

Tratamiento combinado en cáncer de lengua

Combined treatment in tongue cancer

Rubén Alexander Elzaurdín Mora^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1363-5991>

Noralys Lara Fernández² <https://orcid.org/0000-0003-2241-2383>

¹Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

²Hospital General Docente “Miguel Enríquez”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ruben.elzaurdin@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El carcinoma escamoso de cabeza y cuello es el cáncer de mayor prevalencia en la otorrinolaringología. Mundialmente esta localización se ubica en el séptimo lugar en mortalidad, representando aproximadamente unas 375 000 muertes anuales y se originan con más frecuencia en la cavidad oral, principalmente la lengua, seguida de encía y piso de boca. Asociado al incremento de prácticas de riesgo como el consumo de alcohol y tabaco.

Objetivos: Describir un caso clínico con diagnóstico de Carcinoma Epidermoide de lengua.

Caso clínico: Paciente femenina de 63 años de edad, con factores de riesgo de ser fumadora durante 50 años. Acude por molestias a la masticación de los alimentos de 4 meses de evolución y en los últimos días, notó aumento de volumen de la lengua. Recibió tratamiento concurrente de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, lográndose una respuesta completa a la terapia propuesta.

Conclusiones: El tratamiento combinado de radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia va construyendo un camino alentador en la evolución, respuesta y sobrevida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La paciente mostró una respuesta adecuada a la terapia indicada.

Palabras clave: carcinoma escamoso; cáncer de lengua; virus Epstein Barr; tabaquismo; nimotuzumab; anticuerpos monoclonales.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck squamous cell carcinoma is the most prevalent cancer in otorhinolaryngology. Worldwide, this location ranks seventh in mortality, representing approximately 375,000 deaths annually and most frequently originate in the oral cavity, mainly the tongue, followed by the gingiva and floor of the mouth. Associated with the increase in risk practices such as the consumption of alcohol and tobacco.

Objectives: To describe a clinical case with diagnosis of epidermoid carcinoma of the tongue.

Clinical case: We report the case of a 63-year-old female patient, with risk factors of being a smoker for 50 years. She came in due to discomfort when chewing for 4 months and in the last few days, she noticed an increase in the volume of her tongue. She received concurrent chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy treatment, achieving a complete response to the proposed therapy.

Conclusions: The combined treatment of radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy is paving an encouraging path in the evolution, response and survival of patients with head and neck cancer. The patient showed an adequate response to the indicated therapy.

Keywords: squamous carcinoma; tongue cancer; epstein barr virus; smoking; nimotuzumab; monoclonal antibodies.

Recibido: 24/10/2020

Aceptado: 11/11/2020

Introducción

Los tumores de cabeza y cuello son posibles de diagnosticar mediante la evaluación de síntomas, signos y exámenes poco invasivos. Para hallarlos precozmente, debe existir un alto grado de sospecha por el examinador y una consulta oportuna por parte del paciente. Sin embargo, la mayoría de las veces esto no ocurre, los pacientes refieren un largo periodo de evolución.

Los carcinomas epidermoides originados en las mucosas de cabeza y cuello, (CECC) ocupan el sexto lugar mundial entre las neoplasias de todas las localizaciones y se originan con más frecuencia en la cavidad oral, principalmente la lengua, seguida de encía y piso de la boca y tienen el séptimo lugar en mortalidad por cáncer en el mundo. El tipo histológico más común es el escamoso abarcando más del 90 % de los casos.⁽¹⁾ La incidencia global anual del cáncer de la cavidad oral es 275 000 casos, lo que representa 3 % de los tipos de cáncer en todo el mundo y ocupa el octavo lugar en los hombres y el decimocuarto en las mujeres ^(1,2) Se presenta esencialmente en adultos, más comúnmente en hombres con una relación hombre-mujer 3:1 y entre la sexta a séptima década de vida. Recientemente se ha reportado que la incidencia en personas menores de 40 años ha aumentado en algunos países.^(3,4)

En Cuba en el año 2014 según el anuario estadístico del Ministerio de Salud Pública, los tumores de labio, cavidad bucal y faringe, ocuparon el cuarto lugar por incidencia de neoplasias malignas de todas las localizaciones en el sexo masculino, diagnosticándose 1 189 casos nuevos. En el año 2017, fallecieron por esta misma causa 672 hombres y 157 mujeres, lo que representó el 14,8 x 100 000 habitantes en ambos sexos.⁽⁵⁾

El consumo de alcohol asociado al tabaquismo, son los dos factores más importantes en la génesis del cáncer de la cavidad oral.^(3,4,6,7,8) La presencia del virus del papiloma humano (VPH) también ha demostrado que tiene un rol importante como causa de estas neoplasias y ha sido asociado como factor etiológico y pronóstico desde 1983 y se asoció con el carcinoma epidermoide de

orofaringe.^(3,4,6,8) La etapa del tumor al momento del diagnóstico, es considerado otro de los marcadores pronósticos independientes para el cáncer de cabeza y cuello, identificándose como uno de los más importantes.⁽⁹⁾

La tasa de supervivencia a 5 años alcanza al 83 % en tumores localizados, 61 % si hay compromiso regional y 37 % si hay compromiso a distancia. Sin embargo, al momento del diagnóstico solo el 32 % se encuentra en estadio localizado, el 47 % con compromiso regional y el 15 % con compromiso a distancia.^(8,10) Asociado a esto, se registra una recurrencia tumoral de alrededor 40-50 % en los pacientes con estadio avanzado, ocurriendo el 80 % de estas recurrencias dentro de los 2 primeros años.⁽¹⁰⁾

El tratamiento contempla diferentes alternativas, siendo las principales la cirugía y la radioterapia asociada o no a quimioterapia y/o terapias biológicas, dependiendo del estadio tumoral y la reserva funcional del paciente. La planificación del tratamiento considera dos aspectos de la enfermedad: el tumor primario y el estado del cuello. El adecuado manejo de este último, requiere el conocimiento de los patrones de diseminación linfática y la valoración de 2 escenarios clínicos posibles:

- Metástasis clínicamente detectable por examen físico o imagen.
- Probabilidad de metástasis subclínicas no detectable por imagen o examen físico.

El propósito de este trabajo es describir un caso clínico con diagnóstico de carcinoma epidermoide de lengua.

Caso clínico

Paciente femenina de 63 años de edad, sin antecedentes patológicos personales y con factores de riesgo de ser fumadora durante 50 años. Acude por molestias a la masticación de los alimentos de 4 meses de evolución y en los últimos días, notó aumento de volumen de la lengua.

Es valorada por el servicio de otorrinolaringología del Hospital “Miguel Enríquez” y se detecta al examinar la cavidad oral, en la lengua, la presencia de una lesión exofítica, necrosada y fétida en cara dorsal y lateral izquierda de la lengua (Fig. 1) que limita su función y apertura bucal (dificulta la masticación y la articulación de palabras).



Fig. 1 - Lesión irregular en borde izquierdo de la lengua.

Se extiende hacia la base de la lengua y suelo de la cavidad oral, descendiendo por la cara lateral infiltrando hasta la epiglotis (Fig. 2) con adenopatías cervicales bilaterales muy probablemente metastásicas.



Fig. 2 - Lesión que se extiende a suelo de la cavidad bucal.

Al examen físico regional se constata, dolor a la palpación en la región lateral izquierda del cuello, que se extiende al arco mandibular de ese lado. Se palpa área nodular que se correspondía con adenomegalias, con tendencia a la fijación, dura, dolorosa por debajo de la arcada dentaria inferior (lado izquierdo). Sialorrea excesiva.

Se realiza Biopsia por ponche que informa carcinoma de células escamosas, bien diferenciado que infiltra hasta el músculo esquelético, no detectándose invasión vascular ni linfática. Se discute su caso en el comité de tumores y se decide realizar tratamiento combinado con quimioterapia, radioterapia y anticuerpos monoclonales concurrentes.

Se planifica terapia citotóxica con sales de platino y anticuerpos monoclonales:

- Cisplatino (CDDP) 100 mg/ m² SC/ día, semanal
- Nimotuzumab (bulbos 50 mg) 4 bulbos, diluidos en solución salina 0,9 % 300 mL, vía endovenosa, semanal, por 6 semanas. (fase de inducción)
- Nimotuzumab (bulbos 50 mg) 400 mg diluidos en solución salina 0,9 %, 300 mL, vía endovenosa, quincenal, por 10 dosis; Nimotuzumab (bulbos 50 mg) 400 mg diluidos en solución salina 0,9 %, 300 mL, vía endovenosa, mensual, hasta la progresión. (fase de mantenimiento)

Es evaluado en el servicio de radioterapia y se planifica tratamiento radiante con acelerador lineal (LINAC)

- Dosis Tumor Total (DTT): 70 Gy
- Dosis Tumor Diaria (DTD): 2 Gy
- Fraccionamiento: 35 sesiones

La paciente es vista a las tres semanas de comenzar el tratamiento y se comprueba una respuesta parcial a la terapia planificada, por lo que se decide continuar con igual esquema terapéutico. (Fig. 3)



Fig. 3 - Respuesta parcial a las 3 semanas de tratamiento onco-específico. Disminución del 50 % del volumen tumoral.

Se mantiene la terapia planificada y es evaluada a la sexta semana de tratamiento cuando termina las dosis indicadas, constatándose una respuesta completa. (Fig. 4)



Fig. 4 - Respuesta completa al tratamiento. No hay evidencia Clínica de tumor.

La paciente se encuentra en seguimiento evolutivo y hasta el momento no hay recaída de la enfermedad. Se mantiene con terapia inmunológica con nimotuzumab, en fase de mantenimiento (36 meses).

Discusión

El carcinoma de cabeza y cuello comprende un grupo de neoplasias que comparten un origen anatómico similar; la mayoría se originan de la mucosa que recubre el epitelio del tracto aerodigestivo y más del 90 % corresponden al carcinoma espinocelular o epidermoide.^(11,12)

Aproximadamente 400 000 nuevos casos al año son diagnosticados en todo el mundo. El cáncer de cavidad oral es el segundo más frecuente de los tumores malignos de cabeza y cuello, después de las neoplasias de la faringe y la laringe.^(11,12,13) Los efectos carcinogénicos del alcohol y el tabaco, este último presente en la paciente estudiada, son reconocidos como los principales factores de riesgo en la aparición del cáncer bucal y juegan un papel importante en su etiopatogenia, debido a su potencial para inducir mutaciones en el gen supresor tumoral.^(14, 15)

Alrededor del 60 % de los pacientes con carcinoma epidermoide originado en las mucosas de la cabeza y el cuello muestra infección por VPH, principalmente de los subgrupos de alto riesgo.^(16,17,18) Este factor está presente con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes, variable que no coincide con nuestra paciente.

El cáncer de lengua móvil representa el segundo más frecuente de los cánceres de la cavidad oral, después de los de labio. Su incidencia es mayor a partir de la 5ª y 6ª década de vida, lo que coincide con el caso presentado, aunque últimamente se han reportado en menores de 30 años.^(19,20)

En términos generales las tres cuartas partes de carcinoma epidermoide o de células escamosas o epitelioma espinocelular, se localizan en los bordes laterales y en el tercio medio de la lengua (porción libre), siendo raro encontrarlos en otras localizaciones de la lengua como la unión con el suelo de la boca y el dorso.^(19,20) Esta última localización coincidentemente fue la encontrada en esta paciente.

En relación con otros tumores de cabeza y cuello, los tumores de lengua móvil tienen una alta incidencia de metástasis ganglionares regionales, entre 15-75 %, dependiendo del estadio inicial del tumor primario. En estadios precoces, la incidencia de enfermedad metastásica ganglionar oculta oscila entre 20-40 %⁽²¹⁾ Hasta un 3-5 % debutan con afectación ganglionar bilateral y en un 15-20 % presentan al diagnóstico metástasis ganglionares contralaterales.⁽²¹⁾

El patrón de recidiva más frecuente es locorregional y generalmente ocurre en los dos primeros años. Los tumores de lengua móvil tienen alta propensión a la recidiva local, a pesar de tratamientos radicales, eventualidad que se observó en la paciente estudiada. La segunda forma más frecuente de recidiva es a nivel ganglionar.

La selección de la terapia adecuada depende del paciente, del tumor y la institución tratante (experiencia, recursos). Se divide en quirúrgicas y no quirúrgicas, o una combinación de ambas. La cirugía es, a menudo, el tratamiento

primario de los tumores en estadios iniciales de los dos tercios anteriores de la lengua, y se combina con radioterapia en las lesiones de mayor tamaño, de localización más posterior y de histología más agresiva.⁽²¹⁾ El objetivo de la cirugía es conseguir la escisión del carcinoma con un margen de tejido normal (2 cm), pero esto en la lengua puede resultar difícil, ya que el tumor puede infiltrar profundamente o tener un margen mal definido con islas de células tumorales, dificultando precisar la localización del margen de resección.⁽²¹⁾

La radioterapia es un tratamiento local que hace posible la destrucción selectiva de las células cancerosas, mediante la ruptura de sus cromosomas principalmente. Este proceder terapéutico se aplica mediante un rayo externo (teleterapia), un implante radiactivo (braquiterapia) o por combinación de ambas.⁽²¹⁾

La quimioterapia convencional tiene un papel limitado en el manejo primario del carcinoma de la lengua, pero en ocasiones se considera como un coadyuvante cuando la enfermedad es avanzada. Estos medicamentos ingresan en el torrente sanguíneo y pueden llegar al cáncer que se ha propagado a los órganos más allá de la cabeza y del cuello.⁽²¹⁾ Se puede usar quimioterapia combinada con radioterapia, en lugar de cirugía, para controlar los tumores malignos más grandes que están confinados a la región de la cabeza y el cuello. Por lo general, no se usa la quimioterapia sin radiación para tratar estos tumores.⁽²¹⁾

Se están desarrollando nuevos tratamientos entre los que se encuentran varias terapias biológicas (por ejemplo, vacunas, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de la cinasa dependientes de la ciclina, virus oncolíticos, y otros); hay algunos tipos de vacunas en etapas iniciales de investigación que están siendo estudiadas como una forma de tratar a las personas con cáncer ayudando a su sistema inmunológico a reconocer y combatir las células cancerosas.⁽²²⁾

El nimotuzumab (CIMAher®) es un anticuerpo monoclonal de isotipo IgG1, generado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM, La Habana, Cuba)^(22,23,24) El fármaco tiene propiedades antiangiogénica, antiproliferativa y proapoptótica y reconoce al dominio externo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se une a este impidiendo el crecimiento de células tumorales de origen epitelial.^(23,24) El régimen Nimotuzumab/Radioterapia ha demostrado una alta tasa de respuesta y sin incremento de la toxicidad asociado al tratamiento radiante en tumores de cabeza y cuello, en aquellos pacientes que no pueden ser sometidos al acto quirúrgico.⁽²⁵⁾ Esta modalidad tiene gran eficacia y seguridad en los pacientes atendidos. La terapia de combinación ha confirmado 65 % de respuesta en los tumores de cabeza y cuello y un incremento significativo de la supervivencia global en un 35 %, Este tratamiento combinado se empleó en la paciente, coincidiendo con la literatura revisada.

Se concluye que, el tratamiento combinado de radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia va construyendo un camino alentador en la evolución, respuesta y sobrevida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La paciente mostró una respuesta adecuada a la terapia indicada

Referencias bibliográficas

1. Mikel T, Chanussot D. Carcinoma epidermoide de la lengua: presentación de un caso. Rev ADM. 2017; 74(2):90-93.
2. Komolmalai N, Chuachamsai S, Tantiwipawin S, Dejsuvan S, Buhngamongkol P, Wongvised C Et al. Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand. J Oral Sci. 2015; 57 (4): 327-34
3. Santos H, dos Santos T, Paz A, Cavalcanti Y, Nonaka C, Godoy G et al. Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016; 21 (2e): 151-56
4. Sun Q, Fang Q, Guo S. A comparison of oral squamous cell carcinoma between young and old patients in a single medical center in China. Int J Clin Exp Med. 2015; 8 (8): 12-23.

5. Anuario Estadístico de Salud. Ministerio Salud pública. 2017. [acceso 14/05/2020]. Disponible en:
<https://temas.sld.cu/estadisticassalud/http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba>
6. Schantz S, Harrison L, Hong W. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: Devita V, Helman S, Rosemberg S, eds. Cancer: Principles and practice of oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 574-630.
7. Gallegos J, Abrego J. Factores pronósticos en cáncer de la cavidad oral. Journal of Cancerology. México. 2017;4:26-35
8. Vinés V, Orellana M, Bravo C, Jofré D. Manejo del cáncer de cabeza y cuello: ¿Radioterapia a quién, cuándo y por qué? Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. 2017;77(1):81-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-481620170001000133>
9. Oberreuter G, Oliva C, Contreras J, Cardemil F. Análisis de tiempos de espera en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en el Hospital San Juan de Dios. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. 2017; 77(2): 144-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162017000200004>
10. Ramdass M, Harracksingh A, Maharaj K, Sing Q, Mooteeram J, Barrow S. Incidence of tongue carcinoma in Trinidad and Tobago, West Indies. Oncol Lett. 2015; 9 (3): 1417-19
11. Rodríguez Y, Maestre J, Naranjo A, Martínez Y. Manejo del paciente oncológico con cáncer de suelo de boca. Rev Cubana Otorrinolaringol Cirug Cabeza Cuello [Internet]. 2019 [acceso 22/09/2020]; 3(3): Disponible en:
<http://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/100>
12. Villagómez V, Paz D, Martínez I, Ceseñas L, Sandoval A, Reyes A. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. Cirugía y Cirujanos. Academia Mexicana de Cirugía. Distrito Federal, México. 2016; 84(5):363-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.01.006>
13. Warnakulasuriya, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Arch Oral Oncol. 2009;45:309-16

14. Tribius S, Hoffmann M. Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Dtsch Arztebl Int.* [acceso 22/09/2020]; 2013; 110(11):184-90.
Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3238%2Farztebl.2013.0184>
15. Slegel R, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cáncer J. Clin* 2013; 63: 11-30.
16. Slegel R, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cáncer J. Clin* 2014; 64: 9-29.
17. Saura F, Jarrod Ü, Simon S, Gavin V, Mur T, Delso G. Oral squamous cell carcinoma in an underage patient. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. Chile.* 2017; 77(4): 417-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-48162017000400417>
18. Gallegos J. Factores clínicos e histológicos que repercuten en el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral. *An Orl Mex.* 2017;62(3):197-208.
19. Guzman G, Villesca M, Antonio L, Araya J, Aravena P, Cravero C, et al. Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo. *Rev. Chilena de Cirugía.* 2011;63(3):250-56.
20. Peña A, Arredondo M, Vila L. Comportamiento clínico y epidemiológico del cáncer de cavidad oral. *Rev. Cubana Estomatol* 2006;43(1):12-22
21. García A, Domínguez A, García J, Cancela G, Torres J, Esparza G. Revisión y puesta al día en cáncer de lengua. *Rev. Avances en. Odontoestomatología Madrid. España.* 2013; 29 (5): 255-69.
22. Pérez L. Nimotuzumab (CIMAher®) en pacientes cubanos con cáncer de cabeza y cuello estadios III/IV: Análisis de impacto presupuestario. *Rev. Cubana VacciMonitor.* 2020; 29(1):14-21
23. Cáceres H, Nenínger E, del Cristo I. Combinación de radioterapia y Nimotuzumab en pacientes con metástasis cerebral. *Rev. Electrón. Zoilo Marínello.* 2015; [acceso: 30/03/2020]; 40(11). Disponible en:
<http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/359>
24. Aguilera N, del Cristo I, Muñoz Y, Palomino L, Macías A. Evaluación de la seguridad del nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de metástasis cerebral. *Rev. Electrón. Zoilo Marínello.* 2015; [acceso 23/09/2020];40(9).
Disponible en: <http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/311>

25. Martínez E, Yaniet L. Carcinoma de cabeza y cuello avanzado en pacientes ancianos no aptos para Quimioterapia/Radioterapia, en INOR. Revista Cubana de Oncología, 2020;18(1). [acceso 23/09/2020] Disponible en:

<http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/5>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo.

Contribuciones de los autores

Rubén Alexander Elzaurdín Mora: Estudio del caso, revisión bibliográfica, confección del artículo y revisión final.

Noralys Lara Fernández: Tratamiento del paciente, revisión bibliográfica, confección del artículo.