ya no es un criterio de estadiaje para T4 en cavidad oral, debido a que la profundidad de invasión lo reemplaza y la invasión de los músculos extrínsecos son difíciles de valorar (tanto clínica como patológicamente).
- Un cambio adicional es la eliminación del T0 para cavidad oral, piel, laringe, glándulas salivales, orofaringe HPV-, hipofaringe y senos paranasales. Este cambio afecta a casos donde un ganglio linfático presenta metástasis por carcinoma escamoso, pero no hay evidencia de tumor primario a pesar de historia clínica, examen físico y estudios de imagen. Asignar estos casos a una zona específica de cabeza y cuello no es posible. Ediciones previas de TNM incluían la categoría T0 en cada uno de los sitios de enfermedad. Sin embargo,

es raramente usado y el cáncer no puede ser asignado a un grupo de estadiaje. Por eso la 8va edición, el panel de expertos eliminó la categoría T0 del sistema de estadiaje de cabeza y cuello. Un sistema separado de estadiaje para esos casos con afectación de un ganglio linfático sin un tumor primario conocido ha sido añadido al capítulo de llamado Ganglio Cervical y Primario Desconocido de Cabeza y Cuello. Estos casos se deben clasificar bajo el TNM de primario desconocido en ese capítulo.

- Las dos excepciones son donde el T0 continúa siendo utilizado como una categoría T es en el cáncer asociado a HPV y el cáncer asociado a Epstein Barr virus (EBV). Para los cánceres asociados a HPV, identificado en un ganglio linfático (definido como p16+) el caso es estadiado utilizando el sistema de p16 positivo de orofaringe, el cual sigue utilizando la categoría T0. Los cánceres EBV positivo identificados en un nódulo cervical, sin un primario obvio, se estadían utilizando el EBV sistema de nasofaringe, en donde la categoría T0 se mantiene.

Categoría de nódulos linfáticos regionales (N): introducción de extensión extranodal

La 8va edición introduce el uso de extensión extranodal (ENE) para categorizar la N en nódulos linfáticos metastásicos. El efecto de ENE en pronóstico en cabeza y cuello es profundo, excepto en aquellos tumores asociados a alto riesgo de HPV (HR-HPV). Incluir esta característica importante para pronóstico fue considerado crítico para la mejoría del estadiaje.

La mayoría de la evidencia que apoya la extensión extranodal como un factor pronóstico adverso está basado en la caracterización histopatológica de la extensión

extranodal, especialmente la distinción entre la extensión extranodal microscópica y macroscópica. Para estadiaje clínico, la presencia de extensión extranodal incuestionable es determinado por examen físico y es apoyado por estudios de imagen es. Es estadiado bajo las reglas del estadio de TNM de cáncer, cuando hay duda o ambigüedad en T, N o M la categoría menor es asignada.

Criterios rigurosos para el examen físico deben de ser cumplidos para asignar un diagnóstico de extensión extranodal.

Estudios de imágenes actuales tienen limitantes significativas en su habilidad de identificar adecuadamente la ENE. Esto indica que la evidencia radiológica es insuficiente. Evidencia inequívoca de ENE al examen físico (ej. invasión de la piel, infiltración de la musculatura o adherencia densa a estructuras adyacentes, invasión con disfunción de pares craneales, plexo branquial, tronco simpático, nervio frénico) apoyada por evidencia radiológica es requerida para permitir la clasificación clínica de enfermedad como ENE +.

ENE patológico también debe ser claramente definida como extensión del tumor metastásico (tumor presente dentro de los confines del ganglio linfático y extenderse a través de la cápsula del ganglio hacia los tejidos conectivos circundantes, con o sin reacción estromal presente). Otra vez cuando hay ambigüedad o duda, se asigna la clasificación más baja, en este caso ENE-.

Principios del estadiaje

Todos los sistemas de estadiajes presentados en esta sección son para clasificación clínica basados en el mejor estimado posible de extensión de la enfermedad antes de empezar el tratamiento inicial. Técnicas de imagen (tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones y ultrasonido) pueden ser utilizados, pero el examen físico suele ser suficiente para asignar el estadio clínico. En tumores de estadio avanzado, estudios de imagen agregan certeza del tumor primario (T) y categorización de los nódulos (N), especialmente en sitios de tumor primario

como en nasofaringe y senos paranasales, al igual que nódulos linfáticos regionales. Evaluación endoscópica del tumor primario y examinación bajo anestesia cuando sea apropiado, puede ser requerido para una adecuada categorización del T. Este puede ser suplementado con biopsia por aguja fina (BAFF) para confirmar la presencia del tumor, y su naturaleza histopatológica, mientras se conozca que un BAFF negativo no puede descartar la presencia de tumor. Cuando los estudios de imagen no son realizados o no se encuentran disponibles, como en regiones de bajo recurso, el estadio clínico se basa solamente en historia, examen físico y/o endoscopia.

Estadio clínico debe de ser reportado en todos los casos al igual que el estadio patológico cuando la cirugía es realizada. Cualquier información diagnóstica que contribuye en la certeza en general de la evaluación pretratamiento debe ser considerado en la clasificación y en el planeamiento del tratamiento. Cuando la cirugía es realizada, el estadio patológico de cabeza y cuello puede realizarse, utilizando toda la información disponible de la evaluación clínica, al igual que los hallazgos durante la cirugía y el estudio del espécimen resecado.

Con la excepción de orofaringe p16+ (entidad de reciente reconocimiento), grandes cambios en los grupos de estadiaje no son recomendados. Los grupos de estadiaje actuales reflejan prácticas recientes, relevancia clínica y datos contemporáneos. Tumores T4 se continúan subdividiendo en moderadamente avanzados (T4a) y muy avanzados (T4b). El Estadio IV de enfermedad es dividido en moderadamente avanzada, enfermedad loco/regional (estadio IVA), muy avanzada: enfermedad loco/regional (estadio IVB) y enfermedad metastásica: distancia (estadio IVC). Los siguientes capítulos presentan la clasificación de estadios para nueve sitios de enfermedad de cabeza y cuello:

- Labio y cavidad oral
- Glándulas salivales mayores
- Nasofaringe
- Cáncer de orofaringe (p16+) mediado por HPV

- Orofaringe p16- e hipofaringe
- Cavidad nasal y senos paranasales
- Laringe
- Melanoma mucoso de cabeza y cuello
- Carcinoma cutáneo de células escamosas de cabeza y cuello
- Capítulo adicional de nódulos linfáticos cervicales y primario desconocido.

Recolección de paciente clave y factores del tumor

Un esfuerzo actual para evaluar el efecto y el pronóstico de factores tumorales y no tumorales se encuentra en curso. Los registradores de cáncer deben continuar realizando la abstracción de gráficos para recolectar información relacionada con factores específicos relacionados con el pronóstico como se describe en cada capítulo. Estos datos serán utilizados para mejorar el poder predictivo del sistema de estadiaje en futuras revisiones.

Dominios claves de información para recolectar son los siguientes:

- Comorbilidad: en suma a los factores de importancia del TNM expuestos previamente, el estado de salud en general o la presencia de comorbilidades del paciente influye en los resultados. Comorbilidades pueden ser evaluadas y semicuantificadas utilizando herramientas estandarizadas validadas por revisión de récords médicos. Reporte acertado de la mayoría de las enfermedades en el expediente del paciente es esencial. Medidas generales realizadas son útiles en predecir la sobrevivencia.
- Estado de rendimiento: en adición la AJCC recomienda fuertemente que el clínico reporte el estado de desempeño, utilizando medidas del ECOG, Zubrod o Karnofsky, junto a información estándar de estadiaje.

- Factores de estilo de vida: el abuso de tabaco y alcohol influyen adversamente la sobrevida. El registro preciso de tabaquismo (en paquetes/año) y consumo de alcohol (en número de bebidas ingeridas al día y por semana) provee importantes datos para análisis en el futuro. Sin embargo, exactamente cómo esta información debe ser incorporada en estadiaje sigue sin definirse. Tabaquismo es conocido que produce un efecto deletéreo en el pronóstico, pero datos válidos son insuficientes para que sean introducidos rápidamente en los sistemas de estadiaje. Historia de fumado debe ser recolectado como un elemento importante de demografía y debe ser incluida en grupos pronósticos en el futuro. Por prácticamente, el estándar mínimo debe de ser clasificado la historia de fumado como se indica aquí: nunca, < o = 10 paquetes-año, > 10 años, pero < o = 20 paquetes-años, > 20 paquetes-año.
- Nutrición: el estado nutricional también es un factor pronóstico importante y puede ser medido indirectamente por la pérdida de peso >10 % de peso corporal en 3 meses.
- Depresión: depresión afecta negativamente la calidad de vida y sobrevida. Un diagnóstico previo o reciente diagnóstico de depresión debe ser registrado en el expediente médico del paciente.

Ganglios linfáticos regionales

El estado de los ganglios linfáticos regionales de cáncer de cabeza y cuello son de gran importancia pronóstica, por lo que deben ser evaluados en cada paciente y de acuerdo con cada tumor. Los ganglios linfáticos en cabeza y cuello son subdivididos en subsitios anatómicos específicos y agrupados en 7 niveles para facilidad de descripción. (1, tablas 1 y 2)

En adición a los grupos estándar descritos en la tabla 1 y 2, otros grupos de nódulos linfáticos son definidos en su locación anatómica específica. Nódulos linfáticos son contados en la categoría N, pero se enlistan separadamente utilizando la descripción siguiente:

- Suboccipital
- Retrofaríngeo
- Parafaríngeo
- Buccinador (facial)
- Preauricular
- Periparotídeo e intraparotídeo

Otras reglas generales para evaluar ganglios regionales

Examinación histopatológica: es necesario excluir la presencia de tumor en ganglios linfáticos para categorización patológica (pN0). No hay estudios de imagen que logren identificar focos de tumor microscópico en ganglios linfáticos regionales o distinguir entre ganglios pequeños reactivos y pequeños ganglios malignos.

Tabla 1. Estructuras anatómicas que delimitan los niveles ganglionares y subniveles

Límite del nivel (lateral)	Superior	Inferior	Anterior (medial)	Posterior
IA	Sínfisis de la mandíbula	Cuerpo del hioides	Ventre anterior del músculo digástrico contralateral.	Ventre anterior del músculo digástrico Ipsilateral.
IB	Cuerpo de la mandíbula	Ventre posterior del músculo digástrico.	Ventre anterior del músculo Digástrico.	Músculo estilohioideo
IIA	Base de cráneo	Plano horizontal	Músculo estilohioideo	Plano vertical del

		por el borde inferior del hueso hioides.		nervio accesorio.
IIB	Base de cráneo	Plano horizontal por el borde inferior del hueso hioides.	Plano vertical del nervio accesorio	Borde lateral del músculo esternocleidomastoideo.
III	Plano horizontal por el borde inferior del hueso hioides.	Plano horizontal por el borde inferior del cartílago cricoides.	Borde lateral del músculo esternohioideo.	Borde lateral del ECM o ramas sensitivas del plexo cervical.
IV	Plano horizontal por el borde inferior del cartílago cricoides.	Clavícula	Borde lateral del músculo esternohioideo.	Borde lateral del ECM o ramas sensitivas del plexo cervical.
VA	Ápex de convergencia del ECM y músculo trapecio.	Plano horizontal por el borde inferior del cartílago cricoides.	Borde posterior del ECM o ramas sensitivas del plexo cervical.	Borde anterior del músculo trapecio.
VB	Plano horizontal por el borde inferior del cartílago cricoides.	Clavícula	Borde posterior del músculo ECM.	Borde anterior del músculo trapecio.
VI	Hueso Hioides	escotadura supraesternal	arteria carótida Común	arteria carótida. Común
VII	escotadura supraesternal	arteria innominada	esternón	tráquea, esófago, fascia. Prevertebral.

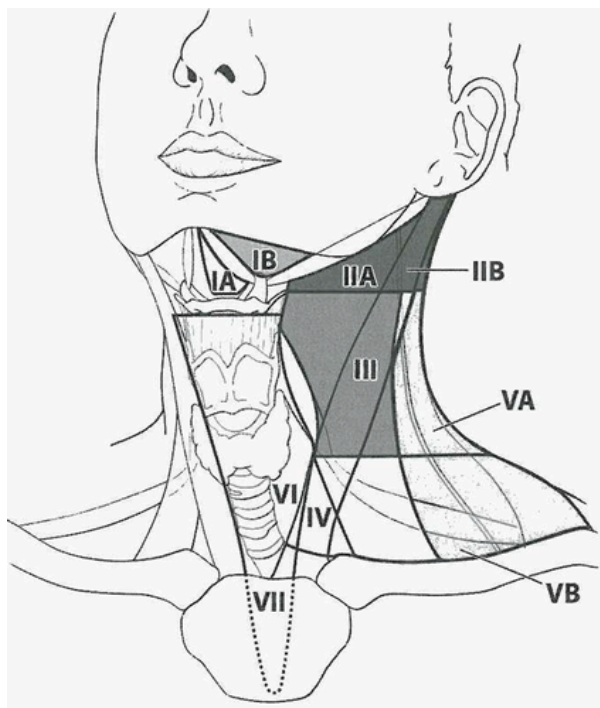


Figura 1. Indicación esquemática de la localización de los niveles de ganglios linfáticos en el cuello, descritos en la tabla 1.

Tabla 2. Grupos de nódulos linfáticos dentro de los siete niveles y subniveles en el cuello

Grupo de nódulo linfático

Submentoniano (subnivel IA)

Ganglios linfáticos dentro del triángulo delimitado por los vientres anteriores del músculo digástrico y del hueso hioides. Estos ganglios se encuentran en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados del piso de la boca, lengua oral anterior, borde alveolar anterior y labio inferior.

Submandibular (subnivel IB)

Nódulos linfáticos dentro de los límites del vientre anterior y posterior del músculo digástrico, el músculo estilohioideo y el cuerpo de la mandíbula. Estos incluyen los ganglios pre glandulares y post glandulares y los pre vasculares y post vasculares. La glándula submandibular es incluida en el espécimen cuando los ganglios dentro del triángulo son removidos. Estos ganglios están en alto riesgo

de sufrir metástasis de cánceres originados en la cavidad oral, cavidad nasal anterior, piel, tejidos blandos de la mitad de la cara al igual que de la glándula submandibular.

Yugular superior (subniveles IIA y IIB)

Ganglios linfáticos localizados alrededor del tercio superior de la vena yugular interna y adyacentes al nervio espinal accesorio, extendiéndose desde el nivel de la base del cráneo (superior) hasta el nivel del borde inferior del hueso hioides (inferior). El borde anterior (medial) es el músculo estilohioideo (el límite radiológico es el plano vertical de la superficie posterior de la glándula submandibular) y el límite posterior (lateral) es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo. Los ganglios del subnivel IIA son localizados en la parte anterior al plano vertical definido por el nervio espinal accesorio. Ganglios de subnivel IIB son localizados posterior y lateralmente del plano vertical del nervio espinal accesorio. (Límite radiológico es el borde lateral de la vena yugular interna cuando se realiza una tomografía con contraste). Los ganglios linfáticos de la cadena yugular superior están en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados de la cavidad oral, cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe y glándula parótida.

Yugular medio (nivel III)

Ganglios linfáticos localizados alrededor del tercio medio de la vena yugular interna, extendiéndose desde el borde inferior del hueso hioides (superior) hasta el borde inferior del cartílago cricoides (inferior). El límite anterior (medial) es el borde lateral del músculo esternohioideo y el límite posterior (lateral) es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo. Estos ganglios se encuentran en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados en la cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe.

Yugular inferior (nivel IV)

Ganglios linfáticos localizados alrededor del tercio inferior de la vena yugular interna, extendiéndose desde el borde inferior del cartílago cricoides (superior) hasta la clavícula (inferior). El límite anterior (medial) es el borde lateral del músculo esternohioideo y el límite posterior (lateral) es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo. Estos ganglios se encuentran en riesgo de metástasis de cánceres originados en hipofaringe, tiroides, esófago cervical y laringe.

Triángulo posterior (subniveles VA y VB)

Este grupo se encuentra compuesto predominantemente por los nódulos linfáticos localizados a lo largo de la mitad inferior del nervio espinal accesorio y la arteria cervical transversa. Los ganglios supraclaviculares son también incluidos en el grupo del triángulo posterior. El límite superior es el ápex formado por la convergencia del esternocleidomastoideo y el músculo trapecio. El límite inferior es la clavícula, el límite anterior (medial) es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo, el límite posterior (lateral) es el borde anterior del músculo trapecio. El subnivel VA incluye los ganglios espinales accesorios, los ganglios del subnivel VB incluyen los nódulos que siguen los vasos cervicales transversos y los supraclaviculares, con excepción del ganglio de Virchow que se localiza en el nivel IV. Los ganglios del triángulo posterior están en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados en la nasofaringe, orofaringe y estructuras cutáneas de la parte posterior del cuero cabelludo y cuello.

Compartimento anterior (nivel VI)

Ganglios linfáticos es este compartimento incluyen los nódulos pretraqueales y paratraqueales, nódulo precricoideo (delfiano) y los nódulos peritiroideos, incluyendo los ganglios a lo largo del nervio laríngeo recurrente. El límite superior es el hueso hioides, el límite inferior es la escotadura supraesternal y los límites laterales son las arterias carótidas comunes. Éstos nódulos se encuentran en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados desde la glándula tiroides, laringe glótica y subglótica, ápex del seno piriforme y esófago cervical.

Mediastinal superior (nivel VII)

Nódulos linfáticos en este grupo incluyen los pretraqueales, paratraqueales, y hendidura esofágica, extendiéndose desde el nivel de la escotadura supraesternal, hasta la arteria innominada inferiormente. Estos nódulos se encuentran en riesgo de involucrarse en cáncer de tiroides y de esófago.

Cuando nódulos linfáticos se encuentran aumentados de tamaño y son detectados, el tamaño actual (medido como la dimensión máxima en cualquier dirección) de la masa nodular debe de ser registrado. Examinación patológicas necesaria para documentación de la extensión del tumor en términos de la localización y nivel del ganglio linfático (s) involucrados y el número de ganglios que contienen metástasis. La presencia patológica o ausencia de extensión extranodal debe de ser designada como ENE (+) o ENE (-)

Definición de los ganglios linfáticos regionales (N)

N clínico (cN)

Categoría N	Criterio N
NX	ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos
N1	Metástasis en un nódulo ipsilateral 3 cm o menor en su dimensión mayor y ENE (-)
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm, pero no mayor de 6cm en su dimensión mayor y ENE (-); o metástasis en múltiples nódulos linfáticos no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-) o bilateral o contralateral afectación de nódulos linfáticos, no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-)
N2a	Metástasis en un solo nódulo ipsilateral o contralateral mayor a 3 cm, pero no mayor de 6 cm en su diámetro mayor y ENE(-)
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ninguno mayor de 6 cm en su diámetro mayor y ENE(-)
N2c	Metástasis en nódulos bilateral o contralateral no mayor de 6 cm en su diámetro mayor y ENE(-)
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su diámetro Mayor y ENE (-) O metástasis en un ganglio linfático ipsilateral ENE (+), o múltiples Ipsilaterales, contralateral o bilateral ganglios linfáticos cualquiera ENE (+)
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-)
N3b	Metástasis en un solo nódulo ipsilateral ENE (+) o múltiples ipsilateral, contralateral o bilateral nódulos, cualquiera con ENE (+)

Nota: se designa “U” o “L” para cualquier categoría de N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoides (U) o por debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínico o patológicamente la extensión extranodal debe de ser registrado como ENE (-) o ENE (+).

N patológico (pN)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos
N1	Metástasis en un nódulo ipsilateral 3 cm o menor en su dimensión mayor y ENE (-)
N2	Metástasis en un nódulo ipsilateral 3 cm o menor en su dimensión mayor y ENE (+)
Categoría N	Criterio N
N2	O mayor a 3 cm pero no mayor de 6cm en su dimensión mayor y ENE (-); o metástasis en múltiples nódulos linfáticos no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-) o bilateral o contralateral afectación de nódulos linfáticos, no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-)
N2a	Metástasis en un nódulo ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en Su diámetro mayor y ENE (+) O nódulo ipsilateral mayor a 3 cm, pero no mayor de 6cm en su dimensión mayor y ENE (-)
N2b	Metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales no mayores

- de 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-)
- N2c Metástasis bilateral o contralateral afectación de nódulos linfáticos, no mayor de 6 cm en dimensión mayor y ENE (-)
- N3 Metástasis en un nódulo linfático mayor de 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-)
- O metástasis en un solo nódulo ipsilateral mayor de 3 cm en su diámetro mayor y ENE (+)
- O múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral nódulos, con cualquier ENE (+)
- N3a Metástasis en un nódulo linfático mayor de 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-)
- N3b Metástasis en un solo nódulo ipsilateral mayor de 3 cm en su diámetro mayor y ENE (+)
- O múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral nódulos, con cualquier ENE (+)

Nota: Se designa “U” o “L” para cualquier categoría de N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoides (U) o por debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínico o patológicamente la extensión extranodal debe ser registrado como ENE (-) o ENE (+).

Metástasis distales

El sitio más común de diseminación distal son los pulmones y hueso, metástasis en hígado y cerebro son menos comunes. Metástasis en nódulos linfáticos mediastinales son considerados metástasis a distancia, excepto nivel VII (ganglios linfáticos mediastinales anterosuperiores, cefálicos a la arteria innominada).

Datos de sobrevivencia

No hay sistemas de registro de gran tamaño con validación suficiente sobre extensión extranodal, que demuestren a largo plazo la sobrevida. Sin embargo, hay datos abundantes que dan evidencia de efecto adverso en la sobrevida. La inclusión de la extensión extranodal en la definición de la categoría N basada en estos datos permitirá en un futuro validación y modificación si es necesario.

Sitios anatómicos y tipos histológicos de cánceres de cabeza y cuello se encuentran codificados en la 3ra edición de la clasificación internacional de las enfermedades para oncología (ICD-O-3). Los subsitios incluidos en cada análisis que fueron escogidos basados en la lista de la AJCC Manual de Estadaje, 5^{ta} edición.

Los paradigmas del tratamiento influyen en tipo y calidad de los datos disponibles para el pronóstico y estadaje. Cánceres que son ampliamente tratados con modalidades no quirúrgicas (ej. nasofaringe) no tendrán datos patológicos comparables con cánceres que fueron tratados con cirugía (ej. cavidad oral). Por eso en estos sitios de enfermedad parámetros que requieran examinación, como por ejemplo el número de ganglios linfáticos involucrados o ENE microscópica, no pueden ser evaluados en una proporción significativa de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Cáncer de cavidad oral representa el sitio más común con datos histopatológicos disponibles en un número de pacientes relativamente grande y por eso es el sitio anatómico que ha sufrido revisiones significativas en categoría T. Adicionalmente, la categoría N para todos los sitios fue fuertemente influenciada por los datos del cáncer de cavidad oral. Estos resultados fueron evaluados y analizados utilizando una gran cantidad de información de pacientes tratados en dos centros terciarios de atención del cáncer en Norte América, comprendiendo pacientes tratados con un estadaje y tratamiento común (tabla 3). Datos comparables de los registros de cáncer en cavidad oral no están disponibles, por lo que estas revisiones basadas en una sola información institucional no han sido validadas en poblaciones grandes. La siguiente descripción

del proceso de revisión de estadiaje en cáncer de cavidad oral ilustra vivamente la importancia y la alta fidelidad de los datos para iteraciones del futuro del sistema de estadiaje.

El criterio T en pacientes de cáncer oral se modificó basado en la profundidad de invasión del tumor primario, el cual ha sido largamente reconocido como un factor importante en el resultado. La base para esta modificación es el reporte del Consorcio Internacional de la Investigación de Resultados en Cáncer de Cabeza y Cuello. Resultados basados en la revisión del criterio T se observan en la figura 2 y tabla 4.

Los criterios de la categoría N también fueron revisados por la 8^{va} edición para incorporar la influencia de ENE en el pronóstico. El análisis preliminar de la influencia de ENE en el pronóstico fue realizado en un set de datos de la Base de Datos Nacional de Cáncer (NCDB) que incluye pacientes tratados en 2010-2011. Los datos de ENE de otros sitios también fueron publicados ampliamente en los set de datos institucionales y apoyo de inclusión en la 8^{va} edición. (Figura 3).

Estos nuevos criterios de N fueron validados utilizando los datos institucionales del Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Princess Margaret Hospital (MSKCC-PMH) (figura 4 y tabla 5).

Luego de la validación del criterio N, el siguiente paso fue examinar la interacción de estos nuevos criterios T y N para el grupo de estadio. Los datos de NCDB no pueden ser utilizados para este propósito debido a la falta de información en profundidad del tumor primario. Los datos de MSKCC-PMH fueron entonces utilizados para un grupo de análisis de estadiaje, usando los criterios de la 7^{ma} edición de AJCC/UICC (figura 5 y tabla 6).

Como se ve en la figura 5, los grupos de estadiaje de la 7^{ma} edición, fueron incapaces de discriminar entre estadio II y estadio III, un efecto que puede ser atribuible a la redistribución del peso del pronóstico introducido por la profundidad de invasión (DOI) y el impacto relativamente bajo del pronóstico de bajo volumen de enfermedad

metastásica nodal, especialmente con la adición de tratamiento adyuvante. En reconocimiento de estos factores pronósticos nuevos, los datos de MSKCC.PMH fueron interrogados después de un ajuste apropiado de los grupos de estadio, resultando en mejor discriminación de los grupos de estadiaje. (Figura 6 y tabla 7).

Sin embargo, estos grupos de estadiaje no pueden ser evaluados en registros de cáncer debido a que los datos comparables de profundidad de invasión del tumor primario y la extensión extranodal no fueron grabados en la 7^{ma} edición de AJCC/UICC. Por eso, a pesar de datos institucionales que soportan la reestructuración de los grupos de estadiaje para cáncer de cavidad oral existe, los grupos de estadiaje se mantendrán sin cambios dependientes de una futura validación.

Tabla 3. Característica de los pacientes con cáncer de cavidad oral (MSKCC= Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY; PMH= Princess Margaret Hospital, Toronto)

	Combined	MSKCC, NY	PMH, Toronto
Total Number of Patients	1788	1119	669
Follow-up in months - median (range)	44.23 (0.03-307.75)	51.02 (0.13-307.75)	37.11 (0.03-197.61)
Years treated	1985-2012	1985-2012	1993-2011
Age – Median (Range)	60 (15-96)	60 (16-96)	61 (15-89)
Gender: Male – Number (%)	1063 (59%)	642 (57%)	421 (63%)

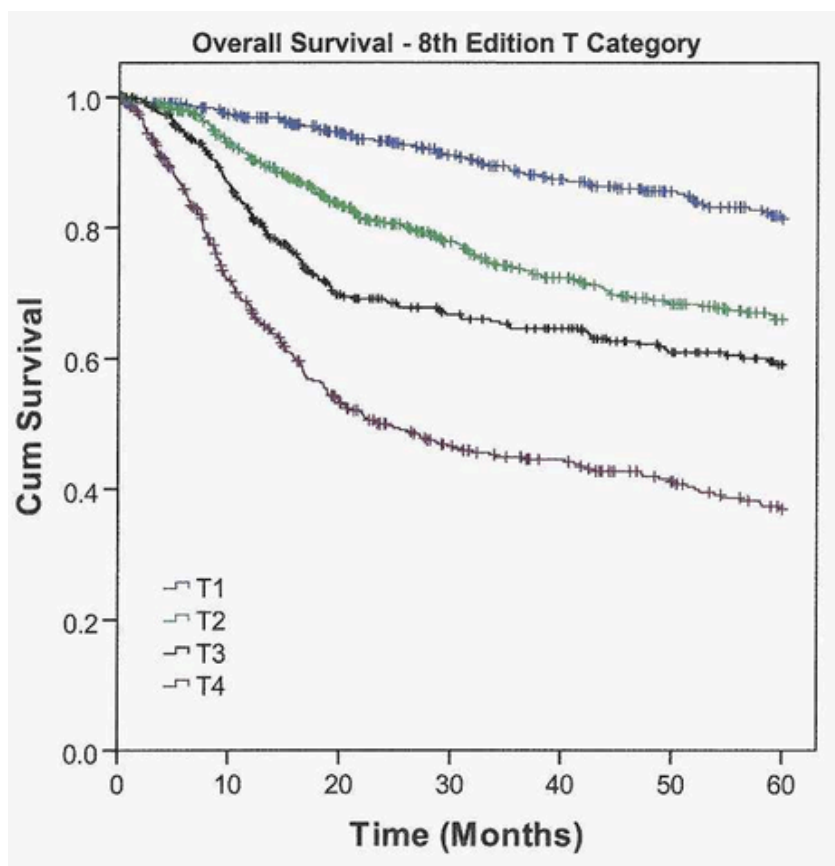


Figura 2. Sobrevida general basada en la 8^{va} edición de la categoría de los criterios T. Métodos de Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer específicos prediciendo la sobrevida general como un punto final en la población de pacientes de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH.

Tabla 4. Sobrevida general basado en la 8^{va} edición de criterios de la categoría T (datos de MSKCC-PMH)

# of pts at Risk	0 Months	12 Months	24 Months	36 Months	48 Months	60 Months
T1	429	376	313	262	222	179
T2	563	459	344	275	232	190
T3	376	285	205	179	150	120
T4	420	255	165	132	107	83

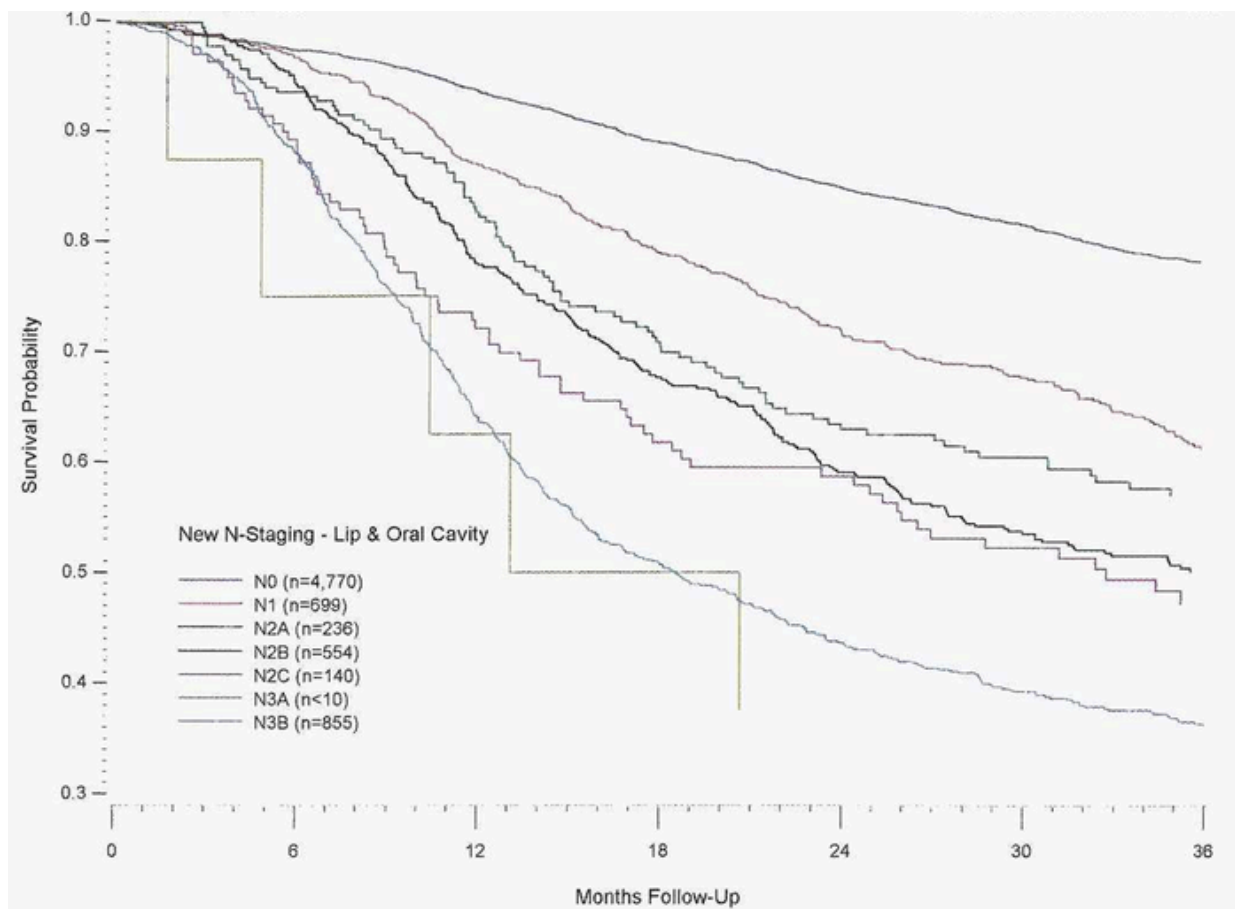


Figura 3. Sobrevivencia general basado en la 8^{va} edición de criterios de la categoría N que incorpora ENE como un factor pronóstico. Métodos Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer-específicos prediciendo la sobrevivencia general como punto final en una población de pacientes de cáncer de labio y de cavidad oral de NCDB.

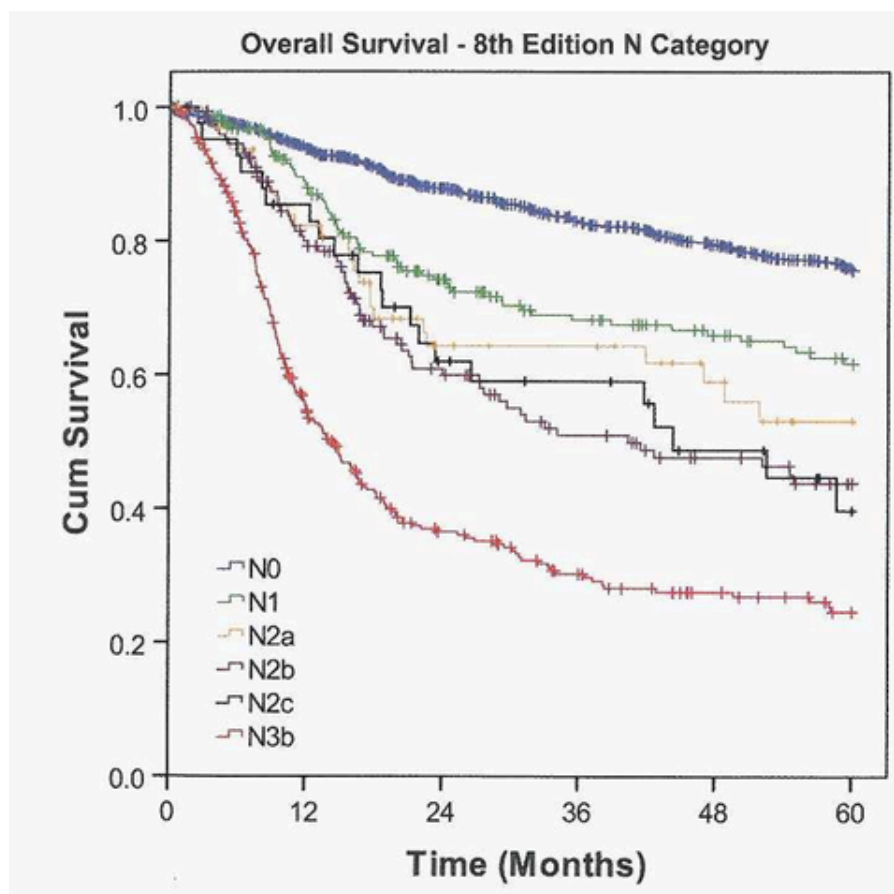


Figura 4. Sobrevivencia general basado en la 8^{va} edición de criterios de la categoría N que incorpora ENE como un factor pronóstico. Métodos Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer-específicos prediciendo la sobrevivencia general como punto final en una población de pacientes de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH.

Tabla 5. Sobrevivencia general basada en la 8^{va} edición criterios de categoría N (Datos de MSKCC-PMH)

# of pts at Risk	0 Months	12 Months	24 Months	36 Months	48 Months	60 Months
N0	1018	870	710	596	513	421
N1	211	168	119	97	82	70
N2a	66	50	30	28	21	13
N2b	148	107	65	49	39	29
N2c	42	34	22	19	12	8
N3b	303	146	81	59	43	31

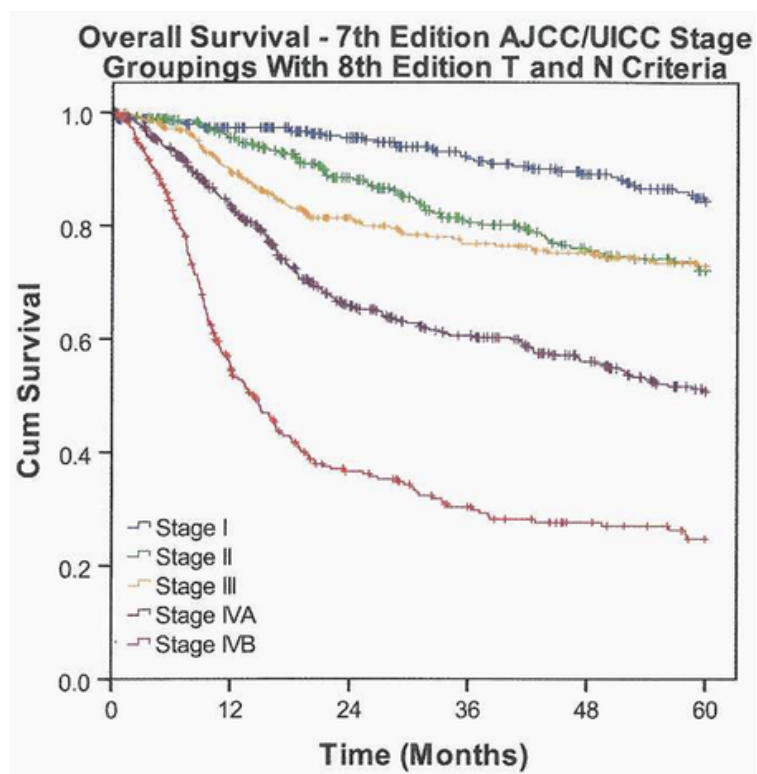


Figura 5. Sobrevida general basada en la 7^{ma} edición de la AJCC/UICC grupos de estadiaje utilizando la 8^{va} edición de criterios T y N. Métodos Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer-específicos prediciendo la sobrevivencia general como punto final en la población de pacientes de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH.

Tabla 6. Sobrevida general basado en la 7^{ma} Edición de AJCC/UICC de grupos de estadiaje con la 8^{va} edición de criterios T y N.

# of pts at Risk	0 Months	12 Months	24 Months	36 Months	48 Months	60 Months
I	338	295	252	215	184	147
II	349	303	240	191	161	137
III	346	288	224	195	173	145
IVA	452	343	230	188	150	112
IVB	303	146	81	59	43	31

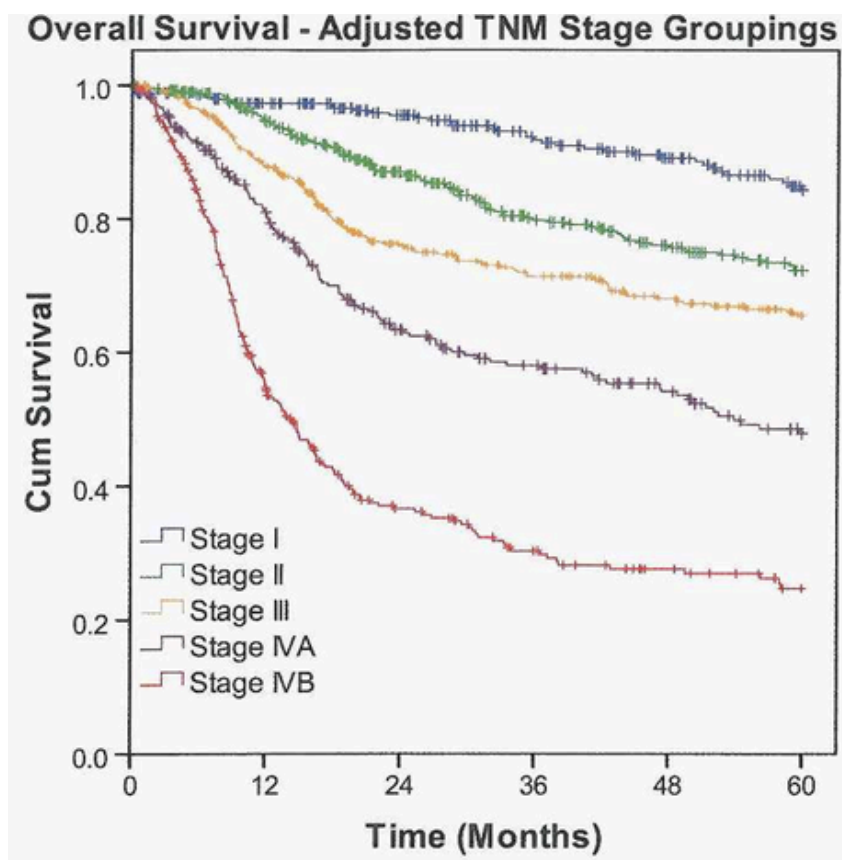


Figura 6. Sobrevida general basado en métodos Kaplan Meier que fueron utilizados para realizar análisis cáncer-específicos prediciendo la sobrevivencia general como punto final en la población de pacientes de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH.

Tabla 7. Sobrevida general en pacientes de cáncer de cavidad oral luego del ajuste de grupos de estadiaje (datos de MSKCC-PMH).

# of pts at Risk	0 Months	12 Months	24 Months	36 Months	48 Months	60 Months
Stage I	338	295	252	215	184	147
Stage II	462	398	309	250	210	182
Stage III	414	339	247	211	179	141
Stage IVA	271	197	138	113	92	71
Stage IVB	303	146	81	59	43	31

Nódulos linfáticos cervicales y primario desconocido de cabeza y cuello

Resumen del capítulo

Estadíaaje del cáncer utilizando el sistema de estadíaaje

Carcinoma de células escamosas y carcinoma de glándulas salivales de todos los sitios de cabeza y cuello, excepto cáncer de orofaringe asociado con HPV, nasofaringe, melanoma, carcinoma de tiroides y sarcoma. Estadíaaje de un paciente que se presenta como un tumor primario oculto y ganglio linfático cervical metastásico EBV-no relacionado y HPV-no relacionado también son incluidos.

Cánceres no estadiados utilizando este sistema de estadíaaje

Tipos histológicos de cáncer	Son estadiados según clasificación de	Capítulo
Cáncer nasofaríngeo	Nasofaringe	9
Cáncer de orofaringe relacionado a HPV	Cáncer orofaríngeo HPV mediado (p16+)	10
Melanoma	Melanoma de la piel	47
Melanoma mucoso	Melanoma mucoso de cabeza y cuello	14
Carcinoma de tiroides	Carcinoma de tiroides	73-74
Sarcoma de tejidos blandos	Sarcoma de tejidos blandos de cabeza y cuello	40
Párpado	Carcinoma de párpado	64

Resumen de cambios

Cambio	Detalles de los cambios	nivel de evidencia
---------------	--------------------------------	---------------------------

Definición de ganglio linfático regional	Abordajes separados de estadiaje N han sido descritos en cánceres relacionados con HPV y no relacionados.	II ^{1,2}
Definición de ganglio linfático regional	abordajes separados de categoría N han sido descritos para pacientes tratados sin disección cervical de cuello (N clínico) y tratados con disección cervical (N patológico).	II ^{1,2}
Definición de ganglio linfático regional	Extensión extranodal (ENE) es introducido como un descriptor en los cánceres no relacionados con HPV.	II ²
ENE en cánceres HPV (-)	Sólo clínica y radiológicamente ENE se usa para N clínico.	II ²
ENE en cánceres HPV (-)	Cualquier ENE patológicamente determinada es considerado ENE (+) y es utilizado para N patológico (pN).	II ²
ENE en cánceres HPV (-)	Presencia de ENE es designado como pN2a para un solo nódulo ipsilateral <3 cm y pN3b para todos los otros nódulos.	II ²
Clasificación de ENE	Clínicamente ENE manifiesta es clasificada como ENE _c y es considerado ENE (+) para N _c .	III ³
Clasificación de ENE	ENE patológicamente evidenciado se clasifica como ENE _{mi} (< 0 = 2mm) o ENE _{ma} (> 2mm) para recolección de datos, pero ambos son considerados ENE (+) por definición de pN.	III ³
Tumor primario oculto	Estadiaje del paciente que presenta EBV no relacionado y metástasis cervical HPV no relacionada se incluye en este capítulo.	IV

Introducción

La presencia de metástasis cervical es el factor adverso más importante en la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello. Sin embargo, el grado de impacto en el pronóstico varía dependiendo del huésped y de las características del tumor como la interacción del inicio del virus del papiloma humano y estado de tabaquismo en cánceres de orofaringe y la presencia de extensión extranodal para la mayoría de los otros cánceres. La historia natural y la respuesta al tratamiento de las metástasis cervicales de los primarios de nasofaringe asociados al virus de Epstein Barr y al primario de orofaringe relacionado a HPV son diferentes en términos de su impacto en el pronóstico, por lo que utilizan diferentes esquemas N de clasificación. Esta diferencia ha llevado a una reclasificación de la categoría T0 (tumor primario oculto) basado en el estado de EBV y HPV en los ganglios linfáticos cervicales metastásicos. Actual entendimiento de otras características de los ganglios linfáticos como tamaño del ganglio metastásico más grande, número de nódulos metastásicos y lateralidad, ha mejorado su conocimiento basado en un análisis de datos multiinstitucional para cáncer de cavidad oral. El Manual de Estadaje de Cáncer de La Asociación Americana de Cáncer (AJCC) , 8^{va} edición incorpora éstos datos mientras se esfuerza para mantener el balance entre el aumento de la complejidad y la facilidad de uso. Dos grandes cambios son incluidos en la 8^{va} edición para estadiaje de metástasis de nódulos cervicales.

1. Por primera vez, diferentes clasificaciones clínicas y patológicas son propuestas para definición de metástasis de ganglios linfáticos cervicales. Esto rompe con la tradición de cáncer de cabeza y cuello, aunque distintas clasificaciones clínicas y patológicas han sido promulgadas para otros sitios de tumores (ej. cáncer de mama). Es útil considerar que el TNM clínico (cTNM) y TNM patológico (pTNM) tienen diferentes propósitos. Clasificación cTNM es requerido para todos los pacientes, incluyendo aquellos que se someterán a cirugía. Clasificación pTNM provee información adicional, pero sólo a pacientes

que se someten a cirugía, esto guía el uso de tratamiento adyuvante basado en factores que se obtienen luego de examinación histopatológica del espécimen (ej. características de alto riesgo en el sitio del tumor primario, extensión extranodal, lateralidad y volumen de la enfermedad metastásica nodal).

2. Un segundo cambio significativo es en el uso de la extensión extranodal en caracterizar las metástasis de ganglios linfáticos cervicales. El efecto de ENE en el pronóstico de los cánceres de cabeza y cuello es grande, excepto en tumores asociados a HPV. La mayoría de los datos que apoyan a la extensión extranodal como factor pronóstico adverso es basado en la caracterización histopatológica de ENE, especialmente la distinción entre extensión extranodal macro o microscópica. Solo evidencia clínica incuestionable de ENE que es apoyado por evidencia radiológica es utilizado para clasificación clínica. El principio guía es asignar un menor atributo (ENE negativo) si hay dudas en un caso en particular para evitar migración de estadio, sin acuerdo con la regla incierta, que concuerda con el concepto de que si existe duda, el estadio menor debe de ser escogido. Para la extensión extranodal clínica, las conocidas limitaciones de los estudios actuales de imagen para definir adecuadamente la extensión extranodal demanda que un criterio estricto debe de cumplirse previo a la asignación de un diagnóstico clínico de ENE si el paciente fue tratado con tratamiento no quirúrgico para las metástasis cervicales. Sin embargo, evidencia inequívoca de extensa ENE en el examen físico (ej. invasión de la piel, infiltración de la musculatura, anclaje denso o fijación a estructuras adyacentes, o a nervios craneales, plexo braquial, tronco simpático, o invasión del nervio frénico o disfunción) apoyada por fuerte evidencia radiográfica permite la clasificación de la enfermedad en ENEc. La extensión extranodal patológica también será claramente definida como extensión del tumor metastásico (más allá de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula nodal hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal asociada). Otra vez cuando hay duda, recordar la regla incierta y asignar un menor estadio.

Anatomía

Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos en el cuello se pueden subdividir en sitios anatómicos específicos y agrupados en siete niveles para facilitar de descripción (figura 7, tablas 8 y 9)

Otros grupos no incluidos en estos niveles son:

- Suboccipital
- Retrofaríngeo
- Parafaríngeo
- Buccinador (facial)
- Preauricular
- Preparotídeo e intraparotídeo

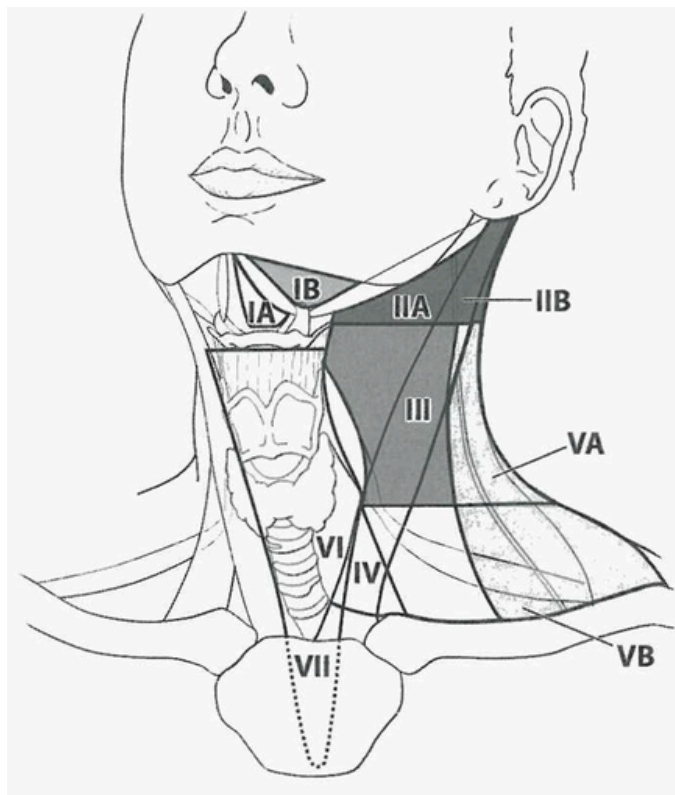


Figura 7. Indicación esquemática de la localización de los niveles linfáticos en el cuello descrito en la tabla 8

Tabla 8. Estructuras anatómicas que delimitan los niveles ganglionares y subniveles

Límite del nivel	Superior	Inferior	Anterior (medial)	Posterior (lateral)
IA	Sínfisis de la mandíbula	Cuerpo del hioides	Ventre anterior del músculo digástrico Contralateral.	Ventre anterior del músculo digástrico ipsilateral.
IB	Cuerpo de la mandíbula	Ventre posterior del músculo digástrico.	Ventre anterior del músculo digástrico.	Músculo estilohioideo
IIA	Base de cráneo	Plano horizontal por el borde inferior del hueso hioides.	músculo estilohioideo	Plano vertical del nervio accesorio
IIB	Base de cráneo	Plano horizontal	Plano vertical del	Borde lateral del

		por el borde inferior del hueso hioides.	nervio accesorio	músculo esternocleidomastoideo.
III	Plano horizontal por el borde inferior del hueso hioides.	Plano horizontal por el borde inferior del cartílago cricoides.	Borde lateral del músculo Esternohioideo.	Borde lateral del ECM o ramas sensitivas del plexo cervical.
IV	Plano horizontal por el borde inferior del cartílago cricoides.	Clavícula	Borde lateral del músculo Esternohioideo.	Borde lateral del ECM o ramas sensitivas del plexo cervical.
VA	Apex de convergencia del ECM y músculo trapecio.	Plano horizontal por el borde inferior del cartílago cricoides.	Borde posterior del ECM o ramas sensitivas del plexo cervical.	Borde anterior del músculo trapecio
VB	Plano horizontal por el borde inferior del cartílago cricoides.	Clavícula	Borde posterior del músculo ECM.	Borde anterior del músculo trapecio
VI	Hueso hioides	Escotadura supraesternal	Arteria carótida común	Arteria carótida común:
VII	Escotadura supraesternal	Arteria innominada	esternón	tráquea, esófago, fascia Prevertebral.

Tabla 9. Grupos de nódulos linfáticos dentro de los siete niveles y subniveles en el cuello

Grupo de nódulo linfático

Submentoniano (subnivel IA)

Ganglios linfáticos dentro del triángulo delimitado por los vientres anteriores del músculo digástrico y del hueso hioides. Estos ganglios se encuentran en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados del piso de la boca, lengua oral anterior, borde alveolar anterior y labio inferior.

Submandibular (subnivel IB)

Nódulos linfáticos dentro de los límites del vientre anterior y posterior del músculo digástrico, el músculo estilohioideo y el cuerpo de la mandíbula. Estos incluyen los ganglios preglandulares y postglandulares y los prevasculares y postvasculares. La glándula submandibular es incluida en el espécimen cuando los ganglios dentro del triángulo son removidos. Estos ganglios están en alto riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados en la cavidad oral, cavidad nasal anterior, piel, tejidos blandos de la mitad de la cara al igual que de la glándula submandibular.

Yugular superior (subniveles IIA y IIB)

Ganglios linfáticos localizados alrededor del tercio superior de la vena yugular interna y adyacentes al nervio espinal accesorio, extendiéndose desde el nivel de la base del cráneo (superior) hasta el nivel del borde inferior del hueso hioides (inferior). El borde anterior (medial) es el músculo estilohioideo (el límite radiológico es el plano vertical de la superficie posterior de la glándula submandibular) y el límite posterior (lateral) es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo. Los ganglios del subnivel IIA son localizados en posición anterior al plano vertical definido por el nervio espinal accesorio. Ganglios de subnivel IIB son localizados en lugar posterior y lateral del plano vertical del nervio espinal accesorio. (El límite radiológico es el borde lateral de la vena yugular interna cuando se realiza una tomografía con contraste). Los ganglios linfáticos de la cadena yugular superior están en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados de la cavidad oral, cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe y glándula parótida.

Yugular medio (nivel III)

Ganglios linfáticos localizados alrededor del tercio medio de la vena yugular interna, extendiéndose desde el borde inferior del hueso hioides (superior) hasta el borde inferior del cartílago cricoides (inferior). El límite anterior (medial) es el borde lateral del músculo esternohioideo y el límite posterior (lateral) es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo. Estos ganglios se encuentran en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados en la cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe.

Yugular inferior (nivel IV)

Ganglios linfáticos localizados alrededor del tercio inferior de la vena yugular interna, extendiéndose desde el borde inferior del cartílago cricoides (superior) hasta la clavícula (inferior). El límite anterior (medial) es el borde lateral del músculo esternohioideo y el límite posterior (lateral) es el borde

posterior del músculo esternocleidomastoideo. Estos ganglios se encuentran en riesgo de metástasis de cánceres originados en hipofaringe, tiroides, esófago cervical y laringe.

Triángulo posterior (subniveles VA y VB)

Éste grupo se encuentra compuesto predominantemente por los nódulos linfáticos localizados a lo largo de la mitad inferior del nervio espinal accesorio y la arteria cervical transversa. Los ganglios supraclaviculares son también incluidos en el grupo del triángulo posterior. El límite superior es el ápex formado por la convergencia del esternocleidomastoideo y el músculo trapecio. El límite inferior es la clavícula, el límite anterior (medial) es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo, el límite posterior (lateral) es el borde anterior del músculo trapecio. El subnivel VA incluye los ganglios espinales accesorios, los ganglios del subnivel VB incluyen los nódulos que siguen los vasos cervicales transversos y los supraclaviculares, con excepción del ganglio de Virchow que se localiza en el nivel IV. Los ganglios del triángulo posterior están en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados en la nasofaringe, orofaringe y estructuras cutáneas de la parte posterior del cuero cabelludo y cuello.

Compartimento anterior (nivel VI)

Ganglios linfáticos es este compartimiento incluyen los nódulos pretraqueales y paratraqueales, nódulo precricoideo (delfiano) y los nódulos peritiroideos, incluyendo los ganglios a lo largo del nervio laríngeo recurrente. El límite superior es el hueso hioides, el límite inferior es la escotadura supraesternal y los límites laterales son las arterias carótidas comunes. Estos nódulos se encuentran en riesgo de sufrir metástasis de cánceres originados desde la glándula tiroides, laringe glótica y subglótica, ápex del seno piriforme y esófago cervical.

Mediastinal superior (nivel VII)

Nódulos linfáticos en este grupo incluyen los pretraqueales, paratraqueales, y hendidura esofágica, extendiéndose desde el nivel de la escotadura supraesternal, hasta la arteria innominada inferiormente. Estos nódulos se encuentran en riesgo de involucrarse en cáncer de tiroides y de esófago.

Reglas para la clasificación

Clasificación clínica

Cuando se identifican ganglios linfáticos aumentados de tamaño, el tamaño de la masa (s) nodal debe ser medida y su localización descrita en términos de los niveles del cuello (tabla 8 y tabla 9). La presencia de ENE puede ser diagnosticada clínicamente por la afectación de la piel suprayacente, fijación a tejidos blandos circundantes, o signos clínicos de invasión de nervios craneales, plexo braquial, cadena simpática o nervio frénico. La presencia clínica evidente de ENE es designada ENEc (+).

Confirmación patológica de metástasis de aspiración por aguja fina, biopsia por aguja, biopsia excisional de un ganglio linfático, o de un nódulo centinela debe ser asignado cN.

El tumor primario oculto (T0)

La región de la cabeza y cuello es única a nivel de los sitios de tumores sólidos debido a que ciertas diferentes clasificaciones de estadiajes se basan en sitios anatómicos del tumor primario. El Manual de Estadiaje de Cáncer de la AJCC, 7^{ma} edición, la clasificación T de los sitios de cabeza y cuello incluían T0 (sitio primario no puede ser identificado). Este concepto no es consistente con el estadiaje del sitio anatómico y representa un problema si el tumor primario no puede ser identificado en el examen físico y con los estudios actuales disponibles de imagen. Este dilema del tumor primario oculto ha sido parcialmente resuelto por la mejoría del entendimiento de la tumorigénesis y la disponibilidad de métodos histológicos y citológicos para identificar EBV y tumores relacionados a HPV, los cuales son conocidos que predominantemente nacen en la nasofaringe y orofaringe, respectivamente. A pesar de la tecnología moderna el origen del tumor primario se mantiene desconocido en todos los otros pacientes los cuales el tumor primario permanece clínica y radiológicamente oculta y presentan EBV negativo y HPV negativo en el ganglio linfático metastásico. Además, T0 seguirá existiendo en los sitios primarios de glándulas salivales basado en la histología del nódulo linfático.

Tres abordajes separados son utilizados para estadiar pacientes, quienes se presentan como un tumor primario desconocido. La categoría T primaria es descrita como T0 y la categoría N es designada de acuerdo con el sitio anatómico respectivo basado en el estado de EBV y de HPV: (1) pacientes con adenopatía cervical relacionada a EBV se estadián de acuerdo con el capítulo 9 (Nasofaringe); (2) pacientes con adenopatía cervical asociada a HPV se estadián de acuerdo con el capítulo 10 (cáncer de orofaringe HPV mediado p16 (+)); y (3) todos los otros pacientes con adenopatía cervical no relacionada a EBV ni HPV se estadián de acuerdo con la categoría N descrita en este capítulo. Los grupos de estadiaje para estos específicos pacientes con tumor primario oculto (T0) toman en cuenta el variable impacto pronóstico de la adenopatía metastásica cervical para sus diferentes enfermedades. Los grupos de estadiaje para el cáncer de nasofaringe asociado con EBV y cáncer de orofaringe relacionado con HPV son descritos por separado en sus distintos capítulos. Grupos de estadiaje para el paciente con tumor primario oculto no relacionado con EBV ni HPV son descritos en los grupos de estadiaje pronóstico de la AJCC en este capítulo.

Imágenes

Ganglios linfáticos anormales deben ser descritos de acuerdo con el nivel del cuello que se relacionan, utilizando la clasificación estándar de imágenes (Tabla 2.1)

Ultrasonido (US) es un estudio conveniente comúnmente utilizado para evaluar el cuello. Sin embargo, la interpretación es humano dependiente y ciertas áreas como los nódulos retrofaríngeos y mediastinales no pueden ser valoradas por US. Actualmente su utilidad está definida en la evaluación de la extensión extranodal. Tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (RMN) puede ser utilizada para valorar todos los niveles ganglionares por su afectación metastásica, con particular atención al patrón de drenaje esperado del sitio del tumor primario. Tomografía de emisión de positrones de fluorodeoxyglucosa (FDG) (PET) puede incrementar la sensibilidad y especificidad sobre los estudios de imagen transversales para la detección nodal,

aunque nódulos pequeños y quísticos puedan ser falsos negativos, mientras los nódulos reactivos pueden ser falsos positivos.

Un eje corto máximo de 10 mm para ganglios linfáticos es comúnmente utilizado para describir nódulos anormales, aunque esto resulta en un alto falso negativo. Debido al criterio de tamaño solo no es confiable, ganglios pequeños en el esperado drenaje de los niveles del sitio primario, deben ser cuidadosamente evaluados. Ganglios agrandados o redondeados con pérdida del contorno oval normal y/o pérdida del hilio graso y nódulos con heterogeneidad focal sugestiva de necrosis o cambios quísticos deben ser buscados.

Imágenes transversales (TAC y RMN) generalmente tienen baja sensibilidad (65-80%) pero alta especificidad (86-93%) para la detección de ENE. El US parece ser menos acertado en la evaluación de ENE que el TAC y la RMN y su utilidad actualmente está siendo definida. ENE es sugestiva por interrupción o contorno nodal poco definida con US de alta resolución. Ciertas características de la tomografía y RMN sugieren ENE, como márgenes ganglionares indistintos y captación irregular de la cápsula nodal, sin embargo, la característica más fuerte por imagen que apoya el diagnóstico clínico de ENE es clara infiltración hacia la grasa y/o músculo adyacente. (figura 8 y 9).



Figura 8. Tomografía axial con contraste en un paciente con un nódulo agrandado heterogéneo en nivel III izquierdo, con márgenes mal definidos, infiltrando la grasa adyacente y el músculo esternocleidomastoideo.



Figura 9. Resonancia magnética axial T1 con contraste con grasa saturada. Demuestra un masa grande heterogénea y captante de medio en nivel II izquierdo, con márgenes mal definidos e infiltración hacia la grasa adyacente y el ECM. La base de la lengua izquierda con carcinoma escamoso es también evidente en esta imagen

Esta limitación de tecnología actual limita el diagnóstico no quirúrgico de ENE a aquellos pacientes que tienen signos clínicos obvios descritos previamente. Como es visto, la presencia obvia de ENE es designada ENec.

Clasificación patológica

La examinación histopatológica es necesaria para excluir la presencia de tumor en los ganglios linfáticos porque no existe todavía un estudio de imagen suficientemente acertado para identificar focos tumorales microscópicos en ganglios regionales o para distinguir entre nódulos pequeños reactivos y nódulos pequeños malignos. Cuando un nódulo histopatológicamente involucrado es identificado pN basado en la medida de la dimensión mayor de depósito metastásico y no por el ganglio linfático completo.

Una biopsia excisional del ganglio linfático no califica para una evaluación completa de la categoría pN y debe ser asignado como cN.

Examinación patológica es necesaria para documentar la extensión del tumor en términos de la localización o del nivel del ganglio linfático involucrado, el número de nódulos que contienen metástasis, y la presencia, ausencia y extensión de ENE.

Número mínimo de ganglios linfáticos recolectados en una disección de cuello adecuada

Para la evaluación de pN, una disección de cuello ordinariamente debe incluir 15 o más ganglios linfáticos en un paciente previamente no tratado. Examinación de pocos ganglios linfáticos libres de tumor en una disección de cuello aún indica una designación pN0.

Ganglio (s) centinela

Los ganglios linfáticos centinela (SLN) son descritos como los primeros ganglios linfáticos directamente drenados desde el tumor primario. La biopsia del ganglio centinela ha sido utilizada como un procedimiento de estadiaje para el cuello clínicamente negativo en ciertos sitios, como en cáncer de cavidad oral. La examinación histopatológica negativa del ganglio centinela justifica cN0, cuando es parte de la evaluación diagnóstica y cuando es utilizada en la clasificación patológica (pN0), en esos casos que cumplen otros criterios para estadiaje patológico (ej. resección del tumor primario). El ganglio centinela positivo también se puede utilizar para clasificar como pN1, aunque los pacientes con un ganglio centinela positivo usualmente son sometidos a una linfadenectomía y el estado pN es asignado basado en la evaluación del espécimen de una disección de cuello si es realizada.

Micrometástasis

Micrometástasis son etiquetadas como pN1(mi), pN2b(mi), o pN2c(mi) para depósitos < o = 2mm detectados en un solo o múltiples nódulos detectados exclusivamente en examinación histopatológica. Estos nódulos son considerados positivos para definición de pN. Aunque esta designación no influirá el estadio, es recomendada para la documentación de información y para futuro análisis del impacto de la detección incidental de micrometástasis sobre los resultados.

Terminología para la extensión de la enfermedad afuera de los ganglios linfáticos

Aunque términos como diseminación extracapsular (ECS), extensión extracapsular (ECE) o afectación extranodal (ENI) han sido utilizados para denotar extensión del tumor por fuera de la cápsula de un nódulo metastásico, extensión extranodal (ENE) es el término preferido.

Definición de ENE y descripción de su extensión

Todos los nódulos metastásicos resecados deben ser examinados por la presencia y grado de la extensión extranodal. La definición precisa de ENE ha variado en la literatura a lo largo del curso del tiempo. La Academia de Patólogos Americanos define ENE como extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula del ganglio linfático hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal asociada.

ENE amplia que es evidente en el examen físico es designado ENEc y califica como ENE (+) para definición de cN. ENE detectada en examinación histopatológica es designada como ENE mi (ENE microscópica $< o = 2\text{mm}$) o ENE mayor (ENE mayor $> 2\text{mm}$). Ambos: ENE mí y ENE ma califica como ENE (+) para definición de pN. Estas descripciones de ENE no serán requeridas para definición actual de pN, pero la recolección de datos es recomendada para permitir estandarización de la recolección de datos y análisis futuro.

Depósitos de tumor en el área de drenaje linfático del carcinoma primario, sin evidencia histológica de tejido residual de nódulo linfático puede representar un ganglio linfático completamente reemplazado por tumor metastásico. Ese nódulo debe ser documentado como un ganglio linfático positivo con ENE (+).

El grado de ENE es definido como la máxima distancia en milímetros entre el aspecto externo de la intacta o reconstruida cápsula del nódulo linfático y el punto más largo de invasión hacia el tejido extranodal. Figura 10 ilustra el método de medición del grado de ENE.

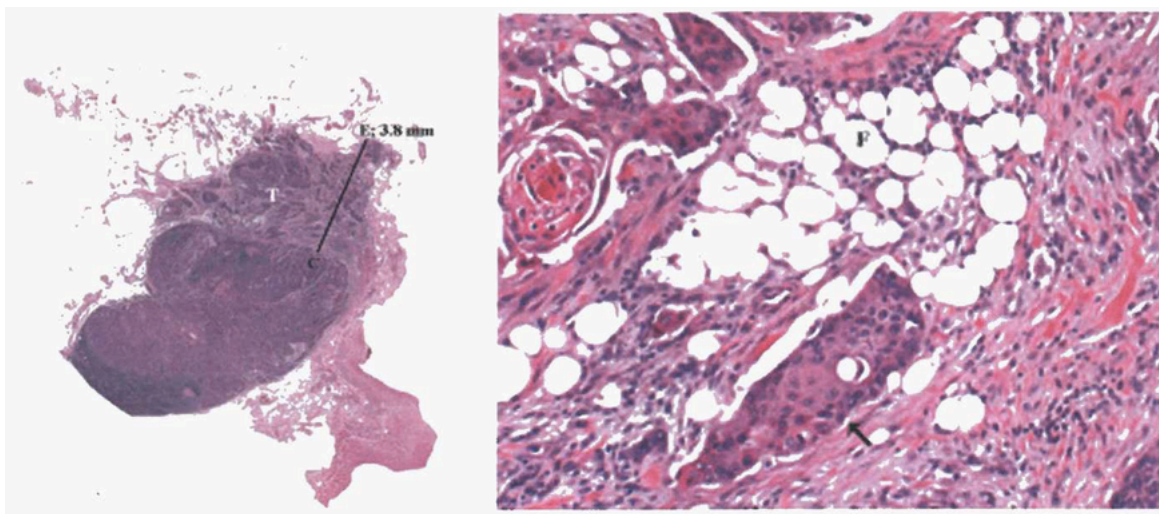


Figura 10. Apariencia histológica de la mayor ENE (A) ganglio linfático con tumor metastásico (T) invadiendo la grasa perinodal. El grado de ENE (3.8mm) es medido (barra negra) desde la parte externa de la cápsula del nódulo linfático (C) a la porción más distal de la invasión perinodal (E). (B) A alto poder se observa el carcinoma escamoso (flecha) infiltrando en medio de las células adiposas (F). De Wreesmann VB, et al. Con permiso.

Definición de los ganglios linfáticos regionales (N)

N clínico (cN)

Para pacientes que han sido tratados primariamente, sin cirugía y sin disección cervical de nódulos linfáticos.

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-)

N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) O metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-)
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-)
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). O metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+) (ENEC).
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente Clínica de ENE (+) (ENEC).

Notas:

1. Nódulos en la línea media se consideran como nódulos ipsilaterales.
2. ENEC es definido como invasión de la piel, infiltración de la musculatura, adherencia densa o fijación a estructuras adyacentes, nervios craneales, plexo braquial, tronco simpático, o invasión con disfunción del nervio frénico.
3. Uso de "U" o "L" puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE se debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

N Patológico (pN)

Para pacientes que son tratados quirúrgicamente con disección ganglionar de cuello.

Categoría N	Criterio N.
Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-)
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+) O metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-) O Múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) O metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+) O metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-)
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-)
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). O metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+)

	O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+) O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo

Notas:

1. Nódulos en la línea media se consideran como nódulos ipsilaterales
2. ENE detectado por histopatología es designado ENE mi (ENE microscópica < o = 2mm) o ENE ma(mayor ENE > 2mm). Ambos: ENE mi y ENE ma califican como ENE (+) para definición de pN.
3. Uso de "U" o "L" puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE se debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

AJCC pronóstico de los grupos de estadiaje

El pronóstico de los grupos de estadiaje para metástasis de adenopatía cervical y tumor primario desconocido, excepto para tumores relacionados con EBV y HPV.

Quando T es	y N es	y M es	El grupo de estadio es
T0	N1	M0	III
T0	N2	M0	IVA
T0	N3	M0	IVB

T0 cualquier N M1 IVC

Variables del registro de recolección de información

1. Extensión extranodal para todos los sitios anatómicos con la excepción de cáncer de orofaringe asociado a HPV, cáncer de nasofaringe, melanoma, sarcoma y carcinoma de tiroides
2. Tamaño del mayor ganglio linfático metastásico
3. Número de ganglios linfáticos metastásicos
4. Lateralidad de los ganglios linfáticos metastásicos, ganglios linfáticos en la línea media son considerados nódulos ipsilaterales
5. Nivel del ganglio involucrado
6. ENE clínica (+o-)
7. ENE patológico (+o-)

Datos de sobrevivencia

Los datos subyacentes de inclusión de ENE en el sistema de estadiaje son derivados de la examinación histopatológica del espécimen de una disección de cuello en pacientes tratados quirúrgicamente para su cáncer de cabeza y cuello. La modificación es basada en análisis de una larga base de datos de la Base de Datos Nacionales del Cáncer (NCDB) incluyendo casos de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, con la excepción del cáncer de orofaringe asociado con HPV y cáncer de nasofaringe (Figura 2.5). La nueva categoría N fue entonces probada para validación en otro centro colaborativo de gran cantidad de datos del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York y en Princess Margaret Hospital, Toronto, para pacientes tratados quirúrgicamente para cánceres de cavidad oral (figura 2.6 y Tabla 2.3). La falta de información de ENE en los pacientes tratados no quirúrgicamente es problemático debido a que la disponibilidad actual de estudios de técnicas radiográficas no son suficientemente sensibles para detectar ENE microscópica o menos de ENE grave. Por lo tanto, sólo ENE obvia clínicamente debe ser utilizada para la definición de cN

cuando el paciente es tratado con terapia no quirúrgica. Esta incapacidad de la actual tecnología para identificar confiablemente en ENE mínima o microscópica sin estudios patológicos del espécimen de los ganglios linfáticos en una disección de cuello fue la base para separarlos enfoques de cN y pN para el sistema de estadios. ENE clínicamente evidente (ENEC) se designa cN3b independientemente de otra característica nodal en pacientes tratados sin disección de cuello. Identificación histológica de ENE (ENE_{mi} o ENE_{ma}) en el espécimen de la disección de cuello debe ser utilizado en conjunto con el tamaño del ganglio y lateralidad para pN: ENE confirmado histopatológicamente con metástasis en sólo nódulo ipsilateral o contralateral de 3 cm o menor en su diámetro mayor sube al paciente de categoría a pN2a, mientras que todos los otros nódulos con ENE histopatológicamente detectados son categorizados pN3b.

Los registros de cáncer hasta hoy sobre la influencia del nuevo criterio de N en resultados no se encuentran disponibles, debido a que ENE es hasta ahora incorporado en el sistema de estadiaje ganglionar. Datos limitados se encuentran disponibles, sin embargo, de los pacientes de la Base de Datos Nacional del Cáncer (NCBD) tratados en 2010-11 para carcinoma de células escamosas en sitios diferentes a los de nasofaringe relacionado a EBV y orofaringe relacionado a HPV (figura 11). La clasificación nueva de N propuesta fue entonces validada en una larga base de datos de pacientes con cáncer de cavidad oral tratados en dos terciarios centros de cuidado de cáncer en Norteamérica. (Figura 12 y tabla 10).

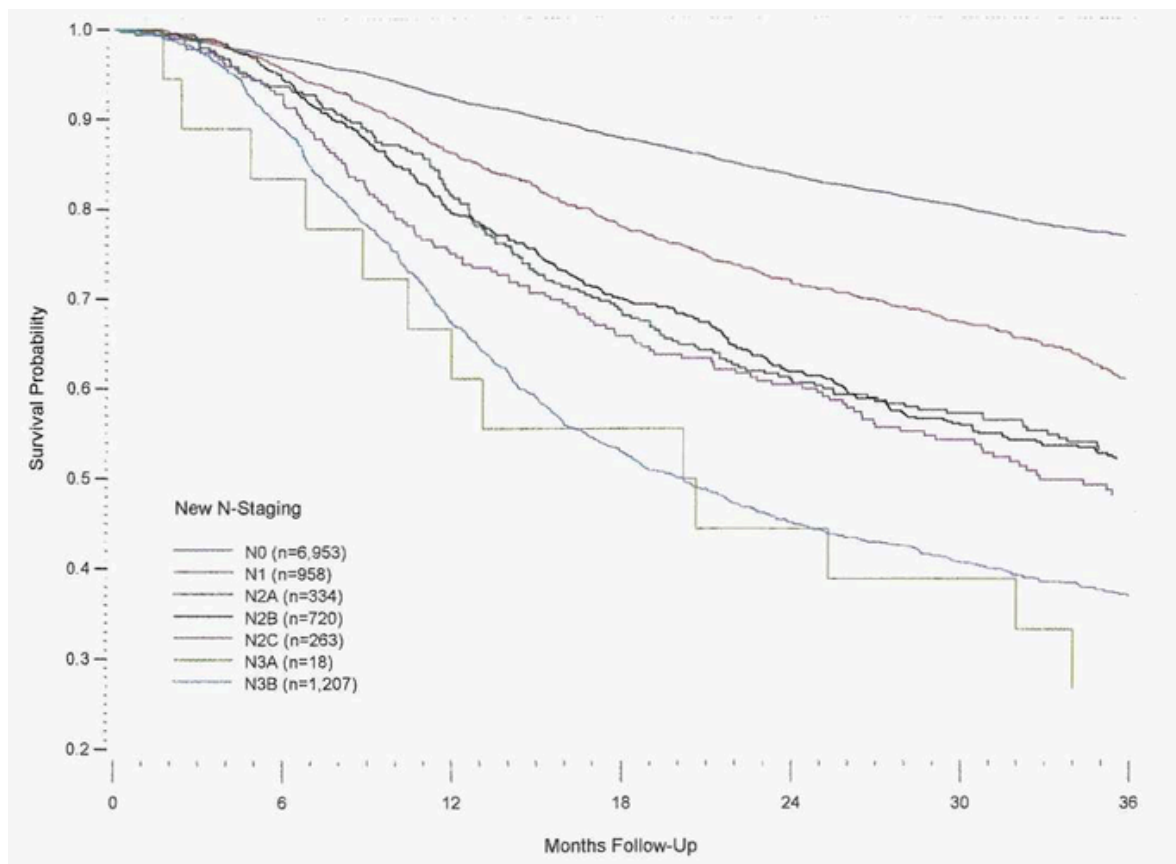


Figura 11. Sobrevida en general en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello basado en la 8^{va} edición del criterio de categoría N que incorpora la ENE como un factor pronóstico. Métodos de Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer específicos para predecir la sobrevivencia en general como el punto final en una población de cáncer de cavidad oral y de labio del NCDB.

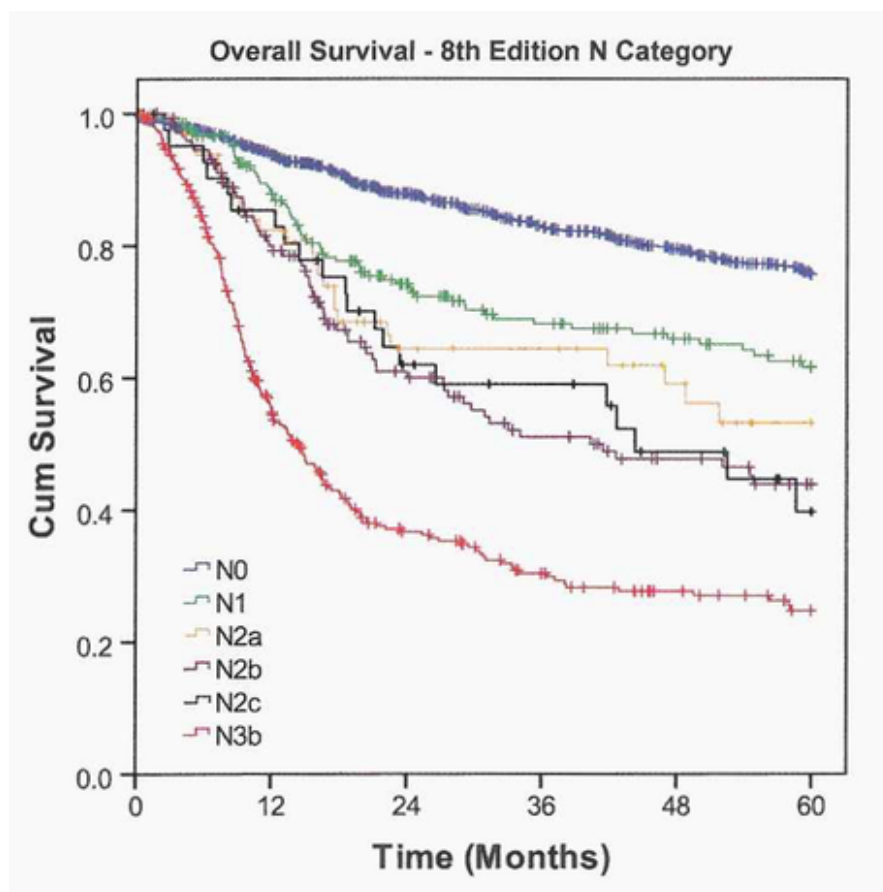


Figura 12. Sobrevida general basado en la 8^{va} edición del criterio N que incorpora ENE como un factor pronóstico. Métodos Kaplan Meier fueron utilizados para realizar análisis cáncer específicos para predecir la sobrevivencia general como el punto final en una población de cáncer de cavidad oral de MSKCC y PMH.

Tabla 10. Sobrevida general basado en la 8^{va} edición del criterio N (datos de MSKCC-PMH)

# of pts at Risk	0 Months	12 Months	24 Months	36 Months	48 Months	60 Months
N0	1018	870	710	596	513	421
N1	211	168	119	97	82	70
N2a	66	50	30	28	21	13
N2b	148	107	65	49	39	29
N2c	42	34	22	19	12	8
N3b	303	146	81	59	43	31

Labio y cavidad oral

Resumen del capítulo

Cánceres estadificados utilizando este sistema de estadiaje

Cánceres epiteliales y de glándulas salivales menores del labio y cavidad oral

Cánceres no estadificados utilizando este sistema de estadiaje

Estos tipos histológicos:	Clasificados de acuerdo con	Capítulo
Tumores no epiteliales de tejido linfoide	malignidades hematológicas	78-83
Tumores no epiteliales de tejidos blandos	Sarcomas de tejidos blandos de cabeza y cuello	40
Tumores no epiteliales de hueso y cartílago	Hueso	38
Melanoma Mucoso	Melanoma mucoso de cabeza y cuello	14
Carcinoma cutáneo de células escamosas del labio bermellón	Carcinoma escamoso cutáneo de cabeza y cuello	15

Resumen de los cambios

Cambio	Detalles del cambio	Nivel de evidencia
--------	---------------------	--------------------

Anatomía sitio primario	Tumor primario oculto: estadiaje de paciente que presenta EBV no relacionado y metástasis cervical HPV no relacionado, no se incluye en este capítulo	IV
Definición del tumor Primario (T)	Profundidad de invasión (DOI) clínica y patológica es ahora utilizado para aumentar la categoría T	III
Definición del tumor Primario (T)	Invasión de los músculos extrínsecos de la lengua, ya no se utiliza en T4 debido a que esta es una característica de DOI	III
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Abordajes separados de estadiaje N han sido descritos en cánceres relacionados con HPV y no relacionados	II ^{1,2}
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Abordajes separados de categoría N Han sido descritos para pacientes tratados sin disección cervical de cuello (N clínico) y tratados con disección cervical (N patológico)	II ^{1,2}
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Extensión extranodal (ENE) es introducido como un descriptor en los cánceres no relacionados con HPV	II ²
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE en cánceres HPV negativos: Evidente ENE tanto clínica como radiológicamente, debe ser utilizada como cN	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE en cánceres HPV (-). Cualquier ENE determinado patológicamente es considerado ENE (+) y es utilizado como pN	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE en cánceres HPV (-): Presencia de ENE es designada como pN2a para un solo nódulo ipsilateral <3 cm y pN3b para todos los otros nódulos	II ²

Definición de ganglio linfático Regional (N)	Clínicamente ENE manifiesta es clasificada como ENE _c y es considerado ENE (+) para Nc	III ³
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE patológicamente evidenciado es clasificada como ENE _{mi} (< o = 2mm) o ENE _{ma} (> 2mm) para recolección de datos, pero ambos son considerados ENE (+) por definición de pN.	III ³

Clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud (WHO)

Código	Descripción
8070	Carcinoma de células escamosas
8075	Carcinoma de células escamosas acantolíticas
8560	Carcinoma adenoescamoso
8083	Carcinoma de células escamosas basaloides
8052	Carcinoma de células escamosas papilares
8051	Carcinoma cuniculatum
8074	Carcinoma de células escamosas en uso
8051	Carcinoma verrugoso
8082	Carcinoma linfoepitelial
8550	Carcinoma de células acinares
8430	Carcinoma mucoepidermoide
8200	Carcinoma adenoide quístico
8525	Adenocarcinoma polimorfo
8147	Adenocarcinoma de células basales
8562	Carcinoma epitelial-mioepitelial
8310	Carcinoma de células claras
8480	Adenocarcinoma mucinoso
8290	Carcinoma oncocítico
8500	Carcinoma de conducto salival
8982	Carcinoma mioepitelial

Introducción

Los cánceres de cavidad oral continúan representando el mayor problema a nivel mundial. El Comité Americano del Cáncer (AJCC) Manual de estadiaje, 8^{va} edición, genera dos cambios significativos basados en la mejoría del entendimiento de la forma de comportarse de estas malignidades.

La primera modificación es en la categoría T incorporando la profundidad de invasión (DOI). Es importante reconocer la distinción entre el grosor del tumor y la verdadera DOI. Una detallada descripción de cómo debe ser medido se incluye en este capítulo. Ha sido reconocido desde trabajos tempranos de Spiro y colaboradores, en la mitad de los años 1980, que el pronóstico de los cánceres orales empeoran a medida que el tumor crece en grosor, similar a las malignidades de la piel. La medida de cierta manera más sofisticada de la profundidad de invasión ha sido grabada para cánceres de cavidad oral desde el Sistema de Estadiaje de la AJCC, 6^{ta} edición. La infiltración de los músculos extrínsecos no sigue siendo un criterio de estadiaje para designar T4 debido a que la profundidad de invasión es difícil de evaluar (clínica y patológicamente). Clínicos con experiencia en cáncer de cabeza y cuello tendrán generalmente ciertos problemas para identificar una lesión superficial y menos invasiva (< o = 5 mm) de aquellas con moderada profundidad (desde >5 a < 0 = 10 mm) o cánceres profundamente invasivos (>10 mm) a través de la examinación clínica sola. Dichos expertos han estimado las dimensiones máximas para lesiones complicadas de las amígdalas y del paladar durante años. El principio de la guía, es si hay dudas, es de seleccionar el atributo menos ominoso (una menor profundidad) en un caso dado para evitar migración de estadio (de acuerdo con la regla de la incertidumbre del TNM de la AJCC/UICC).

Un segundo cambio significativo es el uso de la extensión extranodal (ENE) en categorizar el cáncer metastásico de cuello. El efecto de la ENE en el pronóstico de cabeza y cuello es profundo, excepto por aquellos tumores asociados con HPV.

Incluyendo esta importante característica pronóstica fue considerado crítico al revisar el estadiaje. La mayoría de los datos que apoyan la ENE como factor pronóstico adverso son basados en caracterización histopatológica de ENE, especialmente entre la distinción ENE microscópica y macroscópica. Solo ENE inequívoca es utilizada como estadiaje clínico (como en la regla de incertidumbre). Para ENE clínica, las limitaciones conocidas de las modalidades de imágenes actuales para definir la ENE adecuadamente se requiere que ciertos criterios estrictos sean cumplidos antes de asignar un diagnóstico clínico de ENE. Sin embargo, evidencia inequívoca de evidente ENE en el examen clínico (ej. presencia de la afectación de la piel suprayacente, fijación a tejidos blandos circundantes, o signos clínicos de invasión de nervios craneales, plexo braquial, cadena simpática o nervio frénico invasión o disfunción) apoyado por evidencia radiográfica fuerte que permite la clasificación de enfermedad de ENE (+). ENE patológica también será claramente definida como extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula nodal, hacia los tejidos conectivos circundantes, con reacción estromal asociada) o sin esta. Otra vez si hay duda o incertidumbre de la presencia de ENE, el caso debe ser categorizado como ENE (-).

Un sistema de estadiaje de revisión debe de sumar y responder a información nueva que inflencie el resultado del paciente. Un balance apropiado entre la complejidad y la utilidad (fácil de usar) es necesario para la aceptación universal. La introducción de dos nuevos parámetros en estadiaje de cavidad oral, profundidad de invasión (DOI) y ENE, se acopla mejor al modelo pronóstico de bases de datos grandes. Sin embargo, debe ser balanceado por la habilidad de derivar información adecuada por parte de los clínicos de pacientes con cánceres de cabeza y cuello en diferentes ambientes. Por lo tanto, descripciones amplias de ENE y DOI son incluidas en este capítulo. Efectivamente, DOI incrementará la categoría T por 1, por cada 5 mm de profundidad de tumor (hasta ≥ 10 mm) y ENE patológica incrementará la categoría nodal en 1.

Anatomía

Sitio (s) primarios (s)

La cavidad oral se extiende desde la piel-bermellón unión de los labios a la unión del paladar duro y hacia abajo del paladar blando, a la línea de las papilas circunvaladas debajo, y los pilares anteriores amigdalinos hacia lateral. Es adicionalmente dividido en múltiples sitios específicos descritos más abajo (Figura 13-16)

Mucosa labial

El labio inicia en la unión del borde del bermellón con la piel e incluye solo la superficie del bermellón o aquella porción del labio que viene en contacto con el labio opuesto. El resto del bermellón es estadificado utilizando el capítulo de la piel. Es subdividido en labio superior e inferior, y se unen en la comisura de la boca.

Mucosa bucal

La mucosa bucal incluye todas las membranas mucosas que recubren la superficie interna de las mejillas y labios desde la línea de contacto de los labios opuestos a la línea de unión de la mucosa del reborde alveolar (superior e inferior) y el rafé pterigomandibular.

Reborde alveolar inferior

La cresta o reborde alveolar inferior se refiere a la mucosa que recubre el proceso alveolar de la mandíbula, que se extiende desde la línea de inserción de la mucosa en el surco gingivobucal inferior hasta la línea de inserción de la mucosa libre del piso de la boca. Posteriormente, se extiende a la rama ascendente de la mandíbula.

Reborde alveolar superior

La cresta alveolar superior se refiere a la mucosa que recubre el proceso alveolar del maxilar superior, que se extiende desde la línea de unión de la mucosa en el surco gingivobucal superior hasta la unión del paladar duro. Su margen posterior es el extremo superior del arco pterigopalatina.

Gingiva retromolar (trígono retromolar)

La encía retromolar, o trígono retro molar, es la mucosa unida que recubre la rama ascendente de la mandíbula desde el nivel de la superficie posterior del último diente molar inferior hasta el ápice superior, adyacente a la tuberosidad del maxilar superior.

Piso de la boca

El piso de la boca es una superficie en semiluna que cubre los músculos milohioideo e hiogloso, que se extiende desde la superficie interna de la cresta alveolar inferior hasta la superficie inferior de la lengua. Su límite posterior es la base del pilar anterior de la amígdala. Está dividido en dos lados por el frenillo de la lengua y alberga los ostia de las glándulas salivales submandibulares y sublinguales.

Paladar duro

El paladar duro es el área semilunar entre el reborde alveolar superior y la membrana mucosa que cubre el proceso palatino de los huesos palatinos maxilares. Se extiende desde la superficie interna de la cresta alveolar superior hasta el borde posterior del hueso palatino.

Dos tercios anteriores de la lengua (lengua oral)

Los dos tercios anteriores de la lengua son la porción de la lengua libremente móvil, que se extiende anteriormente desde la línea de las papilas circunvaladas hasta la superficie inferior de la lengua en la unión con el piso de la boca. Está compuesta por cuatro áreas: la punta, los bordes laterales, el dorso y la superficie inferior (superficie ventral no elíptica de la lengua). La superficie inferior de la lengua se considera una categoría separada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Nódulos linfáticos regionales

El riesgo de metástasis regional generalmente está relacionado con la categoría T. En general, la afectación cervical de los ganglios linfáticos de los sitios primarios de la cavidad oral es predecible y ordenada, extendiéndose desde los ganglios cervicales primarios a los superiores, luego a los medios y posteriormente a los inferiores. Cualquier tratamiento previo del cuello, mediante cirugía o radiación, puede alterar los patrones normales de drenaje linfático y dar como resultado una disminución inusual de la enfermedad en los ganglios linfáticos cervicales. El cáncer del labio, con un bajo riesgo metastásico, inicialmente involucra ganglios submandibulares y submandibulares adyacentes, luego ganglios yugulares. Los cánceres del paladar duro también tienen un bajo potencial metastásico e incluyen buccinador, pre-vascular facial y submandibular, yugular, y, ocasionalmente, ganglios retrofaríngeos. Otros cánceres orales se diseminan principalmente hacia los ganglios submandibulares y yugulares y de manera poco frecuente hacia los nódulos triangulares/supraclaviculares posteriores. El cáncer de la lengua oral anterior, en ocasiones puede diseminarse directamente a los ganglios yugulares inferiores. Cuanto más cerca está el primario de la línea media, mayor es la propensión a la diseminación ganglionar cervical bilateral. Aunque los patrones de metástasis ganglionares regionales linfáticas son típicamente predecibles y secuenciales, la enfermedad en la cavidad oral anterior también puede diseminarse directamente a los ganglios linfáticos bilaterales o ganglios a nivel medio del cuello.

Sitios metastásicos

Los pulmones son el sitio más común de las metástasis distales; las metástasis esqueléticas y hepáticas ocurren con menos frecuencia. Las metástasis de ganglios linfáticos mediastinales se consideran metástasis distales, excepto los ganglios linfáticos de nivel VII (ganglios mediastínicos anterosuperiores superiores cefálicos a la arteria innominada).

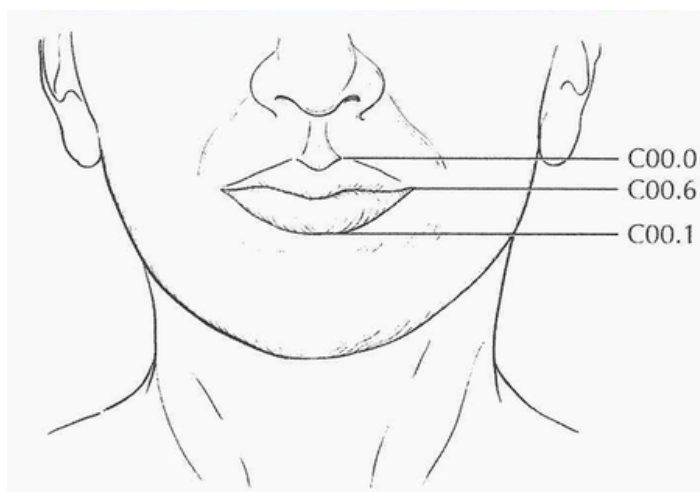


Figura 13. Subsitos anatómicos de labio

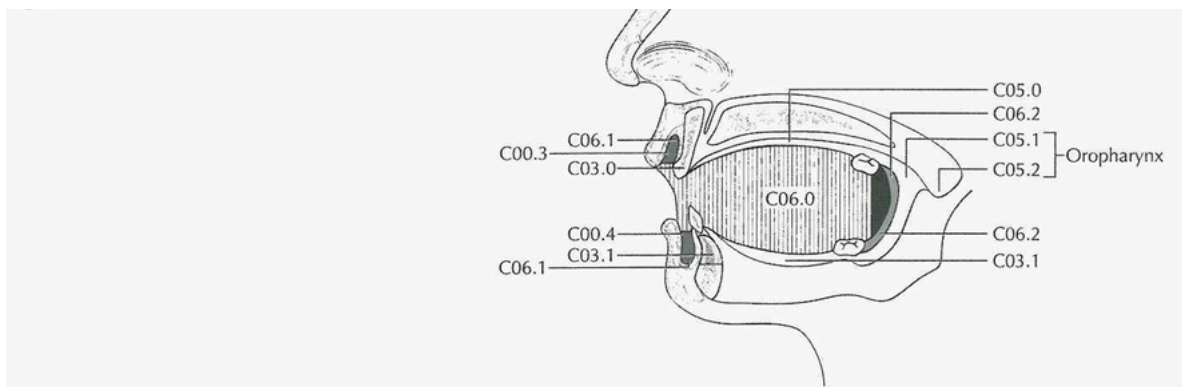


Figura 14. Sitios anatómicos y subsitos de la cavidad oral

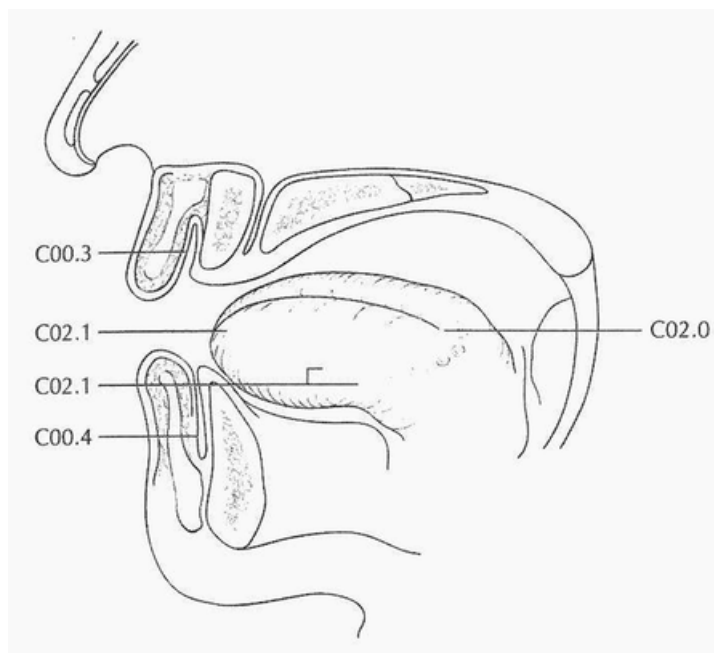


Figura 15. Sitios anatómicos y subsitios de la cavidad oral

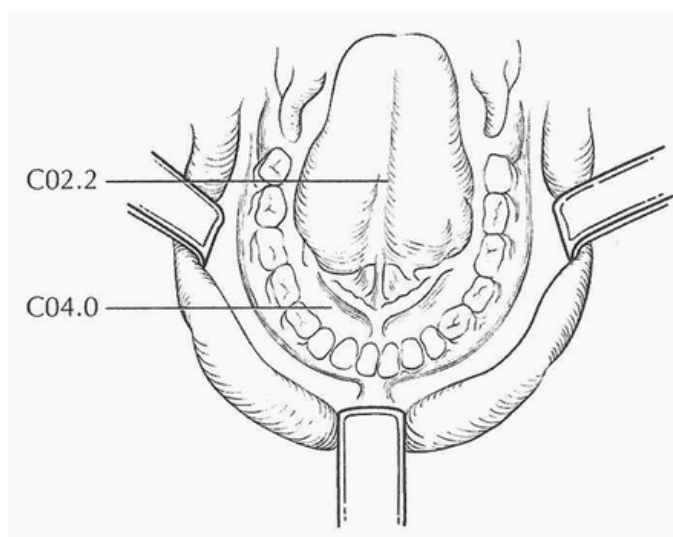


Figura 16. Sitios anatómicos y subsitios de la cavidad oral

Reglas de la clasificación

Clasificación clínica

La estadificación clínica para los cánceres de labio y cavidad oral se predice con mayor fuerza en la historia y la exploración física. La biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico y generalmente se hace de primero. La biopsia nodal se realiza por aspiración con aguja fina cuando esté indicado. Los resultados de la biopsia diagnóstica del tumor primario, los ganglios regionales y las metástasis distales se pueden incluir en la clasificación clínica. La inspección del labio y la cavidad oral generalmente revela el diámetro mayor del cáncer, aunque la palpación es esencial para evaluar el DOI y la extensión de la submucosa. La extensión mucosa del cáncer por lo general refleja su verdadera dimensión lineal. La induración que rodea un cáncer generalmente se debe a la inflamación peritumoral. Profundidad de invasión debe distinguirse del grosor del tumor, y su determinación se basa en la invasión debajo del plano definido por la mucosa normal circundante. Debe notarse cualquier carácter exofítico, pero la asignación del estadio está determinada por lo que transpira en u ocurre debajo de la superficie (definida por la mucosa normal adyacente).

Debe notarse la evidencia clínica de destrucción ósea y su profundidad estimada (por ejemplo, dentro del hueso versus a través de la corteza hacia el espacio medular). Las lesiones gruesas a menudo se definen mediante tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (RMN), pero se debe observar la diferencia entre el grosor y la DOI. Las lesiones localizadas cerca de la línea media involucran con más frecuencia el lado contralateral del cuello que los cánceres bien lateralizados. La disfagia es indicativa de un tumor con suficiente invasión de estructuras orales para engendrar disfunción. Rara vez está presente cuando los cánceres tienen poca profundidad de invasión. Similarmente la presencia de babeo o la incapacidad de tragar líquidos sin dificultad, sugiere un tumor con importante profundidad de invasión. El trismus cuando no es causado por dolor, es consistente con una lesión profundamente invasiva. Presencia de parestesias del labio y/o de un diente son comúnmente asociadas a invasión nerviosa. La distinción entre 4mm de DOI y 6 mm de DOI (por ejemplo) no puede ser posible en la examinación clínica. El estadiaje solo debe ser

realizado con base en la profundidad de invasión si la diferencia es muy clara. Se debe buscar evidencia de disfunción de los nervios craneales (probando la sensación y el movimiento al comando) y la piel debería ser examinada en busca de evidencia de invasión de los nódulos subyacentes. Los ganglios palpables del cuello deben considerarse en términos de su ubicación (nivel en el cuello), tamaño, número, carácter (suave o irregular), unión a otros nódulos y movilidad. Nódulos que no se mueven en todas las direcciones pueden estar invadiendo estructuras cercanas. La invasión del músculo esternocleidomastoideo y/o nervios craneales es asociada con movilidad lateral con restricción de la habilidad de mover el nódulo a lo largo del eje cráneo-caudal. Inhabilidad de mover el nódulo linfático (sin mover la cabeza) es preocupante que haya ENE, aunque la sospecha debe ser confirmada en nódulos pequeños con movilidad limitada en el nivel II. Asignación de ENE debe ser basado casi completamente en el examen físico, más que en los estudios de imágenes, evidente ENE es requerido para subir el estadio más allá de la asignación basada en el tamaño y número de nódulos, y este puede estar sobreestimado con las modalidades de imágenes actuales.

Extensión extranodal radiológica o clínica

La ENE empeora el resultado adverso asociado a metástasis nodal. La presencia de ENE puede ser diagnosticada clínicamente por la presencia de una masa nodal “enmarañada”, afectación de la piel suprayacente, tejido subcutáneo, o signos clínicos del nervio craneal o del plexo braquial, de la cadena simpática o de la invasión del nervio frénico. Las imágenes transversales (TAC o RMN) generalmente tienen baja sensibilidad (65-80%) pero alta especificidad (86-93%) para la detección de ENE. Los signos de imagen más confiables son un margen nodal indistinto, realce capilar nodal irregular o infiltración en la grasa o musculatura adyacente, y el último hallazgo en la TAC y la RMN como el signo más específico de ENE. La ecografía parece ser menos precisa que la TAC y la RMN, pero la ENE es sugerida por contornos nodales interrumpidos o indefinidos con ecografía de alta resolución. La presencia o ausencia clínica /radiológica de ENE es designada ENE (-) o ENE (+), respectivamente.

Imágenes

Las imágenes transversales de la cavidad oral se pueden realizar con TAC o RMN, dependiendo de la disponibilidad, tolerancia de imagen del paciente, alergias al contraste y costo. Con cualquiera de las modalidades, la vista del plano coronal, ya sea como proyección directa de imágenes RMN o de formateo obtenido a partir de tomas de cortes delgados en forma axial, permite una excelente evaluación del piso de la boca. El TAC ofrece alguna ventaja sobre la RMN en la evaluación de la erosión cortical ósea, aunque la RMN parece ser más sensible, pero menos específica para la detección de la invasión de la médula ósea por tumor. La RMN ofrece la ventaja adicional de evaluar la diseminación tumoral perineural, que para los tumores de la cavidad oral es principalmente a lo largo del nervio alveolar inferior (CNV3) de la mandíbula y los nervios palatino mayor y menor (CNV2) del maxilar. El contraste de gadolinio siempre se recomienda a menos que esté contraindicado por reacción previa o función renal muy pobre. La tomografía por emisión de positrones (PET) / tomografía computarizada, se realiza principalmente para la estadificación ganglionar de la enfermedad o cuando se sospecha de metástasis a distancia, a menos que el componente TAC se realice como un examen posterior al contraste con imágenes especializadas del cuello. La ecografía no permite una evaluación adecuada del sitio del tumor primario de la cavidad oral, pero puede ser complementario para la evaluación ganglionar con hallazgos de imágenes nodales ambiguas. Como tumores de mucosa pequeños pero clínicamente evidentes pueden ser sutiles en imágenes, es importante revisar las imágenes con conocimiento del sitio del tumor. T1, T2 y T3 los tumores se distinguen solo por el tamaño y la profundidad de la invasión. El primero está mejor determinado por el examen clínico, aunque una medición radiológica se debe dar como parte del informe de imágenes. El papel más importante del radiólogo durante la estadificación tumoral es determinar la implicación de tejido profundo y evaluación de metástasis nodales/distales. Enfermedad T4 conlleva una invasión profunda del tejido, que varía de acuerdo con el subsitio específico de la cavidad oral. Para el reborde alveolar, piso de la boca, trígono retromolar, paladar duro y grandes tumores de labio, se debe prestar especial atención a la corteza y médula ósea del

maxilar y mandibular adyacente, debido a que dicha invasión indica enfermedad T4a. En el manual de estadiaje de la AJCC 7ª Edición, los tumores de la lengua oral se designaron T4a cuando hubo una invasión profunda en los músculos extrínsecos de la lengua y/o el piso de la boca. DOI reemplazará a la invasión muscular en la 8ª Edición. La profundidad con frecuencia se evalúa mejor en el plano coronal y/o el plano sagital. Extensión posterior más extensa del tumor, (tal ya que los tumores bucales invaden los músculos de la masticación, o se diseminan a las placas pterigoides o superiormente a la base del cráneo), denota el tumor T4b. Además, la diseminación del tumor posterolateral para rodear la arteria carótida interna también es una enfermedad T4b. Tanto el TAC como la RMN permiten la evaluación de la morfología ganglionar para determinar la posible afectación tumoral. Los niveles IA, IB y IIA son los sitios más frecuentemente involucrados, y estos niveles se deben analizar específicamente con preocupación por el contorno redondeado, la textura heterogénea, incluidos los cambios quísticos o necróticos, la ampliación y los márgenes mal definidos. También es importante ser consciente de que la diseminación ganglionar puede ser bilateral, particularmente con tumores de cavidad oral anterior y/o de línea media. Omitir metástasis nodales (nivel IV sin afectación de nivel III) mientras se describe con tumores de lengua lateral, parecen ser raro. Como se describió anteriormente, PET/CT también puede usarse para mejorar el rendimiento predictivo de metástasis ganglionares mediante la adición de información fisiológica, y el ultrasonido puede ser una herramienta aditiva para la evaluación de nodos indeterminados. El PET/CT es la única modalidad para permitir la evaluación de todo el cuerpo de la diseminación metastásica a distancia, y los pulmones y huesos superiores siempre deben revisarse como posibles sitios metastásicos en cualquier TAC de estadificación en cualquier estadio o imágenes de RMN. El riesgo de metástasis a distancia depende más del estado N que de la T del cáncer de cabeza y cuello. Además del tamaño del nódulo, el número y la presencia de ENE, los ganglios linfáticos regionales también deben describirse de acuerdo con el nivel del cuello involucrado. El nivel de ganglios afectados en el cuello es estadísticamente significativo para la cavidad oral (la enfermedad ganglionar caudal es peor), al igual que la presencia de tumor metastásico ENE a partir de ganglios

individuales. Los ganglios de la línea media se consideran ipsilaterales. Los estudios de imágenes que muestran los márgenes espigados amorfos de los ganglios afectados o la afectación de la grasa internodal que da como resultado la pérdida de la forma nodal normal de ovalada a redonda sugieren fuertemente la extensión extraganglionar; sin embargo, el examen patológico es necesario para probar su presencia. Ningún estudio de imágenes actualmente puede identificar focos microscópicos de cáncer en los ganglios regionales o distinguir entre pequeños nodos reactivos y pequeños con depósitos metastásicos (en ausencia de heterogeneidad central radiológica).

Clasificación patológica

Resección completa del sitio primario y/o disecciones ganglionares, linfática regional, seguida de examinación patológica de los especímenes resecados, permite el uso de la designación pT y/o pN. Resecciones luego de radioterapia o a quimioterapia debe identificarse y considerarse en contexto. pT se deriva de la medición real del tumor no fijado en la muestra quirúrgica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que puede producirse hasta un 30% de contracción de los tejidos blandos en la muestra resecada después de la fijación con formalina. Estadificación patológica representa información adicional e importante y debe incluirse como tal en la estadificación, pero no reemplaza la estadificación clínica como el esquema de estadiaje primario. La metástasis que se encuentra en las imágenes se considera cM1. La metástasis comprobada por biopsia se considera pM1.

Evaluación patológica de ENE

Los ganglios linfáticos positivos resecados requieren un examen de la presencia y la extensión de ENE. ENEmi se define como ENE microscópico ≤ 2 mm. La ENE macroscópica (ENEMA) se define como la extensión extranodal aparente a simple vista en el momento de la disección o la extensión > 2 mm más allá del nódulo linfático y la cápsula microscópica. Solo ENEMA se usa para definir el estado nodal patológico ENE (+). Para la evaluación de pN, una disección selectiva del cuello normalmente

incluira 10 o mäs ganglios linfáticos, y una disección completa del cuello (disección radical o radical modificada del cuello) generalmente incluira 15 o mäs ganglios linfáticos. El examen de menos nodos libres de tumor aún exige una designación de pNO.

Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para grupos de estadiaje

Mäs allá de los factores utilizados para asignar T, N, M, no hay factores pronósticos adicionales requeridos para el grupo de estadiaje.

Factores recomendados adicionales para la atención clínica

Extensión extranodal

ENE es definida coo extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula del ganglio hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal asociada.

Designaciones histológicas para ENE son:

- ENEn (ninguna)
- ENEmi (ENE microscópico $\leq 2\text{mm}$)
- ENE ma (ENE mayor $>2\text{mm}$ o evidente ENE)

Solo ENEMA se utiliza para definir el estado ptológico de la ENE. ENEmi versus ENEn no afectarán el actual estadiaje nodal, pero la recolección de datos es recomendado para permitir la estandarización de la recolección de datos y futuros análisis.

Profundidad de invasión

DOI evalúa la invasividad de un carcinoma, independientemente de cualquier componente exofítico. Se mide al encontrar primero el "horizonte" de la membrana basal de la mucosa escamosa adyacente (figura 18). Se establece una "línea de plomada" perpendicular desde este horizonte hasta el punto más profundo de invasión tumoral, que representa DOI. El DOI se registra en milímetros. Las mediciones en milímetros se pueden realizar fácilmente imprimiendo etiquetas en hojas de acetato, que pueden superponerse en portaobjetos de vidrio. La figura 19 demuestra el DOI de un carcinoma ulcerado.

Márgenes de resección

La forma ideal de evaluación de margen intraoperatoria es el "enfoque impulsado del espécimen". Discusión directa entre cirujano y patólogo en el traspaso de espécimen permite correcta orientación anatómica e identificación de cualquier desgarro o cortes de tejido operatorio que no sea un margen. El patólogo mapea el espécimen, pinta los diferentes planos de margen con colores únicos y documenta las designaciones. En el caso de rasgaduras de tejido que no sean del margen, estos márgenes deben ser entintados primero usando un color único (por ejemplo, amarillo). Esto evita el problema de la tinta se mueva. Luego, el patólogo realiza múltiples cortes en los márgenes a intervalos de 5 a 10 mm perpendiculares al plano de resección. La evaluación inicial bruta proporciona información preliminar importante. Esto es seguido por el examen microscópico dirigido de los márgenes de interés. Las secciones de los márgenes deben tomarse perpendicularmente al plano de resección. La distancia entre el carcinoma y el margen de resección se debe informar en milímetros.

El peor patrón de invasión

El peor patrón de invasión (WPOI) es un predictor de resultado validado para pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral en análisis de multivariadas. Para

simplificar el pronóstico y mejorar la adaptación, el único punto de corte recomendado para la evaluación es si WPOI-5 está presente o no. WPOI-5 se define como la dispersión tumoral de ≥ 1 mm entre los satélites tumorales. Con respecto a los carcinomas escamosos de cavidad oral en estadio bajo > 4 mm DOI, la presencia de WPOI-5 es un predictor significativo de recidiva locorregional y supervivencia específica de la enfermedad ($p = 0,0008$, HR 2,55, CI del 95% 1,48, 4,41 y $p = 0,0001$, HR 6.34, 95% CI 2.50, 16.09, respectivamente) y la probabilidad de desarrollar recurrencia locorregional es casi del 42%. Las Figuras 21 y 22 ilustran ejemplos de WPOI-5. La dispersión del tumor se evalúa en el borde del tumor que avanza. El fenotipo más común de WPOI-5 es la dispersión tumoral a través del tejido blando. Dispersión extratumoral con invasión perineural, o invasión extratumoral linfovascular, también puede calificar para la calificación de WPOI-5.



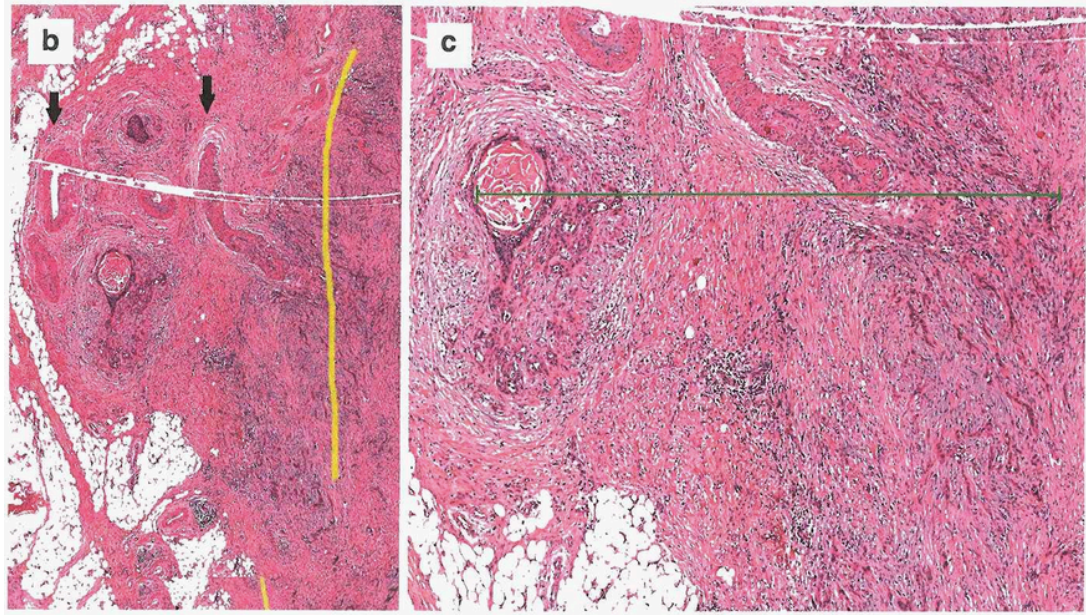


Figura 17. (a) ENE de un carcinoma metastático, bajo poder. Los grandes vasos (flecha negra) se encuentran en localización ENE. (b) la dirección del colágeno y la localización de los vasos guían la estimación del límite natural del ganglio linfático. (c) este carcinoma se extiende > 2mm del límite estimado del ganglio linfático (línea verde) y debe ser clasificado como ENema.

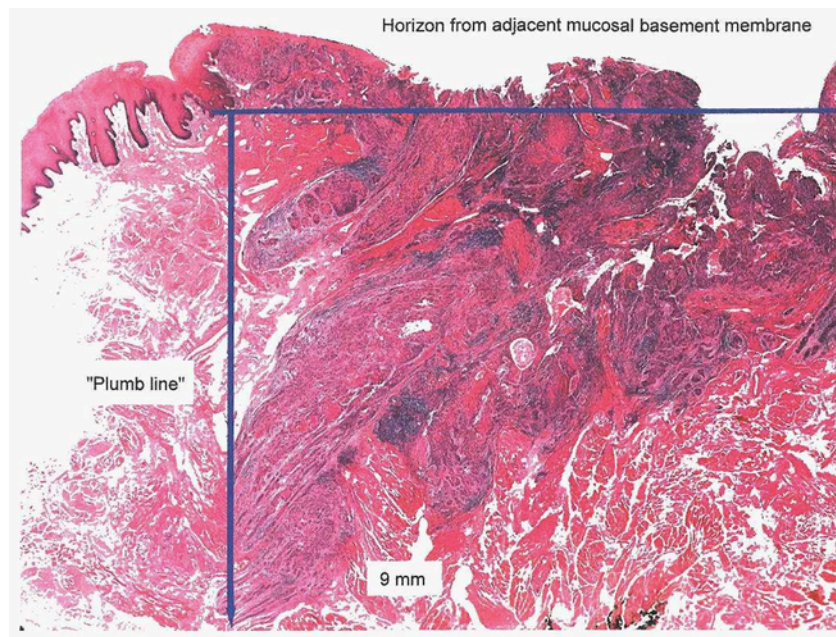


Figura 18. profundidad de invasión (DOI). El horizonte es establecido a nivel de la membrana basal

relativamente a la mucosa escamosa intacta más cercana. La mayor DOI es medida al realizar una línea hacia inferior desde el horizonte desde el horizonte.

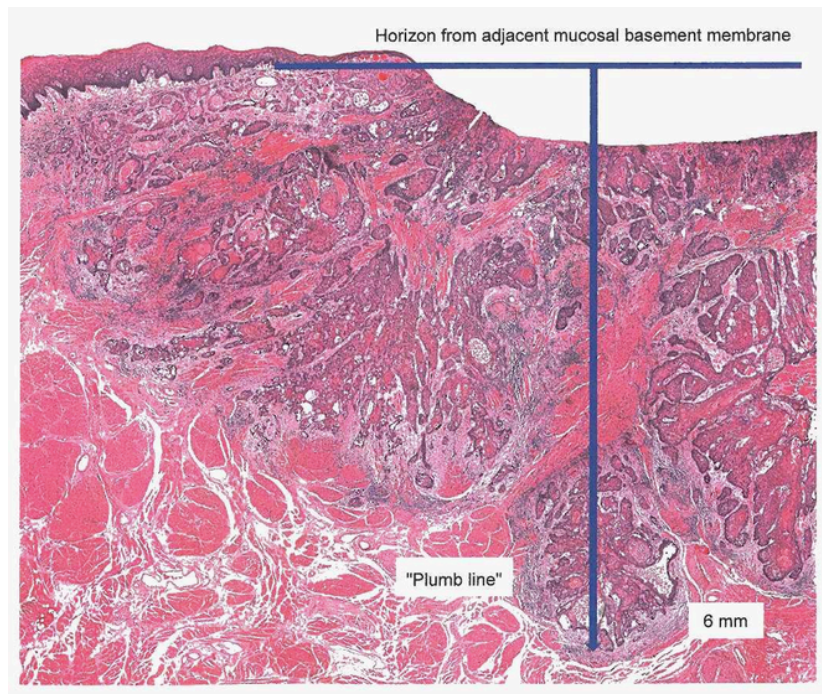


Figura 19. Profundidad de invasión (DOI) en un carcinoma ulcerado- nótese como el "grosor del tumor" será engañosamente menor que la profundidad de invasión.

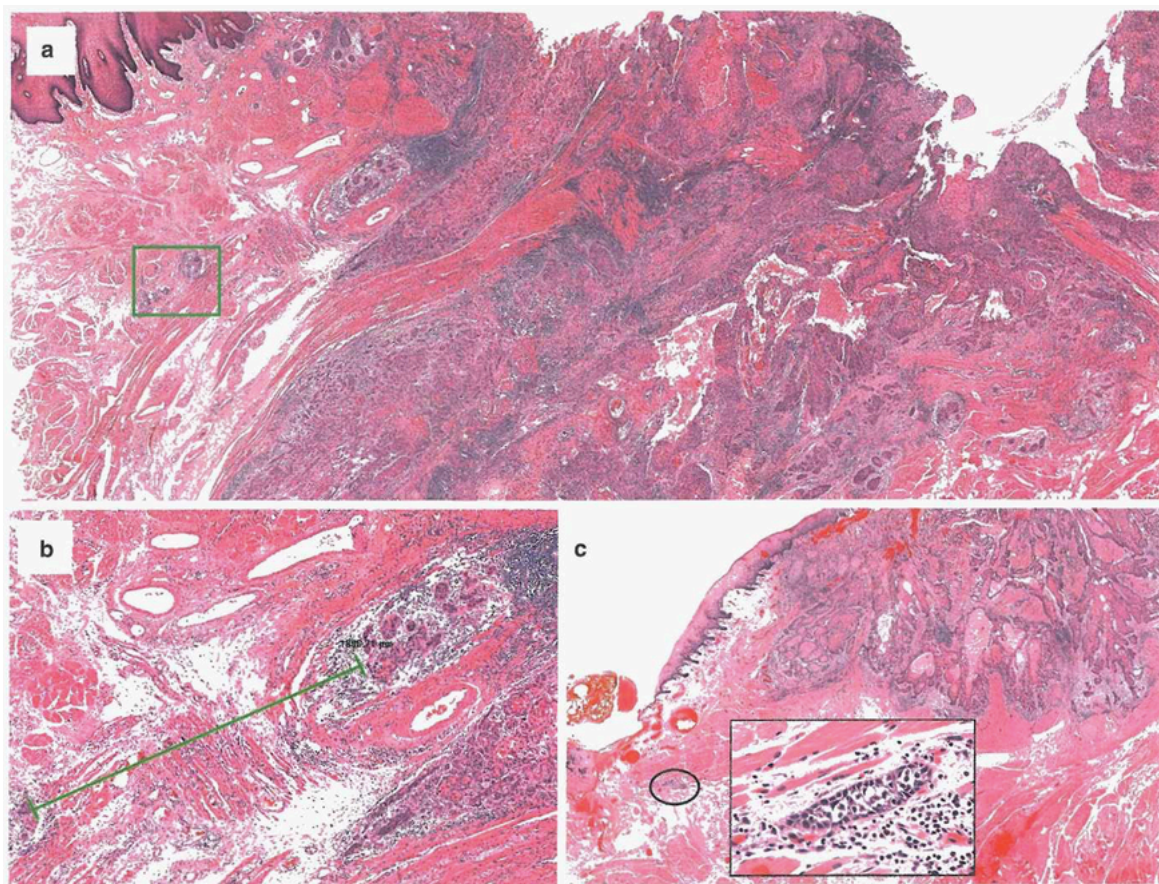


Figura 20. "WPOI-5" describe un patrón de tumor disperso de invasión que es significativamente predictivo del peor resultado. Los carcinomas se clasifican como WPOI-5 cuando la dispersión de los satélites es de 2: 1 mm desde los satélites vecinos. (a) Descripción general de baja potencia que demuestra un contexto de dispersión tumoral generalizada. La dispersión tumoral se mide en el avance del borde del tumor. Los satélites de carcinoma en la caja verde se muestran en el panel (b), borde inferior. La línea verde mide la dispersión de casi 2 mm. (e) Este carcinoma revela pocos satélites dispersos que cumplan con este criterio, probablemente debido a embolia linfovascular extratumoral.

Invasión perineural

Invasión perineural (PNI) debe ser subclassificada como intratumoral o extratumoral (Figura 22) afectación de los nervios nombrados deben ser reportados específicamente. PNI debe subclassificarse como focal o multifocal. La PNI multifocal extensa suele ser extratumoral y se asocia con frecuencia con un fenotipo tumoral tipo "filamento". El diámetro del nervio más grande debe informarse para la PNI multifocal y extratumoral.

Invasión linfovascular

La invasión linfovascular debe informarse como intratumoral o extratumoral, así como focal o multifocal.

Salud en general

Es de suma importancia la clasificación de los factores de TNM descritos previamente, la salud en general del paciente claramente influencia el resultado. Es un esfuerzo en marcha para evaluar mejor el pronóstico, utilizando el tumor y factores no relacionados se encuentra en curso. Abstracción gráfica continuará realizándose en registros de cáncer para obtener información importante con respecto a factores específicos relacionados con pronóstico. Estos datos serán utilizados para perfeccionar el poder predictivo del sistema de estadiaje en futuras revisiones.

Comorbilidad

La comorbilidad puede ser clasificada por medidas específicas de enfermedades médicas adicionales. Reportes acertados de todas las enfermedades de los pacientes en la historia clínica es esencial para el abordaje de estos parámetros. Medidas generales de rendimiento ayudan a predecir la supervivencia general. La AJCC fuertemente recomienda al clínico reportar el estado del rendimiento, utilizando el Cooperativo Grupo Oncológico del Este (ECOG), Zubrod, medidas de rendimiento de Karnofsky junto a la información estándar de estadiaje. Una interrelación entre las herramientas de rendimiento existe. Nivel de evidencia de la AJCC: II

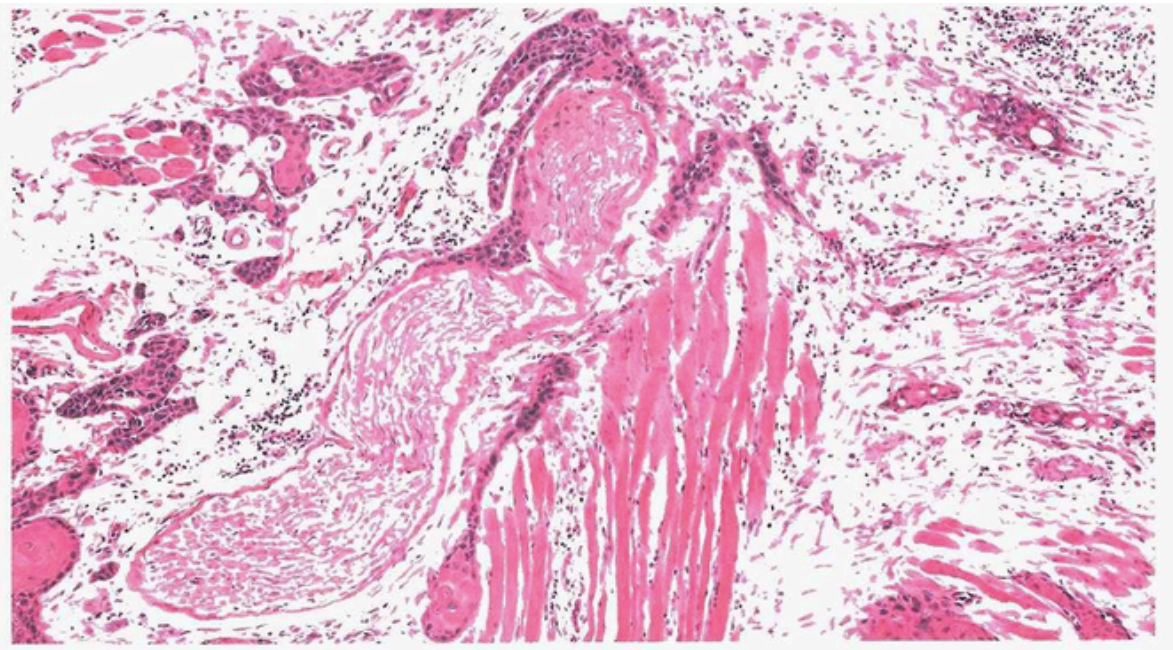
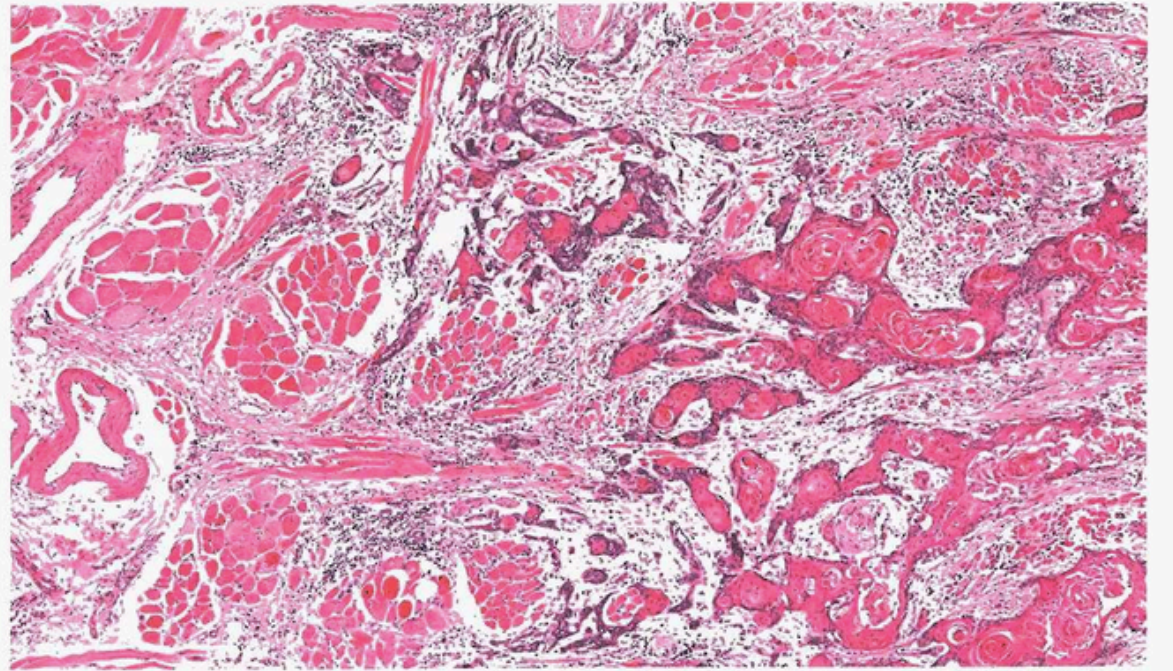


Figura 21. Arriba: un patrón "estratificado" con un músculo esquelético intermedio observable a baja potencia es a menudo clasificable como WPOI-5. Abajo: este patrón de hebra es a menudo asociado con invasión perineural

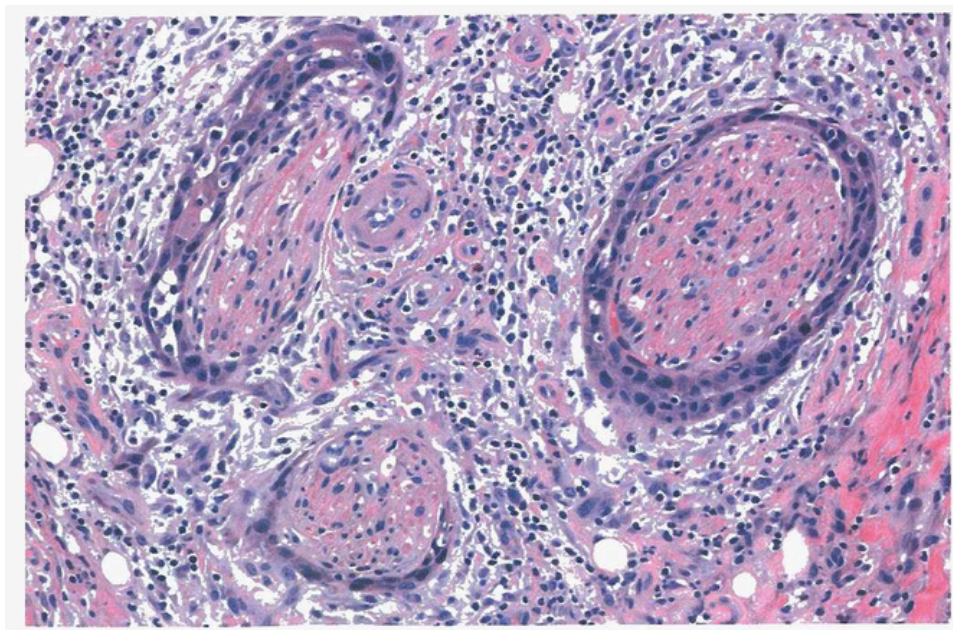


Fig. 22. El carcinoma debe desarrollar una relación específica con el nervio, como la envoltura alrededor de los nervios, para clasificarse como invasión perineural (PNI). Simplemente "chocar" contra un nervio no constituye PNI

Zubrod/ECOG escala de rendimiento

- 0 Completamente activo, puede realizar todas las actividades sin restricción (Karnofsky 90-100)
- 1 Restringido en actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo, ligero trabajo de casa, trabajo de oficina (Karnofsky 70-80)
- 2 Ambulatorio y capaz de su cuidado propio pero incapaz de actividades de trabajo, más de 50% de horas de vigilia (Karnofsky 50-60)
- 3 Capaz de limitado cuidado propio, confinado en una cama o silla 50% o más de las horas despierto (Karnofsky 30-40)
- 4 Completamente inhabilitado, no puede realizar su propio cuidado, totalmente confinado a una cama o silla (Karnofsky 10-20)
- 5 Muerte (Karnofsky 0)

Factores de estilo de vida

Factores como el abuso de tabaco y alcohol influyen negativamente la supervivencia. Apuntar acertadamente el uso de tabaco en paquetes año y el número de días a la semana ingiere alcohol da información importante para futuro análisis. La nutrición es importante en el pronóstico y será medida indirectamente con la pérdida de peso >5% del peso corporal en los 6 meses previos. La depresión afecta negativamente la calidad de vida y supervivencia. Identificación de un diagnóstico previo o actual de depresión debe ser apuntada en la historia clínica. Nivel de evidencia de la AJCC: III

Uso de tabaco

El rol del tabaco como factor negativo en el pronóstico es bien establecido. Exactamente cómo se puede codificar en el sistema de estadiaje es menos evidente. En este momento, el fumado es conocido que tiene un efecto deletéreo en el pronóstico pero es difícil de aplicar acertadamente al sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de AJCC: III

Historia de fumado debe ser identificado como un elemento importante en la demografía y debe ser incluido en los grupos pronóstico en el futuro. Para facilidad el estándar mínimo debe ser clasificado en nunca, < o = 10 paquetes año, > 10 pero < 0 = 20 paquetes año, ó > 20 paquetes año.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas para el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, este trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido

publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para éste sitio de cáncer serán evaluados, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm, ≤ 5 mm de profundidad de invasión (DOI) DOI es profundidad de invasión no grosor del tumor
T2	Tumor ≤ 2 cm, DOI > 5 mm y ≤ 10 mm o tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm, y ≤ 10 mm de DOI
T3	Tumor > 4 cm o cualquier tumor > 10 mm DOI
T4	Enfermedad moderadamente avanzada o muy avanzada local
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada local. (labio) tumor invade a través de la cortical del hueso o afecta el nervio alveolar inferior, piso de la boca, o piel de la cara (mentón o nariz), (cavidad oral). Tumor invade solo a las estructuras adyacentes (a través de la cortical ósea de la mandíbula o maxilar, o afecta el seno maxilar o la piel de la cara) Nota: erosión ósea superficial de hueso/alveolo dentario (solo) por un primario gingival, no es suficiente para clasificarlo como un tumor T4
T4b	Enfermedad muy avanzada local Tumor invade el espacio masticatorio, apófisis pterigoides, o la base del cráneo y/o envuelve la arteria carótida interna.

Definición de ganglio linfático regional (N)

N clínico (cN)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-)
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm, pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm, pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). o metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente

clínica de ENE(+).

Notas:

4. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológica, ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

N patológico (pN)

Categoría N	Criterio N
Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+). o metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm, pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-). o Múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).. o metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+). o metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm, pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales,

- ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
- N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
o metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+).
o múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.
- N3a Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
- N3b Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+).
o múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.

Notas:

4. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadiaje de la AJCC

Cuando T es	y N es	y M es	el grupo de estadio es
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
Cualquier T	N3	M0	IVB
T4b	cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	cualquier N	M1	IVC

Variables de recolección de registros de datos

1. Ubicación del labio (borde externo o borde del bermellón)
2. ENE clínico (presencia o ausencia)
3. ENE patológico (presencia o ausencia)
4. Alcance de ENE microscópico (distancia de extensión desde la cápsula del nódulo linfático hasta el punto más lejano de invasión en el tejido extraganglionar)
5. Invasión perineural
6. Invasión linfovascular
7. Estado p16 / HPV
8. Estado de rendimiento
9. Uso de tabaco y paquetes año
10. Consumo de alcohol
11. Diagnóstico de depresión
12. Profundidad de la invasión (mm)
13. Estado del margen (extremadamente afectado, afectación microscópica)
14. Distancia del tumor (o displasia moderada / severa) del margen más cercano
15. WPOI-5

Grado histológico

G	Definición G
GX	Grado no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrementemente diferenciado

Tipo histológico

El carcinoma de células escamosas (convencional, variantes), carcinoma de glándula salival menor (células acínicas, adenoide quístico, adenocarcinoma, NOS, adenocarcinoma basocelular, carcinoma exadenoma pleomórfico, tipo de carcinoma no puede ser determinado, carcinosarcoma, adenocarcinoma de células claras, cistadenocarcinoma, carcinoma epitelial-mioepitelial, carcinoma secretor análogo mamario, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucinoso, carcinoma mioepitelial, carcinoma oncocítico, adenocarcinoma de bajo grado polimorfo, carcinoma del conducto salival, adenocarcinoma de glándulas salivales, carcinoma neuroendocrino (carcinoide típico, carcinoide atípico, células grandes, células pequeñas, células pequeñas compuestas otro tipo), melanoma de la mucosa, tipo de carcinoma no se puede determinar.

Ilustraciones

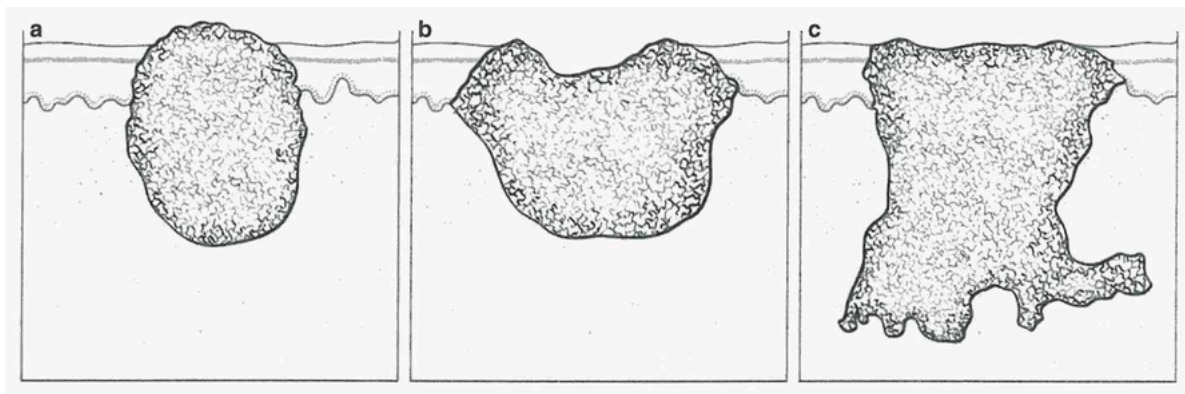


Figura 23. Características de los tumores labiales y de la cavidad oral (a) Exofítico. (b) Ulcerado. (c) Endofítico

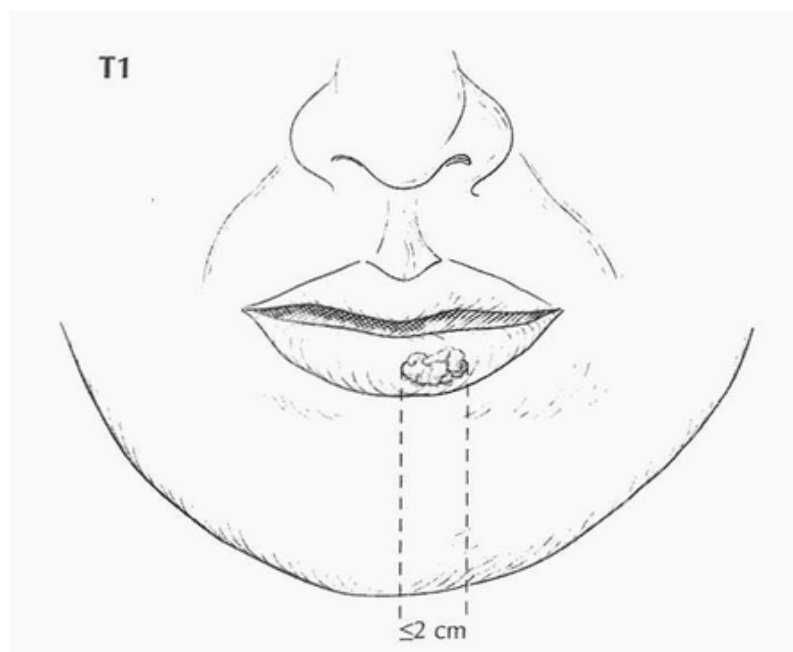


Figura 24. T1 se define como un tumor de 2 cm o menos en la dimensión más grande

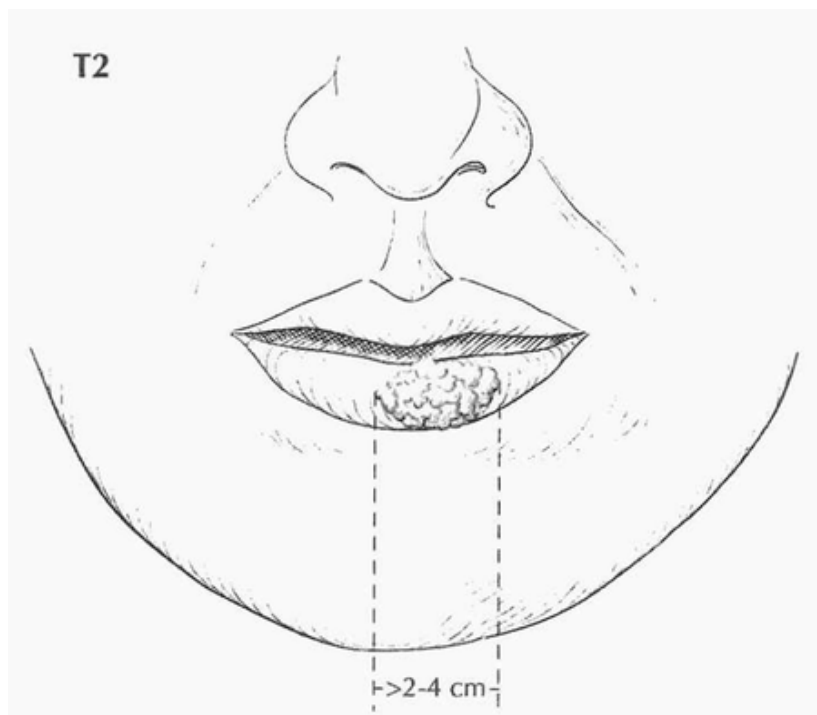


Figura 25. T2 se define como un tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm en la dimensión más grande

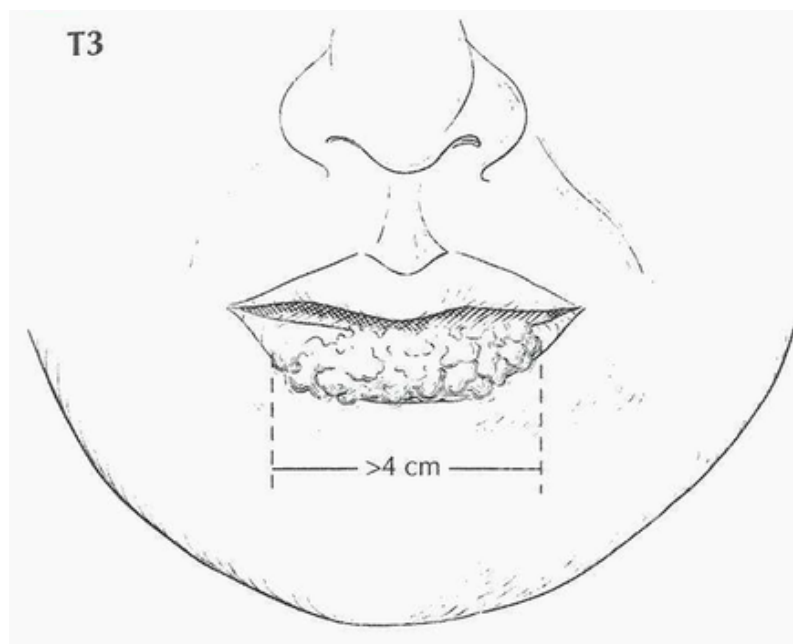


Figura 26. T3 se define como un tumor de más de 4 cm en la dimensión más grande

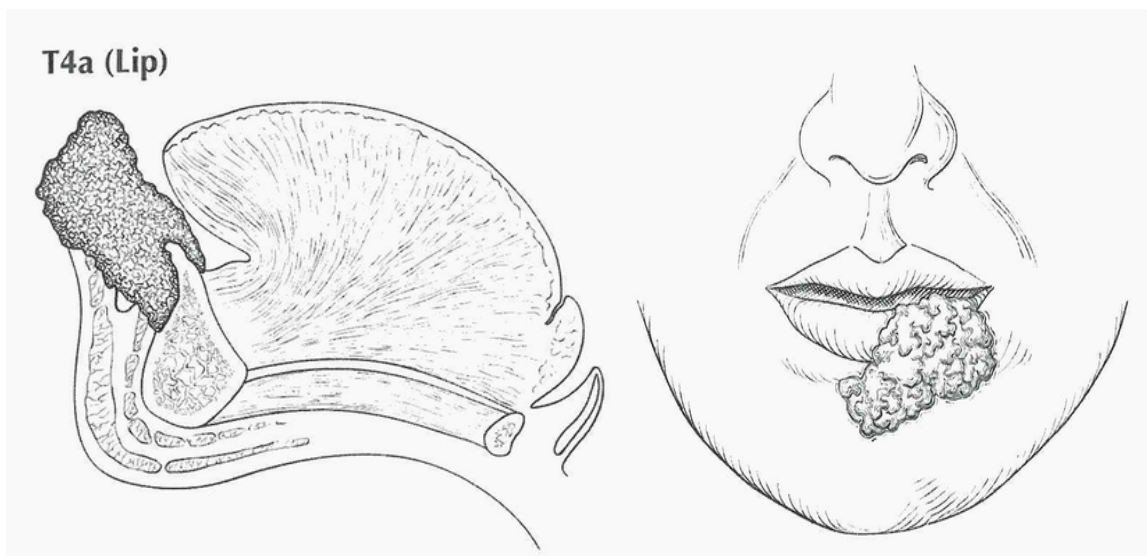


Figura 27. T4a (labio) se define como enfermedad local moderadamente avanzada, invasión tumoral a través del hueso cortical, nervio alveolar inferior, pared de la boca o piel de la cara, es decir, en mentón o la nariz (como se muestra)

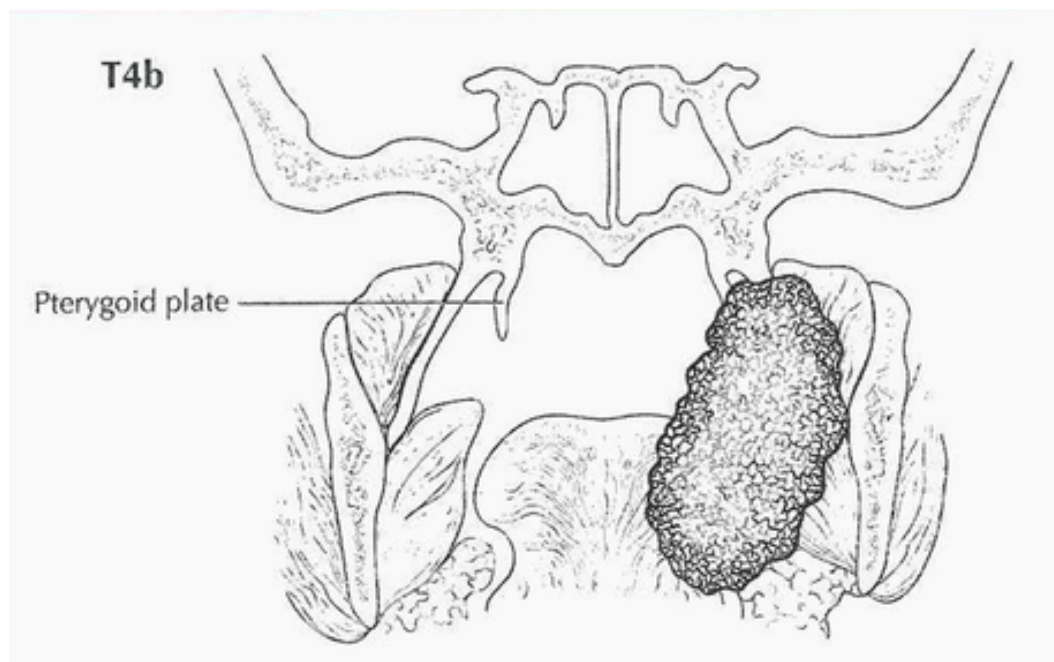


Figura 28. T4b se define como una enfermedad local muy avanzada, el tumor involucra espacio masticador, placas pterigoides (como se muestra), o base del cráneo y / o envuelve la arteria carótida interna.

Glándulas salivales mayores

Resumen del capítulo

Estadíaaje del cáncer, utilizando el sistema de estadios

Todas las malignidades que se originan de las glándulas salivales mayores son clasificadas por las reglas que se exponen en este capítulo.

Cánceres no estadiados por este sistema de estadios

Tipos histopatológicos de cáncer son	Se estadian de acuerdo con	En capítulo
Linfoma	linfoma Hodgkin y no Hodgkin .	79
Tumores de glándulas salivales menores	El sitio primario donde se originan, se estadía similar a carcinoma escamoso	N/A

Resumen de los cambios

Cambio	Detalles del cambio	Nivel de evidencia
Definición de ganglio linfático regional (N)	Abordajes separados de N han sido descritos para HPV relacionado con cánceres y los no relacionados con HPV.	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	Abordajes separados de N han sido descritos para pacientes tratados sin disección de cuello (N clínico) y con disección cervical de cuello (N patológico).	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	Extensión extranodal (ENE) es introducida como un descriptor en cánceres no relacionados a HPV.	II
Definición de ganglio	ENE en HPV (-): sólo clínica y patológicamente ENE	II

linfático regional (N)	evidente debe ser utilizado para cN.	
Definición de ganglio linfático regional (N)	ENE en cánceres HPV (-): cualquier ENE patológicamente identificado es considerado ENE(+) y es utilizado para pN.	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	ENE en cánceres HPV (-): presencia de ENE es designado pN2a por un solo nódulo ipsilateral <3cm y pN3b para todos los otros nódulos.	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	Clasificación de ENE: ENE clínicamente manifiesta es clasificado como ENEc y es considerado ENE(+) para cN.	III
Definición de ganglio linfático regional (N)	Clasificación de ENE: ENE patológicamente identificado es indicado como ENEmi (< o =2mm) o ENEma (>2mm) para recolección de datos, pero ambos son considerados ENE (+) para pN.	III

Clasificación de los tumores según la Organización Mundial de la Salud

Descripción

Carcinoma de células acinares

Carcinoma mucoepidermoide

Carcinoma adenoide quístico

Adenocarcinoma polimorfo

Carcinoma epitelial-mioepitelial

Carcinoma de células claras

Adenocarcinoma de células basales

Carcinoma sebáceo

Adenocarcinoma

Carcinoma de ductos salivales

Carcinoma mioepitelial

Carcinoma ex adenoma pleomórfico

Carcinosarcoma

Carcinoma de células pequeñas

Carcinoma de células grandes

Carcinoma linfoepitelial

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma oncocítico

Sialoblastoma

Introducción

Malignidad de las glándulas salivales mayores representan una gran variedad de entidades histológicas. El estadiaje de las malignidades de las glándulas salivales mayores se describen en este capítulo. Los tumores de las glándulas salivales menores se estadían similar al carcinoma de células escamoso, de acuerdo con el sitio de donde se originan (ej. cavidad oral, faringe, senos paranasales, etc.).

Estadiaje de las malignidades de las glándulas salivales mayores es importante definir su historia natural y predecir su pronóstico. El pronóstico variado asociado con el tipo histológico es también un factor mayor en el pronóstico, en suma al estadiaje, y debe ser siempre tomado en consideración cuando se determinan las opciones de tratamiento. Debido a la relativa rareza de los cánceres de glándulas salivales y la amplia variedad histológica, principios generales de estadiaje son utilizados, como el tamaño, afectación del nervio facial, piel o afectación de nervio sensitivo, porque estos factores tienen un efecto negativo en control lo corregeional y supervivencia. Afectación de los nódulos linfáticos también es un factor negativo importante en el pronóstico, como en cualquier sitio de cabeza y cuello.

Un sistema de estadiaje debe responder a nueva información que inflencie el resultado del paciente. Un apropiado balance entre la complejidad y la conformidad

(facilidad de uso) es necesario para la adopción a nivel mundial. El sistema de TNM ha predicho fuertemente el pronóstico a lo largo de los años y es utilizado a nivel mundial. La introducción del nuevo parámetro de ENE encaja mejor con el modelo de pronóstico de base de datos. Sin embargo, debe ser balanceado por la habilidad de derivar información acertada de los clínicos para pacientes con cáncer de cabeza y cuello en muchos diferentes ambientes. Descripción completa de ENE son incluidas en este capítulo. Efectivamente, ENE aumentará la categoría nodal por 1 (como descrita en la sección de “Definiciones del TNM de la AJCC”). Aunque la información para glándulas salivales es incompleta, revisiones retrospectivas sugieren que ENE es un factor negativo y la extrapolación a glándulas salivales es justificada.

Anatomía

Sitio primario

Las glándulas salivales mayores incluyen la parótida, submandibular y glándula sublingual. (Figura 29). Tumores que nacen en la glándulas salivales menores (glándulas mucosecretoras en el revestimiento membranoso del tracto aerodigestivo superior), se estadían de acuerdo con el sitio anatómico de origen (ej. cavidad oral, senos paranasales, etc.).

Tumores primarios de la glándula parótida representan la mayor proporción de tumores de glándulas salivales mayores. La parótida es una glándula porque constituye la mayoría del tejido salival y contiene la mayoría de los tumores de las glándulas salivales, aunque la mayoría son benignos. Glándulas submandibulares también son pares y se encuentran sobre el músculo milohioideo anteriormente y el hiogloso posteriormente. Relativamente nacen más tumores malignos en las glándulas submandibulares que en las parótidas. Cánceres primarios de sublingual son raros y pueden ser difíciles de identificar con seguridad de los primarios de glándulas salivales menores del piso de la boca anterior.

Ganglios linfáticos regionales

Diseminación linfática regional desde cáncer de glándulas salivales varía de acuerdo con la histología y tamaño del tumor primario. La mayoría de las metástasis nodales serán clínicamente visibles en la evaluación inicial. Tumores de bajo grado casi nunca metastatizan a ganglios regionales, cuando el riesgo de diseminación regional es sustancialmente mayor en los cánceres de alto grado. Diseminación regional tiende a ser ordenadamente, progresando desde intraglandular hacia nódulos adyacentes (periparotídea, submandibular), luego hacia nódulos yugulares superiores y medios, ápex del triángulo posterior (nivel Va) y ocasionalmente nódulos retrofaríngeos. La diseminación linfática bilateral es rara.

Sitios metastásicos

Metástasis a distancia es más frecuente a nivel de los pulmones.

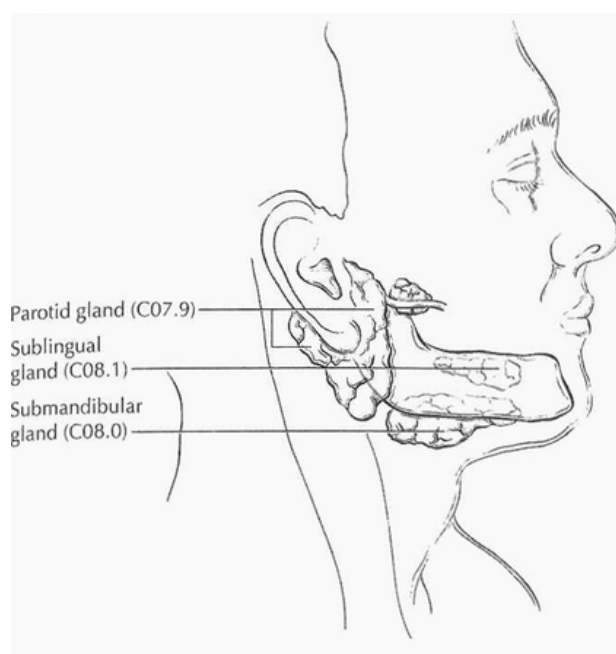


Figura 29. Glándulas salivales mayores incluyen, glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales

Reglas de clasificación

Clasificación clínica

La evaluación de los tumores primarios de glándulas salivales incluye una historia clínica pertinente (dolor, trismus, etc.), inspección, palpación y evaluación de pares craneales. La evaluación es basada primariamente en la inspección y palpación de las glándulas salivales, piel, y nódulos linfáticos. La biopsia es típicamente tomada por medio de aspiración de aguja fina o por resección tumoral. Resultados de la biopsia pueden ser incluidos en la clasificación clínica. La presencia de fijación o de trismus debe ser identificada. Evaluación neurológica de todos los pares craneales es requerida, pero especial atención debe realizarse al nervio facial. Cuidadosa evaluación por dolor e hiperestesia de la piel es importante.

En la evaluación clínica, la medida máxima de cualquier nódulo linfático debe ser tomada. Las tres categorías de afectación de ganglios linfáticos es N1, N2 y N3. Nódulos de la línea media son considerados ipsilaterales. Ganglios linfáticos mediastinales superiores son considerados ganglios regionales (nivel VII). En suma a los componentes para describir la categoría N, los ganglios linfáticos deben ser descritos de acuerdo con el nivel del cuello involucrado. Proveen una descripción o mapa de los ganglios y grupos linfáticos que el cáncer afecta. Evidencia manifiesta inequívoca de ENE, la cual es definida como invasión de la piel, infiltración muscular/fijación a estructuras adyacentes en el examen físico, o nervios craneales, plexo braquial o tronco simpático o nervio frénico invasión con disfunción, es un límite suficientemente alto para clasificar esto como ENE (+). Nótese que los resultados de una biopsia diagnóstica de ganglio regional pueden incluirse como parte de clasificación clínica.

ENE empeora el resultado adverso asociado con metástasis nodal. El uso de tomografía y resonancia magnética generalmente tiene baja sensibilidad (65-80%) pero alta especificidad (86-93%) para la detección de ENE. Los signos más fiables en las imágenes son margen nodal indistinto, reforzamiento irregular de la cápsula nodal o infiltración hacia la grasa o músculo adyacente, el último hallazgo en TAC o RMN es el signo más específico de ENE. US parece ser menos certero que el TAC y RMN, pero ENE es sugerida por interrupción o contornos nodales poco definidos con US de imagen de alta resolución. La ausencia o presencia de ENE clínica/radiológicamente es designada como ENE (-) y ENE (+) respectivamente.

Sólo ENE incuestionable es utilizada para estadiaje clínico. A la “regla incierta” del comité Americano de Cáncer (AJCC)/ Unión para el Control de Cáncer internacional estadiaje, el cual indica que la categoría más baja debe ser asignada cuando hay duda, un caso debe ser categorizado como ENE (-) al menos que haya evidencia incuestionable de ENE (+). Para ENE clínica, la inhabilidad actual de las modalidades de imagen para definir con certeza ENE, indican que los criterios estrictos deben ser cumplidos para asignar un diagnóstico clínico de ENE. Sin embargo, evidencia inequívoca de ENE manifiesta en el examen físico (ej. invasión de la piel, infiltración muscular/fijación a estructuras adyacentes en el examen físico, o nervios craneales, plexo braquial o tronco simpático o nervio frénico invasión con disfunción) apoyada por evidencia radiográfica permite clasificación de enfermedad ENE (+). ENE patológica será claramente definida en este capítulo. De nuevo, si hay duda o incertidumbre de la presencia de ENE, el caso debe ser categorizado como ENE (-).

Imágenes

Ambos, TAC y RMN son beneficiosos y pueden ser ocasionalmente complementarios para estadiaje de tumores de glándulas salivales mayores. RMN provee mejor caracterización de tejidos blandos y es más acertado que el TAC para identificar adecuadamente adenomas pleomórficos o carcinoma de células acinares. No hay un

rol definido del PET-CT (tomografía de emisión de positrones) u otros estudios de medicina nuclear para la evaluación de malignidad de glándulas salivales. El estudio de pertecnetato de tecnecio ha sido descrito como beneficioso para identificar tumores de Warthin. Sin embargo, el beneficio clínico es dudoso, si la biopsia es considerada.

Ambas modalidades pueden ser utilizadas para medir la lesión y ayudan a evaluar el tumor, su tamaño y extensión. Las imágenes pueden ser útiles para lesiones que no pueden ser ampliamente evaluadas en el examen físico, enfermedad localmente avanzada, o pacientes sintomáticos. Ambas modalidades también son útiles en definir si el tumor se ha diseminado a través de la cápsula de la glándula salival hacia el tejido extraparenquimatoso. Ambas modalidades se pueden utilizar para valorar afectación de la carótida. RMN es superior al TAC en identificar la invasión perineural. Específicamente la RMN debe ser realizada para evaluación retrógrada de diseminación perineural a lo largo del nervio facial en la base del cráneo, extendiéndose desde el foramen estilomastoideo para envolver el segmento mastoideo del nervio facial. TAC es superior que la RMN para identificar temprano afectación de la cortical de la base del cráneo, pero la RMN es superior al TAC para la invasión de la médula ósea. El rol de los estudios de imagen en evaluar las metástasis nodales se discute en el capítulo 6, ganglios linfáticos cervicales y tumor primario desconocido de cabeza y cuello.

Los reportes de radiología deben incluir información de:

1. Tumor primario: tumor primario y diseminación local, con mención específica de las estructuras que cambiarán el estadio de T4a a T4b
2. Estado de los ganglios linfáticos metastásicos
3. Presencia de diseminación a distancia

Clasificación patológica

Resección completa del tumor primario y/o de disección ganglionar regional. Seguimiento de examinación patológica del espécimen resecado (s), permite el uso de la designación de pT y/o pN, respectivamente. Especímenes que han sido resecados luego de irradiación o quimioterapia necesitan ser identificados y considerados en contexto y el uso de yp en vez de p. pT es derivado de la medida actual del tumor sin fijar en el espécimen quirúrgico. Debe ser identificado, sin embargo hasta un 30% de los tejidos se encogen en el espécimen resecado luego de la fijación de formalina. Estadio patológico representa información adicional e importante y debe ser incluida en el estadiaje, pero no suplanta el estadio clínico como el esquema de estadiaje inicial.

Para pN, una disección selectiva de cuello incluirá ordinariamente 10 o más ganglios linfáticos, y una radical o radical modificada de cuello tendrá ordinariamente 15 o más ganglios linfáticos. Examinación patológica negativa de un número pequeño de ganglios indica una designación pN0.

Designación de ENE y descripción de su grado

Todos los ganglios linfáticos metastásicos resecados deben ser examinados por la presencia y grado de ENE. La definición precisa de ENE ha variado en la literatura a lo largo del tiempo. La Academia Americana de Patólogos define como extensión del tumor metastásico presente dentro de los confines del ganglio, a través de la cápsula del ganglio linfático hacia el tejido conectivo circundante, con reacción estromal o sin ella asociada. ENE manifiesta (Eg) es definida como tumor aparente a la visión del ojo más allá de la cápsula del ganglio. ECS microscópica (Em) se define como la extensión de tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula del ganglio hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal. Sólo ENE manifiesta es utilizada para definir el estado del ganglio patológico ENE (+).

La detección de ENE en examinación histopatológica es designada como ENEmi (ENE microscópico < o = 2mm) o ENema (ENE mayor >2mm). Ambos ENEmi y ENema califica como ENE (+) para definición de pN. Estas descripciones de ENE no serán requeridas para la actual definición de pN, pero la recolección de datos es recomendada para permitir la estandarización de recolección de datos y futuro análisis.

Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para grupos de estadiaje

Más allá de los factores utilizados para asignar T, N, M, no hay factores pronósticos adicionales requeridos para el grupo de estadiaje.

Factores recomendados adicionales para la atención clínica

Extensión extranodal

ENE es definida como extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula del ganglio hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal asociada. Evidencia inequívoca de ENE manifiesta (definida como invasión de la piel, infiltración de la musculatura/fijación a estructuras adyacentes en el examen físico, o a nervios craneales, plexo braquial, tronco simpático o invasión del nervio frénico con disfunción), es un límite suficiente para clasificar éstos tumores como ENE (+) clínico. Nivel de evidencia de AJCC: III.

Salud en general

Son de suma importancia los factores de TNM descritos previamente, la salud en general del paciente claramente influencia el resultado. Un esfuerzo para evaluar mejor el pronóstico utilizando el tumor y factores no relacionados con este se encuentra en curso. La abstracción gráfica continuará realizándose en registros de cáncer para obtener información importante con respecto a factores específicos relacionados con pronóstico. Estos datos serán utilizados para perfeccionar el poder predictivo del sistema de estadiaje en futuras revisiones. Nivel de evidencia de AJCC: III.

Comorbilidad

La comorbilidad puede ser clasificada por medidas específicas de enfermedades médicas adicionales. Reportes acertados de todas las enfermedades de los pacientes en la historia clínica es esencial para el abordaje de estos parámetros. Medidas generales de rendimiento ayudan a predecir la supervivencia general. La AJCC fuertemente recomienda al clínico reportar el estado del rendimiento, utilizando la Cooperativa Grupo Oncológico del Este (ECOG), Zubrod, medidas de rendimiento de Karnofsky junto a la información estándar de estadiaje. Una interrelación entre las herramientas de rendimiento existe. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Zubrod/ECOG escala de rendimiento

- 0 Completamente activo, puede realizar todas las actividades sin restricción (Karnofsky 90-100)
- 1 Restringido en actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo, ligero trabajo de casa, trabajo de oficina (Karnofsky 70-80)
- 2 Ambulatorio y capaz de su cuidado propio, pero incapaz de actividades de

- trabajo, más de 50% de horas de vigilia (Karnofsky 50-60)
- 3 Capaz de limitado cuidado propio, confinado a una cama o silla 50% o más de las horas despierto (Karnofsky 30-40)
 - 4 Completamente inhabilitado, no puede realizar su propio cuidado, totalmente confinado a una cama o silla (Karnofsky 10-20)
 - 5 Muerte (Karnofsky 0)

Factores de estilo de vida

Factores como el abuso de tabaco y alcohol influyen negativamente la supervivencia. Apuntar acertadamente el uso de tabaco en paquetes por año y el número de días a la semana que ingiere alcohol da información importante para futuros análisis. La nutrición es importante en el pronóstico y será medida indirectamente con la pérdida de peso >5% del peso corporal en los 6 meses previos. La depresión afecta negativamente la calidad de vida y supervivencia. La identificación de un diagnóstico previo o actual de depresión debe ser anotada en la historia clínica. Nivel de evidencia de la AJCC: III

Uso de tabaco

El rol del tabaco como factor negativo en el pronóstico es bien establecido. Exactamente cómo se puede codificar en el sistema de estadiaje es menos evidente. En este momento, el fumado es conocido que tiene un efecto deletéreo en el pronóstico pero es difícil de aplicar acertadamente al sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de AJCC: III

Historia de fumado debe ser identificado como un elemento importante en la demografía y debe ser incluido en los grupos pronóstico en el futuro. Para facilidad el estándar mínimo debe ser clasificado en nunca, < o = 10 paquetes año, > 10 pero < o = 20 paquetes año, o > 20 paquetes año.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas con el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, este trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para este sitio de cáncer serán evaluados, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor de 2 cm o menor en su dimensión mayor sin extensión extraparenquimatosa.
T2	Tumor de más de 2 cm pero no mayor de 4 cm en su dimensión. Mayor sin extensión extraparenquimatosa.
T3	Tumor mayor de 4 cm y/o tumor que tiene extensión extraparenquimatosa.
T4	Moderadamente avanzada y enfermedad muy avanzada.
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada. Tumor invade la piel, mandíbula, CAE, y/o nervio facial

T4b Enfermedad muy avanzada.
Tumor invade la base del cráneo y/o apófisis pterigoides y/o envuelve la carótida.

Nota: extensión extraparenquimatosa es evidencia clínica o macroscópica de invasión de tejidos blandos. Evidencia microscópica sola, no constituye extensión extraparenquimatosa para propósitos de clasificación.

Definición de ganglio linfático regional (N)

N clínico (cN)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) O metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero No mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-)
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno

	mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). o metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-);
N3b	Metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+)

Notas:

5. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

N patológico (pN)

Categoría N	Criterio N
Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+) o metástasis en un solo ganglios linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-) o Múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales

- ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
- N2a Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+)
o metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-)
- N2b Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-)
- N2c Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
- N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-)
o metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+)
o múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.
- N3a Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro Mayor y ENE (-).
- N3b Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+).
o múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.

Notas:

5. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológica, ENE se debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadiaje de la AJCC

Cuando T es	y N es	y M es	el grupo de estadio es
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T0, T1, T2, T3	N1	M0	III
T4a	N0, N1	M0	IVA
T0, T1, T2, T3	N2	M0	IVA
T4a			
Cualquier T	N3	M0	IVB
T4b	cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	cualquier N	M1	IVC

Registros de datos de recolección de variables

1. ENE clínica presencia o ausencia
2. ENE patológico presencia o ausencia
3. El grado de ENE microscópico (distancia de extensión desde la cápsula del ganglio linfático hacia el punto más largo de invasión en el tejido extranodal)
4. Invasión perineural

5. Invasión linfovascular
6. P16/estado de HPV
7. Estado de rendimiento
8. Uso de tabaco y paquetes año
9. Uso de alcohol
10. Diagnóstico de depresión

Grado histológico (G)

No hay un sistema uniforme de clasificación para glándulas salivales

Tipo histológico

La clasificación exacta de los tumores de glándulas salivales puede ser desafiante, especialmente en material limitado, debido al potencial de superposición fenotípica. La tabla de histología en este capítulo refleja la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de malignidades de glándulas salivales. Algunos tumores son rutinariamente clasificados por esquema de tres niveles, algunos por esquema de dos niveles, algunos pueden desarrollar “desdiferenciación” o un abrupta transformación de alto grado y otros no son clasificados en grados. Carcinomas ductales son modificados por la presencia o ausencia de invasión más el grado. El criterio adicional de “mínimamente invasivo” es un modificador del carcinoma ex adenoma pleomórfico.

Nasofaringe

Resumen del capítulo

Cánceres clasificados en este sistema de estadiaje

Los tumores epiteliales de la nasofaringe se estadifican utilizando este sistema de estadificación.

Cánceres no estadificados con este sistema de estadiaje

Tipos histológicos	Se clasifican según el sistema de estadiaje	Capítulo
Melanoma mucoso	Melanoma mucoso de cabeza y cuello	14
Linfoma	Linfoma Hodgkin y no Hodgkin	79
Sarcoma de tejidos blandos	Sarcomas de tejidos blandos de cabeza y cuello.	40
Cartílago y hueso	Hueso	38

Resumen de cambios

Cambio	Detalles de los cambios	nivel de evidencia
Definición de tumor primario (T)	T0 es agregado para el virus de Epstein Bar (+) de primario desconocido con afectación ganglionar. El grupo de estadiaje es definido de la misma manera que T1 (o TX).	III
Definición de Tumor primario (T)	Afectación de los músculos adyacentes (ptorigoideo	II

	Medial, lateral, y músculos prevertebrales) es ahora Designado como T2.	
Definición de tumor primario (T)	El criterio previo de T4 “espacio masticatorio y fosa Infratemporal, es ahora reemplazado por descripción Específica de afectación de tejidos blandos para evitar Ambigüedad.	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	El criterio previo N3b de la fosa supraclavicular es ahora cambiado por cuello inferior (como ENE debajo del borde caudal del cartílago cricoides).	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	N3a y N3b son mezclados en una sola categoría, la cual es Ahora definida como metástasis unilateral o bilateral en ganglios linfáticos regionales, mayor de 6 cm en su dimensión mayor, y/o extensión debajo del borde caudal del cartílago cricoides.	II.
Grupos de estadiaje pronósticos de la AJCC	Los previos subestadios IVA (T4N0-2 M0) Y IVB (cualquier T N3, M0) ahora son unidos para formar IVA	II
Grupos de estadiaje pronóstico de la AJCC	El previo IVC (cualquier T y cualquier N M1) es ahora clasificado como IVB	II

Clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud

Código	Descripción
8070	Carcinoma de células escamosas in situ, NOS
8010	Carcinoma, NOS
8020	Carcinoma, indiferenciado, NOS
8071	Carcinoma de células escamosas, queratinizante, NOS
8072	Carcinoma de células escamosas, células grandes, no queratinizante, NOS
8073	Carcinoma de células escamosas, células pequeñas, no queratinizante

Introducción

Un sistema de estadificación preciso es crucial en el tratamiento del cáncer para predecir el pronóstico, guiar a los médicos en las decisiones de tratamiento para diferentes grupos de riesgo y compartir experiencias sobre los resultados del tratamiento entre centros. Importancia pronóstica del sistema de estadificación cambia con los avances en la investigación y los métodos de tratamiento. La evaluación de los sistemas de estadificación para garantizar la idoneidad continua y la exploración para una mejora superior es esencial.

Este capítulo se centra en la estadificación TNM para los tumores epiteliales de nasofaringe. Los tumores no epiteliales como el melanoma mucoso, el linfoma y el sarcoma de tejidos blandos, huesos y cartílagos no están incluidos. El carcinoma nasofaríngeo (NPC) tiene una distribución geográfica y étnica muy desigual, con un 80% de la carga global en los países de Asia. El comportamiento natural y la consideración terapéutica para NPC son diferentes de otros cánceres de cabeza y cuello. La adopción de un sistema elegante para NPC en el Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) Manual de estadificación del cáncer, quinta edición, por el AJCC y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) fue un hito. Los criterios de estadificación fueron desarrollados por la fusión de las fortalezas de AJCC/UICC, 4ta Edición, y el Sistema Ho's de Hong Kong.

Este desarrollo ha ganado aceptación mundial, ya que los estudios de diferentes países (endémicos y no endémicos) mostraron consistentemente una mejora sustancial en comparación con los anteriores sistemas. Casi todos los países, excepto China, habían adoptado este sistema internacional. No se recomendó ningún cambio en el AJCC Manual de estadificación del cáncer, 6ta Edición, excepto por la adición del término "espacio masticatorio" como sinónimo de "fosa infratemporal" (uno de los

criterios de T4) porque aunque el alcance pretendido se describió en el manual de estadificación, este último no era claramente un espacio definido con aceptación universal. Ambos términos se conservaron como criterios T4 en el AJCC Manual de estadiaje del cáncer, 7ma edición (7ma edición); "sin embargo, el término "espacio masticatorio" se describió utilizando los límites establecidos en los libros de texto de anatomía clásica en lugar de la demarcación utilizada para "fosa infratemporal ". "Los cambios adicionales incluyeron el desplazamiento hacia abajo de los tumores con extensión a la fosa nasal/orofaringe sin extensión parafaríngea (previamente T2a) a T1 y una clara definición de afectación de ganglios linfáticos retrofaríngeos (unilaterales o bilaterales) como N1.

El manejo del NPC ha experimentado una evolución sustancial en las últimas dos décadas. Los métodos de imagen más precisos han permitido una mejor delineación del alcance del tumor y la detección temprana de metástasis ocultas. Los avances en la técnica de radioterapia han conducido a una mayor conformidad de la cobertura del tumor y a la preservación de las estructuras no implicadas. El uso de la quimioterapia de combinación ha mejorado aún más las tasas de control y curación del tumor, especialmente para la enfermedad locoregional avanzada. Por lo tanto, es importante que el nuevo sistema de estadiaje se base en datos de pacientes manejados con métodos contemporáneos. Una amplia revisión de la literatura mostró que hay cuatro cuestiones principales para la consideración de la mejoría: (1) la controversia sobre la importancia del "espacio masticador", (2) incertidumbre sobre la importancia de invasión de los músculos prevertebrales, (3) la posibilidad de reemplazar la fosa supraclavicular Con "niveles ganglionares anatómicos" y (4) la simplificación mediante la eliminación de subgrupos innecesarios. Estas sugerencias fueron validadas por una gran serie de pacientes que se estadificaron con resonancia magnética (RM) y se trataron con radioterapia de intensidad modulada ± quimioterapia de dos centros principales (en Hong Kong y Fujian, China) antes de lograr el consenso entre expertos multidisciplinarios internacionales. La 7ma Edición y el sistema de estadificación de 2008 de China, se incorporaron en el desarrollo de

los criterios de estadificación en este Manual de Estadificación del Cáncer de la AJCC, 8ª Edición (8ª Edición).

Anatomía

Sitio (S) primario (S)

La faringe se divide en tres regiones: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe (figura 30). El sitio anatómico específico de la nasofaringe y de los ganglios linfáticos son descritos en esta sección.

La nasofaringe comienza en la parte anterior de la coana posterior y se extiende a lo largo del plano de la vía aérea hasta el nivel del borde libre del paladar blando. Incluye la pared superior, la pared posterior y las paredes laterales, y estas a saber, las fosas de Rosenmuller y la mucosa que cubre el torus tubario formando el orificio de la trompa de Eustaquio. El piso es la superficie superior del paladar blando. Los márgenes posteriores de los orificios coanales y del tabique nasal están incluidos en la fosa nasal.

Los tumores nasofaríngeos que se extienden a la cavidad nasal u orofaringe en ausencia de afectación del espacio parafaríngeo no tienen un resultado significativamente peor que los tumores confinados a la nasofaringe. La afectación del espacio parafaríngeo se define como la infiltración posterolateral desde la nasofaringe más allá de la fascia bucofaríngea hacia el espacio triangular lateral a la faringe.

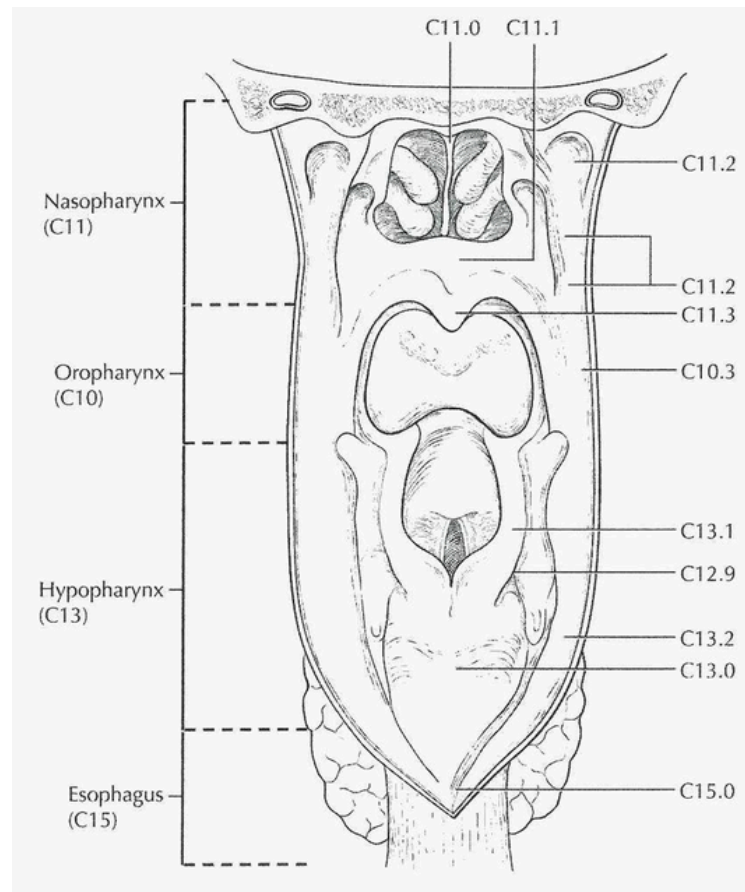


Figura 30. Sitios anatómicos y subsitios de la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y esófago

Nódulos linfáticos regionales

El carcinoma nasofaríngeo a menudo se presenta con diseminación linfática temprana. Los ganglios retrofaríngeos y los ganglios cervicales (tanto las cadenas accesorias espinales y las yugulares) están implicados, a menudo bilateralmente. La extensión linfática en NPC sigue un patrón predecible y ordenado desde el cuello superior al inferior, las metástasis “salteadas” son raras.

En la evaluación clínica, se debe evaluar la dimensión máxima (en cualquier dirección) de la masa ganglionar, la lateralidad y el nivel más bajo de afectación del cuello. Los nódulos de la línea media se consideran nódulos ipsilaterales. Tamaño nodal mayor de

6 cm en la mayor dimensión y/o extensión, caudal del cartílago cricoides se asocia con el peor pronóstico.

Sitios metastásicos

El carcinoma nasofaríngeo es notorio por un alto riesgo de metástasis distal. Los sitios más comunes incluyen pulmón, hueso, hígado y ganglios linfáticos distantes. La afectación de los ganglios linfáticos debajo de la clavícula (incluyendo el mediastino, la región infraclavicular, la axila o la ingle) se considera metástasis a distancia.

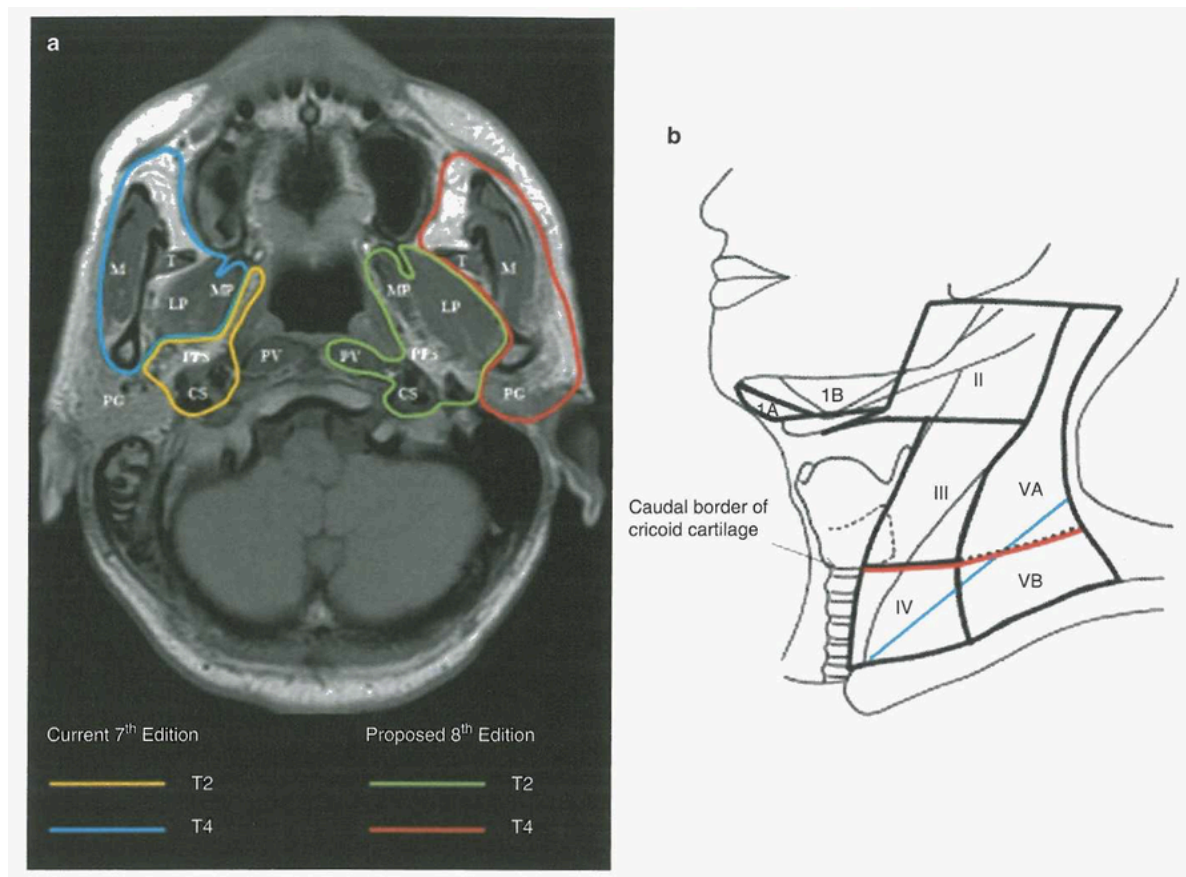


Figura 31. Diferencias en los criterios para definir el estadiaje de NPC entre la 7ma edición y la 8va edición (a) cambiando la extensión de tejidos blandos de T2 a T4.. Abreviatura: CS = espacio carotídeo, LP: Músculo pterigoideo lateral, M = músculo masetero, MP = músculo pterigoideo medial, PG = glándula parótida, PPS = espacio parafaríngeo, P V= Músculo prevertebral, T= músculo temporal, (b)

reemplazar la fosa supraclavicular (azul) por cuello inferior, por ejemplo, inferior al borde caudal del cartílago cricoides.

Reglas para la clasificación

Clasificación clínica

La estadificación clínica se emplea para NPC. La evaluación se basa principalmente en historia clínica, examen físico, endoscopía directa o indirecta, y obtención de imágenes. El examen físico debe incluir la evaluación neurológica de todos los nervios craneales, palpación de los ganglios del cuello (dimensión mayor, lateralidad, localización y el grado más bajo de afectación nodal), y la exclusión de signos macroscópicos de metástasis a distancia. Endoscopía indirecta o directa debe evaluar el grado de participación anterior en las cavidades nasales y la infiltración inferior en la orofaringe e hipofaringe. La biopsia debe tomarse para confirmación histológica. Pruebas de rutina para obtener una imagen completa de la sangre, funciones hepáticas y renales (incluida la fosfatasa alcalina) se indican.

Imágenes

Los estudios de imágenes transversales que cubren las regiones nasofaríngea y cervical son esenciales para la estadificación clínica de NPC. La resonancia magnética (RM) es el estudio de elección debido a su capacidad multiplanar, contraste superior de tejido blando y sensibilidad para detectar la base del cráneo y la diseminación del tumor intracraneal. La tomografía computarizada (TC) con técnica de sección delgada axial y coronal con contraste es una alternativa. Estado nodal regional (dimensión más grande en cualquier dirección, lateralidad, ubicación y de afectación ganglionar inferior) debe evaluarse; la medición del diámetro máximo de la enfermedad ganglionar no debe limitarse únicamente al plano radiológico axial.

El tratamiento metastásico se recomienda para pacientes con enfermedad con ganglios positivos o localmente avanzada (T3-4), aquellos con síntomas, signos y/o pruebas bioquímicas sugestivas de metástasis a distancia. La tomografía por emisión de positrones (PET) de 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) en todo el cuerpo junto con la TAC se utiliza cada vez más debido a su sensibilidad para detectar metástasis distantes y la segunda malignidad primaria y la posibilidad de complementar la RM en la evaluación del estado ganglionar, y su uso de los valores máximos de captación estándar (SUVmax) como un predictor pronóstico independiente adicional. La evaluación por TAC de tórax y abdomen superior (o radiografía de tórax y ultrasonido abdominal) y el hueso son una alternativa.

Clasificación patológica

A diferencia de otros tipos de cáncer de cabeza y cuello, el NPC se trata principalmente con radioterapia, con quimioterapia o sin esta, sin resección del cáncer primario. Esto hace que la clasificación patológica sea en gran medida irrelevante. La cirugía de los ganglios primarios o del cuello se usa solo para la recurrencia.

Factores pronóstico

Factores pronóstico requeridos para los grupos de estadiaje

Aunque factores adicionales pueden contribuir al progreso del refinamiento del pronóstico, ninguno tiene un nivel adecuado de evidencia y valor de corte constante que logra consenso para incorporar como criterios de estadificación.

Salud en general

Son de suma importancia el valor de los factores de TNM descritos previamente, la salud en general del paciente claramente influencia el resultado. En un esfuerzo en marcha para evaluar mejor el pronóstico, utilizando el tumor y factores no relacionados con el tumor se encuentra en curso. La abstracción gráfica continuará realizándose en registros de cáncer para obtener información importante con respecto a factores específicos relacionados con pronóstico. Estos datos serán utilizados para perfeccionar el poder predictivo del sistema de estadiaje en futuras revisiones. Nivel de evidencia de AJCC: III.

Comorbilidad

La comorbilidad puede ser clasificada por medidas específicas de enfermedades médicas adicionales. Reportes acertados de todas las enfermedades de los pacientes en la historia clínica son esenciales para el abordaje de estos parámetros. Medidas generales de rendimiento ayudan a predecir la supervivencia general. La AJCC fuertemente recomienda al clínico reportar el estado del, utilizando la Cooperativa Grupo Oncológico del Este (ECOG), Zubrod, medidas de rendimiento de Karnofsky junto a la información estándar de estadiaje. Una interrelación entre las herramientas de rendimiento existente. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Zubrod/ECOG escala de rendimiento

- 0 Completamente activo, puede realizar todas las actividades sin restricción (Karnofsky 90-100).
- 1 Restringido en actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo, ligero trabajo de casa, trabajo de oficina (Karnofsky 70-80).
- 2 Ambulatorio y capaz de su cuidado propio, pero incapaz de actividades de trabajo, más de 50% de horas de vigilia (Karnofsky 50-60).
- 3 Capaz de limitado cuidado propio, confinado a una cama o silla 50% o más de

- las horas despierto (Karnofsky 30-40).
- 4 Completamente inhabilitado, no puede realizar su propio cuidado, totalmente confinado a una cama o silla (Karnofsky 10-20).
 - 5 Muerte (Karnofsky 0)

Factores de estilo de vida

Factores como el abuso de tabaco y alcohol influyen negativamente la sobrevida. Apuntar acertadamente el uso de tabaco en paquetes año y el número de días a la semana que ingiere alcohol da información importante para futuros análisis. La nutrición es importante en el pronóstico y será medida indirectamente con la pérdida de peso >5% del peso corporal en los 6 meses previos. La depresión afecta negativamente calidad de vida y sobrevida. Identificación de un diagnóstico previo o actual de depresión debe ser anotada en la historia clínica. Nivel de evidencia de la AJCC: III.

Uso de tabaco

El rol del tabaco como factor negativo en el pronóstico es bien establecido. Exactamente como se puede codificar en el sistema de estadiaje es menos evidente. En este momento, el fumado es conocido que tiene un efecto deletéreo en el pronóstico pero es difícil de aplicar acertadamente al sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de AJCC: III

Historia de fumado debe ser identificado como un elemento importante en la demografía y debe ser incluido en los grupos pronóstico en el futuro. Para facilidad el estándar mínimo debe ser clasificado en nunca, < 0 = 10 paquetes año, > 10 pero < 0 = 20 paquetes año, o > 20 paquetes año.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas con el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, este trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas serán evaluados, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No se identificó un tumor, pero hay presencia de ganglios linfáticos positivos para virus de Epstein Bar (EBV).
T1	Tumor confinado a la nasofaringe, o extensión a la orofaringe y/o la cavidad nasal sin afectación parafaríngea.
T2	Tumor con extensión al espacio parafaríngeo y / o afectación de tejido blando adyacente (pterigoideo medial, pterigoideo lateral, músculos prevertebrales).
T3	Tumor con infiltración de estructuras óseas en la base del cráneo, vértebra cervical, apófisis pterigoides y/o senos paranasales.
T4	Tumor con extensión intracraneal, afectación de nervios craneales, hipofaringe, órbita, glándula parótida y/o infiltración extensa de tejido blando más allá de la superficie lateral del músculo

pterigoideo lateral.

Definición del ganglio linfático regional (N)

Categoría N	Criterio N
NX	Los nódulos linfáticos regionales no pueden evaluarse.
N0	No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis unilaterales en ganglios linfáticos cervicales o metástasis unilateral o bilateral en nódulo (s) retrofaríngeo (s), de 6 cm o menos en su dimensión mayor, por encima del borde caudal del cartílago cricoides.
N2	Metástasis bilaterales en ganglio (s) cervical (es), 6 cm o menos en la dimensión mayor, por encima del borde caudal del cartílago cricoides.
N3	Metástasis unilateral o bilateral en ganglio (s) cervical (es), mayor de 6 cm en la mayor dimensión, y/o extensión por debajo del borde caudal del cartílago cricoides.

Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadiaje de la AJCC

Quando T es	y N es	y M es	el grupo de estadio es
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I

T1, T0	N1	M0	II
T2	N0	M0	II
T2	N1	M0	II
T1,T0	N2	M0	III
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	III
T3	N1	M0	III
T3	N2	M0	III
T4	N0	M0	IVA
T4	N1	M0	IVA
T4	N2	M0	IVA
Cualquier T	N3	M0	IVA
Cualquier T	cualquier N	M1	IVB

Registro de recolección de variables

Ninguno

Grado histológico (G)

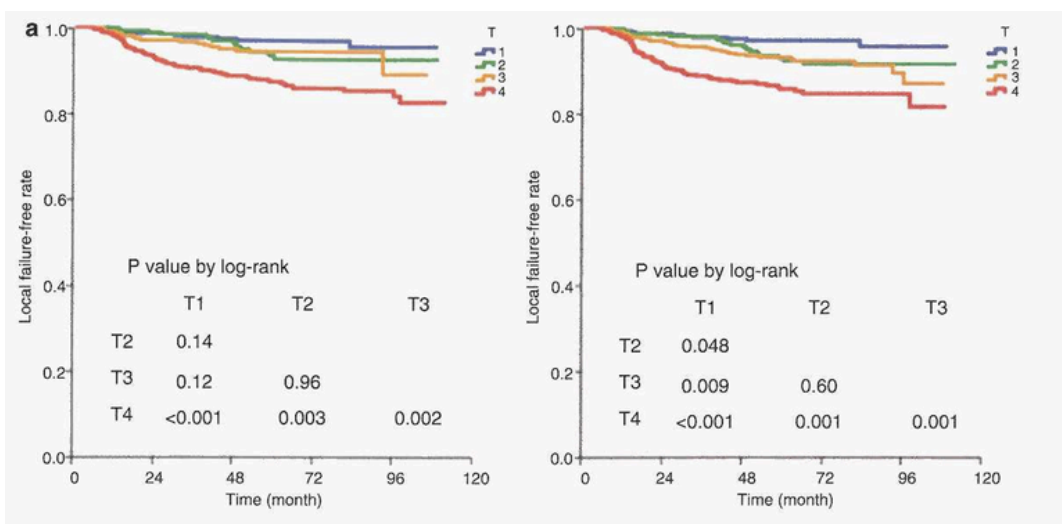
Un sistema de grado no se utiliza para NPC

Tipo Histológico

El sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda para la clasificación histopatológica, y los siguientes tipos histopatológicos están cubiertos por el sistema de estadificación (Tabla 11).

Tabla 11. Clasificación de nasofaringe

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	Terminología previa
Carcinoma de células escamosas queratinizante	Tipo 1 de la OMS (carcinoma de células escamosas)
Carcinoma no queratinizante Diferenciado	Tipo II de la OMS (carcinoma de células transicionales)
Indiferenciado	Tipo III de la OMS (carcinoma linfoepitelial)
Carcinoma de células escamosas	No existe sinónimo (recientemente descrito (saloide))



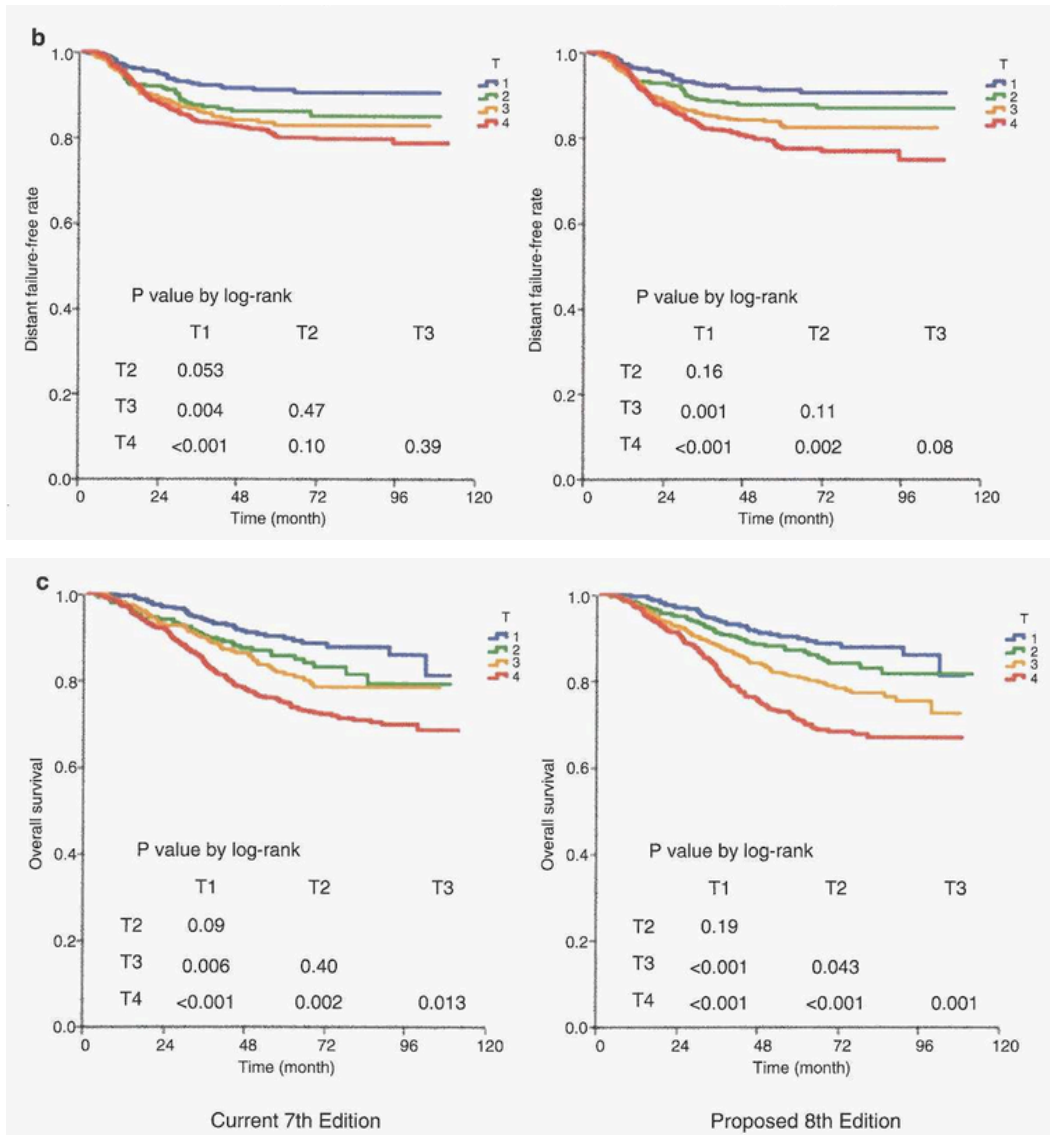


Figura 32. Diferencias en el pronóstico de la sobrevida global entre la 7ma edición (izquierda) y la 8a edición (derecha) por (a) categoría T, (b) categoría N, y (C) grupo de estadiaje para NPC.

Cáncer de Orofaringe mediado por HPV (p16+)

Resumen del capítulo

Cánceres clasificados con este sistema de estadificación

Carcinoma de células escamosas de la orofaringe (HPV-OPSCC) relacionado con el virus del papiloma humano (VPH)

Cánceres no clasificados por este sistema de estadiaje

Tipos histológicos	Clasificados por	Capítulo
Cánceres de orofaringe p16 (-)	orofaringe (p16-) e hipofaringe	11

Resumen de Cambios

Esta es una nueva clasificación para el AJCC Manual Estadiaje de Cáncer, 8ª Edición (8ª Edición).

Clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud

Código	Descripción
8070	Carcinoma de células escamosas no queratinizante
8070	Carcinoma de células escamosas mediado por VPH
8070	Carcinoma escamoso p16+
8083	Carcinoma escamoso basaloide

Introducción

El aumento meteórico en la incidencia de cánceres de alto riesgo asociados con el VPH (HR-HPV) con cánceres de amígdalas y de la base de la lengua ha planteado numerosos desafíos en su diagnóstico, estrategias de manejo y reporte de resultados. Debido a su comportamiento biológico único, los criterios de estadificación establecidos y el sistema de estadificación informados en el AJCC Manual de estadiaje de cáncer, 7ma Edition (7^a Edición), se consideran inadecuados para definir con precisión la historia natural de esta enfermedad. Se presenta con mayor frecuencia en los jóvenes, individuos más sanos con poca o ninguna exposición al tabaco, y tiene un mejor pronóstico que los cánceres no relacionados con el VPH en este sitio. HPV 16/18 son los más comúnmente detectados transcripcionalmente tipos activos de HR-HPV. Inmunohistoquímica para la sobreexpresión del p16 ha surgido como un biomarcador sustituto robusto para Carcinogénesis mediada por HPV-HPV. Es un marcador sustituto para la prueba de ADN del VPH porque detecta p16 inhibidor de la quinasa ciclino dependiente. p16 está regulado positivamente cuando HPV16 (y en menor medida HPV18) las oncoproteínas degradan p53 y pRB. La sobreexpresión de p16 se usa como el apoderado de los cánceres asociados al VPH. Los cánceres de la orofaringe todos deben ser evaluados por p16. Aquellos que no sobre expresan p16, o para los que las pruebas no se pueden realizar, se estadifican utilizando el sistema de estadificación que se expone en el capítulo 11, el capítulo separado para p16 negativo. Carcinoma de orofaringe de Células escamosas relacionada con el virus del papiloma humano (VPH) (HPV-OPSCC, tabla 10.1) es causado por HR-HPV y se origina en el epitelio reticulado que recubre las criptas de las amígdalas linguales y palatinas. Representa un perfil epidemiológico, patológico y clínico distinto de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello.

Las metástasis cervicales de un sitio primario desconocido en el nivel II/III que es positivo para p16 con histología consistente con HPV se estadificará utilizando estas guías. Para confirmar la mediación del VPH y excluir el origen del virus de Epstein-

Barr (VEB), que sugiere el origen de la nasofaringe, se recomienda realizar pruebas adicionales para detectar ARN pequeños de Epstein-Barr (EBER) mediante hibridación in situ. La categoría T0 se ha eliminado para la mayoría de los cánceres de células escamosas de cabeza y cuello, y aquellos con ganglios cervicales sin un cáncer primario conocido se estadifican utilizando el sistema de ganglios cervicales. Sin embargo, los casos de ganglios cervicales asociados con el VPH (cánceres positivos de p16) sin aparente primario son una excepción. Estos casos se organizan utilizando el sistema definido en este capítulo y utilizando la categoría "T0".

Tabla 12. Sinónimos para el cáncer de orofaringe relacionado a VPH

Sinónimos para el cáncer de orofaringe relacionado con VPH

Carcinoma de células escamosas de orofaringe VPH positivo

Carcinoma de células escamosas de orofaringe p16 positivo

Carcinoma de células escamosas de orofaringe no queratinizante

Estadía de TNM actual de tumores de orofaringe relacionados con VPH es no discriminatorio debido a la singularidad de naturaleza de la enfermedad. Para mejorar la certeza que refleja el comportamiento biológico de estos cánceres y para aumentar la utilidad del estadía de, el estadía de cáncer de orofaringe serán descritos separadamente ya si se presenta sobre expresión de p16 (p16+) o p16 negativo (p16-). Usualmente el p16 + es difuso y fuerte o enteramente negativo el punto de corte para determinar el p16 + por inmunohistoquímica es la expresión nuclear con $> 0 = +2/+3$ de intensidad y $> 0 = 75\%$ de distribución (Figura 10.1). La tinción citoplasmática es común pero no impacta en la determinación del estado del p16. Cánceres de orofaringe con expresión del p16 de baja intensidad o de distribución limitada deben ser estadificados con las guías de carcinoma de orofaringe p16- (ver capítulo 11).

Además, p16 + actualmente se considera solo para orofaringe; el papel de p16 + en otros sitios anatómicos es poco claro todavía. La detección directa del VPH no se utilizará como un factor definitorio debido a su dificultad en la disponibilidad universal y la aplicabilidad, el costo y la incapacidad de estratificar la supervivencia así como la sobreexpresión p16.

Se necesita un sistema de estadificación que reconozca la creciente incidencia de proporciones epidémicas de cánceres de orofaringe relacionados con el VPH para una mejor discriminación entre las etapas. Las categorías T seguirán siendo las mismas que las de OPC tradicionales tanto para p16+ como para p16-, excepto que la clasificación p16+ no incluirá una categoría Tis, y no habrá una T4b dentro de T4

Como todos los demás tumores patológicamente organizados, p16 + también tiene una clasificación clínica TNM aplicable a todos los casos antes del tratamiento (casos quirúrgicos y no quirúrgicos) y la clasificación patológica es limitada a los casos tratados con cirugía después del examen del tumor primario y especímenes de disección del cuello.

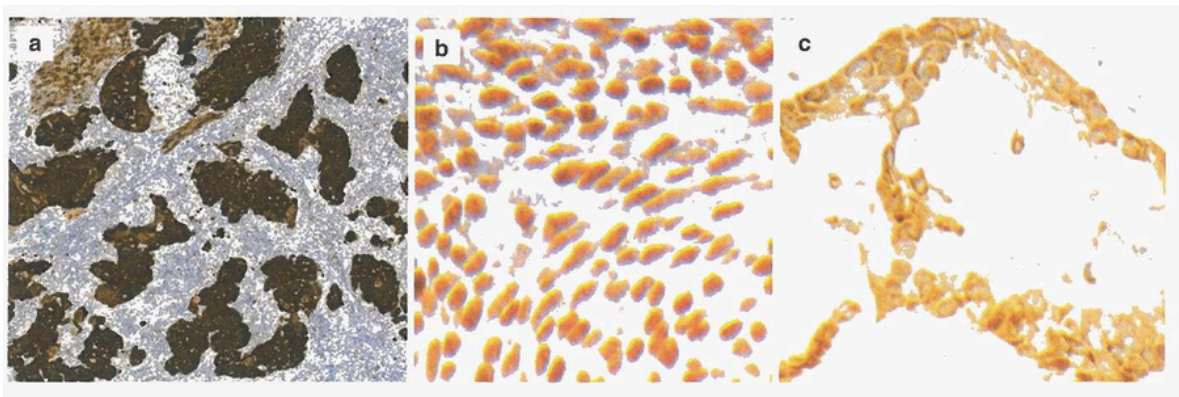


Fig. 33. En el contexto del cáncer de orofaringe, el punto de corte óptimo para la sobreexpresión de p16 como biomarcador HR-HPV sustituto es la intensidad de tinción nuclear $\geq +2/+3$ (tinción citoplásmica + 1) con una distribución del $\geq 75\%$. a) El fenotipo de sobreexpresión típico de p16 es mayor que este umbral. Aquí se ve la sobreexpresión citoplásmica, nuclear robusta y difusa. (b) Un patrón positivo más raro es el de la sobreexpresión de p16 limitada a núcleos. (c) La expresión de p16

citoplásmica inespecífica generalmente se asocia con una distribución de tinción limitada. Los carcinomas con este patrón de tinción están excluidos de este capítulo

Anatomía

Sitio (s) primario (s)

La orofaringe es la porción de la continuidad de la faringe que se extiende desde el plano de la superficie superior del paladar blando hasta la superficie superior del hueso hioides (o valécula). Incluye la base de la lengua, incluida la amígdala lingual; la superficie inferior (anterior) del velo del paladar y la úvula; los pilares tonsilares anterior y posterior con las amígdalas palatinas; el surco glosotonsilar; y las paredes faríngeas lateral y posterior. (Figura 34) Los cánceres mediados por VPH aparecen con mayor frecuencia en el tejido linfático de la amígdala palatina y lingual, pero pueden surgir en cualquiera de las regiones de la orofaringe.

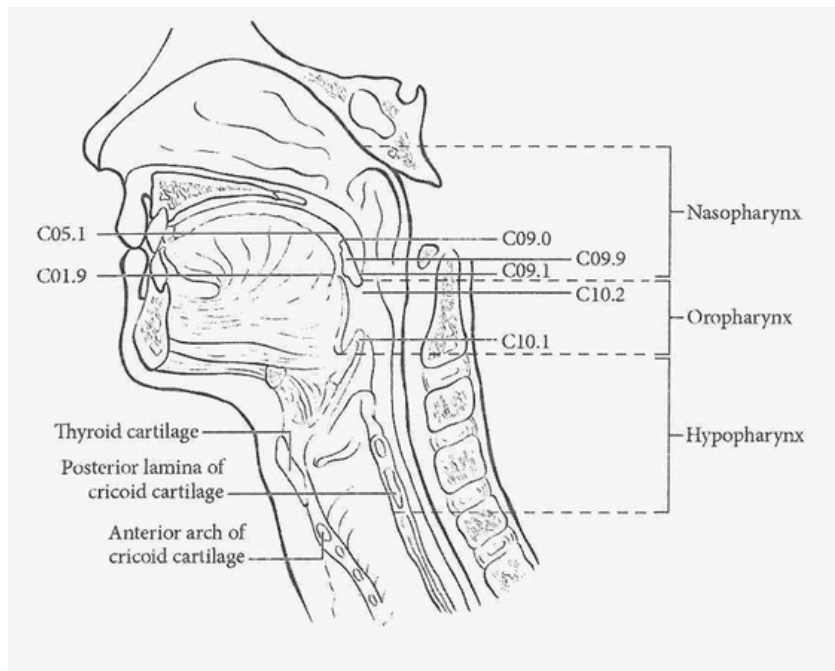


Fig. 34. Vista sagital de la cara y el cuello que representa las subdivisiones de la faringe

Nódulos linfáticos regionales

Por lo general, los cánceres de orofaringe involucran los ganglios linfáticos superiores y medios y (menos comúnmente) los ganglios submentonianos / submandibulares. Los cánceres de la base de la lengua comúnmente manifiestan un drenaje linfático bilateral.

Enfermedad nodal metastásica positiva primario desconocido (T0) debe ser estadificado utilizando esta sección si el nódulo es p16+ y si no se identifica el sitio primario

Sitios metastásicos

El sitio más común de metástasis distales es el pulmón seguido del hueso

Reglas para la clasificación

Clasificación clínica

La etapa clínica se basa en los informes de un gran conjunto de datos de cinco centros de América del Norte y dos europeos, la colaboración internacional para la red de cáncer de orofaringe para estadificación (ICON-S). El ICON-S es un estudio de validación posterior al informe del Hospital Princess Margaret y contiene aproximadamente 3.000 casos, de los cuales aproximadamente 2.000 son VPH+. Este estudio mostró que los estadios nodales tradicionales de N0 a N2b son homogéneas para el resultado dentro de las categorías T1 y T2 (creando el Estadio I). N2c y T3 tienen un estadio intermedio (Estadio II), y T4 y N3 son el grupo menos favorable (Estadio III). El estadio IV se reserva para metástasis a distancia. Las categorías T son

las mismas para la estadificación clínica y patológica. La estadificación clínica generalmente se emplea para los carcinomas de células escamosas de la faringe. La evaluación se basa principalmente en la inspección: endoscopia indirecta y directa, así como también imágenes. Palpación de sitios (cuando es factible) y de los nódulos del cuello es esencial. La biopsia diagnóstica de los sitios primarios y/o metástasis distantes y el cuello forman parte de la estadificación clínica. Se requiere una evaluación neurológica de todos los nervios craneales.

En la evaluación clínica, debe ser medido el tamaño máximo de cualquier masa ganglionar. Hay tres categorías de ganglios clínicamente involucrados para la orofaringe: N1, N2 y N3. Los nódulos de la línea media se consideran nódulos ipsilaterales. Ganglios linfáticos mediastinales superiores se consideran nódulos linfáticos regionales (nivel VII). Además de los componentes para describir la categoría N, los ganglios linfáticos regionales también deben ser descritos de acuerdo con el nivel del cuello que está involucrado. Proporciona una descripción o un mapa de los ganglios linfáticos regionales y los grupos de ganglios a los que afecta el cáncer. El papel de la extensión extranodal es menos claro en el cáncer de orofaringe p16+. No es un factor en la estadificación de esta enfermedad.

Imágenes

La tomografía computarizada (TAC) con contraste es a menudo el primer estudio de imagen de elección con una masa en cuello que se sospecha que es una adenopatía, o cuando se detecta una enfermedad ganglionar metastásica o un tumor orofaríngeo primario. La imagen por resonancia magnética (RMN) es la modalidad de sección transversal alternativa que puede emplearse para la estadificación inicial, la evaluación posterior al tratamiento o la vigilancia. Ambas modalidades permiten una excelente evaluación del tumor primario de orofaringe y de sitios de drenaje nodal. La tomografía por emisión de positrones (PET)/CT se utiliza con mayor frecuencia para la estadificación, la evaluación del tratamiento y la vigilancia. Puede ofrecer una

ventaja en la detección de un tumor primario oculto clínicamente de otra manera y en la exclusión de un tumor viable en ganglios agrandados residuales después de la quimioterapia y radioterapia. La estadificación por imágenes de un tumor orofaríngeo conocido requiere una revisión sistemática del tumor primario, los sitios de drenaje nodal y los posibles sitios. Para este propósito, los informes estructurados pueden ofrecer ventajas al radiólogo para garantizar que no se omita la información crítica.

Tumor primario

Se debe aclarar el subsitio de la orofaringe (amígdala palatina/lingual, pilar tonsilar, pared posterior de la faringe, paladar blando). El tamaño del tumor primario se debe medir a lo largo de su diámetro más largo para determinar si esto es T1 (≤ 2 cm), T2 (> 2 cm y ≤ 4 cm) o T3 (> 4 cm). Puede ser difícil saber con certeza si un tumor de la base de la lengua se extiende a lo largo de la superficie de la mucosa de la cara lingual de la epiglotis (también T3) o si el tumor exofítico colinda con esta superficie. En estas situaciones, la clarificación por observación clínica directa es esencial. La enfermedad T4 está determinada por invasión (1) anterior a los músculos extrínsecos de la lengua en el piso de la boca o desde el paladar blando anterior al paladar duro, (2) lateralmente en los músculos pterigoideos o la mandíbula, (3) inferiormente a la laringe o (4) superiormente a la base del cráneo o más allá. La afectación de la base del cráneo también requiere una evaluación cuidadosa para la diseminación perineal e intracraneal del tumor. La descripción de la extensión de la invasión de estas estructuras específicas con tumores T4 es importante para planificar la radiación y se debe articular claramente en el informe. La tomografía computarizada y la RMN ofrecen una vista de los pulmones en busca de metástasis, aunque solo se visualiza un pequeño volumen de los pulmones y una sensibilidad baja para la RMN. Un informe estadístico completo incluye la evaluación de la

Un reporte completo de estadiaje incluye evaluación de los ápices pulmonares por potenciales metástasis y de los huesos del cráneo y de la columna cervical para

enfermedad metastásica. La PET/CT permite una evaluación más precisa y completa de la enfermedad metastásica a distancia, que con mayor frecuencia ocurre en los pulmones, los huesos y el hígado con carcinoma de células escamosas relacionado con el VPH (SCCa).

Las dificultades específicas en las imágenes se relacionan con la modalidad de imagen que se utiliza o con la interpretación estricta de las definiciones de afectación tumoral. La detección de la afectación metastásica de los ganglios con TAC o RMN requiere una evaluación cuidadosa de múltiples características morfológicas: tamaño, forma, densidad (intensidad en la RMN), necrosis y extensión extraganglionar del tumor. Es importante revisar todos los criterios y no simplemente el tamaño de un ganglio linfático. Esto también debe realizarse junto con el conocimiento del patrón de drenaje esperado del tumor. Como se mencionó anteriormente, los tumores orofaríngeos con mayor frecuencia drenan a los ganglios alto y medio (niveles II y III, respectivamente), y el drenaje bilateral es frecuente. Estos sitios nodales deben examinarse cuidadosamente para detectar formas, tamaños, contornos y texturas anormales. Los ganglios de retrofaringe (RPN) también deben evaluarse, en particular cuando hay un tumor en la pared posterior de la faringe. Se debe tener en cuenta que, a menos que los nódulos retrofaríngeos sean quísticos o necróticos, aparecen con frecuencia isodensos a los músculos prevertebrales adyacentes en la TAC, lo que hace que se los olvide fácilmente.

Una trampa común de la PET/CT que es particularmente pertinente para la evaluación del carcinoma de células escamosas de orofaringe relacionada con el VPH es la ausencia de captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en ganglios quísticos. Por esta razón, es imperativo que el componente del TAC para estadificación se evalúe cuidadosamente para detectar nódulos quísticos (de baja densidad), que tienen muy poco tejido sólido para demostrar una actividad de FDG elevada. Teniendo esto en cuenta, la PET/CT para tumores malignos de cabeza y cuello se realiza mejor con porciones de TAC con contraste y, preferiblemente, con imágenes dedicadas de cuello de campo más pequeño (FOV). Cuando el contraste yodado no se emplea para la PET/

CT, también es difícil evaluar sitios específicos de afectación de la enfermedad, lo que puede eclipsar un tumor. Por ejemplo, cuando se determina la presencia de afectación del músculo pterigoideo medial o lateral (ambas T4) por un carcinoma amigdalino es difícil cuando se confía en una TAC de FOV grande sin contraste para la correlación con la captación de FDG-PET. Algunas sutilezas de la implicación tumoral para la estadificación también requieren clarificación. La musculatura palatoglosa forma la masa muscular del pilar tonsilar anterior y puede ser invadido incluso con un tumor amigdalino relativamente pequeño. Aunque el músculo palatogloso se define como un músculo extrínseco de la lengua, afectación de este músculo dentro del orofaringe no denota un pronóstico significativamente peor para el paciente y no cambia la categoría T. Una trampa final de las imágenes para su consideración es durante la evaluación de imágenes de un carcinoma de origen desconocido. En la mayoría el tumor primario pequeño se determina que está en la amígdala faríngea o lingual ipsilateral, pero particularmente con tumores relacionados con el VPH, puede ser sutil y pasar inadvertida. Es importante evaluar cuidadosamente la TAC o la RMN para el tamaño asimétrico del tejido amigdalino ipsilateral y para la captación del medio de la amígdala heterogénea. La PET/CT es una modalidad alternativa si la lesión no se encuentra en las imágenes de TAC o RMN, y se realiza mejor antes de las biopsias orofaríngeas para evitar una captación de FDG falsamente positiva.

La imagen PET/RMN es una modalidad emergente; actualmente, hay pocos sitios donde estos escáneres están disponibles para imágenes clínicas. Imágenes de RMN del tumor primario, los nódulos y las mediciones de la actividad FDG se obtienen simultáneamente, lo que da como resultado imágenes fusionadas de PET/RMN. Actualmente hay poca literatura sobre imágenes PET/RMN para tumores de cabeza y cuello y ninguna demuestra aún mayor exactitud de imágenes PET/RMN sobre PET/CT para estadificación, seguimiento o vigilancia de tumores de cabeza y cuello. Se reduce la radiación ionizante al paciente con imágenes PET / RM en comparación con PET/CT.

Clasificación patológica

Las categorías T son las mismas para la estadificación clínica y patológica. Sin embargo, se propone una categoría N patológica diferente para p16 + OPC, basada en datos de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington. El alto número de ganglios metastásicos en lugar de la extensión extra capsular, la lateralidad o el tamaño ganglionar es el pronosticador clave en la resección quirúrgica, cáncer de orofaringe p16 + con disección de cuello. Un hallazgo interesante en este conjunto de datos administrado quirúrgicamente es que la enfermedad N3 se comporta inusualmente bien y es equivalente a NI; por lo tanto, N3 se elimina de la categorización pN. El resultado favorable para N3 no es aparente en el conjunto de datos clínicos. A diferencia de otros sitios de cabeza y cuello, la extensión extraganglionar (ENE) puede no tener la misma importancia pronóstica, siempre que los tratamientos adyuvantes se administren de acuerdo con la práctica convencional. Además, N0 discriminó entre la categoría NI, pero se dejó en la categoría del cuello N0 para la recopilación de datos y razones históricas. La resección tumoral primaria es necesaria para asignar un estadiaje patológico y se puede realizar utilizando técnicas transorales o convencionales. Las tendencias actuales favorecen fuertemente los enfoques transorales, ya que disminuyen la morbilidad de manera significativa. Para pN, una disección selectiva del cuello generalmente incluirá 10 o más ganglios linfáticos, y una disección radical o radical modificada de cuello generalmente incluirá 15 o más ganglios linfáticos. El examen patológico negativo de un número menor todavía indica una designación de pN0.

Histopatología

La nomenclatura estándar es insatisfactoria para describir cánceres de p16+ orofaríngeos mediados por VPH. El descriptor de "pobrementemente diferenciado", que se basa en una alta relación núcleo/citoplasma, está en desacuerdo con el pronóstico conocido mejorado. Por lo tanto, se debe evitar la clasificación del tumor como "carcinoma orofaríngeo poco diferenciado". La nosología del "carcinoma escamoso

basaloide" implica las células tumorales empalizadas, la deposición de la membrana basal y la morfología cribiforme, que tampoco es el fenotipo típico del carcinoma orofaríngeo p16 + mediado por el VPH. La terminología del "carcinoma escamoso orofaríngeo, tipo no queratinizante", reconoce que "no queratinizante" es un descriptor de baja potencia. La observación a mayor potencia confirma que la queratinización celular individual y la maduración tumoral son bastante comunes y compatibles con el descriptor "no queratinizante". La calificación no es relevante en este contexto.

La histopatología de los cánceres p16+ orofaríngeos mediados por VPH es característica y fácilmente reconocible. El carcinoma puede formar nidos, islas o cintas de células tumorales con citoplasma limitado ("basaloide"), cantidad moderada de citoplasma (epitelioide) o queratinización celular individual. Si está presente un patrón tipo cinta (patrón de transición), entonces se observan maduración tumoral y células queratinizantes aplanadas. La queratinización tumoral franca y las perlas de queratina generalmente no predicen ninguna asociación con la carcinogénesis mediada por VPH o la sobreexpresión de p16. En el caso de que un fenotipo queratinizante demuestre una sobreexpresión de p16, se debe organizar en este capítulo. El patrón de maduración "de adentro hacia afuera" es otra característica; las células tumorales queratinizadoras se localizan en la periferia de las islas tumorales, y las células tumorales en proliferación se localizan centralmente (figura 35). Esto es lo contrario del patrón de maduración usualmente visto en el carcinoma escamoso queratinizante no mediado por HPV. Las células tumorales anaplásicas con núcleos multinucleados o extraños se pueden ver en cánceres de orofaringe p16+ y son un mal pronosticador. Las metástasis de ganglios linfáticos cervicales al nivel II/III de un primario desconocido se estadifican en este capítulo si se documenta la sobreexpresión de p16 y la histología es compatible con la carcinogénesis mediada por el VPH. Estos carcinomas metastásicos son invariablemente quísticos e incluyen los otros hallazgos enumerados anteriormente (Figura 35). La "normalización" o maduración del carcinoma escamoso metastásico hasta el punto de imitar un quiste benigno, es un fenómeno bien reconocido; por lo tanto, el diagnóstico de

"transformación maligna de un quiste de hendidura branquial" debe ser rechazado. En estos casos, se recomiendan estudios adicionales de hibridación viral in situ (HR-HPV, EBER). Se han observado células de carcinoma escamoso ciliado dentro de cánceres primarios y metastásicos mediados por VPH, que también pueden causar confusión diagnóstica. Finalmente, existe la posibilidad de confusión con un patrón no agresivo de invasión tumoral con carcinoma no invasivo. Las criptas epiteliales del anillo de Waldeyer están alineadas por epitelio reticulado especializado, que es más delgado que el epitelio escamoso estratificado y se caracteriza por abundantes linfocitos intraepiteliales y células mononucleares. La membrana basal en esta región está compuesta de fibras finas y discontinuas, lo que permite el tráfico de linfocitos. Debido a la falta de una membrana basal completa y bien definida, la idea de carcinoma in situ dentro de estas criptas es incorrecta. El carcinoma orofaríngeo mediado por VPH revela con mayor frecuencia un patrón no agresivo de invasión (por ejemplo, patrón de transición, que recuerda al carcinoma de vejiga urinaria). Los contornos lisos en forma de cinta de este patrón más la falta de respuesta desmoplásica conducen al patólogo hacia un diagnóstico erróneo de carcinoma in situ (Figura 35).

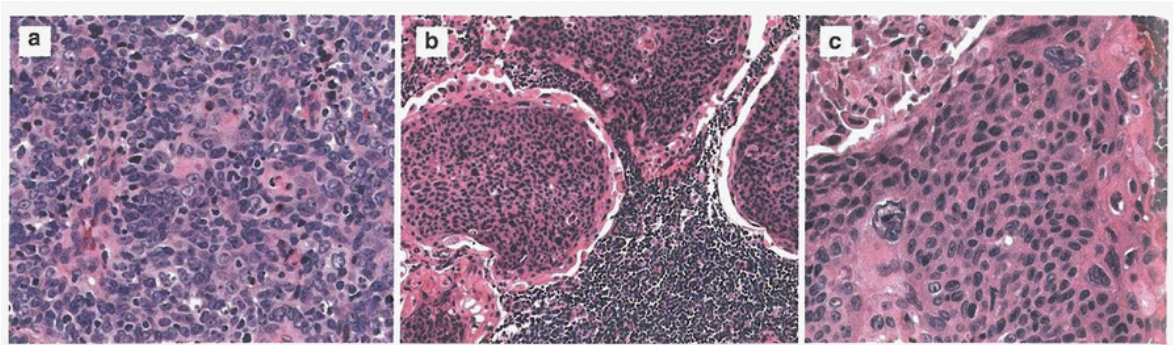


Fig. 35 En el contexto del cáncer de la orofaringe, estas histologías son predictivo de la carcinogénesis mediada por HR-VPV y p16 sobreexpresión. (a) Estos cánceres típicamente están compuestos de células tumorales basaloideas con citoplasma mínimo. Queratinización de células individuales observado a gran potencia; sin embargo, la queratinización evidente generalmente no se observa en la observación de baja potencia. (b) Maduración "de adentro hacia afuera" el borde periférico de las islas tumorales se compone de queratinización aplanada as células tumorales, mientras que las células más

inmaduras que proliferan se localizan centralmente. Esto es distinto del carcinoma escamoso queratinizante no mediado por VPH, que revela queratinización central y proliferación de células tumorales en la periferia de las islas tumorales. (c) Las células tumorales anaplásicas, así como las células tumorales multinucleadas pueden ser vistos en estos carcinomas

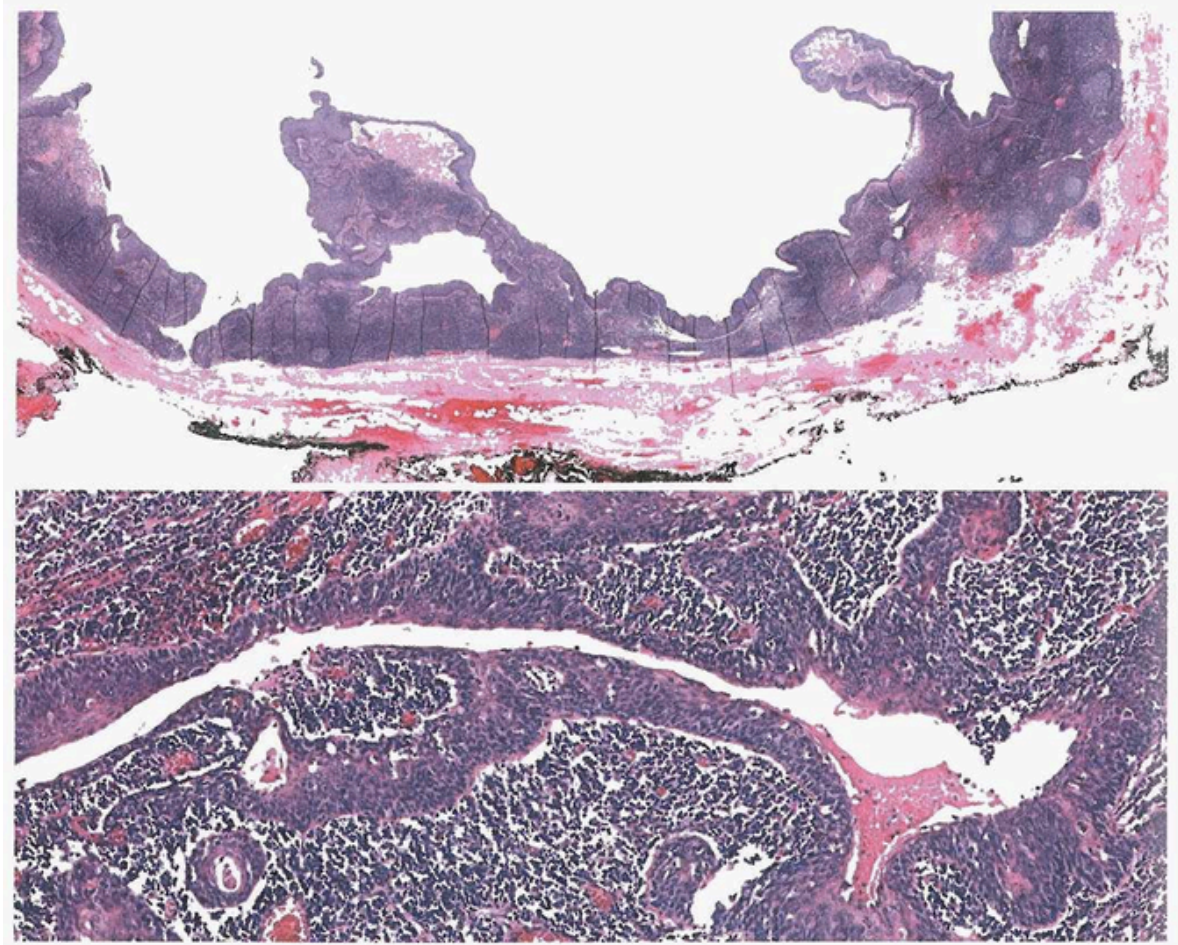


Figura 36. El cáncer de la orofaringe mediado por HR-VPH puede formar metástasis quísticas en los ganglios linfáticos cervicales, mientras que el carcinoma primario suele ser sólido. "No es necesario realizar una extensión extraganglionar en este contexto. El fenotipo, más la sobreexpresión de p16, puede ser especialmente útil para tumores de primarios desconocidos. (Arriba) Metástasis quísticas sin diluir. (Abajo) El carcinoma metastásico forma un patrón en forma de cinta (transicional) con una maduración tumoral variable que aparece como células queratinizadas aplastadas

Factores pronósticos

Factores de pronóstico requeridos para el grupo de estadiaje

Prueba p16

El inmunotest p16 es obligatorio para usar este sistema de estadificación para el cáncer asociado al VPH. VPH por hibridación in situ (ISH), se puede hacer como una alternativa. Si un caso de cáncer de orofaringe no tiene p16 o VPH por ISH, entonces el caso es clasificado por el sistema p16-negativo (Capítulo 11).

Factores adicionales recomendados para la evaluación clínica

Salud en general

Sumada a la importancia de factores de TNM descritos previamente, la salud en general del paciente claramente influencia el resultado. En un esfuerzo en marcha para evaluar mejor el pronóstico, utilizando el tumor y factores no relacionados. La abstracción gráfica continuará realizándose en registros de cáncer, para obtener información importante con respecto a factores específicos relacionados con el pronóstico. Estos datos serán utilizados para perfeccionar el poder predictivo del sistema de estadiaje en futuras revisiones. Nivel de evidencia de AJCC: III.

Comorbilidad

La comorbilidad puede ser clasificada por medidas específicas de enfermedades médicas adicionales. Reportes acertados de todas las enfermedades de los pacientes en la historia clínica es esencial para el abordaje de estos parámetros. Medidas generales de rendimiento ayudan a predecir la supervivencia general. La AJCC fuertemente recomienda al clínico reportar el estado del rendimiento utilizando el

Cooperativa Grupo Oncológico del Este (ECOG), Zubrod, medidas de rendimiento de Karnofsky junto a la información estándar de estadiaje. Una interrelación entre las herramientas de rendimiento existe. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Zubrod/ECOG escala de rendimiento

- 0 Completamente activo, puede realizar todas las actividades sin restricción (Karnofsky 90-100).
- 1 Restringido en actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo, ligero trabajo de casa, trabajo de oficina (Karnofsky 70-80).
- 2 Ambulatorio y capaz de su cuidado propio pero incapaz de actividades de trabajo, más de 50% de horas de vigilia (Karnofsky 50-60).
- 3 Capaz de limitado cuidado propio, confinado a una cama o silla 50% o más de las horas, despierto (Karnofsky 30-40).
- 4 Completamente inhabilitado, no puede realizar su propio cuidado, totalmente confinado a una cama o silla (Karnofsky 10-20).
- 5 Muerte (Karnofsky 0).

Factores de estilo de vida

Factores como el abuso de tabaco y alcohol influyen negativamente la sobrevida. Apuntar acertadamente el uso de tabaco en paquetes por año y el número de días a la semana que ingiere alcohol da información importante para su análisis. La nutrición es importante en el pronóstico y será medida indirectamente con la pérdida de peso >5% del peso corporal en los 6 meses previos. La depresión afecta negativamente calidad de vida y sobrevida. Identificación de un diagnóstico previo o actual de depresión debe ser anotada en la historia clínica. Nivel de evidencia de la AJCC: III

Uso de tabaco

El rol del tabaco como factor negativo en el pronóstico es bien establecido. Exactamente cómo se puede codificar en el sistema de estadiaje es menos evidente. En este momento, el fumado es conocido que tiene un efecto deletéreo en el pronóstico pero es difícil de aplicar acertadamente al sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de AJCC: III

La historia de fumado debe ser identificada como un elemento importante en la demografía y debe ser incluida en los grupos pronóstico en el futuro. Para facilitar el estándar mínimo debe ser clasificado en nunca, $< 0 = 10$ paquetes año, > 10 pero $< 0 = 20$ paquetes año, $o > 20$ paquetes año.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas para el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, este trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas de cáncer serán evaluados, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Categoría T	Criterio T
T0	No tumor primaria identificado
T1	Tumor 2 cm o más pequeño en la dimensión más grande
T2	Tumor de más de 2 cm pero no más grande de 4 cm en la dimensión mayor.
T3	Tumor mayor de 4 cm en su dimensión mayor o con extensión a la superficie lingual de la epiglotis.
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, músculo extrínseco de la lengua. Músculo pterigoideo medial, paladar duro, mandíbula o más allá *.

La extensión de la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis a partir de tumores primarios de la base de la lengua y valécula no constituye una invasión de la laringe.*

Definición de ganglio linfático regional

Clínico N (cN)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay evidencia de ganglios linfáticos metastásicos.
NI	Uno o más ganglios ipsilaterales, ninguno más grande que 6cm.
N2	Nódulos linfáticos contralaterales o bilateralmente, ninguno mayor de 6 cm.
N3	Ganglio (s) linfático (es) de más de 6 cm.

N patológico (pN)

Categoría N	Criterio N
--------------------	-------------------

NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
pNO	No hay evidencia de metástasis linfáticas.
pNI	Metástasis en 4 o menos ganglios linfáticos.
pN2	Metástasis en más de 4 Nódulos linfáticos.

Definición de metástasis distales

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadiaje de la AJCC

Clínico

Quando T es	y N es	y M es	el grupo de estadio es
T0, T1 o T2	N0 o N1	M0	I
T0, T1 o T2	N2	M0	II
T3	N0, N1 o N2	M0	II
T0, T1, T2, T3 o T4	N3	M0	III
T4	N0, N1, N2, N3	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Patológico

Quando T es	y N es	y M es	el grupo de estadio es
-------------	--------	--------	------------------------

T0, T1 o T2	N0 o N1	M0	I
T0, T1 o T2	N2	M0	II
T3 o T4	N0, N1	M0	II
T3 o T4	N2	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Registro de variables de recolección de datos

1. Ubicación del tumor (nasofaringe de la pared posterior o amígdalas faríngeas)
2. Número y tamaño de los nodos
3. Invasión perineural
4. Extensión extranodal evidente ≥ 2 cm o microscópica
5. Historia de fumar y paquetes de años

Calificación histológica (G)

No existe un sistema de clasificación para tumores orofaríngeos mediados por HPV.

Tipo histopatológico

La histopatología de los cánceres de la orofaringe p16 + mediada por el VPH es característica y fácilmente reconocible.

Orofaringe (p16-) e Hipofaringe

Resumen del capítulo

Cánceres estadificados utilizando este sistema de estadiaje

Cánceres de orofaringe p16 negativo (p16-), cánceres de orofaringe sin inmunohistoquímica de p16 realizado; y todos los cánceres de hipofaringe. Cánceres de glándulas salivales menores y carcinomas neuroendocrinos de orofaringe e hipofaringe. Evaluación del p16 es necesaria sólo para carcinomas escamosos. Típicamente, carcinomas escamosos p16 negativos son queratinizantes.

Cánceres no estadificados con este sistema de estadiaje

Tipos histológicos	Se estadifican de acuerdo con la clasificación	capítulo
Cánceres de orofaringe p16 +	Mediados por Virus Papiloma Humano (p16+) de orofaringe	10
Cánceres de nasofaringe	Nasofaringe	9

Resumen de los cambios

Cambio	Detalles del cambio	Nivel de evidencia
Anatomía sitio primario	Tumor primario desconocido: estadiaje de paciente con metástasis cervical no relacionado con EBV con HPV no es incluido en este capítulo.	IV
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Abordajes separados han sido descritos para la categoría N relacionados y no relacionados	II

A HPV.

Definición de ganglio linfático Regional (N)	Abordajes separados de categoría N han sido descritos para pacientes tratados sin disección cervical N clínico (cN) y pacientes tratados con disección cervical (N patológico (pN)).	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Extensión extranodal (ENE) es introducido como un descriptor de la categoría N para los cánceres no relacionados con HPV.	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE en cánceres HPV negativo: sólo clínica y radiológicamente ENE manifiesta debe ser utilizada para cN.	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE en cánceres HPV negativo: detección patológica de ENE es considerada ENE (+) y es utilizado para pN.	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE en cánceres HPV negativo: presencia de ENE es designado pN2a para un solo ganglio ipsilateral < 3cm y pN3b para los otros nódulos.	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Clasificación de ENE: clínicamente manifiesta ENE es clasificado ENEc y es considerado ENE (+) para cN.	III
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Clasificación de ENE: ENE detectado patológicamente es clasificado como ENEmi (< o =2mm) o ENEmA (>2mm) para recolección de datos, pero ambos son considerados ENE(+) para definición de pN.	III

Clasificación de la Organización Mundial de la salud

Carcinoma de células escamosas, convencional

Carcinoma de células escamosas acantolíticas

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma de células escamosas basaloide

Carcinoma cuniculatum

Carcinoma de células escamosas papilar

Carcinoma de células escamosas en huso

Carcinoma verrucoso

Carcinoma linfoepitelial (no nasofaríngeo)

Introducción

La epidemia de cáncer de orofaringe mediado por HPV y su significativo carácter distinto y su historia natural ha resultado en la necesidad del desarrollo de dos diferentes sistemas de estadiaje para el cáncer de orofaringe: uno para HPV positivo y otro para cánceres HPV negativo. Históricamente, faringe era abarcada en un solo capítulo, pero en el Manual de Estadiaje de Cáncer de la AJCC, 8^{va} edición, el reconocimiento de la naturaleza única de las dos enfermedades mediadas por virus en nasofaringe y orofaringe ha resultado en la división de un capítulo en tres. Este capítulo trata con el cáncer de orofaringe p16 (-) y todos los cánceres de mucosa de hipofaringe. El estadiaje de estos dos sitios será similar al Manual de Estadiaje de Cáncer de la AJCC, 7^{ma} edición, con la excepción de la categoría N y la eliminación del T0. T0 será utilizado sólo cuando un nódulo es p16+, y por lo tanto sería estadificado en el capítulo de orofaringe relacionado con HPV, en el capítulo de nasofaringe relacionado con EBV o en el capítulo de nódulo cervical. ENE tiene un importante efecto en el resultado que ha sido incorporado en la determinación de N.

El efecto de ENE en el pronóstico de cánceres de cabeza y cuello no causado por HPV es importante. En suma a este factor importante en el pronóstico, fue considerado crítico en la revisión de los estadios. ENE incrementará la categoría nodal patológica por 1 (como es descrito en la sección de “Definiciones de TNM de la AJCC”).

La mayoría de los datos que apoyan la ENE como un factor pronóstico adverso es basado en la histopatología y caracterización de ENE, especialmente en la distinción entre ENE microscópica y macroscópica. Por eso sólo ENE incuestionable es utilizada para estadiaje clínico. Según la “regla incierta” de la AJCC/Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC), que indica que la categoría menor debe ser siempre asignada en casos ambiguos, un caso debe ser categorizado como ENE (-) a menos que haya ENE incuestionable. Para ENE clínica, la incapacidad de los estudios actuales de imagen para definir ENE acertadamente, indica que criterios estrictos sean cumplidos previos a la asignación de diagnóstico clínico de ENE. Sin embargo, evidencia inequívoca de ENE manifiesta en el examen físico (ej: invasión de la piel, fijación a musculatura o a tejidos blandos circundantes, o signos clínicos de invasión de nervios craneales, plexo braquial, cadena simpática o nervio frénico con disfunción) apoyado por evidencia radiográfica fuerte permite la clasificación de enfermedad ENE (+). ENE patológica será explicada adecuadamente seguidamente. Otra vez, si existe duda o inseguridad de presencia de ENE, el caso debe ser categorizado como ENE (-).

Estadiaje de TNM de cánceres de orofaringe no asociado a HPV y cánceres de hipofaringe es crítico para entender su historia natural. Los grupos de estadiaje proveen estatificación por pronóstico que es valioso para el clínico y para el paciente. Tomando el p16+, cánceres HPV mediado en este estadiaje aumenta su utilidad y su certeza.

Anatomía

Sitio primario

Cánceres que se originan en la mucosa de la orofaringe e hipofaringe (Figura 37) invaden las estructuras adyacentes a medida que avanzan.

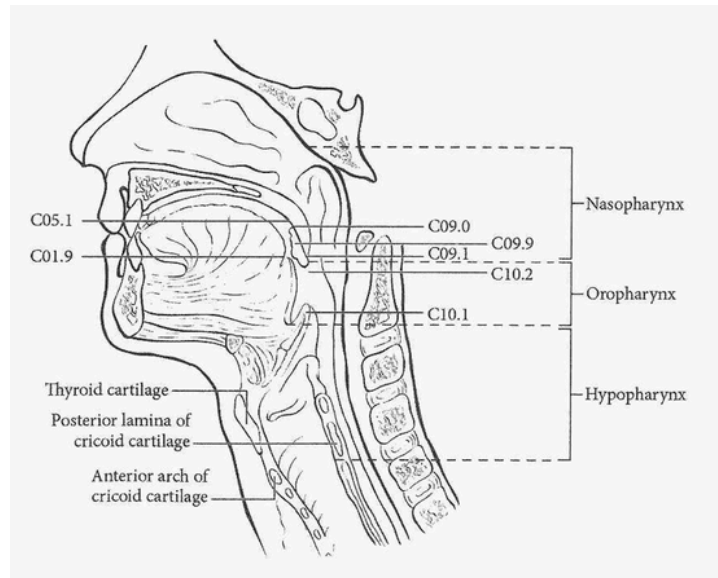


Figura 37. Visión sagital de cara y cuello representando las subdivisiones de la faringe

Orofaringe

La orofaringe es la porción de continuidad de la faringe, extendiéndose desde el plano de la superficie superior del paladar blando, hacia la superficie superior del hueso hioides, (o valécula). Incluye la base de la lengua, la superficie inferior (anterior) del paladar blando y úvula, los pilares anteriores y posteriores amigdalinos, el surco glosotonsilar, tonsilas faríngeas y pared lateral y posterior de la faringe.

Hipofaringe

La hipofaringe es la porción de la faringe extendiéndose desde el plano del borde superior del hueso hioides (valécula), al plano correspondiente al borde inferior del cartilago cricoides. Incluye los senos piriformes (derecho e izquierdo), paredes laterales y posteriores hipofaríngeas, y región postcricoidea. El área poscricoidea se extiende desde el nivel de los cartilagos aritenoides y bandas conectivas hacia el plano del borde inferior del cartilago cricoides. Conecta los dos senos piriformes, formando así la pared anterior de la hipofaringe. El seno piriforme se extiende desde el pliegue

faringoepiglótico hacia el límite superior del esófago hasta el borde inferior del cartílago cricoides y es limitado lateralmente por la pared lateral de la faringe y medialmente por la superficie lateral del pliegue ariepiglótico, el aritenoides y el cartílago cricoides. La pared faríngea posterior se extiende desde el nivel de la superficie superior del hueso hioides (o valécula) hacia el borde inferior del cartílago cricoides y del ápex de un seno piriforme al otro.

Ganglios linfáticos regionales

El riesgo de diseminación de ganglios linfáticos regionales desde cánceres de faringe es alto. Cánceres de orofaringe usualmente envuelven ganglios linfáticos yugulares superiores y medios y (menos comunes) submentoniano/submandibulares. Cánceres de la base de la lengua ocasionalmente manifiestan drenaje linfático bilateral. Cánceres de hipofaringe se diseminan hacia los ganglios parafaríngeos, paratraqueales, y yugulares medios e inferiores. Drenaje linfático bilateral es común. En la evaluación clínica el tamaño máximo de masa nodal debe ser medido. Nódulos en la línea media son considerados ipsilaterales. Nódulos mediastinales superiores son considerados ganglios linfáticos regionales (nivel VII). En suma, para describir la categoría N, los ganglios linfáticos deben ser descritos de acuerdo con el nivel del cuello involucrado.

Sitios metastásicos

Los pulmones son el sitio más común de metástasis distales, metástasis óseas y hepáticas pueden ocurrir en menor frecuencia. Metástasis a ganglios mediastinales son consideradas metástasis distales, excepto ganglios en nivel VII

Reglas de clasificación

Clasificación clínica

Clasificación clínica es esencial para carcinomas de células escamosas de orofaringe e hipofaringe. La evaluación es basada primeramente en inspección y/o en endoscopía directa e indirecta. La palpación de los sitios (cuando es posible) y de los nódulos del cuello es esencial. Evaluación neurológica de todos los nervios craneales es requerida. Endoscopía completa, usualmente bajo anestesia general, es realizada cuando se completa los estudios de estadiaje, para evaluar la extensión de la superficie del tumor adecuadamente y para evaluar la profundidad involucrada por la palpación de invasión muscular y facilitar la biopsia. Una búsqueda de otros tumores primarios en la vía aérea digestiva superior puede ser indicada, debido al potencial independiente de tumores primarios simultáneos.

En la evaluación clínica, el tamaño máximo de un ganglio linfático debe ser medido. Existen 3 categorías de afectación clínica de ganglios linfáticos para la orofaringe: N1, N2 Y N. Nódulos en la línea media son considerados como ipsilaterales. Ganglios mediastinales superiores son considerados regionales (Nivel VII). En resumen, para describir la categoría N, los ganglios linfáticos regionales deben ser descritos de acuerdo con el nivel del cuello afectado. Proveen una descripción o un mapa de los ganglios linfáticos regionales y grupos de nódulos que el cáncer afecta. Evidencia inequívoca de ENE manifiesta (ej. definido como invasión de la piel, infiltración de la musculatura/fijación a estructuras adyacentes en el examen clínico, nervios craneales, plexo braquial, tronco simpático e invasión con disfunción del nervio frénico) es un límite suficiente para clasificar esto como ENE clínica (ENEC) y califica como ENE (+) para definición de cN.

La evidencia de disfunción de nervios craneales debe ser buscada (prueba de sensibilidad y de movimiento) y la piel debe ser examinada por invasión por nódulos subyacentes. Nódulos linfáticos palpables deben ser considerados en términos de su localización (nivel del cuello), tamaño, número, características (liso o irregular),

adherencia a otros nódulos, y movilidad. Nódulos que no se mueven en todas las direcciones puede ser que invadan estructuras cercanas. Invasión del ECM y/o nervios craneales asociado con movilidad lateral, pero habilidad restringida para movilizar el nódulo a lo largo del eje craneal-caudal. Incapacidad de movilizar el nódulo del todo (sin movilizar la cabeza) es inquietante por ENE, la sospecha debe ser pensada para nódulos pequeños con movilidad limitada en nivel II. La asignación de ENE, debe basarse casi completamente en el examen físico, más que por estudios de imagen, ENE manifiesta es requerida para subir de estadio más allá de la asignación basada en el tamaño del nódulo y el número y esto debe ser sobreestimado con estudios de imagen actuales.

La incapacidad de habilidad de las imágenes radiográficas actuales en definir ENE sugiere la necesidad de criterios estrictos previos a la asignación de ENE en la evaluación clínica. Estudios de imagen evidencian márgenes amorfos espiculados de nódulos linfáticos afectados, estos o la grasa intermodal, resultando en pérdida de la forma oval/redondeada que sugiere diseminación extranodal del tumor, pero no es suficiente si no hay evidencia clínica que la respalde. La examinación patológica es necesaria para documentación del grado de dicha enfermedad. No hay estudios de imagen (todavía) que puedan identificar focos microscópicos en nódulos regionales o distinguir entre ganglios pequeños reactivos y nódulos pequeños malignos (a menos que se presente inhomogeneidad central radiográfica).

Imágenes

Tomografía computarizada con medio de contraste y RMN permite la evaluación de tumor primario de orofaringe e hipofaringe y de los sitios de drenaje linfático. La Tomografía de emisión de positrones (PET)/CT es utilizada con mayor frecuencia para estadiaje, evaluación de tratamiento y vigilancia. Puede ofrecer una ventaja en detección de otro tumor primario oculto.

El estadiaje por imágenes de un tumor de orofaringe e hipofaringe conocido requiere una revisión esquemática del tumor primario, sitios de drenaje linfático y sitios por imagen potencialmente en peligro de diseminación. Para este propósito, reportes estructurados pueden ofrecer ventajas para el radiólogo para asegurar que la información clínica no sea omitida.

Tumor primario

Los subsitios de la orofaringe deben de ser aclarados (tonsila palatina o lingual, pilar amigdalino, pared faríngea posterior, paladar blando). El tamaño del tumor primario debe ser medido a lo largo de su diámetro mayor para determinar si este es T1 (≤ 2 cm), T2 (>2 cm y ≤ 4 cm), T3 (>4 cm). Puede resultar difícil ser certero por imágenes si el tumor de la base de la lengua se extiende a lo largo de la superficie mucosa de la cara lingual de la epiglotis (también T3), o si el tumor exofítico es colindante contra ésta superficie. En estas situaciones, la aclaración por observación clínica es esencial. Enfermedad T4 es determinado por la invasión anterior de los músculos extrínsecos de la lengua en el piso de la boca o desde el paladar blando anterior hasta el paladar duro, lateralmente hacia los músculos pterigoideos o mandíbula, inferiormente hacia la laringe o superiormente hacia la base del cráneo o más allá. La afectación de la base del cráneo también requiere evaluación cuidadosa por diseminación intracraneal o perineural. Estudios de imagen de carcinoma de hipofaringe son recomendados para definir la extensión del tumor primario, particularmente su profundidad en relación con adyacentes estructuras (ej. laringe, cartílago cricoides y tiroides, vértebra cervical y vaina carotídea). El TAC es preferido actualmente, debido a que requiere menos movilidad del artefacto que en la RMN.

El TAC y la RMN permiten ver una pequeña parte de los pulmones para metástasis, aunque con un pequeño volumen, es identificada en las imágenes y la RMN tiene poca sensibilidad. Un reporte completo de estadiaje incluye evaluación de los ápices de los pulmones para metástasis posibles y de los huesos de la base del cráneo y de la

columna cervical para descartar enfermedad metastásica. PET/CT permite una evaluación más acertada y completa para metástasis distales, el cual es más común en pulmón, hueso e hígado.

Existen ciertas trampas en las imágenes que se relacionan al tipo de estudio realizado o a la estricta interpretación de definición de afectación del tumor. La detección de enfermedad metastásica de los nódulos por TAC o RMN requiere una evaluación cuidadosa de características morfológicas múltiples: tamaño, forma, densidad (intensidad en RMN), necrosis, y diseminación extranodal del tumor. Es importante revisar todos los criterios y no sólo simplemente el tamaño del nódulo. Esto debe ser realizado en conjunto con conocimiento del patrón de drenaje esperado del tumor. Como se ha mencionado antes los tumores de orofaringe la mayoría drenan en los nódulos yugulares superiores y medio (niveles 2 y 3 respectivamente) y drenaje bilateral es frecuente. Estos sitios ganglionares deben ser cuidadosamente examinados para identificar formas anormales, tamaño, contorno, textura. Los nódulos retrofaríngeos deben ser también evaluados, particularmente cuando existe un tumor de pared posterior de la faringe. Manténgase en mente a menos que haya ganglios retrofaríngeos quísticos y necróticos, frecuentemente se observan como isodensos a los músculos prevertebrales adyacentes en TAC los hace pasar por alto.

Estudios de imágenes que evidencian márgenes amorfos espiculados de los nódulos involucrados o afectación de la grasa internodal resultando en pérdida de la forma normal redondeada – ovalada, que sugiere diseminación extranodal del tumor, pero no es suficiente si no hay evidencia física para clasificarlo como ENE (+).

PET/CT para malignidades de cabeza y cuello son mejor evaluados por imágenes contrastadas, y preferiblemente con campo de pequeño tamaño de visión. Cuando no se coloca medio yodado para el PET/CT, es difícil evaluar los sitios específicos de enfermedad que puedan subir de categoría el tumor. Por ejemplo, determinar la presencia de afectación del músculo pterigoideo medial y lateral (ambos T4) por un carcinoma de amígdala, es difícil confiar en un TAC de campo estrecho de visión sin medio de contraste para correlacionar con PET de 18-fluorodeoxyglucosa.

Algunas sutilezas de afectación del tumor para estadiaje también requieren aclaramiento. El músculo palatogloso forma el bulto de músculo del pilar anterior amigdalino y puede estar invadido inclusive con un tumor relativamente pequeño de la amígdala o pilar amigdalino. Aunque el palatogloso es definido como un músculo extrínseco de la lengua, afectación de este músculo dentro de la orofaringe no denota un pronóstico más pobre para el paciente y no cambia la categoría T.

Clasificación patológica

Resección completa del tumor primario y/o disección de ganglios regionales, seguido de examinación patológica del espécimen resecado, permite el uso de la designación de pT y/o pN, respectivamente. Especímenes que son resecados luego de radiación o radioterapia o quimioterapia deben ser identificados y considerados en contexto y utilizar yp en vez de p. pT es derivado de la medida actual del tumor no adherido en el espécimen resecado. Debe ser identificado, sabiendo que hasta un 30% del tejido blando del tejido resecado se encoge posterior a la fijación con formalina. Estadiaje patológico representa información importante y adicional y debe ser incluido para estadiaje, pero no suplanta el estadio clínico como el primer sistema de estadiaje.

Para pN, una disección selectiva de cuello comúnmente incluirá 10 o más ganglios linfáticos, y una disección radical o modificada deberá tener 15 o más ganglios linfáticos. Examinación patológica negativa de un número pequeño de nódulos linfáticos igual indica asignación pN0.

Definición de ENE y descripción de su grado

Todos los ganglios metastásicos resecados con cirugía deben ser examinados por la presencia y grado de ENE. La definición precisa de ENE también ha variado en la literatura a lo largo del tiempo. La Academia Americana de Patólogos define ENE

como la extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal presente.

ENE detectada en examinación histopatológica es designada como ENEmi (ENE microscópica < o = 2mm) o ENEMA (ENE macroscópica > 2mm). Ambos ENEmi y ENEMA califica como ENE (+) para la definición de pN, pero la recolección de datos es recomendada para permitir la estandarización de la recolección de datos y futuro análisis.

Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para grupos de estadio

Inmunohistoquímica de p16

La medición del p16 es obligatoria para todos los carcinomas escamosos de orofaringe, pero no para todos los de hipofaringe. Si el p16 no es realizado, ese caso es estadiado en el sistema de cánceres p16-. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Factores adicionales recomendados para evaluación clínica

Extensión extranodal

ENE se define como la extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal presente. Evidencia inequívoca de ENE manifiesta (ej. invasión definida de la piel, infiltración de la musculatura/fijación de las estructuras adyacentes en el examen físico, nervios craneales, plexo braquial,

tronco simpático o invasión del nervio frénico o disfunción) es característica suficiente para clasificarlo como ENE clínica (+). Nivel de evidencia de la AJCC: III.

Salud en general

Sumado a la importancia de los factores de TNM ya descritos previamente, la salud en general de los pacientes influencia los resultados. En un esfuerzo continuo de mejor evaluar el pronóstico utilizando los factores del tumor y los no relacionados está en camino. La documentación será realizada por los registradores del cáncer para obtener información importante independientemente de los factores relacionados con el pronóstico. Estos datos serán entonces utilizados para mayor certeza del poder predictivo del sistema de estadios en futuras revisiones. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Comorbilidad

La comorbilidad puede ser clasificada por medidas específicas en la historia de enfermedades adicionales. El reporte acertado de todas las enfermedades en la historia clínica del paciente es esencial para la evaluación de estos parámetros. Mediciones generales del desempeño son útiles en predecir la sobrevida. La AJCC recomienda el estado del reporte clínico utilizando el Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG), Zubrod o Karnofsky junto a la información estándar del estadiaje. Una interrelación entre las herramientas de mayor desempeño existe. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Zubrod/ECOG escala de rendimiento

0 Completamente activo, puede realizar todas las actividades sin restricción (Karnofsky 90-100).

- 1 Restringido en actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo, ligero trabajo de casa, trabajo de oficina (Karnofsky 70-80).
- 2 Ambulatorio y capaz de su cuidado propio pero incapaz de actividades de trabajo, más de 50% de horas de vigilia (Karnofsky 50-60).
- 3 Capaz de limitado cuidado propio, confinado a una cama o silla 50% o más de las horas, despierto (Karnofsky 30-40).
- 4 Completamente inhabilitado, no puede realizar su propio cuidado, totalmente confinado a una cama o silla (Karnofsky 10-20).
- 5 Muerte (Karnofsky 0).

Factores de estilo de vida

Factores como el abuso de tabaco y alcohol influyen negativamente la supervivencia. Apuntar acertadamente el uso de tabaco en paquetes por año y el número de días a la semana que ingiere alcohol da información importante para futuros análisis. La nutrición es importante en el pronóstico y será medida indirectamente con la pérdida de peso >5% del peso corporal en los 6 meses previos. La depresión afecta negativamente calidad de vida y supervivencia. Identificación de un diagnóstico previo o actual de depresión debe ser anotada en la historia clínica. Nivel de evidencia de la AJCC: III

Uso de tabaco

El rol del tabaco como factor negativo en el pronóstico es bien establecido. Exactamente cómo se puede codificar en el sistema de estadiaje es menos evidente. En este momento, el fumado es conocido que tiene un efecto deletéreo en el pronóstico, pero es difícil de aplicar acertadamente al sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de AJCC: III

Historia de fumado debe ser identificado como un elemento importante en la demografía y debe ser incluido en los grupos pronóstico en el futuro. Para facilidad el estándar mínimo debe ser clasificado en nunca, < 0 = 10 paquetes año, > 10 pero < 0 = 20 paquetes año, o > 20 paquetes año.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas para el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, este trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para este sitio de cáncer serán evaluados, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Orofaringe (p16-)

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor no puede ser evaluado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menor es su dimensión mayor
T2	Tumor > a 2 cm pero menor de 4 cm en su dimensión mayor
T3	Tumor > a 4 cm en su dimensión mayor o extensión a la superficie Lingual de la epiglotis
T4	Moderadamente avanzada o muy avanzada enfermedad local

T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada Tumor invade la laringe, músculos extrínsecos de la lengua, Pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula
T4b	Enfermedad local muy avanzada Tumor invade el músculo pterigoideo lateral, platos pterigoideos, Nasofaringe lateral, base de cráneo, o envuelve arteria carótida

Nota: extensión a la mucosa de la superficie lingual de la epiglotis desde el tumor primario de la base de la lengua y de valécula, no constituye invasión de la laringe.

Hipofaringe

Categoría T	Criterio T
Tx	Tumor no puede ser evaluado.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor limitado a un subsitio de la hipofaringe y/o 2 cm o < en su dimensión mayor.
T2	Tumor invade más de un subsitio de la hipofaringe o un sitio adyacente, o medidas mayor a 2 cm pero menor a 4 cm en su dimensión mayor sin fijación de la hemilaringe.
T3	Tumor > 4cm en su dimensión mayor o con fijación de la Hemilaringe o extensión hacia el esófago.
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada.
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor invade cartílago tiroides/cricoides, hueso hioides, glándula tiroides, o tejidos blandos del compartimiento central.
T4b	Enfermedad local muy avanzada tumor invade la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o envuelve estructuras mediastinales.

Nota: tejidos blandos del compartimiento central: incluye músculos prelaríngeos y grasa subcutánea.

Definición de ganglios linfáticos regionales (N)

N Clínico (cN) Orofaringe (p16-) e Hipofaringe

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, mayor a 3 cm, pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). o metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro

	mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).

Notas:

6. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínico y patológico ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

N patológico (pN)

Categoría N	Criterio N
Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+). o metástasis en un solo ganglios linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-). o Múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). o metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+) o metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-).

N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro Mayor y ENE (-). Ó metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+). O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+). O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.

Notas:

6. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

Definición de metástasis a distancia (M)

Orofaringe (p16-) e Hipofaringe

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Grupos de estadio de la AJCC

Cuando T es	y N es	y M es	el grupo de estadio es
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
Cualquier T	N3	M0	IVB
T4b	cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	cualquier N	M1	IVC

Registros de datos de recolección de variables

- 1 ENE clínica: ENE(+) o ENE(-)
- 2 ENE patológico: ENE(+) o ENE(-)
- 3 El grado de ENE microscópico (distancia de extensión desde la cápsula del ganglio linfático hacia el punto más largo de invasión en el tejido extranodal).
- 4 Invasión perineural
- 5 Invasión linfovascular
- 6 P16/estado de HPV
- 7 Estado de rendimiento
- 8 Uso de tabaco y paquetes año

- 9 Uso de alcohol
- 10 Diagnóstico de depresión

Grado histológico (G)

- G Definición de G
- GX Grado no puede ser evaluado
- G1 Bien diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Pobremente diferenciado
- G4 Indiferenciado

Tipo histológico

El cáncer predominante es el carcinoma de células escamosas. El sistema de estadiaje es aplicable a todas las formas de carcinoma, incluyendo aquellos que nacen de las glándulas salivales menores. Otros tumores no epiteliales como tejido linfoide, tejidos blandos, hueso y cartílago (ej. linfoma y sarcoma) no son incluidos. Confirmación histológica para el diagnóstico es requerida. El grado histopatológico de carcinoma escamoso es recomendado. El grado es subjetivo y utiliza una forma numérica al igual que descriptiva (ej. bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado,) dependiendo del grado de cercanía o desviación del epitelio mucoso escamoso de los sitios. También se recomienda cuando es posible, una evaluación cuantitativa de la profundidad de invasión del tumor primario y de la presencia o ausencia de invasión vascular y perineural. Aunque el grado del tumor no entra en el sistema de estadiaje de este, debe ser documentado. La descripción patológica de cualquier espécimen de linfadenectomía debe describir el tamaño, número y posición del ganglio involucrado y la presencia o ausencia de ENE.

Ilustraciones

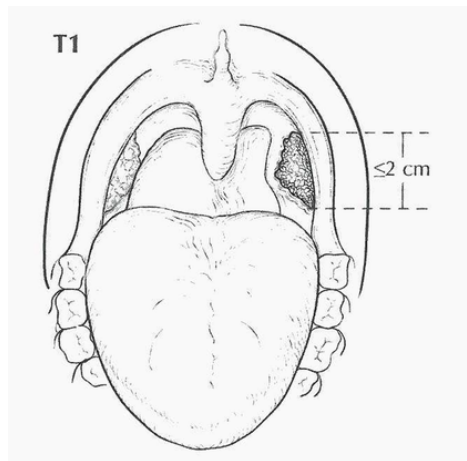


Figura 38. Tumor T1 de orofaringe 2cm o < en su dimensión mayor

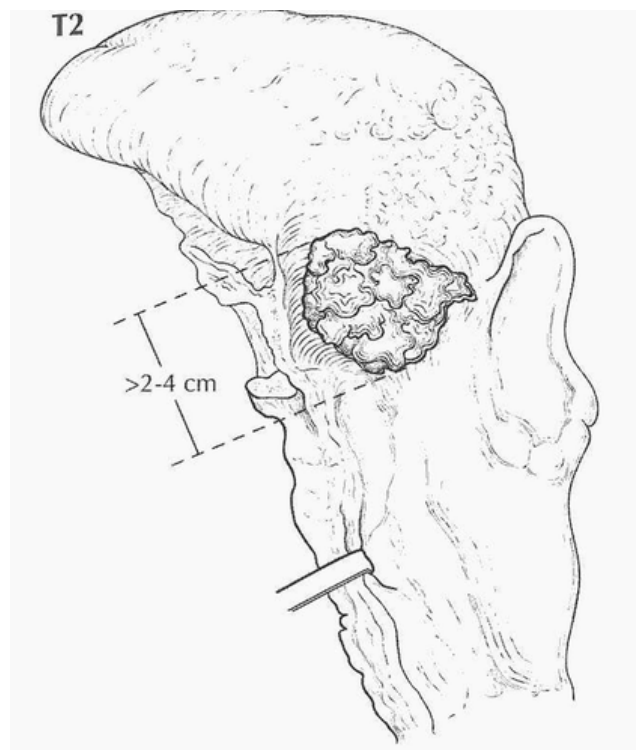


Figura 39. Tumor T2 de orofaringe mayor de 2 cm pero menor de 4 cm en su dimensión mayor

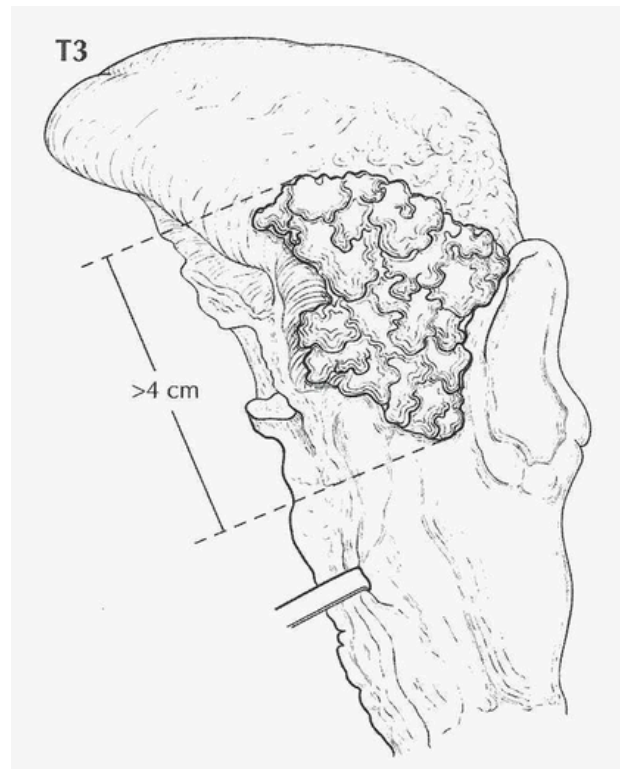


Figura 40. Tumor T3 de orofaringe tumor > a 4 cm en su dimensión mayor o extensión a la superficie lingual de la epiglotis

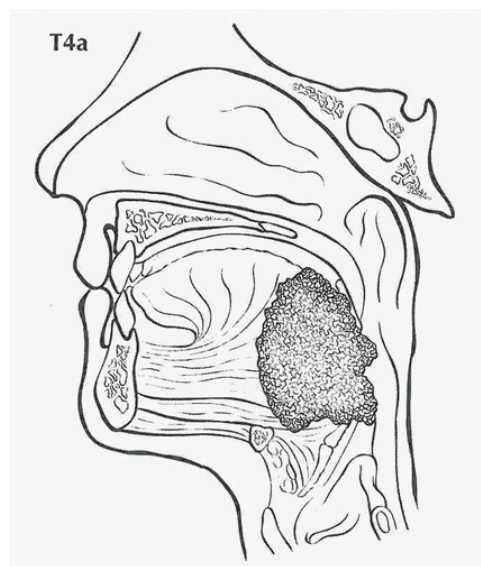


Figura 41. Enfermedad local moderadamente avanzada, tumor invade la laringe, músculos extrínsecos de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula

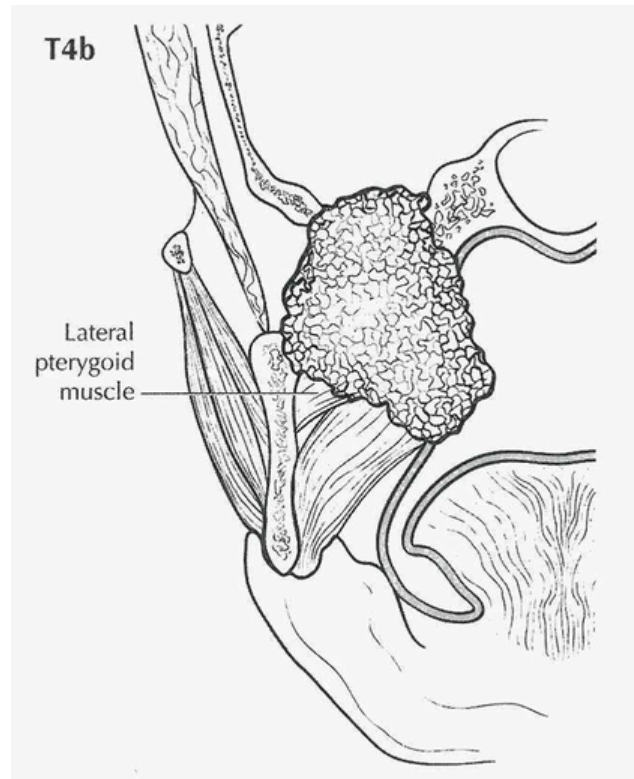


Figura 42. Enfermedad local muy avanzada tumor invade el músculo pterigoideo lateral, platos pterigoideos, nasofaringe lateral, base de cráneo, o envuelve arteria carótida

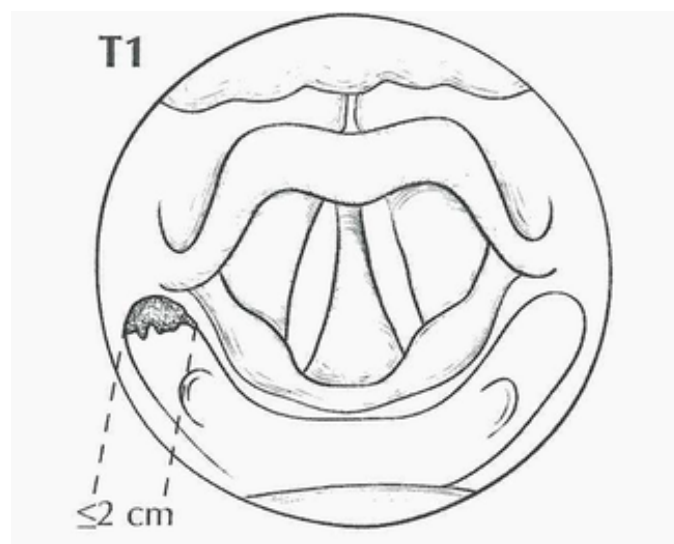


Figura 43. T1 de hipofaringe que involucra el seno piriforme

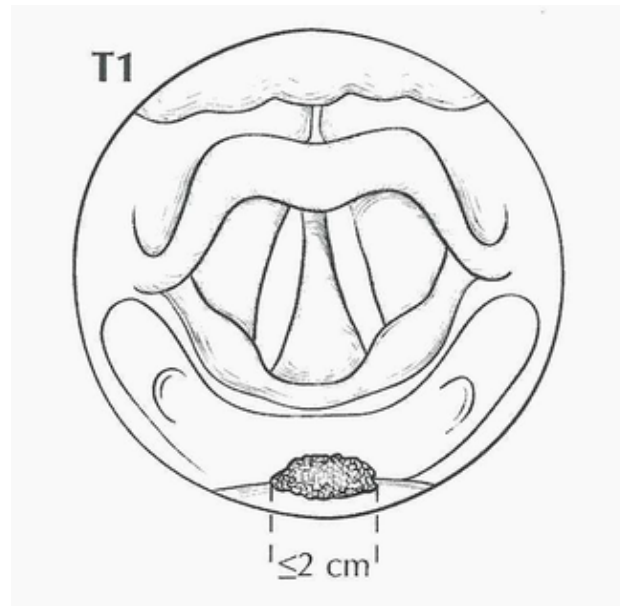


Figura 44. T1 de hipofaringe que involucra la pared posterior

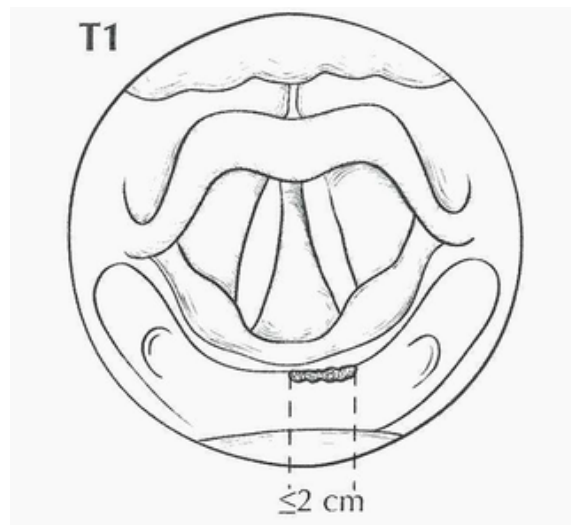


Figura 45. T1 de hipofaringe que involucra la región poscricoidea

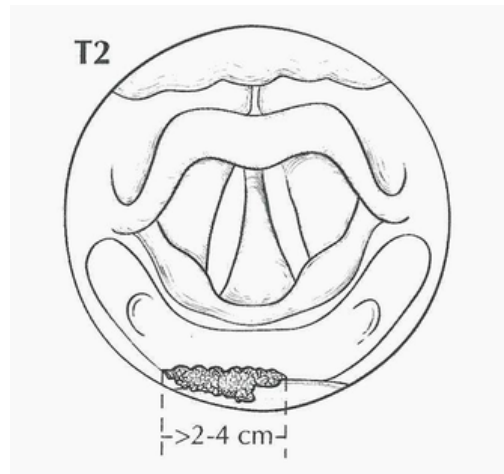


Figura 46. T2 de hipofaringe que involucra la pared posterior de la hipofaringe

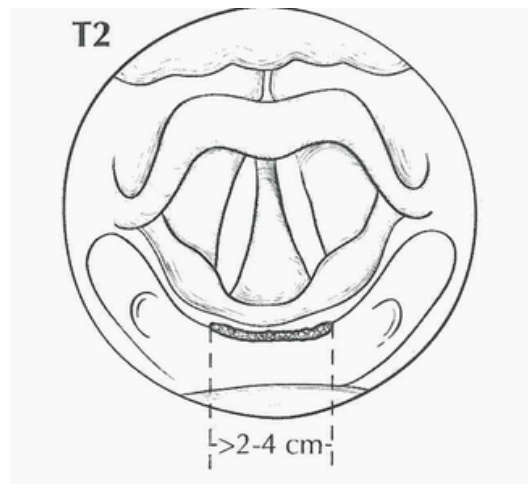


Figura 47. Tumor T2 de hipofaringe que involucra la región poscricoidea

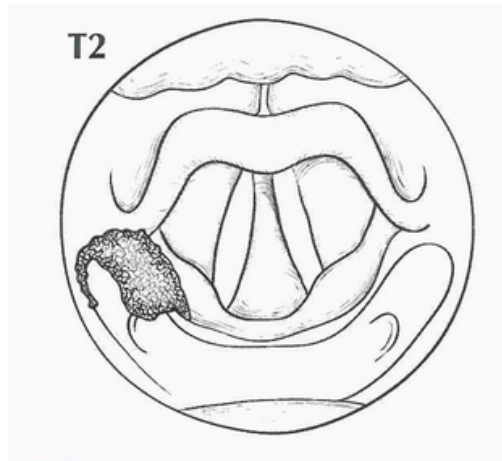


Figura 48. Tumor T2 de hipofaringe que involucra el seno piriforme y el pliegue arriepiglótico

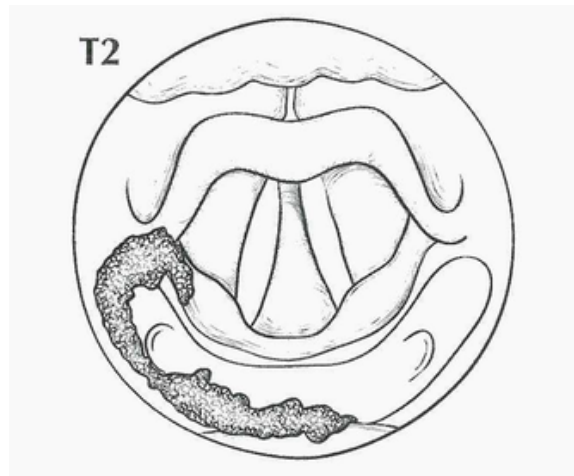


Figura 49. Tumor T2 de hipofaringe que involucra el seno piriforme y la pared posterior

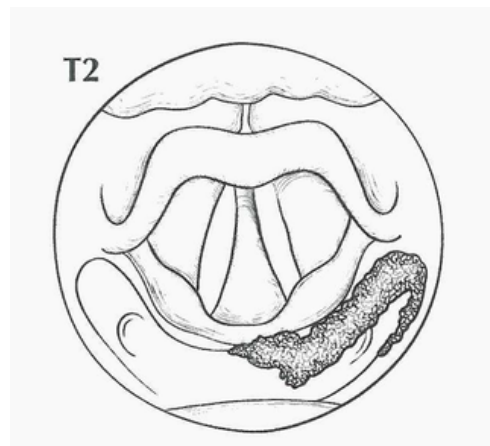


Figura 50. T2 de hipofaringe que involucra seno piriforme y zona poscricóidea

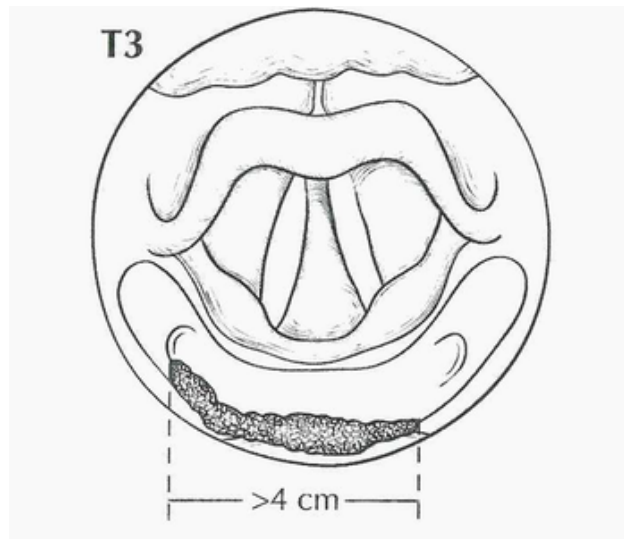


Figura 51. Tumor T3 de hipofaringe > de 4 cm en su diámetro mayor que involucra la pared posterior

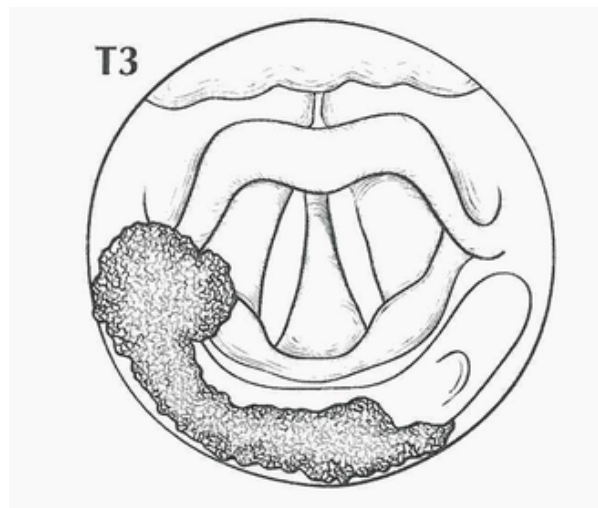


Figura 52. Tumor T3 de hipofaringe con fijación de la hemilaringe, que involucra el seno piriforme, pliegue ariepiglótico y pared posterior

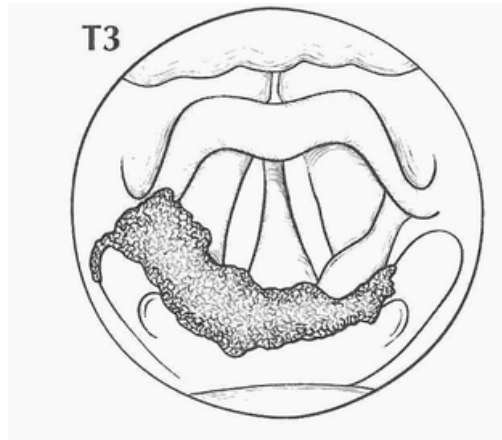


Figura 53. Tumor T3 de hipofaringe con fijación de la hemilaringe, que involucra el seno piriforme y el área poscricoidea.

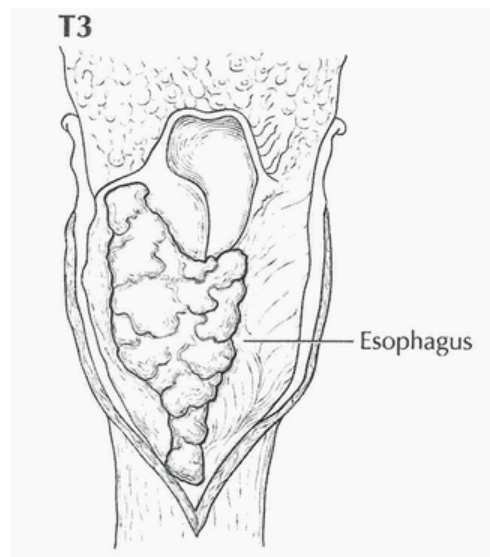


Figura 54. Tumor T3 de hipofaringe con invasión del esófago

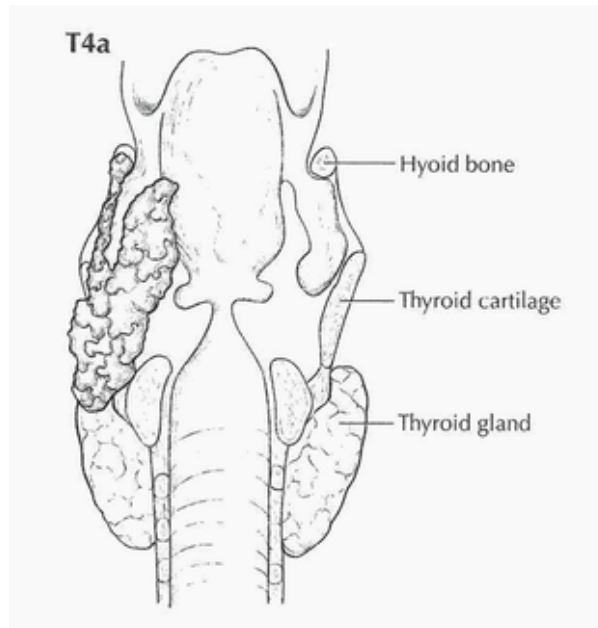


Figura 55. Tumor T4a Enfermedad local moderadamente avanzada, tumor invade cartilago tiroides/cricoides, hueso hioides, glándula tiroides, o tejidos blandos del compartimiento central

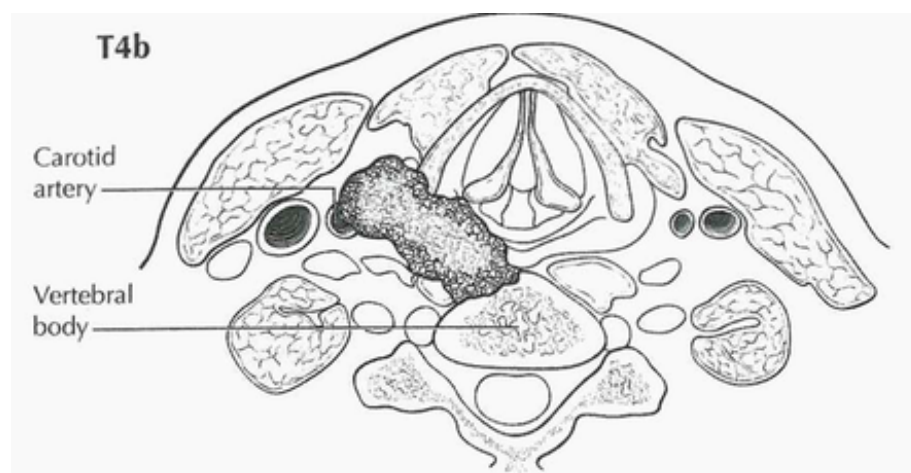


Figura 56. Enfermedad local muy avanzada, tumor invade la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o envuelve estructuras mediastinales

Cavidad nasal y senos paranasales

Resumen del capítulo

Cánceres estadificados con este sistema de estadiaje

Las neoplasias malignas que surgen en el revestimiento epitelial de los senos paranasales y la cavidad nasal, con la excepción del linfoma y el sarcoma, se estadifican de acuerdo con este sistema.

Cánceres no estadificados con este sistema

Tipos histológicos	Clasificados con el sistema de	Capítulo
Melanoma mucoso de la cavidad Nasal y senos paranasales	melanoma mucoso de cabeza y cuello	14

Resumen de los cambios

Cambio	Detalles del cambio	Nivel de evidencia
Anatomía –sitio (s) Primario (s)	Tumor pirmario oculto: estadiaje de paciente que presenta una metástasis cervical no relacionada a Virus de EBV y no relacionado a VPH no es incluido En este sistema de estadiaje	IV
Definición de ganglio linfático regional (N)	Abordajes separados de N han sido descritos para HPV relacionado con cánceres y los no relacionados a HPV	II

Definición de ganglio linfático regional (N)	Abordajes separados de N han sido descritos para pacientes tratados sin disección de cuello (N clínico) y con disección cervical de cuello (N patológico).	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	Extensión extranodal (ENE). Es introducido como un descriptor en cánceres no relacionados con HPV.	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	ENE en HPV (-): sólo clínica y patológicamente ENE evidente debe ser utilizado para cN.	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	ENE en cánceres HPV (-): cualquier ENE patológicamente identificado es considerado ENE(+) y es utilizado para pN.	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	ENE en cánceres HPV (-): presencia de ENE es designado pN2a por un solo nódulo ipsilateral <3cm y pN3b para todos los otros nódulos.	II
Definición de ganglio linfático regional (N)	Clasificación de ENE: ENE clínicamente manifiesta es clasificado como ENEc y es considerado ENE(+) para cN.	III
Definición de ganglio linfático regional (N)	Clasificación de ENE: ENE patológicamente identificado es indicado como ENEmi (< o =2mm) o ENEma (>2mm) para recolección de datos, pero ambos son considerados ENE (+) para pN.	III

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores

Código	Descripción
8070	Carcinoma de células escamosas
8075	Carcinoma de células escamosas acantolítico
8560	Carcinoma adenoescamoso
8083	Carcinoma de células escamosas basaloide
8052	Carcinoma de células escamosas papilar
8074	Carcinoma escamoso de células fusiformes

8051	Carcinoma Verrucoso
8082	Carcinoma linfoepitelial (no nasofaríngeo)
8020	Carcinoma indiferenciado nasosinusal
8144	Adenocarcinoma de tipo intestinal
8140	Adenocarcinoma de tipo no intestinal
8200	Carcinoma adenoide quístico
8430	Carcinoma mucoepidermoide
8562	Carcinoma epitelial-mioepitelial
8310	Carcinoma de células claras
8982	Carcinoma mioepitelial
8941	Carcinoma ex adenoma pleomórfico
8525	Adenocarcinoma polimorfo
8240	Carcinoide típico
8429	Carcinoide atípico
8041	Carcinoma de células pequeñas, tipo neuroendocrino

Introducción

Las neoplasias malignas que surgen en el revestimiento epitelial de los senos paranasales y la cavidad nasal, a excepción del linfoma y el sarcoma, se estadifican de acuerdo con este sistema. Muchos subtipos histológicos existen y también son un factor para determinar el pronóstico. La categoría T es idéntica a la del Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC) Manual de Estadaje de Cáncer, 7ma Edición (7ª edición). Al igual que en otros sitios de cabeza y cuello, la categoría N se ha ampliado para incorporar extensión extraganglionar (ENE). El papel de ENE en el pronóstico de los cánceres de cabeza y cuello es profundo. La consideración de esta importante característica pronóstica se consideró fundamental para revisar la estadificación. La mayoría de los datos que apoyan ENE como un factor de pronóstico adverso son basados en la caracterización histopatológica de ENE, especialmente la distinción entre microscópico y ENE macroscópico o evidente. Según la "regla incierta" del

AJCC/Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) puesta en escena, que ordena que la categoría inferior debería siempre asignarse en casos ambiguos, el caso debe ser categorizado como ENE (-) a menos que haya incuestionable ENE. Para ENE clínica, la incapacidad conocida de las modalidades actuales de imagen para definir ENE con precisión, obliga a que se cumplan los criterios estrictos antes de asignar un diagnóstico clínico de ENE. Sin embargo, evidencia inequívoca de ENE evidente en el examen clínico (p. ej., invasión de la piel, infiltración de la musculatura/anclaje denso a estructuras adyacentes, o nervio craneal, plexo braquial, tronco simpático o invasión del nervio frénico con disfunción) respaldado por una fuerte evidencia radiográfica que permita la clasificación de la enfermedad como ENE (+). La ENE patológica también estará claramente definida en este capítulo. Nuevamente, si hay dudas o incertidumbre sobre la presencia de ENE, el caso debe catalogarse como ENE (-). El cáncer del seno maxilar es la neoplasia maligna nasosinusal más común. Los cánceres de los senos etmoidales y de la cavidad nasal tienen la misma frecuencia, pero son considerablemente menos comunes que los cánceres de los senos maxilares. Los tumores de los senos esfenoidales y frontales son raros.

Anatomía

Sitio (s) Primario (s)

La ubicación y extensión de la lesión mucosa dentro del seno maxilar tiene importancia pronóstica. Históricamente, un plano que conecta el canto medial del ojo con el ángulo de la mandíbula, representado por la línea de Ohngren, se usa para dividir el seno maxilar en una porción anteroinferior (infraestructura), que se asocia con un buen pronóstico, y una porción posterosuperior (supraestructura), que tiene un mal pronóstico (Figura 57). El peor resultado asociado con los cánceres de la supraestructura refleja la invasión temprana de estos tumores a estructuras críticas, que incluyen la órbita, la base del cráneo, las placas pterigoides y la fosa

infratemporal. Para el propósito de la estadificación, el complejo nasoetmoidal se divide en dos sitios: la cavidad nasal y los senos etmoidales. Los etmoides se subdividen en dos subsitios: izquierdo y derecho, separados por el tabique nasal (placa perpendicular del etmoides). La cavidad nasal está dividida en cuatro subsitios: tabique, suelo, pared lateral y borde de narina a la a unión mucocutánea.

Sitio	Subsitio (s)
Seno maxilar	Derecha/izquierdo
Cavidad nasal	Septum
	Piso
	Pared lateral
	Borde de narina a la unión mucocutánea
Seno etmoidal	Derecho/izquierdo

Ganglios linfáticos regionales

El ganglio linfático regional diseminado del cáncer de la cavidad nasal y los senos paranasales es relativamente poco común. Implicación de: buccinador, facial prevascular, submandibular, yugular superior, y (ocasionalmente) los ganglios retrofaríngeos pueden ocurrir con un cáncer avanzado de seno maxilar, particularmente aquellos que se extienden más allá de las paredes del seno para involucrar estructuras adyacentes, incluyendo los tejidos blandos de la mejilla, el alveolo superior, el paladar, y mucosa bucal o piel suprayacente. Cánceres del seno etmoidal son menos propensos a la diseminación linfática regional. Cuando un solo lado del cuello se encuentra afectado, debe considerarse ipsilateral. La diseminación bilateral puede ocurrir con el cáncer primario avanzado, particularmente con la diseminación del primario más allá de la línea media.

Sitios metastásicos distales

La diseminación a distancia generalmente ocurre en los pulmones, pero ocasionalmente se disemina al hueso.

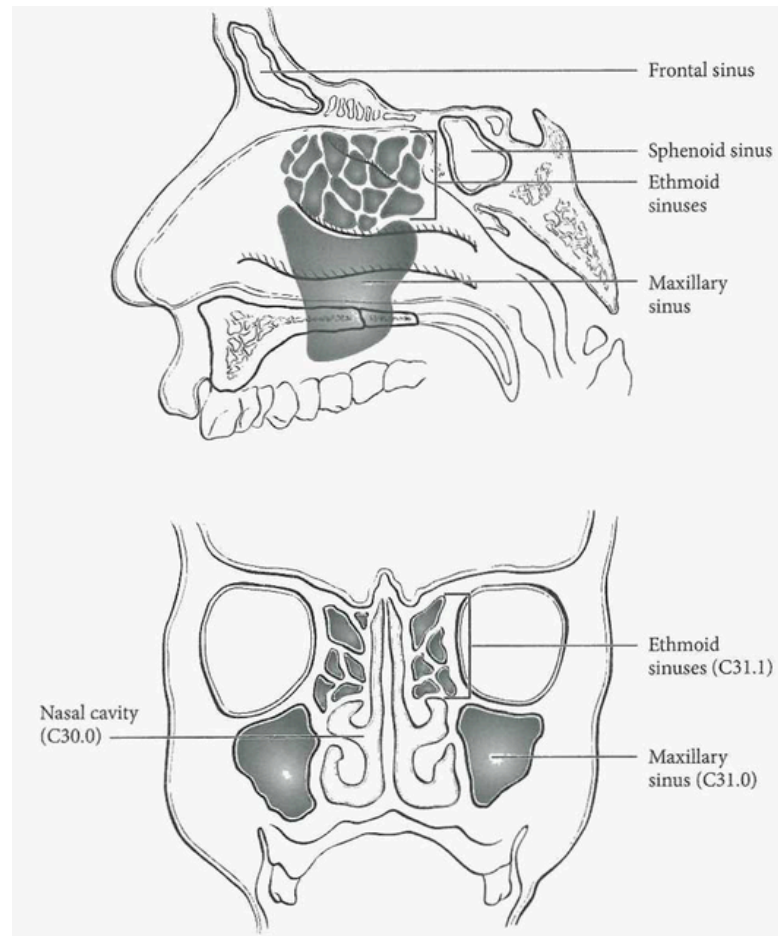


Figura 57. Sitios primarios de los senos paranasales

Reglas para la clasificación

Clasificación clínica

La evaluación del primario de seno maxilar, la cavidad nasal y los tumores etmoidales se basa en la inspección y la palpación, incluido el examen de las órbitas, las cavidades nasal y oral, y nasofaringe y evaluación neurológica de los nervios craneales. Se

recomienda la endoscopia nasal con instrumentos flexibles rígidos o de fibra óptica para la inspección y la biopsia. Los nódulos del cuello se evalúan por palpación. En evaluación clínica, el tamaño máximo de cualquier masa nodal debe ser medido. La biopsia, cuando esté indicada, se realiza con una aguja fina y no en un abordaje abierto y está incluida en la clasificación clínica si se ha realizado. Las tres categorías de clasificación clínica de los ganglios afectados para la cavidad nasal y el seno paranasal son N1, N2, y N3. Los nódulos de la línea media se consideran nódulos ipsilaterales.

Los nódulos mediastinales superiores se consideran ganglios linfáticos regionales (nivel VII). Además de los componentes para describir la categoría N, los nódulos regionalmente son descritos de acuerdo con el nivel del cuello afectado. Proporciona una descripción o un mapa de los ganglios linfáticos regionales que el cáncer afecta. La Evidencia inequívoca de ENE macroscópico (es decir, invasión cutánea, infiltración de la musculatura/fijación a estructuras adyacentes en el examen clínico, nervio craneal, plexo braquial, tronco simpático o invasión del nervio frénico con disfunción) es un umbral suficientemente alto para clasificar esto como ENE clínica (+). Los exámenes para metástasis distales incluyen imágenes adecuadas, análisis de sangre, hemograma y otros estudios de rutina según se indique. La biopsia es típicamente necesaria para confirmar la metástasis, aunque una relación de riesgo a beneficio siempre se pesa y se incluye en la fase clínica como pM1, si se realizó.

Estudios de imágenes que muestran márgenes espiculados amorfos, de los ganglios afectados o la afectación de la grasa intermodal, que da como resultado la pérdida de la forma nodal normal ovalada a redonda, sugiere una diseminación tumoral extracapsular (extraganglionar). Ningún estudio de imágenes (hasta el momento) puede identificar focos microscópicos en los ganglios regionales o distinguir entre los pequeños nódulos reactivos y los pequeños nódulos malignos sin una heterogeneidad radiográfica central.

Imágenes

Las imágenes son beneficiosas para las lesiones que no pueden evaluarse por completo en el examen clínico, la enfermedad localmente avanzada o los pacientes sintomáticos. La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son estudios de imagen complementarios para la estadificación de pacientes con cánceres que involucran la cavidad nasal y/o los senos paranasales. No hay indicación para radiofrías simples o tomografía por emisión de positrones (PET)/CT para la estadificación del sitio primario. La PET/CT puede ser útil para evaluar las metástasis ganglionares; sin embargo, la estadificación de los ganglios linfáticos se trata en el capítulo 6.

El TAC es superior a la RM para identificar la erosión ósea de paredes delgadas y tabiques de los senos paranasales. El TAC es superior a la RM para identificar la afectación del paladar duro. Se puede realizar un TAC o una RM para identificar si el tumor se extiende fuera de la nariz y/o los senos paranasales para afectar las estructuras adyacentes, incluido el ápex orbitario (T4b). La RM, especialmente con imágenes ponderadas en T2, es útil para el mapeo del tumor y para distinguir entre tumor y secreciones atrapadas. Los tumores pueden y N3. Los nodos de la línea media se consideran nodos ipsilaterales. Los tumores pueden obstruir el receso frontal o el receso esenoetmoidal, que resulta en obstrucción del seno frontal y seno esfenoidal respectivamente. Diferencia entre extensión tumoral y secreciones proteináceas acumuladas es mejor identificado con la RMN, la cual ayudará a identificar adecuadamente tumores T4a. Ambos TAC y RMN pueden utilizarse para identificar diseminación posterior a la fosa pterigopalatine. Sin embargo, la RMN es superior al TAC para evaluar la extensión perineural retrógrada a lo largo de V2 a través del foramen redondo o V3. El TAC es superior a la RM para la afectación cortical temprana, pero la RM es superior al TAC para la invasión de la médula ósea. La RM también es superior al TAC para identificar la afectación dural u otros tipos de extensión intracraneal (T4b).

Clasificación patológica

Resección completa del sitio primario y/o disección nodal regional, seguida de examinación patológica del espécimen resecado, permite el uso de esta designación para pT y/o pN, respectivamente. Las muestras que se resecan después de la radiación o quimioterapia deben identificarse y considerarse en contexto, y usar yp en lugar de p. pT se deriva de la invasión de hueso, órbita, duramadre y presencia de enfermedad en subsitios múltiples. La estadificación patológica representa información adicional e importante y debe incluirse como tal en la estadificación, pero no la reemplaza, como el esquema de estadificación primario. Para pN, una disección selectiva del cuello generalmente incluirá 10 o más ganglios linfáticos, y una disección radical o radical modificada generalmente incluirá 15 o más ganglios linfáticos. Examinación patológica negativa de un número menor de nódulos todavía exige una designación pN0.

Definición de ENE y descripción de su alcance

Deben estudiarse todos los ganglios metastásicos resecados quirúrgicamente para conocer la presencia y la extensión de ENE. La definición precisa de ENE ha variado en la literatura a lo largo del tiempo. La asociación americana de patólogos define la ENE como la extensión del tumor metastásico, presente dentro de los límites del nódulo de linfático, a través de la cápsula de los ganglios linfáticos en el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal asociada. La ENE detectada en el examen histopatológico se designa como ENEmi (ENE microscópico $< 0 = 2$ mm) o ENEm (ENE > 2 mm). Tanto ENEmi como ENEm califica como ENE (+) para la definición de pN. Estas descripciones de ENE no serán necesarias para la definición actual de pN, pero se recomienda la recopilación de datos para permitir la estandarización de la recopilación de datos y el análisis futuro.

Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para grupos de estadiaje

Más allá de los factores utilizados para asignar T, N, M, no hay factores pronósticos adicionales requeridos para el grupo de estadiaje.

Factores recomendados adicionales para la atención clínica

Extensión extranodal

ENE es definida como extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula de este hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal asociada. Evidencia inequívoca de ENE manifiesta (definida como invasión de la piel, infiltración de la musculatura/fijación a estructuras adyacentes en el examen físico, o a nervios craneales, plexo braquial, tronco simpático o invasión del nervio frénico con disfunción), es un límite suficiente para clasificar estos tumores como ENE (+) clínico. Nivel de evidencia de AJCC: III.

Salud en general

En suma, a la importancia de factores de TNM descritos previamente, la salud en general del paciente claramente influencia el resultado. En un esfuerzo en marcha para evaluar mejor el pronóstico utilizando el tumor y factores no relacionados con el tumor se encuentra en curso. Abstracción gráfica continuará realizándose para registros de cáncer para obtener información importante con respecto a factores específicos relacionados a pronóstico. Estos datos serán utilizados para perfeccionar

el poder predictivo del sistema de estadiaje en futuras revisiones. Nivel de evidencia de AJCC: III.

Comorbilidad

La comorbilidad puede ser clasificada por medidas específicas de enfermedades médicas adicionales. Reportes acertados de todas las enfermedades de los pacientes en la historia clínica es esencial para el abordaje de estos parámetros. Medidas generales de rendimiento ayudan a predecir la supervivencia general. La AJCC fuertemente recomienda al clínico reportar el estado del rendimiento, utilizando el Cooperativa Grupo Oncológico del Este (ECOG), Zubrod, medidas de rendimiento de Karnofsky junto a la información estándar de estadiaje. Una interrelación entre las herramientas de rendimiento existe. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Zubrod/ECOG escala de rendimiento

- 0 Completamente activo, puede realizar todas las actividades sin restricción (Karnofsky 90-100).
- 1 Restringido en actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo, ligero Trabajo de casa, trabajo de oficina (Karnofsky 70-80).
- 2 Ambulatorio y capaz de su cuidado propio pero incapaz de actividades de trabajo, más de 50% de horas de vigilia (Karnofsky 50-60).
- 3 Capaz de limitado cuidado propio, confinado a una cama o silla 50% o más de las horas, despierto (Karnofsky 30-40).
- 4 Completamente inhabilitado, no puede realizar su propio cuidado, totalmente confinado a una cama o silla (Karnofsky 10-20).
- 5 Muerte (Karnofsky 0)

Factores de estilo de vida

Factores como el abuso de tabaco y alcohol influyen negativamente la supervivencia. Apuntar acertadamente el uso de tabaco en paquetes por año y el número de días a la semana que ingiere alcohol, da información importante para futuros análisis. La nutrición es importante en el pronóstico y será medida indirectamente con la pérdida de peso >5% corporal en los 6 meses previos. La depresión afecta negativamente la calidad de vida y supervivencia. Identificación de un diagnóstico previo o actual de depresión debe ser anotada en la historia clínica. Nivel de evidencia de la AJCC: III

Uso de tabaco

El rol del tabaco como factor negativo en el pronóstico es bien establecido. Exactamente cómo se puede codificar en el sistema de estadiaje es menos evidente. En este momento, el fumado es conocido que tiene un efecto deletéreo en el pronóstico pero es difícil de aplicar acertadamente al sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de AJCC: III

Historia de fumado debe ser identificado como un elemento importante en la demografía y debe ser incluido en los grupos pronóstico en el futuro. Para facilidad el estándar mínimo debe ser clasificado en nunca, < 0 = 10 paquetes año, > 10 pero < 0 = 20 paquetes año, o > 20 paquetes año.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas para el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, este trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido

publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para este sitio de cáncer será evaluado, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Seno maxilar

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor relacionado con la mucosa del seno maxilar sin erosión o destrucción de hueso.
T2	Tumor que causa erosión ósea o destrucción, incluida la extensión al paladar duro y al meato medio nasal, excepto la extensión a la pared posterior del seno maxilar y placas pterigoides.
T3	El tumor invade cualquiera de los siguientes: hueso de la pared posterior del seno maxilar, tejidos subcutáneos, piso o pared medial de la órbita, fosa pterigoidea, senos etmoidales.
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada El tumor invade el contenido orbital anterior, la piel de la mejilla, las placas pterigoides, la fosa infratemporal, la placa cribosa, el esfenoideas o los senos frontales.
T4b	Enfermedad local muy avanzada El tumor invade cualquiera de los siguientes: ápice orbital, duramadre,

cerebro, fosa craneal media, nervios craneales distintos de la división maxilar del nervio trigémino (V2), nasofaringe o clivus.

Cavidad nasal y seno etmoidal

Categoría T	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor restringido a cualquier subsitio, con o sin invasión ósea
T2	Tumor que invade dos subsitios en una sola región o que se extiende para involucrar una región adyacente dentro del complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea.
T3	El tumor se extiende para invadir la pared o el piso medial de la órbita, el seno maxilar, el paladar o la lámina cribosa.
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada El tumor invade cualquiera de los siguientes: contenido orbital anterior, piel de la nariz o la mejilla, extensión mínima a la fosa craneal anterior, placas pterigoides, esfenoides o senos frontales.
T4b	Enfermedad local muy avanzada Tumor invade cualquiera de los siguientes: ápice orbital, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales distintos de (V2), nasofaringe o clivus.

Definición de ganglio linfático regional (N)

N clínico (cN)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) Ó metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). O metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).

Notas:

1. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde

inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

N patológico (pN)

Categoría N	Criterio N
Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+). O metástasis en un solo ganglios linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-). O Múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). O metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 Cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+). O metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). O metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+).

	O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+) O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.

Notas:

1. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadiaje de la AJCC

Quando T es	y N es	y M es	el grupo de estadio es
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	N2	M0	IVA
Cualquier T	N3	M0	IVB
T4b	cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	cualquier N	M1	IVC

Registros de datos de recolección de variables

- 1 ENE clínica presencia o ausencia
- 2 ENE patológico presencia o ausencia
- 3 El grado de ENE microscópico (distancia de extensión desde la cápsula del ganglio linfático hacia el punto más largo de invasión en el tejido extranodal).
- 4 Invasión perineural
- 5 Invasión linfovascular
- 6 Estado de rendimiento
- 7 Uso de tabaco y paquetes año
- 8 Uso de alcohol
- 9 Diagnóstico de depresión

Grado histológico

G	Definición G
GX	Grado no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado

Tipo Histológico

El cáncer predominante es el carcinoma de células escamosas. Las pautas de estadificación son aplicables a todas las formas de carcinoma, incluidas las derivadas de glándulas salivales menores. No se incluyen otros tumores no epiteliales, como los del tejido linfoide, tejido blando, hueso y cartílago (p. Ej., Linfoma y sarcoma). Se requiere confirmación histológica del diagnóstico. Se recomienda la clasificación histopatológica del carcinoma escamoso. El grado es subjetivo y utiliza una forma descriptiva, así como numérica (es decir, bien diferenciada, moderadamente diferenciada y pobremente diferenciada), dependiendo del grado de proximidad o desviación del epitelio escamoso en los sitios de la mucosa. También se recomienda, cuando sea posible, una evaluación cuantitativa de la profundidad de la invasión del tumor primario y la presencia o ausencia de invasión vascular e invasión perineural. Aunque el grado de tumor no es entrar en el estadio del tumor, debe registrarse. La descripción patológica de cualquier espécimen de linfadenectomía debe describir el tamaño, el número y la posición de los ganglios afectados y la presencia o ausencia de ENE

Ilustraciones

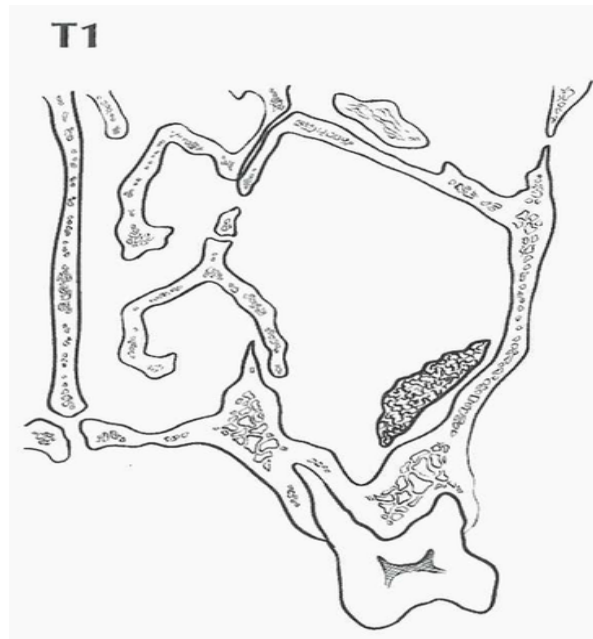


Figura 58. T1 en el seno maxilar se dirige a la mucosa del seno maxilar sin erosión ni destrucción del hueso

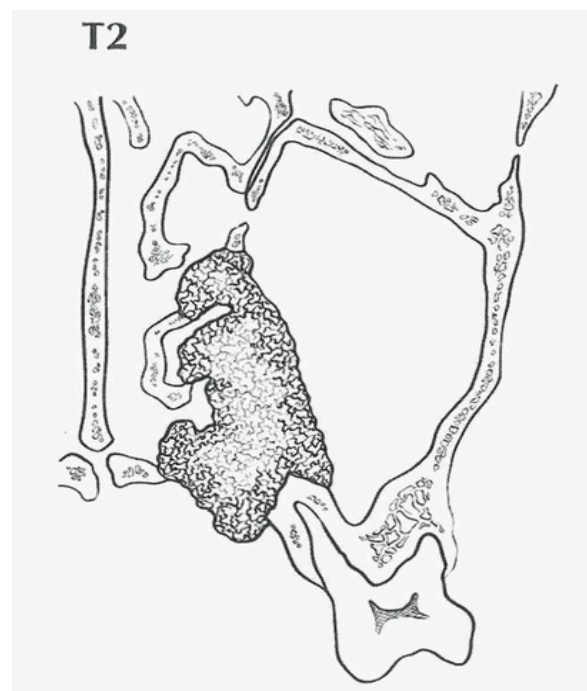


Figura 59. T2 en el seno maxilar causa erosión o destrucción ósea, incluyendo extensión al pabellón duro y / o al meato nasal medio, con la excepción de la extensión a la pared posterior del seno maxilar y los apófisis pterigoideas.

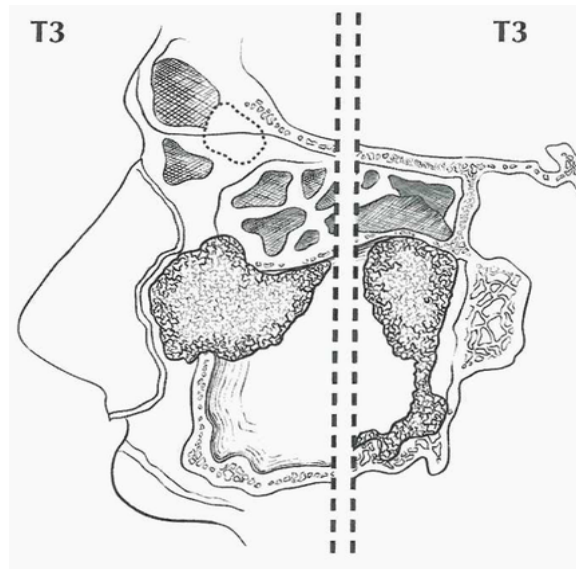


Figura 60. Dos vistas de T3 en el seno maxilar. El tumor invade cualquiera de lo siguiente: hueso de la pared posterior del seno maxilar, tejidos subcutáneos, piso o pared medial de la órbita, fosa pterigoidea, senos etmoidales

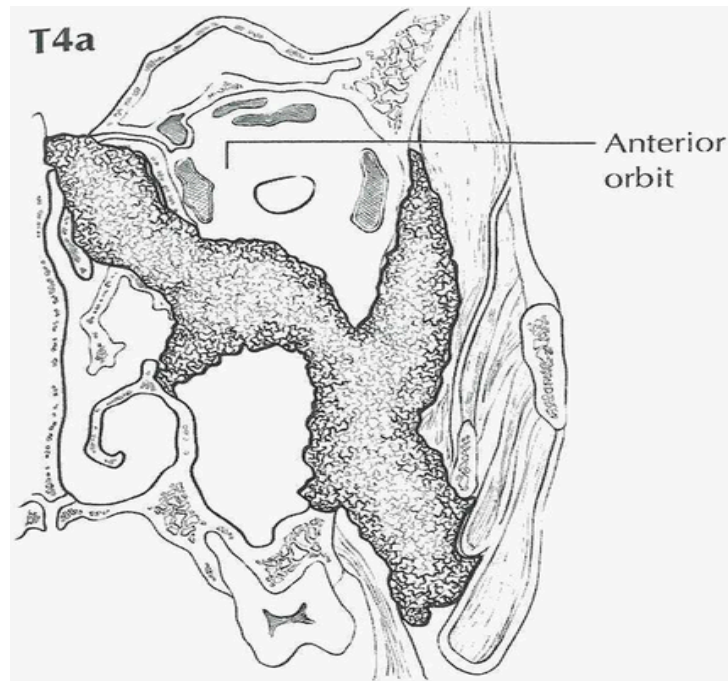


Figura. 61. T4a en el seno maxilar es una enfermedad local moderadamente avanzada, que muestra invasión tumoral de los contenidos orbitales anteriores

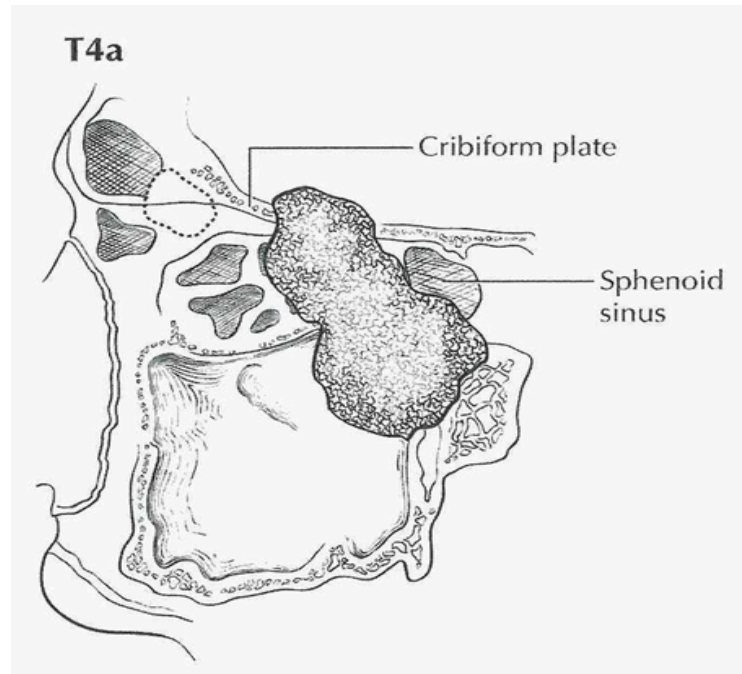


Fig. 62. T4a en el seno maxilar es una enfermedad local moderadamente avanzada, que muestra la invasión tumoral del seno esfenoidal y la lámina cribosa

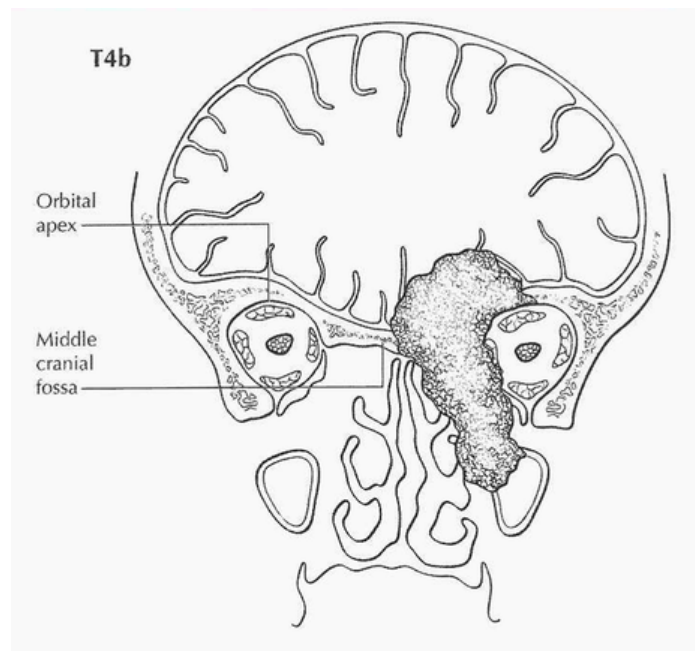


Figura 63. Vista coronal de T4b en el seno maxilar, enfermedad local muy avanzada, muestra que el tumor invade el ápice orbital

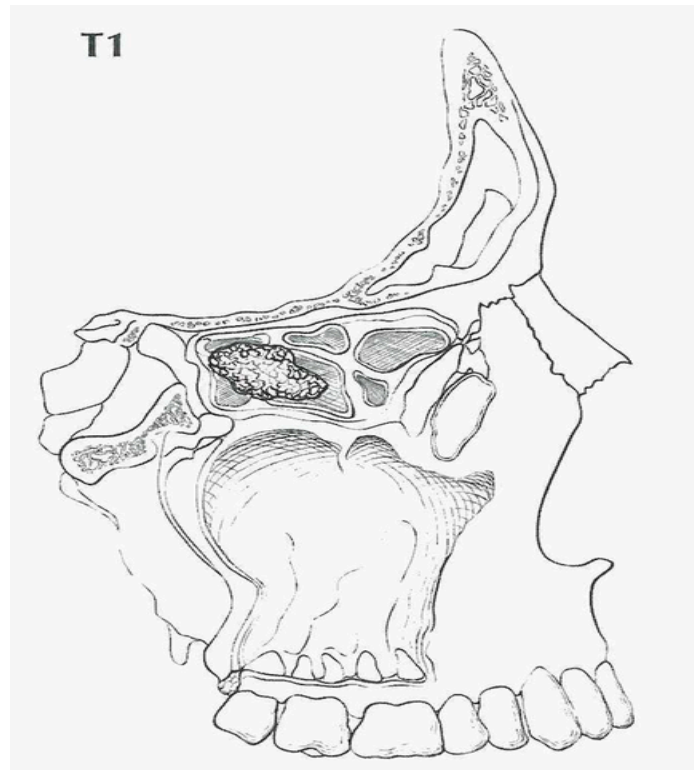


Figura 64. En la cavidad nasal y el seno etmoidal, T1 se define como un tumor restringido a cualquier subsitio, con o sin invasión ósea

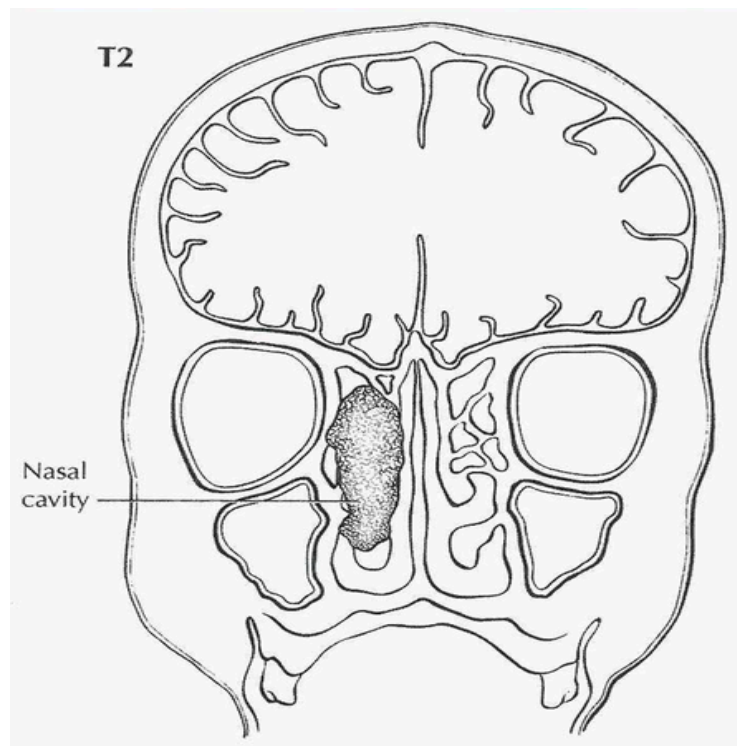


Figura 65. T2 en la cavidad nasal y seno etmoidal se define como la invasión de dos subsitios en una sola región o que se extiende para involucrar a una región adyacente dentro del complejo nasoetmoidal, aquí la cavidad nasal, con o sin invasión ósea

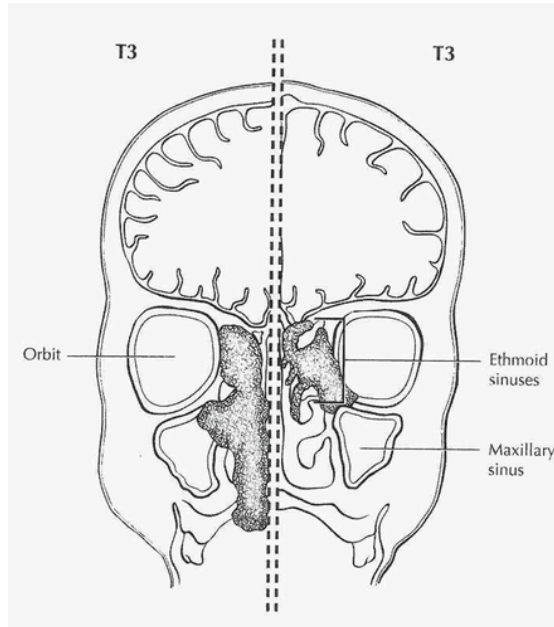


Figura 66. Dos vistas de T3 en la cavidad nasal y el seno etmoidal que muestran el tumor que invade el seno maxilar y el paladar (izquierda) y se extienden hasta el suelo de la órbita (derecha)

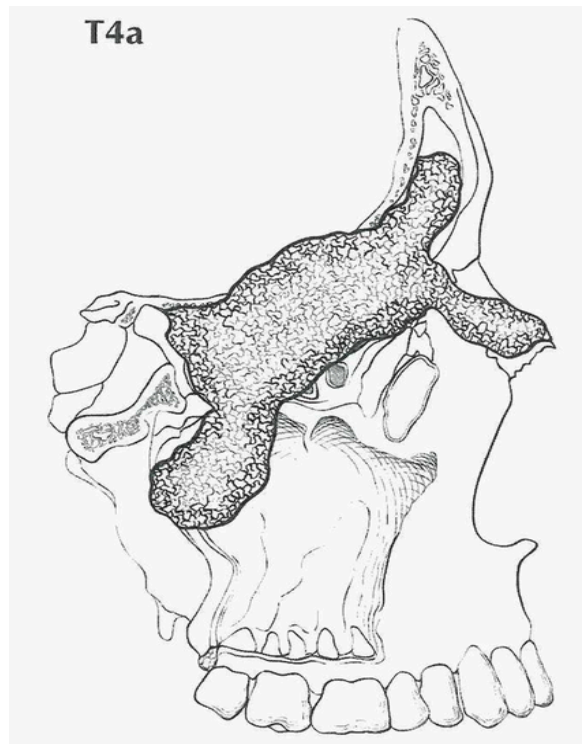


Figura 67. T4a en la cavidad nasal y el seno etmoidal es una enfermedad local moderada e invade cualquiera de los siguientes: contenido orbital anterior, piel de la nariz o la mejilla, extensión mínima a la fosa craneal anterior, placas pterigoides, esfenoides o bordes frontales

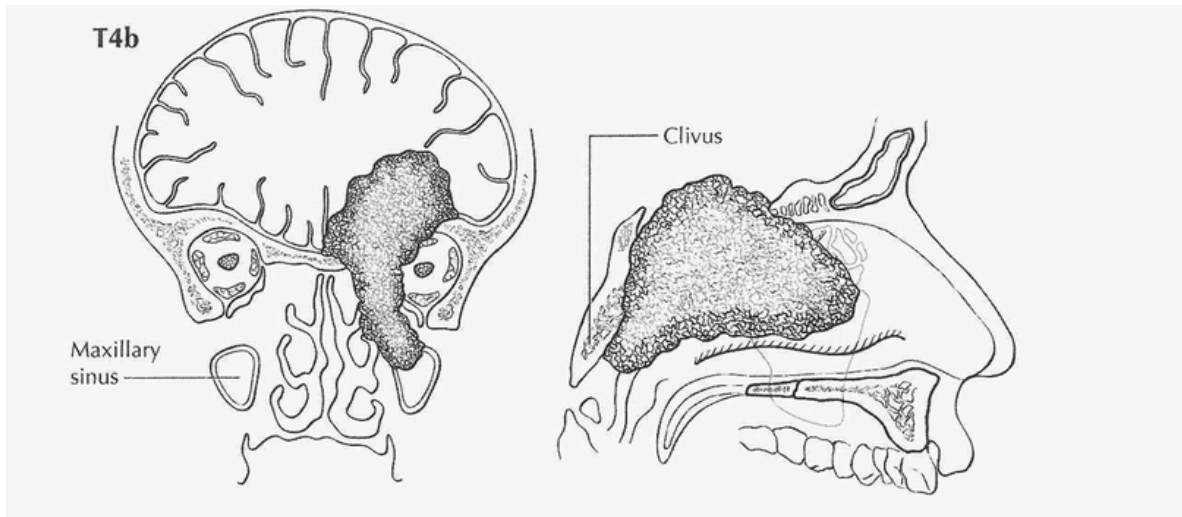


Figura 68. Dos vistas de T4b en la cavidad nasal y el seno etmoidal. Esta es una enfermedad local muy avanzada, y la vista coronal de la izquierda muestra invasión en el ápice orbital y el cerebro. A la derecha, el tumor invade el clivus

Laringe

Resumen del capítulo

Estadio de Cáncer utilizando el sistema de estadiaje

Estadiaje de carcinoma de laringe supraglótico, glótico y subglótico debe utilizar este sistema.

Cánceres que no utilizan este sistema de estadiaje	Se estadian de acuerdo con	Capítulo
Tumores no epiteliales de tejido linfoide	Malignidad hematológica	78-83
Tumores no epiteliales de tejido blando	Sarcoma de tejidos blandos de cabeza y cuello.	40
Tumores no epiteliales de hueso y cartílago	Hueso	38
Melanoma mucoso de labio y cavidad oral	Melanoma mucoso de cabeza y cuello.	14

Resumen de los cambios

Cambios	Detalles de cambios	Nivel evidencia
Anatomía tumor primario	Tumor primario oculto: estadiaje del paciente que se presenta con metástasis cervical no relacionado con Virus de Epstein-Barr (EBV) no relacionado y VPH no relacionado con ganglios metastásicos, cervicales no incluidos en este capítulo.	IV
Definición de ganglio linfático	Estadiajes actualmente separados de categoría N para	II

Regional (N)	cánceres no relacionados con HPV y relacionados con HPV.	
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Categorías separadas para pacientes que han sido tratados con disección cervical de cuello (N clínico) y pacientes tratados con disección cervical de cuello (N patológico).	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Extensión extranodal es introducido como un descriptor en todos los pacientes con cánceres no relacionados con HPV.	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE en cánceres HPV negativos: Evidente ENE, tanto clínica como radiológicamente, debe ser utilizada como cN.	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE en cánceres HPV (-). Cualquier ENE determinado patológicamente es considerado ENE (+) y es utilizado como pN.	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE en cánceres HPV (-): Presencia de ENE es designado como pN2a para un solo nódulo ipsilateral <3 cm y pN3b para todos los otros nódulos.	II ²
Definición de ganglio linfático Regional (N)	Clínicamente ENE manifiesta es clasificada como ENE _c y es considerado ENE (+) para Nc.	III ³
Definición de ganglio linfático Regional (N)	ENE patológicamente evidenciado es clasificada como ENE _{mi} (< 0 = 2mm) o ENE _{ma} (> 2mm) para recolección de datos, pero ambos son considerados ENE (+) por definición de pN.	III ³

Clasificación de tumores por la Organización Mundial de la Salud (WHO)

Código	Descripción
8070	Carcinoma de células escamosas
8075	Carcinoma de células escamosas acantolíticas

8560	Carcinoma adenoescamoso
8083	Carcinoma de células escamosas basaloides
8052	Carcinoma de células escamosas papilares
8074	Carcinoma de células escamosas en huso
8051	Carcinoma verrucoso
8082	Carcinoma linfoepitelial
8430	Carcinoma mucoepidermoide
8200	Carcinoma adenoide quístico
8240	Carcinoide típico
8249	Carcinoide atípico
8041	Carcinoma de células pequeñas, tipo neuroendocrino
8045	Carcinoma de células pequeñas, tipo neuroendocrino

Introducción

Cánceres de laringe se clasifican utilizando este sistema de estadiaje de TNM. La categoría T no ha sido cambiada del Manual de Sistema de Estadiaje de Cáncer del Comité Americano de Cáncer (AJCC) de la 7^{ma} edición. La categoría N, sin embargo, ahora incluye la extensión extranodal (ENE) para categorizar el cáncer metastásico en los ganglios linfáticos. El efecto de ENE en pronóstico en cabeza y cuello en cánceres no causados por el virus de papiloma humano (HPV) es importante. Incluyendo este factor pronóstico importante fue considerado crítico durante la revisión del estadiaje. la mayoría de los datos que apoyan la ENE factor adverso en el pronóstico, son basados en caracterización histopatológica de ENE, especialmente la distinción entre ENE microscópica o ENE macroscópica. Por lo tanto, solo ENE incuestionable es utilizada para estadiaje clínico. Para ENE clínica, la habilidad conocida de las modalidades de imágenes actuales para definir ENE adecuadamente obliga criterios estrictos para asignar el diagnóstico clínico de ENE. Sin embargo, evidencia inequívoca de ENE evidente en la examinación clínica (ej. presencia de la afectación de la piel suprayacente, fijación a tejidos blandos circundantes, o signos clínicos de invasión de nervios craneales, plexo braquial, cadena simpática o nervio frénico),

apoyada por fuerte evidencia radiográfica que permite la clasificación de la enfermedad N3b. ENE patológica será claramente definido en este capítulo. Al igual que la “regla de incertidumbre” del estadiaje de la AJCC/UICC., que indica que la categoría menor debe ser asignada en casos ambiguos, un caso debe ser categorizado como ENE (-) a menos que sea ENE incuestionable.

Un sistema de estadiaje debe sumar y responder ante nueva información que influya en los resultados del paciente. Un balance apropiado entre la complejidad y la conformidad (facilidad de uso) es necesaria para la adopción a nivel mundial. El sistema de TNM ha predicho fuertemente el pronóstico a lo largo de los años y es adoptado mundialmente. La introducción del nuevo parámetro de ENE se suma a un mejor modelo pronóstico para base de datos grandes. Debe ser balanceada, sin embargo, por la habilidad de derivar información adecuada de los clínicos encargados para pacientes de cáncer de cabeza y cuello en muchos ambientes diferentes. Amplias descripciones de ENE son incluidas en la definición de ENE y descripción de su extensión en la sección de este capítulo. Efectivamente, ENE incrementará la categoría nodal en 1 (demostrado en este capítulo).

Anatomía

Sitio (s) Primario (s)

La definición anatómica siguiente de la laringe permite la clasificación de carcinomas que se originan en la mucosa membranosa, pero excluye los cánceres que nacen en la pared lateral y posterior de la faringe, senos piriformes, área poscricoidea, o base de la lengua.

El límite anterior de la laringe está compuesto por la superficie anterior o lingual de la epiglotis suprahioidea, la membrana tirohioidea, la comisura anterior, y la pared

anterior de la región subglótica, el cual está formado por el cartílago tiroideos, membrana cricotiroidea, al arco anterior del cartílago cricoides.

Los límites posterior y lateral incluyen el aspecto laríngeo de los pliegues ariepiglóticos, región aritenoides, espacio interaritenoides, superficie posterior del espacio subglótico, representado por la membrana mucosa cubriendo la superficie del cartílago cricoides.

Los límites superolaterales están compuestos de la punta y bordes laterales de la epiglotis. Los límites inferiores son de un plano, pasando a través del borde inferior del cartílago cricoides.

Para propósitos de la clasificación clínica para estadiaje, la laringe es dividida en 3 regiones: supraglotis, glotis y subglotis (figura 69). La supraglotis está formada por la epiglotis (ambos aspectos linguales y laríngeos), pliegues ariepiglóticos (aspecto laríngeo), aritenoides y bandas ventriculares falsas (cuerdas vocales falsas) (figura 70). La epiglotis es dividida por propósitos de estadiaje en porciones suprahioidea e infrahioidea, por un plano a nivel del hueso hioides. El límite inferior de la supraglotis es un plano horizontal que pasa a través del margen lateral del ventrículo en su unión con la superficie superior de la cuerda vocal, La glotis está formada de las superficies superior e inferior de las cuerdas vocales, incluyendo la comisura anterior y posterior. (Figura 70). Ocupa un plano horizontal de 1 cm de grosor, extendiéndose inferiormente desde el margen lateral del ventrículo. La subglotis es la región que se extiende desde el límite inferior de la glotis al margen inferior del cartílago cricoides. La división de la laringe es resumida en el siguiente esquema.

Sitio	Subsitio
Supraglotis	Epiglotis suprahioidea
	Epiglotis infrahioidea
	Pliegues ariepiglóticos (aspecto laríngeo), aritenoides.

Bandas ventriculares (cuerdas vocales falsas)

Glottis	Cuerdas vocales verdaderas, incluidas la comisura anterior y posterior
Subglottis	Subglottis

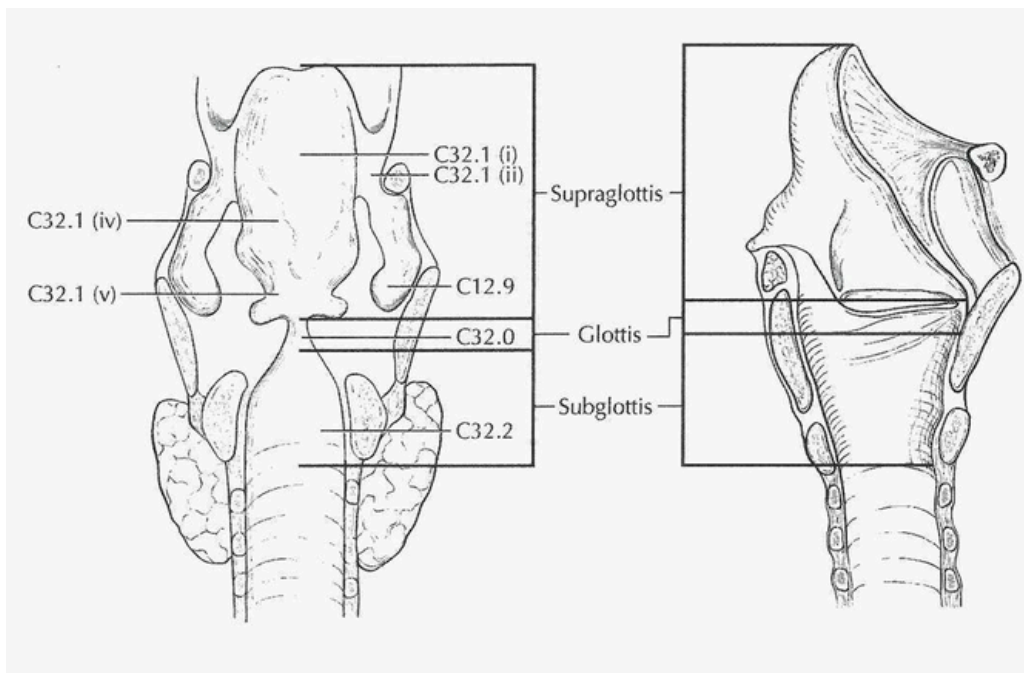


Figura 69. Sitios anatómicos y subsitios de las 3 regiones de la laringe: supraglottis, glottis y subglottis. Los subsitios de la supraglottis incluyen epiglotis suprahioidea, pliegue ariepiglótico, aspecto laríngeo, epiglotis infrahioidea y bandas ventriculares o cuerdas vocales falsas.

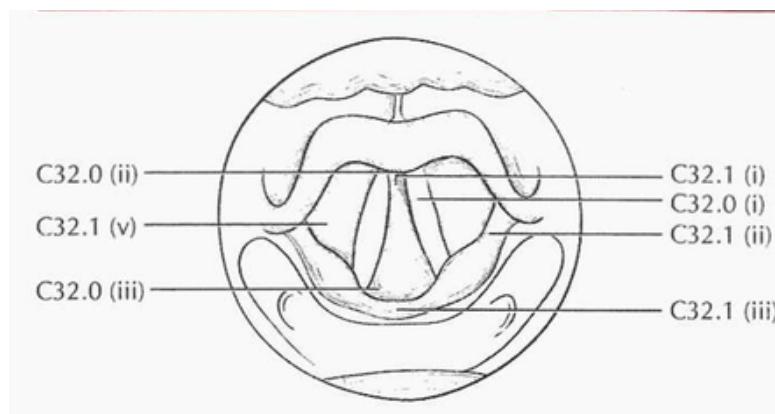


Figura 70. Sitios anatómicos y subsitios de la supraglottis y glottis. Los subsitios de la supraglottis incluyen epiglotis suprahioidea, pliegue ariepiglótico, aspecto laríngeo, epiglotis infrahioidea y bandas ventriculares o cuerdas vocales falsas. Glottis, los subsitios incluyen cuerdas vocales verdaderas, comisura anterior y posterior.

Ganglios linfáticos regionales

El riesgo de metástasis regionales generalmente es relacionado a la categoría T. La incidencia y distribución de las metástasis cervicales ganglionares del cáncer de laringe varían con el sitio del tumor de donde se origina y la categoría T del tumor primario. Las cuerdas vocales verdaderas casi se encuentran vacíos de ganglios linfáticos, y tumores que limitados solo a la glotis raramente se diseminan hacia nódulos linfáticos. En contraste, la supraglotis posee una rica red bilateral interconectada linfática, así que tumores primarios de supraglotis se acompañan de diseminación regional nodal. Tumores avanzados de laringe pueden diseminarse directamente hacia los tejidos blandos adyacentes, hacia nódulos prelaríngeos, pretraqueales, paralaríngeos y nódulos paratraqueales, al igual que nódulos linfáticos yugulares superiores, medios e inferiores. Tumores supraglóticos usualmente se diseminan hacia los nódulos linfáticos yugulares superiores y medios, considerablemente menos común hacia los nódulos submentonianos y submandibulares, y ocasionalmente los retrofaríngeos. Los raros tumores primarios de subglotis se diseminan primeramente a los tejidos subcutáneos blandos adyacentes nódulos prelaríngeos, pretraqueales, paralaríngeos, y paratraqueales, luego hacia los yugulares medios e inferiores. La diseminación linfática contralateral es común. Cualquier manipulación previa del cuello, a través de cirugía o radiación, puede alterar el patrón de drenaje linfático normal, resultando es distribución inusual de la enfermedad y si diseminación regional hacia los ganglios linfáticos.

Sitios metastásicos

Diseminación distal es común solo en pacientes que presentan adenopatías metastásicas de gran volumen. Cuando ocurren metástasis distales, diseminación hacia los pulmones, es lo más común, metástasis hepáticas o esqueléticas ocurren con menos frecuencia. Metástasis linfáticas nodales mediastinales son consideradas

metástasis distales, excepto el nivel VII (mediastino anterior y superior, cefálico a la arteria innominada).

Reglas de clasificación

Clasificación clínica

Clasificación clínica es esencial para carcinoma de células escamosas de la laringe. Abordaje basado primario es en la inspección de la laringe vía indirecta o directa por endoscopía. Palpación de los sitios (cuando es realizable) y de los nódulos del cuello es esencial. Evaluación neurológica de todos los nervios craneales es requerida. Endoscopía completa, usualmente bajo anestesia general, es realizado luego de completar los estudios de estadiaje, para evaluar la extensión de la superficie del tumor adecuadamente, para valorar la movilidad de las cuerdas vocales y facilitar la biopsia. Una búsqueda cuidadosa por otro primario de la vía aérea digestiva superior puede estar indicada debido al potencial múltiple independiente de los tumores primarios que ocurren simultáneamente.

El sitio primario para estadiaje clínico para carcinoma supraglótico es basado en afectación de varios subsitios de la laringe supraglótica y de sitios adyacentes, al igual que de la movilidad de las cuerdas vocales. Imágenes pueden ser de ayuda para identificar extensión submucosa transglótica. Criterios de imágenes que definen una lesión T3 son la extensión hacia el espacio preepiglótico (grasa paralaríngea) o tumores que erosionan la corteza interna del cartílago tiroides. Tumores que erosionan la corteza externa del cartílago tiroides son definidos tumores T4a.

En la evaluación clínica del cuello, el tamaño máximo de la masa nodal debe ser medida. Hay 3 categorías de afectación clínica de ganglios linfáticos de la laringe: N1, N2, N3. Nódulos de la línea media son considerados nódulos ipsilaterales. Nódulos mediastinales superiores son considerados nódulos linfáticos regionales (nivel VII).

En suma a los componentes para describir la categoría N, los ganglios linfáticos regionales también deben de ser descritos de acuerdo al nivel del cuello que está involucrado. Provee una descripción o mapa de los nódulos linfáticos regionales y grupos nodales que el cáncer afecta. Evidencia inequívoca de evidente ENE ((ej, presencia de la afectación de la piel suprayacente, fijación a tejidos blandos circundantes, o signos clínicos de invasión de nervios craneales, plexo braquial, cadena simpática o nervio frénico), es un límite suficientemente superior para clasificar esto como ENE clínica (ENEC) y califica como ENE (+) para definición de cN. La conocida ausencia de habilidad de los estudios radiológicos para definir ENE adecuadamente sugiere la necesidad de criterios estrictos previo a asignar la ENE en la base clínica. Estudios de imagen que presentan márgenes amorfos espiculados de los nódulos linfáticos afectados o afectación de la grasa intermodal resultando en la pérdida de la forma normal oval-redondeada sugiere diseminación extranodal del tumor pero no es suficiente sin correspondencia clínica evidente al examen físico. La examinación patológica es necesaria para documentar la extensión de la enfermedad. No estudios de imagen (hasta hoy) puede identificar los focos microscópicos en ganglios linfáticos regionales o distinguir entre nódulos pequeños reactivos y nódulos pequeños malignos (a menos que haya heterogeneidad central radiológicamente presente).

Imágenes

Ambas tomografías y RMN contrastadas permiten excelente evaluación del tumor primario y de los sitios de drenaje linfático. Tomografía de emisión de positrones (PET/CT) está siendo utilizada con mayor frecuencia para estadiaje, evaluación de tratamiento, y vigilancia. Puede ofrecer una ventaja en la detección en un tumor oculto clínicamente.

Para tumores T1 y T2 de la laringe glótica, estudios transversales de imágenes pueden ser utilizados para mejorar el diagnóstico clínico en lesiones de estadio temprano.

Imágenes pueden ser utilizadas como un adjunto importante para identificar la presencia de extensión submucosa, especialmente en la comisura anterior, donde las lesiones pueden diseminarse anteriormente a lo largo de ligamento de Broyle para involucrar la corteza interna del cartílago tiroides. Imágenes pueden también identificar tumores glóticos que tienen una diseminación transglótica o subglótica. El espacio paraglótico normal usualmente es difícil para detectar rutinariamente a nivel de la cuerda vocal verdadera debido a la oposición cercana del músculo tiroaritenoides lateral hacia la corteza interna del cartílago tiroides. Erosión del tumor limitado a la corteza interna del cartílago tiroides indica una lesión T3, donde los carcinomas que erosionan la corteza externa del cartílago tiroides definen un tumor T4a. Estadio T4 (a y b) es difícil de identificar basado solo en la examinación clínica, debido a que la mayoría de los criterios no pueden ser evaluados por endoscopía y palpación.

Clasificación patológica

La clasificación patológica requiere el uso de toda la información obtenida en el estadiaje clínico y estudios histológicos del espécimen quirúrgicamente resecado. La evaluación del cirujano de evidente tumor residual no resecado debe ser incluida. La resección completa del sitio primario y/o disección nodal regional, seguida de examinación patológica del espécimen resecado, permite el uso de la designación pT y/o pN, respectivamente. Especímenes que han sido resecados luego de radiación o quimioterapia necesitan ser identificados y considerados en contexto y utilizar yp en vez de p. pT es derivado de la medida actual del tumor no fijado en el espécimen quirúrgico. Debe ser identificado, sin embargo, que hasta un 30% de disminución del tejido blando puede ocurrir en el espécimen resecado luego de la fijación de formalina. Estadiaje patológico representa información adicional e información importante y debe ser incluido en dicho estadiaje, pero no suplanta el estadiaje clínico como primer esquema de estadiaje.

El grado histopatológico del carcinoma de células escamosas es recomendado. El grado es subjetivo y utiliza una forma descriptiva y numérica (ej. bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado) dependiendo del grado de cercanía o de desviación del epitelio escamoso de los sitios mucosos. También es recomendado cuando es posible, una evaluación cuantitativa de la profundidad de invasión del tumor primario y la presencia o ausencia de invasión vascular y perineural. Aunque el grado del tumor no entra en el estadiaje del tumor, debe ser anotado.

La descripción patológica de cualquier espécimen de la linfadenectomía debe describir el tamaño, el número, localización del nivel nodal involucrado, y presencia o ausencia de ENE. Para pN, una disección selectiva ordinariamente incluye 10 o más ganglios linfáticos, y una radical modificada ordinariamente incluye 15 o más ganglios linfáticos. La examinación patológica negativa de un número pequeño de nódulos linfáticos igual obliga a una clasificación pN0.

Definición de ENE y descripción de su extensión

Todos los nódulos linfáticos metastásicos resecados deben ser examinados por la presencia y extensión de ENE. La definición precisa de ENE también ha variado en la literatura durante el tiempo. La Asociación Americana de Patólogos definen ENE como extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la capsula nodal, hacia los tejidos conectivos circundantes, con o sin reacción estromal asociada. La examinación patológica es necesaria para documentación de la extensión de dicha enfermedad.

ENE patológicamente evidenciado es clasificado como ENE_{mi} (< o = 2mm) o ENE_{ma} (> 2 mm). Ambos son considerados ENE (+) para definición de pN. Estos descriptores de ENE no serán requeridos para definición actual de pN, pero la recolección de datos es recomendada para estandarizar la recolección de datos y futuros análisis.

Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para grupos de estadiaje

Más allá de los factores utilizados para asignar categorías T, N, o M, no hay otros factores pronósticos adicionales que sean requeridos para grupos de estadiaje.

Factores adicionales recomendados para la evaluación clínica

En suma a la importancia de factores de TNM descritos previamente, la salud en general del paciente claramente influencia el resultado. Un esfuerzo para evaluar mejor el pronóstico utilizando el tumor y factores no relacionados con este, se encuentra en curso. La abstracción gráfica continuará realizándose para registros de cáncer para obtener información importante con respecto a factores específicos relacionados a pronóstico. Estos datos serán utilizados para perfeccionar el poder predictivo del sistema de estadiaje en futuras revisiones.

Extensión extranodal

ENE es definida como extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula del ganglio hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal asociada. Evidencia inequívoca de ENE manifiesta (definida como invasión de la piel, infiltración de la musculatura/fijación a estructuras adyacentes en el examen físico, o a nervios craneales, plexo braquial, tronco simpático o invasión del nervio frénico con disfunción), es un límite suficiente para clasificar éstos tumores como ENE (+) clínico. Nivel de evidencia de AJCC: III.

Comorbilidad

La comorbilidad puede ser clasificada por medidas específicas de enfermedades médicas adicionales. Reportes acertados de todas las enfermedades de los pacientes en la historia clínica es esencial para el abordaje de estos parámetros. Medidas generales de rendimiento ayudan a predecir la supervivencia general. La AJCC fuertemente recomienda al clínico reportar el estado del rendimiento utilizando el Cooperativo Grupo Oncológico del Este (ECOG), Zubrod, medidas de rendimiento de Karnofsky junto a la información estándar de estadiaje. Una interrelación entre las herramientas de rendimiento existe. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Zubrod/ECOG escala de rendimiento

- 0 Completamente activo, puede realizar todas las actividades sin restricción (Karnofsky 90-100).
- 1 Restringido en actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo, ligero Trabajo de casa, trabajo de oficina (Karnofsky 70-80).
- 2 Ambulatorio y capaz de su cuidado propio pero incapaz de actividades de trabajo, más de 50% de horas de vigilia (Karnofsky 50-60).
- 3 Capaz de limitado cuidado propio, confinado a una cama o silla 50% o más de las horas despierto (Karnofsky 30-40).
- 4 Completamente inhabilitado, no puede realizar su propio cuidado, totalmente confinado a una cama o silla (Karnofsky 10-20).
- 5 Muerte (Karnofsky 0).

Factores de estilo de vida

Factores como el abuso de tabaco y alcohol influyen negativamente la sobrevida. Apuntar acertadamente el uso de tabaco en paquetes año y el número de días a la semana ingiere alcohol da información importante para futuro análisis. La nutrición es importante en el pronóstico y será medida indirectamente con la pérdida de peso >5% del peso corporal en los 6 meses previos. La depresión afecta negativamente calidad de vida y sobrevida. Identificación de un diagnóstico previo o actual de depresión debe ser anotada en la historia clínica. Nivel de evidencia de la AJCC: III

Uso de tabaco

El rol del tabaco como factor negativo en el pronóstico es bien establecido. Exactamente cómo se puede codificar en el sistema de estadiaje es menos evidente. En este momento, el fumado es conocido que tiene un efecto deletéreo en el pronóstico pero es difícil de aplicar acertadamente al sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de AJCC: III

La historia de fumado debe ser identificada como un elemento importante en la demografía y debe ser incluida en los grupos pronóstico en el futuro. Para facilidad el estándar mínimo debe ser clasificado en nunca, < 0 = 10 paquetes año, > 10 pero < 0 = 20 paquetes año, 0 > 20 paquetes año.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas con el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, este trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para este sitio de cáncer será evaluado, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC serán incluidos

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Supraglotis

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor primario no puede ser evaluado.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor limitado a un subsitio de la supraglotis con movilidad Normal de cuerdas vocales.
T2	Tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o glotis o región afuera de la supraglotis (ej. mucosa de la base de la lengua, valécula, pared medial del seno piriforme) Sin fijación de la laringe.
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invade cualquiera de los siguientes: área poscricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico, y/o corteza interna del cartílago tiroides.
T4a	Moderadamente avanzada enfermedad local. Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade más allá de la laringe (ej. tráquea, tejidos blandos del cuello, incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides, o esófago).
T4b	Enfermedad muy avanzada localmente. Tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la carótida, o invade las estructuras mediastinales.

Glottis

Categoría T	Criterio T
Tx	Tumor no puede ser evaluado.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor limitado a la cuerda vocal (puede afectar la comisura anterior o posterior) con movilidad conservada.
T1a	Tumor limitado a una cuerda vocal.
T1b	Tumor envuelve ambas cuerdas vocales.
T2	Tumor se extiende a la supraglotis y /o subglotis, y/o con alteración de la movilidad de cuerdas vocales.
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión del espacio paraglótico y/o de la corteza interna del cartílago tiroides.
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada. Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade más allá de la Laringe (ej. tráquea, tejidos blandos del cuello, incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioides, tiroides, o esófago).
T4b	Enfermedad muy avanzada localmente tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la carótida, o invade las estructuras mediastinales.

Subglotis

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a la subglotis
T2	Tumor se extiende a la cuerda vocal (s) con movilidad normal o afectación de la movilidad.
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión del espacio paraglótico y/o la corteza interna del cartílago tiroides.

T4a	Enfermedad moderadamente avanzada. Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade más allá de la Laringe (ej. tráquea, tejidos blandos del cuello. incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides, o esófago).
T4b	Enfermedad muy avanzada localmente. Tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la carótida, o invade las estructuras mediastinales.

Definición de ganglio linfático regional (N)

N clínico (cN)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).

N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). Metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).

Notas:

7. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

N patológico (pN)

Categoría N	Criterio N
Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+). O metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-). O Múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).

	O metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+). O metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). O metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+). O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+) O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.

Notas:

1. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE se debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadiaje de la AJCC

Cuando T es y N es y M es el grupo de estadio es

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
Cualquier T	N3	M0	IVB
T4b	cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	cualquier N	M1	IVC

Registros de datos de recolección de variables

- 1 ENE clínica presencia o ausencia
- 2 ENE patológico presencia o ausencia
- 3 El grado de ENE microscópico (distancia de extensión desde la cápsula del ganglio linfático hacia el punto más largo de invasión en el tejido extranodal).

- 4 Invasión perineural
- 5 Invasión linfovascular
- 6 Estado de rendimiento
- 7 Uso de tabaco y paquetes año
- 8 Uso de alcohol
- 9 Diagnóstico de depresión

Grado Histológico (G)

G	Definición G
Gx	Grado no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrementemente diferenciado

Tipo Histopatológico

El cáncer predominante es el carcinoma de células escamosas. Las guías del sistema de estadiaje son aplicables para todas las formas de carcinoma epitelial, incluyendo aquellas que nacen de las glándulas salivales menores. Otros tumores no epiteliales como aquellos del tejido linfático, tejidos blandos, hueso, cartílago (ej. linfoma y sarcoma) no son incluidos. Confirmación histológica del diagnóstico es requerido.

Ilustraciones

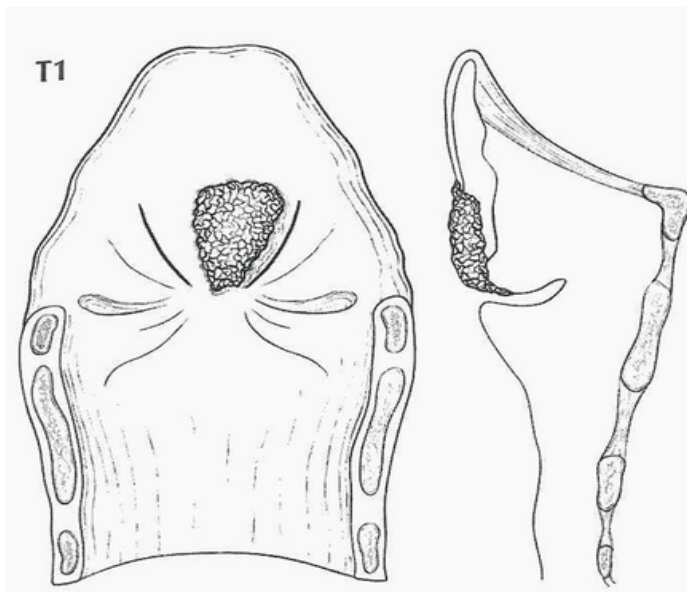


Figura 71. T1 para la supraglotis es definida como un tumor limitado a un subsitio de la supraglotis (aquí en la epiglotis) con adecuada movilidad de las cuerdas vocales

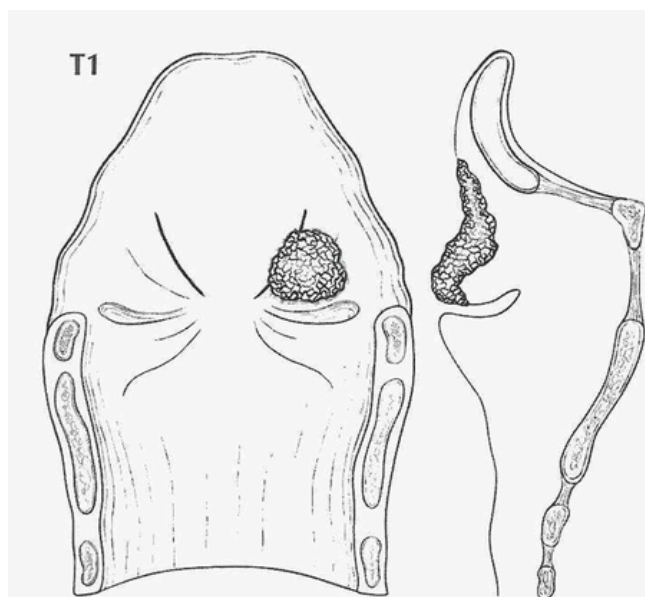


Figura 72. T1 para la supraglotis es definida como un tumor limitado a un subsitio de la supraglotis (aquí se observa en las bandas ventriculares) con movilidad normal de las cuerdas vocales

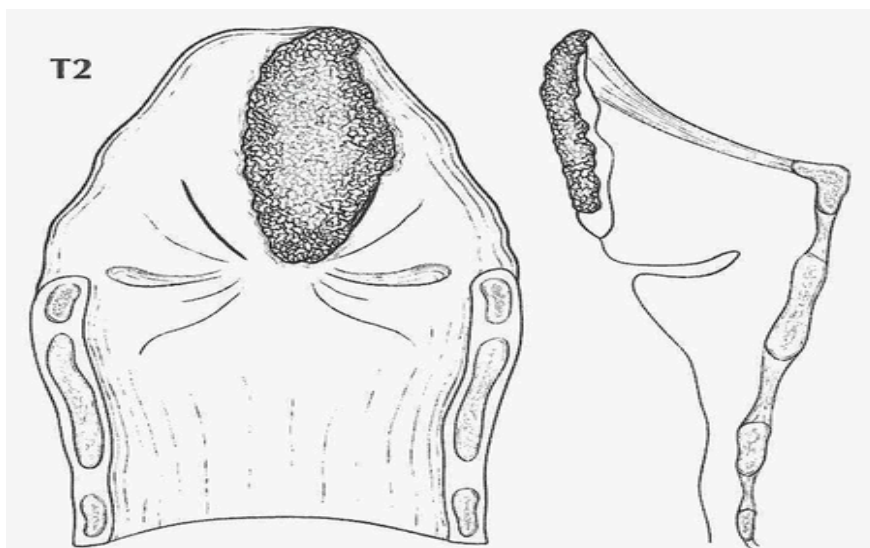


Figura 73. Tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o glotis o región afuera de la supraglotis (ej, mucosa de la base de la lengua, valécula, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe. Se muestra aquí con afectación del tumor en la mucosa de la epiglottis supra e infrahioidea.

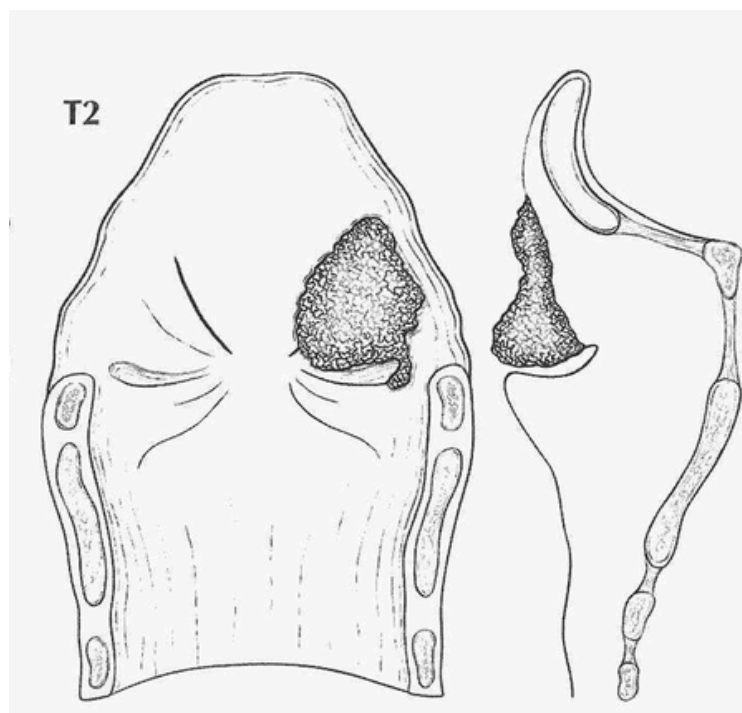


Figura 74. T2 de la supraglotis con invasión de las bandas ventriculares (cuerdas falsas) y la epiglottis

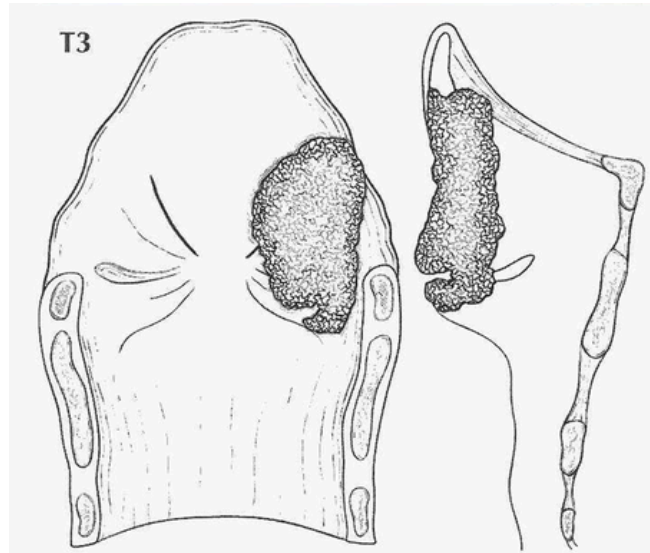


Figura 75. T3 para supraglotis Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invade cualquiera de los siguientes: área poscricoidea, espacio Preepiglótico, espacio paraglótico, y/o corteza interna del cartilago tiroides

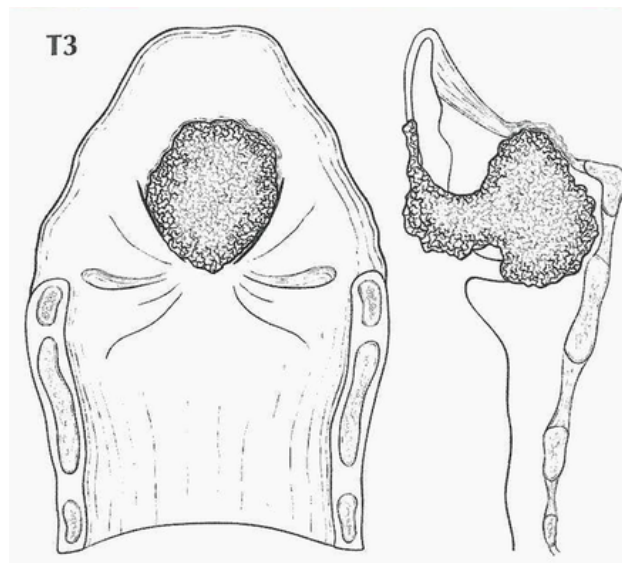


Figura 76. T3 para supraglotis con invasión de los tejidos preepiglóticos con fijación de la cuerda vocal

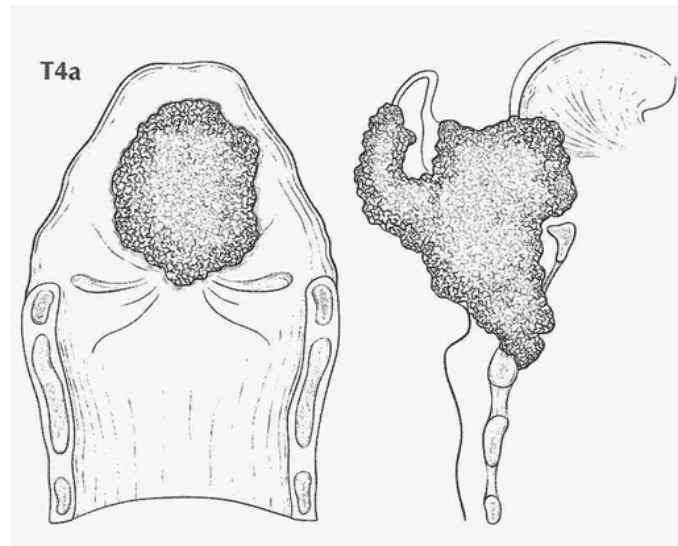


Figura 77. T4a para supraglotis es definido como moderadamente avanzada enfermedad local. Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade más allá de la laringe (ej, tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides, o esófago)

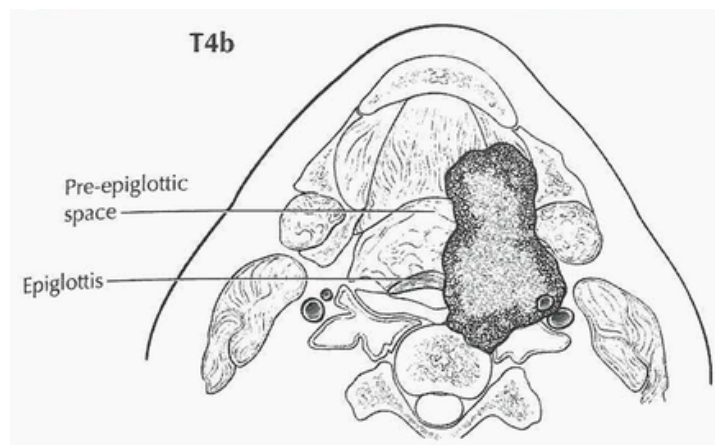


Figura 78. Ilustración transversal de un tumor T4b de supraglotis el cual es definido Enfermedad muy avanzada localmente tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la carótida (se muestra en la imagen), o invade las estructuras mediastinales.

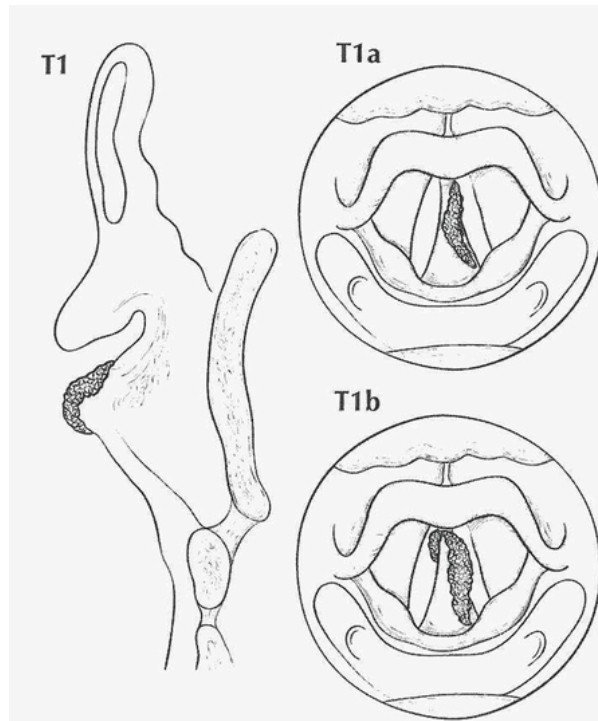


Figura 79. T1 de glotis T1 Tumor limitado a la cuerda vocal (puede afectar la comisura anterior o posterior) con movilidad conservada T1a tumor limitado a una cuerda vocal (derecha superior), T1b Tumor envuelve ambas cuerdas vocales (inferior derecha)

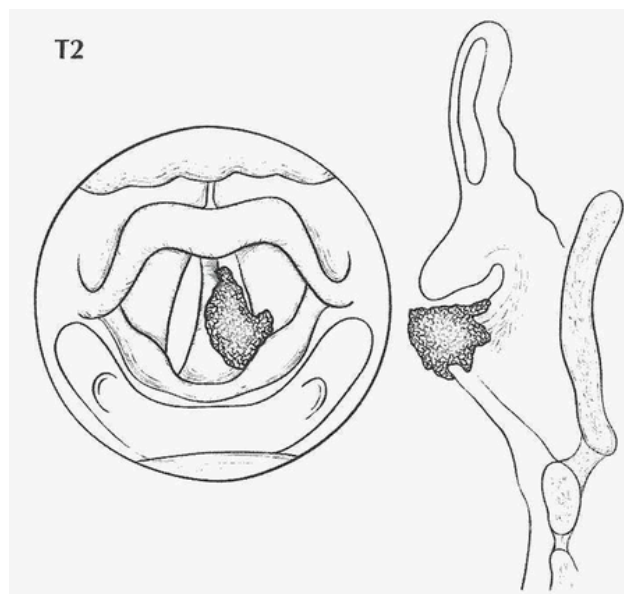


Figura 80. T2 de glotis: tumor se extiende a la supraglotis y/o subglotis, y/o con alteración de la movilidad de cuerdas vocales

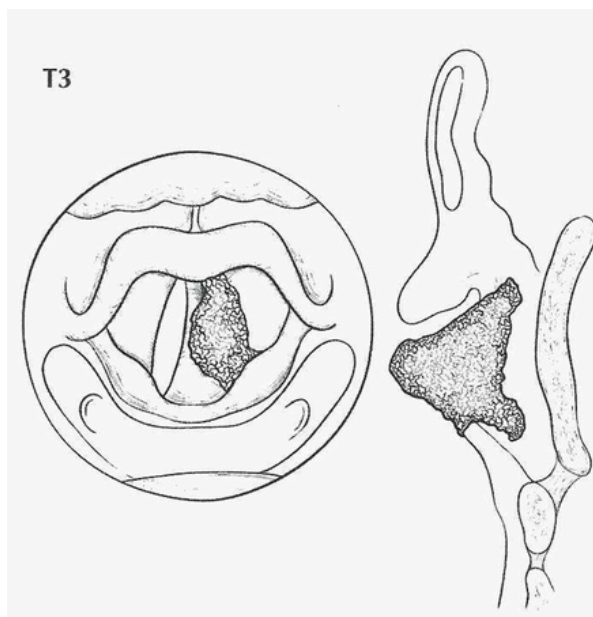


Figura 81. Tumor T3 de glotis Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión del espacio paraglótico y/o de la corteza interna del cartílago tiroides

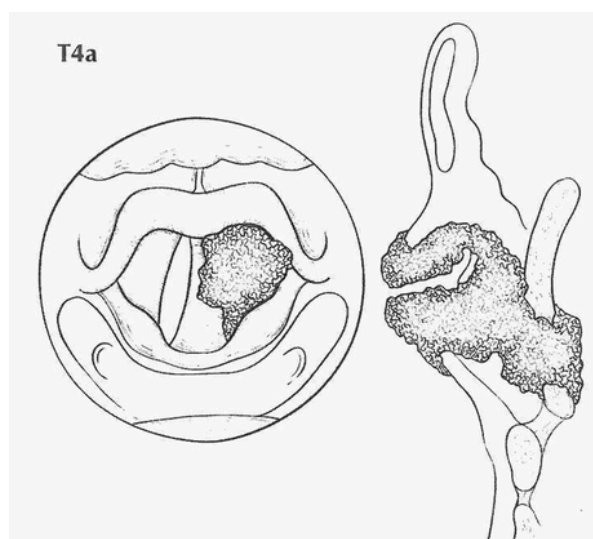


Figura 82. Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade más allá de la laringe (ej, tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides, o esófago)

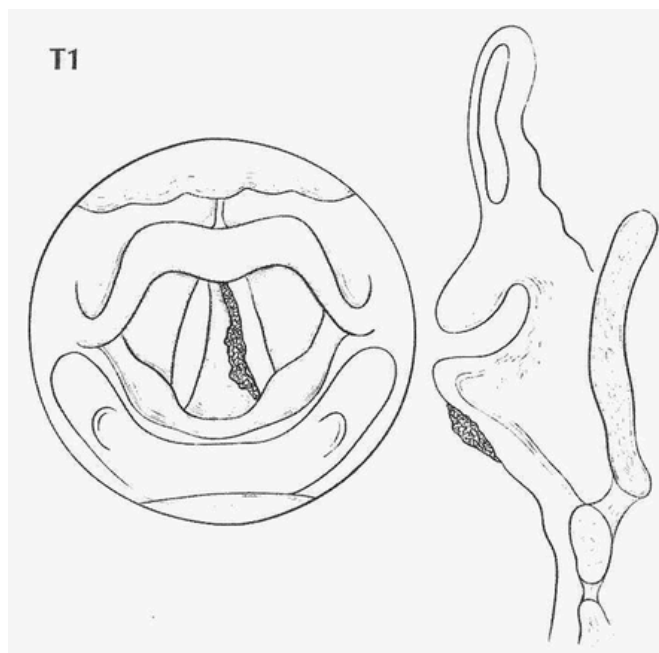


Figura 83. Tumor T1 de subglotis limitado a la subglotis

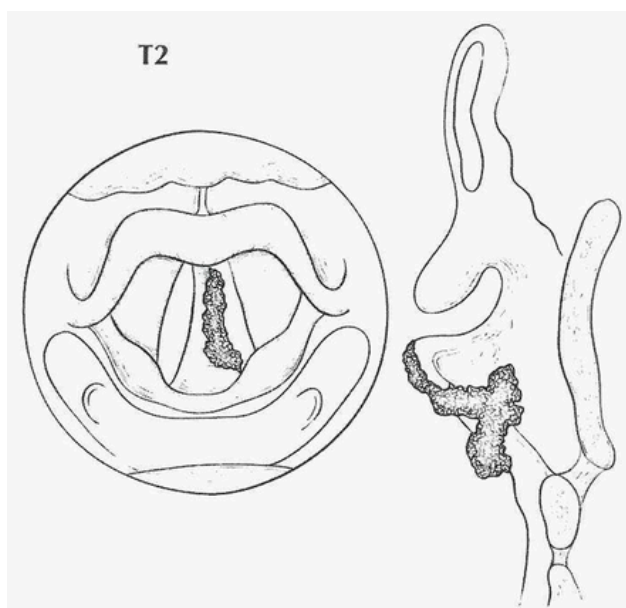


Figura 84. Tumor T2 de la subglotis: tumor se extiende a la cuerda vocal (s) con movilidad normal o afectación de la movilidad

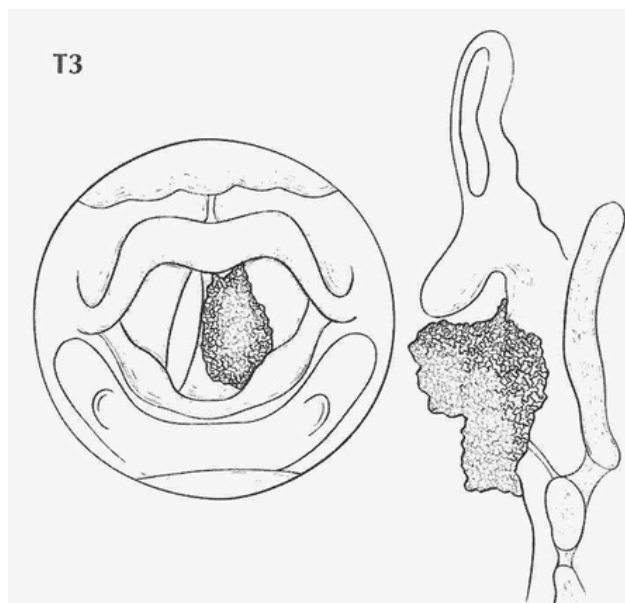


Figura 85. Tumor T3 de la subglotis limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal

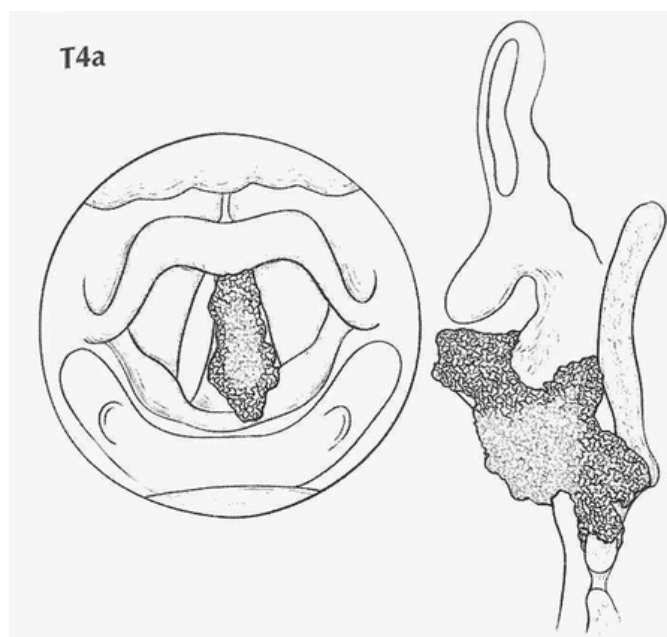


Figura 86. Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade más allá de la Laringe (ej, tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides, o esófago)

Melanoma mucoso de cabeza y cuello

Resumen del capítulo

Cánceres estadificados utilizando este sistema de estadiaje

Melanomas Mucosos (MM) que se originan de la cavidad nasal, senos paranasales, cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, laringe e hipofaringe son identificados en este capítulo.

Resumen de los cambios

No hay cambios en este sistema de estadiaje

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO)

Código	Descripción
8720	Melanoma, NOS
8722	Melanoma de células en balón
8770	Melanoma mixto epitelioides y de células en huso
8771	Melanoma de células epitelioides
8772	Melanoma de células en huso

Introducción

Aproximadamente 55% de los melanomas mucosos (MM) nacen en la región de la cabeza y cuello. Esta enfermedad representa menos del 1% de todos los melanomas.

MM es una neoplasia agresiva que presenta características únicas en comparación con otras malignidades de senos paranasales y de cabeza y cuello, al igual que características diferentes de los melanomas cutáneos. Aproximadamente dos tercios de estas lesiones se originan en la cavidad nasal y senos paranasales, un cuarto son encontradas en la cavidad oral y el resto ocurren esporádicamente en los otros sitios mucosos de cabeza y cuello.

MM es una neoplasia agresiva con estadiaje introducido en el Comité Americano de Cáncer (AJCC) Manual de Estadiaje de la 7ma edición, por separado de las otras lesiones mucosas. La utilidad de éste nuevo sistema ha sido confirmado.

El sistema de estadiaje de Ballantyne muestra su utilidad y ha emergido como el primer sistema de estadiaje utilizado específicamente para MM. El sistema de TNM de cáncer de senos paranasales no fue diseñado para éste y no discrimina diferencias en el pronóstico entre varios estadios de MM. Tampoco provee un sistema de estadiaje para MM de los otros sitios potenciales donde la enfermedad pueda originarse en la cabeza y cuello. Por lo tanto en la 7ma edición, AJCC y la Unión Internacional de Control del Cáncer (UICC) adoptó un sistema innovador para MM utilizando solo categorías T3, T4a y T4b para caracterizar la extensión local de la enfermedad. La pérdida de la clara discriminación en resultados basados en el número y el tamaño de la enfermedad metastásica nodal resulta en adoptar una caracterización dicotómica de N0 versus N+. Por eso los cuatro estadios de la enfermedad de MM son representados por III, IVA, IVB y IVC. El sistema omite las categorías T1 y T2, justificado por el pobre pronóstico general inclusive para lesiones pequeñas superficiales. Estratificación en estos estadios ayuda al clínico en la decisión del tratamiento. En el estadio III de la enfermedad, el rol de la irradiación no está completamente aclarado, pero debe ser altamente considerado según las recomendaciones de la Red Nacional de Comprensión del Cáncer (NCCN), en estadio IVA, la irradiación local es importante y produce un beneficio en la sobrevida.

Estadio IVB denota invasión local extensa en el cual el tratamiento es comúnmente no quirúrgico para paliación local. Estadio IVC denota enfermedad metastásica distal. Esta designación de estadiaje permite a los pacientes entender su pronóstico. Además, provee un punto de partida para recolección de datos de manera mundial y análisis. En este momento, mutaciones puntuales como *BRAF* son raramente vistos en MM, lo que hace problemático el tratamiento con agentes objetivos.

Anatomía

Sitio (s) Primario (s)

MM ocurre a través de la mucosa de la vía aerodigestiva superior. Para descripción de la anatomía, refiérase a al capítulo apropiado de cada sitio basado en la localización del MM (ej., senos paranasales y cavidad oral).

MM se origina de los melanocitos benignos intramucosos que residen en la mucosa del tracto aerodigestivo superior (senos paranasales, cavidad oral, faringe y laringe).

No existe categoría T0 para MM, debido a que un melanoma de primario desconocido es poco probable que se origine de la superficie mucosa y mucho más probable que surja de la piel.

Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos cervicales son el primer drenaje linfático, y aquellos que se encuentran en riesgo son los que se relacionan con el sitio primario donde se desarrolla el tumor. Debido a la rareza de la enfermedad, el rol de las metástasis nodales en clasificado si está presente (N+) o ausente (N0). En este momento, el rol de extensión extranodal (ENE) es desconocido y este modificador no es incorporado en este sistema para MM.

Sitios metastásicos

Metástasis distales son comunes en cierto punto del curso de la enfermedad. Los sitios más comunes son pulmón e hígado.

Reglas de la clasificación

Clasificación clínica

MM tiende a ocurrir en pacientes mayores en comparación con el melanoma cutáneo. MM puede ocurrir en cualquier superficie mucosa de cabeza y cuello. La mayoría ocurren, sin embargo, en los senos paranasales y en la cavidad nasal, con el resto principalmente en cavidad oral. Los síntomas dependen del sitio donde el tumor se origina. Obstrucción nasal, sangrado, y masa polipoidea son los síntomas más comunes. En la cavidad oral, una masa indolora pigmentada, usualmente en el paladar duro o el alveolo es el hallazgo típico de presentación. Hasta un 40% de los MM de cabeza y cuello pueden ser amelanocíticos. Enfermedad nodal ocurre en hasta 15% de pacientes con MM de cavidad oral.

Estadio clínico de MM es realizado con base a la examinación clínica, imágenes apropiadas y confirmación histológica de la enfermedad. Estadio patológico es realizado posterior a la resección quirúrgica.

Inclusive pequeños MM se comportan agresivamente, con altos rangos de recurrencia y muerte. Debido a que MM superficiales pequeños se comportan de esta manera agresiva, no hay categoría T1 y T2 en este sistema de estadiaje de MM. Aquellos cánceres primarios limitados a la mucosa y a los tejidos blandos subyacentes son considerados lesiones T3. MM avanzados son clasificados como T4a y T4b. El criterio de extensión anatómico para definir moderadamente avanzado (T4a) y muy avanzado

(T4b) son dadas abajo. MM in situ son extremadamente raros y son excluidos de este sistema.

Imágenes

Recomendaciones de imágenes para MM difieren de otras lesiones de cabeza y cuello. Enfermedad T3 es definido como mucosa y tejidos blandos subyacentes. Lesiones mucosas usualmente son superficiales y pueden ser evaluadas fácilmente por visualización directa y palpación o endoscopía. Lesiones superficiales mucosas que son fácilmente evaluadas pueden no requerir ninguna imagen. La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RMN) se pueden realizar o reconstruir en planos que son ortogonales al tumor y pueden evaluar potencialmente la profundidad de invasión.

Imágenes pueden ser de ayuda para lesiones que no pueden ser evaluadas completamente en el examen físico y por enfermedad avanzada local o en pacientes sintomáticos. Ya sea TAC o RMN pueden ser realizados para determinar la afectación de los tejidos blandos (T4a) TAC es superior a la RMN en identificar la afectación cortical, pero la RMN es superior al TAC para invasión de la médula ósea. Ambos TAC y RMN pueden ser utilizados para evaluar la diseminación al espacio masticador, carotídeo o prevertebral (T4a). RMN sin embargo, es superior al TAC para identificar la afectación de la base del cráneo, duramadre, y otros tipos de extensión intracraneal (T4b). RMN es también superior al TAC en evaluar la diseminación perineural de ciertos nervios, el cual debe ser identificado de "invasión perineural" microscópica. Tomografía de emisión de positrones (PET) utilizando (FDG) no es de mucha utilidad en evaluar el tumor primario o extensión locorregional. Sin embargo el PET-FDG puede ser útil para evaluar metástasis distales en pacientes con enfermedad local avanzada. El rol de las imágenes en evaluar las metástasis nodales es discutido en el capítulo 6, ganglios cervicales y tumor primario desconocido de cabeza y cuello.

Reportes de radiología deben incluir la siguiente información:

1. Tumor primario: sitio primario y diseminación locorregional con mención específica de las estructuras que pueden cambiar el estadiaje de T4a a T4b.
2. Estado de las metástasis linfáticas regionales
3. Presencia de diseminación a distancia.

Clasificación patológica

El estadiaje patológico es asignado luego de una resección quirúrgica. Estado de los márgenes y la invasión al hueso, cartílago, duramadre, y otras estructuras resecadas deben de ser documentadas. Si una disección de cuello es realizada, el número de ganglios resecados, el tamaño y el número de ganglios positivos, y la presencia de invasión a tejidos blandos deben ser anotados.

Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para el grupo de estadiaje

Más allá de los factores utilizados para T, N, M, no hay factores adicionales pronósticos requeridos para el grupo de estadiaje.

Factores adicionales recomendados para el cuidado clínico

Al igual que con todos los cánceres, la fragilidad y comorbilidades en general del paciente son importantes para determinar el pronóstico. MM tiene algunos factores pronóstico específicos de la enfermedad. El sitio de origen en la cabeza y cuello es uno de los claros factores pronósticos. Enfermedad en la cavidad oral tiene un mayor porcentaje de metástasis cervicales que aquellos que se originan en los senos

paranasales. Sobrevida general a 5 años es de 15-30% para cavidad nasal, 12% para cavidad oral y 0-5% para senos paranasales. Otras series han demostrado resultados un poco mejores, pero la proporción relativa de sobrevida permanece mejor para cavidad nasal y peor para senos paranasales.

Prasad y colegas propusieron un sistema de microestadiaje para MM. Ellos reportaron resultados de invasión vascular, población de tumor polimorfo, y necrosis, confieren un peor pronóstico. Otros sin embargo, no han confirmado estos hallazgos y sugieren que tienen mayor índice de mitosis y otros hallazgos más salientes. En este momento, parece que no hay claros factores pronósticos para MM, aunque existen muchos candidatos prometedores; la recolección de estos datos en futuras ediciones sería ventajosa.

Sumado a la importancia de los factores de TNM, la sobrevida general de estos pacientes, claramente influencia los resultados. Un continuo esfuerzo para mejor evaluar el pronóstico, utilizando ambos factores tumorales y no tumorales está bajo estudio. La toma del expediente continuará siendo realizada por registros de cáncer para obtener información con respecto a factores específicos relacionados con pronóstico. Estos datos serán utilizados para evaluar el poder predictivo del sistema de estadiaje en revisiones futuras.

Comorbilidad

La comorbilidad puede ser clasificada por medidas específicas de enfermedades médicas adicionales. Reportes acertados de todas las enfermedades de los pacientes en la historia clínica es esencial para el abordaje de estos parámetros. Medidas generales de rendimiento ayudan a predecir la supervivencia general. La AJCC fuertemente recomienda al clínico reportar el estado del rendimiento utilizando el Cooperativa Grupo Oncológico del Este (ECOG), Zubrod, medidas de rendimiento de

Karnofsky junto a la información estándar de estadiaje. Existe una interrelación entre las herramientas de rendimiento. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Zubrod/ECOG escala de rendimiento

- 0 Completamente activo, puede realizar todas las actividades sin restricción (Karnofsky 90-100).
- 1 Restringido en actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo, ligero trabajo de casa, trabajo de oficina (Karnofsky 70-80).
- 2 Ambulatorio y capaz de su cuidado propio pero incapaz de actividades de trabajo, más de 50% de horas de vigilia (Karnofsky 50-60).
- 3 Capaz de limitado cuidado propio, confinado a una cama o silla 50% o más de las horas despierto (Karnofsky 30-40).
- 4 Completamente inhabilitado, no puede realizar su propio cuidado, totalmente confinado a una cama o silla (Karnofsky 10-20).
- 5 Muerte (Karnofsky 0).

Factores de estilo de vida

Factores como el abuso de tabaco y alcohol influyen negativamente la supervivencia. Apuntar acertadamente el uso de tabaco en paquetes año y el número de días a la semana ingiere alcohol da información importante para futuro análisis. La nutrición es importante en el pronóstico y será medida indirectamente con la pérdida de >5% del peso corporal en los 6 meses previos. La depresión afecta negativamente calidad de vida y supervivencia. La identificación de un diagnóstico previo o actual de depresión debe ser anotada en la historia clínica. Nivel de evidencia de la AJCC: III

Uso de tabaco

El rol del tabaco como factor negativo en el pronóstico es bien establecido. Exactamente cómo se puede codificar en el sistema de estadiaje es menos evidente. En este momento, el fumado es conocido que tiene un efecto deletéreo en el pronóstico, pero es difícil de aplicar acertadamente al sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de AJCC: III

La historia de fumado debe ser identificada como un elemento importante en la demografía y debe ser incluida en los grupos pronóstico en el futuro. Para mayor facilidad el estándar mínimo debe ser clasificado en nunca, < o = 10 paquetes año, > 10 pero < 0 = 20 paquetes año, o > 20 paquetes año.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas para el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, este trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para este sitio de cáncer serán evaluados, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC.

Definiciones de la AJCC TNM

Definición de tumor primario (T)

Categoría T	Criterio T
T3	Tumores limitados a la mucosa e inmediatamente a tejidos blandos

circundantes, independiente del grosor o de su dimensión mayor; por ejemplo, enfermedad polipodea nasal, lesiones pigmentadas o no pigmentadas de la cavidad oral, faringe y laringe.

T4	Moderadamente avanzada y muy avanzada
T4a	Tumor que envuelve los tejidos blandos profundos, cartílago, hueso o la piel suprayacente.
T4b	Tumor que envuelve cerebro, duramadre, base de cráneo, nervios craneales bajos (IX, X, XI, XII), espacio masticatorio, arteria carótida espacio prevertebral, o estructuras mediastinales.

Definición de ganglio linfático regional (N)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	No hay evidencia de metástasis linfáticas regionales
N1	Presencia de metástasis regionales linfáticas

Definición de metástasis distales (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis distales
M1	Metástasis distales presentes

Grupos de estadiaje pronóstico de AJCC

No se han propuesto en este momento grupos de estadiaje pronósticos

Registro de recolección de variables

1. Tamaño de los ganglios linfáticos
2. Extensión extracapsular desde los nódulos linfáticos de la cabeza y cuello
3. Ganglios linfáticos de la cabeza y cuello de niveles I-III
4. Ganglios linfáticos de la cabeza y cuello niveles IV-V
5. Ganglios linfáticos de la cabeza y cuello niveles VI-VII
6. Otros grupos de nódulos linfáticos
7. Localización clínica de los nódulos cervicales
8. ENE clínica
9. ENE patológica
10. Grosor del tumor

Grado histológico

No hay un sistema de grado histológico en este momento

Tipo histológico

Actualmente, no hay clara habilidad para determinar el pronóstico basado en diferencias histológicas.

Datos de sobrevida

Figura 87 muestra un seguimiento de 24 meses de pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con MM de cabeza y cuello, labio y cavidad oral, faringe, laringe,

cavidad nasal y senos paranasales, utilizando el Manual de Estadaje de AJCC de la 7ma edición. Los casos fueron diagnosticados en 2010-12. Las curvas indican una discriminación razonable del riesgo y distribución. Sugieren un buen pronóstico de discriminación.

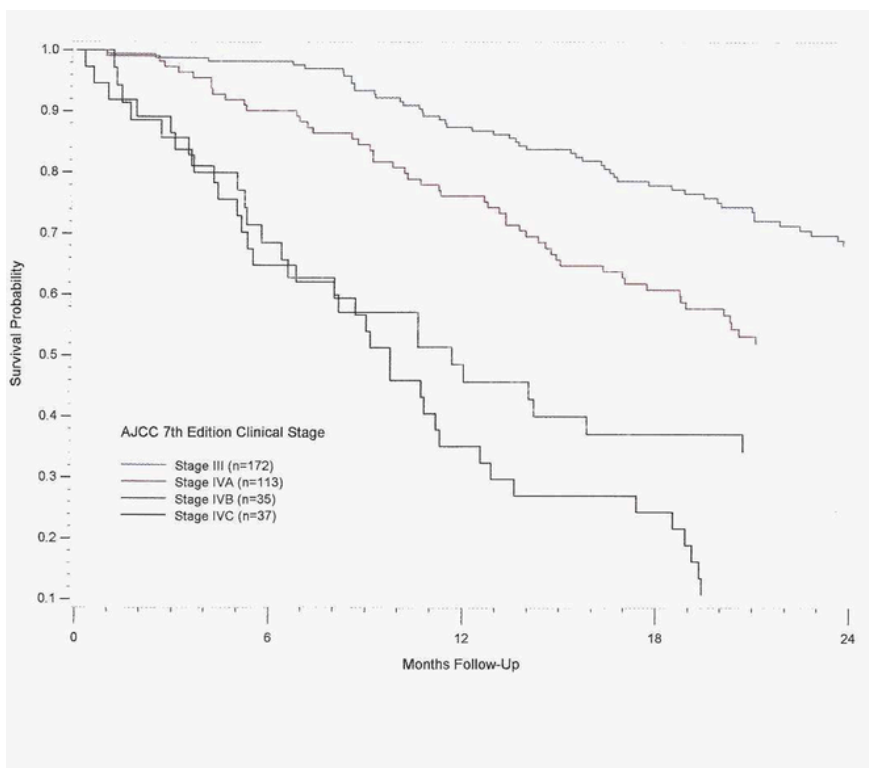


Figura 87. Seguimiento de 24 meses de pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con MM de cabeza y cuello, labio y cavidad oral, faringe, laringe y cavidad nasal y senos paranasales usando el AJCC Manual de Estadaje de Cáncer, 7ma edición. Los casos fueron diagnosticados en 2010-12

Ilustraciones

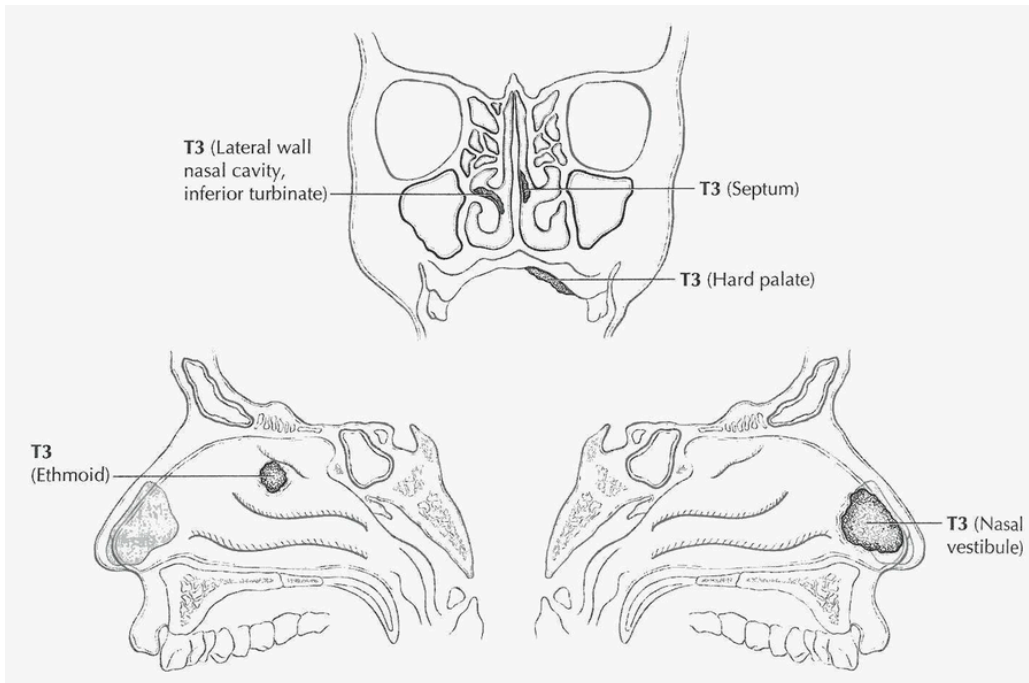


Figura 88. T3 es definido como enfermedad mucosa. Afectación de la pared lateral nasal, cornete inferior ilustrado, al igual que el septum, paladar duro, etmoides y vestíbulo nasal.

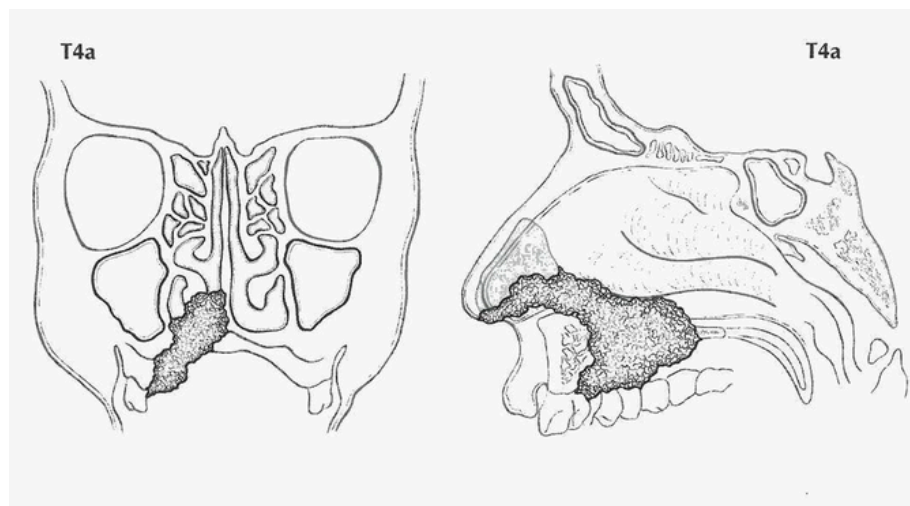


Figura 89. T4a es definido como enfermedad moderadamente avanzada., con tumor que envuelve tejidos blandos profundos, cartílago, hueso o piel suprayacente.

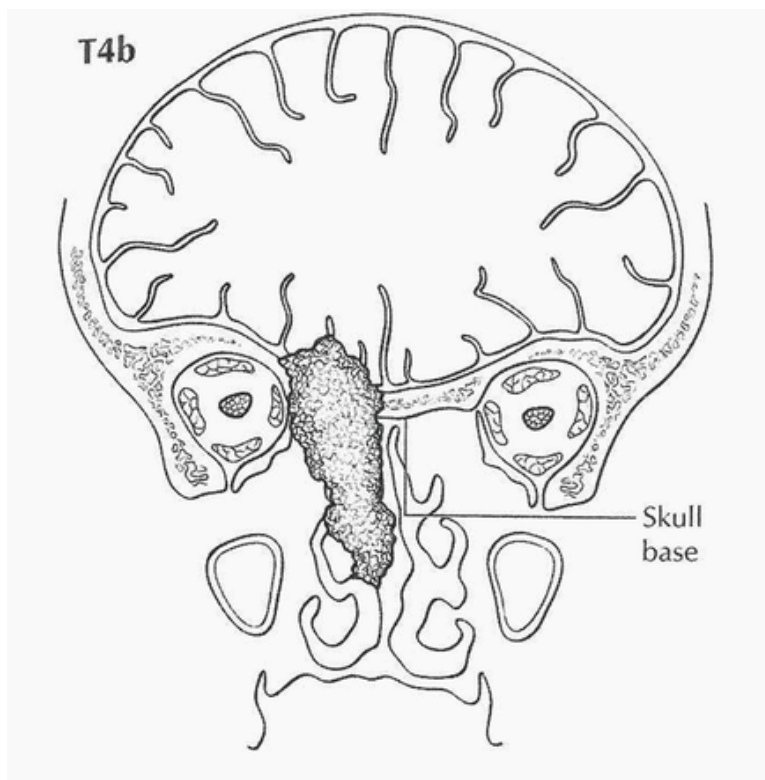


Figura 90. T4b es definido como una enfermedad muy avanzada con tumor que envuelve cerebro, duramadre, base de cráneo, nervios craneales bajos (IX, X, XI, XII), espacio masticatorio, arteria carótida, espacio prevertebral, o estructuras mediastinales.

Carcinoma cutáneo de células escamosas de cabeza y cuello

Resumen del capítulo

Cánceres que utilizan este sistema de estadiaje

Carcinoma cutáneo de células escamosas de la cabeza y cuello y todos los otros carcinomas de piel no melanomas de la cabeza y cuello (excepto carcinoma de células de Merkel). El sitio anatómico del bermellón del labio es incluido (y es excluido del carcinoma de cavidad oral) debido a que su etiología es basada primariamente en la exposición de luz ultravioleta, como los otros cánceres no melanomas.

Cánceres no estadificados en este sistema de estadiaje

Tipos histopatológicos	Se clasifican de acuerdo con	Capítulo
Carcinoma del párpado	Carcinoma del párpado	64
Carcinoma de vulva	Vulva	50
Carcinoma de pene	Pene	57
Carcinoma perianal	Ano	21
Carcinoma cutáneo de células escamosas de piel afuera de la cabeza y cuello	Sistema no de AJCC	N/A

Resumen de los cambios

Este es un nuevo capítulo que abarca cánceres no melanoma cutáneo de cabeza y cuello.

Introducción

Este capítulo continúa con el esfuerzo multidisciplinario que el Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC) empezó con el Manual de Estadaje de Cáncer de la AJCC, 7ma edición, para proveer un mecanismo de estadaje de cáncer de piel no melanoma. En total, siete disciplinas certificadas colaboraron en el desarrollo de este capítulo: Dermatología, Otorrinolaringología-cirugía de cabeza y cuello, Oncología quirúrgica, Dermatopatología, Oncología, Radiación oncológica y Cirugía Plástica. El título de este capítulo refleja la búsqueda de datos, los cuales están enfocados y pueden ser clasificados en el sistema de estadaje de carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE). En la ausencia de datos registrados de cáncer de piel no melanoma (debido a su frecuencia y poca facilidad de rastrear todos los casos) la categoría T es basada en los factores de riesgo del tumor que se han demostrado que son independientes como factores pronósticos de pobres resultados (recurrencia local, metástasis nodales o distales o muerte enfermedad específica) en estudios que se utilizaron múltiples variables. Ciertos estudios han sido publicados desde la 7ma edición. La categoría T4 es reservada para extensión o afectación de hueso, invasión perineural de la base de cráneo o forámenes, presencia de 4 o más factores de riesgo indicados previamente. La categoría N ha sido completamente revisada para reflejar publicaciones basadas en evidencia que demuestra que la sobrevida decrece con el aumento del tamaño nodal y el número de ganglios afectados. Debido a que la mayoría de CCCE ocurre en la cabeza y cuello, el Manual de Estadaje de Cáncer de la AJCC, 8va edición, el sistema de estadaje de CCCE y otros carcinomas cutáneos, fue desarrollado por los expertos de la AJCC de cabeza y cuello. Este sistema de estadaje se aplica al carcinoma cutáneo de cabeza y cuello.

El término de carcinoma de piel no melanoma (CPNM) incluye aproximadamente 82 tipos de malignidades de piel con amplia variabilidad en el pronóstico, desde aquellos que tienen mal pronóstico, como el carcinoma de células de Merkel, con su subsecuente sistema de estadaje por aparte (capítulo 46), hasta el más frecuente y

clínicamente favorable carcinoma de células basales o basocelular (CCB) y carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE). Aunque la discusión en este capítulo se enfoca principalmente en CCCE, el sistema de estadiaje se aplica para todos los carcinomas de piel no melanomas de cabeza y cuello, excepto el carcinoma de células de Merkel. Recientes publicaciones sobre los factores pronósticos han sido utilizadas como base para este nuevo y revisado sistema de estadiaje.

La incidencia del CCCE y otros carcinomas de la piel varían globalmente, pero se cree que ha ido aumentando desde 1960 en un rango entre 3-8% por año. En los Estados Unidos, carcinomas cutáneos no melanomas es el tumor más frecuentemente diagnosticado. Aunque la gran mayoría de estos tumores se presentan en un estadio I y estadio II, el CCCE es responsable de la mayoría de las muertes por carcinomas cutáneos no melanomas y representa un 20% de las muertes de carcinomas de piel. Debido a la falta de registros de datos, el número preciso de muertes debido a CCCE es desconocido pero ha sido estimado en 39000 y 8800 en estados unidos anualmente. La alta incidencia de CCCE y carcinoma de células basales se cree que se debe al resultado de la exposición solar y a los efectos mutagénicos de la luz ultravioleta. Carcinoma de células basales y CCCE son más comunes en individuos de piel blanca (aquellos que se “queman” rápidamente al exponerse al sol, Fitzpatrick tipos I-III) y son típicamente localizados en zonas anatómicas expuestas al sol como la cabeza, cuello o extremidades. La incidencia varía con la latitud geográfica, al igual que con regiones atmosféricas de depleción de ozono, con una alta incidencia de esas zonas como Australia y Nueva Zelanda.

Otros riesgos para desarrollar carcinomas cutáneos no melanomas incluyen edad avanzada e inmunosupresión adquirida o inducida, vista después de trasplante de órganos sólidos o en pacientes diagnosticados y tratados por leucemia o linfoma, particularmente leucemia linfocítica crónica. Sexo masculino es un factor de riesgo bien descrito para desarrollar CCCE.

Un sistema de estadiaje revisado en este capítulo, junto a definiciones operacionales de categorías de T, N, M. Este nuevo sistema de estadiaje es basado en datos publicados demostrando un riesgo aumentado en la recurrencia o muerte asociado a características clínicas e histología. Esta versión revisada de estadiaje de CCCE refleja con mayor certeza el pronóstico y la historia natural de CCCE y por lo tanto será más aplicable a la planeación del tratamiento y el diseño de pruebas clínicas de carcinomas de piel. Debido a un número significativo de carcinomas primarios de piel no melanomas ocurren en cabeza y cuello, el sistema de estadiaje revisado fue desarrollado dentro del panel de expertos de carcinomas de cabeza y cuello. Las principales diferencias entre el capítulo nuevo llamado “Carcinoma cutáneo de células escamosas y otros carcinomas de piel” y el capítulo encontrado en la 7ma edición son resumidos en la sección de Factores Adicionales Recomendados para la Evaluación Clínica.

Anatomía

Sitio (s) Primario (s)

El CCCE y otros carcinomas pueden ocurrir en cualquier zona de la piel. CCCE y carcinomas de células basales comúnmente se desarrollan en sitios anatómicos que han sido expuestos a la luz solar. El CCCE también puede desarrollarse en piel que previamente sufrió cicatrización o ulceración, que es en sitios de quemaduras y úlceras crónicas (inflamación crónica). Todos los componentes de la piel (epidermis, dermis y estructuras anexiales) pueden dar origen al desarrollo de neoplasias malignas.

Carcinomas cutáneos no melanomas no agresivos, como carcinoma de células basales, usualmente crecen solamente por extensión local, tanto horizontal como verticalmente. Extensión continua local puede resultar en el crecimiento hacia estructuras profundas incluyendo tejido adiposo, cartílago, músculo y hueso.

Extensión perineural, es una forma insidiosa particular de extensión local, y es usual clínicamente oculta. Si se descuida por un periodo de tiempo, pueden ocurrir metástasis nodales con carcinomas cutáneos no melanomas no agresivos.

Carcinomas cutáneos no melanomas (CCNM) agresivos incluyen CCCE y algunos tipos de neoplasias sebáceas y ecrinas, que también crecen de manera lateral y vertical tempranamente en la historia natural de la enfermedad. Cuando ocurre extensión profunda, el crecimiento puede ser discontinuo, resultando en invasión profunda local, metástasis en-tránsito y metástasis nodales. En casos más avanzados, CCCE y otros tumores pueden extenderse a través de los forámenes hacia la base del cráneo y hacia la bóveda craneana. Tipos poco comunes de CCNM varían considerablemente en su capacidad de metástasis.

Ganglios linfáticos regionales

Cuando hay invasión profunda y eventualmente ocurren metástasis, ganglios linfáticos locales y regionales son los sitios más comunes de metástasis. Metástasis nodales usualmente ocurren en una manera ordenada, inicialmente en un solo nódulo, que se expande en tamaño. Eventualmente, múltiples nódulos se ven afectados con metástasis. La enfermedad metastásica puede diseminarse a ganglios linfáticos secundarios, incluyendo nódulos contralaterales cuando es avanzado. Inusualmente puede ocurrir que las metástasis nodales puedan brincarse los ganglios linfáticos primarios.

Sitios metastásicos

CCNM no agresivo usualmente involucran tejidos profundos por extensión directa que por metástasis. Luego de producir metástasis hacia los nódulos, CCCE puede diseminarse a sitios viscerales, incluyendo pulmón. A diferencia de las otras formas de cáncer, la mayoría de las muertes por CCCE (81%) parecen ser el resultado de una

descontrolada recurrencia locorregional, más que de una metástasis a un órgano distal.

Reglas de Clasificación

Clasificación clínica

El estadio clínico en cáncer de piel es basado en la inspección y la palpación de las áreas involucradas y de los ganglios linfáticos regionales. Estudios de imagen pueden ser importantes en el estadiaje de CCCE cuando hay sospecha de afectación clínica nodal o de invasión a hueso. Información de la biopsia del tumor primario, ganglios linfáticos y de metástasis distales pueden ser incluidas en la clasificación clínica.

Pacientes con CCCE in situ son categorizados como Tis. Carcinomas que son indeterminados o no pueden ser estadificados se categorizan como Tx. Tumores pequeños < 2cm sin características de alto riesgo se categorizan como T1, y tumores ≥ 2 cm y < 4 cm son T2. Características de alto riesgo que definen un tumor como T3 incluyen 1) profundidad de invasión (DOI) más allá de la grasa subcutánea o ≥ 6 mm (medido desde la capa granular del tejido normal de la epidermis a la base del tumor); 2) invasión perineural definida como afectación clínica y radiológica de los nervios sin invasión de la base de cráneo comúnmente o transgresión de las células tumorales dentro de la vaina del nervio que se localiza por debajo de la dermis o la medida ≥ 0.1 mm en calibre y/o 3) leve erosión ósea. T4a incluye tumores que presenta una evidente afectación de la cortical con invasión de la médula ósea, y T4b incluye tumores que invaden la base del cráneo y/o afectación de los forámenes del cráneo.

Metástasis locales y regionales más comúnmente se localizan en los ganglios linfáticos. El estado actual de las metástasis nodales identificadas por inspección clínica o por imágenes y estado y el número de los positivos y del número total de los nódulos por

inspección patológica debe ser reportado para propósito de estadiaje. En situaciones donde los nódulos linfáticos no fueron descritos, una categoría de NX es utilizada. Una metástasis parotídea solitaria o de ganglios linfáticos que miden 3 cm o menor en tamaño es categorizada como N1. En evaluación clínica, la masa nodal debe ser medida en su diámetro mayor. Las tres categorías de ganglios positivos clínicamente son N1, N2, N3. Nódulos en la línea media son considerados como nódulos ipsilaterales.

Estudios de imagen donde se observan márgenes amorfos, espiculados de los nódulos involucrados o afectación de la grasa intermodal resultando en pérdida de la forma oval hacia una forma redonda, sugiere extensión extranodal del tumor, sin embargo, la examinación patológica es necesaria para probar la presencia del tumor. No hay imágenes actualmente que identifiquen focos microscópicos de cáncer en ganglios regionales o que distingan entre nódulos pequeños reactivos y pequeños nódulos malignos (en la ausencia de centro heterogéneo radiológicamente identificable).

El efecto de la ENE en el pronóstico de cabeza y cuello es muy importante. Esta característica importante en el pronóstico, fue considerada en la revisión del estadiaje. La mayoría de los datos que apoyan la ENE como un factor pronóstico adverso son basados en características histopatológicos de la ENE, especialmente en la distinción entre ENE microscópica y macroscópica. Por lo tanto, solo ENE incuestionable se utiliza para clasificación clínica. La regla de la incertidumbre del TNM, indica que una menor categoría debe ser seleccionada en situaciones de casos ambiguos. Para ENE clínica, la habilidad conocida de las imágenes actuales para definir la ENE con certeza, obliga a que criterios estrictos deben cumplirse para asignar un diagnóstico clínico de ENE. Sin embargo, evidencia no ambigua de ENE en el examen físico (invasión de la piel, infiltración de la musculatura/adherencia densa a estructuras adyacentes, o a nervios craneales, plexo braquial, cadena simpática, o invasión del nervio frénico con disfunción) apoyada por evidencia radiológica permite clasificación clínica como ENE (+). ENE patológicamente evidenciada es claramente definida en la sección de clasificación patológica. Igualmente si hay duda o incertidumbre de la presencia de ENE, el caso debe ser categorizado como ENE (-).

Metástasis distales son estadificadas primeramente por la presencia de (M1) o ausencia (M0) de metástasis en órganos distales o sitios afuera de los ganglios linfáticos.

Imágenes

Carcinomas cutáneos de células escamosas primarias de cabeza y cuello están presentes en zonas de la piel expuestas al sol; por lo tanto la evaluación del tamaño es usualmente identificada de una manera directa para clasificación clínica y no requiere estudios. Tumores T1 y T2 raramente presentan metástasis nodales y son estadificados primeramente con examen físico sin estudios de imágenes adicionales. Sin embargo, la presencia de factores adversos identificados posteriormente a la remoción del tumor primario, incluyendo aquellos que aumentan el estadiaje T, es usualmente un indicador de comportamiento de agresividad y puede indicar estudios adicionales de imágenes para evaluar metástasis nodales ocultas. Estos estudios de imágenes pueden incluir tomografía computarizada (TAC) del cuello y/o resonancia magnética (RMN) con reforzamiento con contraste, al igual que otras modalidades. A los cánceres de estadio III-IV rutinariamente se les debe realizar estudios de imágenes previas al tratamiento, incluyendo TAC de cuello y/o RMN con contraste, al igual que otras modalidades, como tomografía de emisión de positrones (PET-CT). Imágenes de radiografía de tórax, PET CT pueden ser utilizados para estadiaje clínico de cáncer estadios III-IV para evidenciar la presencia de diseminación metastásica distal.

Información derivada de estos estudios de imagen incluyen categoría T basada en el tamaño y profundidad del tumor, al igual que la presencia de invasión perineural que puede ser evidenciada en RMN debido a afectación de los nervios craneales. En suma, la presencia de tamaño, y número de metástasis cervicales nodales y la presencia de ENE puede ser definida por TAC de cuello con contraste, RMN, PET-CT. Un esquema sugerido para reportar en el expediente clínico del paciente es:

- Tumor primario: localización, tamaño, caracterización (cuando es aplicable)
- Extensión local: estructuras involucradas
- Diseminación perineural
- Afectación de los nódulos linfáticos (si es evaluable) y localización por niveles y sitio anatómico
- Diseminación distal
- Otros factores relevantes para estadiaje y tratamiento.

Clasificación patológica

Resección completa del tumor primario es requerida para estadiaje patológico certero y para cura. Resección quirúrgica de los tejidos linfáticos nodales es necesaria cuando hay sospecha de su afectación. Los patólogos deben reportar características claves histológicas del tumor, particularmente la profundidad, grado/diferenciación, invasión perineural. Tumores de bajo grado muestran considerable diferenciación celular, tamaño celular uniforme, mitosis celulares infrecuentes e irregularidad nuclear y puentes intercelulares intactos. Tumores de alto grado presentan pobre diferenciación, células características en huso, necrosis, actividad alta de mitosis, e invasión profunda. La profundidad de invasión de CCCE medido por ambas ya sea profundidad en milímetros de Breslow (medida desde la capa granular de piel normal adyacente a la base del tumor, excluyendo el componente exofítico del tumor) y el nivel de profundidad del tejido, correlaciona con el potencial metastásico.

Para la evaluación patológica de los nódulos linfáticos (pN), una disección selectiva de cuello es usualmente requerida y ordinariamente debe incluir 10 o más ganglios linfáticos. Una disección radical de cuello o radical modificada, debe incluir 15 o más ganglios linfáticos. Examinación de un pequeño número de ganglios negativos indica un pN0.

Ganglios linfáticos quirúrgicamente rescados deben ser examinados por la presencia y extensión de ENE. ENE detectado en examinación histopatológica es designado como ENEmi (microscópico ENE < 0 = 2mm) y ENE ma (mayor ENE >2mm). Ambos ENEmi y ENema califica como ENE (+) para definición de pN.

Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para grupos de estadiaje

Más allá de los factores utilizados para asignar las categorías de T, N, M, no se requieren factores adicionales pronósticos para los grupos de estadiaje.

Factores adicionales recomendados para la evaluación clínica

La mayoría de los estudios que analizaron el CCCE de estadio temprano, son en naturaleza retrospectiva y por eso clasificados como nivel II de evidencia. Sin embargo, ciertos estudios recientes han incluido análisis de multivariables, incluyendo uno prospectivo nivel de evidencia I. La revisión del sistema de estadiaje para los estadios I, II, III de CCCE fue basado en el consenso de opinión del panel de expertos de CCCE. Pobre pronóstico de recurrencia y metástasis ha sido correlacionado con múltiples factores, como sitio anatómico, diámetro del tumor, pobre diferenciación, invasión perineural, y profundidad de invasión. Estos factores pronósticos son discutidos en detalle, se aplican primeramente a CCCE y a ciertos tumores agresivos no melanomas de piel, pero raramente en carcinoma basocelular. El siguiente razonamiento determina los múltiples factores utilizados para las categorías T y N.

Extensión extranodal

La presencia o ausencia de ENE es requerida para asignar la categoría N. ENE es definida como extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula del ganglio hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal asociada. Evidencia inequívoca de ENE manifiesta (definida como invasión de la piel, infiltración de la musculatura/fijación a estructuras adyacentes en el examen físico, o a nervios craneales, plexo braquial, tronco simpático o invasión del nervio frénico con disfunción), es un límite suficiente para clasificar éstos tumores como ENE (+) clínico. Nivel de evidencia de AJCC: III.

Diámetro del tumor

El diámetro del tumor se refiere al diámetro máximo clínico de la lesión de CCCE (prequirúrgicamente basado en el examen clínico). Diámetro del tumor mayor a 2 cm cambia la categoría T a T2. Múltiples estudios corroboran la correlación entre el diámetro del tumor y enfermedad biológicamente más agresiva, incluyendo recurrencia local y metástasis en análisis múltiples. Dos de estos estudios apuntan hacia el tamaño 2 cm como una medida límite en que los tumores son más propensos a dar metástasis linfáticas. Un riesgo de 2.1 de metástasis linfáticas en tumores mayores de 2 cm fue observado en revisiones prospectivas de los factores de riesgo de peor pronóstico en 651 pacientes con CCCE. Otro estudio de 985 pacientes de CCCE encontraron que tumores de 2 cm o mayor fueron asociados a un riesgo de 5.6 veces de recurrencia local, 7.0 veces de riesgo alto de metástasis nodales y 15.9 veces mayor riesgo de muerte por CCCE. El límite de 2 cm fue decidido para designar una categoría T2 debido a los datos publicados ya existentes, que un diámetro clínico > 2 cm es asociado a pobre pronóstico. En suma este punto de partida permite una congruencia continua entre CCCE y estadiaje de cabeza y cuello. Un próximo número de corte es el de 4 cm, fue incluido para asignar una categoría T3 debido a un estudio donde se observó que esto es un predictor particular de pobre resultado, con 4.5 veces mayor riesgo de muerte específica asociado a tumores de 4 cm o > en su diámetro mayor.

Aunque 2 cm es reconocido por muchos para ser un importante límite de corte, el potencial metastásico de tumores pequeños < de 2 cm no pueden ser ignorados, debido a que también pueden dar metástasis. Estudios múltiples han identificado otros factores independientemente asociados con un riesgo elevado de recurrencia, metástasis y/o muerte. Estos factores son colocados en igualdad de condiciones con tamaño de 2 cm o mayor debido a que no hay un medio claro de diferenciar el significado de los factores pronósticos.

Profundidad del tumor

Estudios recientes evidencian que ambos: grosor del tumor (medida en milímetros) y el nivel de invasión del tejido, son importantes variables para el pronóstico de CCCE. Estudios prospectivos evidencian que el incremento del grosor del tumor y la profundidad anatómica de este, se correlacionan con un incremento de las metástasis. En un estudio, no se presentaron metástasis con tumores primarios menores de 2 mm de profundidad (grosor de tumor), pero un 16% de los casos con tumores mayores de 6 mm de profundidad tuvieron metástasis. Este estudio reportó un incremento de las tasas de metástasis como invasión del tumor progresivamente desde la dermis (0.0% de riesgo) hacia tejido adiposo subcutáneo (4.1% de riesgo), hacia músculo o hueso (12.5% de riesgo). Un incremento del 5-20% del riesgo de metástasis nodales ha sido reportado por cada mm de incremento en grosor del tumor.

El grosor de Breslow tradicional es medido desde la capa granular a la base del tumor. En CCCE, sin embargo, la capa granular está ausente y la medida simple desde la superficie del tumor a la base puede sobreestimar el impacto pronóstico debido a que la superficie muerta queratósica puede contribuir poco pronósticamente, y ciertos CCCE exófticos, como los queratoacantomas, tienen un bajo riesgo de metástasis. Por lo que los autores recomiendan que la profundidad milimétrica debe ser medida desde la capa granular de tejido de piel adyacente normal a la base del tumor, para evitar estos problemas. Dicha medida es asumida en este sistema de estadiaje.

Dos estudios utilizaron análisis multivariados donde se observó que la profundidad de invasión más allá del tejido subcutáneo se asocia a pobre resultado. La invasión más allá de la grasa subcutánea fue asociado a un aumento de 9.3 veces mayor de riesgo de metástasis nodales y 13.0 veces de riesgo aumentado de muerte por CCCE. Un estudio pequeño de 256 pacientes con CCCE de alto riesgo (definido como aquellos que presentan alguno de los siguientes factores: invasión perineural y linfovascular, histología pobremente diferenciado, profundidad mayor a la grasa subcutánea, diámetro de al menos 2 cm, localización a nivel de la oreja o del bermellón del labio) encontraron que la invasión más allá de la grasa subcutánea fue asociada con un 7.2 veces mayor riesgo de metástasis nodales y 4.1 veces mayor riesgo de muerte por CCCE.

Basado en los datos descritos se encuentra que, la 8va edición de sistema de estadiaje de CCCE incorpora la profundidad de invasión, definida ya sea como profundidad mayor a 6 mm, medido como se indicó previamente o invasión más allá de la grasa subcutánea (hacia fascia, músculo, pericondrio, periosteo, etc.), como una de las características de alto riesgo en la categoría T. La diferenciación entre la contribución del pronóstico del grosor milimétrico versus el nivel de invasión del tejido dependerá de los futuros estudios.

Sitio anatómico

Localizaciones específicas incluyendo labio (bermellón y línea de inserción de cabello), oreja, la sien, y mejilla, tienen un riesgo aumentado de recurrencia local y potencial metastásico en múltiples estudios y han sido categorizados como de alto riesgo en este sistema de estadiaje. La localización no es parte de la categorización T debido a que los estudios han variado en cuanto a la clasificación de la localización. En un estudio grande retrospectivo de 9000 CCCE, de tumores localizados a nivel de la oreja/mejilla y labio fueron 3.0 y 4.8 veces más probable, respectivamente, en

desarrollar metástasis nodales que tumores localizados en otros sitios anatómicos. Un estudio prospectivo encontró resultados similares con un 3.6 veces mayor de riesgo de metástasis nodales para tumores localizados en la oreja. Otro estudio encontró que la localización a nivel de la oreja o la sien fue asociada independientemente, con un riesgo aumentado de recurrencia local, metástasis nodales y muerte por CCCE.

Invasión perineural

Cuatro estudios han demostrado que la invasión perineural (IVP, definida como células tumorales dentro de la vaina nerviosa) es un factor independiente asociado con pobres resultados. Dos estudios adicionales muestran una IVP de pequeño calibre (afecta nervios < 0.1 mm de calibre) no presentan asociación independiente con pobre pronóstico, indicando que la invasión de pequeños nervios dérmicos solos, no afecta significativamente el pronóstico. En un estudio de 114 casos de CCCE con IVP, el riesgo de metástasis nodales de CCCE fue significativamente alto en pacientes con gran calibre (riesgo 17%) versus pequeño calibre (4%) de IVP. Otro estudio demostró que el riesgo de metástasis nodales y muerte en casos de CCCE con invasión perineural de gran calibre fue de 18 % y 22 % respectivamente. Aquellos, con invasión perineural de gran calibre (> o = 0.1mm) son un factor de riesgo en el sistema de estadiaje de la 8va edición. Debido a que la mayoría de los nervios profundos a la dermis son > 0.1 mm de calibre, invasión neural más allá de la dermis es también un factor de riesgo.

Grado histopatológico o diferenciación y desmoplasia.

Estudios previos reconocen que el grado histológico, el grado de diferenciación de CCCE afecta el pronóstico: entre más bien diferenciado, menos agresivo en el curso clínico. En 1978, Mohs, en su revisión de “cirugía microscópicamente controlada”, reportó diferencias significativas en tasas de curación para tumores bien diferenciados (99.4%) comparado con los pobremente diferenciados (42.1%). Más recientemente, 3 estudios han confirmado que pobre diferenciación se asocia de

manera independiente con recurrencia, metástasis y muerte. Pacientes con pobre diferenciación de CCCE tiene 2.5 veces a 3.0 veces mayor riesgo de recurrencia local y 3.3 a 6.1 veces mayor riesgo de metástasis nodales que pacientes con CCCE bien diferenciados. Muerte debido a CCCE es también alta en CCCE pobremente diferenciado CCCE con 4.1-6.7 veces más riesgo.

Otros estudios han evidenciado que la desmoplasia se asocia con pobres resultados. Desmoplasia, diseminación de una sola célula y pobre diferenciación o presentación sarcomatosa pueden usualmente ocurrir ambos y todos son sugestivos de un tumor fenotípicamente agresivo. A pesar de que el estadiaje de la 8va edición de CCCE continúa incluyendo características histológicas agresivas (tumores pobremente diferenciados) como una de las características de alto riesgo y expande la definición para incluir la desmoplasia y la presentación sarcomatosa. Asociaciones específicas de estos subtipos histológicos independientes de otros factores de riesgo, no son definitivos y por eso no han sido incluidos como determinantes de la categoría T.

Extensión a estructuras óseas

En el Manual de Estadiaje de Cáncer de la AJCC de la 6ta Edición, la designación de T4 fue utilizada para tumores que “invadían estructuras extradérmicas”. Las circunstancias más comunes e importantes de la extensión anatómica profunda de CCCE la envuelve al hueso y extensión perineural, hacia la base del cráneo. Basándose en estas consideraciones, en la 7ma edición; T3 y T4 fueron reservadas para estas presentaciones de enfermedad localmente avanzada consistente con los datos de ciertos estudios de cabeza y cuello, sugiriendo que la extensión de CCCE hacia la base del cráneo se asocia a pobre pronóstico, similar a enfermedad nodal avanzada. Estudios de cohorte subsecuentes, sin embargo, han mostrado que aunque estas presentaciones no connotan un pobre pronóstico, son muy raros como tumor primario de CCCE y aquellos pocos tumores que están en la categoría T3 y T4 designados en la 7ma edición del sistema de estadiaje. Esto resultó en la mayoría de

los casos de malos resultados ocurrieron en la 7ma edición estadificado como casos T2. Para mejorar esto, en la 8v edición de estadios de CCCE, todos los que invaden hueso y la base de cráneo se clasifican como T4, debido a que ambos son similares en su pobre pronóstico.

Enfermedad nodal

Desde la 6ta edición, múltiples estudios han examinado los resultados de pacientes con CCCE y metástasis de ganglios linfáticos. Estos estudios demuestran que el número de nódulos involucrados y el tamaño de los metastásicos se correlacionan con el pronóstico.

Basado en los datos de O'Brian, et al, los paneles de expertos de carcinomas cutáneos no melanomas decidieron que existe evidencia suficiente para estadificar los paciente de acuerdo para aumentar la enfermedad nodal. Aunque los datos preliminares existan para sugerir que la enfermedad nodal pueda presagiar un peor pronóstico como la enfermedad parotídea, los datos son insuficientes para apoyar esta separación en este momento. Separar la afectación del nervio facial o afectación de la base de cráneo (ahora T4) de enfermedad extensa de la parótida ayudará a aclarar el pronóstico de estos pacientes.

Inmunosupresión y enfermedad avanzada

Es bien conocido que los pacientes inmunosupresos están en riesgo de desarrollar malignidades, especialmente CCCE. Pacientes que reciben órganos trasplantados desarrollan carcinomas de células escamosas en 65 veces más frecuentemente que comparándolos con controles de la misma edad. Los CCCE en pacientes inmunosuprimidos son más numerosos y tienden a recurrir y metastizar en un mayor rango. Ha sido reportado que lospaciente s inmunocomprometidos tienen 7.2 veces más riesgo de recurrencia local y 5.3 veces más riesgo de recurrencia de cualquier

enfermedad. Mortalidad también se ve incrementada con piel de cáncer, la cuarta causa más común de muerte en un cohorte de trasplante renal. En pacientes trasplantados CCCE se desarrollan 10-30 años más temprano que en pacientes inmunocompetentes. Fuerte consideración fue necesaria para incluir inmunosupresión como un factor de riesgo. Sin embargo, en estudios que emplearon análisis de multivariantes, solo uno evidenció que la inmunosupresión se asoció de manera independiente con pobres resultados, posiblemente debido a que la inmunosupresión es una amplia categoría con grados variables asociados a disfunción inmune y efectos variables en el pronóstico. Por lo que no es parte del sistema de estadiaje. Este factor (incluyendo tipo y causa de inmunosupresión) debe ser recolectado para registros de cáncer e investigadores como un factor potencial de pronóstico. Centros que recolectan estos datos y que realizan estudios deben de designar estado de inmunosupresión con una "I" luego de la designación del estadio.

Salud en general

Se concluye, sobre la importancia de los factores de TNM descritos previamente, que la salud en general del paciente claramente influencia el resultado. Un esfuerzo en marcha para evaluar mejor el pronóstico, utilizando el tumor y factores no relacionados, se encuentra en curso. La abstracción gráfica continuará realizándose para registros de cáncer, para obtener información importante con respecto a factores específicos relacionados con el pronóstico. Estos datos serán utilizados para perfeccionar el poder predictivo del sistema de estadiaje en futuras revisiones. Nivel de evidencia de AJCC: III.

Comorbilidad

La comorbilidad puede ser clasificada por medidas específicas de enfermedades médicas adicionales. Reportes acertados de todas las enfermedades de los pacientes en la historia clínica es esencial para el abordaje de éstos parámetros. Medidas

generales de rendimiento ayudan a predecir la supervivencia general. La AJCC fuertemente recomienda al clínico reportar el estado del rendimiento utilizando el Cooperativa Grupo Oncológico del Este (ECOG), Zubrod, medidas de rendimiento de Karnofsky junto a la información estándar de estadiaje. Una interrelación entre las herramientas de rendimiento existe. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Zubrod/ECOG escala de rendimiento

- 0 Completamente activo, puede realizar todas las actividades sin restricción (Karnofsky 90-100).
- 1 Restringido en actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo, ligero trabajo de casa, trabajo de oficina (Karnofsky 70-80).
- 2 Ambulatorio y capaz de su cuidado propio pero incapaz de actividades de trabajo, más de 50% de horas de vigilia (Karnofsky 50-60).
- 3 Capaz de limitado cuidado propio, confinado a una cama o silla 50% o más de las horas despierto (Karnofsky 30-40).
- 4 Completamente inhabilitado, no puede realizar su propio cuidado, totalmente confinado a una cama o silla (Karnofsky 10-20).
- 5 Muerte (Karnofsky 0).

Factores de estilo de vida

Factores como el abuso de tabaco y alcohol influyen negativamente la supervivencia. Apuntar acertadamente el uso de tabaco en paquetes por año y el número de días a la semana que ingiere alcohol, da información importante para futuros análisis. La nutrición es importante en el pronóstico y será medida indirectamente con la pérdida de peso >5% del peso corporal en los 6 meses previos. La depresión afecta negativamente la calidad de vida y supervivencia. La identificación de un diagnóstico

previo o actual de depresión debe ser anotada en la historia clínica. Nivel de evidencia de la AJCC: III

Uso de tabaco

El rol del tabaco como factor negativo en el pronóstico es bien establecido. Exactamente cómo se puede codificar en el sistema de estadiaje es menos evidente. En este momento, el fumado es conocido que tiene un efecto deletéreo en el pronóstico pero es difícil de aplicar acertadamente al sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de AJCC: III

La historia de fumado debe ser identificada como un elemento importante en la demografía y debe ser incluida en los grupos pronóstico en el futuro. Para facilidad el estándar mínimo debe ser clasificado en nunca, $< 0 = 10$ paquetes año, > 10 pero $< 0 = 20$ paquetes año, ó > 20 paquetes año.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas con el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, este trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para este sitio de cáncer será evaluado, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC serán incluidos.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor primario no puede ser identificado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 2cm en su dimensión mayor
T2	Tumor 2 cm o mayor, pero < 4 cm en su dimensión mayor
T3	Tumor de 4 cm o mayor en su dimensión mayor o erosión ósea menor o invasión perineural o invasión profunda*
T4a	Tumor con importante invasión de la cortical ósea/médula,
T4b	Tumor con invasión de la base de cráneo y/o afectación de los forámenes de la base del cráneo.

*La invasión profunda es definida como invasión más allá de la grasa subcutánea o >6 mm (medida desde la capa granular de tejido normal adyacente de la epidermis a la base del tumor); la invasión perineural para la clasificación de T3 es definida como células de tumor dentro de la vaina de un nervio que yace profundo en la dermis o calibre de medida 0.1 mm o mayor, o presentación clínica o radiológica de la afectación de ciertos nervios sin invasión de la base del cráneo o transgresión.

Definición de ganglio linfático regional (N)

N clínico (cN)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) o metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-) Ó metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). O metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en cualquier nódulo linfático (s) con evidente clínica de ENE(+).

Notas:

2. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

N patológico (pN)

Categoría N	Criterio N
-------------	------------

Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (-).
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+). O metástasis en un solo ganglios linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-). O Múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). O metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral 3 cm o menor en su diámetro mayor y ENE (+). O metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3cm pero menor de 6 cm en su diámetro menor y ENE (-).
N2b	Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales ninguno mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N2c	Metástasis en nódulos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm, ENE (-).
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-). O metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+)... O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.
N3a	Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6 cm en su diámetro mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3cm en su diámetro mayor y ENE (+). O múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier

tamaño y ENE (+) en cualquier nódulo.

Notas:

1. Uso de "U" o "L": puede ser usado para cualquier categoría N para indicar metástasis superior al borde inferior del cricoides (U) o debajo del borde inferior del cricoides (L). Similarmente, clínica y patológico ENE debe ser documentado como ENE (-) y ENE (+).

Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadiaje pronóstico de la AJCC

Cuando T es	N es	y M es	Grupo de estadiaje
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV

Cualquier T	N3	M0	IV
T4	Cualquier N	M0	IV
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Recolección de variables y registro de datos

1. Localización en labio (bermellón o labio externo).
2. ENE clínica presente o ausente.
3. ENE patológica presente o ausente.
4. Diámetro en milímetros clínicamente del tumor preoperatoriamente.
5. Grosor del tumor en mm (medido desde la capa granular de la epidermis de tejido normal adyacente a la base del tumor) y /o nivel del tejido.
6. Presencia o ausencia de invasión perineural incluyendo milímetros.
7. Localización del sitio primario en oreja, sien, labio (línea de implantación del cabello vs. bermellón) o mejilla.
8. Características de alto riesgo (pobre diferenciación, desmoplasia, diferenciación sarcomatoide, indiferenciado).
9. Estado inmune (inmunosupresión o no) y causa de la inmunosupresión si está presente.
10. Depresión.
11. Comorbilidades.

Grado Histológico

G	Definición G
GX	Grado no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado

G3 Pobremente diferenciado

G4 Indiferenciado

Tipo Histológico

La clasificación aplica solo para carcinomas de la piel, principalmente carcinoma cutáneo de células escamosas y otros carcinomas. También se aplica hacia los adenocarcinomas que se desarrollan de las glándulas ecrinas o sebáceas y la variante de células en huso del carcinoma cutáneo de células escamosas. Verificación microscópica es necesaria para agrupar por tipo histológico. Una forma de CCCE in situ o CCCE intraepidérmico comúnmente es referido como enfermedad de Bowen. Esta lesión debe ser asignada como Tis.

Tiroides- Carcinoma diferenciado y anaplásico

Resumen del capítulo

Cánceres estadificados utilizando este sistema de estadiaje

Carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma de tiroides de células de Hurthle, carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma anaplásico (indiferenciado).

Cánceres no estadificados utilizando este sistema de estadiaje

Estos tipos histológicos	se clasifican con	capítulo
Cáncer medular de tiroides	Medular de tiroides	74
Linfoma de tiroides	Linfoma Hodgkin y no Hodgkin	79-80
Cáncer de tiroides que nace Del quiste tirogloso	Sistema de estadiaje no de AJCC	N/A
Cáncer de tiroides en estroma Ovárico maligno	Sistema de estadiaje no de AJCC	N/A

Resumen de los cambios

Cambio	Detalles del cambio	Nivel de evidencia
Factores pronóstico Requeridos para grupo de Estadiaje	La edad al diagnóstico límite para estadiaje fue incrementado de 45 años a 55 años.	I
Definición de tumor primario (T)	Extensión extratiroidea menor fue removida de	I

la definición de T3. Como resultado, invasión menor extratiroidea no afecta la categoría T ni estadiaje global.

Definición de tumor primario (T)	T3a es una nueva categoría y se refiere a un tumor > 4cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides.	I
Definición de tumor primario (T)	T3b es una nueva categoría y es definido como un tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea invadiendo los músculos infrahioideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo, omohioideo).	I
Definición de ganglio linfático Regional (N)	La definición de cuello central (NIa) fue expandida para incluir ambos niveles VI y nivel VII (mediastinal superior). Previamente los nódulos del VII eran clasificados como nódulos de las cadenas laterales ganglionares (NIb).	II
Definición de ganglio linfático Regional (N)	La designación de pN0 es aclarada como una o más citología. o histologías confirmadas como nódulos benignos.	II

Cambio

	Detalle de los cambios	Nivel de evidencia
Grupos de estadiaje Pronóstico de la AJCC	La definición de los estadios I, II, III, IV fue cambiada para pacientes mayores de 55 años al diagnóstico.	I
Grupos de estadiaje Pronóstico de la AJCC	Estadios I ahora incluye tumores T1 y T2 si N0/NX y M0 en pacientes mayores de 55 años al diagnóstico.	I
Grupos de estadiaje Pronóstico de la AJCC	Estadio II ahora incluye Tumores T1 y T2 si N1 y T3a/T3b con N si M0 en pacientes mayores de 55 años al diagnóstico.	I
Grupos de estadiaje Pronóstico de la AJCC	Estadio III ahora incluye solo T4a con cualquier N, si M0 en pacientes mayores de 55 años al diagnóstico.	I
Grupos de estadiaje Pronóstico de la AJCC	Estadio IV ahora incluye T4b con cualquier N, cualquier M y M1 con cualquier T o N en pacientes mayores de 55 años al diagnóstico.	I
Definición del tumor	A diferencia de las ediciones previas donde todos los tumores	II

anaplásicos eran clasificados como enfermedad T4, la categoría T para cánceres de tiroides anaplásicos utilizarán ahora la misma definición para cánceres de tiroides diferenciados.

Grupos de estadiaje	Con el carcinoma anaplásico, la enfermedad extratiroidea es	II
Pronóstico de la AJCC	estadio IVA, evidente extensión extratiroidea o metástasis Cervicales ganglionares es estadio IVB, y metástasis distales Es estadio IVC.	
Grado histológico (G)	El grado GX-G4 fue removido del sistema.	II

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO)

Código	Descripción
8050	Carcinoma papilar
8341	Microcarcinoma papilar
8340	Variante folicular
8230	Variante sólida
8290	Variante de células de Hurthle
8330	Carcinoma folicular
8331	Encapsulado no invasivo
8335	Mínimamente invasivo
8350	Ampliamente invasivo
8290	Carcinoma de células de Hurthle
8337	Carcinoma pobremente diferenciado (utilizado para carcinoma insular como subtipo de pobremente diferenciado)
8021	Carcinoma anaplásico

Introducción

Este capítulo provee información pronóstico y recomendaciones respecto al estadiaje para cánceres de tiroides que se originan de las células foliculares de la tiroides. Recomendaciones del estadiaje son indicadas para el carcinoma papilar de tiroides (CPT), cáncer folicular de tiroides (CFT), cáncer anaplásico de tiroides, cánceres de

tiroides pobremente diferenciados, y sus subtipos varios. En suma, la información pronóstica sin recomendaciones específicas de estadiaje es dada para los cánceres de tiroides que se originan de los remanentes del ducto tirogloso y del estroma ovario. Información a pesar del estadiaje y el pronóstico en cáncer medular de tiroides y linfoma tiroideo es dada en los capítulos 74 y 79-80 respectivamente.

El término cáncer de tiroides abarca diversas histologías distintas que nacen de las células foliculares tiroideas y células C parafoliculares. Cáncer papilar de tiroides y cáncer folicular de tiroides (y sus respectivas variantes) son clasificados como cánceres de tiroides diferenciados que se originan de las células foliculares tiroideas y generalmente tienen un excelente pronóstico, con una sobrevida a 10 años que sobrepasa el 90-95%. Cáncer papilar de tiroides es el más común de los cánceres de tiroides, que suma más del 90% de todos los cánceres de tiroides.

Cánceres de tiroides pobremente diferenciados probablemente se originan de papilares o foliculares y tienen un peor pronóstico, con una sobrevida a 10 años de aproximadamente 50%. A la inversa, el carcinoma de tiroides anaplásico es un tumor agresivo indiferenciado que se origina de las células foliculares tiroideas y en la mayoría de las series es asociado con una sobrevida a 5 años de menos del 10%.

Los últimos 20 años se ha visto un incremento dramático en la incidencia del cáncer de tiroides, ahora es uno de los más diagnosticados rápidamente en aumento en los Estados Unidos. El aumento en la incidencia es predominantemente debido al resultado de un aumento en el diagnóstico de carcinomas papilares de tiroides de relativo pequeño tamaño (<2cm), con un menor aumento en los tumores grandes.

Una variedad de sistemas de estadiaje han sido utilizados para predecir la mortalidad de la enfermedad específica en cánceres diferenciados de tiroides. Cada uno de los sistemas de estadiaje se basa en una pequeña lista de variables clinicopatológicas disponibles en el momento de la terapia inicial, incluyendo la edad al diagnóstico, histología, tamaño del tumor, presencia/ausencia de extensión extratiroidea y metástasis distales. Metástasis regionales linfáticas son consideradas con un

significante pronóstico en algunos, pero no en todos los sistemas de estadiaje. Aunque el estadiaje para cánceres en otros sitios de cabeza y cuello se basa completamente en la extensión anatómica de la enfermedad, no es posible seguir este patrón para el grupo único de los tumores malignos que nacen en la glándula tiroides. Ambos, la edad del paciente diagnóstico y la histología son muy importantes en el comportamiento y en el pronóstico del cáncer de tiroides, ya que estos factores son incluidos en el sistema de estadiaje.

Aunque ninguno de los sistemas de estadiaje han sido probados como superior al otro, el TNM de la AJCC demuestra una de las proporciones más altas explicadas de las variantes (medida estadística que bien predice el resultado de interés) y es el sistema de estadiaje recomendado por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Red Comprensiva Nacional de Cáncer (NCCN). En suma al estadiaje inicial con el sistema TNM de la AJCC, la ATA también recomienda (1) el uso de sistemas adicionales de estadiaje, designados para predecir los resultados clínicos en vez de mortalidad enfermedad-específica (ej. riesgo de recurrencia, riesgo de enfermedad persistente) y (2) un método para modificar el riesgo estimado sobre el tiempo como función, en respuesta a la terapia y al comportamiento biológico del cáncer.

Aunque la estratificación del riesgo tradicionalmente ha sido considerada un estimado estático conseguido en el momento de la estratificación del riesgo inicial, el manejo actual enfatiza el uso de los datos obtenidos luego de la terapia inicial para individualizar y modificar los estimados del riesgo inicial. Factores como la tiroglobulina en suero obtenido de 4-6 semanas luego de la cirugía inicial, cálculos de la tiroglobulina doble en tiempo, radioactividad del yodo (RAI) y la avidéz de fluorodeoxyglucosa (FDG) en lesiones metastásicas, Identificación de nueva o progresión estructural de la enfermedad durante el seguimiento pueden ser importantes para el pronóstico.

Cánceres de tiroides diferenciados que se originan afuera de la glándula tiroides

Esta sección es incluida para propósitos de información. Estos cánceres no se estadifican utilizando este sistema de estadiaje.

Cáncer de tiroides originados del quiste tirogloso

Los quistes del conducto tirogloso, se presentan en hasta 7% de la población adulta, usualmente contienen un revestimiento epitelial escamoso estratificado, pseudoestratificado, células epiteliales columnares ciliadas y células ectópicas tiroideas. Más de un 90-95% de los carcinomas papilares de tiroides que nacen en el conducto tirogloso se encuentran confinados al quiste, sin evidencia de invasión local o diseminación metastásica, y son usualmente diagnosticados luego de la cirugía de remoción de lo que fue presumido un quiste tirogloso benigno.

Luego de la cirugía de resección completa (usualmente un procedimiento de Sistrunk con o sin tiroidectomía), el pronóstico de los CPT que se originan en estos remanentes es excelente, con muy bajos rangos de recurrencia y sobrevida a 10 años que sobrepasa 95%. Carcinomas de células escamosas parecen tener significativamente peor pronóstico. Debido a menos de 300 casos de carcinomas de remanentes de conductos tiroglosos han sido reportados en la literatura, es difícil de identificar características específicas de pronóstico. Sin embargo, Plaza et al. Ha propuesto clasificar estos tumores confinados al remante como tumores de bajo riesgo que pueden ser manejados con un simple procedimiento de Sistrunk solo. Aunque el pronóstico de CPT en remanente de conducto tirogloso parece ser muy similar a los que se originan en la tiroides como primarios, el patrón de drenaje linfático puede diferir, debido a que los nódulos del nivel I pueden verse involucrados más comúnmente que los esperados en cáncer de tiroides que nacen de la glándula propiamente dicha. Aunque no ha sido probado de manera concluyente, parece ser

que un pobre pronóstico será esperado en aquellos pacientes que demuestran tener evidente extensión del tumor afuera del quiste, metástasis regionales y distales o histología más agresiva (ej. carcinoma de células escamosas).

Cáncer de tiroides que se origina en estroma ovárico maligno

El estroma ovárico es un tipo monodérmico de un teratoma maduro de ovario que contiene tejido tiroideo predominantemente o exclusivamente. Cáncer de tiroides que se origina en el estroma ovárico es difícil de diagnosticar, debido a que tienden a ser CPT y CFT muy bien diferenciados. Menos de 200 casos han sido reportados en la literatura médica. Aunque el tamaño del tumor primario puede variar entre 1 a 2mm, 80% de los tumores parecen estar localizados en el ovario al momento del diagnóstico.

Metástasis son inusuales pero pueden desarrollarse en localizaciones intraabdominales, pulmones o huesos.

La sobrevida en general luego de la terapia inicial, varía entre 89-94% a los 10 años, y 84-85% a los 20 años, con solo una muerte enfermedad-específica sobre una media de 8 años de seguimiento reportado en un análisis de 68 pacientes de base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER). Aunque no hay un sistema de estadaje para el carcinoma del estroma maligno de ovario, ha sido ampliamente aceptado, Yassa y colaboradores, sugieren que las pacientes con carcinomas tiroideos confinados al ovario sin características preocupantes en la histología y menos de 2 cm, pueden considerarse de bajo riesgo, mientras que las pacientes con tumores de mayor tamaño, extensión de la enfermedad más allá del ovario, diseminación metastásica, o histologías más agresivas pueden considerarse de alto riesgo.

Anatomía

Sitio (s) Primario (s)

La glándula tiroides es ordinariamente compuesta de un lóbulo derecho e izquierdo, conectados por un istmo, el cual se localiza anterior a la región superior de la tráquea y esófago. En ciertos casos, un lóbulo piramidal está presente y se extiende cefálicamente anterior al cartílago tiroides. Figura 7.31

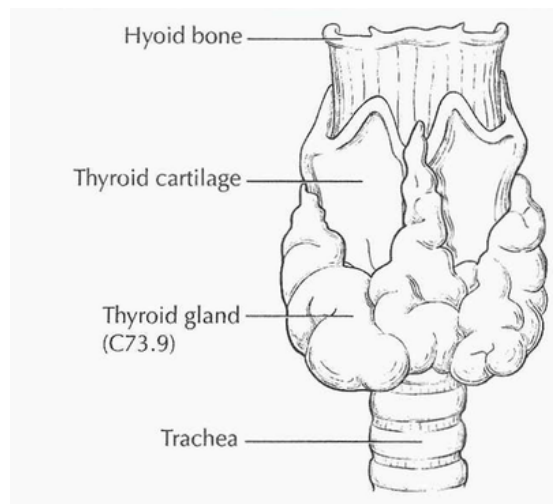


Figura 91. Anatomía de la glándula tiroides

Raramente, el cáncer de tiroides puede originarse de las células foliculares que se localizan afuera de la glándula tiroides en localizaciones como el remanente del ducto tirogloso, la tiroides descansa en el cuello/mediastino superior (tracto tirotímico) y ovarios (estroma ovárico maligno).

Ganglios linfáticos regionales

Las estaciones de los ganglios linfáticos cervicales comúnmente son divididas en 7 compartimentos. (Fig.74.2). el "Cuello Central" usualmente se refiere a los niveles VI y VII, y el "cuello lateral" incluye los niveles II, III, IV y V.

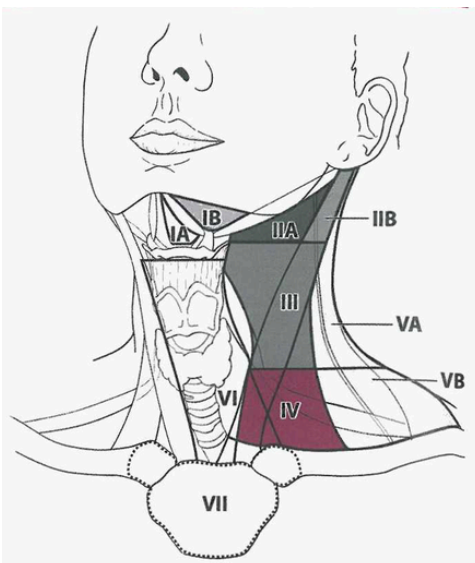


Figura 92. Localización de los niveles de los ganglios linfáticos en el cuello

El primer escalón de metástasis nodales más comúnmente afectado incluye los nódulos paralaríngeos, paratraqueales y prelaríngeos (Delfiano) adyacentes a la glándula tiroides.

Las metástasis pueden involucrar los ganglios yugulares superiores (nivel IIA) medios (nivel III), inferiores (nivel IV), supraclaviculares (nivel V) y menos comúnmente los yugulares superiores y nódulos del espinal accesorio (nivel IIB). La metástasis a ganglios submentonianos y submandibulares es rara (nivel I). La diseminación a ganglios mediastinales superiores (nivel VII) ocurre frecuentemente, anterior y posteriormente. La metástasis en ganglios retrofaríngeos puede observarse, usualmente, en presencia de enfermedad metastásica lateral cervical extensa. La diseminación nodal bilateral es común.

Sitios metastásicos

Metástasis distales se han visto en el momento del diagnóstico en 2-5% de los pacientes que presentan carcinoma tiroideo diferenciado. Parénquima pulmonar es el sitio más común de metástasis distales (80-85%), seguido por hueso, menos común

(5-10%) y cerebro (1%). Metástasis pueden ser identificadas menos comúnmente a nivel de hígado, riñón, glándula adrenal, glándula pituitaria o piel.

Reglas de clasificación

Clasificación clínica

La mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides se presentan con un nódulo asintomático en la tiroides en presencia de exámenes funcionales tiroideos normales. Síntomas como cambios en la voz, disfagia, y problemas en la vía aérea superior sugieren una enfermedad agresiva local. Metástasis distales usualmente son identificadas como nódulos pulmonares asintomáticos en pacientes de alto riesgo pero también se presentan como metástasis óseas dolorosas o una masa que causa compromiso local vascular y neurológico.

Guías detalladas en la evaluación preoperatoria y manejo, es dado en las guías de NCCN y las guías ATA. Estadiaje preoperatorio para cáncer de tiroides típicamente incluye un US de cuello para evaluar la glándula tiroides y los ganglios linfáticos del compartimento central y lateral. Biopsia por aguja fina de los nódulos tiroideos sospechosos y/o nódulos linfáticos de apariencia anormal que deben ser vistos preoperatoriamente para obtener un diagnóstico definitivo y permitir un adecuado plan quirúrgico. PET/CT con FDG o tomografía computarizada de cuello/RMN no están recomendados, excepto en pacientes que poseen una sospecha clínica de evidente extensión extratiroidea o extensa, clínicamente aparente, adenopatía cervical/mediastinal.

Para propósitos de estadiaje, la fecha del tratamiento para la mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, debe ser la fecha de la tiroidectomía, debido a que la cirugía tiroidea casi siempre es el primer paso del tratamiento. Raramente los

pacientes pueden recibir radioterapia externa, quimioterapia, metasectomía y otra terapia neoadyuvante como su tratamiento inicial (antes de la cirugía de tiroides o en pacientes quienes nunca fueron sometidos a cirugía de tiroides). En estos casos, la fecha del tratamiento correspondería al inicio de las otras terapias, previstas antes del inicio de la cirugía de tiroides.

A pesar del tamaño del tumor primario (T), se realiza basado en el tamaño del nódulo de cáncer tiroideo diferenciado dentro de la glándula tiroides, determinado cuando el espécimen de la cirugía de tiroides es procesado para examinación histológica. En situaciones en el que el cáncer de tiroides no es quirúrgicamente removido, el tamaño de la lesión primaria puede ser obtenido por la correlación de imágenes con resultados de biopsias (por citología o histología). Estas situaciones se han vuelto más comunes, debido a que las guías ATA 2015 permiten la vigilancia activa como manejo (observación en vez de cirugía inmediata) en nódulos tiroideos subcentimétricos que han sido citológicamente confirmados que son CPT o se presume que sea cáncer de tiroides basado en hallazgos ultrasonográficos altamente sugestivos. Aunque un ultrasonido altamente sospechoso lleva un > 70-90% de certeza de que un cáncer de tiroides esté presente, las pruebas histológicas o citológicas de la enfermedad se requieren antes del estadiaje.

Extensión extratiroidea se refiere a la afectación de tejidos blandos peritiroideos por extensión directa desde el primario tiroideo. Invasión afuera de la tiroides que puede ser identificada por imágenes o intraoperatoriamente varía entre enfermedad clasificada como T3b (evidente extensión extratiroidea que (extensión extratiroidea evidente que afecta solo los músculos infrahioideos) hacia enfermedad T4a (extensión extratiroidea evidente que invade los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago, músculos, o el nervio laríngeo recurrente), o enfermedad T4b (extensión extratiroidea demostrada que invade la fascia prevertebral o que envuelve la arteria carótida o vasos mediastinales). Los cuatro músculos infrahioideos que se origina o se insertan en el hueso hioides se les indica comúnmente los músculos infrahioideos (esternohioides, esternotiroideo, tirohioideo y omohioideo). En menor grado la

extensión extratiroidea (menor) que no ha sido apreciada clínicamente puede ser identificada por microscopía a medida que el tumor envuelve el tejido adiposo peritiroideo, músculos infrahioideos, nervios, o estructuras vasculares pequeñas. Debido a que la cápsula fibrosa de la tiroides es usualmente incompleta, es difícil determinar si el límite entre el cáncer de tiroides y el tejido fibroadiposo refleja un proceso invasivo o simplemente la ausencia de una cápsula tiroidea bien definida en esa área. Por estas razones, y basado en la falta de significado pronóstico, la presencia de extensión extratiroidea menor que envuelve el tejido adiposo peritiroideo, músculos infrahioideos, nervios, o estructuras vasculares pequeñas detectadas solo por microscopía (no fuertemente evidente) no constituye una enfermedad T3b.

La enfermedad clínica N1 (cN1) incluye metástasis de ganglios linfáticos clínicamente aparente (palpable o visible en imágenes) que han sido citológicamente confirmados o altamente sospechosos de enfermedad metastásica. Al igual, el estado M1 debe ser confirmado por evaluación citológica/histológica, documentación de la avidéz de la lesión metastásica de RAI, u otros estudios de imagen altamente sospechosos para metástasis distales en el entorno clínico adecuado (ej. elevación inapropiada de la tiroglobulina en suero, paciente del alto riesgo según la ATA).

Imágenes

Imágenes preterapia

El Us de cuello preoperatorio para evaluar la glándula tiroides al igual que el compartimento central y lateral del cuello es usualmente recomendado dentro del procedimiento inicial de estadiaje. Estudios adicionales de imágenes de TAC y RMN del cuello o de sitios distales son usualmente reservados para pacientes que presentan características clínicas de enfermedad avanzada, como un tumor primario

con enfermedad local avanzada, clínicamente aparente múltiple o metástasis nodales de gran tamaño, síntomas de metástasis distales, o cánceres anaplásicos tiroideos. PET/CT con FDG no es rutinariamente recomendado pero puede ser considerado como parte inicial del estadiaje en casos en que hay una probabilidad razonable de metástasis distales, como en casos de cánceres de tiroides pobremente diferenciados, cáncer de células de Hurthle y cánceres anaplásicos de tiroides.

Debido a la alta probabilidad de metástasis distales y regionales en cánceres anaplásicos de tiroides, el estadiaje inicial usualmente incluye ultrasonido de cuello, imágenes de cuello, tórax, abdomen y pelvis ya sea con TAC o con RMN, y/o PET/CT con FDG. En sitios donde el PET scan es realizado utilizando óptimo PET/CT, la porción del TAC en el estudio puede llegar a suplantar la necesidad de otros estudios anatómicos de imagen.

Estos estudios de imagen preoperatorios forman la base primaria del estadiaje clínico preoperatorio.

Estadio clínico T es basado en el tamaño del tumor primario y una evaluación donde las imágenes muestran invasión del tumor hacia los músculos infrahioideos, tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago, nervio laríngeo recurrente, fascia prevertebral o si el tumor envuelve la arteria carótida o los vasos mediastinales. La localización de los nódulos linfáticos metastásicos es utilizada para definir el estadio clínico N (compartimento central o enfermedad de cuello lateral). La mayoría de los pacientes serán clínicamente MX, como rutina el uso de estudios de imágenes o funcionales (RAI) más allá del cuello no es rutinariamente realizado, excepto en pacientes con enfermedad localmente avanzada o cáncer anaplásico de tiroides.

Uno de los retos con el estadio clínico es que los ganglios cervicales no específicos son comúnmente encontrados en ultrasonido de rutina y no pueden ser con confianza clasificados como cN0 o cN1. En la práctica clínica la biopsia por aguja fina guiada por ultrasonido de los nódulos sospechosos ≥ 8 mm en su dimensión menor es usualmente realizado si los resultados de la biopsia van a cambiar el manejo inicial. Por lo que, nódulos pulmonares no específicos son también bastante comunes en la

población en general y usualmente no pueden ser con confianza clasificados como benignos o malignos antes de la cirugía de tiroides.

Imágenes posterapia

A la mayoría de los pacientes se les realiza examen RAI ciertas semanas después de la cirugía de tiroides y durante ciertos puntos durante el seguimiento. Estos estudios tienen la ventaja de tomar la capacidad única de las células tiroideas (tanto las células tiroideas cancerígenas como las células normales) para concentrar yodo. Aunque los focos de toma de RAI están afuera de la cama tiroidea, usualmente indican la presencia de enfermedad o recurrencia de cáncer de tiroides, falsos positivos ocurren, lo que significa que los scan de RAI deben ser interpretados dentro del contexto de tiroglobulina sérica y otros factores de riesgos para recurrencia.

En la mayoría de los pacientes, un ultrasonido de cuello es la modalidad primaria de imagen, con el intervalo basado en la estratificación inicial del riesgo y la respuesta del paciente al tratamiento. Pacientes con alto riesgo de metástasis regionales y distales también deben ser evaluados con imágenes transversales o con PET-FGD, dependiendo de la tiroglobulina sérica y la clasificación de la respuesta al tratamiento. Debido al alto riesgo de recurrencia y de metástasis distales, pacientes con cáncer anaplásico de tiroides requieren más frecuentemente imágenes extensas. Imágenes transversales del cerebro, cuello, tórax, abdomen, y pelvis son usualmente realizadas en intervalos 1-3 meses durante el primer año de seguimiento e intervalos de 4-6 meses por un año adicional. En suma, PET-FDG también es considerado a los 3-6 meses luego de la terapia inicial para identificar enfermedad recurrente o persistente.

Imágenes con radioyodo son típicamente realizadas con yodo -123 o yodo -131. Ambas imágenes con cámara gamma convencional, típicamente 24 a 48 horas luego de la administración de RAI. Hay un incremento en el interés en imágenes de radioyodo con un isótopo de yodo que emite positrones, permitiendo el uso de PET

scan para imágenes. El yodo 124 tiene la mitad de la vida de 4.18 días, permitiendo imágenes retardadas. El estudio PET tiene una alta sensibilidad para detectar enfermedad de pequeño tamaño, la toma de PET/CT provee localización anatómica para propósito de planear el tratamiento. La naturaleza cuantitativa del estudio PET permite también la planeación de la dosificación de la terapia con radioyodo, utilizando yodo-131, maximizando la forma de dar la dosis al tumor mientras se limita la toxicidad hacia la médula ósea y otros órganos. Esta técnica de imagen no ha alcanzado amplia aceptación, pero se encuentra activamente en investigación en ciertos sitios.

Clasificación patológica

El estadiaje patológico requiere el uso de toda la información obtenida durante el estadiaje clínico, al igual que estudio histológico del espécimen resecado quirúrgicamente. La descripción del cirujano de evidente extensión extratiroidea de la enfermedad debe ser incluida.

En esta edición, la presencia de la extensión extratiroidea menor identificada solo en examinación histológica y no clínicamente aparente, no es utilizada como un factor de riesgo para estadificación. Sin embargo, evidente extensión extratiroidea que puede ser identificada claramente por imágenes o durante la cirugía es clasificada como enfermedad T3b (evidente extensión extratiroidea que involucra los músculos infrahioides), enfermedad T4a (evidente extensión extratiroidea que afecta los tejidos subcutáneos blandos, laringe, tráquea, esófago, músculos o nervios laríngeos recurrentes) o enfermedad T4b (evidente extensión extratiroidea que involucra la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o vasos mediastinales). Sin embargo, debido a los pobres resultados de supervivencia asociados con evidente extensión extratiroidea, en pacientes mayores de 55 años en el momento del diagnóstico con enfermedad T3b son clasificados como estadio II, aquellos con enfermedad T4a se clasifican estadio III, y aquellos T4b se clasifican estadio IV.

Para propósitos de estadiaje, cualquier N incluye pN0, pN1, pNX, cN0, o enfermedad cN1. Confirmación patológica o estado de los ganglios linfáticos no son requeridos para propósitos de estadiaje. Más bien, pacientes con enfermedad pNX que son cN0 son clasificados como cN0/pNX en las tablas de estadiaje. Como se detalla en la sección del impacto de las metástasis regionales nodales cervicales en el pronóstico de los cánceres diferenciados de tiroides, enfermedad de volumen pequeño pN1 subclínico (cN0) tiene poca significancia pronóstica y es asociada con resultados similares a los que poseen enfermedad pN0. Debido a que no hay un mínimo requerido de ganglios linfáticos para que sean estudiados, la confirmación patológica de uno o más ganglios benignos indica designación pN0.

La evaluación completa del estado de N/M no puede ser completada hasta que se realicen los exámenes completos de RAI, lo cual normalmente ocurre en 1 a 3 meses después de la cirugía inicial. Por lo que la identificación de enfermedad metastásica (por alguna modalidad) dentro de los primeros 4 meses de la cirugía deben ser utilizados para redefinir el estado del N y M.

Consistente con las reglas de clasificación de la AJCC para estadiaje, el estado formal de estadiaje establecido durante los 4 meses de seguimiento no cambia durante el tiempo, aun cuando el cáncer progresa o recurre. Sin embargo, el cáncer puede ser “reestadiado” a medida que nuevos datos son obtenidos durante en seguimiento utilizando el mismo esquema de abordaje y las definiciones aplicadas durante el estadiaje durante la etapa inicial. El caso menor *r* es utilizado para designar reestadiaje. En cánceres de tiroides diferenciados, clínicos reconocen enfermedad estructural recurrential o progresión (enfermedad evidente estructural o funcional) y enfermedad bioquímica recurrential o progresión (tiroglobulina anormal en sangre sin evidencia estructural o funcional de enfermedad). Consistente con el abordaje del estadiaje inicial, reestadiaje debe basarse solo en la identificación de enfermedad visible estructural o funcional y no en la base de los biomarcadores anormales de enfermedad (anticuerpos antitiroglobulina o tiroglobulina sérica).

Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para el grupo de estadiaje

Edad en el momento del diagnóstico

A diferencia de las otras malignidades, la edad en el momento del diagnóstico de cáncer de tiroides, es identificada casi siempre como un factor independiente predictor de sobrevida de enfermedad-específica (SEE) publicado en los sistemas de estadiaje. Pobres resultados en cáncer diferenciado de tiroides fueron reportados en 1979 en pacientes mayores de 45 años en el momento del diagnóstico. El sistema de estadiaje de TNM de la AJCC ha incorporado un límite de edad de 45 años como mayor determinante de SEE desde el manual de sistema de estadiaje de 2^{da} edición publicada en 1983. La mayoría de los otros sistemas de estadiaje clinicopatológicos utilizan el límite entre 40 -50 años en sus modelos. El sistema MACIS designado como un sistema de estatificación de riesgo postoperatorio, utiliza la edad como una variable continua en pacientes de más de 40 años en el momento del diagnóstico.

Múltiples estudios confirman que la mortalidad del CPT aumenta progresivamente a medida que avanza la edad, iniciando alrededor de los 35 años. Desafortunadamente no existe un solo límite de edad que discretamente separe los pacientes en categorías de riesgo. Muchos autores recomiendan el uso de nomogramas, modelos matemáticos, o categorías múltiples de edad para reflejar mejor la naturaleza continua de la relación entre la edad al diagnóstico y la mortalidad enfermedad específica. Otros autores han decidido utilizar un límite de edad de 55 años como el único punto óptimo para modelos de riesgo.

Un reciente estudio multicéntrico retrospectivo internacional demostró que al mover el límite de edad de 45 a 55 años, 17% de los pacientes fueron disminuidos de

categoría a una categoría de menor riesgo. En general, 10% de los pacientes que habían sido clasificados con una enfermedad avanzada en estadio, basado en la edad de 45 años (estadio III/IV) fueron disminuidos a un estadio I/II al subir el límite de edad a 55 años, sin afectar las curvas de sobrevida en las categorías de bajo riesgo. Además un límite de edad de 55 años produce una distribución mayor en sobrevida sobre los grupos de riesgo, variando desde 99.6% en estadio I a 70% en estadio IV, comparado con los valores correspondientes de 99.6% y 79% cuando 45 años fue utilizado como el límite de edad. Igualmente, Ito y colaboradores demostraron una estratificación de riesgo efectivo cuando comparan las modificaciones de iStage con el sistema de estadiaje de TNM de la Unión Internacional del Control del Cáncer (UICC). Por lo que, aunque parezca poco probable que al elevar la edad, produzca un impacto significativo en el accionar del sistema de estadiaje, sí tiene la importancia clínica beneficiosa de prevenir la elevación de la categoría basada solo en la edad al momento del diagnóstico entre 45 y 55 años en pacientes que de otra forma habrían sido considerados de bajo riesgo (estadio I y II).

Histologías

Las histologías específicas son descritas en el reporte de patología. No hay valores de corte importantes asociados con estos. Nivel de evidencia de la AJCC: I

Factores adicionales recomendados para evaluación clínica

Extensión extratiroidea

La extensión extratiroidea puede variar desde evidente, afectando estructuras mayores (T3b, T4a, T4b) o extensión menor a través de la cápsula tiroidea, identificada solo en la examinación histológica.

Evidente extensión extratiroidea es documentada en el reporte operatorio, donde extensión extratiroidea menor es evidenciada en el reporte de la patología, descrito como extensión del tumor primario a través de la cápsula tiroidea hacia las estructuras circundantes.

Evidente extensión extratiroidea (ver definiciones de T3b, T4a, T4b) identificada durante preoperatorio e intraoperatoriamente, es un factor importante para el estadiaje, donde la extensión extratiroidea menor a través de la cápsula vista solo en histología no se utiliza para el sistema de estadiaje. Nivel de evidencia de la AJCC: I
La evidente extensión extratiroidea en carcinomas diferenciados incrementa la enfermedad persistencia/recurrente y disminuye la sobrevida. La mayoría de los sistemas de estadiaje de los tumores diferenciados de tiroides incorporan la evidente extensión extratiroidea como un predictor de recurrencia y/o muerte (AMES, MACIS, AJCC, UICC).

El sistema de estadiaje de la AJCC 6^{ta} edición, primero distinguía entre extensión extratiroidea menor y evidente extensión. Los autores disminuyeron a T3 “cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (ej. la extensión al músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos).” Desde esta delineación en 2002, estudios patológicos y clínicos de cáncer de tiroides han intentado definir su importancia.

Patológicamente, la tiroides tiene una cápsula incompleta. La glándula tiroides puede contener tejido adiposo y músculo esquelético bajo circunstancias normales. De acuerdo a la Academia Americana de Patólogos, “definen (mínima) extensión extratiroidea puede ser problemática y subjetiva”. Ghossein y colegas advirtieron que la presencia de tejido adiposo y músculo en ciertas circunstancias, en asociación con un carcinoma de tiroides no debe ser confundida con extensión extratiroidea.

Durante la última década de estudios clínicos, algunos matices han sido identificados en el espectro entre evidente y mínima extensión extratiroidea. Ciertos recientes estudios demuestran que la extensión extratiroidea microscópica no es un factor

independiente de pronóstico para enfermedad persistente/recurrente, sobrevida libre de enfermedad es equivalente en pacientes con extensión extratiroidea microscópica y aquellos con enfermedad completamente intratiroidea. Un estudio de T1/T2 de carcinoma de tiroides bien diferenciado no ha mostrado diferencia en 10 años en sobrevida con enfermedad específica (SEE) o sobrevida libre de recurrencia en aquellos con extensión extratiroidea microscópica (quienes hubieran sido subidos de categoría en la base de extensión extratiroidea sola). Hay un acuerdo sobre la extensión extratiroidea mínima/microscópica en cánceres de tiroides bien diferenciados pequeños presagia un resultado equivalente a aquellos vistos con los tumores completamente intratiroideos.

Sin embargo, ciertos estudios retrospectivos sugieren la asociación entre extensión extratiroidea mínima y la presencia de nódulos linfáticos metastásicos/extensión extranodal, concluyendo que la extensión extratiroidea mínima es un indicador de la biología de la enfermedad del CPT. No se ha demostrado que la extensión extratiroidea mínima como un factor predictivo de sobrevida o persistencia/recurrencia. Un análisis reciente clinicohistopatológico demostró la presencia de extensión extratiroidea en CPT que no se asocia a extensión extranodal, donde sí se asocia el número de ganglios positivos.

La positividad de los márgenes en cáncer de tiroides bien diferenciado puede ser considerada similar a la extensión extratiroidea. Parece no haber diferencia en resultados en pacientes con una resección R0 (márgenes negativos microscópicamente) comparados con resección R1 (márgenes microscópicamente positivos). Sin embargo, paciente con evidentes márgenes positivos (R2, resección incompleta), tiene un riesgo relativamente mayor de recurrencia y de enfermedad – muerte específica.

Presencia o ausencia de metástasis ganglionares

La información del estadiaje clínico se encuentra en las imágenes preoperatoriamente y los reportes de los estudios clínicos, donde la información para el estadiaje patológico es encontrada en los reportes patológicos. No hay valores de corte importantes asociados a estos. Nivel de evidencia de la AJCC: I

La combinación de los estudios de imagen de alta definición, disecciones de cuellos radicales, y examinación histológica extensa resulta en la identificación de metástasis linfáticas en hasta 80% de los pacientes con CPT. En muchos casos, las metástasis linfáticas son muy pequeñas (< 1 cm), pero hasta un 35% de los pacientes pueden presentar metástasis linfáticas de mayor tamaño. Metástasis linfáticas ganglionares regionales también son comunes en cánceres medulares y anaplásicos, pero son vistas con menos frecuencia en los CF cánceres de células de Hurthle.

La mayoría de los estudios pero no todos, han sugerido que las metástasis linfáticas ganglionares regionales tienen significancia pronóstica en los carcinomas bien diferenciados de tiroides. El impacto de la sobrevida de las metástasis ganglionares es más evidente en pacientes de mayor edad. Basado en estos datos, el estadiaje previo de la AJCC, utilizaban la presencia de enfermedad N1 para influenciar el estadiaje en pacientes mayores de 45 años al diagnóstico.

El impacto de las metástasis ganglionares en pacientes de menor edad se ha mantenido más controversial. Sin embargo, estudios recientes basados en la SEE y los Datos Nacionales del Cáncer (NCDB) proveen fuerte evidencia que las metástasis linfáticas en pacientes menores de 45 años al diagnóstico tiene un impacto estadísticamente importante en la sobrevida en general. Sin embargo, esta diferencia estadísticamente significativa traduce un ajuste de 20 años de tasas de sobrevida de un 97% sin metástasis ganglionares y 96% con metástasis linfáticas en pacientes menores de 45 años en el momento del diagnóstico.

A diferencia de los datos disponibles a pesar del riesgo de enfermedad estructural recurrente, los datos que correlacionan las características de los ganglios linfáticos con la sobrevida no son bien desarrollados. Ciertos estudios demuestran que las

metástasis de las cadenas ganglionares laterales se asocian a compromiso de la sobrevida, el cual forma la base para diferenciar el riesgo basado en la localización de la metástasis regional (compartimento central vs. Lateral). Sin embargo, debido a la realización selectiva profiláctica de cuello son realizadas en las cadenas laterales, estas observaciones son infundidas en el hecho de que la afectación patológica de los ganglios linfáticos laterales, son usualmente de mayor tamaño que los encontrados en el compartimento central (usualmente removidos incidentalmente o identificados solo en disecciones de cuello profilácticas). Por lo que, es muy difícil diferenciar el efecto de la localización (central o lateral) del efecto del tamaño y el número de las metástasis ganglionares en los datos retrospectivos. Algunos han sugerido que el número de afectados de ganglios linfáticos puede estar relacionado con la sobrevida. Utilizando el SEER y los datos de NCDB, controlando confusores importantes, y restringiendo el análisis de pacientes menores de 45 años al momento del diagnóstico, Adam y colaboradores demostraron una asociación estadísticamente significativa entre el número de afectación de nódulos linfáticos y la sobrevida. En su análisis, la mortalidad incrementa con el aumento de hasta 6 nódulos afectados, luego del cual no hay un aumento de la mortalidad con metástasis linfáticas adicionales. Múltiples estudios confirman asociación entre extensión extranodal y persistencia/recurrencia de la enfermedad y la extensión extranodal confirmada no es frecuentemente vista en metástasis ganglionares linfáticas subcentimétricas. Ciertos estudios, demostraron una correlación entre extensión extranodal y extensión extratiroidea. Aunque ciertas publicaciones asociaciones estadísticamente significativas entre extensión extranodal y la sobrevida enfermedad específica, cada uno de estos estudios fue en un solo centro, pequeño, y con ausencia de seguimiento a largo plazo. Además, el impacto de la extensión extranodal en la sobrevida parece ser dependiente del contexto clínico, con mayor importancia significativa cuando se asocia con los tumores con mutaciones del *BRAF*, o en presencia de enfermedad cervical lateral. Por lo que aunque los datos fuertemente sugieren que la extensión extranodal puede tener una fuerte relación con la sobrevida, enfermedad específica en cánceres de tiroides diferenciados, la evidencia actual no justifica la inclusión como una variable independiente de la sobrevida.

Otros investigadores examinaron la proporción del impacto de las metástasis linfáticas ganglionares (número de las metástasis nodales/número de nódulos resecados) en el pronóstico. La proporción de nódulos linfáticos metastásicos (>0.42) fue asociada con afectación de la sobrevida, enfermedad específica, pero esto se perdió cuando las metástasis de las cadenas ganglionares linfáticas laterales fueron excluidas. Similarmente, la proporción de las metástasis linfáticas ganglionares no fue un predictor significativo de sobrevida ya sea en pacientes jóvenes o en pacientes mayores con metástasis linfáticas ganglionares, aun cuando el análisis fue restringido para pacientes con 6 o más nódulos examinados.

No hay estudios que hayan evaluado adecuadamente el impacto del tamaño de los nódulos linfáticos metastásicos en la sobrevida. Complica aún más este análisis la observación de que algunos patólogos reportan el tamaño en general del ganglio, mientras otros reportan el tamaño del foco metastásico dentro del ganglio linfático. Sin embargo, ciertas observaciones clínicas sugieren que metástasis de pequeño tamaño probablemente tienen poco impacto en la sobrevida. Disecciones de cuello extensas pueden identificar metástasis linfáticas ganglionares en 80% de los pacientes. A pesar de tener una sobrevida enfermedad específica de $>99\%$, disección de cuello profiláctica en microcarcinoma papilar de tiroides cN0 pueden identificar enfermedad metastásica central en 40-50% y enfermedad metastásica lateral en 45%. Metástasis linfática regional lateral en disecciones profilácticas usualmente representa una enfermedad de pequeño tamaño (95% $< 1\text{cm}$, a una media de 2 a 3 nódulos afectados). Estos datos demuestran que muchos pacientes clasificados como N0 tendrán una enfermedad pequeña de pN1 si una disección de cuello extensa es realizada, debido a que el estadiaje se basa en examinación histológica de 3 o algunos ganglios linfáticos o sin examinación histológica de algún ganglio. Por lo tanto, muy similar los resultados de riesgos de recurrencia y de mortalidad han sido vistos en pacientes clasificados cN0, pN0 o pN1 de pequeño volumen. Cuando estas observaciones son combinadas con los datos que presentan tasas de baja recurrencia con metástasis linfáticas de pequeño volumen (5 o menos nódulos linfáticos metastásicos subcentimétricos), es claro que nódulos metastásicos de pequeño

volumen tienen poco impacto de pronóstico en la sobrevida en los cánceres de tiroides diferenciados.

En resumen, las metástasis de ganglios linfáticos regionales parecen tener un fuerte significado pronóstico en la mayoría de los cánceres de tiroides diferenciados. Aunque estadísticamente significativos en todos los adultos de todas las edades, el impacto clínico de la enfermedad N1 en la sobrevida es más aparente en pacientes de mayor edad, pero la magnitud del efecto en la sobrevida en general, parece ser más pequeña si la enfermedad N1 no es asociada a T4a, T4b o enfermedad M1. A pesar de las características de los nódulos linfáticos, la enfermedad metastásica lateral conlleva un peor pronóstico que la enfermedad ganglionar metastásica central, aunque no está claro si el peor pronóstico se asocia al tamaño/número de las metástasis linfáticas. Parece ser probable que el número de ganglios linfáticos afectados también se correlacione con la sobrevida, pero estudios adicionales son requeridos, particularmente en pacientes mayores. Metástasis linfáticas de pequeño tamaño tienen poco impacto en el riesgo de enfermedad estructural recurrente y en la sobrevida enfermedad específica.

Utilización de la edad en el diagnóstico, extensión extratiroidea y estado de los ganglios linfáticos regionales para definir los grupos pronósticos de estadiaje

Ediciones previas del Sistema de Estadiaje de Cáncer de Tiroides de la AJCC, proveía división subóptima a nivel del riesgo para mortalidad por enfermedad específica entre estadio I y estadio II. Además, menos de un 20% de los pacientes clasificados como enfermedad estadio III y IV morirán de cáncer de tiroides. En la mayoría de las series, sobrevida de 5 a 10 años (varios reportados como sobrevida en general o sobrevida relativa) aproximadamente 97-100% en estadio I y II y 88-95% en enfermedad estadio III. La enfermedad estadio IV consistentemente predice una sobrevida de 10

años en rangos que varían desde 50-75%. Sin embargo, dentro del Manual de Estadaje del Cáncer de la AJCC, 7^{ma} edición, estadio IV, pronósticos pobremente significativos se presentan en estadio IVC (enfermedad M1, cualquier N, cualquier T), comparado con estadio IVa/b (T4a o T1-2, Na1b, M0), con una sobrevida a 10 años de tasa aproximada de 50% y 70%, respectivamente.

En la 7^{ma} edición, identificación de metástasis linfáticas ganglionares centrales suben de categoría al paciente al estadio III si el tumor primario era T1-T3, donde la presencia de enfermedad ganglionar lateral sube al paciente a un estadio IVa si el tumor primario es T1-T4a. Esta estratificación fue basada en estudios previos que demostraban pobres sobrevidas en pacientes mayores con enfermedad N1 y en datos que sugieren que la enfermedad N1b tiene un peor pronóstico que enfermedad N1a. En la mayoría de las series, una sobrevida a 10 años para todos los pacientes N0 fue aproximadamente 80-85%, donde para pacientes con N1 es de 75-80%. La diferencia en la sobrevida en general entre pacientes N0 y pacientes N1 es mucho menor en pacientes jóvenes (<1-2%) que en pacientes mayores (5-10%).

Además, mucho del riesgo de la mortalidad asociada a enfermedad N1 en pacientes mayores puede atribuirse a la presencia también de enfermedad M1 y/o T4a/b en la presentación de enfermedad clínicamente evidente N1b. Por ejemplo, en pacientes mayores un 99% de sobrevida enfermedad específica es vista en enfermedad N0 (solo 1.5% tienen una enfermedad M1 concurrente), una sobrevida enfermedad específica de 92% es observada en pacientes con enfermedad N1 en niveles II al Va (5% M1) y 85% de sobrevida enfermedad específica (SEE) es vista en pacientes con Vb/VII de nódulos afectados (10% M1). Estudios que analizan el impacto de las metástasis linfáticas ganglionares regionales en pacientes sin enfermedad M1 o T4b demostraron que el riesgo de mortalidad asociado con enfermedad T1-T3 N1bM0 o T4aN1M0 es mínimo. Por ejemplo, N1bM0 fue asociado con 85% de sobrevida relativa a 15 años. Adicionalmente 96-97% de SEE fue reportada en pacientes con T1-3N1M0, donde se observó que peores resultados fueron vistos en T4a, cualquier N, M0 (82% de SEE) y enfermedad T4aN1b (70% SEE). Aunque la preponderancia de los datos

demuestran que las metástasis linfáticas regionales ganglionares pueden traducir un incremento medible estadísticamente en el riesgo de mortalidad enfermedad específica en los mayores, y probablemente a una extensión menor en pacientes adultos jóvenes, la magnitud actual de este riesgo es mucho menor que el riesgo que poseen enfermedad T4a/b o M1. Por lo tanto, en el Manual de Sistema de Estadiaje de la AJCC, 8^{va} edición, la enfermedad N1 es clasificada como estadio I en pacientes menores de 55 años al diagnóstico y es reclasificada como enfermedad estadio II en pacientes mayores. Debido a que la sobrevida de pacientes mayores con enfermedad N1 en la ausencia de enfermedad T4a/M1 es de aproximadamente 85-95%, estos cambios deben definir un cohorte de pacientes que tienen resultados peores que aquellos pacientes del estadio I.

Con respecto al grupo de estadio IV de la 7^{ma} edición, es claro que dos subgrupos separados pueden identificarse. Pacientes con metástasis distales (pacientes IVC) y aquellos con evidente extensión extratiroidea (pacientes T4a/T4b) independiente del estado ganglionar. Debido a que todas las enfermedades N1 son ahora clasificadas como estadio II en pacientes mayores (pero sigue siendo estadio I en pacientes menores) el previo estadio III incluida solo enfermedad T3N0, por la cual no será esperada una mortalidad significativa. Por lo tanto el estadio III de la 8^{va} edición incluye solo los mayores T4a, cualquier N, M0 y es esperado que posea una curva de sobrevida muy similar a la curva del estadio IVA de la 7^{ma} edición. Finalmente, pacientes mayores con T4b, cualquier N, M0 y todos los M1 (cualquier T, cualquier M) definirán la enfermedad de estadio IV de la 8^{va} edición. Para validar el sistema de estadiaje de la 8^{va} edición, los cambios propuestos fueron analizados utilizando los datos previamente utilizados del Centro de Cáncer del Memorial Sloan Kettering (re-análisis por Ian Ganly y Jatin Shah, Cirugía de Cabeza y Cuello, MSKCC).

Localización de los nódulos linfáticos afectados (N1a vs. N1b)

La localización de los nódulos linfáticos metastásicos, refieren ya sean centrales (N1a) o cadenas cervicales laterales (N1b). La localización de nódulos linfáticos metastásicos puede encontrarse en las notas operatorias y en el reporte de patología. No hay valores de corte importantes asociados a estos. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Número de ganglios linfáticos afectados

El número de ganglios linfáticos histológicamente examinados (incluye tanto los metastásicos como los benignos). El número de los ganglios linfáticos afectados es descrito en el reporte de patología. No hay valores de corte importantes asociados con estos. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Tamaño mayor del ganglio linfático afectado

El diámetro máximo de los focos metastásicos dentro del nódulo linfático en milímetros. Esto será descrito en el reporte de patología. No hay valores de corte importantes asociados con estos. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Extensión extranodal

Extensión extranodal evidente o microscópica del foco tumoral metastásico ganglionar más allá de la cápsula nodal. Este será descrito en el reporte de patología. No hay valores de corte importantes asociados a estos. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Invasión vascular

La invasión vascular es definida como invasión del cáncer de tiroides hacia estructuras vasculares. Este será descrito en el reporte de patología. No hay valores de corte importantes asociados con estos. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Tiroglobulina sérica postoperatoria

Un marcador sérico tumor específico de tejido tiroideo (benigno o maligno). Es medido por un laboratorio clínico utilizando variedad de métodos y es reportado en el record clínico en nanogramos por mililitro. No hay valores de corte importantes asociados a estos. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Integridad de la resección

Una descripción en donde el cirujano provee una resección completa de toda la enfermedad evidentemente visible. Esto es reportado en la nota operatoria y es utilizado para estadiaje utilizando la clasificación del tumor residual (R). No hay valores de corte importantes asociados a estos. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Características histológicas

En suma, de acuerdo con la especificidad de los subtipos histológicos definidos por la clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud (WHO), ciertas otras características histológicas pueden tener importancia pronóstica, incluyendo invasión perineural, multifocalidad, y alto índice mitótico. Estas características son documentadas en el reporte de patología. No hay valores de corte importantes asociados con estos. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Cánceres de tiroides derivados de las células foliculares muestran un espectro de comportamiento biológico, variando desde clínicamente insignificante (microcarcinomas papilares en adultos mayores) hasta altamente mortales (cáncer

anaplásico de tiroides). Cuando se unen por estadios, el pronóstico de CPT y del CFT son usualmente similares. Peores pronósticos han sido vistos en ciertas variantes más agresivas, como el cáncer de tiroides pobremente diferenciado, variante de células altas, variante en clavo, variante de células columnares. A la inversa, mejor pronóstico se ha visto en CFT no invasivos encapsulados y no invasivos encapsulados variante folicular del CPT. Carcinoma de células de Hurthle son clasificados como una variante del carcinoma folicular por la WHO, pero nuevos datos sugieren diferencias en el comportamiento biológico y alteraciones genéticas únicas indican que los cánceres de células de Hurthle pueden ser mejor clasificados como un tumor histológicamente distinto (y no un subtipo del CFT). Aunque el carcinoma anaplásico de tiroides es asociado con una tasa de supervivencia al año de menos de 10-20%, pequeños, incidentales cánceres de tiroides anaplásicos que son completamente resecaados pueden mostrar un mejor pronóstico.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas para el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, éste trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para éste sitio de cáncer será evaluado, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC serán incluidos.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Papilar, folicular, pobremente diferenciado, células de Hurthle y Carcinoma anaplásico de Tiroides

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
T1	Tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides.
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides.
T1b	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides.
T2	Tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor limitada a la tiroides.
T3	Tumor > 4 cm o con extensión extratiroidea.
T3a	Tumor > 4 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides.
T3b	Tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea invadiendo solo los músculos infrahioideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo, omohioideo).
T4	Enfermedad avanzada.
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada, tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea hacia los tejidos circundantes del cuello, incluyendo tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea esófago, o nervios laríngeos recurrentes.
T4b	Enfermedad muy avanzada, tumor de cualquier tamaño con extensión hacia la columna cervical o hacia los grandes vasos, invadiendo la fascia prevertebral, o envolviendo la arteria carótida o vasos mediastinales.

Nota: todas las categorías pueden subdividirse en: tumor solitario (s) y tumor multifocal (m) (el tumor de mayor tamaño determina la clasificación).

Definición de los ganglios linfáticos regionales (N)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.....
N0	No hay evidencia de enfermedad metastásica locorregional ganglionar.
N0a	Una o más citologías o histologías confirmadas de ganglios benignos.
N0b	No hay evidencia radiológica o clínica de enfermedad metastásica locorregional de ganglios linfáticos.
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales.
NIa	Metástasis al nivel VI o VII (pretraqueal, paratraqueal, o prelaríngeo/delfiano, o mediastinales superiores). Puede ser enfermedad unilateral o bilateral.
NIb	Metástasis unilateral, bilateral o contralateral de las cadenas linfáticas ganglionares laterales (niveles I, II, III, IV o V) o ganglios retrofaríngeos.

Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos pronóstico de estadiaje de la AJCC

Diferenciado

Cuando la edad

Al diagnóstico es	y T es	y N es	y M es	Estadio
<55 años	Cualquier T	cualquier N	M0	I
<55 años	Cualquier T	cualquier N	M1	II
> o = 55 años	T1	N0/NX	M0	I
> o = 55 años	T1	N1	M0	II
> o = 55 años	T2	N0/NX	M0	I
> 0 = 55 años	T2	N1	M0	II
> 0 = 55 años	T3a/T3b	cualquier N	M0	II
> 0 = 55 años	T4a	cualquier N	M0	III
> 0 = 55 años	T4b	cualquier N	M0	IVA
> 0 = 55 años	Cualquier T	cualquier N	M1	IVB

Anaplásico

Cuando T es	y N es	y M es	Estadio
T1-T3	N0/NX	M0	IVA
T1-T3	N1	M0	IVB
T3b	Cualquier N	M0	IVB
T4	Cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC

Registro de recolección de variables de datos

1. Histología
2. Edad al diagnóstico
3. Número de los ganglios linfáticos afectados
4. Diámetro mayor de los ganglios linfáticos afectados

5. Tamaño del foco metastásico mayor dentro del ganglio linfático

Grado histológico (G)

No hay un estadiaje formal de grados para cánceres de tiroides

Tipo Histológico

Carcinoma papilar

Microcarcinoma papilar

Variante folicular

Variante sólido

Variante de células de Hurthle

Carcinoma folicular

Encapsulado no invasivo

Mínimamente invasivo

Ampliamente invasivo

Carcinoma de células de Hurthle

Carcinoma pobremente diferenciado (utilizado para carcinoma insular como un subtipo de pobremente diferenciado)

Carcinoma anaplásico.

Datos de sobrevida

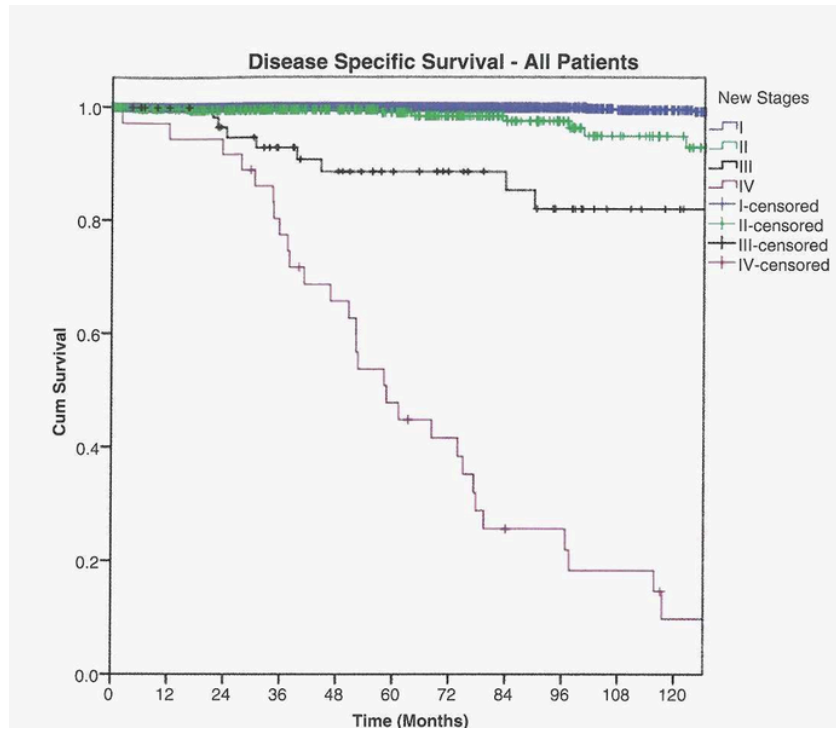


Figura 93. Sobrevida enfermedad específica: todos los pacientes; datos del MSKCC, 8^{va} edición

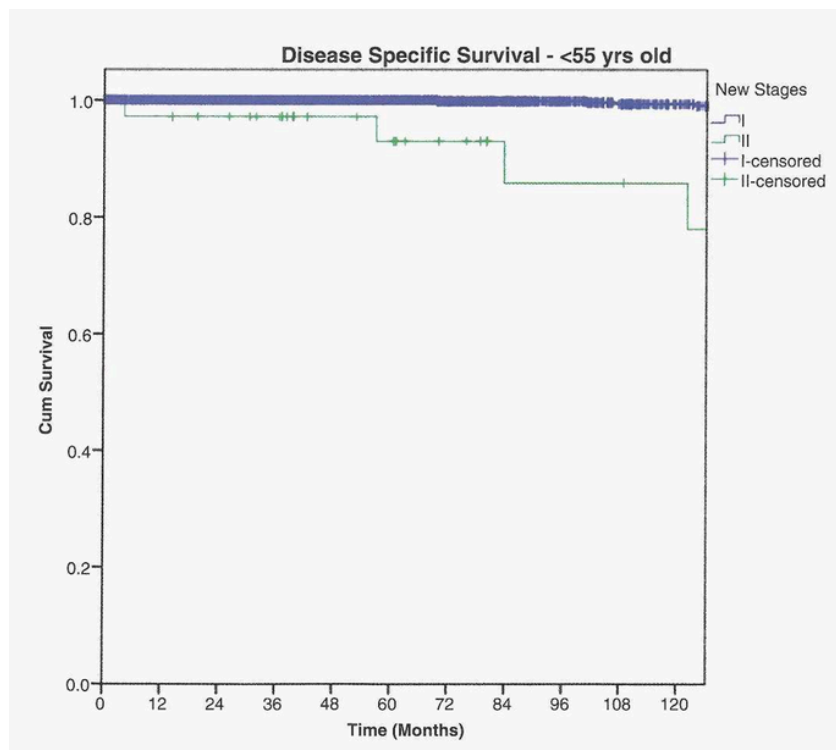


Figura 94. Sobrevida enfermedad específica: pacientes < 55 años, datos del MSKCC, 8^{va} edición

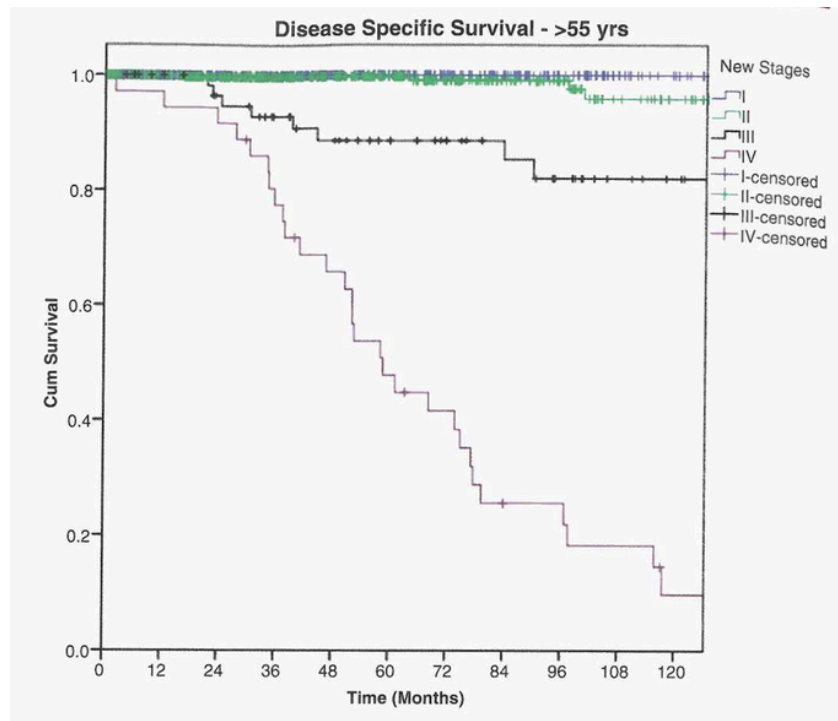


Figura 95. Sobrevida enfermedad específica: todos los pacientes > 55 años, datos del MSKCC, 8^{va} edición

Ilustraciones

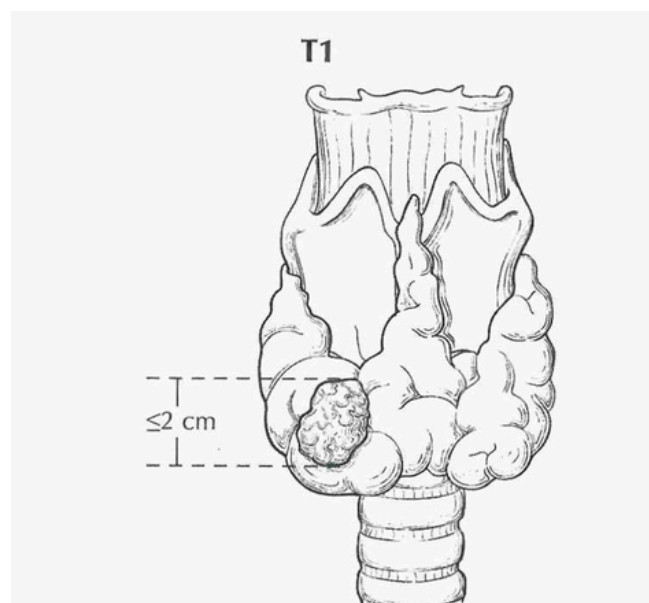


Figura 96. T_i es definido como tumor de 2 cm o menor en su dimensión mayor limitado a la tiroides. T_{1a} tumor de 1 cm o menos, limitado a la tiroides. T_{1b}, tumor mayor de 1 cm pero no mayor de 2 cm en su dimensión mayor, limitado a la tiroides

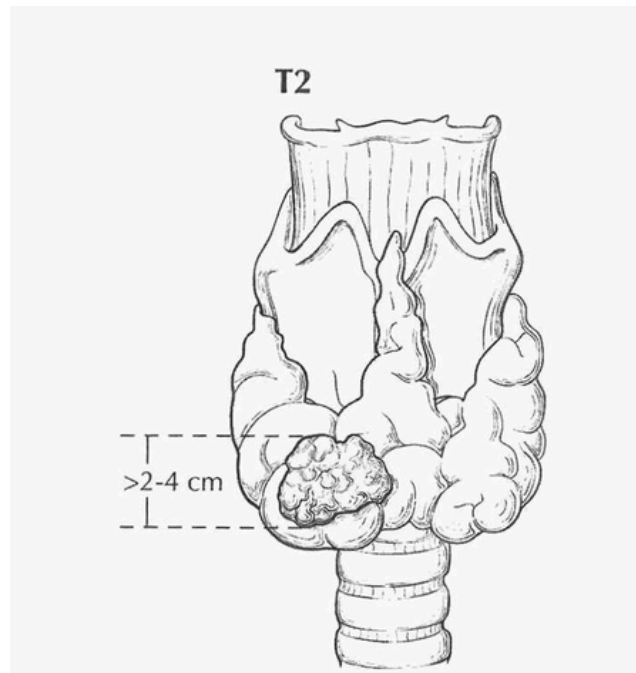


Figura 97. T2 Tumor $>2\text{cm}$ pero $< o = 4\text{cm}$ en su dimensión mayor limitada a la Tiroides

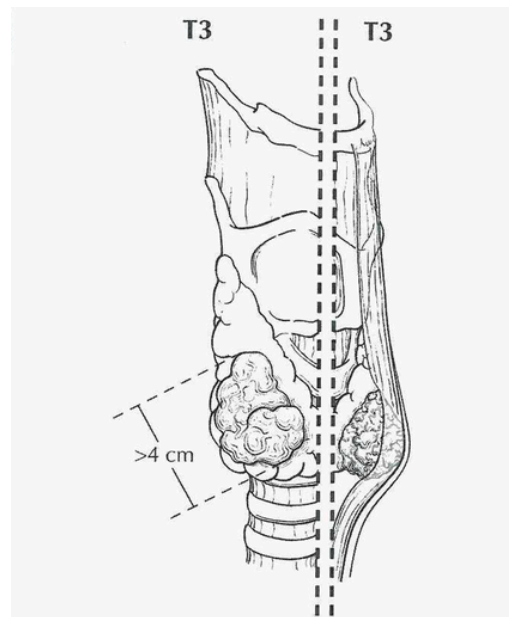


Figura 98. Dos visiones del T3; en la izquierda, tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides (categorizado como T3a); en la derecha un tumor de cualquier tamaño Tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea invadiendo solo los músculos infrahioideos (esternohioideo, Esternotiroideo, tirohioideo, omohioideo) categorizado como T3b

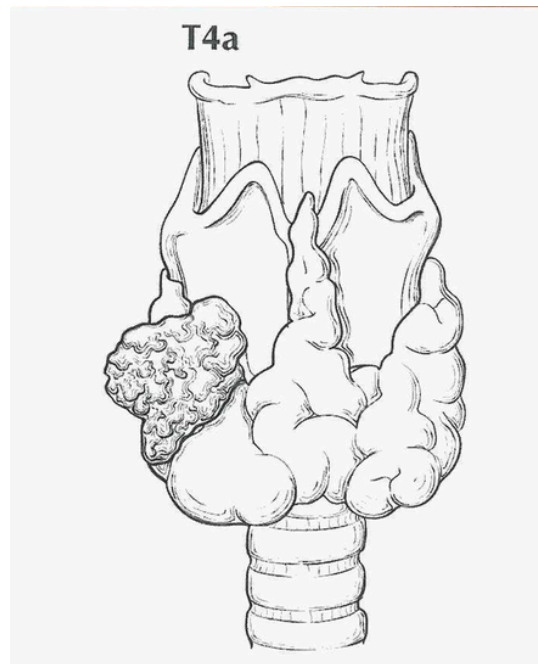


Figura 99. T4a tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea hacia los tejidos circundantes del cuello, incluyendo tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago, o nervios laríngeos recurrentes

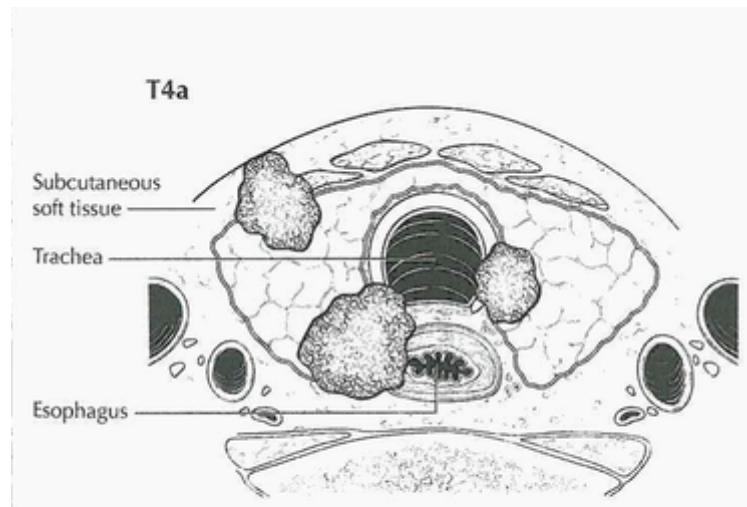


Figura 100. Diagrama transversal de tres diferentes parámetros de T4a. Tumor que invade los tejidos subcutáneos adyacentes; tumor invade la tráquea; tumor que invade el esófago

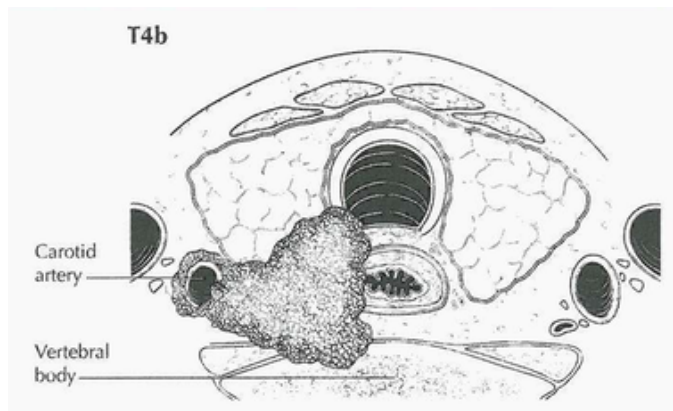


Figura 101. T4b tumor de cualquier tamaño con extensión hacia la columna cervical o hacia los grandes vasos, invadiendo la Fascia prevertebral, o envolviendo la arteria carótida o vasos mediastinales. Diagrama transversal de dos parámetros diferentes de T4b: tumor que invade la carótida; tumor que invade el cuerpo vertebral.

Tiroides- Medular

Resumen del capítulo

Cánceres estadificados utilizando este sistema de estadiaje

Cáncer medular de Tiroides

Cánceres no estadificados utilizando este sistema de estadiaje

Estos tipos histológicos	Se estadifican con la clasificación	Capítulo
Diferenciado y anaplásico de tiroides	Carcinoma de tiroides diferenciado y anaplásico	73

Resumen de los cambios

Cambios	Detalles de los cambios	Nivel de evidencia
Capítulo nuevo	Cáncer medular de tiroides es un capítulo nuevo solo	N/A
Factores pronósticos	Mutación del tumor fue añadida como una nueva categoría	I
Factores pronósticos	Niveles de calcitonina y antígeno carcinoembrionario fueron añadidos	II
Definición de ganglio linfático regional	N1a incluye nivel VII (nódulos mediastinales superiores)	II

Clasificación de la Organización mundial de la salud (WHO)

Código	Descripción
8345	Carcinoma medular de tiroides

Introducción

Este capítulo provee información pronóstico y recomendaciones con respecto al estadiaje de cáncer de tiroides que se origina de las células parafoliculares de la tiroides. Recomendaciones de estadiaje son dadas para cáncer medular de tiroides. En suma, información pronóstico sin recomendaciones específicas de estadificación son indicadas.

El cáncer medular de tiroides (CMT) suma un 1-2 % de los cánceres de tiroides en los Estados Unidos. En contraste con otros tipos de cánceres de tiroides, el CMT se origina desde las células parafoliculares C derivadas de la cresta de neural de la glándula tiroides. En los últimos 10 años se ha visto una disminución de la incidencia relativa de CMT, principalmente debido al marcado aumento de la incidencia de cáncer papilar de tiroides. CMT puede ocurrir de manera esporádica o de forma hereditaria. El paciente puede demostrar ser el primero en una forma familiar, o puede ser identificado durante una examinación de los miembros familiares. La mayoría de los cánceres hereditarios forman parte del síndrome de las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) tipo 2, incluyendo NEM2A y NEM 2B, al igual que el cáncer medular de tiroides familiar (CMTF). El protooncogen *RET*, localizado en el cromosoma 10q11, es identificado que contiene una mutación en la línea germinal virtualmente en todos los pacientes con NEM2A, NEM2B y CMTF y una mutación somática en aproximadamente 50% de los pacientes con CMT esporádico. Mutaciones múltiples *RET* pueden ser vistos en diferentes exones. Una variedad de sistemas de estadiajes son utilizados para predecir la mortalidad enfermedad-específica en CMT. La mayoría de estos recaen en una serie común de variables clinicopatológicas, incluyendo el tamaño del tumor, presencia o ausencia de evidente extensión extratiroidea, metástasis locorregionales linfáticas, y metástasis distales. Pronóstico en CMT puede ser relacionado a la mutación genética, si se encuentra presente. En suma, productos de secreción de las células C, incluyendo calcitonina y antígeno carcinoembrionario

(ACE), han sido reconocidos como marcadores valiosos tumorales. Actualmente no existe un consenso rodeando el tiempo adecuado y recolección de los marcadores tumorales y su aplicabilidad en el sistema de estadiaje. Pocos estudios han sido publicados en la integración de las mutaciones genéticas o de los productos secretores circulantes en el actual sistema de estadiaje TNM de la AJCC y cómo afecta el pronóstico. Actualmente, incluir las mutaciones genéticas y las medidas de los marcadores tumorales circulantes en el estadiaje de CMT sería prematuro. Estas características deben ser anotadas sistemáticamente en los datos de registro del cáncer para permitir su futura incorporación.

Anatomía

Sitio (s) Primario (s)

La glándula tiroides es ordinariamente compuesta de un lóbulo derecho e izquierdo, conectados por un istmo, el cual se localiza anterior a la región superior de la tráquea y esófago. En ciertos casos, un lóbulo piramidal está presente y se extiende cefálicamente anterior al cartílago tiroides. (Fig. 102)

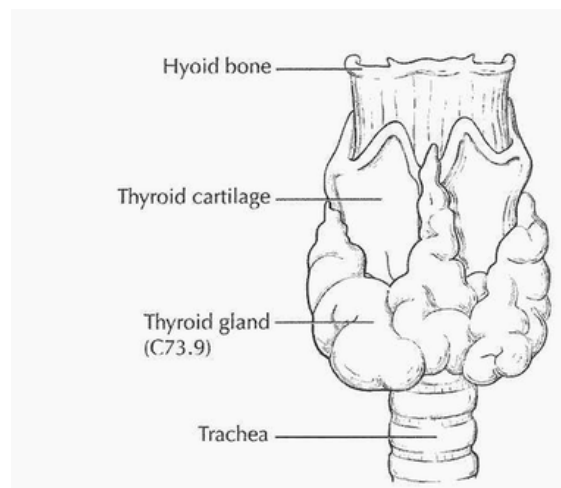


Figura 102. Anatomía de la glándula tiroides

Ganglios linfáticos regionales

Las estaciones de los ganglios linfáticos cervicales comúnmente se dividen en 7 compartimentos. (Fig. 103). El “Cuello Central” usualmente se refiere a los niveles VI y VII, y el “cuello lateral” incluye los niveles II, III, IV y V.

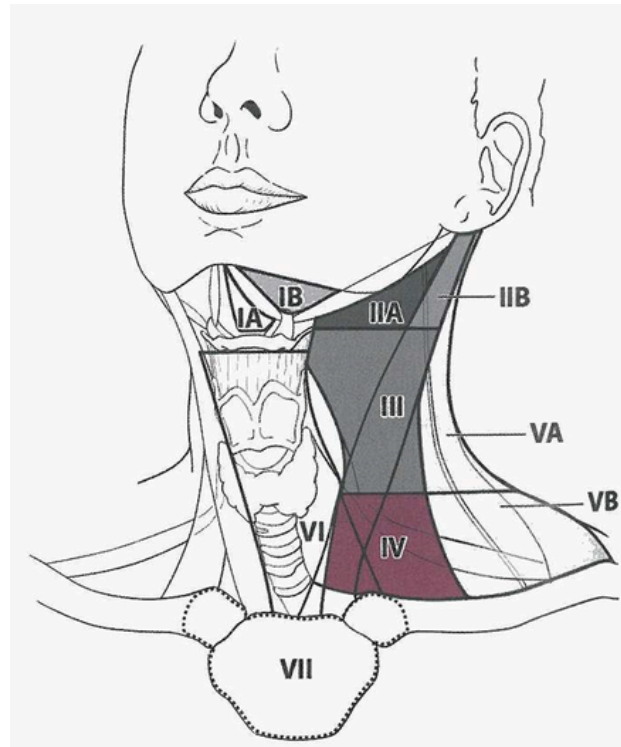


Figura 103. Localización de los ganglios linfáticos en el cuello

Metástasis de los ganglios linfáticos más comunes son los que se diseminan en los nódulos centrales (nivel VI) seguido por los niveles medios (nivel III) y ganglios yugulares inferiores (nivel IV), y menos común los niveles yugulares superiores (nivel IIA) y los ganglios supraclaviculares (nivel V). Los ganglios profundos yugulares superiores y los ganglios espinales accesorios (IIB) son menos afectados, y metástasis a los ganglios submandibulares y submentonianos (nivel I) y los de la región retrofaríngea son raros. La diseminación a los ganglios mediastinales superiores sin afectación del nivel VI es inusual.

Sitios metastásicos

Metástasis clínica aparente se encuentra presente en el momento del diagnóstico inicial en 1-5% en pacientes con CMT. Localizaciones comunes incluyen hígado, pulmón/mediastino. Sitios menos comunes para metástasis de CMT son hueso, cerebro y piel.

Reglas de clasificación

Clasificación clínica

Los pacientes pueden presentar un nódulo tiroideo palpable, o metástasis nodal palpable, tienen un nivel elevado de calcitonina o de ACE detectado en exámenes diagnósticos, o presentan enfermedad detectada incidentalmente en imágenes de cuello o tórax, como resultado de un estudio en familias que presentan la mutación en la línea genética. Cambios en la voz, disfagia u odinofagia, y síntomas obstructivos de la vía aérea superior, sugieren enfermedad local avanzada. Las metástasis distales iniciales son identificadas en hígado y pulmón. Pacientes con niveles de calcitonina elevados pueden presentar diarrea. Aquellos tumores que producen hormona adrenocorticotropa (ACTH) pueden presentarse con síntomas y signos de Síndrome de Cushing, incluyendo diarrea.

El diagnóstico de CMT debe ser excluido para cualquier paciente que desarrolle un nódulo tiroideo y/o calcitonina elevada y/o ACE en la presencia de CMTF y enfermedad NEM.

Guías detalladas para evaluación apropiada preoperatoria y manejo pueden ser encontradas en las guías de la Red Comprensivo Nacional de Cáncer (NCCN) y la Asociación Americana de Tiroides (ATA). La evaluación preoperatoria de nódulos

tiroideos sospechosos típicamente incluye punción por aguja fina guiada por ultrasonido del nódulo y estudio citológico. La evaluación de la calcitonina, cromogranina, y antígeno carcinoembrionario puede verificar el diagnóstico de CMT (al igual que la ausencia relativa de tinción de tiroglobulina). En pacientes con un diagnóstico prequirúrgico de CMT, estadiaje debe incluir ultrasonido de cuello bilateral o una tomografía computarizada de cuello para evaluar el compartimiento central y las cadenas linfáticas laterales, al igual que la medida de ACE en sangre y de calcitonina. La confirmación citológica de nódulos linfáticos laterales sospechosos usualmente es realizada para ayudar a decidir si se requiere una disección de cuello más extensa durante la cirugía.

Para el propósito de estadiaje, la fecha del diagnóstico debe ser la fecha de la prueba histológica, la fecha de la confirmación citológica e histológica de CMT. La mayoría de los pacientes son sometidos a una tiroidectomía como primer paso del tratamiento. Ocasionalmente, los pacientes son sometidos a terapia neoadyuvante incluyendo radioterapia externa, quimioterapia, u otro tratamiento previo o en vez de la cirugía. La fecha del tratamiento debe ser la fecha de la tiroidectomía o la iniciación de la terapia de inducción en ciertos pacientes.

La categorización del tumor primario debe ser basada en las dimensiones del nódulo maligno más grande dentro de la glándula tiroides, medido por examinación histológica. Estudios de imágenes cruzadas pueden ser utilizados en pacientes cuyo cáncer de tiroides no puede ser removido quirúrgicamente.

La extensión extratiroidea o evidente enfermedad avanzada se refiere a la afectación por extensión directa del primario tiroideo hacia los tejidos blandos peritiroideos. A veces la invasión puede ser identificada, ya sea por imágenes preoperatorias o por hallazgos intraoperatorios.

La enfermedad clínica N1 debe incluir pacientes con metástasis linfática identificable que son altamente sospechosos de enfermedad metastásica en el examen físico y/o

imágenes radiológicas. La confirmación histológica puede confirmar el estado clínico N1.

La metástasis de los ganglios linfáticos más comúnmente se diseminan a los ganglios linfáticos centrales (nivel VI), seguidos de ganglio yugulares medios (nivel III) e inferiores (nivel IV), y menos comúnmente a los ganglios yugulares superiores (nivel IIA) y los supraclaviculares (nivel V). Los ganglios profundos yugulares superiores y los ganglios espinales accesorios (IIB) son menos afectados, y metástasis a los ganglios submandibulares y submentonianos (nivel I) son raros. La diseminación a los ganglios mediastinales superiores sin afectación del nivel VI es inusual.

Los pacientes que se presentan con un nódulo tiroideo reciente y confirmación histológica de CMT deben tener un examen físico y una medida basal de niveles de calcitonina y ACE en suero. El CMT rápidamente genera metástasis hacia los ganglios linfáticos dentro del cuello. Los ganglios linfáticos cervicales comúnmente son divididos en 7 compartimentos. El compartimiento central usualmente se refiere a los niveles VI y VII, las cadenas laterales se refieren a niveles II, III, IV y V. Evaluación del cuello por US debe ser realizado para abordar los ganglios linfáticos de los compartimentos centrales y laterales. Los pacientes con un nódulo tiroideo palpable presentan un alto porcentaje de riesgo de metástasis ganglionares que pueden no ser detectadas, ya sea por imágenes preoperatorias o por inspección y palpación intraoperatoria. La gran mayoría de los pacientes con CMT tienen metástasis nodales. La mayoría de los pacientes con enfermedad lateral de cuello tiene afectación del compartimiento central también. Pacientes con afectación extensa de los ganglios del compartimiento central también tienen probablemente afectación de las cadenas laterales.

Las metástasis distales pueden ser confirmadas por histología/citología o por documentación de los hallazgos de imagen altamente sospechosas en pacientes que también tienen marcadores tumorales elevados, incluyendo calcitonina y ACE.

Imágenes

Imágenes preterapia

Tumor primario

Si el CMT es clínicamente sospechoso, el ultrasonido es la modalidad de imagen de elección para caracterizar un nódulo o lesión tiroidea primaria. Lesiones primarias del CMT usualmente son hipoecoicas. Microcalcificaciones, aumento de la vascularidad, y márgenes mal definidos, son características ultrasonográficas de malignidad. Sin embargo, estas características no diferencian entre CMT de los cánceres diferenciados de tiroides.

Imágenes cruzadas con TAC y RMN es indicada solo si hay evidencia clínica de invasión local.

Metástasis nodales cervicales

Imágenes son muy útiles en identificar metástasis nodales en cuello, especialmente si son clínicamente sospechosas o si los niveles de calcitonina se encuentran elevados. US es útil para identificar metástasis en los compartimentos centrales y lateral del cuello. Una forma anormal redondeada, pérdida del hilio graso, cápsula borrosa, microcalcificaciones, aumento de la vascularidad, son características de ganglios linfáticos metastásicos. Limitaciones del ultrasonido incluyen dependencia del operador y limitación para evaluar los nódulos mediastinales superiores y retrofaríngeos.

Imágenes cruzadas con TAC y RMN es útil para identificar nódulos mediastinales superiores y retrofaríngeos. En suma, TAC y RMN pueden ser realizados si hay

sospecha clínica de metástasis en las cadenas laterales cervicales, y para planear el mapa quirúrgico de la disección de las cadenas laterales.

Metástasis distales

Estudios de imágenes adicionales con TAC de tórax y abdomen (para metástasis de hígado), examen con radionúclidos de hueso (para metástasis en hueso), RMN de cerebro (metástasis cerebrales), tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG) PET/CT (para imagen de todo el cuerpo) puede ser útil si metástasis distales son sospechadas, si los niveles de calcitonina >150 pg/mL. La sensibilidad de FDG PET/CT para estadiaje sistémico es $> 70\%$ si los niveles de calcitonina es mayor de $> 1,000$ pg/mL.

Imágenes postterapia

Las imágenes postterapia están indicadas sólo si hay sospecha clínica de metástasis o recurrencia, o los niveles de calcitonina o ACE son persistentemente elevados, especialmente si es > 150 pg/mL. La modalidad de imagen de elección depende del sitio sospechado de la recurrencia: ultrasonido para nódulos en el cuello, TAC de tórax para metástasis pulmonares, examen óseo con radionúclidos para metástasis esqueléticas, y TAC de abdomen o RMN de hígado para metástasis hepáticas. FDG PET/CT es útil para evaluación sistémica, pero su sensibilidad es baja, especialmente para niveles de calcitonina < 500 pg/mL.

Evaluación postoperatoria de CMT también puede ser hecho utilizando indium-111 ácido dietilenetriaminapentaacético (Tc-DMSA) o yodo-131 metaiodobenzylguanidina (I^{131} MIBG) cintigrafía. MIBG también ofrece el prospecto de terapia dirigida en casos de tumores positivos.

Clasificación patológica

El estadiaje patológico debe incluir el uso de información obtenida en el clínico, al igual que la histología reportada de cualquier espécimen resecado. La descripción del cirujano de los hallazgos intraoperatorios y cualquier nódulo linfático sospechoso identificado durante el procedimiento (extensión extratiroidea o resección completa) debe ser incluida.

El CMT usualmente nace en las partes laterales de los 2/3 superiores de la glándula tiroides, en donde se encuentra la mayor concentración de células C. La apariencia del CMT es citología de aspiración puede variar. Las células pueden ser débilmente cohesivas, en huso, plasmacitoide, o epiteliode. Puede observarse un patrón de células dispersas de células triangulares o poligonales, gránulos citoplasmáticos azurofílicos, núcleo colocado excéntricamente con cromatina granular gruesa y amiloide. Los tumores típicamente se encuentran compuestos por células epiteliales y en huso. El estroma tumoral usualmente contiene amiloide endocrino (procalcitonina), pero el 25% de los CMT, especialmente los tumores pequeños, no contienen amiloide. Los CMT pueden aparecer como tumores unilaterales solitarios o multicéntricos bilaterales. CMT esporádicos tienden a ser unifocales, y los CMT hereditarios usualmente tienden a ser multifocales. Existen ciertas variantes histológicas del CMT, incluyendo los de células pequeñas, de células gigantes, variante papilar y oncocítico, escamoso y de células claras; por lo que la tinción de inmunohistoquímica con calcitonina y marcadores generales neuroendocrinos, como cromogranina A y sinaptofisina, son necesarios para establecer el diagnóstico. Otros biomarcadores que pueden estar presentes incluyen ACE, péptido vasoactivo intestinal, molécula de adhesión celular neural y somatostatina. Hasta un 40% de los CMT contienen mucina, la mayoría es extracelular, pero también se puede observar mucina intracelular en un pequeño porcentaje de casos.

El riesgo de metástasis linfáticas probablemente incrementa con el nivel de calcitonina preoperatorio. Las células C de la glándula tiroides secretan ciertas hormonas, incluyendo ACTH, calcitonina, ACE, cromogranina, histaminidasa, neurotensina, somastostatina, hormona estimulante de melanocitos B. Calcitonina y ACE son los marcadores tumorales relevantes en pacientes con CMT, debido a que las concentraciones en suero se han visto que se relacionan directamente con la masa de células C. En un estudio de 300 pacientes con CMT tratados con tiroidectomía total y disección de los ganglios linfáticos orientado del compartimento, cuando los niveles de calcitonina fueran menores de 20 pg/mL, no hubo un riesgo virtual de metástasis nodales. No se identificaron metástasis distales si los niveles de base de la calcitonina eran < 500 pg/mL. Este hallazgo para el valor predictivo de la calcitonina no es completamente consistente y probablemente relacionado a factores adicionales del paciente. Pacientes que presentan niveles base de calcitonina normales (<10 pg/mL) tienen un 98% de supervivencia a 10 años de seguimiento con disecciones completas de cuello. Sólo 3% tendrán una recurrencia bioquímica dentro de 7.5 años. La elevación preoperatoria de ACE también es asociada con la presencia de metástasis nodales cervicales, pero es menos útil debido a los valores variables de base.

Las metástasis de los ganglios comúnmente se diseminan a los ganglios linfáticos centrales (nivel VI), seguidos de ganglios yugulares medios (nivel III) e inferiores (nivel IV), y menos comúnmente a los ganglios yugulares superiores (nivel IIA) y los supraclaviculares (nivel V). Los ganglios profundos yugulares superiores y los ganglios espinales accesorios (IIB) son menos afectados, y metástasis a los ganglios submandibulares y submentonianos (nivel I) y retrofaríngeos son raras. La diseminación a los ganglios mediastinales superiores sin afectación del nivel VI es inusual.

Confirmación histológica de la disección nodal define la categoría N1 patológica. En pacientes a quienes se les realizó una resección, esto puede ser identificado ya sea preoperatoriamente o intraoperatoriamente, pero la confirmación histológica es requerida para estos pacientes para confirmar patológicamente la categoría N1.

La definición de metástasis nodales incluye ambos micro y macrometástasis. No hay un número específico de ganglios linfáticos que sean medidos para definir enfermedad metastásica nodal, aunque los detalles a pesar de la muestra de los ganglios linfáticos, el número de los nódulos involucrados, afectación extranodal y el tamaño de los nódulos linfáticos que contienen enfermedad metastásica y el tamaño del foco metastásico de la enfermedad se sugiere que sean anotados como factor pronóstico para poder ser clasificados. Niveles postoperatorios de calcitonina en suero > 150 pg/mL se asocian con sitios metastásicos identificables. Pacientes con niveles de calcitonina > 500 pg/mL indican la realización de imágenes y evaluación por enfermedad distal antes de ser sometidos a una resección.

La inmunohistoquímica debe incluir citoqueratina, factor 1 tiroideo de transcripción, cromogranina A, al igual que calcitonina y ACE. En pacientes con CMT hereditario, hiperplasia de células C puede ser identificado con hiperplasia de células C anormal o atípica con respuesta estromal desmoplásica.

La evaluación completa del estado N/M puede no ser posible hasta la resección quirúrgica. Por lo tanto, identificación de la enfermedad metastásica en 12 a 16 semanas luego de la cirugía tiroidea debe ser utilizado para redefinir el estado de N y M. Consistente con las reglas de estadiaje de la AJCC, el estadiaje formal publicado durante los primeros 4 meses de seguimiento no cambia con el tiempo (aunque el cáncer progrese o recurra). Sin embargo, el cáncer puede ser "reestadiado" a medida que nuevos datos se encuentren disponibles durante el seguimiento, utilizando el mismo abordaje y definiciones utilizadas para el estadiaje inicial. El caso menor es utilizado para designar el reestadiaje. En CMT clínicos deben reconocer ambas: enfermedad estructural recurrente/progresión (evidencia estructural o funcional de enfermedad) y enfermedad bioquímica recurrente/progresión (ACE anormal o calcitonina sin evidencia de enfermedad estructural o funcional). Consistente con el abordaje del estadiaje inicial, reestadiaje debe basarse solo en la identificación de

enfermedad identificable estructural o funcional y no en la base de marcadores anormales de la enfermedad.

Los factores pronósticos patológicos más importantes incluyen patrón del tumor, contenido amiloide, necrosis, y actividad mitótica. Tumores encapsulados, tumores con abundante amiloide, tumores con citología uniforme usualmente tienen un mejor pronóstico. Sin embargo, en análisis de multivariable, el significado pronóstico de una o más de estas variables fue incierto, por lo tanto, no han sido incorporados dentro del esquema de estadiaje primario.

Factores pronósticos

Factores pronósticos requeridos para grupos de estadiaje

Más allá de los factores utilizados para asignar las categorías de T, N, M, no se requieren factores adicionales pronósticos para los grupos de estadiaje.

Factores adicionales recomendados para la evaluación clínica

Número de los nódulos linfáticos, tamaño de los ganglios linfáticos afectados, y medida de los focos metastásicos

Ganglios linfáticos regionales metastásicos son comunes en pacientes con CMT. Muchos estudios han emergido que sugieren que los ganglios linfáticos regionales metastásicos tienen significado pronóstico. Ciertos estudios han sugerido que hay una asociación significativa entre el número de ganglios linfáticos afectados y la supervivencia, al igual que la extensión de la metástasis de los ganglios linfáticos dentro del ganglio

examinado. Ganglios linfáticos deben ser medidos en 3 dimensiones- largo, ancho y grosor- y la presencia y extensión del foco metastásico, ya sea que envuelva una parte o toda la glándula, y si cualquier extensión extranodal se encuentra presente debe ser anotado. No hay valores pertinentes para el corte. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Integridad de la resección

En el reporte de la cirugía, el cirujano debe notar si él o ella fue capaz de proveer una resección completa de toda la enfermedad visible. Ocasionalmente, esta información también debe ser identificada dentro del reporte de patología si el cirujano realiza una biopsia para evaluar el margen quirúrgico e incluir una nota a pesar de si es negativo o positivo. No hay valores de corte pertinentes. Nivel de evidencia de la AJCC: II

Parámetros bioquímicos

Medida de los productos de secreción del CMT preoperatorios y postoperatorios, incluyendo calcitonina, medida en picogramos por mililitros (normal es 0.0-5.0 pg/mL); ACE, medido en nanogramos por mililitros (normal 0.0-3.0 ng/mL) y la ACTH, medida en picogramos por mililitros (normal, <46 pg/mL)

Las células C de la glándula tiroides secretan ciertas hormonas o aminas biogénicas. Calcitonina y ACE principalmente, son marcadores tumorales en pacientes con CMT y puede ser medido previo y postquirúrgicamente para guiar el manejo quirúrgico y cuidado postquirúrgico. En particular los niveles de calcitonina pueden estar aumentado en pacientes con otras enfermedades y causar falsos positivos. También hay variabilidad en los ensayos y el rango de referencia por género, al igual que la variación dentro de los diferentes ensayos, en jóvenes versus mayores en edad, en uso de los exámenes provocados, y en el tiempo que toma la normalización de los niveles de calcitonina. ACE en comparación, no es un marcador específico y en ciertos

casos puede ser útil para evaluar la progresión de la enfermedad y para monitoreo postquirúrgico. Medidas postquirúrgicas de calcitonina y de ACE pueden ayudar a determinar si la cirugía fue curativa. El grado de crecimiento del CMT sobre el tiempo puede ser realizado por la medida de los niveles de calcitonina y de ACE para determinar el doblaje de los valores. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Análisis de mutación genética

El protooncogen *RET* es expresado en las células derivadas de la cresta neural, los arcos branquiales y el sistema urogenital. Es localizado en el cromosoma 10q11 y codifica un receptor transmembrana de la familia de tirosin quinasa. Casi todos los pacientes con NEM2A, NEM2B, o CMTF tienen mutaciones del *RET*; aproximadamente en la mitad de los pacientes con CMT esporádicos aparecen mutaciones somáticas de *RET*. Una proporción adicional de pacientes con CMT esporádico pueden tener mutaciones somáticas de *HRAS*, *KRAS* o raramente *NRAS*. En particular, la mutación somática del codón *RET* M918T es asociado con curso clínico agresivo y confiere un peor pronóstico. En un estudio de 160 pacientes con CMT esporádico la prevalencia varía con el tamaño del tumor, en un rango desde 11.3% en 53 pacientes con tumores < 1 cm y 58.8% en 17 pacientes con tumores >3 cm. La Sociedad Norteamericana de tumores Neuroendocrinos, la NCCN y ATA ha publicado guías sobre el manejo de los pacientes con CMT, incluyendo recomendaciones, basados en las mutaciones específicas del *RET* y para la examinación de los miembros de familias cuando un probando familiar es primero identificado. La categoría de alto riesgo incluye a los pacientes con NEM2B y la mutación del codón *RET* M918T, la categoría de alto riesgo incluye pacientes con el codón *RET* y mutaciones C634 y el codón *RET* A883F, y la categoría de riesgo moderado incluyen pacientes con mutaciones otras que no han sido enlistadas aquí. No hay valores de corte pertinentes. Nivel de evidencia de la AJCC: II

CMT esporádico o familiar

El pronóstico y comportamiento clínico de los pacientes con CMT esporádico es menos predecible que en los pacientes con CMT hereditario. Estudios genéticos moleculares deben ser realizados en pacientes con historia familiar de NEM2A, y mutaciones que han sido identificados en el codón *RET* M918T o A883F o de la secuencia completa del codón *RET* debe ser incluido en la recolección de datos. Pacientes con CMT esporádicos puede ser que posean enfermedad hereditaria en un 25% de las veces, por lo que usualmente se les recomienda consejería genética y análisis directo del ADN. No hay valores de corte pertinentes. Nivel de evidencia de la AJCC: II.

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas con el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, éste trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para este sitio de cáncer serán evaluados, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC serán incluidos.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario

T1	Tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides
T1b	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides.
T2	Tumor > 2 cm pero < 4 cm en su dimensión mayor limitada a la tiroides
T3	Tumor $> 0 = 4$ cm o con extensión extratiroidea
T3a	Tumor $> 0 = 4$ cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides
T3b	Tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea invadiendo solo los músculos infrahioideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo, omohioideo)
T4	Enfermedad avanzada
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada, tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea hacia los tejidos circundantes del cuello, incluyendo tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea esófago, o nervios laríngeos recurrentes
T4b	Enfermedad muy avanzada, tumor de cualquier tamaño con extensión hacia la columna cervical o hacia los grandes vasos, invadiendo la fascia prevertebral, o envolviendo la arteria carótida o vasos mediastinales.

Definición de los ganglios linfáticos regionales (N)

Categoría N	Criterio N
NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	No hay evidencia de enfermedad metastásica locorregional ganglionar
N0a	Uno o más citologías o histologías confirmadas de ganglios benignos
N0b	No hay evidencia radiológica o clínica de enfermedad metastásica locorregional de ganglios linfáticos

N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1a	metástasis al nivel VI o VII (pretraqueal, paratraqueal, o prelaríngeo/ Delfiano, o mediastinales superiores). Puede ser enfermedad unilateral O bilateral.
N1b	Metástasis unilateral, bilateral o contralateral de las cadenas linfáticas ganglionares laterales (niveles I, II, III, IV o V) o ganglios retrofaríngeos.

Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadiaje de la AJCC

Cuando T es	y N es	y M es	El grupo es
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	II
T1-T3	N1a	M0	III
T4a	cualquier N	M0	IVA
T1-T3	N1b	M0	IVA
T4b	cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	cualquier N	M1	IVC

Registro de recolección de datos

1. Edad al diagnóstico
2. Género
3. Raza
4. Histología
5. Tamaño del tumor primario
6. Número de los ganglios linfáticos afectados
7. Presencia de extensión extranodal
8. Tamaño de los ganglios linfáticos afectados
9. Tamaño de los focos metastásicos en los ganglios linfáticos afectados
10. Integridad de la resección
11. Calcitonina preoperatoria
12. ACE preoperatoria
13. Mutaciones genéticas, incluyendo información específica del codón para mutaciones en el protooncogen RET, incluyendo el método de medición, si se encuentra disponible. Otras mutaciones tienen que ser documentadas como grupo *RAS* (*HRAS*, *KRAS*, o *NRAS*)
14. Indicar si el paciente presenta CMT esporádico o familiar

Grado histológico (G)

Grado no es utilizado en el estadiaje del CMT

Tipo histológico

Carcinoma medular de tiroides

Ilustraciones

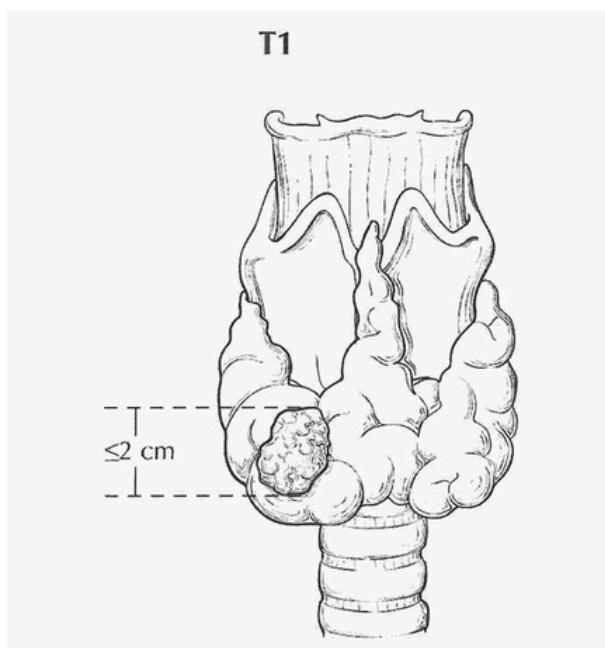


Figura 104. T1 es definido como tumor 2 cm o menor en su dimensión mayor limitado a la tiroides. T1a, tumor de 1 cm o menor, limitado a la tiroides. T1b, tumor más de 1 cm pero menor de 2cm en su dimensión mayor, limitado a la tiroides.

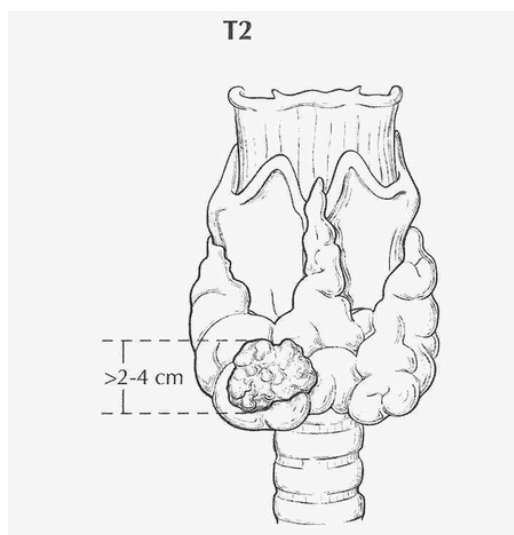


Figura 105. T2 es definido como tumor mayor de 2cm pero menor de 4 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides

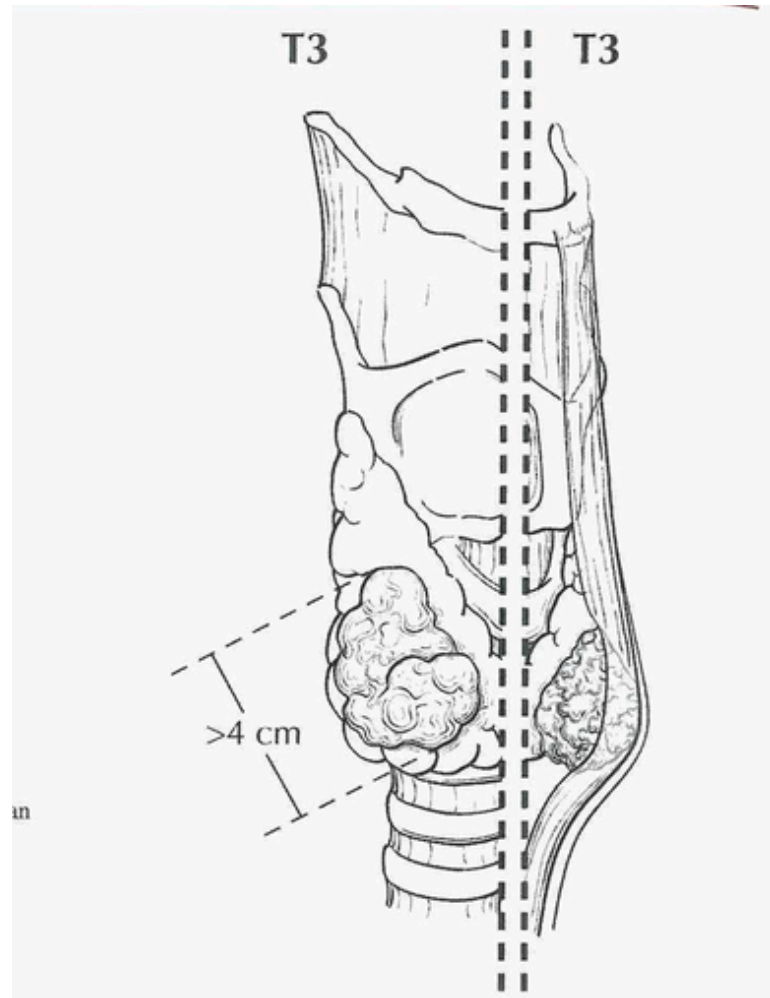


Figura 106. Dos visiones del T3: en la izquierda, tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides (categorizado como T3a); en la derecha, un tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea invadiendo solo los músculos infrahioideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo y omohioideo) categorizado como T3b.

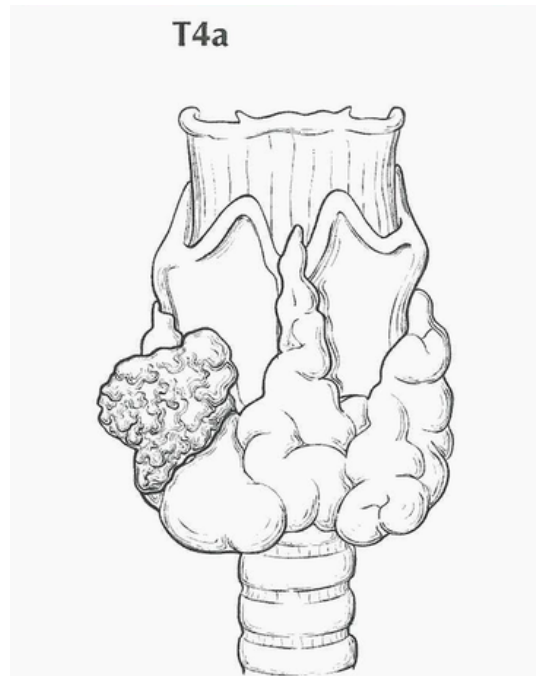


Figura 107. T4a definido como Enfermedad moderadamente avanzada, tumor de cualquier tamaño con evidente extensión extratiroidea hacia los tejidos circundantes del cuello, incluyendo tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea esófago, o nervios laríngeos recurrentes

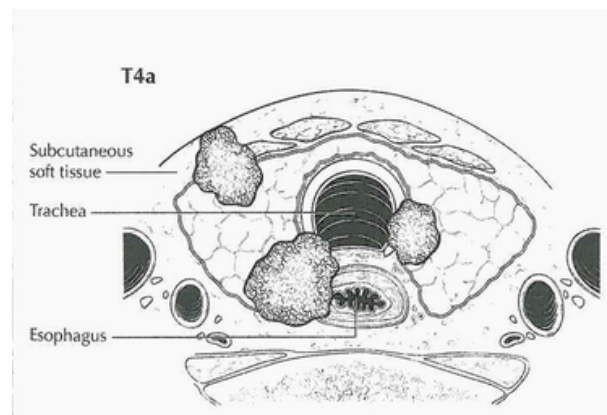


Figura 108. diagrama transversal de 3 parámetros diferentes de T4a: tumor invade tejido subcutáneos blandos; tumor invade tráquea; tumor invade esófago

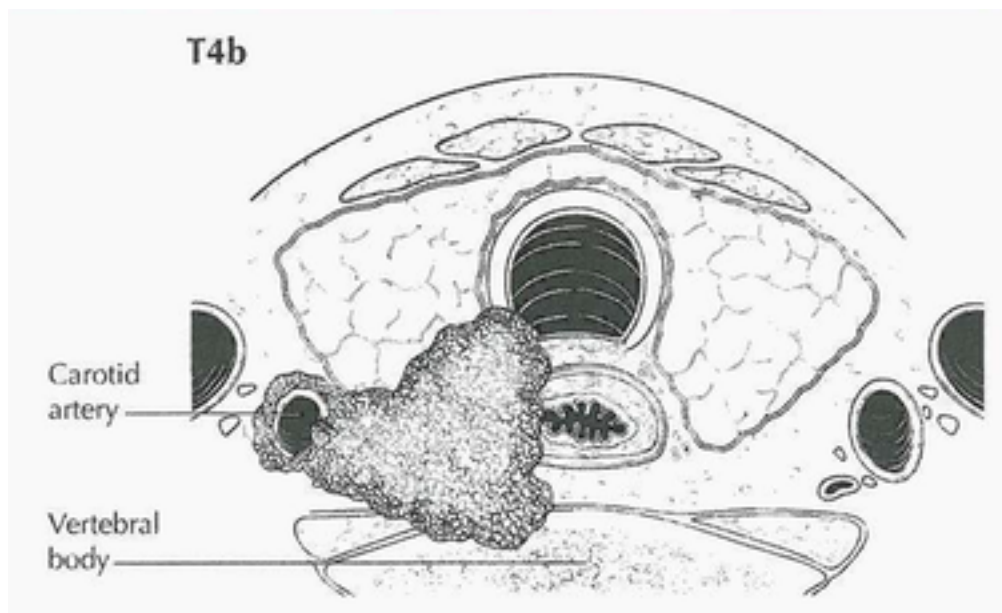


Figura 109. T4b es definido como enfermedad muy avanzada, tumor de cualquier tamaño con extensión hacia la columna cervical o hacia los grandes vasos, invadiendo la fascia prevertebral, o envolviendo la arteria carótida o vasos mediastinales. Diagrama transversal de dos diferentes parámetros de T4b: tumor invade la arteria carótida; tumor invade el cuerpo vertebral

Sarcomas de tejidos blandos de cabeza y cuello

Resumen del capítulo

Cánceres estadificados utilizando este sistema de estadiaje

Este sistema de estadificación se aplica a todos los sarcomas de tejidos blandos de la cabeza y el cuello, excepto el angiosarcoma, el rabdomiosarcoma del subtipo embrionario y alveolar, el sarcoma de Kaposi y el dermatofibrosarcoma protuberans, que no comparten el mismo comportamiento y la historia natural.

Cánceres no estadificados con este sistema de estadiaje

Tipos histológicos	Se clasifican según el sistema de estadiaje	Capítulo
Sarcoma de órbita	Sarcoma de órbita	70
Rabdiomosarcoma alveolar y embrionario	Sin sistema de estadificación AJCC Ver las pautas de estadificación pediátrica para el rabdomiosarcoma alveolar y embrionario.	N/A
Angiosarcoma cutáneo	Sin sistema de estadificación AJCC Sistema del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA (ACTG) Se puede utilizar la estadificación TIS (tumor, sistema inmune, enfermedad sistémica); sin embargo, la utilidad de este sistema parece ser inadecuada en la era de la terapia antirretroviral aunque siguen existiendo casos de alto riesgo.	N/A
Dermatofibrosarcoma	Sin sistema de estadificación AJCC	N/A

protuberans

Resumen de los cambios

Cambio	Detalles de los cambios	Nivel de evidencia
Nueva clasificación	<p>Esta clasificación se está introduciendo por primera vez porque la clasificación anterior desarrollada para los sarcomas en otros lugares no es adecuada para esta región anatómica. Se basa en los principios de TNM. Como solo hay datos preliminares que sugieren su efectividad, el propósito de la inclusión aquí es recopilar datos de manera prospectiva.</p>	N/A
Definición del tumor Primario (T)	<p>Se ha creado un nuevo conjunto de categorías T (T1-T4). La T1 tradicional y la T2 de acuerdo con el punto de corte de 5 cm para el sarcoma de tejido blando, han sido eliminadas en la cabeza y el cuello porque son menos relevantes en este sitio anatómico que los puntos de corte del tamaño de un tumor más pequeño.</p>	IV
Definición de ganglio Linfático regional (N)	<p>Se siguen criterios utilizados para extremidades y lesiones del tronco.</p>	IV
Grado histológico (G)	<p>Se siguen criterios utilizados para extremidades y lesiones del tronco.</p>	IV

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud sobre tumores

Tumores adipocitos

Código	Descripción
8850	Tumor lipomatoso atípico
8850	Liposarcoma bien diferenciado
8850	Liposarcoma, NOS
8858	Liposarcoma dediferenciado
8852	Liposarcoma de células mixoide/redondo
8854	Liposarcoma pleomórfico

Tumores fibroblásticos / miofibroblásticos

Código	Descripción
8815	Tumor fibroso solitario. Maligno
8825	Tumor miofibroblástico Inflamatorio
8825	Sarcoma miofibroblástico de bajo grado
8810	Fibrosarcoma adulto
8811	Myxofibrosarcoma
8840	Sarcoma fibromixoide de bajo grado
8840	Fibrosarcoma epitelioidesclerosante

Tumores llamados fibrohistiocíticos

Código	Descripción
9251	Tumor de tejidos blandos de células gigantes

Tumor de células de músculo liso

Código	Descripción
8890	Leiomioma (excluyendo piel)

Tumores pericíticos (perivasculares)

Código	Descripción
8711	Tumor glómico maligno

Tumor de músculo esquelético

Código	Descripción
8901	Rabdomiosarcoma pleomórfico
8912	Rabdomiosarcoma de células en huso/esclerizante

Tumores de tejidos blandos vasculares

Código	Descripción
9136	Hemangioendotelioma retiforme
9136	Hemangioendotelioma pseudomiogénico (sarcoma tipo epitelioides)
9133	Hemangioendotelioma epitelioides
9120	Angiosarcoma de tejidos blandos

Tumores osteocondrales

Código	Descripción
9180	Osteosarcoma extraesquelético

Tumores de la vaina nerviosa

Código	Descripción
9540	Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica
9542	Tumor maligno de vaina nerviosa periférica epitelioides
9561	Tumor maligno triton
9580	Tumor maligno de células granulares

Introducción

Este capítulo está dedicado a los criterios de estadificación para los sarcomas de la cabeza y el cuello. Aunque estos sarcomas generalmente se encuentran en un tamaño más pequeño que los de otros sitios, a menudo tienen un riesgo desproporcionadamente mayor de recurrencia local en comparación con otros sitios.

Los sarcomas de tejidos blandos de cabeza y cuello no difieren obviamente en su biología de los sarcomas de tejidos blandos de otros sitios. Sin embargo, presentan problemas únicos desde un punto de vista anatómico. Los tumores tienen presentaciones variables dependiendo del sitio anatómico potencial de origen, si la invasión neurovascular u ósea es evidente, y si existen problemas de deglución y de vías respiratorias. Las lesiones pueden originarse en el tracto aerodigestivo superior, seno paranasal y base de cráneo con síntomas atribuibles a estas áreas (p. Ej., síntomas nasales, incluida obstrucción o secreción, y proptosis ocular por invasión directa en tumores del seno paranasal; anomalías del nervio craneal en lesiones surgiendo en la base del cráneo o en el espacio masticatorio; alteración de la voz o compromiso de las vías respiratorias para las lesiones laríngeas e hipofaríngeas). Los tumores que se originan en los tejidos subcutáneos de la cara, el cuello o el cuero cabelludo inicialmente pueden presentarse con una masa superficial o con sangrado.

A diferencia de otros sarcomas para los cuales las opciones de rescate local a menudo están disponibles si la enfermedad reaparece, la muerte por sarcoma de cabeza y

cuello a menudo es una consecuencia de "enfermedad local no controlada en lugar de metástasis". Debido a la ubicación anatómica de estos tumores en la cabeza y el cuello, los problemas de naturaleza estética y funcional, así como la resecabilidad del tumor, dominan su manejo. El tamaño del tumor y la extensión presentan desafíos que pueden ser mayores en comparación con otros sitios anatómicos para tumores de tamaño similar. Además, el Panel de Expertos en Sarcoma de Tejidos Blandos de la AJCC determinó que esta área de la enfermedad ha recibido escasa atención en las últimas décadas. En particular, el punto de corte tradicional de tamaño 5 cm que separa los sarcomas de tejidos blandos T1 y T2 de la extremidad y el tronco carece de relevancia para los sarcomas de cabeza y cuello. Una revisión de la literatura indicó que aproximadamente el 70% de los casos en las series informadas involucraban tumores menores de 5 cm en la dimensión más grande. Además, no hay informes de resultados con respecto a los tumores de menos de 5 cm, presumiblemente porque hasta la fecha no se dispone de una clasificación obvia para categorizar tumores primarios más pequeños.

En consecuencia, y arbitrariamente, se decidió proponer un sistema de clasificación para los sarcomas de cabeza y cuello y se alentó su uso para que se puedan recopilar los datos. Se propuso una estrategia de clasificación de categoría T basada en criterios de tamaño, siguiendo los puntos de corte tradicionalmente utilizados para otras neoplasias de cabeza y cuello. Estos criterios incluyen T1 para tumores con una dimensión máxima de ≤ 2 cm, T2 para aquellos > 2 pero ≤ 4 cm, y T3 para > 4 cm. Los tumores muy extensos se catalogarían como T4, en línea con las lesiones tradicionales de cabeza y cuello.

Este capítulo representa las recomendaciones del Panel de Expertos en Sarcoma de Tejidos Blandos de la AJCC y respaldado por el Panel de Expertos de Cabeza y Cuello. Como implica, el tamaño del tumor y el grado histológico son esenciales para esta nueva clasificación de sarcoma de tejido blando de cabeza y cuello como si abordara el alcance de la enfermedad en suficiente detalle sobre los criterios requeridos para las categorías T4. Al igual que en otros sarcomas de tejidos blandos, particularmente en

lesiones de las extremidades y el tronco, el grado se basa en el análisis de diversas características patológicas, incluido el grado de diferenciación, actividad mitótica y necrosis. La clasificación precisa requiere una muestra adecuada de tejido y que muchas veces puede no ser posible con biopsia de aguja fina o en tumores previamente tratados con radioterapia o quimioterapia. El sistema actual de estadificación de cabeza y cuello tampoco tiene en cuenta algunos factores pronósticos importantes, incluido el subtipo histológico.

Anatomía

Sitio (s) primario (s)

Los sarcomas primarios de tejidos blandos son ubicuos en todos los sitios de tejidos blandos de la cabeza y el cuello. Estos incluyen el cuello (estructuras subcutáneas y profundas, incluidas las estructuras neurovasculares); cavidad oral; tracto aerodigestivo superior, incluidas las estructuras laríngeas; áreas faríngeas; cavidad nasal y senos paranasales; fosa infratemporal y espacio masticador; glándulas salivales mayores y tiroides/paratiroides; esófago y tráquea cervical; y nervios periféricos y craneales. Los sarcomas de la cabeza y el cuello son tumores raros de origen de tejido conjuntivo que comprenden alrededor del 10% de los sarcomas de tejidos blandos en general y menos del 1% de los malignos de cabeza y cuello. Surgen en cualquier tejido blando de la región y se pueden encontrar en pacientes de cualquier edad o sexo.

Algunos subtipos de sarcoma parecen exhibir ciertas preferencias para diferentes regiones topográficas en la cabeza y el cuello. Los cuatro grupos más comunes son lesiones en el cuello (incluida la laringe/farínge), donde predominan el liposarcoma, el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) y el sarcoma sinovial; el cuero cabelludo y la piel del rostro, donde el angiosarcoma y el dermatofibrosarcoma protuberans son más frecuentes, aunque no se están considerando en esta

clasificación; el tracto nasosinusal, donde predominan el MPNST y el angiosarcoma, seguido por el mixofibrosarcoma y rabdiomiosarcoma, y en la cavidad oral, el cual es el más afectado por leiomiosarcoma y rhabdomiosarcoma. En la población pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar y embrionario; el coma son los diagnósticos más comunes y se clasifican de acuerdo con las pautas pediátricas.

Ganglios linfáticos regionales

La participación de los ganglios linfáticos regionales es poco común para los sarcomas de tejidos blandos, excepto para ciertos subtipos, en particular el sarcoma epiteliode, sarcoma de células claras, angiosarcoma y rabdomiosarcoma.

Sitios metastásicos

El sitio más común de enfermedad metastásica para un paciente de sarcoma de cabeza y cuello es el pulmón. Ciertos subtipos histológicos, como el liposarcoma de células redondas/mixoide, más comúnmente presentan metástasis extrapulmonares.

Reglas de la clasificación

Clasificación clínica

La estadificación clínica depende de las características de T, N, M y grado. El tamaño del tumor puede medirse clínica o radiológicamente. Además de la inspección y la palpación tradicional como base para el examen clínico, biopsia diagnóstica del sitio primario, los ganglios y los sitios metastásicos son parte de la estadificación clínica. El examen endoscópico también puede ser útil y se destaca especialmente para los tumores adyacentes que se originan en la vía aérea superior y regiones faríngeas. En

general, el tratamiento mínimo de estadificación clínica de sarcomas de tejidos blandos se logra mediante imágenes axiales del sitio, utilizando imágenes por resonancia magnética (MR) o tomografía axial computarizada (CT) y por imágenes de los pulmones, el principal sitio para la enfermedad metastásica oculta, utilizando tomografías computarizadas de tórax.

Categorías TNM de estadificación de tumores

La categoría T se evalúa midiendo el diámetro mayor del tumor en cualquier plano. La medición debe ser en cualquiera de las secuencias de RMN que mejor describa el tumor. Ciertos tumores, como el sarcoma maligno indiferenciado y el mixofibrosarcoma, a menudo tienen proyecciones que se extienden a lo largo de distancias considerables de planes neurovasculares. El edema circundante, si está presente no debe incluirse en la medición. Los ganglios linfáticos regionales se consideran "sospechosos" de la afectación tumoral si están agrandados, redondeados o necróticos, o el hilio graso normal del nódulo es reemplazado por un tejido blando. Al igual que otros sarcomas, los sarcomas de la cabeza y los tejidos blandos suelen metastatizar al pulmón, manifestándose como nódulos definidos. Nódulos hemorrágicos, como en angiosarcoma, pueden presentar halos circundantes de atenuación de vidrio esmerilado.

Imágenes

La RMN es el examen preferido para evaluar tumores. La Tomografía computarizada realizada con material intravenoso, sin embargo, puede proporcionar información similar, particularmente si la RMN no está disponible o está contraindicado, y puede ser útil en la evaluación de los nódulos linfáticos regionales del cuello. Las imágenes por resonancia magnética y la TC también pueden guiar el sitio óptimo para la biopsia, como la región vascular o de la región celular, y evitar la biopsia necrótica no

diagnóstica. Radiografías simples pueden mostrar información sutil de afectación cortical una cortical sutil mejor que la RMN y el TAC. Para sarcomas propensos particularmente a presentar metástasis nodales, el mapeo con cintigrafía centinela puede ser realizado para guiar la subsecuente muestra de ganglio linfático. TAC de tórax es utilizado para evaluar metástasis pulmonares, el sitio más común de metástasis de sarcomas de tejidos blandos.

Clasificación radiológica tumoral

La afectación neurovascular y de la médula ósea son evaluados mejor en (sin supresión de grasa) imágenes de T1. El contacto de más de 180 grados de la circunferencia de la pared del vaso por tumor debe considerarse sospechoso para envolvimiento, menos grados de contacto debe describirse como contacto sin encierro. Los márgenes tumorales a menudo pueden ser distinguidos de la zona reactiva circundante (que puede ser edema tisular y que pueden contener células tumorales viables), en T2 o en T1 con supresión de grasa posterior al contraste.

Clasificación patológica

La clasificación patológica (pTNM) consiste de la remoción del tumor primario y la evaluación clínica/radiológica para metástasis regionales y distantes. En circunstancias en las que no es posible obtener mediciones del sarcoma primario extirpado, es aceptable utilizar la evaluación radiológica para una categoría pT mediante el uso de las dimensiones del sarcoma. En el examen del tumor primario, el patólogo subclasifica la lesión y le asigna un grado histopatológico. Ocasionalmente, la inmunohistoquímica o la citogenética son necesarias para la asignación precisa del subtipo. Después de la terapia neoadyuvante se clasifica como **yp**, en vez de **p**. La asignación de grado puede verse afectada antes de la quimioterapia y/o radioterapia. Las lesiones asignadas a un estado de grado alto pueden tener un grado de omisión menor en el examen microscópico después de los tratamientos de respuesta y, por lo

tanto, se le puede asignar una designación inferior a la inicial. Ocasionalmente, la situación reversa se puede observar, ya sea por error de muestreo o como resultado de la eliminación de células de menor grado por tratamiento prequirúrgico de estos típicos tumores heterogéneos. Para terapia neoadyuvante ver capítulo 39.

Factores pronósticos

Factores de pronóstico requeridos para el grupo de estadiaje

Clasificación del Grupo de Sarcoma de la Federación Francesa de Cáncer (FNCLCC) - ver Grado Histológico (G).

Factores adicionales recomendados para la atención clínica

Los autores no han observado ningún factor adicional para el cuidado clínico

Modelos de evaluación de riesgo

La AJCC recientemente estableció guías que serán utilizadas para evaluar modelos de predicciones estadísticas con el propósito de garantizar aprobación para uso clínico. Aunque esto es un paso monumental hacia la meta de medicina de precisión, éste trabajo fue publicado sólo recientemente. Por eso los modelos existentes que han sido publicados o que se utilizan en la clínica, no han sido evaluados por este sitio de cáncer por el núcleo de medicina de precisión de la AJCC. En el futuro, los modelos de predicciones estadísticas para este sitio de cáncer será evaluado, y aquellos que cumplen todos los criterios de la AJCC.

Definiciones del TNM de la AJCC

Definición del tumor primario (T)

Categoría T	Criterio T
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 pero ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Tumor con invasión de estructuras adyacentes
T4a	Tumor con invasión orbitaria, invasión de la base del cráneo /duramadre, invasión de las vísceras de la zona central, afectación del esqueleto facial o invasión de los músculos pterigoideos.
T4b	Tumor con invasión del parénquima cerebral, recubrimiento de la arteria carótida, invasión del músculo prevertebral o afectación del sistema nervioso central a través de la extensión perineural.

Definición del ganglio linfático regional (N)

Categoría N	Criterio N
N0	No hay evidencia de metástasis de nódulos linfáticos o se desconoce El estado de los ganglios linfáticos
N1	Metástasis de nódulos linfáticos regionales

Definición de metástasis distales (M)

Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Definición del grado histológico (G)

Clasificación del Grupo de Sarcoma de la Federación Francesa de Cáncer (FNCLCC) - ver Grado Histológico (G).

G	Definición de G
GX	Grado no puede ser evaluado
G1	Diferenciación total, recuento mitótico y puntaje de necrosis de 2 o 3
G2	Diferenciación total, recuento mitótico y puntaje de necrosis de 4 o 5
G3	Diferenciación total, recuento mitótico y puntaje de necrosis de 6,7 u 8

Grupos de estadiaje pronóstico de la AJCC

Esta es una nueva clasificación que necesita recopilación de datos antes de definir una agrupación por etapas para los sarcomas de cabeza y cuello.

VARIABLES DE REGISTRO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Invasión ósea según lo determinado por imágenes
2. Si pM1, fuente de espécimen metastásico patológico
3. Dimensiones adicionales del tamaño del tumor
4. Grado FNCLCC
5. Extensión al sistema nervioso central (primarios de cabeza y cuello).

Grado histológico (G)

El grado de FNCLCC está determinado por tres parámetros: diferenciación, actividad mitótica y extensión de necrosis. Cada parámetro se puntúa como sigue: diferenciación (1-3), actividad mitótica (1-3) y necrosis (0-2). Los puntajes se agregan para determinar el grado.

Diferenciación tumoral

La diferenciación tumoral es específica a la histología (ver capítulo 39, tabla 39.1) y es generalmente estadificado como:

Puntuación de Diferenciación	Definición
1	Sarcomas que se asemejan mucho al adulto tejido mesenquimal adulto (por ejemplo, leiomioma de bajo grado).
2	Sarcomas para los que se tipifica el tipo histológicamente certero. (por ej. mixoide/liposarcoma de células redondas).
3	Sarcomas embrionarios e indiferenciados, sarcomas de tipo dudoso, osteosarcoma sinovial de tejidos blandos, sarcoma de Ewing / tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) de tejidos blandos.

Cuenta mitótica

En la zona más activa mitóticamente del sarcoma, se evalúan 10 campos de alta potencia (HPF, uno de HPF a 400x de magnificación = 0.1734 mm²) utilizando un objetivo de 40x.

Puntaje de cuenta mitótica	Definición
-----------------------------------	-------------------

1	0 a 9 mitosis por 10 HPF
2	10 -19 mitosis por 10 HPF
3	> o = 20 mitosis por 10 HPF

Necrosis tumoral

Evaluación en el examen general y validado con secciones histológicas

Puntuación de Necrosis	Definición
0	Sin necrosis
1	<50% de necrosis tumoral
2	> o = 50% de necrosis tumoral

Grado histológico de FNCLCC

G Definición de G

GX	Grado no puede ser evaluado
G1	Diferenciación total, recuento mitótico y puntaje de necrosis de 2 o 3
G2	Diferenciación total, recuento mitótico y puntaje de necrosis de 4 o 5
G3	Diferenciación total, recuento mitótico y puntaje de necrosis de 6,7 u 8

Tipo Histológico

Ver la clasificación de la OMS en la sección de tumores en este capítulo para una lista de las histologías de sarcomas de tejidos blandos de cabeza y cuello.

Conclusiones

Cambios más relevantes en el Manual de Estadaje del Cáncer de TNM 8va edición

El Manual de Estadaje de TNM 8^{va} edición representa la recopilación de información obtenida por la constante búsqueda y la realización de estudios en pacientes con cáncer a nivel mundial. La utilización de guías actualizadas, con información basada en datos obtenidos de diferentes centros especializados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, ayuda a tratar a los pacientes con esta patología de la forma más certera para su beneficio y así identificar y evaluar el pronóstico del paciente, al igual que su sobrevida.

El uso del manual de TNM unifica el conocimiento y el manejo de los pacientes entre los diferentes centros, y permite una comunicación única sobre el cáncer de cabeza y cuello entre los diferentes grupos multidisciplinarios relacionados con esta patología. El carcinoma de cabeza y cuello, representa un reto diagnóstico al generar una sintomatología relacionada a su localización, por lo que identificar la presencia de estos tumores se puede ver enmascarada por sus signos y síntomas inespecíficos que se pueden presentar en otras patologías. La presencia y desarrollo de un carcinoma de cabeza y cuello depende de múltiples factores de riesgo que actúan en conjunto (uso de tabaco, alcohol, factores propios del paciente, presencia de virus de papiloma humano y Epstein Bar, entre otros). El reconocimiento de estos factores ayuda a determinar con mayor facilidad la presencia de un tumor y su probable comportamiento.

El estudio molecular del Virus del Papiloma Humano como inductor de desarrollo de tumores ha generado un conocimiento mayor del comportamiento de las neoplasias relacionadas con este. Tumores asociados al Virus del Papiloma Humano, se

presentan principalmente en pacientes jóvenes, sin antecedente de consumo de tabaco ni alcohol y con un volumen tumoral grande al momento del diagnóstico, tanto en el sitio primario como a nivel regional. La identificación del p16 por tinción en la biopsia indica la presencia del virus del papiloma en la inducción tumoral. Los tumores que se relacionan al Virus del Papiloma Humano en cabeza y cuello, son principalmente los de orofaringe, pero persiste en constante estudio la identificación de la relación de este virus con el desarrollo de otros tumores de cabeza y cuello. Debido a este descubrimiento, las guías nuevas de la AJCC, Manual de Sistema de Estadía, 8va edición, ha generado la separación de los carcinomas de orofaringe en dos capítulos distintos (p16+ y p16-), debido a que la epidemiología, diagnóstico y pronóstico son diferentes y generan la necesidad de separar esta patología en dos entidades distintas. Por lo que las guías demandan la necesidad de realizar a todas las biopsias de tejido tumoral de orofaringe la realización del p16 para así identificar, cual se relaciona al VPH y cual no, y estadificar el tumor en el TNM adecuado.

El virus Epstein Barr se relaciona con el desarrollo del carcinoma de rinofaringe, al interactuar con las células genéticamente predispuestas y ambientalmente transformadas del epitelio de la rinofaringe. Esta y la orofaringe son los sitios más comunes donde se desarrolla un tumor primario desconocido.

En las guías previas, los pacientes con metástasis cervicales de primario desconocido no tenían una clasificación de TNM específica y generaban confusión, tanto en su diagnóstico y tratamiento, por lo que en estas guías nuevas se eliminó la categoría T0, de todos los sitios, excepto rinofaringe, glándulas salivales y orofaringe p16+. Pacientes con metástasis cervicales en los cuales son positivos ya sea por VPH, Epstein Barr se clasifican como T0 de orofaringe y rinofaringe respectivamente y a nivel de glándulas salivales se clasifica la metástasis cervical como T0 de glándula salival de acuerdo con la histología que presenta la metástasis.

Debido a esto, el resto de pacientes que presentan metástasis cervicales que no se relacionan a VPH ni Epstein Barr, se clasifican en este nuevo capítulo del manual de estadiaje donde no hay T, y solo presenta clasificación N y M.

La identificación de metástasis cervicales en un paciente con carcinoma de cabeza y cuello representa un factor pronóstico negativo de la enfermedad. La evaluación de la presencia de estas incluye el tamaño del ganglio metastásico de mayor tamaño, el número de ganglios afectados y el nivel del cuello que se encuentra involucrado. En este nuevo manual de estadiaje se incorpora la presencia de extensión extranodal como factor pronóstico negativo de la enfermedad en la clasificación de N de todos los sitios excepto, la clasificación de ganglio linfático regional (N) relacionado con VPH, en el cual se ha visto que no afecta el pronóstico de sobrevida del paciente.

Dentro de la extensión extranodal se ha incluido la identificación de extensión extranodal clínica, determinada por examen físico e imágenes radiológicas, y extensión extranodal patológica, determinado por estudio histológico del ganglio, donde se determina la presencia de extensión extranodal microscópico ≤ 2 mm y macroscópica > 2 mm. Esto último todavía no se ha incluido en el sistema de TNM, pero se especifica en este manual de estadiaje la necesidad de anotar esto en el expediente del paciente, para subsecuente utilización en un futuro en otras guías.

También en la evaluación del ganglio linfático regional se incluyeron clasificaciones separadas del N clínico y N patológico en pacientes que han sido tratados con disección de cuello.

Se debe realizar siempre el TNM clínico a todos los pacientes, y aquellos que han sido tratados con cirugía se debe realizar el TNM patológico como predictor de pronóstico.

Otro de los principales cambios que se incorporan en este manual de estadiaje, es que se incluye el capítulo nuevo de sarcomas de cabeza y cuello, en el cual se especifica la importancia del tamaño tumoral, pues previamente se utilizaba el punto de corte del tamaño igual al de los sarcomas del resto del cuerpo. El tamaño previamente utilizado

de <5cm o > 5 cm para determinar T1 y T2, es irreal y poco identificable en cabeza y cuello, debido a que este límite produce tumores de mucha extensión en una zona donde las estructuras adyacentes se encuentran mucho más cercanas y el tratamiento se veía afectado por esta dimensión tumoral, por lo que las guías nuevas introducen el punto de corte de 2- 4 mm utilizado en el resto de tumores de cabeza y cuello. Se mantiene en este nuevo TNM, en la definición de ganglio linfático regional el N de sarcomas de extremidades, al igual que la determinación del grado histológico dependiente de necrosis, número de mitosis y diferenciación celular, utilizado en los sarcomas de extremidades.

A nivel del cáncer de cavidad oral, se introdujo en este nuevo manual, la importancia de la profundidad de invasión tumoral como factor predictivo pronóstico de la enfermedad. Determina un aumento de estadio de TNM de acuerdo con la medición de la profundidad de invasión del tumor. La medición de esta característica tumoral aumenta el estadiaje y empeora el pronóstico del paciente. Entre mayor profundidad de invasión mayor T, y en consecuencia mayor riesgo de diseminación regional y distal. Esta nueva característica añadida al TNM de cavidad oral, ayuda a predecir el comportamiento tumoral, que muchas veces mal calificados como lesiones visibles de menor tamaño, representaban lesiones de mayor tamaño en profundidad y presentaban un comportamiento “agresivo” anormal para su tamaño inicial. No se debe confundir la profundidad de invasión con grosor tumoral.

Estos cambios identificados representan una recopilación de estudios durante años, para una mejora del manejo integral del cáncer, llevando a un manejo más específico y consensuado de los tumores de cabeza y cuello, siempre en la búsqueda de mejores resultados en la sobrevida del paciente.

Referencias Bibliográficas

1. Mahul B. Amin, et al. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth edition. Springer. Chicago, IL. 2017. Chapters: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 40, 73, 74.

Carta de aprobación de la Filóloga

San José, 29 de diciembre de 2017

Sres. Miembros de la Comisión de estudios de Posgrado
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

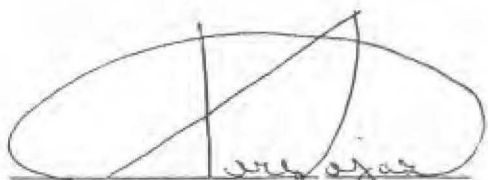
La estudiante Dra. Adriana Arroyo Gutiérrez, de este Centro de Enseñanza Superior, me ha presentado para revisión de estilo el informe del Proyecto Final de Graduación denominado:

“Adaptación al Español del Manual de Estadiaje de Cáncer de Cabeza y Cuello de la AJCC, octava edición y sus cambios con respecto a las guías previas”.

Se han incorporado al presente documento las correcciones referentes a estructura gramatical, acentuación, ortografía, puntuación, léxico y vicios del lenguaje (repeticiones, redundancias, cacofonías, entre otros) que se trasladan al escrito.

Doy fe de que esta tesis se halla debidamente corregida para ser presentada ante el programa de estudios de Posgrado en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello como parte de los requisitos para optar por el grado y título de Especialista.

Atentamente,



Lic. María Teresa Rojas Vargas
Filóloga UCR
Cédula: 2-244-709
Carné Colypro: 4993

Licda. María Teresa
Rojas Vargas
Filóloga U.C.R.
Cel. 040-07-50
sello