

Universitat Autònoma de Barcelona.  
Facultat de Medicina.  
Departament de Cirurgia.



# **Manejo de las áreas ganglionares cN0 en recidivas locales y segundas neoplasias de cabeza y cuello**

Tesis Doctoral

2013

Autor:

Gabriel Pedemonte Sarrias

Directores:

Dr. Xavier León Vintró

Dr. Eduard Esteller Moré

Dr. Miquel Quer i Agustí



Agradecimientos,

Al Dr. Xavier León Vintró, por su dedicación y constante colaboración en la realización de la tesis doctoral.

A los doctores Miquel Quer i Agustí y Eduard Esteller Moré por las sugerencias y correcciones realizadas.

A todos los compañeros del servicio de otorrinolaringología del Hospital de Sant Pau, que colaboran en la recogida de los datos de los pacientes.



# Sumario

<b>Introducción .....</b>	<b>7</b>
1. Importancia pronóstica de la afectación ganglionar en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.....	8
2. Metástasis ganglionares ocultas (cN0/pN+): Concepto .....	16
3. Diagnóstico de N0.....	21
4. Metástasis ganglionares ocultas (cN0/pN+): Incidencia .....	25
5. Metástasis ganglionares ocultas (cN0/pN+): Manejo .....	28
6. Metástasis ganglionares ocultas (cN0/pN+): Valor pronóstico.....	50
7. Ganglio centinela en el manejo del cN0 .....	53
8. Metástasis ganglionares ocultas en pacientes sometidos a cirugía de rescate: Descripción pormenorizada de los datos existentes en la literatura .....	58
9. Metástasis ganglionares ocultas en pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello: Descripción pormenorizada de los datos existentes en la literatura .....	77
<b>Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>79</b>
<b>Material y métodos .....</b>	<b>82</b>
1. Estudio de los pacientes tratados con un vaciamiento cervical durante la cirugía de rescate .....	84
2. Estudio de los pacientes tratados con un vaciamiento cervical durante el manejo de segundas neoplasias de cabeza y cuello.....	93
3. Métodos estadísticos .....	96
<b>Resultados .....</b>	<b>97</b>

1. Estudio de los pacientes tratados con un vaciamiento cervical durante la cirugía de rescate .....	98
2. Estudio de los pacientes tratados con un vaciamiento cervical durante el tratamiento de una segunda neoplasia de cabeza y cuello .....	112
<b>Discusión .....</b>	<b>118</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>148</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>152</b>

# Introducción

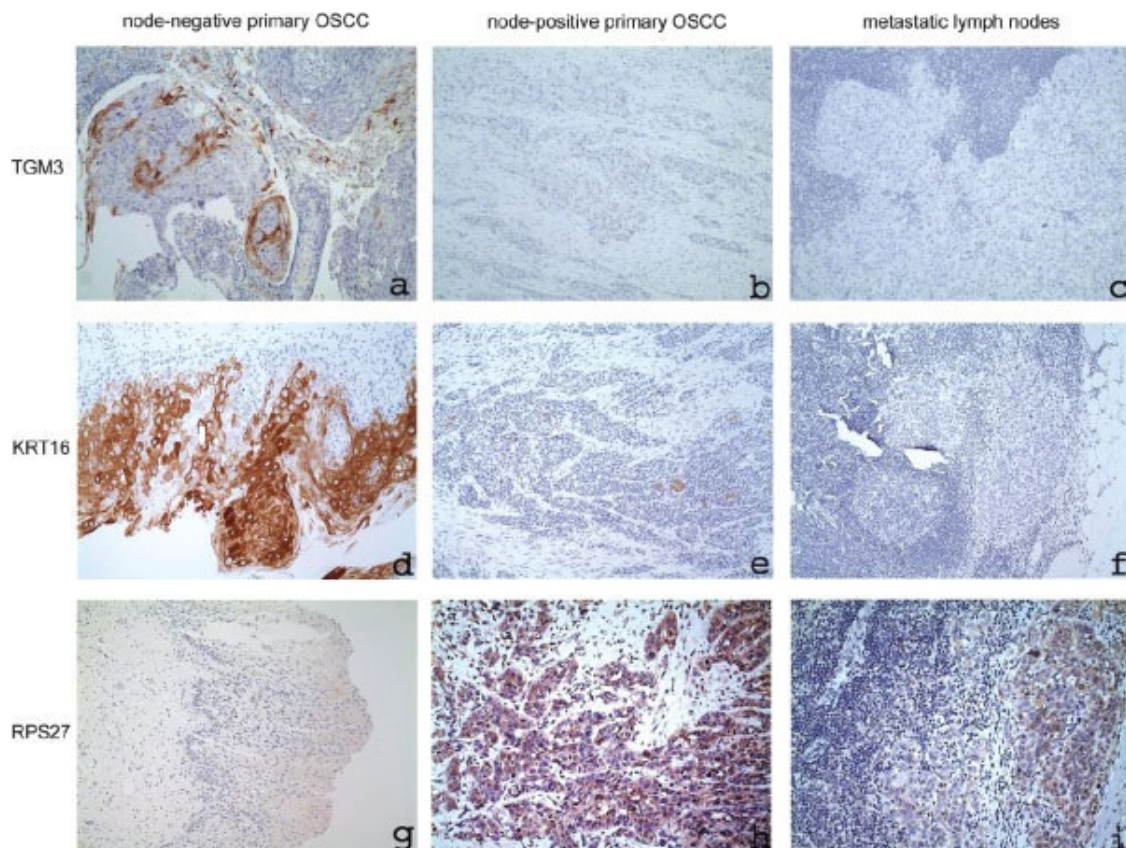
## **1. Importancia pronóstica de la afectación ganglionar en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello**

La existencia de metástasis ganglionar en vaciamientos cervicales en los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) es un factor pronóstico conocido<sup>1</sup>. Chiesa y cols<sup>2</sup> consideraron la afectación ganglionar, el número y nivel de los ganglios positivos, como un factor pronóstico predictivo consensuado. Según este autor existe una correlación independiente y significativa con el resultado oncológico y la supervivencia en pacientes con CECC.

No todas las células tumorales van a provocar metástasis. La disposición a metastatizar de una célula está genéticamente definida. Aquellas que sí son capaces, configuran un grupo con unas propiedades antigénicas, bioquímicas y metabólicas distintas al tumor original.

Méndez y cols<sup>3</sup> estudiaron las diferencias en la expresión genética entre el tumor primario sin extensión ganglionar, el tumor primario en pacientes con afectación a nivel regional, y el tumor de la metástasis ganglionar. Al comparar las células tumorales ganglionares y las del tumor primario sin afectación regional, observaron un conjunto de 160 genes que se expresaron de manera distinta entre ambos grupos celulares. La gran mayoría de los cambios de expresión genética en las células malignas metastásicas se observaron también en las del tumor primario correspondiente. No obstante, se reconocieron unos determinados genes que se expresaron de modo desigual entre los dos grupos. Las alteraciones que más destacaron en el conjunto de células con capacidad de metástasis ganglionar fueron la supresión de la transglutaminasa-3 y de la queratina 16, y la sobre-expresión de la proteína ribosomal S27. (Figura 1)





*Figura 1. Patrones inmunohistoquímicos de la transglutaminasa-3 (TGM3) (A-C), queratina 16 (KRT16) (D-F) y de la proteína ribosomal S27 (RPS27) (G-I) en células de carcinoma escamoso de cavidad oral (OSCC) en tumor primario N- (A,D,G), tumor primario N+ (B,E,H) y metástasis ganglionar (C,F,I). Fuente: Méndez y cols<sup>3</sup>.*

La existencia de metástasis ganglionares es una de las variables con mayor capacidad pronóstica en los pacientes con CECC. Layland y cols<sup>4</sup> realizaron un estudio retrospectivo en 3.887 pacientes afectados de carcinomas escamosos de cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe. Observaron diferencias significativas en la supervivencia según el estado regional. En los pacientes sin afectación ganglionar la supervivencia ajustada a los cinco años fue del 67,9% y en los pacientes con metástasis regional fue del 39,9%. (Figura 2)

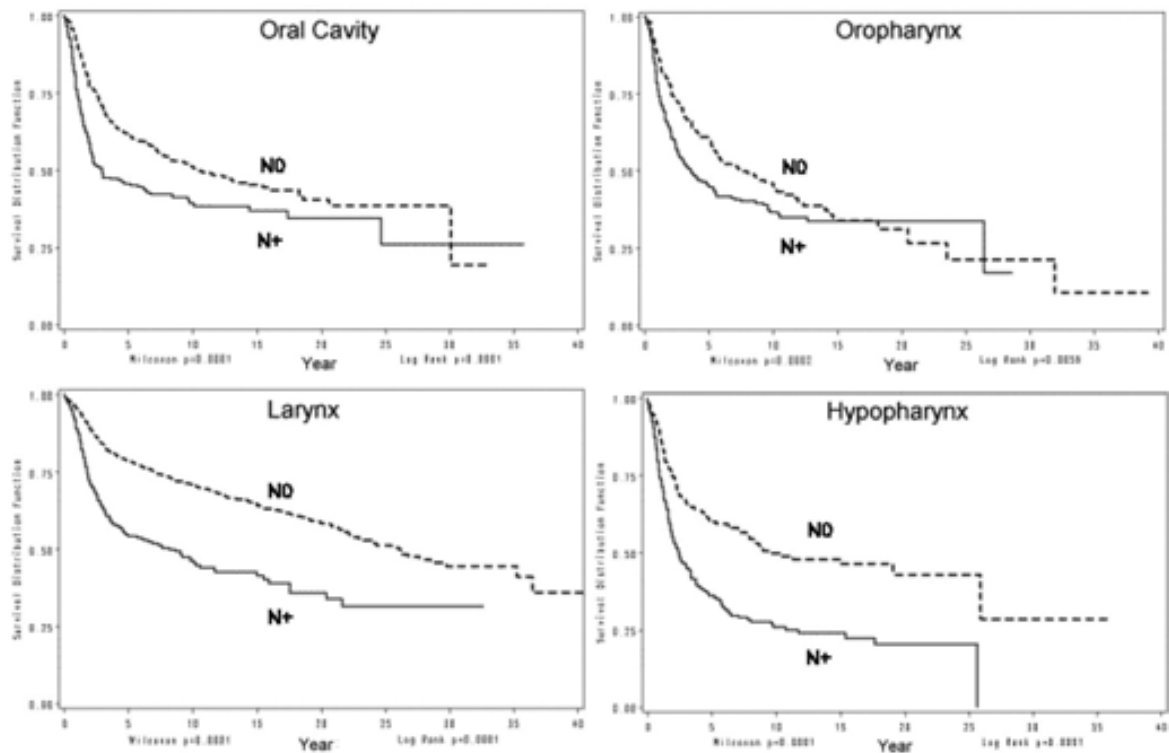


Figura 2. Supervivencia ajustada según la afectación regional (N0: línea de puntos, N+ línea continua) para cada una de las localizaciones del tumor primario del estudio de Layland y cols<sup>4</sup>.

En el estudio realizado sobre 3.783 pacientes con CECC del Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau también se observó una diferencia significativa en la supervivencia ajustada a los cinco años entre los pacientes con y sin afectación ganglionar. En los pacientes sin metástasis ganglionar la supervivencia fue del 78%, en cambio esta descendió al 48% en los pacientes N1, al 43% en los N2 y al 22% en los N3<sup>5</sup>.

Janot y cols<sup>6</sup> encontraron que la presencia de metástasis ganglionares era el factor pronóstico más relevante en un grupo de 108 pacientes con CECC. También describieron como la afectación ganglionar y la edad del paciente fueron las dos únicas variables con capacidad pronóstica independiente respecto a la supervivencia. (Figura 3)

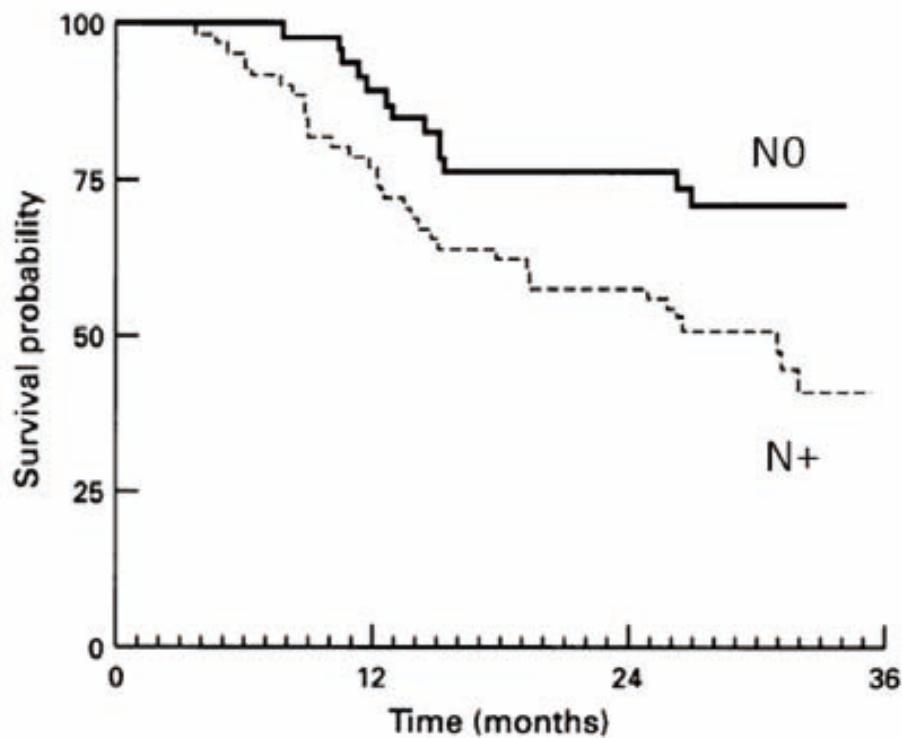


Figura 3. Supervivencia a los 2 años en pacientes con CECC del estudio de Janot y cols<sup>6</sup>. En pacientes N0 fue del 76% y en los N+ fue del 57% ( $p=0.001$ ).

La incidencia de la afectación ganglionar en los CECC depende de diferentes factores. La localización y el tamaño del tumor primario son unos de los factores más importantes en la aparición de metástasis ganglionares. Los carcinomas de faringe (orofaringe e hipofaringe) tienen mayor riesgo de tener adenopatías positivas en el diagnóstico inicial, inclusive en tumores de pequeño tamaño. En cambio en los tumores de glotis es infrecuente hallar afectación ganglionar, y cuando la hay, suele ser en tumores de gran tamaño<sup>5</sup>.

Se han descrito diversos factores pronósticos relacionados con la afectación ganglionar con capacidad de influenciar a la supervivencia. Entre estos factores destacan el tamaño y el número de adenopatías positivas, el nivel del ganglio afectado, la existencia de ruptura capsular y la aparición de émbolos tumorales en los vasos linfáticos. Mamelle y cols<sup>7</sup> encontraron como factor pronóstico significativo en pacientes con afectación regional el número de ganglios positivos y la localización de las metástasis ganglionares, siendo menor la supervivencia cuando más baja era la localización de las adenopatías a nivel cervical.

Existen evidencias en la literatura en señalar la ruptura capsular de las adenopatías cervicales como factor de mal pronóstico en pacientes con CECC. Se ha observado una supervivencia significativamente menor en aquellos enfermos con adenopatías afectadas con ruptura capsular<sup>8-14</sup>. (Figura 4)

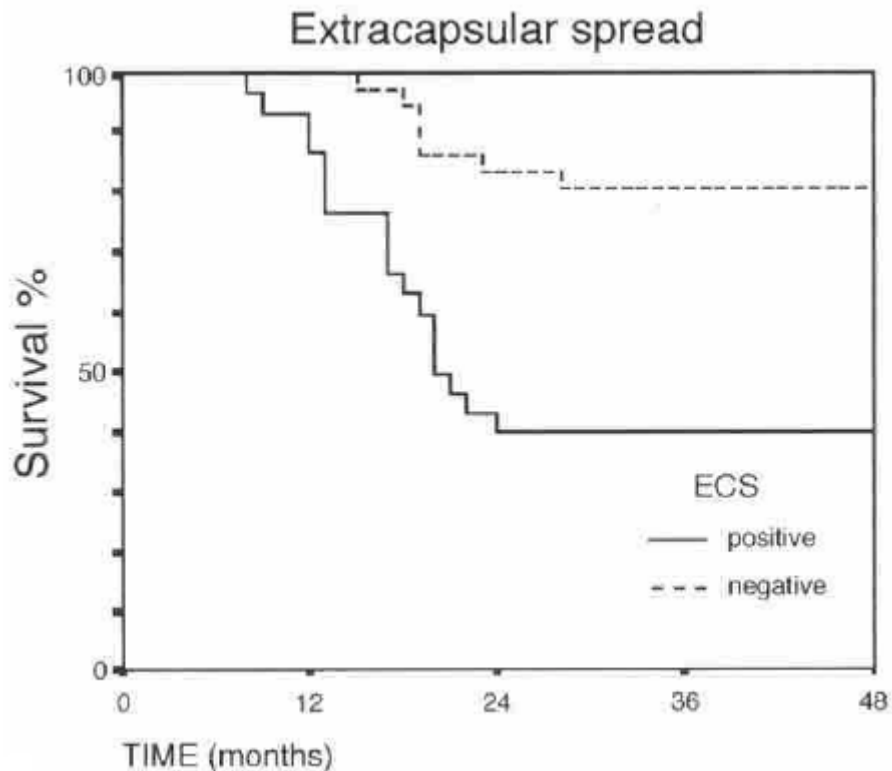


Figura 4. Supervivencia ajustada a los 3 años para los pacientes con afectación ganglionar sin ruptura capsular (81%), y para aquellos que sí la tienen (43%) del estudio de Suoglu y cols<sup>13</sup>.

El empeoramiento del pronóstico en pacientes con adenopatías metastásicas con ruptura capsular se debe a un mayor riesgo de recidiva tanto a nivel loco-regional como a distancia<sup>8,12</sup>. Snow y cols<sup>15</sup> encontraron en un estudio multivariante que la presencia de la ruptura capsular era el factor pronóstico independiente más relacionado con la recidiva regional.

Existe una concordancia entre el tamaño de las adenopatías metastásicas y la presencia de ruptura capsular (Tabla 1). Cuando más avanzado es el estadio ganglionar mayor es la probabilidad de encontrar ruptura capsular<sup>16,17</sup>. Sin embargo se ha visto en adenopatías de pequeño tamaño un porcentaje importante de ganglios con ruptura capsular. La ruptura capsular aparte de ser

directamente proporcional al tamaño ganglionar también depende de la agresividad y la capacidad de infiltración del tumor<sup>18</sup>.

	Tamaño ganglionar		
	<10 mm	10-30 mm	>30mm
Snow <sup>15</sup>	22%	52%	74%
Carter <sup>16</sup>	17%	83%	95%
Johnson <sup>8</sup>	-	65%	74%
Ghagjar <sup>19</sup>	48%	60%	-
Hirabayashi <sup>9</sup>	43%	-	81

*Tabla 1. Porcentajes de ruptura capsular en vaciamientos cervicales con metástasis ganglionares según el tamaño ganglionar encontrados por distintos autores.*

El mal pronóstico en pacientes con CECC con metástasis ganglionares deriva en un aumento en la falta de control de la enfermedad a nivel local, regional y a distancia.

Leemans y cols<sup>20</sup> hallaron que los pacientes con afectación ganglionar tenían mayor riesgo de recidiva del tumor primario respecto a aquellos que no la tenían. Al estratificar el riesgo según el número de ganglios positivos, el riesgo de recidiva local era significativamente mayor en los pacientes con más de 3 ganglios afectados. Distintos autores han encontrado también esta correlación entre el control local tumoral según la afectación regional<sup>21,22</sup>.

El riesgo de recidiva ganglionar del tumor está vinculado con la existencia de la afectación cervical en el momento del diagnóstico. Tomik y cols<sup>23</sup> estudiaron de forma retrospectiva 1.400 pacientes con carcinomas escamosos de laringe. Encontraron una relación significativa entre el control regional tumoral y la presencia de metástasis ganglionares en los vaciamientos cervicales. Aquellos con afectación ganglionar en el estudio anatomopatológico postquirúrgico tenían un mayor porcentaje de recidivas regionales (27.4%) que los pacientes con ganglios negativos (5.4%). (Tabla 2)

	Recidivas	Recidivas locales	Recidivas regionales	Metástasis distancia	Otras
pN0 (940)	277 (29,5%)	127 (13,6%)	51 (5,4%)	17 (1,8%)	82 (8,7%)
pN+ (460)	279 (60%)	101 (22%)	126 (27,4%)	20 (4,3%)	32 (7%)
Total 1400	556 (39,7%)	228 (16,3%)	117 (12,6%)	37 (2,6%)	114 (8,2)

P<0,001

*Tabla 2. Listado de las recidivas observadas en pacientes con carcinoma escamoso laríngeo después del tratamiento quirúrgico según el estado ganglionar del estudio de Tomik y cols<sup>23</sup>.*

El peor pronóstico en los pacientes con metástasis ganglionares viene determinado por el riesgo superior a desarrollar metástasis a distancia. León y cols<sup>24</sup> describieron que la variable relacionada de forma más significativa con la incidencia de presentar una metástasis a distancia fue la categoría de extensión regional. Vikram y cols<sup>25</sup> encontraron que la presencia de metástasis a distancia en los pacientes con adenopatías palpables al diagnóstico fue del 25% frente al 5% en los que no las tenían, siendo estas diferencias significativas. También vieron que en los enfermos con metástasis múltiples ganglionares después de un vaciamiento ganglionar la frecuencia de metástasis a distancia era significativamente mayor.

Según el estudio realizado por Leemans y cols<sup>26</sup>, los pacientes con afectación ganglionar tienen el doble de riesgo de aparición de metástasis a distancia que los que no la tienen, siendo el grupo de pacientes con más de 3 ganglios positivos el de mayor riesgo.



## 2. Metástasis ganglionares ocultas (cN0/pN+): Concepto

El término metástasis ganglionares ocultas se utiliza para describir depósitos metastáticos que, si bien son lo suficientemente pequeños para que no sean detectados mediante el examen clínico o radiológico (cN0), sí se encuentran por estudio histológico después de un vaciamiento cervical (pN+). Las pruebas diagnósticas para el estudio sobre las cadenas linfáticas cervicales son las responsables de detectar clínicamente las metástasis tumorales ganglionares (cN). Dependiendo de la sensibilidad de la técnica usada para detectar metástasis ganglionares, del valor predictivo negativo de la prueba, del origen y tamaño del tumor, el porcentaje de metástasis ocultas encontrado después del estudio histopatológico ganglionar (pN) será variable<sup>27</sup>.

En los pacientes con CECC son comunes las metástasis regionales que solamente son evidentes microscópicamente. Los depósitos de metástasis con un diámetro no mayor de 2-3mm suelen ser descritos como micrometástasis.



*Figura 5. Micrometástasis (flecha) en una adenopatía sin afectación de la arquitectura ganglionar. Fuente: Woolgar y col<sup>28</sup>.*

Woolgar y col<sup>28</sup> llevaron a cabo vaciamentos cervicales en 178 pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe. Se consideró como micrometástasis que el depósito tumoral ganglionar no superara los 3 mm en cualquier sección transversal (Figura 5). Encontraron que en un 8% de los pacientes cN0 las micrometástasis fueron la única manifestación de afectación regional.



En el estudio histopatológico realizado por van den Brekel y cols<sup>29</sup> sobre las áreas ganglionares después de vaciamientos cervicales en 96 enfermos con CECC, encontraron un 25% de micrometástasis (<3 mm) en pacientes diagnosticados como cN0.

El mejor modo de evaluar la afectación regional es el análisis histopatológico de un vaciamiento ganglionar. No hay un consenso sobre el número de secciones que se deberían realizar en un ganglio linfático para determinar la clasificación pTNM. La mayoría de las veces se realiza un solo corte para examinar el ganglio linfático y decidir si está o no afectado, por lo que una gran parte del tejido linfático nunca será examinado, siendo muy probable que el anatomopatólogo no observe las micrometástasis. Se considera que un grupo de células de características escamosas y queratinizadas de >25µm de diámetro pueden ser detectadas fácilmente con un examen histopatológico común. Sin embargo, un foco de este tamaño con un fenotipo más indiferenciado puede no ser detectado con las técnicas convencionales<sup>30</sup>.

Varios estudios han sugerido que el análisis inmunohistoquímico y/o molecular pueden identificar más depósitos tumorales que con los cortes histológicos preparados con hematoxilina y eosina.

El estudio inmunohistoquímico utiliza la inmunotinción para citoqueratinas usando la mezcla de anticuerpos monoclonales AE1/AE3 para queratinas de bajo y alto peso molecular como marcadores tumorales<sup>31</sup>. (Figura 6)

En una revisión realizada por Devaney y cols<sup>32</sup> observaron que en pacientes con CECC, la incidencia de las metástasis ocultas encontradas mediante inmunohistoquímica y que no habían sido detectadas mediante el estudio histopatológico convencional osciló entre el 5 y el 58%. (Tabla 3)

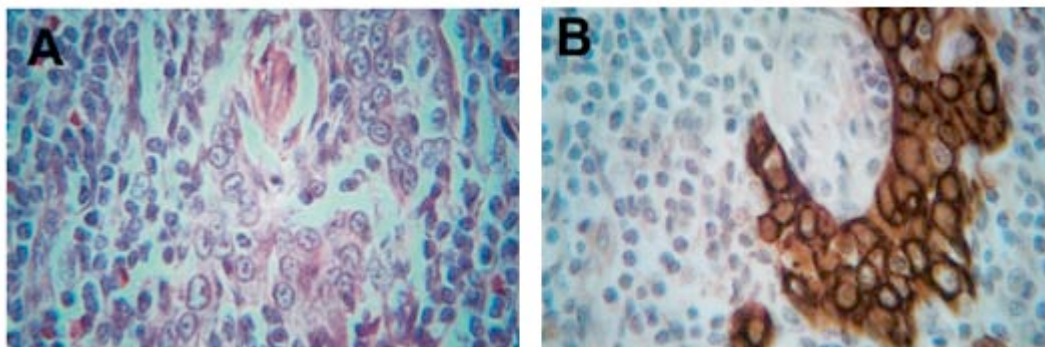


Figura 6. Detección de carcinoma escamoso microscópico. A: Tumor metastásico no observado mediante la tinción hematoxilina-eosina. B: Captación del tumor mediante inmunohistoquímica. Fuente: Berrera y cols<sup>31</sup>.

Autores	Año	Pacientes	Nº ganglios	% pacientes +
Van den Brekel <sup>33</sup>	1992	13	739	3 (23%)
Ambrosch <sup>34</sup>	1995	60	1020	6 (10%)
Enepekides <sup>35</sup>	1999	40	419	2 (5%)
Hamakawa <sup>36</sup>	2000	44	339	7 (15.9%)
Rhee <sup>37</sup>	2002	10	389	5 (5%)
Berrera <sup>31</sup>	2003	21	288	6 (28.5%)
Kocatürk <sup>38</sup>	2003	22	512	3 (13.6%)
Yoshida <sup>39</sup>	2005	24	401	14 (58%)
	Total	234	4107	46 (19.6%)

Tabla 3. Incidencia de metástasis ocultas diagnosticadas mediante inmunohistoquímica en pacientes con CECC. Fuente: Devaney y cols<sup>32</sup>.

El análisis molecular es aproximadamente 500 veces más sensible que las técnicas habituales histopatológicas y pueden diagnosticar una célula maligna entre 10.000 células normales<sup>40</sup>. Actualmente, aún no se ha identificado un marcador específico para el carcinoma de cabeza cuello. Ejemplos de candidatos que han sido evaluados son los miembros de la familia de la queratina, el antígeno del carcinoma escamoso (SCCA), la telomerasa y la E-48<sup>41,42</sup>.

Nieuwenhuis y cols<sup>43</sup> analizaron 23 pacientes con CECC diagnosticados como pN0 mediante estudio histológico convencional. Utilizaron una técnica de RT-PCR con la transcripción E-48 (Ly-6D) como marcador específico de carcinoma escamoso para la detección de micrometástasis (Figura 7). El E-48 fue detectado en un 22% de los pacientes pN0. Concluyeron que la E-48 RT-PCR es una técnica precisa para la detección de micrometástasis en los ganglios linfáticos cervicales.

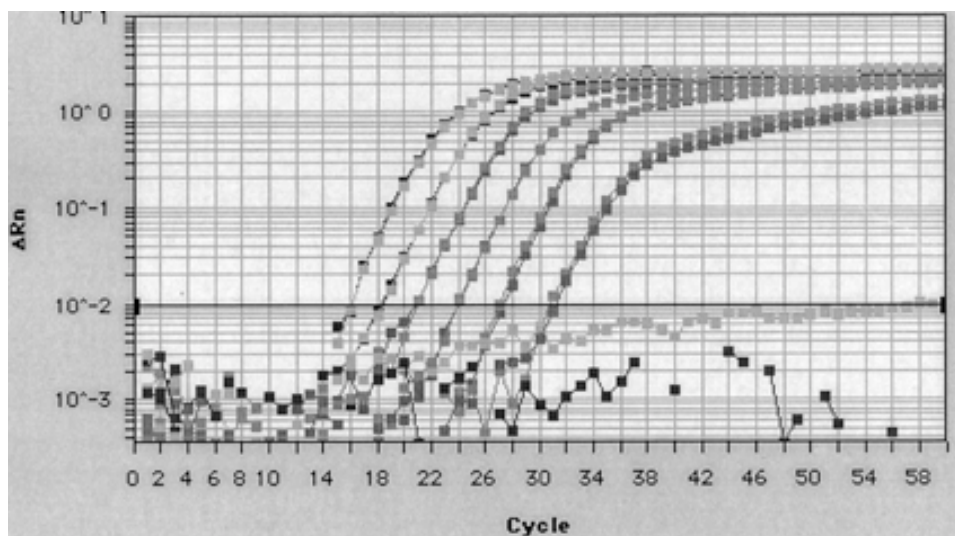


Figura 7. Detección E-48 mediante RT-PCR. Fuente: Nieuwenhuis y cols<sup>43</sup>

Recientemente, Patel y cols<sup>44</sup> determinaron la sensibilidad diagnóstica de la desmogleina 3 (DSG3) en la determinación de la afectación ganglionar. La DSG3 es una glicoproteína transmembrana involucrada en la adhesividad celular y que sólo aparece expresada en el epitelio escamoso. Los autores demostraron que la DSG3 aparecía expresada en todas las lesiones de CECC, incluidas las metástasis ganglionares. A partir de una tecnología basada en nanosensores con capacidad de fijarse de forma específica a DSG3, los

autores desarrollaron una técnica que permite la diferenciación entre los ganglios sin presencia tumoral y las adenopatías metastásicas, incluso en aquellos casos con mínima infiltración tumoral, con una elevada sensibilidad. (Figura 8)

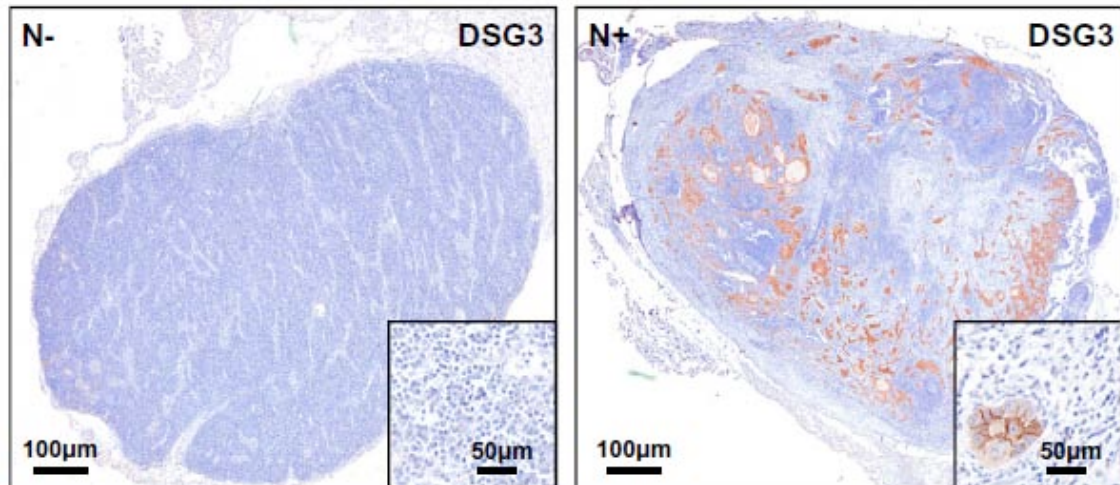


Figura 8. Detección específica de la desmogleina 3 (DSG3) en adenopatías cervicales con (N+) y sin afectación ganglionar (N-). Fuente: Patel y cols<sup>44</sup>.

### 3. Diagnóstico de N0

La afectación ganglionar implica una disminución en la supervivencia al tener un peor control local, regional y a distancia de la enfermedad. El estudio previo de las cadenas ganglionares es fundamental para establecer un correcto diagnóstico y tratamiento, contando además con una notable capacidad pronóstica<sup>45</sup>.

En la exploración clínica, la capacidad de detectar ganglios linfáticos afectados mediante la palpación cervical es limitada, ya que hasta en el 45% de los casos es incorrecta<sup>46</sup>. Otras técnicas utilizadas para valorar las cadenas ganglionares son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la ecografía por ultrasonidos (ECO).

Liao y cols<sup>47</sup> realizaron un metanálisis comparando el rendimiento de las distintas modalidades de imagen para evaluar la afectación ganglionar en pacientes con CECC diagnosticados clínicamente como N0. Las técnicas evaluadas fueron la TC, la RM, el PET y la ECO. No encontraron diferencias significativas entre las distintas pruebas. Para el estudio en un paciente inicialmente cN0 recomiendan la realización de una TC o RM ya que tienen una sensibilidad similar al PET y a la ECO y además aportan información sobre el tumor primario. No aconsejan estudiar el estado ganglionar con el PET debido a que es muy costoso y no tiene mejor sensibilidad y especificidad que las otras técnicas. Finalmente consideran la ECO como una técnica barata y útil para monitorizar los ganglios afectados y se puede complementar con una punción aspiración con aguja fina (ECO-PAAF). Sin embargo, no puede realizarse en los casos que las adenopatías sean profundas o retrofaríngeas. (Tabla 4)

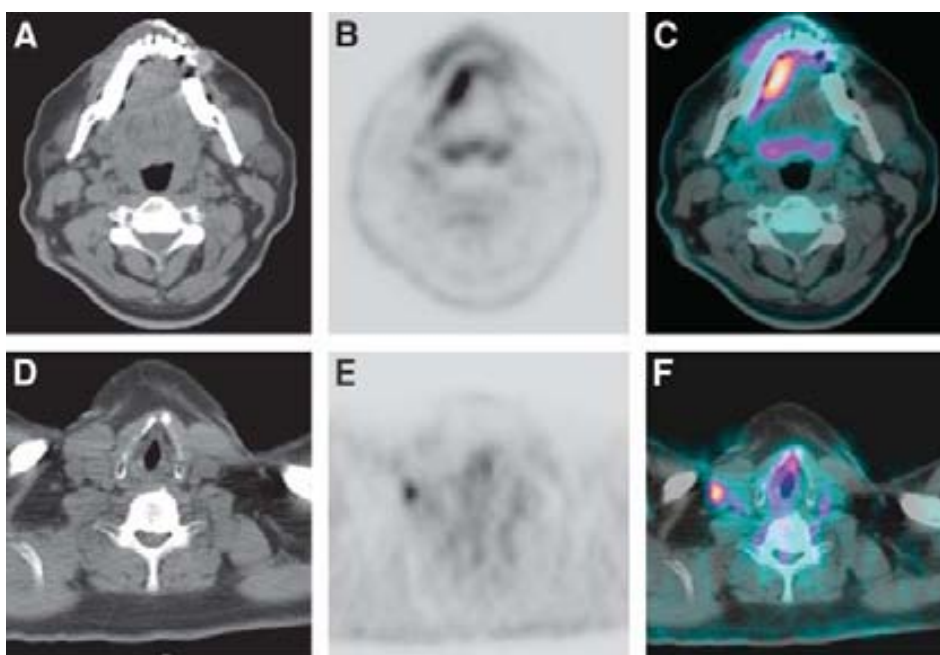
Técnicas	Sensibilidad (I.C. 95%)	Especificidad (I.C. 95%)
TC	0.52 (0.39 ~ 0.65)	0.93 (0.87~ 0.97)
RM	0.65 (0.3 ~ 0,87)	0.81 (0.64 ~ 0.91)

PET	0.66 (0.47 ~ 0.8)	0.87 (0.77 ~ 0.93)
ECO	0.66 (0.54 ~ 0.77)	0.78 (0.71 ~ 0.83)

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas de imagen en la evaluación de cuello cN0 según el metanálisis de Liao y cols<sup>47</sup>.

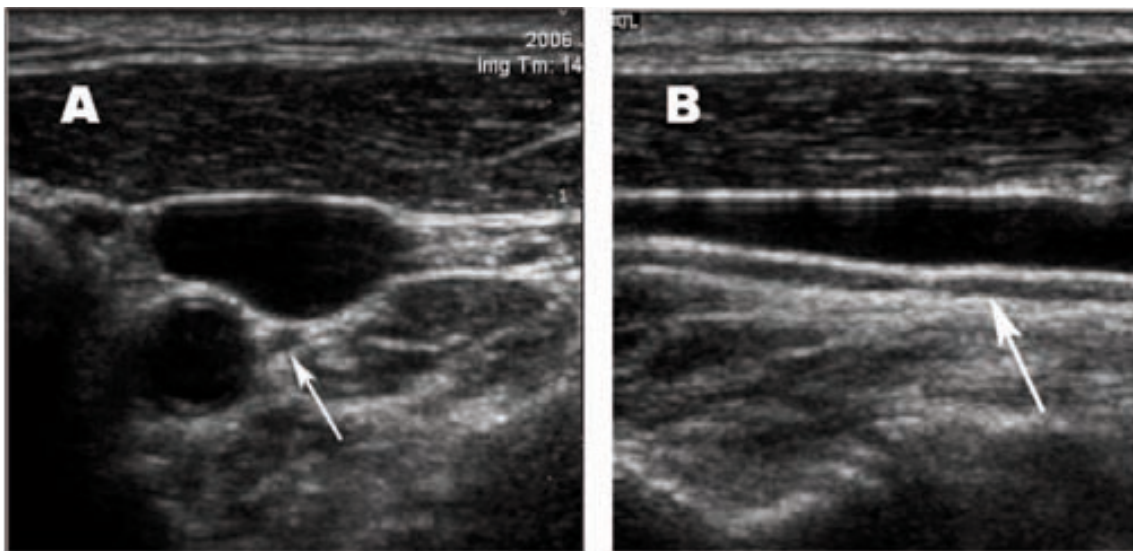
La combinación del PET con el TC (PET-TC) ha permitido una mejora en la interpretación anatómica de las lesiones tumorales en los CECC respecto al PET<sup>48</sup>.

Schöder y cols<sup>49</sup> estudiaron la eficacia del PET-TC en valorar el estado de las cadenas ganglionares en 31 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe clasificados como cN0 después de la realización de una TC o RM. A todos los pacientes se les realizó un PET-TC antes de realizarles vaciamientos cervicales. El resultado histopatológico de los ganglios linfáticos fue comparado con el del PET-TC. El porcentaje de metástasis ocultas fue del 25%, la sensibilidad del PET-TC fue del 67% con una especificidad del 95%. Observaron que a pesar de tener una buena especificidad, la aplicación clínica del PET-TC en pacientes cN0 está limitada por una baja sensibilidad en metástasis pequeñas (<5mm) y por el número relativamente alto de falsos positivos encontrados. (Figura 9)



*Figura 9. PET-TC de un paciente de 50 años de edad con carcinoma escamoso de cavidad oral. El tumor no se observa con claridad en la TC sin contraste (A) pero sí en el PET (B) y en la fusión de imágenes del PET-TC. A nivel cervical el TC muestra ganglios derechos (D), que captan moderadamente en el PET (E). En el PET-TC se percibe con claridad el ganglio afectado. Fuente: Schöder y cols<sup>49</sup>.*

El uso de la ECO en el análisis de las áreas ganglionares cervicales está ganando protagonismo frente a la RM y la TC debido a la mejoría de la resolución espacial del ultrasonido de alta frecuencia, la facilidad de la exploración multiplanar, la mayor potencia del Doppler y la posibilidad de asociarlo con la PAAF (Figura 10). Las principales limitaciones son la reducida accesibilidad a los ganglios retrofaríngeos y paratraqueales, que el rendimiento depende del profesional que la realiza, y la dificultad para correlacionar las imágenes de sección transversal obtenidas por ECO con la localización exacta en el campo quirúrgico<sup>50</sup>.



*Figura 10. ECO de la carótida donde se puede observar el nervio vago (señalado con una flecha) tanto en la sección transversal como en la longitudinal. Fuente: Richards y col<sup>50</sup>.*

Van den Brekel y cols<sup>51</sup> llevaron a cabo un estudio para valorar el rendimiento de la ECO según el tamaño del ganglio estudiado previamente a la realización de un vaciamiento cervical en un grupo de 131 pacientes con CECC cN0. El punto de corte en el tamaño ganglionar que ofreció la mejor eficacia diagnóstica fue el de los 6 mm, con una sensibilidad y especificidad del 80% y del 59% respectivamente.

En otro estudio, Van den Brekel y cols<sup>52</sup> combinaron la ECO y la PAAF para el diagnóstico ganglionar y el seguimiento en 77 pacientes con carcinoma de cavidad oral cN0. La ECO-PAAF se realizó a los ganglios con sospecha de malignidad de hasta 4mm de diámetro. En los pacientes con ECO negativa no se trataron las cadenas ganglionares y se realizaron controles regulares. La tasa de recidiva ganglionar fue del 18%, lo que corresponde una sensibilidad de la ECO-PAAF del 82%.



#### 4. Metástasis ganglionares ocultas (cN0/pN+): Incidencia

La incidencia de las metástasis ocultas en CECC es variable según la localización y el tamaño del tumor primario. Suelen ser más habituales en carcinomas de faringe (orofaringe e hipofaringe), en cambio en los tumores glóticos son poco frecuentes.

Santoro y cols<sup>53</sup> analizaron las metástasis regionales según su localización en las distintas áreas ganglionares en CECC. Un total de 114 pacientes se les realizaron prospectivamente vaciamientos ganglionares cervicales, de los cuales 66 eran clínicamente N0. En 26 de estos casos se les realizó un vaciamiento ganglionar bilateral, por lo que se estudiaron un total de 92 lados cervicales cN0. 44% de los cuellos disecados fueron de carcinomas de cavidad oral, en un 8% de orofaringe, 6% de hipofaringe, 40% de laringe y en un 2% de esófago cervical. De los 92 cuellos disecados cN0 se detectaron metástasis ocultas (pN+) en el 16%, y la gran mayoría (80%) se localizó en la región cervical IIa. (Tabla 5)

Localización	cN0	pN+	Áreas ganglionares					
			I+	IIa+	IIb+	III+	IV+	V+
Cavidad oral	44	6	1	5	0	0	0	0
Orofaringe	7	5	0	3	1	0	1	0
Hipofaringe	6	1	0	1	0	0	0	0
Laringe	37	3	0	3	0	0	0	0
Esófago	2	0	0	0	0	0	0	0
	92	15 (16%)	1	12	1	0	1	0

*Tabla 5. Localización tumoral, número de cuellos cN0 y pN+ y las áreas ganglionares afectadas del estudio de Santoro y cols<sup>53</sup>.*

Por su parte, Hosal y cols<sup>54</sup> revisaron retrospectivamente 300 disecciones cervicales de 210 pacientes con CECC cN0 para evaluar la eficacia de los vaciamientos selectivos ganglionares. La clasificación preoperatoria la

realizaron mediante la exploración física y la TC cervical. En 91 casos (43%) el tumor primario fue de la cavidad oral, en 30 (14%) de orofaringe, en 16 (8%) de hipofaringe y en 73 (35%) de laringe. En los tumores de cavidad oral y orofaringe se llevaron a cabo vaciamientos de las áreas ganglionares I-III o bien I-IV, y en los de origen hipofaríngeo o laríngeo se disecaron las áreas II-IV. Los vaciamientos bilaterales se realizaron en aquellos enfermos con tumores localizados en la supraglotis o la orofaringe, y en los de línea media de seno piriforme y cavidad oral. Hallaron 71 vaciamientos cervicales con metástasis ocultas, lo que correspondió a un 24% de los pacientes. No observaron ninguna correlación entre el número de metástasis ocultas (pN+) y la clasificación T del tumor primario ( $p > 0.05$ ). (Tabla 6)

Clasificación T	Clasificación histopatológica		Total
	pN+	pN-	
T1	2 (12%)	15	17
T2	25 (30%)	58	83
T3	14 (23%)	48	62
T4	14 (29%)	34	48
Total	55	155	210

*Tabla 6. Porcentaje de metástasis ocultas (pN+) según la clasificación T del tumor primario en CECC del estudio de Hosal y cols<sup>54</sup>.*

Zbären y cols<sup>55</sup> realizaron un estudio retrospectivo en 100 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral cN0 sometidos a cirugía ganglionar. En 34 de los 1.814 ganglios analizados se detectó tumor, de los cuales 30 fueron macrometástasis y 4 micrometástasis (criterio de micrometástasis  $< 2$ mm de diámetro), correspondiéndose con un 20% de los pacientes con metástasis ganglionares ocultas (pN+).

En el 2011 Wensing y cols<sup>56</sup> publicaron una serie retrospectiva de 197 pacientes consecutivos con carcinoma escamoso de cavidad oral sin afectación clínica regional (cN0). La clasificación ganglionar se obtuvo mediante la

palpación cervical y la ECO. En los casos que en la ecografía se observara un ganglio de aspecto maligno con un diámetro mínimo de >5mm se procedía a una PAAF guiada por ecografía. En los casos en que existían dudas sobre la extensión del tumor primario, se realizó una TC o RM cervical. El vaciamiento regional incluyó las áreas ganglionares I-III en todos los casos (vaciamiento supraomohioideo). En el 24% de los pacientes observaron metástasis ocultas en el estudio histopatológico postoperatorio (pN+).

Ross y cols<sup>57</sup> llevaron a cabo un estudio en 61 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral u orofaringe clínicamente N0. En 38 de los enfermos se les realizó la técnica del ganglio centinela y en el resto se procedió a vaciamientos selectivos ganglionares. El estudio histopatológico inicial se efectuó mediante las tinciones de hematoxilina y eosina encontrando un 36% metástasis ocultas (pN+). Al completar el estudio patológico mediante inmunohistoquímica utilizando la mezcla de anticuerpos monoclonales AE1/AE3 para queratinas de bajo y alto peso molecular se detectaron 5 micrometástasis (<2 mm) ocultas que no habían sido detectadas mediante las técnicas convencionales. El porcentaje final de metástasis ocultas fue del 44% (27 enfermos). También encontraron que a mayor profundidad de infiltración del tumor primario, mayor era el porcentaje de metástasis ganglionares ocultas, siendo estadísticamente significativo ( $p<0.05$ ). (Tablas 7 y 8)

	pN0	pN+	pN1mi	pN1	pN2b
cT1	24	10 (29%)	2	3	5
cT2	10	17 (63%)	3	8	6
pT1	23	13 (36%)	4	4	5
pT2	9	7 (44%)	1	3	3
pT3/4	2	7 (78%)	0	4	3

*Tabla 7. Metástasis ocultas cervicales detectadas histopatológicamente (pN+), según la clasificación clínica del tumor primario (cT) y histopatológica (pT). pN1mi: metástasis microscópicas (<2 mm) en el estudio de Ross y cols<sup>57</sup>.*

Espesor (mm)	pN0	pN+	pN1mi	pN1	pN2b
≤ 2	10	3 (23%)	0	0	3
>2 a ≤5	15	7 (41%)	4	1	2
>5 a ≤10	4	10(67%)	1	7	2
>10	5	7 (64%)	0	3	4

*Tabla 8. Clasificación histopatológica ganglionar (pN) en comparación con el espesor tumoral primario. pN1mi: metástasis microscópicas (<2 mm) en el estudio de Ross y cols<sup>57</sup>.*

## **5. Metástasis ganglionares ocultas (cN0/pN+): Manejo**

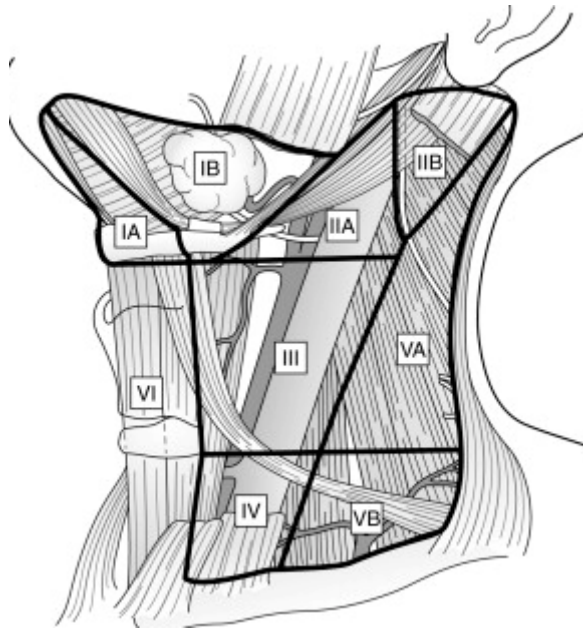
El manejo cervical apropiado de los pacientes con CECC clínicamente N0 continúa siendo motivo de debate. Las principales opciones sobre estas áreas ganglionares son: la observación, reservando el vaciamiento cervical terapéutico para aquellos enfermos que desarrollan metástasis regionales, o bien el tratamiento electivo cervical mediante el vaciamiento ganglionar, radioterapia o ambos.

El tratamiento clásico para mejorar el control cervical en pacientes cN0 con tumores con riesgo de tener metástasis ocultas incluye un vaciamiento cervical

o radioterapia. La principal ventaja de la cirugía es obtener una información histopatológica que sea útil para valorar la necesidad de un tratamiento adyuvante, como por ejemplo encontrar ganglios con ruptura capsular.

Bar Ad y cols<sup>58</sup> realizaron un artículo de revisión sobre el manejo cervical en los pacientes cN0 con CECC. Describieron el vaciamiento cervical selectivo como el método de estadiaje o terapéutico más usado en pacientes cN0, siendo éste una modificación del vaciamiento radical para obtener una menor morbilidad y una mayor eficiencia para el tratamiento de las metástasis ganglionares ocultas. Detallaron dos tipos de vaciamiento cervical selectivo según el origen del tumor primario para detectar las metástasis ocultas (pN+) en enfermos cN0. La figura 11 muestra la clasificación de las áreas ganglionares según el grupo del Sloan-Kettering Memorial, utilizada para describir las diferentes zonas ganglionares resecaadas.

- Vaciamiento supraomohioideo: consiste en resecaar los ganglios linfáticos submentonianos y submandibulares (área I), yugulodigástricos (área II) y los del tercio medio yugulares (área III). Este tipo de procedimiento lo recomiendan para tumores pequeños de cavidad oral, especialmente en las sublocalizaciones de lengua móvil y suelo de boca. El vaciamiento contralateral lo indican en los tumores que afecten el suelo de la boca, la cara ventral o la línea media lingual.
- Vaciamiento lateral: Es utilizado para carcinomas escamosos de orofaringe, hipofaringe y laringe. Resecan las áreas ganglionares yugulodigástricas (área II), las del tercio medio (área III) y las del tercio inferior yugulares (área IV), siendo estas dos últimas las de mayor riesgo de hallar metástasis ocultas. Debido a que el origen de la mayoría de estos tumores primarios son de línea media, realizan el vaciamiento de manera bilateral.



*Figura 11. Clasificación de las áreas ganglionares según la propuesta del Sloan-Kettering Memorial Group. Fuente: Holmes y cols<sup>59</sup>.*

Respecto al tratamiento con radioterapia en los cuellos clínicamente negativos, estos autores la exponen como alternativa al vaciamiento cervical selectivo en aquellos casos que se decida tratar al tumor primario inicialmente mediante radioterapia. En los tumores tratados quirúrgicamente el vaciamiento cervical es preferible a la radioterapia.

El grupo de Goudakos y cols<sup>60</sup> llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre el manejo de los pacientes con carcinoma supraglótico cN0. Compararon la supervivencia en las distintas series de pacientes con carcinoma supraglótico cN0 en que se había realizado un vaciamiento cervical con aquellas en que se optó por otro método (radioterapia, terapia combinada o bien observación). Se incluyeron un total de 6 estudios que cumplieron los requisitos de inclusión. El 75% del total de los tumores analizados cN0 fueron de pequeño tamaño (T1/T2) y la epiglotis (67%) fue la localización más frecuente. Las áreas ganglionares fueron tratadas en acorde al tumor primario. La mayoría de pacientes en los que se realizó un vaciamiento cervical, terapia combinada u observación, fueron sometidos una laringectomía supraglótica. La elección de radioterapia selectiva cervical fue acompañada de radioterapia del tumor principal.

La revisión sistemática encontró que el vaciamiento cervical no obtuvo mejor supervivencia global ni mejor supervivencia ajustada respecto a la radioterapia, terapia combinada u observación. Tampoco se observó ninguna diferencia significativa en el intervalo de tiempo desde el tratamiento realizado hasta la recidiva cervical en los distintos grupos comparados. También compararon si el vaciamiento cervical bilateral ofrecía mejores resultados que las otras terapias respecto a la lateralidad de la aparición de recidiva ganglionar cervical, ipsilateral y/o contralateral, no encontrando diferencias significativas entre ellas. (Tabla 9)

Estudio	Vaciamiento/ pacientes	RT/pacientes	Observación pacientes	Tratamiento tumor 1ario
Sessions <sup>61</sup>	na/102	70Gy tumor + cervical bil/62	79	Vac: LSG o LT RT: RT Obs: LSG o LT
Orus <sup>62</sup>	VS (II,III,IV) bil./25	65-70Gy tumor +50Gy cervical bil/90	-	Vac: LSG RT: RT
Spriano <sup>63</sup>	VS (II,III,IV,V) bil./66	67Gy tumor + cervical bil/91	-	Vac: LSG RT:RT
Hicks <sup>64</sup>	VS (II,III,IV)/34	-	23	LSG
Baredes <sup>65</sup>	VS (I,II,III)/16 VR/12	-	10	LSG
Gregor <sup>66</sup>	VS (II,III,IV)/4	na/29	7	Vac: LSG o LT RT:RT

*Tabla 9. Datos sobre las principales terapias realizadas por los distintos estudios incluidos en la revisión sistemática de Goudakos y cols<sup>60</sup>. na: no aportado; Vac: vaciamiento cervical; VS: vaciamiento cervical selectivo; VR: vaciamiento cervical radical; LSG: laringectomía supraglótica; LT: laringectomía total; RT: radioterapia; Gy: Gray; Obs: observación; Bil: bilateral.*

Los autores concluyeron que serían necesarios estudios prospectivos bien diseñados para extraer conclusiones sobre el papel del vaciamiento cervical en pacientes cN0 en carcinomas supraglóticos. Las principales limitaciones que tuvieron al realizar la revisión fueron que las distintas series eran de pequeño tamaño, los criterios de inclusión o exclusión no estaban bien descritos, y no se detallaban los protocolos específicos ni las técnicas diagnósticas para evaluar el estado cervical.

En el año 2004, Dünne y cols<sup>67</sup> publicaron los resultados de una encuesta estandarizada realizada en los distintos servicios de otorrinolaringología de Alemania para evaluar la uniformidad en el manejo cervical en pacientes con CECC cN0. El cuestionario consistía en un caso clínico sobre un paciente de 52 años de edad, diagnosticado de un carcinoma escamoso sin afectación



regional (cN0) por ECO cervical. Considerando que la cirugía fuera el tratamiento inicial para el tumor primario (cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe), se debía indicar el tipo de manejo cervical a realizar para cada localización. Los encuestados debían escoger entre observación, vaciamiento radical modificado y vaciamiento selectivo, especificando las áreas ganglionares resecaadas y la lateralidad (Tabla 10). Se valoraron un total de 39 cuestionarios. Observaron que muchos de los servicios evaluados utilizaron una estrategia de observación. Aquellos que usaron la opción quirúrgica cervical electiva no la distinguieron respecto la localización y el tamaño del tumor primario. No apareció uniformidad entre los centros valorados respecto al manejo de las áreas ganglionares cervicales cN0 en las distintas localizaciones y tamaños de CECC. Las conclusiones obtenidas fueron la necesidad de consensuar una estrategia terapéutica para el manejo a nivel ganglionar de este tipo de pacientes, y la conveniencia de promover la realización de estudios multicéntricos.

Tumor primario	Obs	VRM i	VRM b	VRM i /VS d	VC i	VSb
Suelo boca, i, T1	12	1	0	0	21	5
Suelo boca, i cruza l-media, T2	3	0	4	6	8	18
Lengua, i, T1	14	3	0	0	19	3
Lengua, i cruza l-media, T2	3	4	2	3	23	4
Paladar blando, i, T1	17	2	0	0	15	5
Paladar bl., i cruza l-media, T2	5	0	5	4	7	18
Amígdala, i, T1	10	3	0	0	21	5
Amígdala, i cruza l-media, T2	3	8	2	3	17	6
Base de lengua, i, T1	8	4	3	2	15	7
Base leng., i cruza l-media, T2	4	1	8	4	4	17
Epiglotis, i, T1	13	4	0	1	14	7
Epiglotis, i cruza l-media, T2	3	1	4	5	5	21
Glottis, i, T2	25	2	0	0	11	1
Glottis, i, T3	5	8	1	2	17	6
S. piriforme, pared later., i, T1	7	6	0	1	22	3
S. piriforme, pared later., i, T2	3	11	3	2	12	8

*Tabla 10. Resultados detallados sobre el tratamiento realizado dependiendo del origen y tamaño del tumor primario sobre las áreas ganglionares cN0 del estudio de Dünne y cols<sup>67</sup>. Obs.: Observación; VRM: vaciamiento radical modificado; VS: vaciamiento selectivo; i: izquierdo; d: derecho; b: bilateral; l-media: línea media; bl.: blando; leng.: lengua; later.: lateral.*

Shah<sup>68</sup> realizó un comentario del artículo de Dünne y cols<sup>67</sup> sobre las indicaciones en los pacientes cN0 con CECC. Describió la necesidad de entender mejor la progresión biológica del tumor de cara a obtener un consenso en la detección y manejo de las metástasis ocultas, siendo necesarios ensayos clínicos y guías terapéuticas para obtener datos basados en la evidencia.

Gallo y cols<sup>69</sup> analizaron la evolución del tratamiento electivo mediante vaciamiento ganglionar en pacientes cN0 con carcinoma escamoso de laringe desde el 1978 hasta el 2003. Durante estos 25 años analizaron el cambio de técnica en su institución, que fue inicialmente desde el vaciamiento cervical radical, pasando por el vaciamiento cervical funcional (resecando las áreas ganglionares II, III, IV y V, preservando el nervio espinal, músculo esternocleidomastoideo y la vena yugular) y acabando por el vaciamiento cervical selectivo yugular (resecando el tejido linfático alrededor de la vena yugular, áreas II-III-IV). Un total de 2.207 pacientes cN0 con carcinoma de laringe fueron estudiados, de los cuales 1.118 (57%) eran de origen supraglótico, 1.012 (45.4%) glótico y 77 (3.5%) subglótico. En 759 (34.4%) de estos pacientes se les realizó al menos un vaciamiento cervical unilateral juntamente con el tratamiento quirúrgico del tumor primario, mientras que los 1.448 restantes (65.6%) entraron en un protocolo de observación cervical. De los 759 casos con tratamiento electivo quirúrgico cervical, 128 (16.9%) fueron tratados con un vaciamiento radical, 403 (53.1%) con un vaciamiento funcional, y 228 (30%) con un vaciamiento selectivo yugular. En 125 de los enfermos con tratamiento electivo se les asoció un vaciamiento contralateral, de los cuales 15 fueron radicales, 35 funcionales y 75 selectivos yugulares. El porcentaje de metástasis ocultas (pN+) que hallaron en los pacientes tratados con vaciamiento cervical fue del 19.6%. 453 pacientes (20.5%) recibieron radioterapia postoperatoria, siendo las indicaciones: tumor primario avanzado, márgenes de resección afectados, más de un ganglio positivo en el vaciamiento y metástasis ganglionar con ruptura capsular (pN+/R+). Durante el seguimiento, las recidivas cervicales en el grupo del tratamiento electivo fueron 65 (8.5%), mientras que el grupo de observación 225 (15.5%). En el grupo del vaciamiento cervical selectivo se detectaron más recidivas cervicales, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.223$ ). (Figura 12)

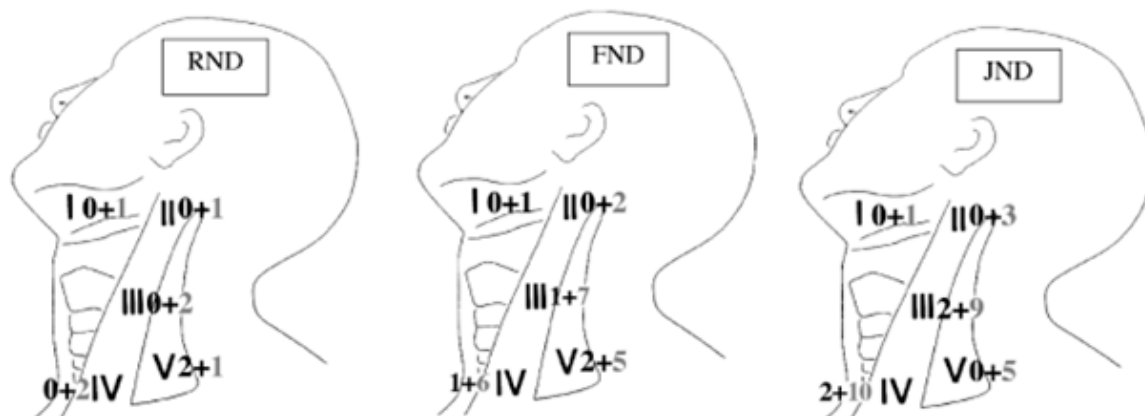


Figura 12. Localización de las recidivas ganglionares según el tipo de vaciamiento. RND: Vaciamiento cervical radical; FND: vaciamiento cervical funcional; JND: vaciamiento cervical selectivo yugular. (Números a la izquierda, recidivas en cuellos pN0+, a la derecha recidiva en pN0-). Fuente: Gallo y cols<sup>69</sup>.

Este grupo no encontró diferencias significativas entre los distintos tipos de vaciamiento cervical (radical, funcional y selectivo yugular) ( $p=0.794$ ). Tampoco encontró diferencias significativas en la supervivencia según el vaciamiento ganglionar realizado ( $p=0.222$ ). Los autores concluyeron que el vaciamiento ganglionar selectivo yugular parece ser la mejor opción como proceso quirúrgico cervical en pacientes cN0 con carcinomas de laringe.

Flach y cols<sup>70</sup> compararon observación frente a vaciamiento cervical como manejo regional en tumores de pequeño tamaño de la cavidad oral. Estudiaron una serie consecutiva de pacientes que fueron tratados mediante exéresis transoral para carcinomas T1-T2 de lengua móvil y del suelo de boca durante un período de 15 años (1990-2004). Todos los enfermos fueron diagnosticados como cN0 mediante ECO-PAAF cervical. Incluyeron un total de 285 pacientes, de los cuales 234 entraron al protocolo de seguimiento y observación, y en 51 se realizaron vaciamientos cervicales electivos. El seguimiento de los pacientes incluidos en el grupo de observación se realizó mediante una exploración física cada 6 semanas y una ECO cada 3-4 meses, realizándose una PAAF en aquellos ganglios con un diámetro mayor a 4mm. 65 pacientes (27.8%) del protocolo de observación desarrollaron metástasis ganglionares, detectadas la gran mayoría (80%) durante el primer año, mientras que en aquellos tratados con vaciamiento cervical electivo se diagnosticaron un 39,2% de metástasis ocultas (pN+). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.106$ ) en la tasa de metástasis ganglionares entre los distintas modalidades

de manejo cervical. En los pacientes con metástasis regional del grupo de observación detectaron una mayor multiplicidad ganglionar y número de rotura capsular, lo que conllevó que el 90.6% recibieran radioterapia adyuvante, mientras que en el grupo electivo de vaciamiento cervical con metástasis ocultas fue del 55%. No hallaron diferencias significativas tanto en la supervivencia a 5 años global ( $p=0.079$ ) ni específica ( $p=0.082$ ) en los dos grupos comparados (Figura 13). Los autores consideraron según los resultados observados que en pacientes con T1-T2 de cavidad oral cN0 un manejo conservador cervical mediante la observación con un seguimiento estricto mediante ECO-PAAF estaría justificado, ahorrando un 72.2% de vaciamentos cervicales innecesarios.

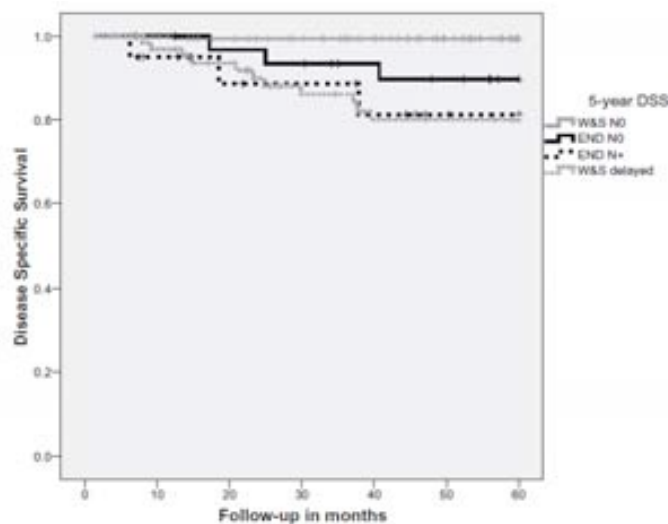


Figura 13. Supervivencia ajustada a 5 años en pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral según el tipo de manejo cervical del estudio de Flach y cols<sup>70</sup>. W&S: observación; END: vaciamiento cervical electivo.

De Bree y cols<sup>71</sup> realizaron un estudio sobre las indicaciones y extensión del vaciamiento cervical en carcinomas escamosos T1-T2 de cavidad oral y orofaringe en los centros oncológicos de cabeza y cuello de Holanda. Para ello se utilizó un cuestionario que se mandó a 8 centros de referencia, que consistía en dos partes, la primera sobre factores que podían influenciar para tomar la decisión de realizar un tratamiento electivo cervical mediante un vaciamiento, y la segunda en un caso clínico ejemplo (el mismo que se usó el estudio de Dünne y cols<sup>67</sup>). La técnica diagnóstica elegida (en 7 de los 8 centros) para detectar metástasis ocultas en pacientes cN0 fue la ECO-PAAF. Se observó que la localización y el tamaño del tumor primario fue la característica histopatológica más importante para decidir la indicación de un vaciamiento

cervical (Tabla 11). El grosor tumoral, a pesar de no estar incluido dentro del sistema de clasificación tumoral TNM, también fue considerado como un elemento para llevar a cabo un tratamiento quirúrgico electivo regional, siendo los 5mm el mínimo grosor para realizarlo. Sin embargo, no se encontró consenso sobre el método de cuantificar el espesor.

En los distintos casos clínicos propuestos en pacientes cN0, dependiendo del tamaño y la localización del tumor primario, entre 3 y 7 de los centros encuestados realizarían un tratamiento electivo cervical, siendo el vaciamiento selectivo la técnica más utilizada, resecaando las áreas I-III para carcinomas de cavidad oral y las áreas I-III y I-IV para orofaringe y reservando los vaciamientos bilaterales para los tumores que cruzan la línea media. Como pasó con el estudio realizado en Alemania, no se observó una uniformidad estratégica diagnóstica y terapéutica entre los 8 centros oncológicos encuestados holandeses para el manejo cervical en pacientes con carcinomas T1-T2 de cavidad oral y orofaringe cN0.

Características	Muy	Poco	No
Localización	6	-	2
Tamaño	7	-	1
Espesor	2	5	1
Histopatología	-	3	5
Biología molecular	-	1	7

*Tabla 11. Respuestas de la encuesta sobre la importancia de las características del tumor primario para decidir la realización de un vaciamiento cervical del estudio de De Bree y cols<sup>71</sup>.*

Brennan y cols<sup>72</sup> publicaron un estudio prospectivo para comparar el tratamiento cervical entre el vaciamiento ganglionar electivo y la radioterapia en pacientes con carcinoma escamosos T1-T2 de lengua móvil cN0. Después de la exéresis quirúrgica del tumor intraoral valoraron histopatológicamente los factores de riesgo por los que serían necesarios recibir radioterapia adyuvante local, los cuales fueron: un grosor mayor de 7mm con invasión muscular, márgenes inferiores a 5mm, invasión perineural o invasión del espacio linfovascular. A los pacientes con uno o más de estos factores de riesgo histopatológicos se les realizó radioterapia postoperatoria en la localización del tumor primario y a nivel cervical ipsilateral. A los que no tenían ninguno de los factores descritos, se les llevó a cabo un vaciamiento selectivo ipsilateral supraomohioideo o de las áreas ganglionares I-IV según el criterio del cirujano a las 4 semanas después de la exéresis del tumor primario. La radioterapia administrada a nivel del lecho quirúrgico local fue de 60 Gy en 30 fracciones durante 6 semanas y a nivel cervical fueron 50Gy en 25 fracciones durante 5 semanas. Las pruebas diagnósticas que utilizaron para valorar el estado ganglionar cN0 fueron la TC cervical. Solamente 24 pacientes fueron incluidos en el estudio, ya que aparecieron más de 4 recidivas locales en los primeros 20 pacientes evaluados, siendo este uno de los criterios preestablecidos para terminar el estudio. 18 pacientes recibieron radioterapia cervical. De los 6 pacientes a los que se realizó el vaciamiento cervical selectivo, en 1 se encontraron metástasis ocultas (pN+). Seis de los 18 pacientes tratados con radioterapia tuvieron una recaída tumoral, 2 casos exclusivamente local, 2 cervical ipsilateral, 1 contralateral y 1 bilateral con metástasis a distancia. En el grupo del tratamiento electivo quirúrgico cervical tuvieron 1 recidiva local (Figura 14). Ninguno de los factores histopatológicos de riesgo considerados por los autores se encontró como un marcador significativo predictivo de recidiva locoregional ( $p>0.05$ ). Las tasas de recidiva tumoral a los 4 años fue del 23% (14.5% local y 8.3% regional). La tasa de metástasis a distancia a los 4 años fue del 8.3%. La supervivencia a los 4 años global y específica fue del 71% y del 64% respectivamente.

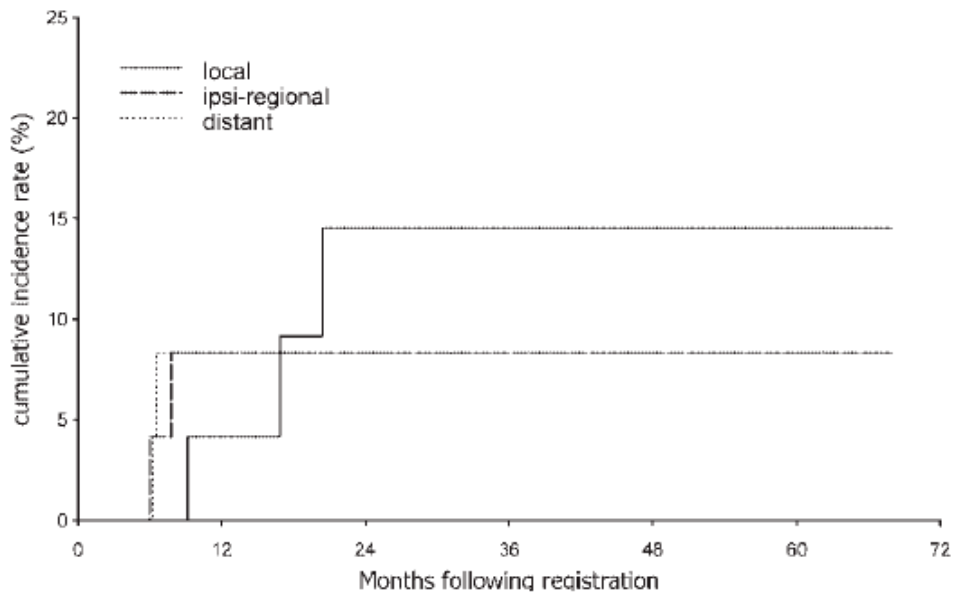


Figura 14. Incidencia acumulada de recidiva tumoral según el tipo: local, regional o a distancia. Fuente: Brennan y cols<sup>72</sup>.

Hsu y cols<sup>73</sup> realizaron una serie de comentarios del estudio descrito anteriormente de Brennan y cols<sup>72</sup> sobre el tratamiento electivo cervical en pacientes con carcinoma escamosos T1-T2 de lengua móvil cN0. Estos autores sugirieron que el vaciamiento cervical selectivo debería realizarse conjuntamente con la hemiglosectomía en todos los casos, y si los hallazgos histopatológicos que se encontraran en ambas localizaciones fueran de alto riesgo, valorar la radioterapia adyuvante (Figura 15). Consideraron que en los casos de tumores de pequeño tamaño de lengua móvil cN0, el tratamiento electivo cervical es más efectivo con el vaciamiento cervical que con la radioterapia. También afirmaron que en los casos de ruptura capsular ganglionar, se debería aplicar una terapia adyuvante intensiva, no solamente mediante radioterapia local sino también con quimioterapia sistémica.



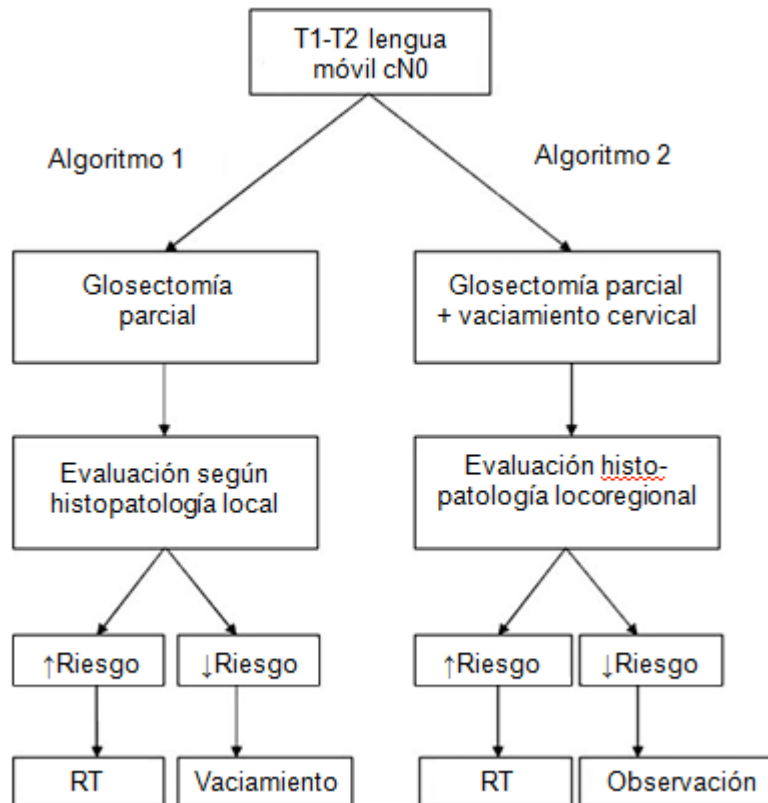


Figura 15. Algoritmos terapéuticos para cN0 carcinomas escamosos T1-T2 de lengua móvil. Algoritmo 1, fue el utilizado para el estudio de Brennan y cols<sup>72</sup>. El algoritmo 2 fue el propuesto por Hsu y cols<sup>73</sup>.

Baitini<sup>74</sup> realizó un estudio retrospectivo sobre la eficacia de la radioterapia cervical para prevenir metástasis ganglionares en pacientes con CECC cN0 entre 1958 hasta 1976. Fueron incluidos un total de 583 enfermos sin afectación ganglionar. La localización primaria de los tumores fue: orofaringe (paladar blando, amígdala y base de la lengua incluyendo la valécula), hipofaringe (seno piriforme) y supraglotis (vestíbulo laríngeo, epilaringe). Estas localizaciones fueron tratadas electivamente mediante radioterapia local y regional con 45-55Gy entre 5-6 semanas. El fracaso terapéutico cervical observado fue del 2% de los casos y en un 4% a nivel locoregional. (Tabla 12)

Localización	N	Fracasos	
		Regional	Locoregional
Amígdala y paladar	274	1%	3%

Base de lengua / valécula	117	2.5%	8%
Supraglotis / epilaringe	69	4%	0
Seno piriforme	123	2.5%	5%
Total	583	2%	4%

*Tabla 12. Fracaso terapéuticos mediante radioterapia electiva cervical según el origen primario del tumor cN0 del estudio de Baitini<sup>74</sup>.*

Canis y cols<sup>75</sup> realizaron un estudio retrospectivo sobre el impacto del vaciamiento cervical frente a la observación en la recidiva regional y la supervivencia en 425 pacientes con carcinomas de CECC tratados mediante cirugía láser con intención curativa. La localización de los tumores primarios fue: 80 de la cavidad oral, 41 de orofaringe, 25 en hipofaringe, 95 en supraglotis y 184 en la glotis. El método diagnóstico que se utilizó para determinar la afectación de las áreas ganglionares cervicales fue la ECO, TC o RM. El tipo de manejo sobre el cuello (vaciamiento cervical o la observación) se realizó dependiendo de la localización, el tamaño, la infiltración tumoral y el grado de diferenciación del tumor primario. En el caso que un paciente presentara un tumor avanzado (T3-T4), el grosor de la infiltración tumoral fuera mayor a 3mm y la lesión primaria indiferenciada (G3) se le realizaba un vaciamiento selectivo unilateral o bien bilateral en el caso que cruzara la línea media, 1-2 semanas después de la resección tumoral. Los pacientes con un tumor T1-T2, una infiltración igual o menor a 3mm, una diferenciación G1-G2 o si el enfermo rechazaba la recomendación del vaciamiento cervical entraba en el protocolo de observación. En 223 pacientes (52%) se utilizó la observación ganglionar cervical y en 202 pacientes (48%) se les realizó un vaciamiento selectivo ganglionar, de los cuales 127 (30%) fue unilateral y 75 (18%) bilateral.

En el grupo en que se realizó el vaciamiento cervical, el porcentaje de metástasis ocultas (pN+) fue del 15%. En el subgrupo de pacientes pT1-pT2 con vaciamiento cervical (109 pacientes), se observó un 4% de recidivas en cuellos pN0, y un 7% de recidivas en cuellos pN+. En los pacientes con tumores pT3-pT4 pN0 (93 pacientes) se observaron 5% de recidivas cervicales. En el grupo de observación cervical pT1-pT2 (171 pacientes) se encontraron 7 (4%) recidivas ganglionares, y en el grupo pT3-pT4 (52 pacientes) 9 recidivas (17%) (Tabla 13). Para pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral,

orofaringe e hipofaringe en los que se les llevó a cabo un vaciamiento cervical (n=102) la tasa de metástasis ocultas fue del 21%, y en el grupo de carcinomas de laringe (n=100) del 9%.

Tumor primario	Pacientes	pN0	pN+	Metástasis tardías
<b>pT1-pT2</b>				
Obs.	171	NA	NA	7 (4%)
VC	109	94 (86%)	15 (14%)	4 (4%)
<b>pT3-pT4</b>				
Obs.	52	NA	NA	9 (17%)
VC	93	78 (84%)	15 (16%)	5 (5%)

*Tabla 13. Distribución de los pacientes según las metástasis regionales: ocultas y tardías en los dos grupos estudiados por Canis y cols<sup>75</sup>. Obs.: Observación; VC: vaciamiento cervical; NA: no aplicable.*

Siguiendo en el estudio de Canis y cols<sup>75</sup>, la supervivencia específica a 5 años para el grupo de pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe (n=147) en los que se llevó a cabo un vaciamiento cervical fue del 92% y del 83% en el grupo de observación. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0.08) como tampoco entre los subgrupos pT1-pT2 ni pT3-pT4. En el grupo de pacientes con carcinoma escamoso de laringe (n=279, supraglotis y glotis) la supervivencia específica a 5 años fue del 93% en los pacientes que se les llevó a cabo un vaciamiento cervical y del 94% en el grupo de observación. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (p=0.98), como tampoco entre los subgrupos pT1-pT2 ni pT3-pT4 (Figura 16). En base a los resultados del estudio, los autores encontraron que la observación estaría justificada en los tumores T1-T2, y que en los tumores avanzados T3-T4 de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe se debería considerar el vaciamiento selectivo cervical electivo, al encontrar una mejor tendencia a la supervivencia.

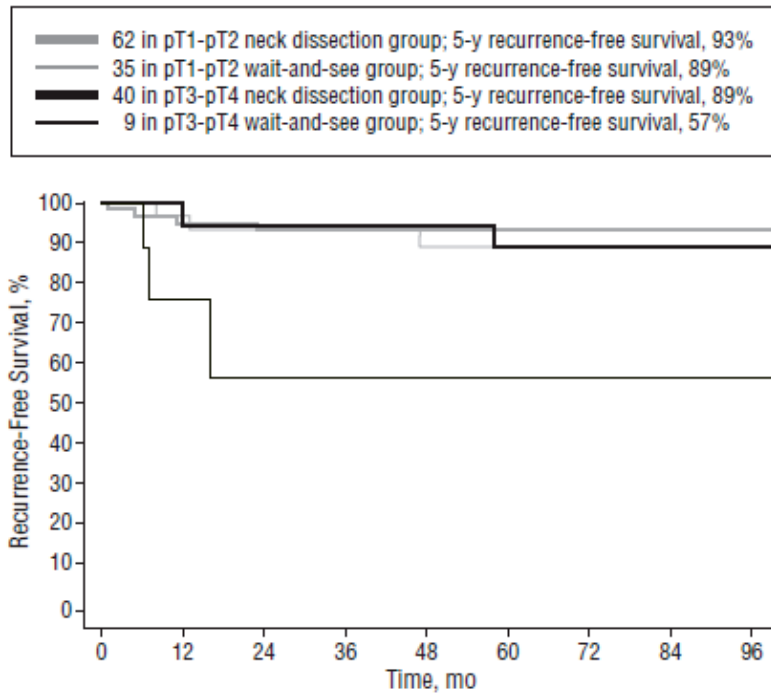


Figura 16. Supervivencia específica a 5 años en los pacientes con carcinoma de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe según el tamaño tumoral (pT1-pT2 y pT3-pT4) y el manejo cervical (vaciamiento cervical y observación). Fuente: *Canis y cols*<sup>75</sup>.

En 2011 Fasnla y cols<sup>76</sup> llevaron a cabo un metanálisis para establecer el beneficio del vaciamiento cervical electivo frente a la observación en pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral cN0 en estudios aleatorizados existentes en la literatura. Para ello realizaron una búsqueda sistemática de los artículos publicados que compararan el vaciamiento cervical electivo y la observación en tumores de cavidad oral sin afectación ganglionar. Solamente fueron considerados como adecuados para la realización del metanálisis 4 trabajos, que recogían la información correspondiente un total de 283 pacientes. En todos los estudios se mostró una tasa específica de mortalidad menor en el grupo de pacientes con tratamiento electivo cervical y solamente en el trabajo de Kligerman y cols<sup>77</sup> las diferencias fueron significativas. En el metanálisis de los 4 estudios aleatorizados incluidos mostró que el tratamiento electivo cervical reducía significativamente el riesgo de muerte por la enfermedad tumoral ( $p=0.014$ ). (Tabla 14)

Autor	Grupo	Mortalidad específica	Recidiva/ afectación N	Metástasis ocultas
Vandenbrouck <sup>78</sup>	VC	5 (13%)	3 (8%)	19 (49%)
	OBS	8 (22%)	19 (53%)	NA
Fakih <sup>79</sup>	VC	9 (30%)	9 (30%)	10 (33%)
	OBS	16 (40%)	23 (58%)	NA
Kligerman <sup>77</sup>	VC	4 (12%)	4 (12%)	7 (21%)
	OBS	14 (42%)	13 (39%)	NA
Yuen <sup>80</sup>	VC	4 (15%)	2 (6%)	8 (22%)
	OBS	4 (11%)	13 (37%)	NA

*Tabla 14. Características de la mortalidad específica por enfermedad y las recidivas cervicales/ afectación regional de las 4 series incluidas en el metaanálisis de Fasnla y cols<sup>76</sup>. VC: vaciamiento cervical electivo; OBS: observación; NA: no aplicable.*

D'Cruz<sup>81</sup> analizó críticamente el metanálisis publicado por Fasnla y cols<sup>76</sup> en el que observaron una mejoría significativa en la reducción del riesgo de muerte por la enfermedad tumoral con el tratamiento electivo cervical frente a la

observación en carcinomas de cavidad oral cN0. Encontraron limitaciones importantes de metodología, estadística y número de pacientes en las distintas series incluidas en el metanálisis. A modo de ejemplo, el estudio incluido en el metanálisis realizado por Kligerman y cols<sup>77</sup>, fue el único que demostró una mejoría en la supervivencia estadísticamente significativa en el grupo del vaciamiento cervical electivo, a pesar de que fue el trabajo con la serie más pequeña de enfermos, no se justificó el cálculo para el tamaño muestral y la metodología no fue especificada. También comentaron que los 283 pacientes incluidos en el metanálisis de los 4 estudios abarcaban cuatro décadas distintas, siendo este un periodo demasiado prolongado, ya que las estrategias terapéuticas han ido cambiando en el transcurso de los años. Otras heterogeneidades descritas fueron que tanto el tratamiento del tumor primario como el tipo de vaciamiento cervical aplicado en cada estudio del metanálisis tampoco fueron uniformes, y solamente en el estudio de Yuen y cols<sup>80</sup> usaron la ECO como técnica diagnóstica cervical en el seguimiento regional a parte de la exploración clínica. La conclusión final de la crítica al metanálisis fue que no constituía un nivel 1 de evidencia por sus limitaciones de método y que sería necesario realizar un buen estudio aleatorizado con un número amplio de pacientes, siendo el seguimiento de los pacientes en el grupo de observación muy meticulosos mediante técnicas diagnósticas como la ECO.

Ebrahimi y cols<sup>82</sup> realizaron un estudio retrospectivo comparando el tratamiento electivo mediante vaciamiento cervical frente a la observación en 153 pacientes con T1-T2 cN0 de cavidad oral con un grosor de más de 4mm del tumor primario. El vaciamiento cervical se realizó en 114 pacientes (23 fueron bilaterales) y en los 39 restantes se decidió observación. El porcentaje de metástasis ocultas fue del 36.8% (pN+) y la ruptura capsular del 7%, siendo la gran mayoría (83.3%) en tumores pT2. Se encontró que el vaciamiento cervical estaba asociado con una mejoría significativa de la supervivencia global (HR, 0.4; 95% CI 0.2-0.7; p=0.03). Los resultados del estudio multivariante desarrollado por estos autores mostraron que el vaciamiento cervical electivo, junto con la edad del paciente, fueron las únicas variables con capacidad pronóstica independiente en relación a la supervivencia. El porcentaje de recidiva regional en el grupo de observación fue del 38.5%, significativamente mayor que en el del vaciamiento cervical (7%). La figura 17 muestra la supervivencia global y específica según el manejo cervical.

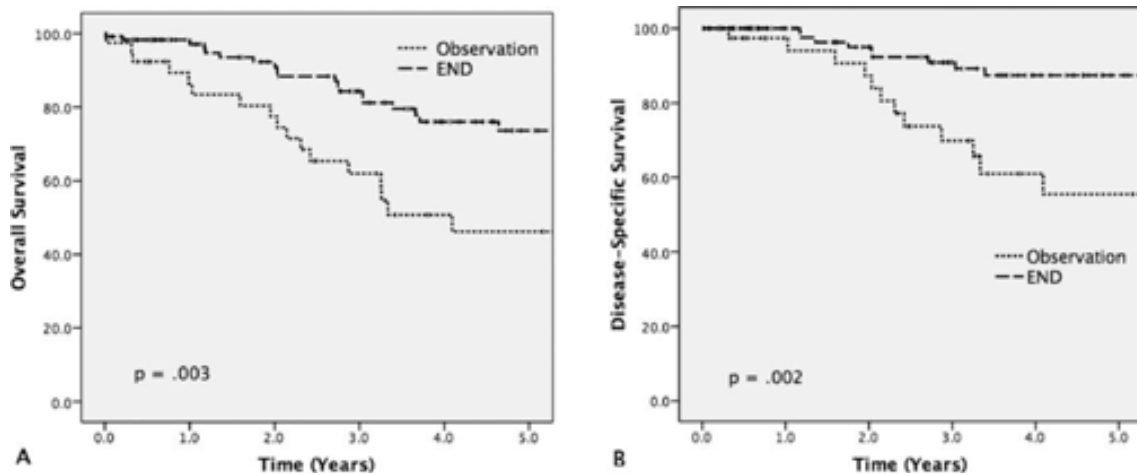


Figura 17. Comparación de la supervivencia global (A) y específica (B) del grupo que se llevó a cabo el vaciamiento cervical frente al que se observó. Fuente: Ebrahimi y cols<sup>82</sup>.

Duvvuri y cols<sup>83</sup> publicaron un estudio retrospectivo para evaluar la eficiencia del vaciamiento cervical electivo en el control regional y la supervivencia en 359 pacientes con carcinoma escamoso T1-T2 de cavidad oral y orofaringe sin afectación ganglionar (cN0). En todos los casos se les realizó la resección del tumor primario. Respecto al manejo cervical, en 179 pacientes se llevó a cabo un vaciamiento cervical electivo, y el resto entraron en el protocolo de observación regional. La incidencia de metástasis ocultas fue del 23% de los cuales en el 34% de los casos se encontró ruptura capsular (pN+/R+). No observaron diferencias entre grupos respecto a las recidivas tumorales locales, pero obtuvieron un mayor riesgo de recidiva regional en el grupo de observación frente al de vaciamiento cervical, siendo las diferencias significativas ( $p < 0.0001$ ). No hallaron diferencias significativas en la supervivencia global entre ambos grupos, pero sí encontraron que la supervivencia específica era significativamente mayor en el grupo de vaciamiento cervical electivo (7.3 años frente 5.1,  $p=0.0377$ ). (Figura 18)

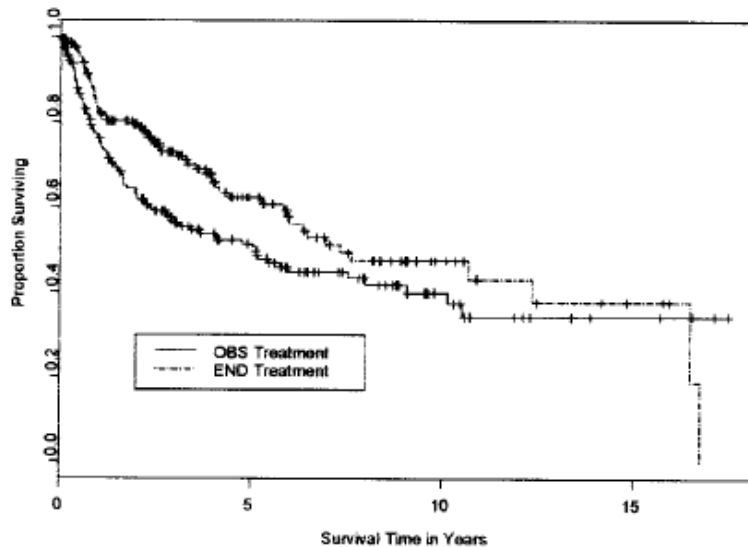


Figura 18. Supervivencia específica según el manejo cervical, siendo en el grupo de vaciamiento cervical electivo (END) significativamente mejor al compararlo con el de observación (OBS) ( $p=0.0386$ ). Fuente: Duvvuri y cols<sup>83</sup>.

En el trabajo de Sarno y cols<sup>84</sup> se evaluaron los efectos sobre la supervivencia del vaciamiento cervical en pacientes con carcinoma escamoso de laringe pN0 respecto las teóricas consecuencias del deterioro inmunológico al reseca las cadenas linfáticas. Para ello, realizaron un estudio retrospectivo en 749 pacientes cN0 con carcinoma de laringe de los cuales 245 (33%) recibieron un vaciamiento cervical electivo y al resto se les observó a nivel regional con un estrecho seguimiento. El 49% fue de localización supraglótica, 44% glótico y el 7% subglótico. En el grupo de vaciamiento cervical, el porcentaje de metástasis ocultas (pN+) fue del 17.5%. 15 pacientes desarrollaron una metástasis cervical contralateral, 80% de los cuales fue en carcinomas supraglóticos. En el grupo de observación, 83 pacientes (17%) se les diagnosticó metástasis regionales durante su seguimiento. Para evaluar el posible impacto sobre el pronóstico en los pacientes en que se realizó un vaciamiento cervical innecesario, compararon los casos pN0 del grupo del vaciamiento cervical (187) con los pacientes cN0 que se observaron (421). No encontraron diferencias significativas en la supervivencia específica ( $p=0.49$ ) como tampoco a nivel de recidiva local, regional ni a distancia entre los dos grupos comparados. (Figura 19)



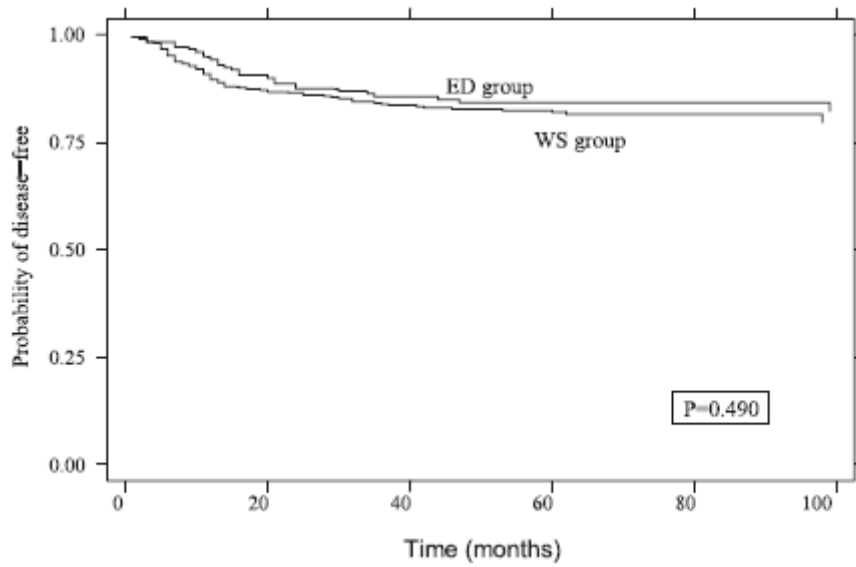


Figura 19. Supervivencia específica según los 2 tipos de manejo cervical, ED (vaciamiento cervical electivo) y WS (observación), en el que no se encontraron diferencias significativas ( $p=0.490$ ). Fuente: Sarno y cols<sup>84</sup>.

## 6. Metástasis ganglionares ocultas (cN0/pN+): Valor pronóstico

Son varios los autores que han encontrado que la presencia de metástasis ganglionares ocultas en las piezas de vaciamientos electivos realizados en pacientes cN0 cuenta con capacidad pronóstica.

Gourin y cols<sup>18</sup> estudiaron el efecto de las metástasis ocultas (pN+) sobre la supervivencia y el control regional en 337 pacientes con CECC cN0 que fueron tratados electivamente mediante cirugía del tumor primario y vaciamiento ganglionar a nivel cervical. La radioterapia postoperatoria se administró en casos de 3 o más adenopatías patológicas, afectación de múltiples áreas ganglionares, ruptura capsular o por factores de mal pronóstico del tumor primario. La mayoría de los pacientes (67%) presentó un tumor avanzado (T3-T4) siendo las localizaciones más frecuentes la cavidad oral (35%), orofaringe (23%) y la laringe (34%). La presencia de metástasis ocultas fue del 50%, y en un 43% de estas tenían ruptura capsular (R+). La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes pN0 fue del 62% frente al 36% de los pN+, siendo estas diferencias significativas ( $p > 0.001$ ) (figura 20). La ruptura capsular se asoció con una peor supervivencia. La radioterapia postoperatoria no influyó significativamente en la supervivencia de los pacientes pN+, pero sí se observó un efecto significativo cuando había afectas 3 o más adenopatías ( $p > 0.0001$ ). En los casos que la ruptura capsular estaba presente (pN+/R+) la radioterapia no mejoró la supervivencia en pacientes con 3 o menos ganglios metastásicos, pero sí se observó un beneficio en los que más de 3 ganglios ( $p = 0.0075$ ).

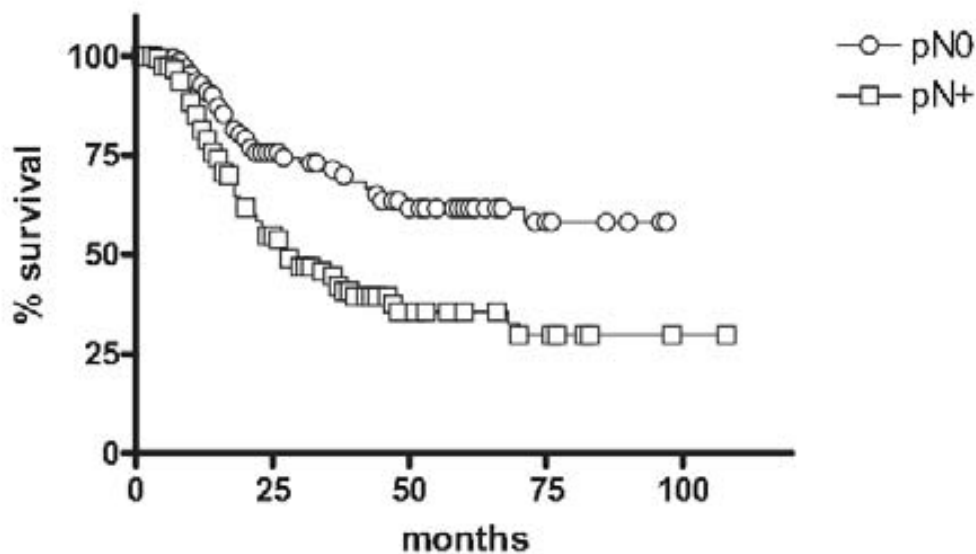


Figura 20. Supervivencia específica a 5 años para los pacientes según el estado ganglionar después del vaciamiento cervical. La presencia de pN+ se asoció significativamente con una peor supervivencia ( $p > 0.001$ ). Fuente: Gourin y cols<sup>18</sup>.

Alvi y cols<sup>85</sup> publicaron un estudio retrospectivo sobre el impacto de los ganglios con ruptura capsular en el cuello clínicamente negativo (cN0) en 109 pacientes con CECC. Utilizaron la TC como método de diagnóstico cervical. La localización del tumor primario fue en un 52% de los casos de supraglotis, 20% de lengua, 18% transglótico y 9% de hipofaringe. En todos los casos se realizó un vaciamiento cervical. En 37 de los enfermos (34%) encontraron metástasis ocultas (pN+) y en este grupo de pacientes, 18 (49%) hallaron ruptura capsular ganglionar. 14 (38%) de los 37 pacientes con metástasis ocultas tenía múltiples adenopatías (>1). Las localizaciones del tumor primario con más ganglios regionales afectados fueron la supraglótica y la transglótica (tabla 15), siendo la categoría T2 con la que más ganglios con ruptura capsular se correlacionaron.

Localización	Ruptura capsular	
	Si	No

Supraglotis	10 (56%)	7 (41%)
Transglotis	3 (60%)	2 (40%)
Hipofaringe	1 (25%)	3 (75%)
Lengua	18 (36%)	7 (64%)
Total	18 (100%)	19 (100%)

*Tabla 15. Ruptura capsular en ganglios metastásicos cervicales según el tumor primario del estudio de Alvi y cols<sup>85</sup>.*

Solamente 14 (40%) de los 35 pacientes pN+ estuvieron libres de enfermedad durante los 2 años de seguimiento, mientras que en el grupo de pacientes pN0 fueron 56 (82%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). Los pacientes con peores resultados fueron aquellos con metástasis regionales y ruptura capsular. El 47% (9 de 19) de los pacientes pN+ sin ruptura capsular estaban libres de enfermedad a los 2 años mientras que aquellos con ruptura capsular solamente lo estaban el 31% (5 de 16) (tabla 16). No observaron una mejoría en la supervivencia en el grupo de pacientes con ruptura capsular al añadir el tratamiento con radioterapia postoperatoria.

Estado	Ruptura capsular	
	Si	No
Libre de enfermedad	5 (31%)	9 (47%)
Muerte por la enfermedad	11 (69%)	10 (53%)
Total	16 (100%)	19 (100%)

*Tabla 16. Estado de los pacientes a los 2 años según o no de la presencia de ruptura capsular en las metástasis regionales del estudio de Alvi y cols<sup>85</sup>.*

En este mismo estudio, el 66% de los pacientes pN+ desarrollaron recidivas cervicales y en un 31% metástasis a distancia, mientras que en el grupo pN0 las recidivas fueron del 19% y las metástasis a distancia del 4%. Las conclusiones del estudio fueron que la ruptura capsular en pacientes cN0 predice un peor pronóstico y que la radioterapia postoperatoria no mejoró el

resultado final, siendo la quimioterapia adyuvante una opción a estudiar para intentar mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Mnejja y cols<sup>86</sup> evaluaron un grupo de 164 pacientes con carcinomas de laringe N0 tratados con vaciamientos cervicales electivos unilaterales o bilaterales. La incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas fue del 19.5% (32/164). El riesgo de pN+ fue significativamente superior para aquellos tumores localmente avanzados (T3-T4), con infiltración del espacio pre-epiglótico o con invasión cartilaginosa. Los autores encontraron una relación significativa (P=0.006) entre la presencia de afectación ganglionar oculta y la supervivencia. De acuerdo con un estudio multivariante, la afectación ganglionar apareció relacionada de forma significativa con la supervivencia (P=0.01). (Figura 21)

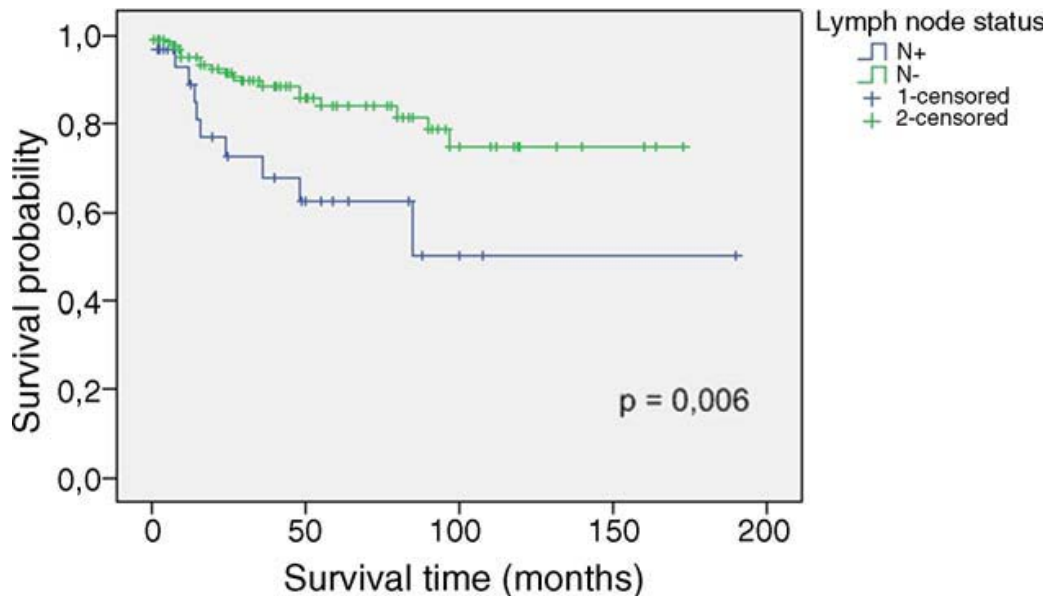


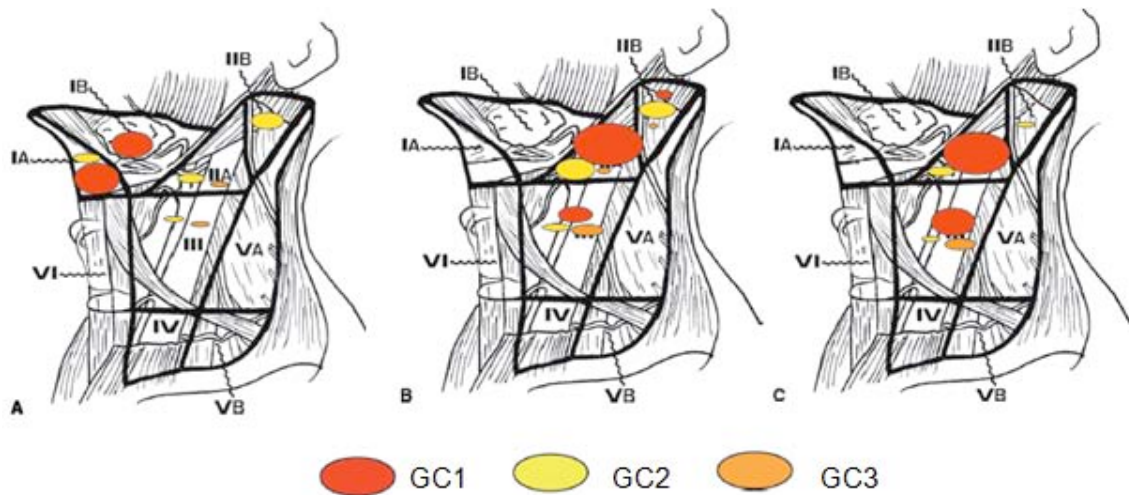
Figura 21. Supervivencia global según el estado ganglionar. Fuente: Mnejja y cols<sup>86</sup>.

## 7. Ganglio centinela en el manejo del cN0

Debido al reciente éxito del ganglio centinela (GC) en el manejo del cáncer de mama y el melanoma, se está empezando a usar en pacientes con CECC clínicamente N0 para detectar las metástasis ocultas (pN+), disminuyendo así la morbilidad que produce el vaciamiento cervical selectivo. La técnica consiste en la inyección de un trazador en la periferia del tumor primario y posteriormente en quirófano, se identifica el primer ganglio linfático de drenaje

de la zona tumoral mediante una sonda gamma por intensidad de captación, se reseca y se analiza histopatológicamente para valorar la afectación de este. Las principales limitaciones del GC en tumores de cabeza y cuello son el gran número de ganglios de la región cervical (más de 300), la gran variabilidad de drenaje linfático para una misma localización y los problemas de registro del radiotrazador en adenopatías profundas o adyacentes al lugar de inyección debido a la corta distancia espacial entre el tumor primario y los ganglios linfáticos.

Werner y cols<sup>87</sup> realizaron un estudio prospectivo para evaluar la eficacia del GC en 90 pacientes con CECC cN0. La localización del tumor primario fue la cavidad oral (n=11), orofaringe (n=44), laringe (n=31) y hipofaringe (n=4). El cuello se evaluó mediante ECO o TC. Al inicio de la intervención quirúrgica inyectaron el radiotrazador en 4 puntos del perímetro tumoral, posteriormente localizaron mediante una sonda gamma el ganglio que más trazador acumulaba y lo resecaron, siendo este el GC1. Adicionalmente también buscaron uno o dos ganglios que captaran menos que el GS1 y los extirparon definiéndolos como GC2+3. Posteriormente realizaron la exéresis del tumor primario y el vaciamiento cervical selectivo, de los cuales 48 fueron unilaterales y 42 bilaterales. Un total de 90 GC1 fueron identificados, en 50 (55.5%) de los 90 pacientes se les detectó un GC2 y en 19 (21.1%) un GC3 (figura 22). El porcentaje de metástasis ocultas detectadas por el GC fue del 22.2%. En 3 casos se observaron falsos negativos (3.3%) del GC, siendo los vaciamientos positivos. La mayoría de los casos la afectación ganglionar se detectó en el área II (66.7%). Si solamente se hubieran examinado los GC1, 9 de los 23 pacientes con afectación ganglionar en los GC2+3 (39%) no se habrían detectado. Los autores concluyeron que mediante la técnica del GC resecando hasta 3 ganglios se identificaron el 97% de las metástasis ocultas.



*Figura 22. Localización y distribución de la detección del GC1-3, en tumores de cavidad oral (A), orofaringe (B) y laringe (C) en el estudio de Werner y cols<sup>87</sup>. Las diferencias de dimensiones corresponden a la distribución en porcentaje de todos los GC de las respectivas localizaciones del tumor primario.*

Caughlin y cols<sup>88</sup> llevaron a cabo una revisión de la literatura sobre los beneficios y limitaciones actuales del GC en los carcinomas escamosos de cavidad oral en pacientes cN0. Las principales ventajas que describieron fueron la menor morbilidad respecto al vaciamiento ganglionar ya que se minimiza la disección, la capacidad de diagnosticar metástasis con un patrón de drenaje linfático inusual que no hubieran sido detectadas mediante un vaciamiento ganglionar convencional, y la posibilidad de someter al GC a un estudio histopatológico más completo mediante inmunohistoquímica para detectar micrometástasis. Las limitaciones que encontraron a esta técnica fue principalmente la falta de estudios prospectivos multicéntricos, los problemas de captación en tumores de suelo de boca y la logística necesaria para realizar la detección del GC. Las dificultades que observaron en los tumores de suelo de boca se debieron a la proximidad del tumor primario con las adenopatías de las áreas I-IIa, ya que se producía un enmascaramiento de la señal del GC más relevante. Respecto a las limitaciones logísticas encontraron problemas en coordinar las distintas especialidades implicadas, lo que hacía el proceso más costoso y difícil de organizar que al realizar un vaciamiento cervical. Los autores describen la necesidad de desarrollar un mejor trazador, siendo más sensible en la localización, rápido en desaparecer del tumor primario, y selectivo y estable en el GC para poder ser inyectado un día antes del procedimiento.

Murer y cols<sup>89</sup> evaluaron la morbilidad entre el GC y el vaciamiento cervical electivo para el tratamiento regional de 62 pacientes consecutivos con carcinoma de cavidad oral T1-T2, cN0. En 33 (51%) pacientes solamente se les realizó la biopsia del ganglio centinela debido a que esta fue negativa y en los restantes se llevó a cabo un vaciamiento cervical adicional al GC ya que este fue positivo. El 62% de los vaciamientos fue de las áreas I-III, el 27.5% de las áreas I-IV y el resto de las áreas II-III o bien II-IV. En el grupo de pacientes que solamente se realizó la biopsia del GC no se experimentó ninguna complicación. En cambio en el del vaciamiento cervical aparecieron complicaciones en un 51% de los casos, las más frecuentes fueron la lesión de la rama marginal del nervio facial (46%) y el sangrado (33%), siendo las diferencias entre grupos significativas ( $p < 0.0001$ ) (tabla 17). Se reportaron 2 casos con problemas funcionales del hombro postquirúrgicas y ambos fueron del grupo de pacientes con un vaciamiento cervical, sin ser las diferencias estadísticamente significativas.

	GC	VC
Núm. pacientes	33	29
Total complicaciones	0	15 (51%)
Sangrado	0	5 (33%)
Lesión rama marginal n. lingual	0	7 (46%)
Traqueostomía	0	1 (7%)
Lesión nervio lingual	0	1 (7%)



Infeción herida	0	1 (7%)
-----------------	---	--------

*Tabla 17. Complicaciones postquirúrgicas de los dos grupos estudiados en el estudio de Murer y cols<sup>89</sup>. GC: ganglio centinela, VC: vaciamiento cervical.*

Kovacs y cols<sup>90</sup> estudiaron prospectivamente el impacto diagnóstico del PET en combinación con la biopsia del GC en 62 pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe. El estado de las cadenas linfáticas fueron evaluadas mediante el PET y la TC cervical. La sensibilidad del PET y de la TC fue del 72% y del 89% respectivamente, no siendo significativas las diferencias. En 38 pacientes sin afectación regional (cN0) según el PET, se llevó a cabo una biopsia del GC. 5 pacientes (13%) tuvieron adenopatías positivas (falso negativo del PET) y se les realizó un vaciamiento cervical. Según estos autores, el PET en combinación con la biopsia del GC les permitió reducir el número de vaciamientos cervicales que se tendrían que haber realizado en los pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe cN0.

Kosuda y cols<sup>91</sup> analizaron la viabilidad y el coste-efectividad del GC en pacientes con CECC sin afectación ganglionar (cN0). Estudiaron 11 pacientes consecutivos cN0 y evaluaron las cadenas linfáticas mediante la TC o la RM y el examen físico. La sensibilidad de la biopsia del GC fue del 100% y encontraron un 36% de metástasis ocultas (pN+). Para determinar los posibles ahorros de costes, llevaron a cabo un árbol de decisión entre las 2 las técnicas a comparar: el vaciamiento cervical unilateral y la biopsia del GC. Asumieron que la mortalidad en el vaciamiento cervical fuera del 1%, la prevalencia de metástasis ocultas del 30% y la sensibilidad y especificidad del GC del 90% y 100% respectivamente (figura 23). Según estos datos, los autores hallaron que la introducción de la biopsia del GC en lugar del vaciamiento cervical como estrategia quirúrgica se ahorraría 1.218 dólares por pacientes cN0 en Japón y también se evitarían 7 muertes quirúrgicas de cada 1.000 pacientes en que se hubiera realizado un vaciamiento cervical.

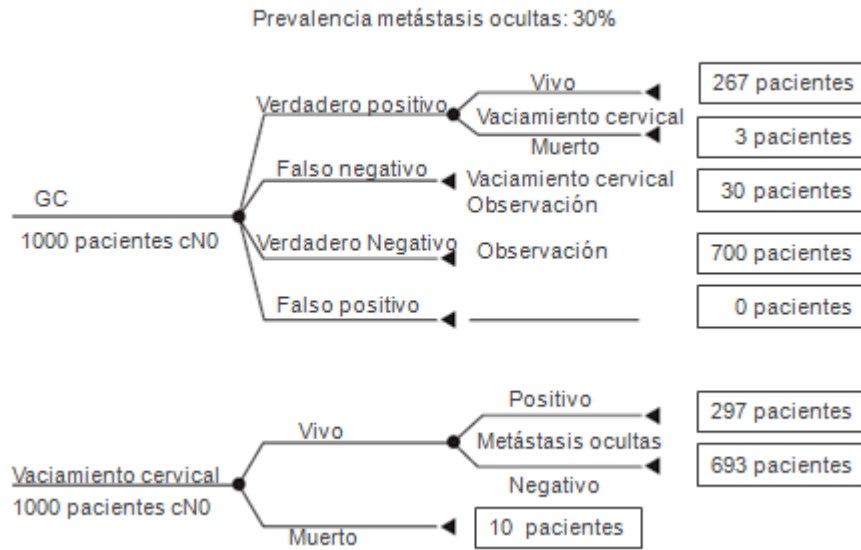


Figura 23. Árbol de decisión entre la biopsia del GC y el vaciamiento cervical unilateral del estudio Kosuda y cols<sup>91</sup>. Los autores asumieron que la mortalidad en el vaciamiento cervical fuera del 1%, la prevalencia de metástasis ocultas del 30% y la sensibilidad y especificidad del GC del 90% y 100% respectivamente.

## 8. Metástasis ganglionares ocultas en pacientes sometidos a cirugía de rescate: Descripción pormenorizada de los datos existentes en la literatura

El tratamiento quirúrgico de rescate en pacientes con recidivas o persistencias de neoplasias de cabeza cuello cuando hay afectación ganglionar debe incluir el vaciamiento cervical. Sin embargo, el papel del vaciamiento cervical electivo en el manejo de pacientes recidivados a nivel local sin la evidencia clínica de metástasis regionales (crN0), particularmente en aquellos que recibieron radioterapia para el tratamiento del tumor inicial, está mal definido. La eficacia oncológica del vaciamiento cervical en pacientes previamente irradiados se desconoce debido a que el patrón de distribución de las metástasis ganglionares puede verse afectado por los cambios en las cadenas linfáticas

inducidos por los tratamientos previos, a que la frecuencia de las metástasis subclínicas en pacientes irradiados no ha estado establecida, como tampoco el control regional mediante el vaciamiento cervical en este tipo de población.

Solares y cols<sup>92</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre la efectividad oncológica del vaciamiento cervical selectivo en 69 pacientes con recidiva o persistencia de un CECC crN0 que habían sido tratados previamente mediante radioterapia o quimioradioterapia. Los criterios de inclusión fueron: tener una recidiva o persistencia tumoral sin afectación regional (crN0) después del tratamiento primario, y que se les hubiera realizado la cirugía de rescate con un vaciamiento cervical selectivo. Se encontraron metástasis ocultas en 17 (25%) de los 69 pacientes (rpN+), de los cuales 10 (14.5%) tuvieron 2 o menos adenopatías positivas y 7 (10.1%) más de 2, estando todas localizadas en las áreas ganglionares II-IV. Tres (17.6%) de los enfermos con afectación ganglionar contaron con ruptura capsular (rpN+/R+). Las metástasis ocultas se hallaron en el 55% de los tumores supraglóticos, en el 43% de hipofaringe, en el 20% de la cavidad oral y orofaringe y en el 12% de laringe. No encontraron una asociación significativa entre la presencia de metástasis ocultas y la localización del tumor primario ( $p=0.054$ ). Después de un seguimiento mayor a 1 año, 41 pacientes (59.4%) estuvieron libres de enfermedad después de la cirugía de rescate, 12 (17.4%) desarrollaron una recidiva local y 16 (23.2%) una metástasis a distancia. La incidencia de recidiva local o de metástasis a distancia para pacientes sin afectación ganglionar fue del 13.5% y del 21.2% respectivamente, mientras que aquellos con 2 o menos ganglios positivos fue del 20% y del 10%. En aquellos con más de 2 adenopatías afectadas la recidiva local fue del 42.9% y la de metástasis a distancia del 57.1%, siendo un predictor significativo de recidiva ( $p=0.001$ ). La supervivencia estimada a 2 años fue del 74.7% para pacientes rpN0, del 57.1% en aquellos con 2 o menos adenopatías positivas y del 21.4% para los que tuvieron más de 2 (figura 24). Los autores concluyeron que la presencia de más de 2 metástasis ocultas en pacientes con una recidiva o persistencia de un CECC tratados previamente mediante radioterapia o quimioradioterapia era un predictor de mal pronóstico, que el vaciamiento cervical selectivo era oncológicamente seguro y efectivo en estos pacientes, y que la irradiación previa no alteraba los patrones de distribución linfática.

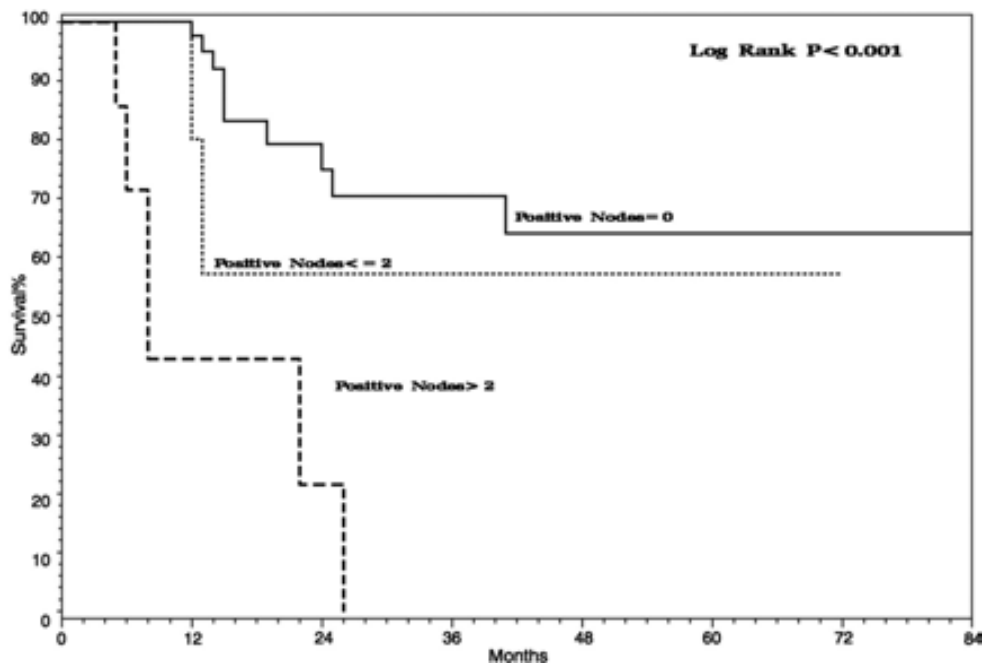


Figura 24. Curvas de supervivencia según el número de metástasis ocultas encontradas. Fuente: Solares y cols<sup>92</sup>.

Dagan y cols<sup>93</sup> valoraron el papel del vaciamiento ganglionar en la cirugía de rescate en pacientes con recidiva local crN0 de CECC tratados previamente con radioterapia tanto a nivel local como regional. Los criterios de inclusión para el estudio retrospectivo fueron que el tratamiento primario local y cervical hubiese sido mediante radioterapia, que la recidiva local única fuera en el campo de la radioterapia, que no existiese afectación ganglionar en la exploración física ni radiológica al diagnóstico de la recidiva local, que se hubiera realizado una cirugía de rescate con o sin vaciamiento cervical, y que el seguimiento mínimo fuera de un año. 57 pacientes cumplieron los requisitos, de los cuales 40 (70%) se les llevó a cabo un vaciamiento ganglionar (15% bilaterales) y los restantes entraron en el protocolo de observación cervical. Las localizaciones de la recidiva tumoral fueron: orofaringe (37%), hipofaringe (3%) y laringe (glotis 33%, supraglotis 27%). Las dosis de radioterapia recibidas a nivel local fueron de 60 a 79.2 Gy y a nivel regional de 40.5 a 74.4 Gy. El 56% de los pacientes tuvieron recidivas T1-T2 y el resto T3-T4. El tiempo medio entre la recidiva local y la radioterapia fue de 10.2 meses.

Las metástasis ocultas (rpN+) encontradas fueron del 10%. Los autores no observaron una mejoría de los resultados al realizar un vaciamiento cervical electivo. El control local, regional, la supervivencia específica y global a los 5

años en los pacientes en los que se llevó a cabo el vaciamiento cervical fue del 71%, 87%, 60% y 45% respectivamente y en el grupo de observación fue del 82%, 94%, 93% y 56% respectivamente, sin encontraron diferencias significativas entre ellos (figura 25). En el análisis univariante, el único factor que predijo significativamente un peor resultado en el control regional ( $p=0.0068$ ) y la supervivencia específica ( $p=0.0127$ ) fue la positividad o la cercanía tumoral en los márgenes de resección. Las principales limitaciones del estudio fueron que los tumores hipofaríngeos estuvieron muy poco representados ( $n=2$ ) y que los pacientes a los que se realizó un vaciamiento cervical eran principalmente en recidivas más avanzadas (52% rT3-T4) que en el grupo de observación (24% rT3-T4).

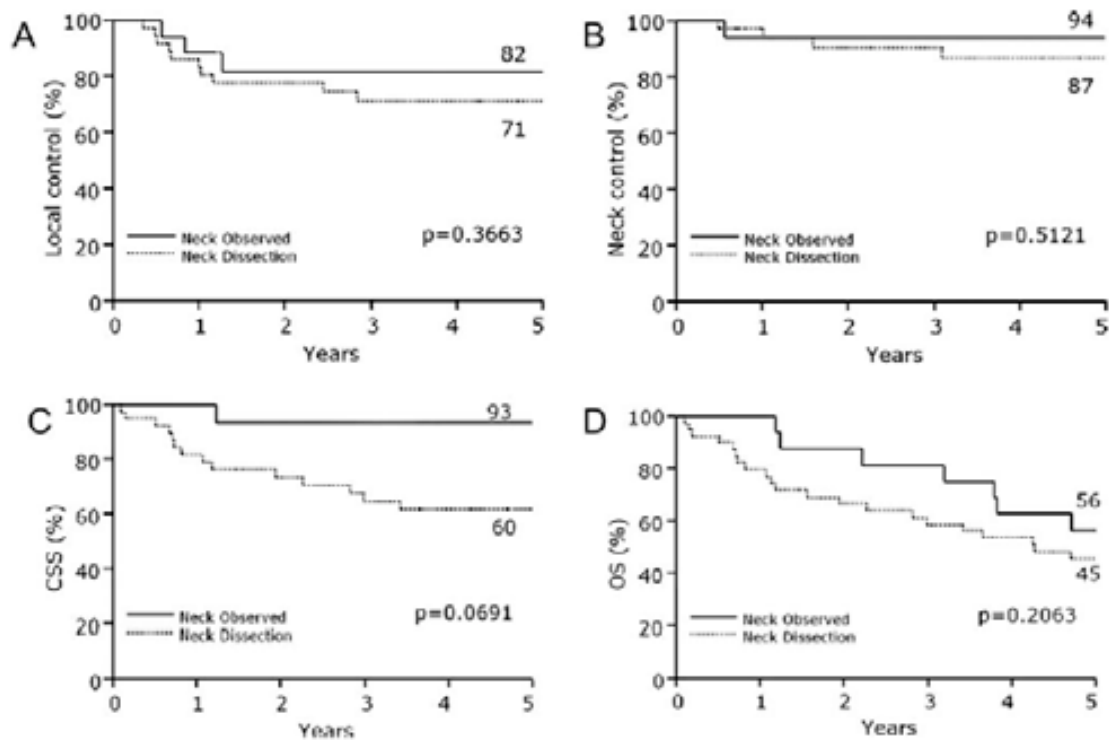


Figura 25. Control local (A), regional (B), supervivencia específica (C) y supervivencia global (D) a los 5 años para el grupo de observación frente al del vaciamiento ganglionar cervical en el estudio de Dagan y cols<sup>93</sup>.

Temam y cols<sup>94</sup> estudiaron retrospectivamente la incidencia de las metástasis ocultas y la morbilidad en 30 pacientes en los que se realizó una cirugía de rescate acompañado de un vaciamiento cervical debido a una recidiva local tumoral después de ser tratados mediante radioterapia por un CECC crN0. La afectación cervical fue valorada mediante exploración física y con técnicas de

imagen (TC y/o RM) tanto en el momento del diagnóstico del tumor inicial como en la recidiva. Las localizaciones primarias fueron la cavidad oral en 6 pacientes, orofaringe en 17, laringe supraglótica en 3 y la hipofaringe en 4. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente mediante radioterapia definitiva con una dosis total de 62 a 70 Gy para la lesión primaria, y con 50 Gy (20 pacientes) o de 62 a 65 Gy (10 pacientes) a nivel regional, dependiendo del tamaño tumoral y su localización. El tiempo desde la radioterapia hasta la cirugía de rescate fue de 3 a 64 meses (media de 12 meses). Los vaciamientos cervicales fueron unilaterales en 20 casos y bilaterales en 10, siendo 7 selectivos/ 23 radicales modificados en los ipsilaterales y 5 selectivos/ 5 radicales modificados en los contralaterales. 12 pacientes (40%) presentaron complicaciones postquirúrgicas, de las cuales 5 (16%) fueron severas y 7 (23%) menores. Solamente se encontraron metástasis ocultas (rpN+) en uno de los casos (3%) y fue con ruptura capsular. La recidiva local fue la mayor causa de fracaso de tratamiento en 11 pacientes (37%), la única causa en 7 (23%), asociada a la afectación regional en 2 (7%) o a metástasis a distancia en 2 (7%). Ninguno de los pacientes de la serie tuvo un fracaso regional aislado. La incidencia global de metástasis a distancia y de segundas neoplasias fue del 23% (7 pacientes) y del 13% (4 pacientes), respectivamente. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 80%, 55% y 32% respectivamente. (Figura 26)

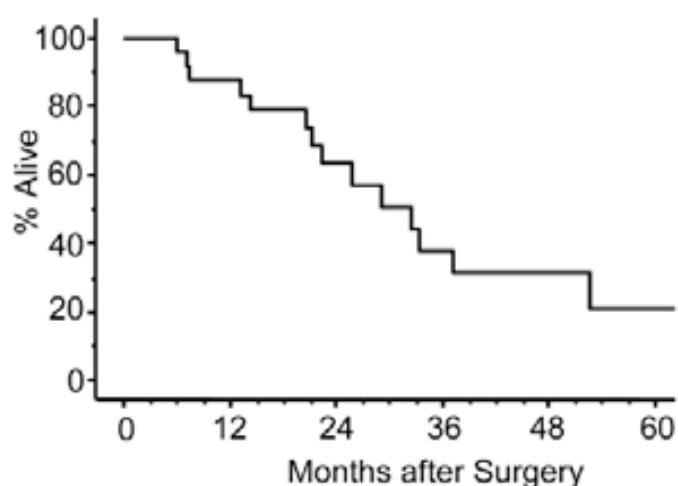


Figura 26. Supervivencia global después de la cirugía de rescate en los 30 pacientes crNO con CECC inicialmente tratado con radioterapia. Fuente: Temam y cols<sup>94</sup>.

Fritz y cols<sup>95</sup> examinaron la frecuencia y los patrones de las metástasis ocultas en pacientes con una recidiva o persistencia tumoral primaria en cuellos crN0 previamente irradiados, y también determinaron el control regional después de un vaciamiento cervical selectivo. Analizaron retrospectivamente 43 pacientes tratados en primera instancia con radioterapia o quimioradioterapia. Las dosis de radioterapia a nivel cervical fueron de 50 Gy a 64Gy. La clasificación regional previa al primer tratamiento fue: N0 en 37 de los casos, N1 en 5 y N2c en 1. Una vez diagnosticada la recidiva o persistencia del tumor primario a todos los pacientes se les realizó una exploración física cervical y una TC para valorar el estado ganglionar. En todos los casos se llevó a cabo cirugía sobre el tumor primario y vaciamiento cervical selectivo. El tiempo medio entre la radioterapia y la cirugía de rescate fue de 13 meses. Se requirió un seguimiento mínimo de un año de los pacientes para evaluar el control regional después del vaciamiento. Se encontraron metástasis ocultas en 12 pacientes (28%), 2 (17%) de los cuales con ruptura capsular. Seis pacientes tuvieron 2 o menos ganglios afectados y el resto más de 2. Las localizaciones primarias más frecuentes con metástasis ganglionares fueron la supraglotis y la hipofaringe. Todas las adenopatías positivas se hallaron en las áreas II-IV. 17 (39%) de los pacientes no llegaron al año de seguimiento, pero ninguno de ellos murió con afectación regional. Los 26 restantes completaron más de un año de seguimiento, de los cuales 3 (11%) tuvieron una recidiva local y 6 (23%) desarrollaron metástasis a distancia. Se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes con más de 2 adenopatías positivas y los que tenían 2 o menos ( $p=0.006$ ). Todos los pacientes con más de 2 ganglios afectados murieron por recidiva local (50%) o bien por metástasis a distancia (tabla 18). La conclusión del estudio fue que el vaciamiento cervical selectivo tuvo un excelente control regional tumoral, sin encontrar una alteración significativa en los patrones linfáticos después de la radioterapia, y que la presencia de más de 2 ganglios afectados se correlacionó con un pronóstico pobre.

Núm. ganglios +	Núm. pacientes	Recidiva regional	Muerte por tumor primario	Muerte por metástasis dist.
0	31	0	4	8
≤2	6	0	0	0
>2	6	0	3	3
TOTAL	43	0	7	11

*Tabla 18. Resultados basados en el número de ganglios afectados en los 43 pacientes con una recidiva o persistencia del tumor primario en cuellos cN0 previamente irradiados del estudio de Fritz y cols<sup>95</sup>.*

Van der Putten y cols<sup>96</sup> estudiaron los resultados oncológicos en 120 pacientes con recidiva o persistencia de carcinoma escamoso de laringe después del tratamiento con radioterapia (n=114, 95%) o quimioradioterapia. El tumor primario fue supraglótico en el 33% de los casos, glótico en el 66% y transglótico en el 1%. El tiempo medio entre la radioterapia y la detección de la recidiva o persistencia tumoral fue de 8.7 meses. La dosis total de radioterapia varió de 58 a 74 Gy. 67 pacientes (56%) tuvieron complicaciones postquirúrgicas, de las cuales el 33% fueron mayores, requiriendo una revisión quirúrgica o ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Se llevaron a cabo 40 (33%) vaciamientos cervicales unilaterales y 31 (26%) bilaterales, siendo el 33% radicales modificados y el resto selectivos de las áreas II-IV. Detectaron ganglios positivos ipsilaterales en 28 pacientes y contralaterales en 12 (figura 27). No encontraron una relación significativa entre la afectación ganglionar y las formas avanzadas locales (p=0.08) y regionales (p=0.06) del tumor inicial. La supervivencia específica fue del 58%. 35 (29%) pacientes tuvieron una recidiva local. En el grupo de pacientes que se les realizó un vaciamiento cervical no se observó ninguna recidiva regional. En el análisis univariante encontraron que el tratamiento con quimioterapia (p=0.0001), un estado avanzado regional previo (p=0.001) y márgenes de resección positivos (p<0.0018) fueron factores significativos de una peor supervivencia específica, pero solamente los márgenes de resección positivos (p>0.001) mantuvieron su significancia estadística en el análisis multivariante.



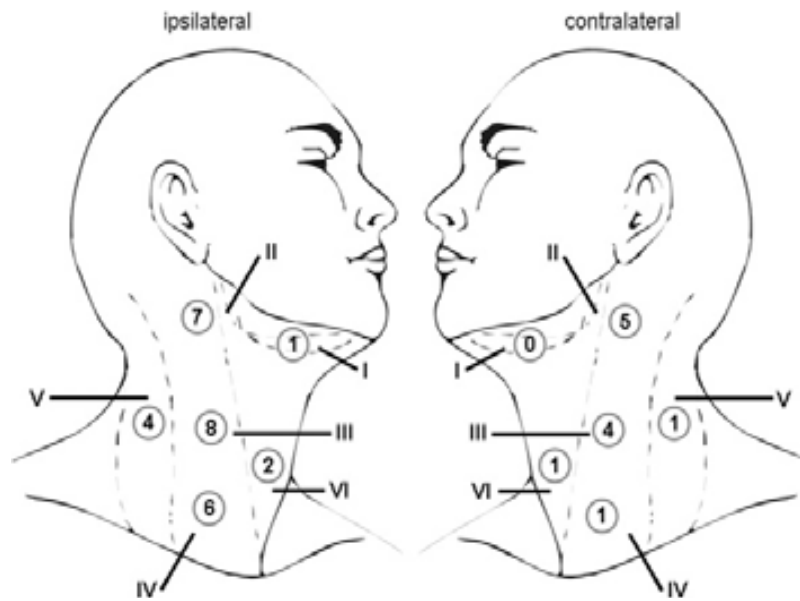


Figura 27. Localizaciones anatómicas de las distintas áreas ganglionares cervicales. Los números dentro del círculo se refieren a los pacientes con metástasis ganglionares a ese nivel. Fuente: Van der Putten y cols<sup>96</sup>.

Bohannon y cols<sup>97</sup> evaluaron retrospectivamente la utilidad del vaciamiento cervical en pacientes en los que se realizó una laringectomía de rescate sin afectación ganglionar (crN0). El cuello se estudió mediante la exploración física y técnicas de imagen. El tratamiento del tumor inicial incluyó radioterapia en la totalidad de las ocasiones, y aproximadamente en el 30% se les añadió quimioterapia. De los 71 pacientes revisados, 59 (83%) tenían tumores glóticos y el resto supraglóticos. Se formaron 2 grupos, el primero con 38 pacientes en los que se llevó a cabo una laringectomía de rescate con vaciamiento cervical (85% de los casos bilaterales). El segundo grupo lo formaron el resto de pacientes, tratados exclusivamente con una laringectomía. En 3 de los pacientes (8%) se diagnosticaron metástasis ocultas. La supervivencia global a 2 años en el grupo de pacientes con vaciamiento ganglionar fue del 52%, y en el que no se les realizó del 48%, sin encontrar diferencias entre ellos ( $p=0.48$ ) (figura 28). La recidiva local y regional en los pacientes con vaciamiento cervical fue del 10.5% y del 7.9% respectivamente, y en el otro grupo fue del 15% en ambos casos, sin hallar diferencias significativas entre ellos. El porcentaje de metástasis a distancia global fue del 15.5%. Las complicaciones en los pacientes con laringectomía de rescate y vaciamiento cervical fueron mayores (42.2%) que en aquellos que no se les realizó el vaciamiento (21.3%), siendo las diferencias significativas ( $p=0.04$ ).

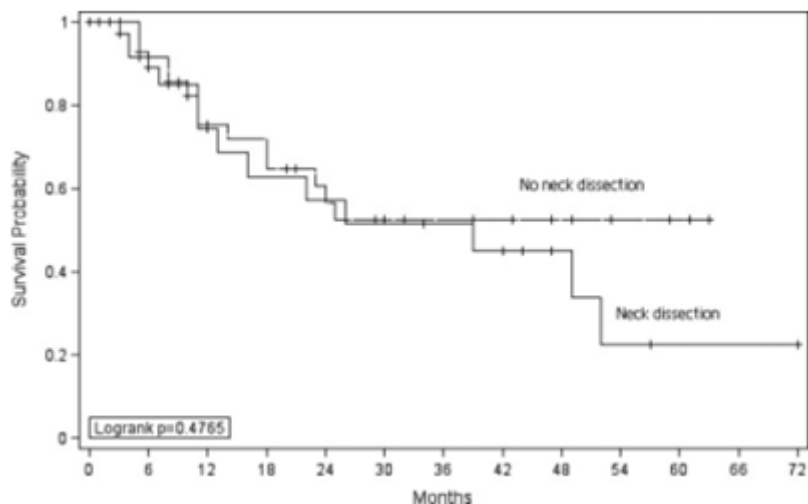


Figura 28. Supervivencia global comparando a los pacientes que se les realizó una laringectomía de rescate con y sin vaciamiento cervical en el estudio de Bohannon y cols<sup>97</sup>.

El grupo de Amit y cols<sup>98</sup> analizó retrospectivamente el riesgo de metástasis cervicales ocultas en 42 pacientes tratados previamente con radioterapia en los que se realizó una laringectomía total de rescate con un vaciamiento selectivo cervical electivo. Dividieron a los pacientes en dos grupos: el primero incluyó 14 enfermos (33%) con tumores pequeños (T1-T2), sin evidencia clínica ni radiológica de metástasis ganglionares que habían recibido radioterapia a nivel central del cuello. El segundo grupo lo formaron el resto de pacientes con tumores avanzados (T3-T4) o con afectación ganglionar previa que se les había irradiado a nivel central y lateral del cuello. Las dosis totales de radioterapia variaron de 56 a 72 Gy. La proporción de metástasis ocultas globales fue del 19%. En los pacientes con tumores pequeños y sin afectación ganglionar previa fue del 14% y en el segundo grupo del 22%, sin encontrar diferencias significativas entre ellos ( $p=0.69$ ). Cuatro de los 8 pacientes (50%) que recibieron radioterapia sobre las cadenas linfáticas por ser inicialmente N+ contaron con ganglios positivos (rpN+). En cambio, solamente 2 de los 20 enfermos (10%) que se les llevó a cabo radioterapia lateral del cuello sin tener adenopatías afectadas de inicio fueron rpN+, siendo estas diferencias significativas ( $p<0.01$ ). (Tabla 19)

---

Núm. pacientes

---

	RT central	RT central y lateral
Pacientes	14	28
T inicial		
T1-T2	14	10
T3-T4	0	18
N inicial		
cN0	14	20
cN+	0	8
rT		
rT1-T2	1	9
rT3-T4	13	19
N histopatológica		
rpN0	12	22
rpN+	2	6

*Tabla 19. Características clínicas y histopatológicas de los pacientes incluidos en el estudio de Amit y cols<sup>98</sup>.*

Farrag y cols<sup>99</sup> publicaron un estudio retrospectivo de 51 pacientes en los que se realizó una laringectomía total o supracricoidea de rescate por una recidiva o persistencia de carcinoma escamoso de laringe después de radioterapia primaria. 34 (66%) pacientes se sometieron a una laringectomía con un vaciamiento cervical selectivo unilateral o bilateral, y al resto solamente se les realizó la laringectomía. Todos los cuellos fueron estudiados mediante una TC cervical entre 4 y 6 semanas antes de la cirugía. 30 de los 34 pacientes (88%) con vaciamiento cervical no mostraron metástasis ganglionares. Encontraron que el estadiaje regional antes de la cirugía basado en la TC tenía una asociación significativa con el estado ganglionar después de la cirugía ( $p=0.006$ ). En el 97% de los pacientes diagnosticados como crN0 no hallaron

adenopatías positivas y solamente 1 tuvo una metástasis oculta (rpN+) (tabla 20). La clasificación local antes de la radioterapia y antes de la cirugía de rescate, el estado ganglionar antes de la radioterapia y la localización tumoral laríngea (supraglotis, glotis, subglotis), no se correlacionaron significativamente con la afectación ganglionar histopatológica final. Ninguno de los 34 pacientes con vaciamiento cervical presentó recidiva cervical después de la cirugía. En los pacientes crN0 que se les llevó a cabo el vaciamiento cervical tampoco observaron afectación regional en un seguimiento medio de 2.5 años. Los autores concluyeron que el manejo del cuello en pacientes que se sometieran a una cirugía de rescate por recidiva o persistencia de tumor laríngeo después de radioterapia debería estar basada en la TC previa a la cirugía, y debido a la baja probabilidad de metástasis ganglionar oculta, aquellos que fueran crN0 no requerirían de un vaciamiento cervical electivo.

	Pacientes con vaciamiento (n=34)	
	Positivo	Negativo
rpN+	4	30
<b>rT antes cirugía</b>		
rT (1,2)	1	4
rT (3,4)	3	26
<b>N antes cirugía</b>		
crN0	1	28
crN (1,2)	3	2
<b>Localización primaria</b>		

Supraglótico	2	6
Glótico	2	22
Subglótico	0	2

*Tabla 20. Clasificación local y regional de los tumores laríngeos que se les realizó una laringectomía de rescate con vaciamiento cervical del estudio de Farrag y cols<sup>99</sup>.*

Yao y cols<sup>100</sup> analizaron la tasa de metástasis ocultas en pacientes crN0 tratados con una laringectomía de rescate debido al fracaso de la radioterapia primaria. De los 63 enfermos revisados, 41 tenían un tumor glótico y el resto supraglótico. En 31 (75%) de los 41 pacientes con recidiva glótica se realizó una laringectomía total con vaciamiento selectivo cervical y a los 10 restantes solamente la laringectomía. Dos de los pacientes con vaciamiento cervical y otros 2 del grupo de observación habían recibido radioterapia sobre las cadenas linfáticas cervicales durante el tratamiento primario. Las supervivencias a 3 y 5 años en los pacientes que recibieron un vaciamiento cervical fueron de 71% y 58% respectivamente, y los que no lo recibieron fueron de 50% y 40% (figura 29). Las diferencias no fueron significativas entre grupos ( $p=0.87$ ). La tasa global de metástasis ocultas (rpN+) fue del 10% (3 pacientes). No se encontraron diferencias en la tasa de metástasis ocultas entre pacientes rT1/2 y rT3/4 ( $p=0.42$ ). Observaron que la invasión de la glándula tiroides o la invasión perineural estaba asociada a un mayor riesgo de afectación ganglionar ( $p<0.05$ ).

Un total de 21 de los 22 pacientes con carcinoma supraglótico recibieron radioterapia en ambos lados cervicales durante el tratamiento primario. 10 enfermos (45%) fueron tratados mediante laringectomía con vaciamiento cervical y el resto solamente con laringectomía. La supervivencia a los 5 años en los pacientes que les realizaron un vaciamiento cervical fue del 50%, y en los que no lo recibieron fue del 33% (figura 29). No aparecieron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0.49$ ). La tasa de metástasis ocultas (rpN+) fue del 20% (2 pacientes). Los autores recomiendan realizar un vaciamiento cervical electivo en las recidivas glóticas rT3-rT4 y en todas las supraglóticas por el riesgo de hallar metástasis ocultas en estos pacientes.

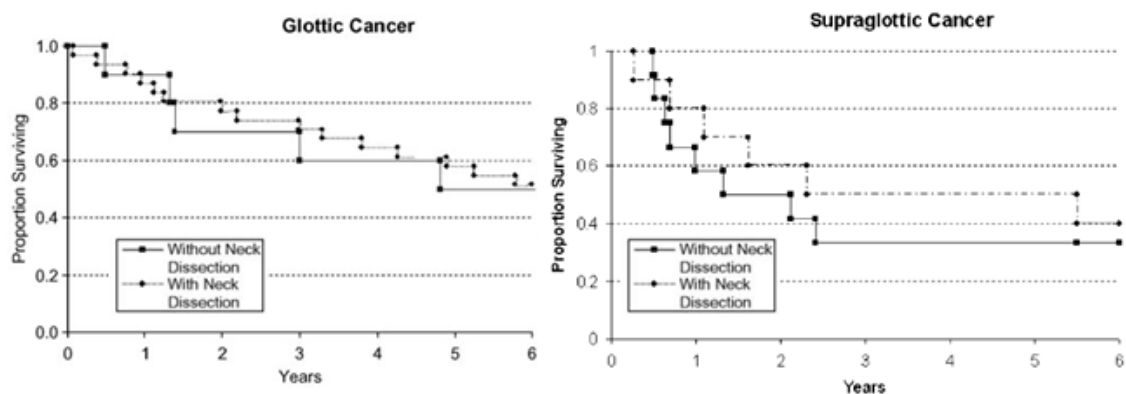


Figura 29. Supervivencia global comparando los pacientes con vaciamiento frente a los que no se les realizó en recidivas glóticas y supraglóticas. Fuente: Yao y cols<sup>100</sup>.

Penning y cols<sup>101</sup> evaluaron la efectividad del vaciamiento selectivo cervical en pacientes con carcinoma supraglótico sometidos a una laringectomía primaria o de rescate. Estudiaron 93 pacientes, de los cuales 34 habían recibido radioterapia previa seguida de una laringectomía de rescate por recidiva o persistencia tumoral. Seis de estos pacientes tuvieron afectación ganglionar antes de la radioterapia. El estudio cervical previo a la cirugía se llevó a cabo mediante palpación cervical, TC o RM, y en caso de dudas se realizó una ECO-PAAF. Diez de los 34 pacientes con irradiación primaria necesitaron una ECO-PAAF. De los 32 pacientes crN0 en los que se llevó a cabo una laringectomía de rescate con vaciamiento cervical selectivo, se encontró que un 6% de los cuellos (4/64) fueron rpN+ (tabla 21) (el porcentaje para los pacientes cN0 con laringectomía primaria fue del 24%). De los 6 pacientes con afectación ganglionar antes de la radioterapia, solamente en 1 se le detectó adenopatías positivas después del vaciamiento cervical. En el grupo de pacientes con laringectomía de rescate se observó 1 recidiva regional.

	Pre-IQ	Post-IQ	VC ips	VC con	Cuellos totales
L. rescate (n=34)	crN0 (n=32)	rpN+	3	1	4 (6%)
		rpN0	29	31	60 (94%)

Total cuellos	32	32	64
---------------	----	----	----

---

*Tabla 21. Distribución de las metástasis ocultas en los pacientes crN0 con una recidiva o persistencia de carcinoma supraglótico que se les realizó una laringectomía de rescate con vaciamiento cervical bilateral en el estudio de Penning y cols<sup>101</sup>. VC ips: vaciamiento cervical ipsilateral; VC con: vaciamiento cervical contralateral; L. rescate: laringectomía de rescate.*

Wax y cols<sup>102</sup> analizaron la incidencia de las metástasis ocultas en pacientes en los que se llevó a cabo un vaciamiento cervical electivo durante una laringectomía de rescate. Realizaron un estudio prospectivo en pacientes que hubieran completado el tratamiento primario con radioterapia, estuvieran libres de enfermedad como mínimo 6 meses antes de la recidiva primaria, fueran cN0 en la presentación inicial y en el momento del diagnóstico de la recidiva y se les realizara una laringectomía total de rescate. Todos los pacientes tuvieron un mínimo seguimiento de 2 años. Los pacientes con carcinomas glóticos T1-T2 recibieron la radioterapia primaria solamente a nivel local y aquellos con tumores T3-T4 glóticos o supraglóticos fueron irradiados tanto a nivel local como cervical. El estado de las cadenas linfáticas se evaluó mediante una TC o RM. 34 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales a 30 se les realizó un vaciamiento bilateral y 4 unilateral. Se encontraron metástasis ocultas en 6 pacientes (17%), 4 correspondientes al grupo de los tumores supraglóticos (14 en total) y 2 del grupo de los glóticos (n=20) (tabla 22). La afectación ganglionar fue unilateral en 4 enfermos y bilateral en 2 (ambos con recidiva supraglótica). No hubo ninguna recidiva regional. Los autores concluyeron sugiriendo la realización de un vaciamiento bilateral en los tumores recurrentes supraglóticos y unilateral en los carcinomas recurrentes avanzados glóticos (T3-T4).

Localización	Pacientes (n)	Pacientes rpN+
Glottis	20	2 (10%)
Supraglottis	14	4 (28%)
Total	34	6 (17%)

*Tabla 22. Metástasis ocultas según la localización de la recidiva tumoral del estudio de Wax y cols<sup>102</sup>.*



Lee y cols<sup>103</sup> analizaron los resultados obtenidos en una serie de 154 pacientes con CECC recidivados a nivel local sin evidencia clínica de afectación ganglionar en el momento de la recidiva tratados con un vaciamiento electivo (n=80) u observación (n=74). La incidencia de aparición de metástasis ganglionares oculta fue del 7.5%. La supervivencia libre de afectación regional a los 5 años fue del 94% en el grupo de pacientes tratados de forma quirúrgica, y del 83% en el grupo de observación, sin que apareciesen diferencias significativas en el control regional en función del tipo de tratamiento planteado (P=0.2). (Figura 30)

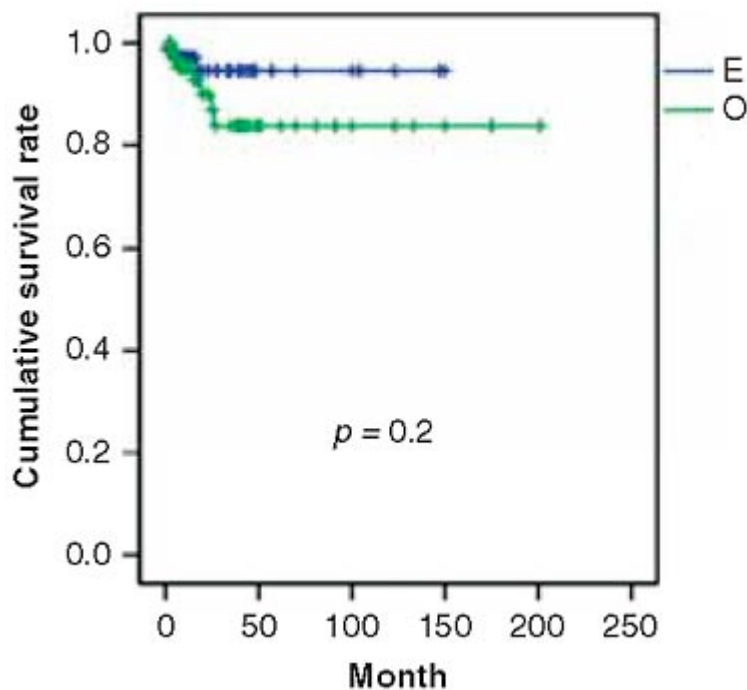


Figura 30. Supervivencia libre de afectación regional a los 5 años según el tratamiento realizado a nivel cervical. E: vaciamiento cervical. O: Observación. Fuente: Lee y cols<sup>103</sup>.

En el mismo estudio, en relación a la supervivencia ajustada, tampoco aparecieron diferencias significativas en relación al tipo de tratamiento efectuado. La supervivencia ajustada a los 5 años para el grupo de pacientes tratados de forma quirúrgica a nivel cervical fue del 71%, y para el grupo mantenido en observación del 69% (P=0.4). (Figura 31)

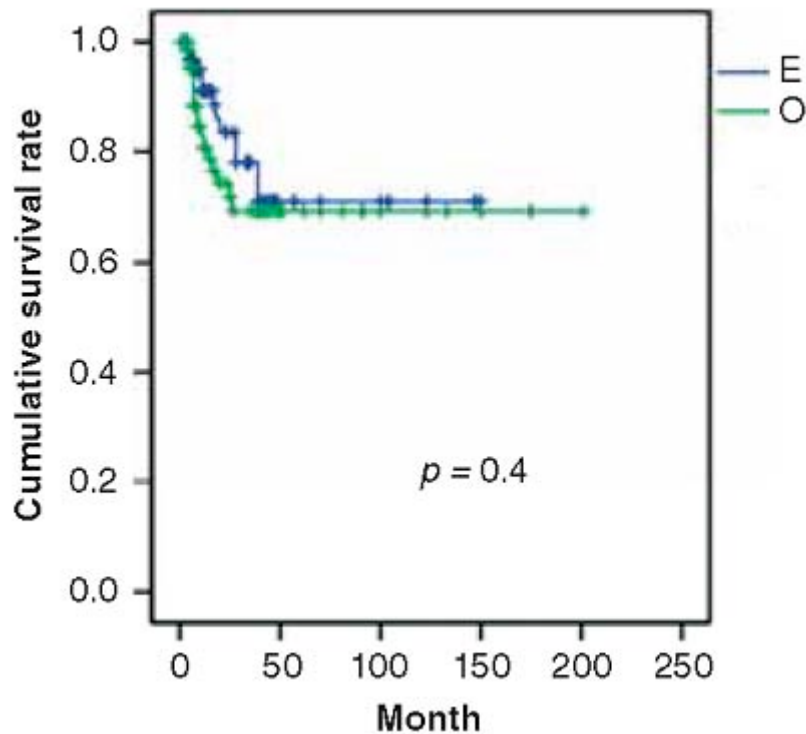


Figura 31. Supervivencia ajustada a los 5 años según el tratamiento realizado a nivel cervical. E: vaciamiento cervical. O: Observación. Fuente: Lee y cols<sup>103</sup>.

Al analizar los factores relacionados de forma significativa con el control regional o la supervivencia, los autores encontraron que los pacientes que presentaron metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico inicial del tumor tuvieron un mayor riesgo de sufrir una recidiva del tumor a nivel regional, y que los pacientes con tumores recidivados dentro del primer año de seguimiento contaron con una menor supervivencia ajustada.

Finalmente, Yirmibesoglu y cols<sup>104</sup> publicaron recientemente un estudio retrospectivo en el que analizaron los resultados obtenidos a nivel ganglionar mediante vaciamientos electivos u observación en una serie de 44 pacientes con CECC tratados con radioterapia (n=21) o quimiorradioterapia (n=23) con una recidiva local de la enfermedad. En la totalidad de las ocasiones el tratamiento con radioterapia incluyó las áreas cervicales. Todos los pacientes fueron considerados crN0 tanto en el momento del diagnóstico inicial como de la recidiva local. En 30 pacientes (68%) se realizó un vaciamiento cervical de forma electiva unilateral (n=13) o bilateral (n=17), en tanto que los 14 pacientes restantes fueron mantenidos en observación. No aparecieron diferencias significativas en relación a la localización o el estadiaje de los pacientes en función del tipo de tratamiento efectuado a nivel ganglionar, si bien los

pacientes con tumores de localización laríngea contaron con una tendencia superior a no recibir tratamiento cervical electivo.

El porcentaje de aparición de metástasis ocultas en los vaciamentos realizados fue del 10% (3/30). Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio desarrolló posteriormente recidivas del tumor a nivel regional. No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia en función del tipo de tratamiento recibido a nivel ganglionar (cirugía electiva versus observación). La única variable que se relacionó de forma significativa con el control local de la enfermedad y la supervivencia fue el estatus de los márgenes de resección. La figura 32 muestra las curvas de supervivencia en función del tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares para los pacientes incluidos en el estudio.

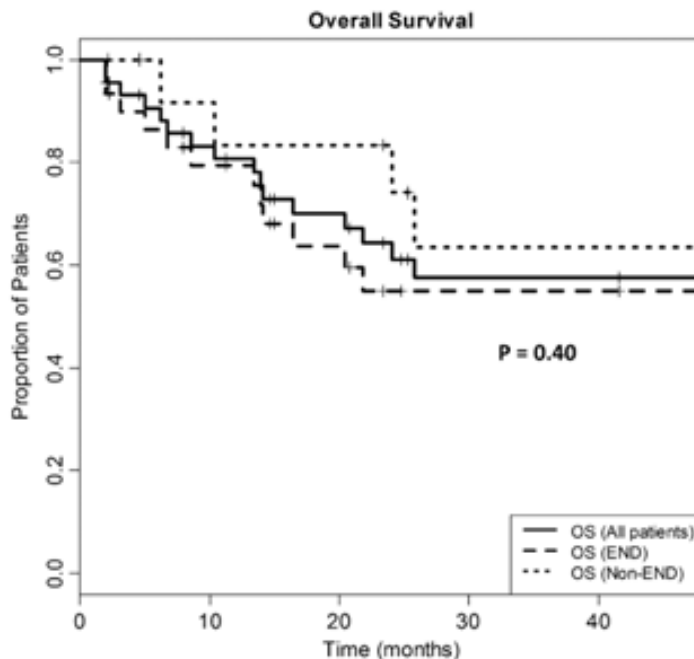


Figura 32. Supervivencia global en función del tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares para los pacientes incluidos en el estudio. END: Vaciamiento cervical. Non-END: observación. Fuente: Yirmibesoglu y cols<sup>104</sup>.

Si bien los autores no realizaron un estudio específico en relación a la supervivencia de los pacientes tratados con vaciamentos electivos, sí que explicitaron el seguimiento correspondiente a los 3 pacientes crN0/rpN+. Dos de estos pacientes sufrieron una nueva recidiva del tumor, en un caso a nivel local y en el otro en forma de metástasis a distancia.

El porcentaje de complicaciones postoperatorias mayores correspondiente al grupo de pacientes tratados sin vaciamientos fue del 21%, y para los pacientes tratados con un vaciamiento electivo del 53% ( $P=0.05$ ). El resultado de un estudio multivariante mostró que la única variables que se relacionó de forma significativa con la aparición de complicaciones postoperatorias y con el periodo de ingreso hospitalario fue la necesidad de utilización de colgajos en el tiempo reconstructivo de la cirugía, en tanto que la realización de vaciamientos cervicales perdió capacidad como variable pronóstica independiente.

## **9. Metástasis ganglionares ocultas en pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello: Descripción pormenorizada de los datos existentes en la literatura**

Los pacientes con un CECC tienen un mayor riesgo de aparición de una segunda neoplasia maligna, la mayoría de las cuales se localiza en el pulmón, el esófago u otra vez en la cabeza y cuello<sup>105</sup>. El manejo cervical en pacientes con una segunda neoplasia sin evidencia clínica de afectación ganglionar (cN0), principalmente en los que recibieron radioterapia previa, no está bien determinado.

Hasta el momento, Falchook y cols<sup>106</sup> han sido los únicos autores en evaluar la conveniencia de realizar un vaciamiento cervical electivo en pacientes con una segunda neoplasia cN0 de cabeza y cuello. Estudiaron retrospectivamente una cohorte de 13 pacientes con segundos CECC. Los criterios de inclusión fueron: haber recibido radioterapia primaria a nivel local y regional, ser una segunda neoplasia escamosa metacrónica cN0, no tener evidencia de metástasis a distancia, haberse sometido a una cirugía con intención curativa para el segundo tumor con o sin vaciamiento cervical, y tener un seguimiento mínimo de un año. La dosis media de irradiación a nivel local fue de 74.4 Gy y a nivel regional de 40.5 Gy. Solamente un enfermo recibió quimioterapia de inducción. Las localizaciones de la segunda neoplasia fueron: cavidad oral (n=7), orofaringe (n=1), hipofaringe (n=2) y laringe (n=3). El tiempo medio del diagnóstico del segundo tumor fue de 5.9 años (rango: 0.2-25.8 años). El vaciamiento ganglionar se llevó a cabo en 10 pacientes, apareciendo metástasis ocultas (pN+) en 1 (10%). La supervivencia específica y global, el control locoregional y local a 5 años fue del 62%, 38%, 67% y 77% respectivamente (figura 33). Dos de los 4 pacientes con una recidiva local también la tuvieron regional. Todos los pacientes con una recidiva local murieron a consecuencia de la enfermedad. Sólo 1 paciente tuvo una recidiva cervical aislada, y fue en uno de los 3 enfermos que no se les realizó el vaciamiento cervical.

Según estos autores, el bajo riesgo de aparición de metástasis ocultas fue una consecuencia de la fibrosis de las cadenas linfáticas cervicales causadas por la radioterapia primaria, dificultando la difusión del segundo CECC a los ganglios linfáticos. Basándose en sus datos, recomiendan no realizar el vaciamiento cervical electivo en los pacientes con una segunda neoplasia cN0, cuando las

áreas ganglionares principales de difusión del segundo tumor hayan sido incluidas previamente en el campo de la radioterapia.

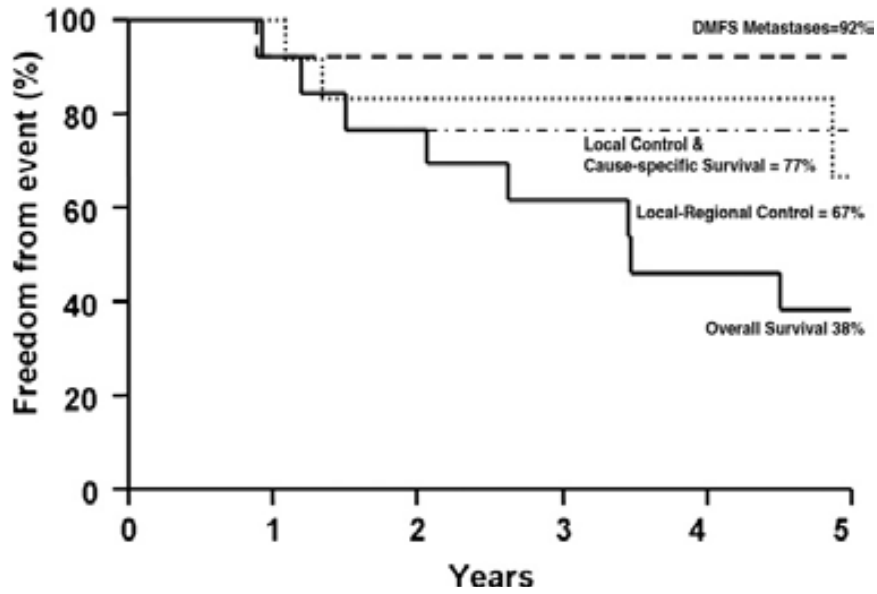


Figura 33. Resultados de las supervivencias a 5 años en los 13 pacientes con segundas neoplasias de cabeza y cuello cN0. Fuente: Falchook y cols<sup>106</sup>.

## **Hipótesis y objetivos**

## **Hipótesis**

Existen variables relacionadas con el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas para los pacientes con un CECC recidivado a nivel local o con una segunda neoplasia en cabeza y cuello clínica y radiológicamente N0, que nos permitirán definir qué pacientes de cada uno de estos grupos sería tributario de la realización de un tratamiento electivo sobre las áreas ganglionares y en cuales sería razonable no llevarlo a cabo.



## **Objetivos**

1.- El objetivo principal del presente estudio es determinar los factores de riesgo asociados a la existencia de metástasis ganglionares ocultas en pacientes con una recidiva local de un CECC o en pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello en los que la exploración clínica y radiológica no mostró la existencia de una afectación ganglionar a nivel cervical.

Como objetivos secundarios se plantearon:

2.- Determinar la incidencia de aparición de metástasis cervicales ocultas en los pacientes con una recidiva local de un CECC o en pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello en los que la exploración clínica y radiológica no mostró la existencia de una afectación ganglionar a nivel cervical.

3.- Determinar las indicaciones de vaciamientos cervicales electivos en los pacientes con una recidiva local de un CECC o en pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello en los que la exploración clínica y radiológica no mostró la existencia de una afectación ganglionar a nivel cervical.

4.- Determinar el valor pronóstico correspondiente a la existencia de metástasis ganglionares ocultas en los pacientes con una recidiva local de un CECC o en pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello en los que la exploración clínica y radiológica no mostró la existencia de una afectación ganglionar a nivel cervical sometidos a un tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor y sobre las áreas ganglionares.

## **Material y métodos**



La información utilizada para la realización del presente estudio se obtuvo de una base de datos que, de forma prospectiva, recoge información referente a las características epidemiológicas, tumorales, terapéuticas y de seguimiento de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Sant Pau desde 1985<sup>107</sup>.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron valorados por un Comité Oncológico, en el cual se procedió a la estadificación de la enfermedad y a la propuesta terapéutica de acuerdo con los protocolos de tratamiento institucionales.

## **1. Estudio de los pacientes tratados con un vaciamiento cervical durante la cirugía de rescate**

Se evaluaron un total de 3035 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC) localizados en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, diagnosticados y tratados en nuestro centro durante el periodo 1992-2012. Los pacientes con tumores tratados con anterioridad a dicho periodo no fueron analizados al no poder contar con información en relación a los resultados anatomopatológicos de los vaciamientos realizados en el contexto de las cirugías de rescate.

Los criterios de inclusión utilizados en la elaboración de esta parte del estudio fueron los siguientes:

- Existencia de una recidiva a nivel de la localización primaria del tumor tras un tratamiento inicial con intención radical.
- Haber realizado un tratamiento quirúrgico de rescate de la recidiva local.

Durante el periodo estudiado un total de 657 pacientes sufrieron la aparición de una recidiva a nivel local de la enfermedad, de los cuales 316 (48.1%) recibieron un tratamiento quirúrgico de rescate sobre la localización primaria del tumor, y forman la base del presente estudio.

El objetivo del estudio fue analizar la incidencia de afectación ganglionar en los vaciamientos realizados en las cirugías de rescate.

En el momento del diagnóstico de la recidiva y previamente a la decisión de llevar a cabo algún tipo de tratamiento, la afectación ganglionar de los pacientes fue valorada de forma clínica (palpación cervical) y mediante técnicas de imagen (TC y/o RM en función de la localización del tumor primario y disponibilidad de la técnica).

Del total de pacientes incluidos inicialmente se excluyeron un total de 114 como consecuencia de los siguientes motivos:

- 98 pacientes en los cuales la cirugía de rescate no incluyó la realización de vaciamientos cervicales. Mayoritariamente se trató de pacientes tratados mediante procedimientos endoscópicos o transorales (n=51) para el manejo de recidivas locales limitadas del tumor, o en los que el tratamiento inicial del tumor incluyó cirugía ganglionar sobre las áreas a riesgo (n=35).
- 16 pacientes en los cuales la cirugía de rescate se realizó en otros centros.

El presente estudio se realizó sobre un grupo de 202 pacientes con una recidiva local del CECC tratada mediante cirugía de rescate, en los cuales se realizó un tratamiento quirúrgico de las áreas ganglionares, y de los cuales se dispuso de información relativa al resultado anatomopatológico de los vaciamientos realizados.

La población estudiada la compusieron un total de 191 varones (94.6%) y 11 mujeres (5.4%), con una edad media de 59.6 años (desviación estándar de 10.0 años, rango 36.9-83.1 años).

La tabla 23 muestra la localización del tumor primario correspondiente a los pacientes incluidos en el estudio.

Localización	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Cavidad oral	22	10.9
Orofaringe	28	13.9
Hipofaringe	9	4.5
Supraglotis	46	22.8

Glottis	97	48
TOTAL	202	100

*Tabla 23. Localización de los tumores primarios.*

		N				
		1	2	3	4	TOTAL
T	1	58 (28.7%)	1 (0.5%)	0	0	59 (29.2%)
	2	59 (29.2%)	7 (3.5%)	4 (2%)	1 (0.5%)	71 (35.1%)
	3	27 (13.4%)	10 (5%)	17 (8.4%)	1 (0.5%)	55 (27.2%)
	4	6 (3%)	3 (1.5%)	8 (4%)	0	17 (8.4%)
TOTAL		150 (74.3%)	21 (10.4%)	29 (14.4%)	2 (1%)	202 (100%)

*Tabla 24. Distribución de las categorías de extensión local y regional del tumor inicial de los pacientes estudiados.*

Un 28.7% de los pacientes (n=58) contaron con tumores en estadio I, un 29.2% (n=59) con tumores estadio II, un 22.3% (n=45) con tumores estadio III, y un 19.8% (n=40) con tumores estadio IV.

La totalidad de pacientes contaron con carcinomas escamosos con un predominio de los carcinomas moderadamente diferenciados (n=171, 84.7%). Un total de 19 pacientes (9.4%) contaban con un carcinoma bien diferenciado, y 12 pacientes (5.9%) con un carcinoma mal diferenciado.

De los pacientes analizados, el tratamiento inicial sobre la localización primaria del tumor consistió en una resección quirúrgica en ocho ocasiones (4%). Los 194 pacientes restantes fueron tratados con radioterapia (n=122, 60.4%) o quimioradioterapia (n=72, 35.6%).

La Figura 34 muestra los tratamientos realizados sobre las áreas ganglionares en el momento del tratamiento inicial del tumor.

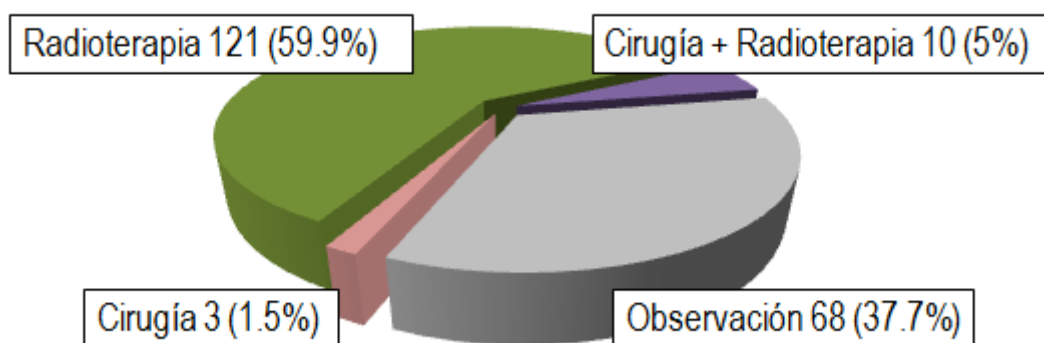


Figura 34. Tratamiento sobre las áreas ganglionares en el momento del tratamiento inicial del tumor en los 202 pacientes estudiados.

Un pequeño porcentaje de los pacientes (n= 13, 6.5%) recibió un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares en la secuencia terapéutica inicial. De los pacientes incluidos en el estudio, un 65% habían recibido tratamiento con radioterapia sobre las áreas ganglionares. En general, el tipo de tratamiento realizado consistió en la administración de una dosis de 50 Gy sobre las áreas ganglionares en riesgo en el caso de tratamientos electivos, y de 70-72 Gy en el caso de pacientes con enfermedad ganglionar clínica, administrada en régimen de norma (n=103) o hiperfraccionamiento (n=28) con campos conformados.

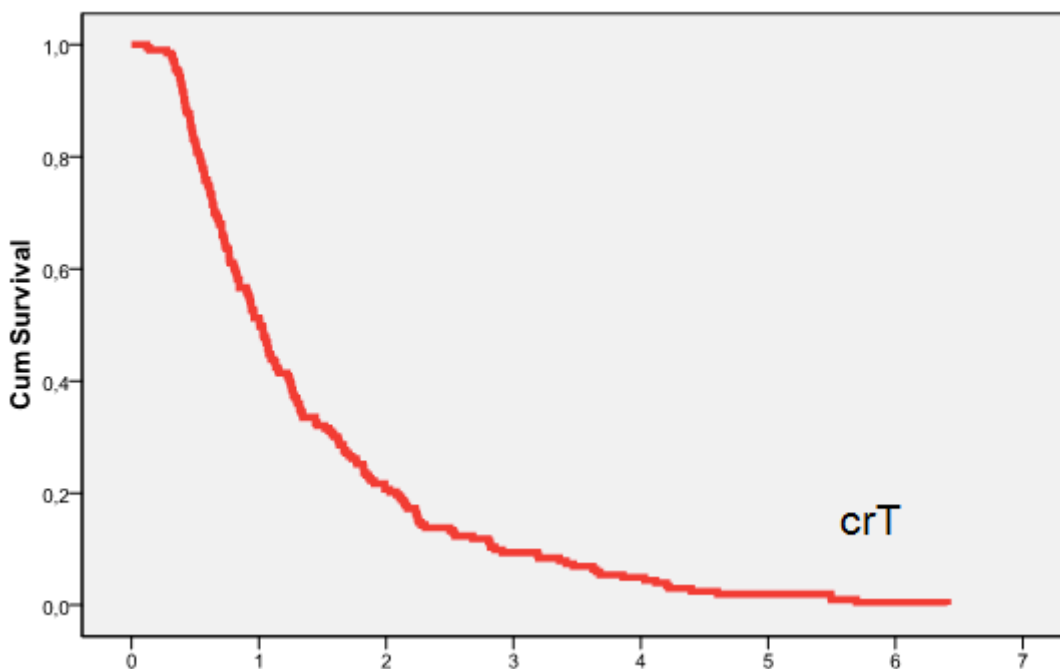
Tal como era de esperar, existió una relación significativa entre el tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares (observación versus tratamiento) y la localización del tumor primario, su categoría de extensión local y de extensión regional.

	Observación	Tratamiento	P
Cavidad oral	4 (18.2%)	18 (81.8%)	0.0001
Orofaringe	0	28 (100%)	
Hipofaringe	0	9 (100%)	
Supraglotis	1 (2.2%)	45 (97.8%)	
Glottis	63 (64.9%)	34 (35.1%)	

	TOTAL	68 (33.7%)	134 (66.3%)	
T	1	51 (86.4%)	8 (13.6%)	0.0001
	2	17 (23.9%)	54 (76.1%)	
	3	0	55 (100%)	
	4	0	17 (100%)	
	TOTAL	68 (33.7%)	134 (66.3%)	
N	1	68 (45.3%)	82 (54.7%)	0.0001
	2	0	21 (100%)	
	3	0	29 (100%)	
	4	0	2 (100%)	
	TOTAL	68 (33.7%)	134 (66.3%)	

*Tabla 25. Relación entre el tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares la localización del tumor primario, su categoría de extensión local y de extensión regional.*

La figura 35 muestra la curva de supervivencia libre de enfermedad local desde el diagnóstico inicial del tumor hasta la detección de la recidiva.





*Figura 35. Supervivencia libre de enfermedad local desde el momento del diagnóstico inicial del tumor hasta la detección de la recidiva.*

Tal como puede apreciarse al analizar la curva de supervivencia, la gran mayoría de las recidivas locales se produjeron dentro de los dos primeros años de seguimiento de la enfermedad oncológica.

El tratamiento de la recidiva local consistió en una exéresis quirúrgica del tumor complementado con un tratamiento con radioterapia postoperatoria en 13 ocasiones (6.4%). En siete ocasiones (3.5%) el tratamiento de la recidiva incluyó el uso de quimioterapia, habitualmente 3 ciclos de cisplatino y 5-fluoruracilo, administrados de forma previa al tratamiento quirúrgico de rescate. La figura 36 detalla los procedimientos quirúrgicos de rescate realizados sobre la localización primaria del tumor.

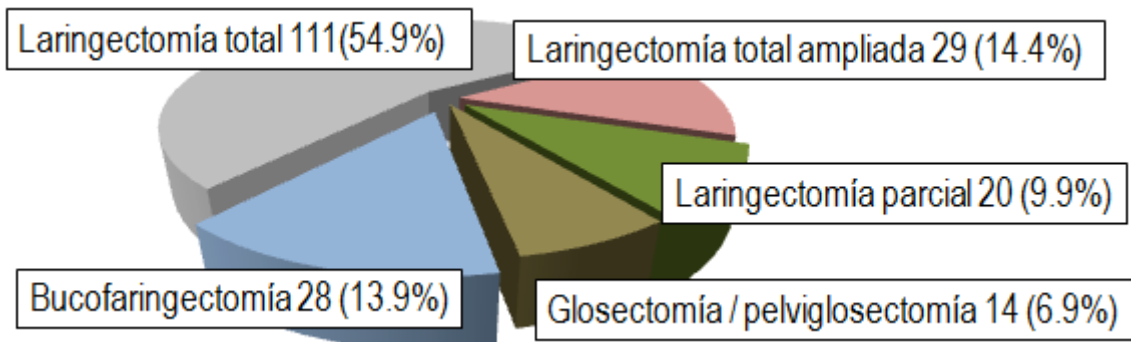


Figura 36. Tratamientos quirúrgicos de rescate realizados sobre el tumor primario.

Durante el curso de los tratamientos quirúrgicos de rescate se efectuaron un total de 315 vaciamientos cervicales, 151 en el lado derecho y 164 en el izquierdo. Un total de 113 pacientes (55.9%) fueron tratados con un vaciamiento bilateral.

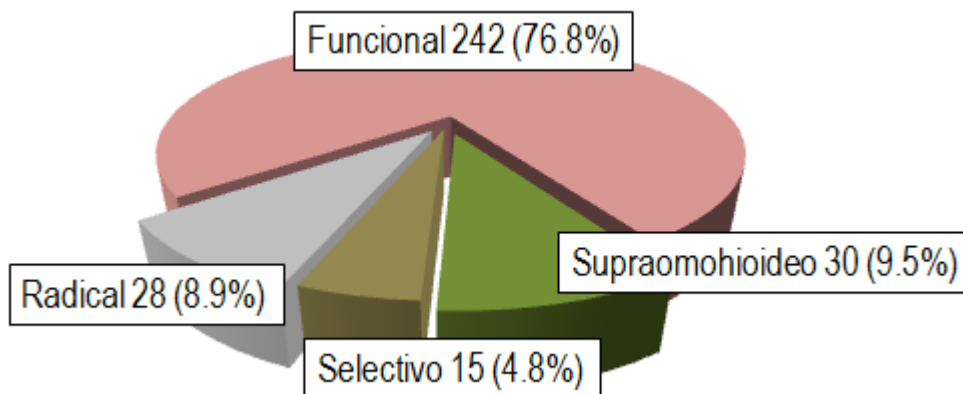


Figura 37. Tipos de vaciamientos cervicales realizados durante la cirugía de rescate. El vaciamiento selectivo sólo incluyó un área ganglionar.

La media de ganglios obtenida en los vaciamientos realizados fue de 15.8 ganglios por vaciamiento (desviación estándar 8.8). La tabla 26 muestra el promedio de ganglios obtenidos en función del tipo de vaciamiento efectuado.

Tipo de vaciamiento	n	Media ganglios	Desviación estándar
---------------------	---	----------------	---------------------

Radical	28	18.5	11.2
Funcional	242	16.2	8.2
Supraomohioideo	30	16.9	6.8
Selectivo (sólo 1 área ganglionar)	15	2.2	0.9
TOTAL	315	15.8	8.8

*Tabla 26. Promedio de ganglios obtenidos según el tipo de vaciamiento realizado.*

Si se consideran sólo los vaciamientos radical, funcional y supraomohioideo, excluyendo los vaciamientos selectivos de sólo un área ganglionar, no existieron diferencias significativas en el número de ganglios disecados en función del tipo de vaciamiento (ANOVA,  $P=0.373$ ).

El promedio de ganglios disecados en los 110 vaciamientos realizados en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento sobre las áreas ganglionares fue de 18.2 (desviación estándar 10.1), significativamente superior al obtenido en los 205 vaciamientos realizados en pacientes que previamente habían recibido tratamiento a nivel cervical, en los cuales el promedio de ganglios disecados por vaciamiento fue de 14.5 (desviación estándar 7.7) (test t Student,  $P=0.0001$ ).

Se llevó a cabo un análisis de los hallazgos anatomopatológicos del vaciamiento cervical en función del antecedente del diagnóstico de la recidiva regional del tumor en el momento del diagnóstico de la recidiva local. Para aquellos pacientes en los cuales no existía la sospecha de una recidiva regional en el momento del diagnóstico de la recidiva local, se evaluó la incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas en los vaciamientos electivos realizados. Se correlacionó la incidencia de aparición de estas metástasis ganglionares ocultas con variables como la localización del tumor primario, la categoría de extensión local del tumor inicial y de la recidiva, la categoría de extensión regional en el momento del diagnóstico inicial del tumor, y el antecedente de tratamiento efectuado sobre las áreas ganglionares en el curso del tratamiento inicial del tumor.

Finalmente, se analizó la influencia en el control de la enfermedad y en la supervivencia de la existencia de afectación ganglionar en los vaciamientos de rescate. La supervivencia actuarial se calculó a partir de la fecha de diagnóstico correspondiente a la recidiva local del tumor. En el momento del cierre del estudio, dos pacientes se encontraban vivos con metástasis a distancia, en curso de tratamiento paliativo. A efectos del cálculo de supervivencias, ambos pacientes fueron considerados como fallecidos a consecuencia de la evolución del tumor con fecha correspondiente al último control.

## 2. Estudio de los pacientes tratados con un vaciamiento cervical durante el manejo de segundas neoplasias de cabeza y cuello

Los criterios de inclusión correspondientes a los pacientes analizados en esta parte del estudio fueron los siguientes:

- Existencia de una segunda neoplasia de cabeza y cuello localizada a nivel de cavidad oral, oro-hipofaringe o laringe, diagnosticada y tratada en nuestro centro durante el periodo 1985-2012.
- No haber recibido un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares en el curso de la secuencia terapéutica utilizada en el manejo del tumor índice de cabeza y cuello.
- Ausencia clínica y radiológica (TC y/o RM) de la presencia de metástasis ganglionares a nivel cervical en el momento del diagnóstico de la segunda neoplasia.
- Haber recibido un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares durante la secuencia terapéutica utilizada en el tratamiento de la segunda neoplasia.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron valorados por un Comité Oncológico, en el cual se procedió a la estadificación de la enfermedad y a la propuesta terapéutica de acuerdo con los protocolos de tratamiento institucionales.

Inicialmente, 79 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Fueron excluidos un total de 5 pacientes en los cuales el tratamiento quirúrgico de las áreas ganglionares consistió en una adenectomía limitada en continuidad con la localización primaria del tumor, no siendo considerado este tratamiento como un vaciamiento cervical. En consecuencia, el presente estudio se llevó a cabo a partir de la información obtenida de un total de 74 pacientes con segundas neoplasias de cabeza y cuello. La tabla 27 muestra las características clínicas de los pacientes incluidos en esta parte del estudio.

---

		N
Localización tumor 1ario	Cavidad oral-orofaringe	36 (48.6%)
	Supraglotis-hipofaringe	14 (18.9%)

	Glotis-subglotis	24 (32.4%)
Tratamiento cervical tumor 1º	Observación	28 (37.8%)
	Radioterapia	46 (62.2%)
Localización 2ª neoplasia	Cavidad oral-orofaringe	27 (36.5%)
	Supraglotis-hipofaringe	33 (44.6%)
	Glotis-subglotis	14 (18.9%)
Extensión local 2ª neoplasia	T1-T2	33 (44.6%)
	T3-T4	41 (55.4%)
Tratamiento cervical 2ª neoplasia	Cirugía	61 (82.4%)
	Cirugía + radioterapia	13 (17.6%)

*Tabla 27. Características clínicas de los pacientes con segundas neoplasias incluidos en el estudio.*

Un total de 9 pacientes (12.1%) iniciaron la secuencia terapéutica de tratamiento de la segunda neoplasia con quimioterapia de inducción.

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron un total de 98 vaciamientos cervicales, 75 vaciamientos funcionales y 23 vaciamientos supraomohioideos. Un total de 24 pacientes recibieron un tratamiento con un vaciamiento cervical bilateral. Un total de 46 pacientes (62.2%) habían recibido tratamiento previo sobre las áreas ganglionares, administrado en el curso del tratamiento del tumor índice de cabeza y cuello. En 7 ocasiones el tratamiento con radioterapia se asoció a la administración de quimioterapia concomitante. La dosis de radioterapia administrada sobre las áreas ganglionares fue de 50-55 Gy en el grupo de pacientes con un tumor índice N0 (n=31), y de 65-72 Gy en el grupo de pacientes con tumores N+ (n=15).

De los pacientes 28 pacientes que no habían recibido radioterapia sobre las áreas ganglionares durante el tratamiento del tumor índice, 9 (32.1%) recibieron radioterapia tras la realización de los vaciamientos utilizados en el tratamiento de la segunda neoplasia. De los 46 pacientes que habían sido tratados

previamente con radioterapia, 4 (8.6%) recibieron de nuevo radioterapia tras la realización de los vaciamientos cervicales.

### **3. Métodos estadísticos**

En el estudio estadístico se utilizaron los programas SPSS 17.0. En la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher de acuerdo con las condiciones de aplicación. En la comparación de variables cuantitativas se utilizó el test t de student o el test de ANOVA. La supervivencia actuarial se calculó de acuerdo con el método de Kaplan-Meier, utilizando el test log-rank para la comparación entre las curvas de supervivencia. Como fecha de inicio para el diagnóstico de las supervivencias se utilizó la fecha del diagnóstico de la recidiva local del tumor en los pacientes tratados con una cirugía de rescate, y la fecha de diagnóstico correspondiente a la segunda neoplasia para el grupo de pacientes con un segundo tumor de cabeza y cuello. Los estudios multivariantes se realizaron utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox, considerando como la variable dependiente la supervivencia ajustada.

Se analizaron las variables relacionadas con la aparición de metástasis cervicales ocultas mediante un análisis de partición recursiva en el que se incluyó como variable dependiente la existencia de afectación ganglionar en el estudio patológico de los vaciamientos cervicales realizados.



## Resultados

## 1. Estudio de los pacientes tratados con un vaciamiento cervical durante la cirugía de rescate

De los 202 pacientes con recidiva local del tumor, 57 (28.2%) presentaron metástasis ganglionares en la pieza de vaciamiento cervical realizado de forma conjunta con la cirugía de rescate. De estos pacientes, en 29 ocasiones existía una sospecha clínica de recidiva regional simultánea a la recidiva local (crTN+), que fue confirmada en el análisis anatomopatológico de los vaciamientos cervicales.

### **Pacientes sin recidiva ganglionar clínica (crN0) en el momento del diagnóstico de la recidiva local**

En el momento del diagnóstico de la recidiva local del tumor, un total de 173 pacientes no mostraron signos clínicos ni radiológicos de recidiva a nivel ganglionar (crN0). Este grupo de pacientes recibió tratamiento sobre las áreas ganglionares consistente en la realización de 2 vaciamientos radicales modificados, 228 vaciamientos funcionales, 30 vaciamientos supraomohioideos, y 13 vaciamientos selectivos de una única área cervical. Los vaciamientos radicales en estos pacientes se realizaron en el contexto de la resección local de la enfermedad, para facilitar el tiempo de reconstrucción mediante el uso de colgajos de pectoral mayor. Cien de los pacientes (57.8%) fueron tratados con un vaciamiento cervical bilateral.

Un total de 28 pacientes (16.2%) contaron con la presencia de metástasis ganglionares ocultas (crN0/rpN+) en el estudio de la pieza de vaciamiento. La tabla 28 muestra la distribución de la categoría de extensión regional patológica correspondiente a los pacientes con metástasis ganglionares ocultas.

rpN	n	%
1	14	50
2 a	0	0

b	11	39.3
c	3	10.7
3	0	0

*Tabla 28. Distribución de la extensión regional patológica correspondiente a los pacientes con metástasis ganglionares ocultas.*

En ningún caso las metástasis ganglionares contaron con un diámetro superior a los 3 cm. A pesar del volumen limitado de las adenopatías metastásicas, un 21.4% de los pacientes crN0/rpN+ contaron con la presencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular.

Se procedió a analizar la relación entre la aparición de metástasis ganglionares ocultas en la pieza del vaciamiento cervical y variables como la localización primaria del tumor, la categoría de extensión local y regional del tumor en el momento del diagnóstico inicial, la categoría de extensión local de la recidiva (rpT), y el tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares en el momento del tratamiento del tumor inicial. (Tabla 29)

	rpN0	rpN+	TOTAL	P
<b>Localización tumor primario</b>				
Cavidad oral	14 (77.8%)	4 (22.2%)	18 (100%)	0.092
Orofaringe	14 (77.8%)	4 (22.2%)	18 (100%)	
Hipofaringe	5 (71.4%)	2 (28.6%)	7 (100%)	

Supraglotis	28 (75.7%)	9 (24.3%)	37 (100%)	
Glottis	84 (90.3%)	9 (9.7%)	93 (100%)	
TOTAL	145 (83.8%)	28 (16.2%)	173 (100%)	
Categoría T inicial				
T 1-2	105 (87.5%)	15 (12.5%)	120 (100%)	0.048
3-4	40 (75.5%)	13 (24.5%)	53 (100%)	
TOTAL	145 (83.8%)	28 (16.2%)	173 (100%)	
Categoría N inicial				
N-	117 (84.8%)	21 (15.2%)	138 (100%)	0.493
N+	28 (80%)	7 (20%)	35 (100%)	
TOTAL	145 (83.8%)	28 (16.2%)	173 (100%)	
Categoría extensión local de la recidiva (rpT)				
rpT 1-2	76 (89.4%)	9 (10.6%)	85 (100%)	0.049
3-4	69 (78.4%)	19 (21.6%)	88 (100%)	
TOTAL	145 (83.8%)	28 (16.2%)	173 (100%)	
Tratamiento inicial sobre las áreas ganglionares				
No RT	63 (91.3%)	6 (8.7%)	69 (100%)	0.029
RT	82 (78.8%)	22 (21.2%)	104 (100%)	
TOTAL	145 (83.8%)	28 (16.2%)	173 (100%)	

*Tabla 29. Relación entre la aparición de metástasis ganglionares ocultas y la localización primaria del tumor, la categoría de extensión local y regional al diagnóstico inicial, la categoría de extensión local de la recidiva (rpT), y el tipo de tratamiento ganglionar inicial.*

De acuerdo con los resultados de un estudio univariante, no aparecieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas en función de la localización del tumor primario, si bien los pacientes con tumores localizados en el plano glótico contaron con una tendencia a presentar una menor frecuencia de afectación ganglionar. Por otra parte, tanto la extensión local del tumor en el momento del diagnóstico inicial como la de la recidiva se relacionaron de forma significativa con el riesgo de aparición de metástasis cervicales, en tanto que no se apreció ningún tipo de

relación con el grado de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico inicial. Finalmente, los pacientes que no habían recibido tratamiento inicial con radioterapia sobre las áreas ganglionares contaron con un riesgo de aparición de metástasis cervical significativamente inferior al correspondiente a los pacientes que habían recibido previamente un tratamiento con radioterapia.

Dada la posibilidad de interacción entre las diferentes variables analizadas. Se efectuó un estudio multivariante en el que se consideró como variable dependiente la presencia de metástasis ganglionares ocultas en el vaciamiento cervical, y como variables independientes la localización primaria del tumor, su extensión local y regional en el momento del diagnóstico inicial, la extensión local de la recidiva, y el antecedente de tratamiento con radioterapia sobre las áreas ganglionares. (Tabla 30)

	P	RR	IC 95% RR	
			Inferior	Superior
<b>Localización tumor primario</b>				
Cavidad oral	0.555	1		
Orofaringe	0.128	3.07	0.724	13.012
Hipofaringe	0.261	2.413	0.519	11.224
Supraglotis	0.257	3.153	0.434	22.915
Glottis	0.25	2.068	0.6	7.124

Categoría T inicial					
T	1-2		1		
	3-4	0.646	1.291	0.434	3.846
Categoría N inicial					
N0			1		
N+		0.298	0.543	0.172	1.716
Categoría extensión local de la recidiva (rpT)					
rpT	1-2		1		
	3-4	0.166	1.968	0.754	5.132
Tratamiento inicial sobre las áreas ganglionares					
No RT			1		
RT		0.500	1.547	0.435	5.498

*Tabla 30. Estudio multivariante en el que se consideró como variable dependiente la presencia de metástasis ganglionares ocultas en el vaciamiento cervical.*

De acuerdo con los resultados del estudio multivariante, ninguna de las variables incluidas en el modelo se relacionó de forma significativa con la aparición de metástasis ganglionares ocultas en los vaciamientos cervicales realizados.

Se evaluó la existencia de una relación entre las variables independientes enunciadas y la aparición de metástasis ganglionares ocultas mediante un método de partición recursiva. La figura 38 muestra el árbol de decisión obtenido mediante esta técnica estadística.

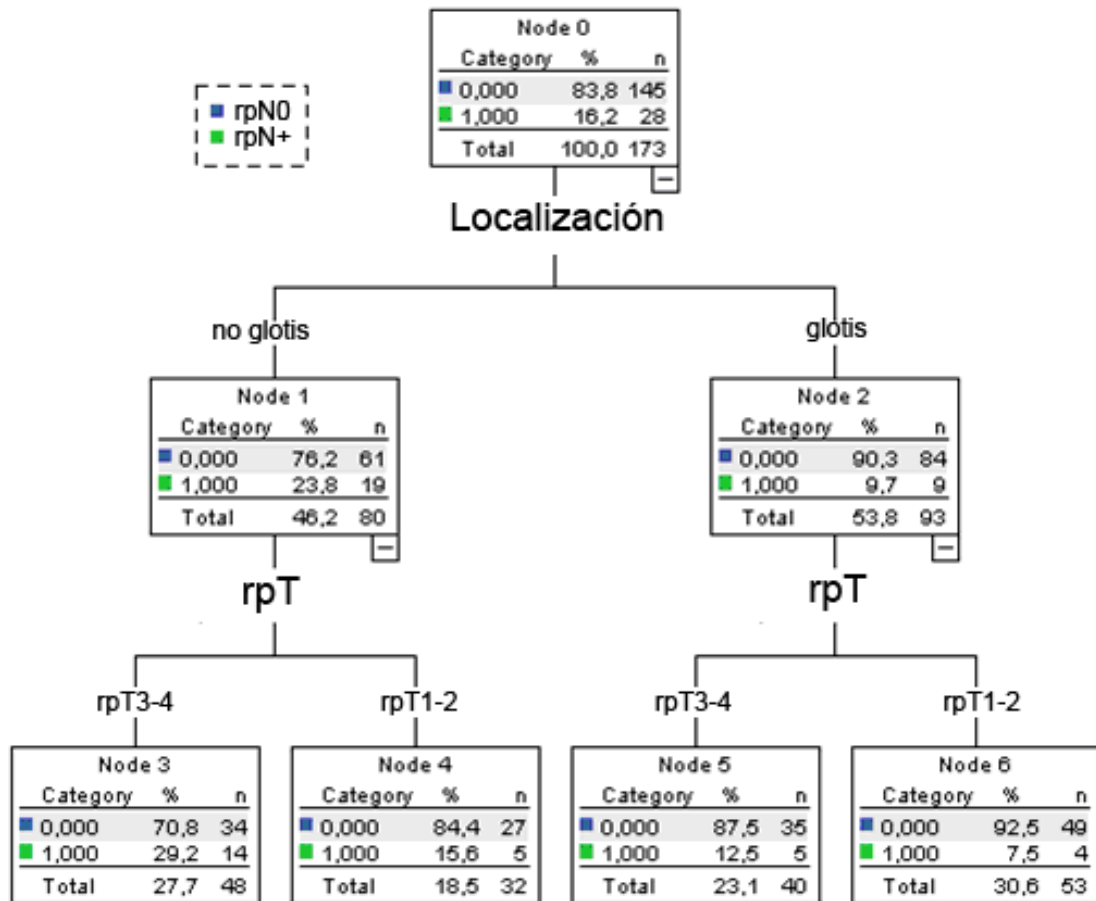
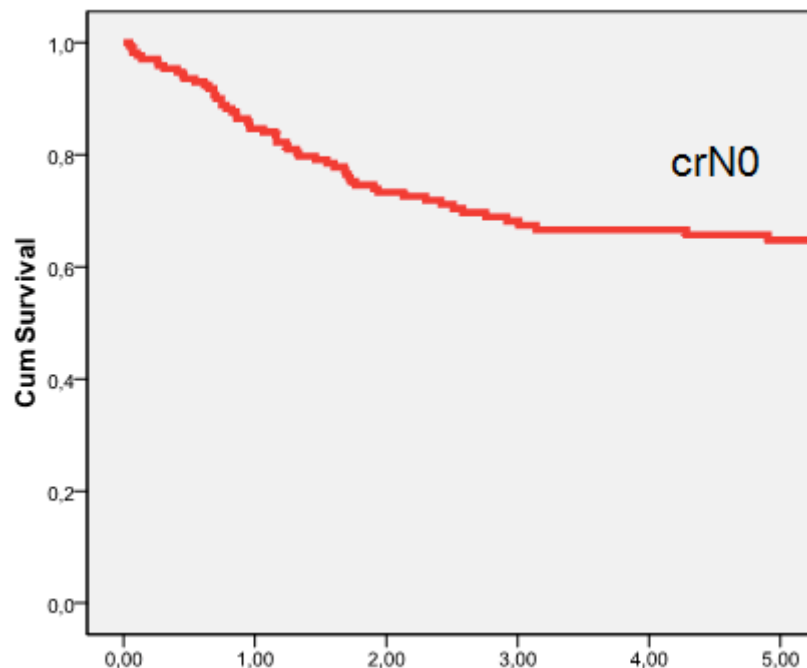


Figura 38. Árbol de decisión obtenido mediante un método de partición recursiva.

De acuerdo con el resultado del método de partición recursiva se obtuvieron cuatro categorías de pacientes en función de la localización del tumor primario y la extensión de la recidiva con un riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas diferenciado. Los pacientes con una recidiva limitada de un tumor glótico (T1-T2) contaron con el menor riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas, en tanto que los pacientes con tumores no glóticos avanzados (T3-T4) fueron los que contaron con un mayor riesgo. Finalmente, los pacientes con un tumor glótico avanzado (T3-T4) o con tumores iniciales (T1-T2) del resto de localizaciones tuvieron un riesgo de afectación cervical intermedio.

La figura 39 muestra la curva de supervivencia ajustada correspondiente a los pacientes sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad ganglionar en el momento del diagnóstico de la recidiva local.



*Figura 39. Curva de supervivencia ajustada en los pacientes sin evidencia de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico de la recidiva local (crN0).*

La supervivencia ajustada a los 5 años para este grupo de pacientes fue del 64.8% (IC 95%: 57.2%-72.4%).



Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de que los pacientes presentasen una recidiva regional simultánea en el momento del diagnóstico de la recidiva local ( $P=0.0001$ ), tal como aparece en la figura 40.

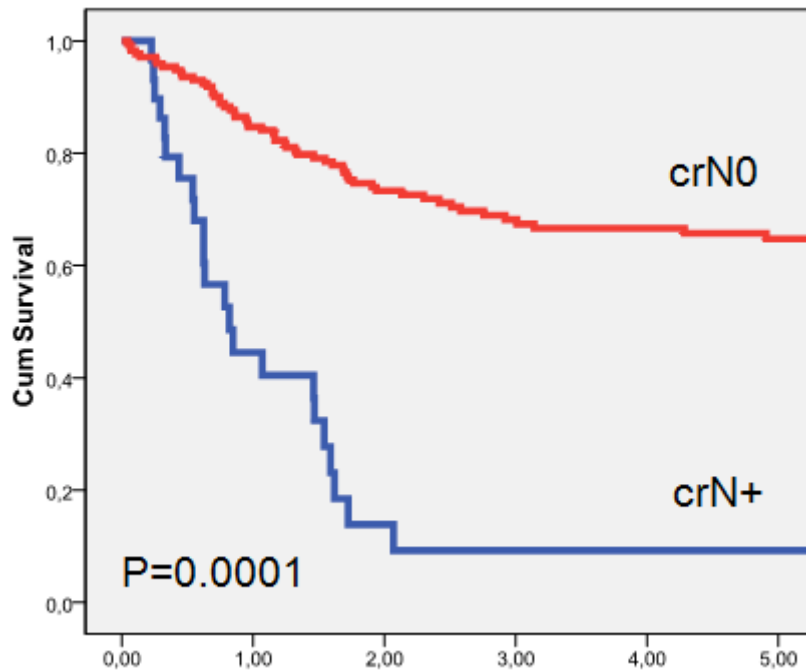
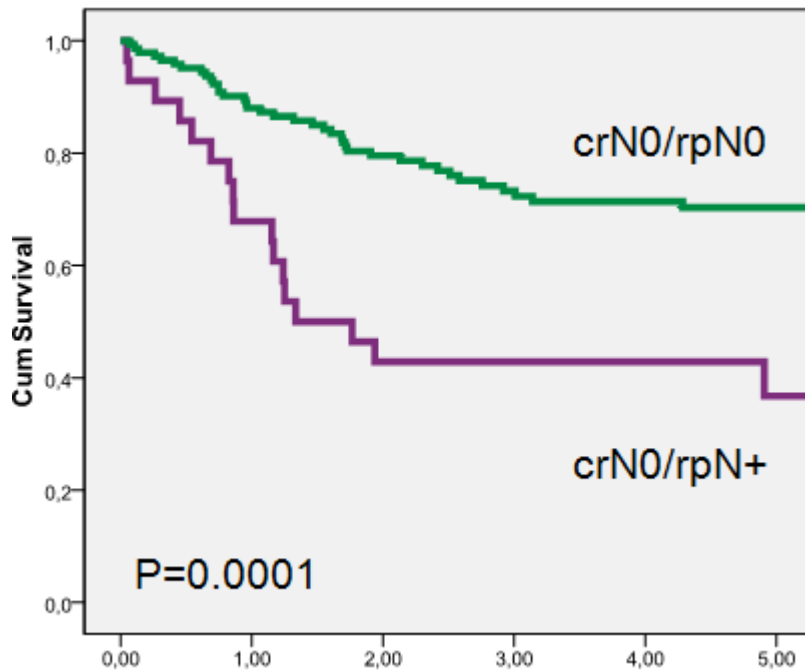


Figura 40. Supervivencia ajustada para los pacientes con una recidiva regional en el momento del diagnóstico de la recidiva local (crN+) y para los que no la presentaron (crN0).

Al analizar de forma independiente a los pacientes que no presentaban evidencia clínica de enfermedad ganglionar en el momento del diagnóstico (crN0), aparecieron diferencias significativas en función de la existencia de

metástasis ganglionares ocultas en el análisis patológico de la pieza de resección. La figura 41 muestra las curvas de supervivencia ajustada para los pacientes crN0/rpN0 y los pacientes crN0/rpN+ ( $P=0.0001$ ).



*Figura 41. Curvas de supervivencia ajustada para los pacientes crN0/rpN0 y los pacientes crN0/rpN+.*

La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes crN0/rpN+ fue del 36.7% (IC 95%: 17.5%-55.9%), y para los pacientes crN0/rpN0 del 70.3% (IC 95%:62.3%-78.3%).

Igualmente, aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada para los pacientes con metástasis ganglionares (rpN+) en función de que dicha recidiva regional hubiese sido diagnosticada clínicamente de forma simultánea con la recidiva local (crN+/rpN+) o se tratase del hallazgo de una metástasis ganglionar oculta (crN0/rpN+) ( $P=0.014$ , Figura 42).

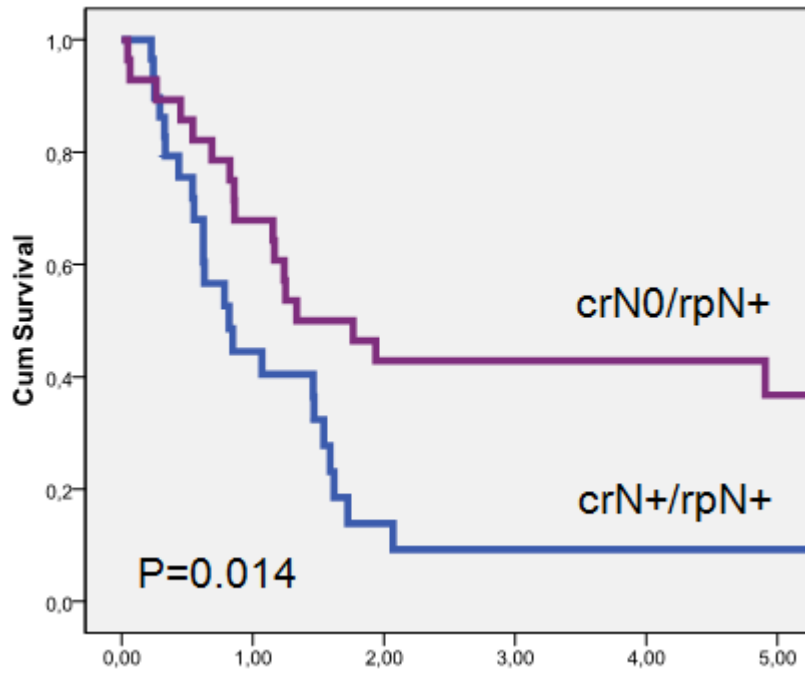


Figura 42. Supervivencia ajustada para los pacientes con metástasis ganglionares diagnosticada clínicamente de forma simultánea con la recidiva local (crN+/rpN+) o con metástasis ganglionar ocultas (crN0/rpN+).

Para los pacientes con metástasis ganglionares ocultas, la categoría de la extensión regional de la recidiva (rpN+) careció de significado pronóstico (P=0.99), tal como puede apreciarse en la figura 43.

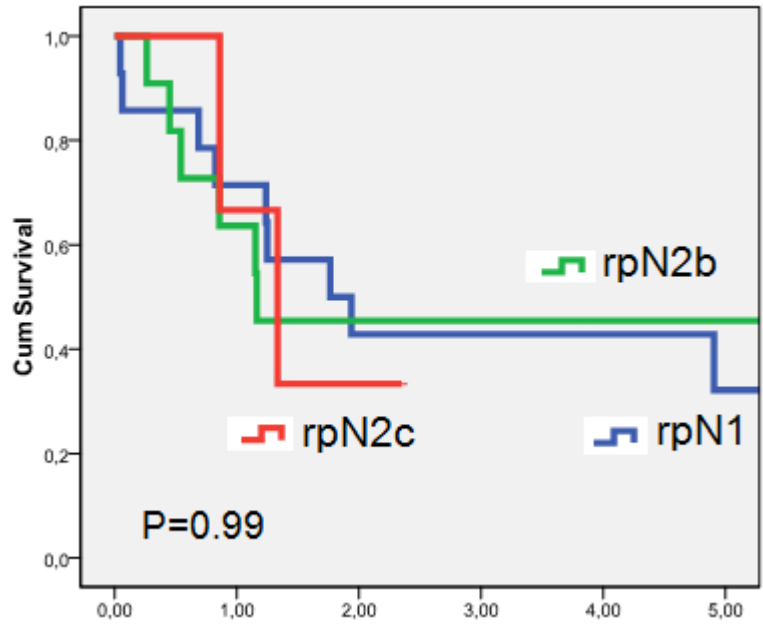


Figura 43. Supervivencia ajustada según la categoría de extensión regional en los pacientes con metástasis ganglionares ocultas (rpN+)

No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la categoría de extensión local de la recidiva ( $P=0.186$ ), si bien apareció una tendencia de acuerdo con la cual los pacientes con tumores rpT4 contaron con una peor supervivencia (figura 44).

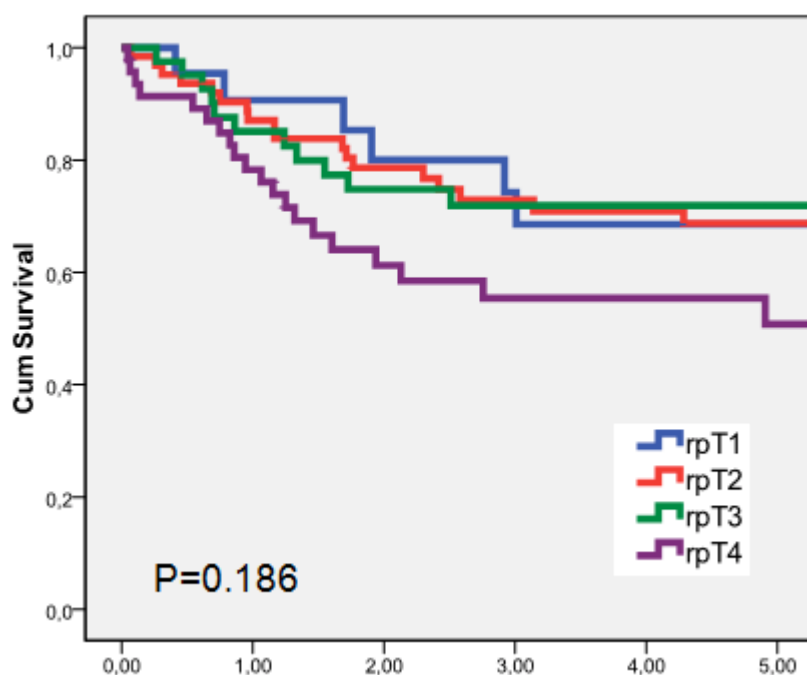


Figura 44. Supervivencia ajustada en función de la categoría de extensión local de la recidiva (rpT).

Se llevó a cabo un estudio multivariante con un modelo de riesgos proporcionales de Cox, considerando la muerte derivada de la evolución tumoral como la variable dependiente, y la categoría de extensión local inicial (T1-T2 versus T3-T4), la categoría de extensión de la recidiva (rpT1-T2 versus rpT3-T4), la existencia de metástasis ganglionares ocultas (rpN0 versus rpN+) y la localización primaria del tumor como variables independientes (tabla 31).

	P	RR	IC 95% RR	
			Inferior	Superior
Localización tumor primario				
Cavidad oral	0.004	3.363	1.457	7.761
Orofaringe	<0.001	7.869	3.514	17.621
Hipofaringe	<0.001	6.967	2.454	19.782

Supraglotis	0.695	1.189	0.5	2.832
Glottis	<0.001			
Categoría T inicial				
T	1-2	1		
	3-4	0.345	0.719	0.362
				1.426
Categoría extensión local de la recidiva (rpT)				
rpT	1-2	1		
	3-4	0.108	1.624	0.898
				2.935
Metástasis ganglionares ocultas (rpN)				
rpN0		1		
rpN+	0.022	2.064	1.110	3.838

*Tabla 31. Estudio multivariante en el que se consideró como variable dependiente la muerte derivada de la evolución tumoral.*

De acuerdo con los resultados del análisis, tanto la localización del tumor primario como la existencia de metástasis ganglionares ocultas fueron variables que se relacionaron de forma independiente con la supervivencia ajustada. De acuerdo con los resultados del modelo, los pacientes que contaron con la presencia de metástasis ganglionares en los vaciamientos cervicales contaron con el doble de riesgo de fallecer como consecuencia de la evolución del tumor que los pacientes con vaciamientos negativos. Igualmente, los pacientes con tumores localizados fuera de la laringe contaron con un riesgo de fracaso en el control final de la enfermedad significativamente superior al correspondiente a los pacientes con tumores localizados en la laringe.

La tabla 32 muestra la causa de fracaso del tratamiento de rescate para los 56 pacientes inicialmente rcN0 que fallecieron como consecuencia de la evolución de la enfermedad.

	rpN		
Causa fracaso	rpN0	rpN+	TOTAL

Local	31	12	43
Regional	3	3	6
Distancia	5	1	6
Local + regional	0	1	1
TOTAL	39	17	56

*Tabla 32. Tipo de fracaso para los pacientes inicialmente rcN0 que fallecieron como consecuencia de la enfermedad.*

Como puede apreciarse, la mayoría de los fracasos fueron consecuencia de la ausencia de control de la enfermedad a nivel local. La práctica de vaciamentos cervicales consiguió un control elevado de la enfermedad a nivel regional. En el 95.9% de las ocasiones (166/173) los vaciamentos consiguieron un control adecuado de la enfermedad a nivel de las áreas ganglionares.

De los pacientes sin metástasis cervicales en los vaciamentos realizados en el contexto de la cirugía de rescate (rpN0), 3 sufrieron la aparición de una recidiva a nivel regional. Se trató en dos ocasiones de pacientes que fueron tratados con un vaciamiento cervical unilateral por presentar tumores lateralizados y que sufrieron la aparición de un tumor en el lado del cuello contralateral, y un paciente tratados con vaciamentos bilaterales y en el que aparecieron adenopatías retrofaríngeas.

En relación al control local de la enfermedad, existieron diferencias significativas en la probabilidad de conseguir el control local de la enfermedad con la cirugía de rescate en función de la presencia de metástasis ganglionares ocultas en la pieza del vaciamiento cervical ( $P=0.016$ ). Para los pacientes rpN0 el porcentaje de pacientes que no consiguió un control local de la enfermedad tras la realización de la cirugía de rescate fue del 21.4% (31/145), en tanto que para los pacientes rpN+ alcanzó el 42.9% (12/28).

## 2. Estudio de los pacientes tratados con un vaciamiento cervical durante el tratamiento de una segunda neoplasia de cabeza y cuello

Del total de 74 pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello incluidos en este estudio, 13 pacientes (17.6%) presentaron metástasis ganglionares ocultas en la pieza de vaciamiento cervical. La totalidad de las adenopatías metastásicas contaron con un diámetro máximo inferior a los 3 cm. La tabla 33 muestra la distribución de los pacientes cN0/pN+ en función de la categoría de extensión de la enfermedad a nivel cervical.

pN	n	%	
1	4	30.8%	
2			
	a	0	0%
	b	8	61.5%
	c	1	7.7%
3	0	0%	

Tabla 33. Extensión regional de los pacientes cN0/pN+.

De acuerdo con los resultados del dictamen anatomopatológico, tres de los pacientes pN+ (23.1%) contaron con la presencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular.

Se llevó a cabo un estudio de la relación entre la frecuencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas y la localización y categoría de extensión local de la segunda neoplasia, así como el antecedente de haber recibido radioterapia de forma previa sobre las cadenas cervicales durante el tratamiento del tumor índice. La tabla 34 muestra el porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares ocultas (pN+) en función de dichas variables.

		%pN+	P
Localización 2 <sup>a</sup> neoplasia	Cavidad oral-orofaringe	25.9%	0.093



	Supraglotis-hipofaringe	18.2%	
	Glottis-subglottis	0%	
Extensión local 2ª neoplasia	T1-T2	12.1%	0.269
	T3-T4	22.0%	
Tratamiento cervical 1 <sup>er</sup> tumor	Observación	21.4%	0.539
	Radioterapia	15.2%	

*Tabla 34. Porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares ocultas (pN+) según la localización y categoría de extensión local de la segunda neoplasia y el antecedente de haber recibido radioterapia durante el tratamiento del tumor primario.*

Los paciente que presentaron una segunda neoplasia localizada en la glottis, con una categoría de extensión local del tumor limitada (T1-T2), y que habían recibido un tratamiento previo con radioterapia sobre las áreas ganglionares durante el tratamiento del tumor índice contaron con una tendencia a contar con un porcentaje de metástasis ganglionares ocultas más bajo, aunque las diferencias existentes no alcanzaron la significación estadística.

Durante el periodo de seguimiento, 8 pacientes contaron con una recidiva local de la segunda neoplasia, un paciente una recidiva conjunta local y regional, y 4 pacientes una recidiva a nivel regional. De los 13 pacientes que sufrieron una recidiva local o regional del tumor, un 53.8% contaban con la presencia de metástasis ocultas en la pieza de vaciamiento cervical (7/13), en tanto que la frecuencia de afectación cervical oculta para los pacientes que consiguieron un control loco-regional de la enfermedad fue del 9.8% (6/61). Existieron diferencias significativas en el porcentaje de fracaso a nivel loco-regional en función de la presencia de metástasis ganglionares ocultas en los vaciamientos cervicales ( $P=0.001$ ). Ninguno de los pacientes que sufrió una recidiva local o regional de la enfermedad pudo ser rescatado, falleciendo todos ellos como consecuencia de la evolución de la enfermedad.

La figura 45 muestra las curvas de supervivencia ajustada para la segunda neoplasia de cabeza y cuello en función de la presencia de metástasis ganglionares ocultas en el vaciamiento cervical.

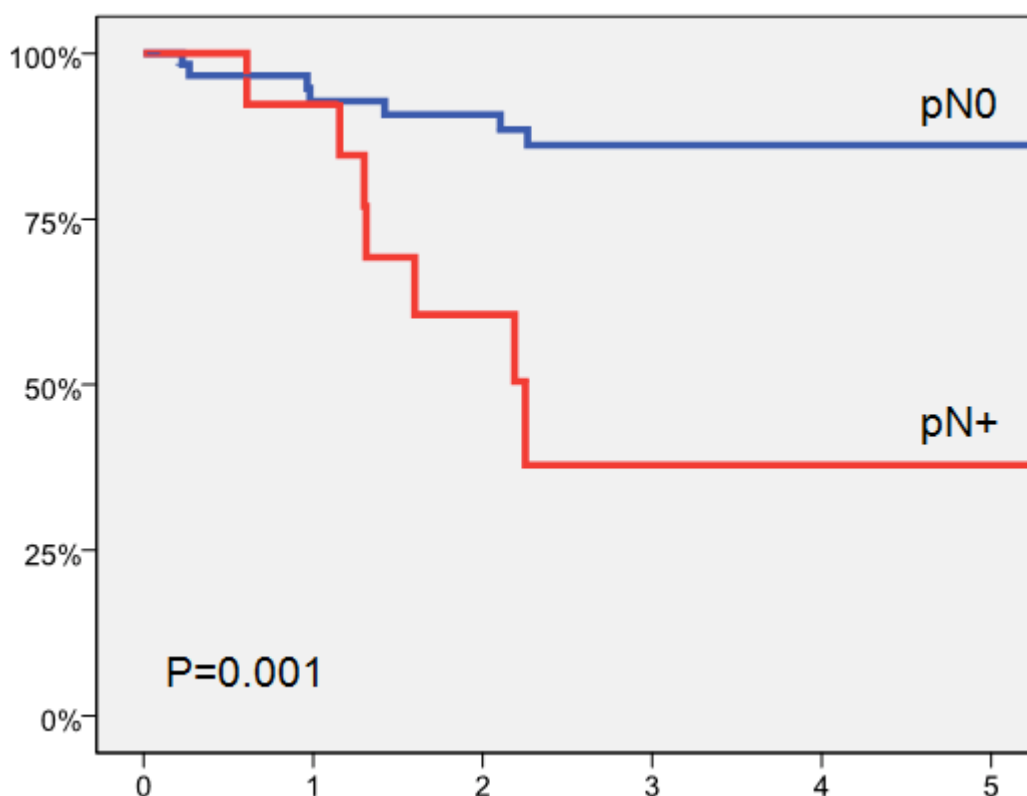


Figura 45. Supervivencia ajustada para la segunda neoplasia de cabeza y cuello según la presencia de metástasis ganglionares ocultas.

La supervivencia actuarial ajustada para la segunda neoplasia para los pacientes que no presentaron tumor en el vaciamiento cervical (pN0) fue del 86.3% (IC 95%: 76.7-95.9%), y para los pacientes con depósitos tumorales ocultos del 37.9% (IC 95%: 7.4-68.4%). Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada para la segunda neoplasia de cabeza y cuello en función del estatus patológico de los vaciamentos cervicales (P=0.001).

La figura 46 muestra los resultados obtenidos al aplicar un método de partición recursiva considerando la aparición de metástasis ganglionares ocultas en la pieza de vaciamiento cervical como la variable dependiente, y la localización y la categoría de extensión local de la segunda neoplasia, y el antecedente del tratamiento con radioterapia sobre las áreas ganglionares cervicales durante el tratamiento del tumor índice como variables independientes.

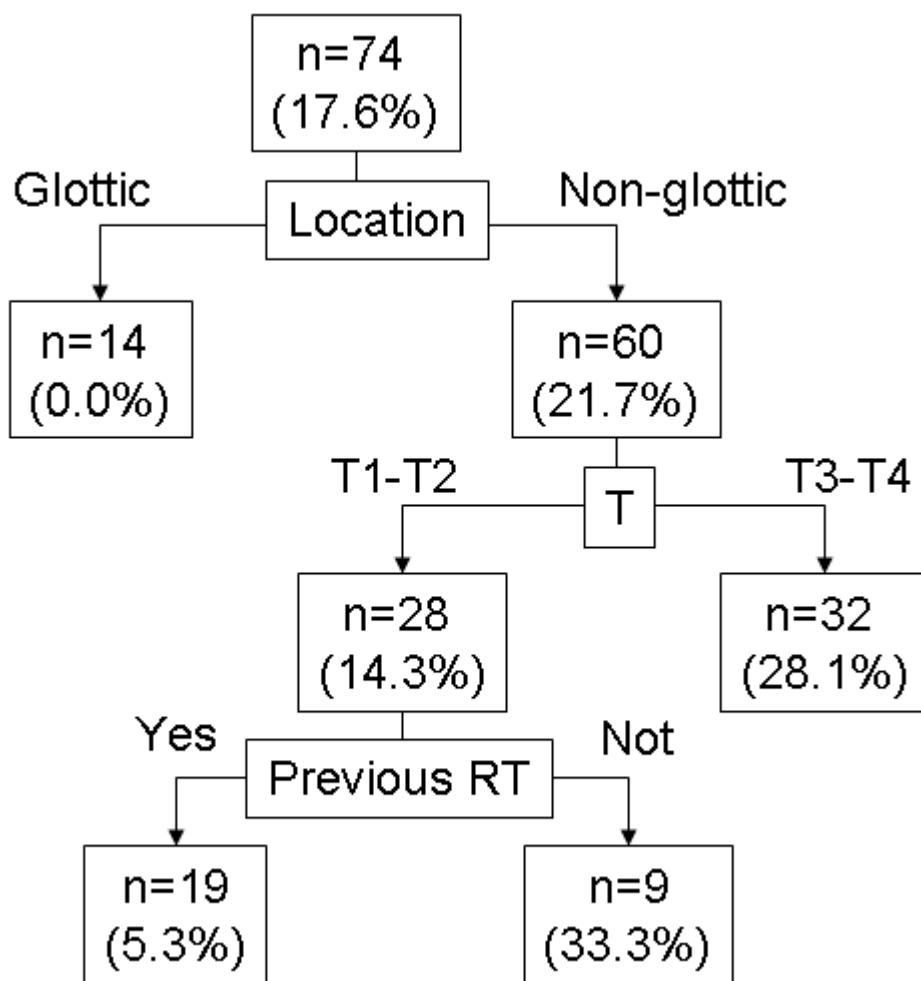


Figura 46. Árbol de decisión obtenido mediante un método de partición recursiva considerando las metástasis ganglionares ocultas como la variable dependiente y la localización y categoría de extensión local de la segunda neoplasia, y el antecedente de radioterapia ganglionar en el tratamiento del tumor primario como variables independientes.

Se obtuvo un árbol de clasificación con 4 nodos terminales. De acuerdo con, dicho árbol de clasificación, el riesgo de metástasis ganglionares ocultas en la pieza de vaciamiento cervical fue baja para los pacientes con tumores localizados en la glotis (0% pN0), y en los pacientes con tumores iniciales (T1-T2) situados en el resto de localizaciones que habían recibido un tratamiento previo con radioterapia en el manejo del tumor índice de cabeza y cuello (5.3% pN+). Los pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4) localizados fuera de la glotis, o con tumores iniciales (T1-T2) localizados fuera de la glotis sin antecedente de previo de tratamiento con radioterapia contaron con un riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas del 28.1% y 33.3% respectivamente.

Para los pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4) localizados fuera de la glotis, no existieron diferencias significativas en el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas en función del antecedente de radioterapia en el tratamiento del tumor índice. El porcentaje de pacientes pN+ para el grupo de pacientes que no contaron con el antecedente de radioterapia (n=11) fue del 27.3%, y para el grupo de pacientes que habían recibido previamente tratamiento con radioterapia (n=21) fue del 28.6% (P=0.938).



## Discusión

## **1. Valor pronóstico de la recidiva regional clínica (crN+) en el momento de la recidiva local**

Si bien la finalidad del presente estudio no era analizar los pacientes que presentaron una evidencia clínica o radiológica de recidiva ganglionar de forma simultánea a la recidiva local, uno de los hallazgos más relevantes fue el comprobar el mal pronóstico de estos pacientes, a pesar de los intentos de tratamiento de rescate quirúrgico con intención radical.

Un total de 29 pacientes contaron con una evidencia clínica o radiológica de enfermedad a nivel regional en el momento de diagnosticarse la recidiva local. Además de la resección de la recidiva local, el tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares en este grupo de pacientes incluyó cirugía ganglionar, mayoritariamente la realización de vaciamientos radicales en un 89% de las ocasiones (26/29). A pesar de ello, menos de un 10% de este grupo de pacientes consiguió una supervivencia superior a los 2 años desde el momento de la cirugía de rescate.

Es posible que el diagnóstico de una recidiva loco-regional simultánea indique la existencia de un tumor de comportamiento biológico agresivo, lo que justificaría los malos resultados obtenidos. Este dato vendría avalado por el porcentaje de cirugías en las que los límites de resección del tumor local aparecieron positivos o cercanos (38%), y sobre todo del elevado porcentaje de vaciamientos en los que el estudio anatomopatológico mostró la presencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular (93%).

Tan y cols<sup>108</sup> analizaron las variables relacionadas con el pronóstico en 38 pacientes con CECC recidivados tras un tratamiento previo con quimioradioterapia y sometidos a una cirugía de rescate. De acuerdo con los resultados de un análisis multivariante, la variable que se relacionó de forma más significativa con la supervivencia de este grupo de pacientes fue la existencia de una recidiva conjunta a nivel loco-regional. En relación a los pacientes con una recidiva aislada a nivel local o regional, el riesgo de muerte asociada al tumor para los pacientes con una recidiva asociada loco-regional fue 4.1 veces superior (IC 95%: 1.6-10.6, P=0.003).

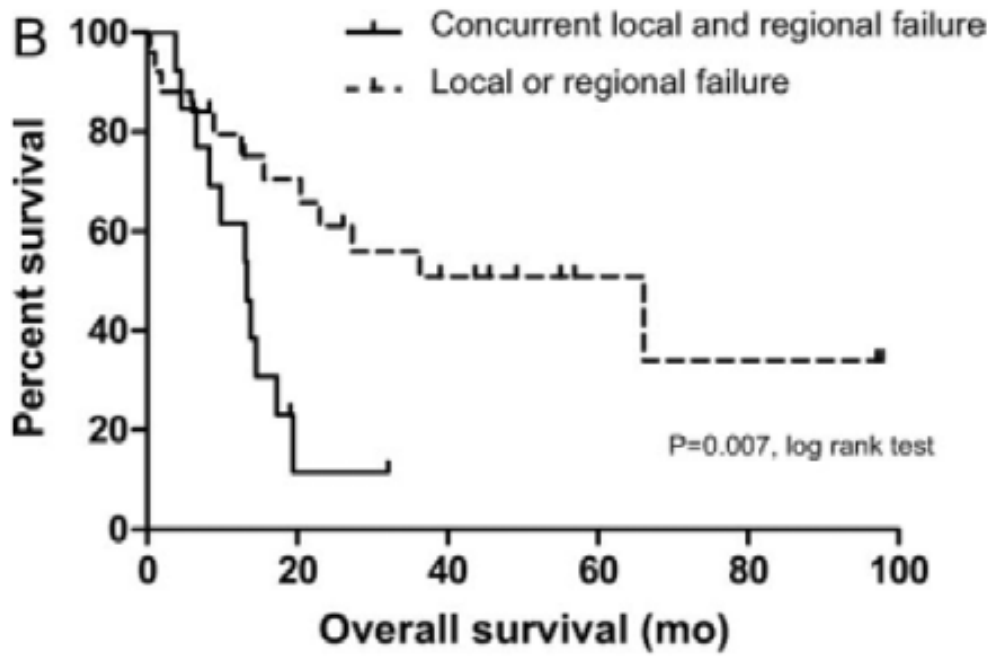


Figura 47. Curvas de supervivencia obtenidas en función de que la recidiva hubiese aparecido de forma aislada a nivel local o regional, o bien de forma asociada a nivel loco-regional en el estudio de Tan y cols<sup>108</sup>.



## **2. Incidencia de metástasis ganglionares ocultas en pacientes tratados con vaciamentos electivos durante cirugía de rescate**

La realización de vaciamentos de rescate electivos en pacientes crN0 durante la cirugía de rescate efectuada con motivo de la recidiva del tumor a nivel local comporta un incremento de la duración de la cirugía y de la morbilidad perioperatoria<sup>97,104</sup>, por lo que debería ser realizada tan sólo en aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de contar con la presencia de metástasis ganglionares ocultas.

El manejo de los pacientes cN0 puede consistir en la realización de vaciamentos cervicales electivos, radioterapia, u observación. En un trabajo clásico realizado a partir de la revisión de los resultados obtenidos en pacientes cN0, Weiss y cols<sup>109</sup> elaboraron un normograma para valorar la eficacia de los diferentes métodos de manejo de estos pacientes. La principal conclusión obtenida por estos autores fue que los pacientes con un CECC cN0 deberían ser observados si la probabilidad de presentar una metástasis cervical oculta es inferior al 20%, en tanto que si la probabilidad es superior a esta cifra se aconseja la realización de tratamiento, ya sea mediante un vaciamento o radioterapia.

Los resultados de este estudio se obtuvieron con pacientes en el contexto del tratamiento inicial del CECC. No existen en nuestro conocimiento datos que señalen el umbral a partir del cual es eficaz la realización de un tratamiento electivo de las áreas ganglionares en pacientes crN0 con una recidiva local del tumor. Es posible que el porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares ocultas a partir del cual sea coste-efectivo la realización de un vaciamento cervical sea inferior al 20% establecido por Weiss y cols<sup>109</sup>. Por una parte, la presencia de una recidiva tumoral local comporta la existencia de un tumor biológicamente más agresivo. Por otra, en muchas ocasiones los pacientes ya han recibido tratamientos sobre las áreas ganglionares, lo que limita las posibilidades terapéuticas en caso de una nueva recidiva ganglionar. Estos condicionantes nos hacen pensar que, a priori, el porcentaje de pacientes con afectación ganglionar oculta a partir del cual es eficaz la realización de vaciamentos electivos en el momento de realizar una cirugía de rescate por la presencia de una recidiva local del tumor podría ser inferior al 20%.

En todos los pacientes con una recidiva local del tumor primario, además de llevar a cabo una exploración clínica y radiológica para evaluar el grado de extensión de la recidiva, debe realizarse una exploración de las áreas ganglionares para analizar la posible presencia de una recidiva regional simultánea. Las técnicas diagnósticas utilizadas en la evaluación de las áreas ganglionares son las mismas que se emplean en la valoración del tumor inicial, incluyendo la palpación cervical, los estudios con TC y/o RM, la ECO complementada ocasionalmente con el estudio PAAF, y técnicas de evaluación metabólica como el PET.

En aquellos pacientes con una recidiva local del tumor en los cuales no exista evidencia a partir de las exploraciones clínicas o técnicas de imagen de afectación ganglionar (crN0), y para los cuales el tratamiento de rescate consista en una resección del tumor primario, la conveniencia o no de llevar a cabo vaciamientos electivos durante la cirugía de rescate depende de la localización primaria del tumor, de la extensión de la recidiva, y del tratamiento previo realizado sobre las áreas cervicales.

Los principales motivos por los que nuestros pacientes crN0 tratados con una cirugía local de rescate no fueron tratados con un vaciamiento cervical electivo fueron el antecedente de una cirugía ganglionar previa realizada sobre las áreas ganglionares durante el tratamiento inicial del tumor, y el llevar a cabo abordajes endoscópicos o transorales en tumores con una extensión local limitada y en localizaciones con un escaso riesgo de diseminación metastásica a nivel ganglionar como la glotis. En general, los pacientes sometidos a procedimientos de rescate con cirugía transcervical recibieron un tratamiento quirúrgico electivo sobre las áreas ganglionares, uni o bilateral en función de la localización y extensión de la recidiva local.

En nuestro estudio, un total de 173 pacientes crN0 tratados con cirugía de rescate recibieron de forma simultánea cirugía a nivel cervical. El porcentaje de pacientes que mostraron presencia de metástasis ocultas en la pieza del vaciamiento fue del 16.2%. Cabe destacar que existió una relación entre la localización del tumor primario y el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas (crN0/rpN+). El riesgo de metástasis ocultas fue significativamente inferior para el grupo de pacientes con tumores localizados en la glotis (n=93), en que la cifra de afectación ganglionar oculta fue del 9.7%, en relación al resto de localizaciones de cabeza y cuello, incluyendo cavidad oral, oro-hipofaringe y supraglotis, en las que osciló entre el 22.2% y el 28.6%.

La tabla 35 muestra los porcentajes de aparición de metástasis ganglionares ocultas comunicados por diferentes autores en pacientes crN0 tratados con vaciamientos electivos realizados en el contexto de una cirugía de rescate por una recidiva local del tumor.

Autor	Año	Tratamiento inicial	Localización	n	%rpN+	P
Wax <sup>102</sup>	1999	RT	Laringe	34	17.6%	
Solares <sup>92</sup>	2005	RT/QT-RT	Cabeza cuello	69	24.6%	
			Supraglotis	11	54.5%	0.054
			Hipofaringe	7	42.8%	
			Cavidad oral	10	20.0%	
			Orofaringe	15	20.0%	
			Glottis	26	11.5%	
Yao <sup>100</sup>	2005	RT	Laringe	41	12.2%	

			Glottis	31	9.6%	
			Supraglottis	10	20.0%	
Tenam <sup>94</sup>	2005	RT/QT-RT	Cabeza cuello	30	3.3%	
Farrag <sup>99</sup>	2006	RT	Laringe	29	3.4%	
Pennings <sup>101</sup>	2009	RT	Supraglottis	32	12.5%	
Bohannon <sup>97</sup>	2010	RT/QT-RT	Laringe	38	7.9%	
Dagan <sup>93</sup>	2010	RT	Cabeza cuello	40	10.0%	
Amit <sup>98</sup>	2012	RT/QT-RT	Glottis	26	15.3%	0.45
			Supraglottis	16	25.0%	
Yirmibesoglu <sup>104</sup>	2012	RT/QT-RT	Cabeza cuello	30	10%	
Lee <sup>103</sup>	2013	RT/QT-RT	Cabeza cuello	80	7.5%	
			Cavidad oral	19	10.5%	
			Orofaringe	5	20.0%	
			Hipofaringe	21	14.2%	
			Laringe	35	0%	

*Tabla 35. Metástasis ganglionares ocultas según diferentes autores en pacientes crNO tratados con vaciamientos electivos en cirugía de rescate por una recidiva local del tumor.*

Tal como puede apreciarse, existe una notable variabilidad en el porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares ocultas de forma electiva en función de las series analizadas, si bien en la mayoría de las ocasiones los autores encontraron unas cifras de afectación en el rango del 10-20%. Al igual que sucedió con nuestro grupo de pacientes, apareció una tendencia en los resultados publicados por los diferentes autores según la cual los pacientes con tumores con localización glótica contaron con un porcentaje de afectación ganglionar oculta inferior al existente en el resto de las localizaciones.

Dos de las series publicadas en la literatura cuentan con una incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas notablemente baja, inferior al 5%. En la serie de Farrag y cols<sup>99</sup> una posible justificación residiría en el elevado porcentaje de pacientes con carcinomas de localización glótica incluidos en el

análisis. A partir de los datos aportados por los autores, no encontramos ninguna justificación para la escasa incidencia de metástasis ganglionares ocultas en la serie de 30 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello analizada por Temam y cols<sup>94</sup>, que agrupa paciente con tumores de cavidad oral, oro-hipofaringe y supraglotis, N0 inicial, y tratados con radioterapia o quimiorradioterapia.

Además de la relación entre el riesgo de aparición de metástasis cervicales ocultas en los vaciamientos electivos y la localización primaria del tumor, los resultados de un estudio univariante mostraron que las otras variables que se relacionaron con el riesgo de crN0/rpN+ para los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron la categoría de extensión local del tumor tanto en el momento del diagnóstico inicial como de la recidiva, y la existencia de un antecedente en el uso previo de radioterapia sobre las áreas ganglionares.

Los pacientes con tumores localmente más avanzados contaron con un mayor riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas en el momento de la cirugía de rescate. Estos resultados contrastan con los comunicados por Farrag y cols<sup>99</sup> en pacientes con carcinomas de laringe tratados con una laringectomía total o supracricoidea tras el fracaso local tras radioterapia. Estos autores no encontraron diferencias significativas en la incidencia de metástasis ganglionares ocultas en función de la extensión local del tumor en el momento del diagnóstico inicial o de la recidiva.

Algunos autores argumentan que un tratamiento previo con radioterapia provocaría una alteración crónica en la estructura del tejido linfático a nivel ganglionar que justificaría una disminución en la capacidad de diseminación regional y en consecuencia de la incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas<sup>93,94</sup>. Diferentes estudios histológicos han demostrado cambios crónicos en las estructuras que conforman la red linfática como consecuencia del tratamiento con radioterapia, con una disminución en el tamaño y calibre de los vasos linfáticos<sup>110,111</sup>, y con una fibrosis y hialinización de los ganglios linfáticos<sup>112</sup>.

Sin embargo, en un estudio realizado por Amit y cols<sup>98</sup> en pacientes con carcinoma de laringe recidivados tras radioterapia, el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas en vaciamientos electivos realizados en el contexto de cirugías de rescate fue similar, independientemente de que el paciente hubiese recibido tratamiento con radioterapia sólo sobre la localización primaria del tumor o además hubiesen sido tratadas las cadenas ganglionares. Igualmente, a partir del estudio de 69 pacientes con CECC crN0 tratados con

vaciamentos cervicales electivos asociados a cirugía de rescate sobre la localización primaria del tumor, Solares y cols<sup>92</sup> llegaron a la conclusión que el tratamiento previo con radioterapia no modificaba el patrón de diseminación regional.

De acuerdo con nuestros resultados, la frecuencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas fue significativamente superior para el grupo de pacientes que había recibido previamente un tratamiento con radioterapia sobre las áreas ganglionares durante el tratamiento del tumor primario. Esta relación entre tratamiento previo con radioterapia y aparición de metástasis cervicales ocultas es posible que sea una consecuencia de que los pacientes que no recibieron una irradiación sobre las áreas cervicales en el momento del tratamiento inicial del tumor fueron mayoritariamente aquellos que, por las características clínicas del tumor, cuentan con un menor riesgo de crN0/rpN+, como son los tumores de localización glótica en estadios iniciales.

De hecho, los resultados de un análisis multivariante demostraron que, en presencia de otras variables como la localización y la extensión del tumor primario, el antecedente de tratamiento con radioterapia sobre las áreas ganglionares carecía de capacidad pronóstica en relación a la aparición de adenopatías metastásicas ocultas. Además, en un análisis de partición recursiva el antecedente de tratamiento con radioterapia sobre las áreas ganglionares no apareció como una de las variables asociadas con la aparición de metástasis ganglionares ocultas en los vaciamentos cervicales.

### **3. Valor pronóstico de la recidiva regional patológica (rpN+) en pacientes con recidiva local del tumor crN0**

La presencia de metástasis ganglionares ocultas durante la cirugía de rescate en pacientes crN0 supone una disminución significativa en la supervivencia ajustada. Solares y cols<sup>92</sup> reconocieron un deterioro significativo en la supervivencia para los pacientes crN0/rpN+, de manera que ninguno de los pacientes con más de dos adenopatías metastásicas en los vaciamientos selectivos consiguió el control de la enfermedad. Bohannon y cols<sup>97</sup> encontraron que la totalidad de pacientes crN0/rpN+ fallecieron como consecuencia de la evolución de la enfermedad.

Los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes confirman el deterioro en la supervivencia correspondiente a los pacientes con presencia de metástasis ganglionares ocultas, tal y como se observa en la figura 41.

En general, todos los autores coinciden en señalar que la capacidad de control cervical obtenida mediante los vaciamientos electivos en este grupo de pacientes crN0 es elevada<sup>92,104</sup>. En nuestro grupo de pacientes, sólo un 4% sufrieron la aparición de una recidiva del tumor a nivel regional tras la realización de los vaciamientos electivos, un 2.1% en el grupo de pacientes rpN0 (3/145), y un 14.3% en el de los pacientes rpN+ (4/28). Existieron diferencias significativas en el control regional de la enfermedad en función del estatus patológico de las áreas cervicales (P=0.014).

Una gran mayoría de los fracasos en el tratamiento en nuestros pacientes apareció como consecuencia de una nueva recidiva local del tumor tras la cirugía de rescate. Pudimos observar una relación significativa entre la presencia de metástasis ganglionares ocultas y el riesgo de aparición de una nueva recidiva local. Para los pacientes rpN0 el porcentaje de pacientes que sufrió una nueva recidiva local tras la cirugía de rescate fue del 21.4%, aumentado hasta el 42.9% para el grupo de pacientes rpN+. Esta relación entre el estatus cervical y el control local de la enfermedad en los pacientes crN0 también fue observado por Solares y cols<sup>92</sup> al analizar una cohorte de 69 pacientes con CECC crN0 tratados con cirugía de rescate tras radioterapia o quimioradioterapia. De acuerdo con sus resultados, el porcentaje de recidivas del tumor local tras el tratamiento de rescate para los pacientes rpN0 fue del 13.5%, para los pacientes rpN+ con una o dos adenopatías metastásicas fue

del 20%, y para los pacientes rpN+ que contaron con más de dos adenopatías metastásicas alcanzó el 42.9%.

Una posible explicación que justificaría la relación entre el fracaso en el control local tras la cirugía de rescate y el estatus patológico de las áreas cervicales es la relación entre la extensión local de la enfermedad y el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas. Los pacientes con tumores más avanzados son los que cuentan con una mayor probabilidad de contar con la presencia de metástasis ganglionares ocultas, y a la vez también contarían con un mayor riesgo de sufrir una recidiva local del tumor. Además, es posible que influyan elementos relacionados con la agresividad biológica del tumor. Aquellos pacientes con tumores más agresivos serían los que contarían con un mayor riesgo de contar con la aparición de metástasis en los vaciamientos cervicales, y a la vez de fracaso en el control local de la enfermedad.

Cabe destacar que el comportamiento en relación al control local de la enfermedad en función de la presencia de metástasis ganglionares ocultas fue diferente en función de la extensión local de la cirugía. Para los pacientes con una recidiva local limitada (rpT1-rpT2) no existió una relación significativa entre la existencia de afectación regional oculta y el control local de la enfermedad tras la cirugía de rescate ( $P=0.958$ ). La figura 48 muestra la supervivencia libre de una segunda recidiva local calculada a partir del diagnóstico de la cirugía de rescate para los pacientes con una recidiva rT1-rT2 en función del estatus patológico de las áreas ganglionares.



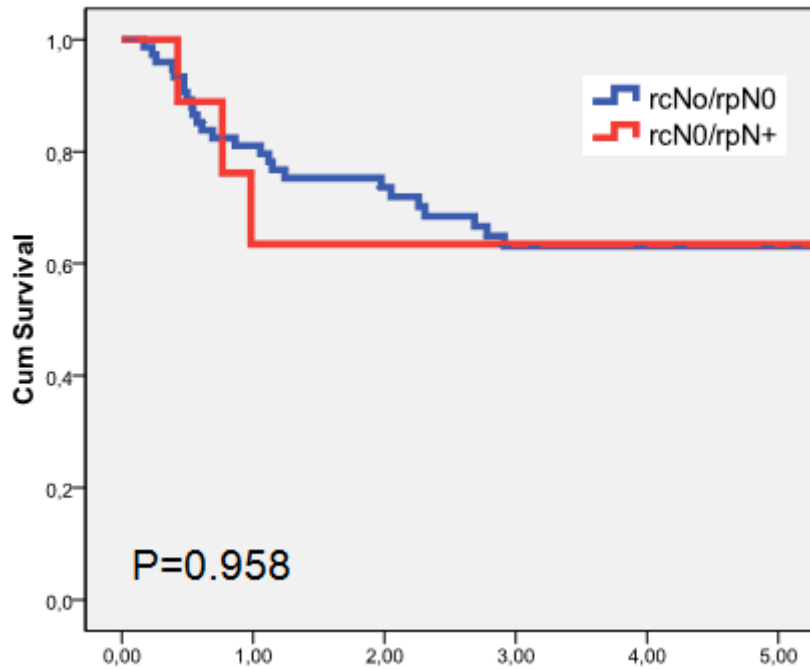
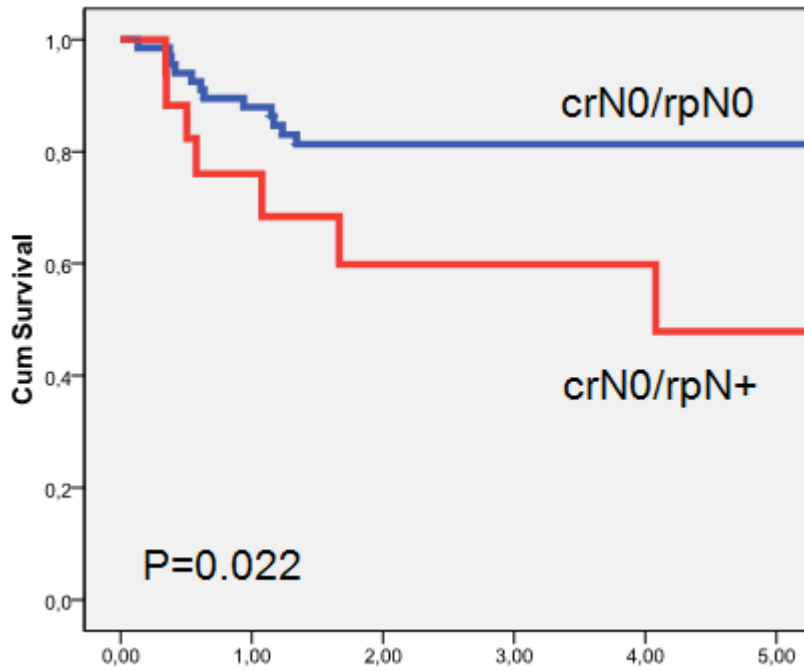


Figura 48. Supervivencia libre de una segunda recidiva local para los pacientes con una recidiva rT1-rT2 en función del estatus ganglionar.

Por el contrario, para los pacientes con recidivas avanzadas (rpT3-rpT4) apareció una relación significativa entre el control local de la enfermedad y la afectación ganglionar ( $P=0.022$ ), tal como muestra la figura 49.



*Figura 49. Supervivencia libre de una segunda recidiva local para los pacientes con una recidiva rT3-rT4 en función del estatus ganglionar.*

De acuerdo con nuestros resultados, el número de ganglios positivos en los vaciamientos o su bilateralidad no contó con capacidad pronóstica. Creemos que la explicación de este hallazgo reside en la limitada carga tumoral a nivel cervical atribuible a estos pacientes, con un escaso número de ganglios positivos, todos ellos de escaso tamaño, lo que justifica que no se detectaran durante el estudio de extensión de la recidiva.

#### **4. Necesidad de llevar a cabo vaciamentos electivos en pacientes crN0 durante la cirugía de rescate en pacientes con recidiva local de la enfermedad**

No existe acuerdo en la literatura en relación a la conveniencia de llevar a cabo vaciamentos electivos en los pacientes rcN0 durante las cirugías de rescate como consecuencia de la recidiva o persistencia del tumor a nivel local. Un grupo de autores consideran que dada la escasa incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas, especialmente en el grupo de pacientes que ha recibido previamente tratamiento sobre las áreas ganglionares, y la ausencia de mejorías en la supervivencia en relación a los pacientes mantenidos en observación, no está justificada la realización sistemática de vaciamentos cervicales en este grupo de pacientes.

Por el contrario, otros autores opinan que el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas en determinados grupos de pacientes con una recidiva local justifica la realización de vaciamentos cervicales de forma sistemática. La tabla 36 resume las conclusiones en relación a la realización de vaciamentos electivos en pacientes crN0.

Autor	Población	Indicación vaciamentos electivos
Wax <sup>102</sup>	Ca laringe	Carcinoma supraglotis: vaciamiento bilateral

Carcinoma glotis rT3-rT4: vaciamiento unilateral		
Solares <sup>92</sup>	CECC	Indicación de vaciamentos en cirugía de rescate similar a la cirugía primaria
Yao <sup>100</sup>	Ca laringe	Carcinoma supraglotis: vaciamiento bilateral Carcinoma glotis rT3-rT4: vaciamiento bilateral
Temam <sup>94</sup>	CECC	No indicado
Farrag <sup>99</sup>	Ca laringe	No indicado

*Tabla 36. Conclusiones de los distintos autores en la realización de vaciamentos electivos en pacientes crN0.*

Una parte de los autores opinan que el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas es similar al de los pacientes que no han recibido tratamiento previo, y en consecuencia las indicaciones para la realización de vaciamentos electivos son similares a las existentes en pacientes cN0 que reciben un tratamiento inicial del tumor<sup>92,98,100,102</sup>. Para los pacientes con carcinomas de la laringe, estas indicaciones incluyen la realización de vaciamentos electivos en la totalidad de pacientes con carcinomas de la supraglotis, y en aquellos pacientes con carcinomas glóticos con enfermedad localmente avanzada (rT3-rT4).

Con el argumento que la incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas es muy reducida en pacientes que han recibido un tratamiento previo con radioterapia a nivel cervical, y que el control regional en pacientes mantenidos en observación no es diferentes al de los pacientes tratados con vaciamentos electivos, Tenam y cols<sup>94</sup>, y Farrag y cols<sup>99</sup> no consideran necesaria la realización sistemática de vaciamentos electivos durante la cirugía de rescate en pacientes crN0. Una crítica a las conclusiones obtenidas por estos autores es que la asignación a la realización de tratamiento quirúrgico electivo a nivel cervical u observación no se realizó de forma aleatoria, siendo posible la introducción de sesgos al incluir en el grupo de observación a los pacientes con un menor riesgo de contar con la presencia de metástasis ganglionares ocultas.

Bohannon y cols<sup>97</sup> no encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia en función de que los pacientes con carcinomas de laringe recidivados y sometidos a cirugía de rescate fueran mantenidos en observación

a nivel cervical o recibieran un vaciamiento electivo. Sin embargo, los autores reconocen que el control regional de la enfermedad fue superior en el grupo de pacientes tratados con cirugía ganglionar. De nuevo, una crítica en relación a las conclusiones obtenidas por los autores es la ausencia de asignación aleatoria de los tratamientos realizados. Dagan y cols<sup>93</sup> llegaron a unas conclusiones similares al analizar pacientes con CECC, pudiendo realizarse la misma crítica en relación a la asignación de tratamiento quirúrgico versus observación.

Lee y cols<sup>103</sup> encontraron diferencias significativas en la supervivencia en función del tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares para el grupo de pacientes con el antecedente de afectación ganglionar en el momento del tratamiento inicial, y para aquellos en los que el intervalo entre el final del tratamiento inicial y el diagnóstico de la recidiva local fuese inferior a un año. Es posible que ambas variables sean marcadores de enfermedades más agresivas y de peor pronóstico. Por un lado, el antecedente de afectación ganglionar previa hace considerar la existencia de un tumor con capacidad de metastatización. Por otro, existen evidencias que señalan que la persistencia tumoral o recidiva precoz corresponde a tumores biológicamente agresivos y, en consecuencia, con mayor potencial de diseminación.

Al analizar nuestro grupo de pacientes de acuerdo con los criterios establecidos por Lee y cols<sup>103</sup>, no aparecieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas en los vaciamientos cervicales electivos en función de la categoría N inicial. La frecuencia de adenopatías positivas en los vaciamientos electivos para el grupo de pacientes con tumores inicialmente N0 (n=138) fue del 15.2%, en tanto que para el grupo de pacientes N+ inicial (n=35) fue del 20.0% (P=0.493).

En la evaluación de los resultados en función del intervalo libre de recidiva local, si bien no aparecieron diferencias significativas, sí observamos una tendencia según la cual los pacientes con recidivas precoces contaron con un mayor riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas. El riesgo de afectación rpN+ para los pacientes con una recidiva local aparecida en menos de un año de finalizado el tratamiento inicial (n=81) fue del 21.0%, en tanto que para los pacientes con recidivas más tardías (n=92) fue del 12.0% (P= 0.108).

Finalmente, Yirmibesoglu y cols<sup>104</sup> concluyeron que, en base a la limitada incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas en pacientes crN0 tratados con cirugía de rescate, y el incremento en el periodo de ingreso hospitalario y morbilidad asociado a la realización de vaciamientos, sería

aceptable la omisión de un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares. Los autores reconocen que estas conclusiones se extraen de un grupo de pacientes en el que la mayoría de tumores primarios se localizaron en la laringe, de manera que dichas conclusiones podrían no ser aplicables a pacientes con tumores primarios con otras localizaciones. Además, en un estudio multivariante pudo evidenciarse como el periodo de ingreso y el porcentaje de complicaciones postoperatoria se relacionó básicamente con la complejidad de la cirugía local, a su vez dependiente de la localización de la recidiva y su extensión, en tanto que no se asoció de forma independiente a la realización de vaciamientos cervicales.

Los resultados obtenidos al utilizar el método de partición recursiva en nuestro grupo de pacientes nos alinean con el grupo de autores que consideran conveniente la realización de vaciamientos electivos de forma sistemática para los pacientes con una recidiva local, con la salvedad de aquellos pacientes con tumores iniciales (T1-T2) de localización glótica. De acuerdo con el análisis de partición recursiva, se definieron 4 grupos de pacientes en función de la localización del tumor primario y de la categoría de extensión local de la recidiva. La tabla 37 define los pacientes de cada uno de los grupos, junto con el riesgo correspondiente de aparición de metástasis ganglionares ocultas en los vaciamientos cervicales.

Grupo	Pacientes	%rpN+
I	Glottis rT1-rT2	7.5%
II	Glottis rT3-rT4	12.5%
III	No glottis rT1-rT2	15.6%
IV	No glottis rT3-rT4	29.2%

*Tabla 37. Definición de cada uno de los grupos, junto con el riesgo correspondiente de aparición de metástasis ganglionares ocultas.*

De acuerdo con esta clasificación, el riesgo de afectación ganglionar sería bajo en el grupo de pacientes con tumores de localización glótica con una recidiva local limitada rT1-rT2 (grupo I), por lo que sería razonable considerar la observación en este grupo de pacientes. Hemos de considerar que una

proporción elevada de pacientes con este tipo de recidiva son repescados de forma habitual en nuestro centro con una resección endoscópica láser, y que en estas situaciones no se suelen llevar a cabo vaciamientos electivos en los pacientes clínicamente N0. El motivo por el cual fueron tratados con un vaciamiento electivo fue la imposibilidad de llevar a cabo una resección endoscópica, habitualmente por una mala exposición, o por contar con tumores con una extensión subglótica que contraindicaba una cirugía parcial. Al optar por una cirugía de rescate transcervical, habitualmente hemilaringectomías, laringectomías supracricoides o en algún caso laringectomías totales, los cirujanos responsables consideraron adecuada la realización de vaciamientos profilácticos. Al revisar de forma pormenorizada los 4 pacientes de este grupo rpN+ pudimos observar que en tres ocasiones se trataba de rT2 con extensión subglótica, con aparición de adenopatías positivas bajas en las tres ocasiones, a nivel recurrencial en dos ocasiones y en el área IV en un caso adicional. El cuarto paciente consistió en un caso de tumor glótico recidivado rT2 con una extensión franca en la banda ventricular. Si bien en pacientes con tumores glóticos con recidivas limitadas podría evitarse la realización de vaciamientos, aquellos casos rT2 con tumores muy infiltrantes, especialmente en casos con una extensión subglótica o supraglótica evidente debería plantearse la realización de cirugía ganglionar de forma electiva, incluyendo las cadenas recurrenciales en los vaciamientos en caso de afectación subglótica.

Un grupo de riesgo intermedio lo componen los pacientes con tumores glóticos con recidiva extensas rT3-rT4 (Grupos II) y los tumores no glóticos con recidivas limitadas rT1-rT2 (Grupo III). En estos pacientes el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas oscila entre el 12%-15%. Si bien esta cifra es inferior al 20% establecido por Weiss y cols<sup>109</sup> creemos que está plenamente justificada la realización de cirugía ganglionar electiva. La existencia de tratamientos previos sobre las áreas ganglionares, especialmente con radioterapia o quimioradioterapia, junto con la cirugía de rescate, puede dificultar de forma notable el diagnóstico precoz de una metástasis ganglionar, y condiciona además el posible tratamiento en caso de aparición de la misma. Aceptando la morbilidad asociada a la realización de los vaciamientos, consideramos que la relación coste-beneficio se decanta plenamente a favor de la práctica de cirugía ganglionar profiláctica.

Donde no parecen existir dudas es en la conveniencia de realizar vaciamientos profilácticos en los pacientes con recidivas tumorales avanzadas rT3-rT4 de localización no glótica (Grupo IV). Para estos pacientes la incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas alcanza prácticamente el 30%,

cumpliendo sobradamente los criterios establecidos por Weiss y cols<sup>109</sup> en relación a la indicación de cirugía ganglionar en pacientes cN0.

La figura 50 muestra los valores de supervivencia ajustada de acuerdo con la clasificación obtenida con el modelo de partición recursiva agrupando los grupos con un riesgo intermedio de aparición de metástasis ganglionares ocultas (grupos II y III).

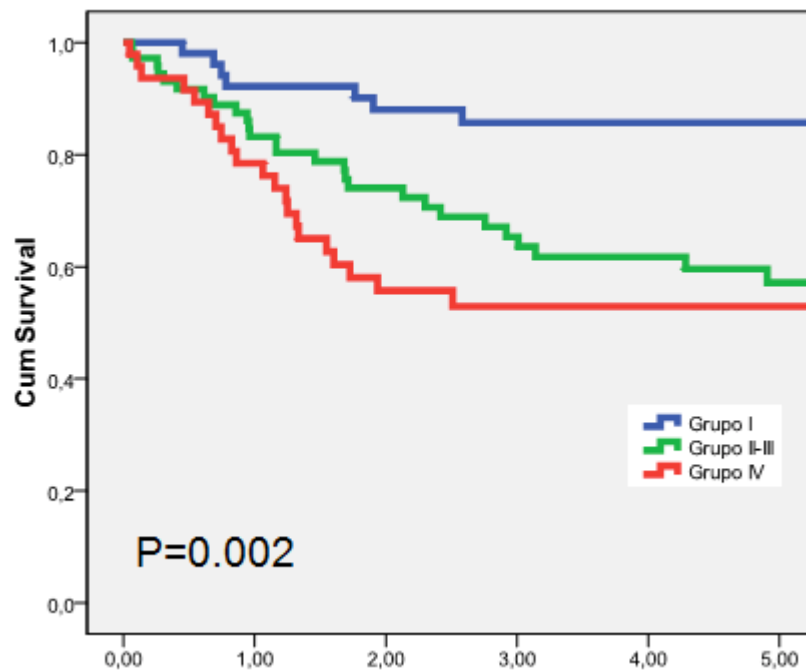


Figura 50. Supervivencia ajustada de los distintos grupos obtenidos mediante el método de partición recursiva.

Aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ( $P=0.002$ ) a expensas básicamente del grupo de pacientes en los que no se encontraba indicada la realización de vaciamientos electivos (grupo I), que contó con una supervivencia más elevada que la del resto de pacientes.

Hasta el momento, las variables que condicionan la realización de un tratamiento profiláctico sobre las áreas ganglionares en pacientes cN0 tanto en el contexto del tratamiento inicial del tumor como en tratamientos de rescate son variables clínicas, tales como la localización primaria o la extensión tumoral. Diferentes estudios realizados recientemente han intentado analizar la eficacia pronóstica de biomarcadores en la evaluación del riesgo de aparición de afectación ganglionar oculta en pacientes cN0. A partir de un estudio con arrays realizado en pacientes con carcinomas localizados en cavidad oral y



orofaringe, Méndez y cols<sup>113</sup> desarrollaron una firma genética compuesta por cuatro genes que aparecían expresados de forma diferencial en función de la presencia de metástasis ganglionares. De acuerdo con sus cálculos, la eficacia diagnóstica de esta firma se correspondió con un área bajo la curva en un estudio de curvas ROC de 0.85, en tanto que la correspondiente a una valoración clínica basada en la extensión local del tumor fue tan sólo de 0.61. Por su parte, Züllig y cols<sup>114</sup> encontraron que la sobre-expresión de la proteína SOX2 se correlacionaba de forma significativa con la ausencia de afectación ganglionar oculta en pacientes con carcinomas de cavidad oral en estadios iniciales. Los autores estudiaron un total de 120 pacientes con carcinomas de cavidad oral T1-T2N0, de los cuales un 21.7% contaron con la presencia de metástasis ganglionares oculta. De acuerdo con sus resultados, la sensibilidad de la expresión de la SOX2 en la detección de la existencia de afectación ganglionar fue del 95.6%, con un valor predictivo negativo del 92.3%.

Estos estudios de biomarcadores se han desarrollado en pacientes no tratados. Quedaría pendiente su validación como herramientas que permita la determinación del riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas en pacientes recidivados a nivel local tras un tratamiento inicial.

## 5. Frecuencia de aparición de ganglios con ruptura capsular en las metástasis ganglionares ocultas en pacientes sometidos a cirugía de rescate

La presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular es una de las variables con mayor capacidad pronóstica en los pacientes con CECC. En un estudio realizado en 1190 pacientes con CECC tratados con vaciamentos cervicales, de Juan y cols<sup>115</sup> encontraron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la existencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular. La supervivencia a los 5 años correspondiente a los pacientes pN0 fue del 85.5% (IC 95%: 82.4-88.8%), para los pacientes con metástasis ganglionares sin ruptura capsular del 62.5% (IC 95%: 56.6-68.4%), y para los pacientes con metástasis ganglionares con ruptura disminuyó al 29.9% (IC 95%: 24.2-35.6%). Existieron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes pN+ en función de la existencia de ruptura capsular ( $P > 0.001$ ). La figura 51 muestra la supervivencia ajustada a los 5 años en función del estatus patológico de los vaciamentos cervicales.

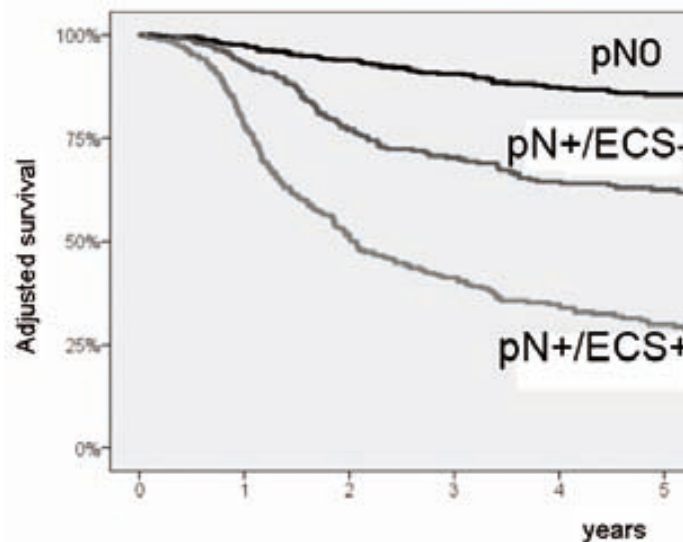


Figura 51. Supervivencia ajustada a los 5 años en función del estatus patológico de los vaciamentos cervicales en el estudio de de Juan y cols<sup>115</sup>.

Tal como se detalló en la introducción, existe una relación lineal entre el tamaño de la metástasis ganglionar y la presencia de ruptura capsular, si bien incluso ganglios con una muy escasa carga tumoral como corresponde a los casos de metástasis ganglionar oculta pueden contar con ruptura. La tabla 38

muestra la incidencia de aparición de ruptura capsular en metástasis ganglionares ocultas en pacientes considerados clínicamente N0 y sometidos a un vaciamiento cervical electivo durante la secuencia terapéutica inicial del tumor.

Autor	N0	pN+	pN+/R+
Pinsolle <sup>116</sup>	171	48 (28.1%)	18 (10.5%)
Synderman <sup>12</sup>	49	20 (40.8%)	10 (20.4%)
Carvalho <sup>117</sup>	79	18 (22.8%)	5 (6.3%)
Alvi <sup>85</sup>	109	37 (33.9%)	18 (16.5%)
Coatesworth <sup>118</sup>	63	19 (30.1%)	14 (22.2%)
Gourin <sup>18</sup>	337	168 (49.8%)	72 (21.3%)

*Tabla 38. Incidencia de ruptura capsular en las metástasis ganglionares ocultas en pacientes cN0.*

En un estudio realizado por de Juan<sup>119</sup> en 457 pacientes con CECC cN0 tratados en nuestro centro con vaciamientos cervicales durante el tratamiento inicial del tumor, la incidencia de pacientes con metástasis ganglionares ocultas fue del 29.3%. De los 134 pacientes cN0/pN+, 28 (20.9%) presentaron una o varias adenopatías con ruptura capsular. La presencia de adenopatías con ruptura capsular en los pacientes cN0/pN+ contó con capacidad pronóstica, tal como muestra la siguiente curva de supervivencia (figura 52).

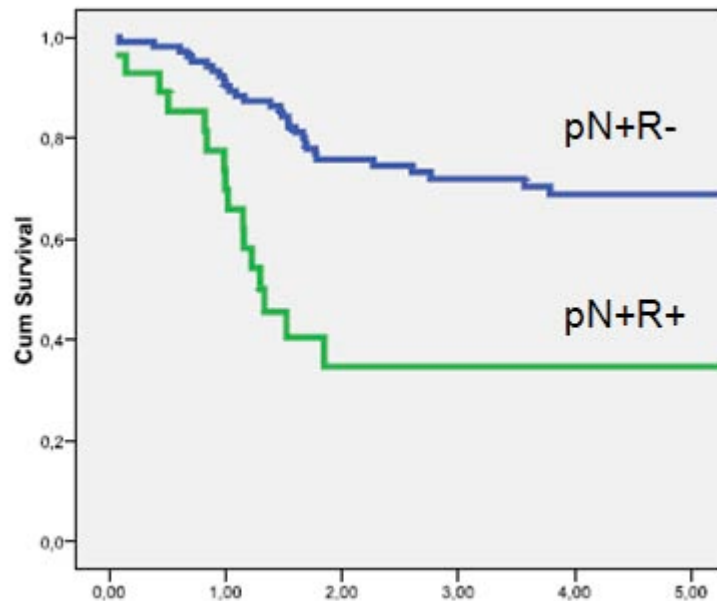


Figura 52. Supervivencia ajustada para pacientes cN0/pN+ en función de la ruptura capsular. Fuente: de Juan<sup>119</sup>.

De los 28 pacientes con metástasis ganglionares ocultas tras vaciamientos electivos realizados durante las cirugías de rescate analizados en nuestra serie, el porcentaje de casos con ruptura capsular fue del 21.4% (6/28), muy similar al obtenido por de Juan<sup>119</sup> en su estudio en pacientes cN0 en los que los vaciamientos se llevaron a cabo en el contexto del tratamiento inicial del tumor. Sin embargo, a diferencia de los que sucedía con los pacientes sometidos a un vaciamiento durante el tratamiento inicial del tumor, al analizar la influencia pronóstica de la presencia de metástasis ganglionares ocultas con ruptura capsular durante la cirugía de rescate, pudimos observar que la supervivencia no se veía modificada de forma significativa en función de la existencia de adenopatías con ruptura capsular, tal como se puede apreciar en la figura 53.

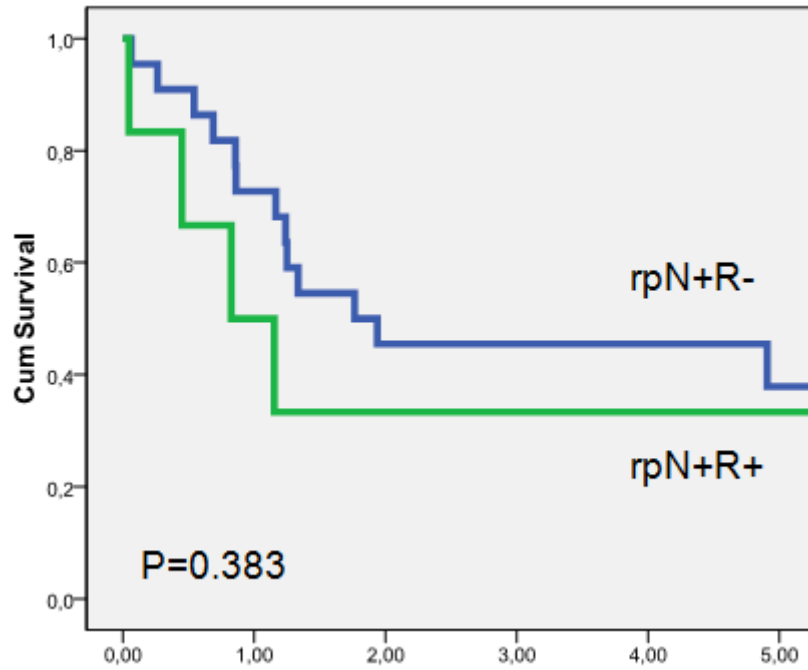


Figura 53. Supervivencia ajustada para pacientes crN0/rpN+ en función de la ruptura capsular

La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes rpN+ sin ruptura capsular fue del 37.9%, y para los pacientes con ruptura del 33.3% (P=0.383).

## **6. Metástasis ocultas en pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello**

Los pacientes con un CECC cuentan con un riesgo aumentado de presentar una segunda neoplasia en relación a la población normal. Tras el diagnóstico y tratamiento de un CECC, la incidencia de aparición de un nuevo tumor maligno se cifra en un 4% anual, manteniéndose constante a lo largo del periodo de seguimiento<sup>105</sup>. Además, los pacientes que han desarrollado un segundo tumor maligno tienen un incremento en el riesgo de aparición de una tercera neoplasia, y los pacientes con una tercera un riesgo aún superior de desarrollar una cuarta neoplasia<sup>120</sup>. Más de un 75% de estas segundas neoplasias y neoplasias sucesivas se localizan a nivel del las vías aerodigestivas, incluyendo el pulmón, el esófago y de nuevo tumores localizados en cabeza y cuello. Con la sucesiva aparición de tumores localizados en cabeza y cuello, cada vez es mayor la proporción de pacientes que requieren un tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor, y que cuentan con el antecedente de haber recibido previamente radioterapia durante el tratamiento de alguno de los tumores previos<sup>121</sup>.

Falchook y cols<sup>106</sup> estudiaron la conveniencia de realizar vaciamentos de forma electiva en pacientes con una segunda neoplasia localizada en cabeza y cuello sin evidencia de afectación ganglionar y que habían recibido previamente un tratamiento con radioterapia sobre las áreas ganglionares durante el manejo del tumor inicial. De acuerdo con sus resultados, la escasa incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas en este grupo de pacientes no haría necesaria la realización de vaciamentos, en tanto que la práctica de los mismos podría comportar un incremento en las complicaciones y la morbilidad inducida por la cirugía. La principal limitación del trabajo publicado por los autores es el escaso número de casos analizados, dado que se evaluaron solamente un total de 13 pacientes, 10 de los cuales fueron sometidos a un tratamiento con vaciamentos electivos y los 3 restantes fueron mantenidos en observación.

La incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas en una muestra de 74 pacientes con un segundo CECC cN0 tratados en nuestro centro con un vaciamiento cervical electivo fue del 23.1%. Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada para la segunda neoplasia cN0 en función del estatus patológico de las áreas ganglionares. La supervivencia ajustada a los 5

años para los pacientes pN0 fue del 86.3%, y para los pacientes pN+ del 37.9% (P=0.001), tal y como se observa en la figura 45.

Al igual que sucedió en los pacientes con presencia de metástasis ganglionares ocultas durante las cirugías de rescate, existió una relación significativa entre el control loco-regional de la enfermedad y la afectación regional en los vaciamientos electivos. El porcentaje de fracaso loco-regional para los pacientes pN+ fue del 53.8%, y para los pacientes pN0 del 9.8% (P=0.001).

De acuerdo con los resultados de un análisis de partición recursiva las variables que se relacionaron con el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas fueron la localización de la segunda neoplasia, la extensión del tumor, y la existencia del antecedente de radioterapia realizada sobre las áreas ganglionares durante el tratamiento del tumor inicial. De acuerdo con el modelo de partición recursiva se definieron 4 grupos de pacientes (tabla 39).

Grupo	Pacientes	%pN+
I	Glottis	0%
II	No glottis /T1-T2 / RT previa	5.3%
III	No glottis / T3-T4	28.1%
IV	No glottis / T1-T2 / no RT previa	33.3%

*Tabla 39. Definición de cada uno de los grupos, junto con el riesgo correspondiente de aparición de metástasis ganglionares ocultas.*

La incidencia de afectación ganglionar oculta para los pacientes con segundas neoplasias localizadas en la glottis o de localización no glótica T1-T2 en pacientes tratados previamente con radioterapia a nivel ganglionar sería tan baja como para plantear el evitar los vaciamientos electivos. Por el contrario, el resto de pacientes sería tributario de la realización de una cirugía ganglionar.

Aplicando estos criterios de clasificación a los pacientes estudiados por Falchook y cols<sup>106</sup>, ocho de los diez que fueron tratados con un vaciamiento cervical no habrían sido tributarios de cirugía, no habiéndose encontrado metástasis cervicales ocultas en ninguno de los casos. De los dos pacientes

que, de acuerdo con nuestra clasificación, habrían sido tributarios de una cirugía ganglionar electiva, uno de ellos contó con la presencia de afectación ganglionar oculta.



## 7. Comparación entre los resultados obtenidos en pacientes cN0 sometidos a un tratamiento de rescate y el tratamiento de una segunda neoplasia

Los factores relacionados con la incidencia de aparición de metástasis cervicales ocultas para los pacientes cN0 fueron diferentes en función de que se considerase la población de pacientes tratados con una cirugía de rescate por una recidiva local de un tumor, o se tratase del tratamiento de una segunda neoplasia. Las tablas 40 y 41 muestran la clasificación obtenida para ambos grupos de pacientes con el método de partición recursiva.

Grupo	Pacientes	%rpN+
I	Glottis rT1-rT2	7.5%
II	Glottis rT3-rT4	12.5%
III	No glottis rT1-rT2	15.6%
IV	No glottis rT3-rT4	29.2%

*Tabla 40. Definición de cada uno de los grupos en los pacientes sometidos a un tratamiento de rescate, con el riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas.*

Grupo	Pacientes	%pN+
I	Glottis	0.0%
II	No glottis / T1-T2 / RT previa	5.3%
III	No glottis / T3-T4	28.1%
IV	No glottis / T1-T2 / no RT previa	33.3%

*Tabla 41. Definición de cada uno de los grupos en los pacientes sometidos a un tratamiento de una segunda neoplasia, con el riesgo correspondiente de aparición de metástasis ganglionares ocultas.*

La principal diferencia radica en el papel del tratamiento previo con radioterapia como variable con capacidad pronóstica en el riesgo de afectación ganglionar. De acuerdo con estos modelos, para los pacientes sometidos a un tratamiento de rescate la radioterapia previa no influyó de forma significativa en la afección

ganglionar, en tanto que sí que apareció como un factor con capacidad pronóstica para los pacientes con una segunda neoplasia inicial (T1-T2) localizada fuera de la glotis.

Pensamos que la ausencia de capacidad pronóstica del tratamiento previo con radioterapia en los pacientes recidivados puede justificarse precisamente por las características biológicas de este tipo de tumores. Al tratarse de un grupo de pacientes que ha sufrido una recidiva local en una gran mayoría de ocasiones tras un tratamiento previo con radioterapia, el comportamiento biológico de estos tumores es más agresivo favoreciendo la diseminación. Es posible además que el tratamiento con radioterapia no haya tenido tiempo de provocar los cambios crónicos de fibrosis a nivel del sistema de drenaje linfático que dificultarían esta diseminación a nivel ganglionar.

Por el contrario, en el caso de las segundas neoplasias estos cambios crónicos inducidos por los tratamientos previos a nivel cervical podrían dificultar la diseminación regional, disminuyendo el riesgo de afectación ganglionar en el grupo de pacientes con unos niveles de riesgo intermedios, como son aquellos que presentan un tumor de localización no glótica en estadios iniciales.



## Conclusiones

1a.- El riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas en los pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello con una recidiva local de la enfermedad y sin evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar es bajo (7.5%) para los pacientes con recidivas iniciales (rT1-rT2) de localización glótica, intermedio (12.5-15.6%) para los pacientes con tumores avanzados (rT3-rT4) de localización glótica, o para recidivas limitadas (rT1-rT2) de localización no glótica, y elevado (29.2%) para los pacientes con recidivas extensas (rT3-rT4) de localización no glótica.

1b.- El riesgo de aparición de metástasis ganglionares ocultas en los pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello sin evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar es bajo (0-5.3%) para los pacientes con tumores de localización glótica y para los pacientes con tumores limitados (T1-T2) fuera de la glotis que habían recibido previamente radioterapia durante el tratamiento del primer tumor de cabeza y cuello.

2a.- La presencia de metástasis ganglionares ocultas para los pacientes con un CECC con una recidiva local de la enfermedad y sin evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar fue del 16.2%.

2b.- La presencia de metástasis ganglionares ocultas para los pacientes con una segunda neoplasia de CECC tratados de forma quirúrgica y sin evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar fue del 17.6%.

3a.- En base a nuestros hallazgos, la realización de un vaciamiento electivo durante la cirugía de rescate por la recidiva local de un CECC en pacientes sin evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar estaría indicada en todos los casos, salvo en aquellos pacientes con un tumor de localización glótica con una recidiva de extensión limitada (rT1-rT2).

3b.- En base a nuestros hallazgos, la realización de un vaciamiento electivo durante el tratamiento quirúrgico de una segunda neoplasia de cabeza y cuello estaría indicado en los pacientes con tumores localizados fuera de la glotis con

una extensión local avanzada (T3-T4), y en aquellos tumores en estadios iniciales (T1-T2) en los que el tratamiento del primer tumor de cabeza y cuello no incluyó la realización de radioterapia sobre las áreas ganglionares.

4a.- La aparición de metástasis ganglionares en los pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello con una recidiva local de la enfermedad y sin evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar tratados con cirugía de rescate supuso una disminución significativa de la supervivencia. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes sin afectación ganglionar fue del 70.3%, y para los pacientes con afectación ganglionar del 36.7%.

4b.- La aparición de metástasis ganglionares en los pacientes con una segunda neoplasia de cabeza y cuello y sin evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar tratados de forma quirúrgica supuso una disminución significativa de la supervivencia. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes sin afectación ganglionar fue del 86.3%, y para los pacientes con afectación ganglionar del 37.9%.



## **Bibliografía**



1. Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR, Pellitteri PK, Kowalski LP, Gavilan J, et al. Current considerations in neck dissection. *Acta Otolaryngol* 2002;122:323-9.
2. Chiesa F, Mauri S, Tradati N, Calabrese L, Giugliano G, Ansarin M, et al. Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the millennium. *Oral Oncol* 1999;35:590-6.
3. Mendez E, Fan W, Choi P, Agoff SN, Whipple M, Farwell DG, et al. Tumor-specific genetic expression profile of metastatic oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29:803-14.
4. Layland MK, Sessions DG, and Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* 2005;115:629-39.
5. Quer M, Leon X. Metástasis ganglionares cervicales. Metástasis de origen desconocido. En: Suarez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, eds. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 2008.
6. Janot F, Klijanienko J, Russo A, Mamet JP, de Braud F, El-Naggar AK, et al. Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *Br J Cancer* 1996;73:531-8.
7. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, and Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:494-8.
8. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL, Jr., Borochovit D, and Sigler BA. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol* 1981;107:725-9.

9. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, et al. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1991;101:502-6.
10. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, and Strong EW. Carcinoma of the oral cavity. factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976;132:504-7.
11. Noone RB, Bonner H, Jr., Raymond S, Brown AS, Graham WP, 3rd, and Lehr HB. Lymph node metastases in oral carcinoma. A correlation of histopathology with survival. *Plast Reconstr Surg* 1974;53:158-66.
12. Snyderman NL, Johnson JT, Schramm VL, Jr., Myers EN, Bedetti CD, and Thearle P. Extracapsular spread of carcinoma in cervical lymph nodes. Impact upon survival in patients with carcinoma of the supraglottic larynx. *Cancer* 1985;56:1597-9.
13. Suoglu Y, Erdamar B, Katircioglu OS, Karatay MC, and Sunay T. Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:447-54.
14. Dunne AA, Muller HH, Eisele DW, Kessel K, Moll R, and Werner JA. Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients. *Eur J Cancer* 2006;42:1863-8.
15. Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, and Hart AA. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1982;7:185-92.
16. Carter RL, Barr LC, O'Brien CJ, Soo KC, and Shaw HJ. Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *Am J Surg* 1985;150:495-9.

17. Cachin Y, Sancho-Garnier H, Micheau C, and Marandas P. Nodal metastasis from carcinomas of the oropharynx. *Otolaryngol Clin North Am* 1979;12:145-54.
18. Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES, Sheils WC, Bilodeau PA, and Coleman TA. The effect of occult nodal metastases on survival and regional control in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118:1191-4.
19. Ghadjar P, Simcock M, Schreiber-Facklam H, Zimmer Y, Grater R, Evers C, et al. Incidence of small lymph node metastases with evidence of extracapsular extension: clinical implications in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1366-72.
20. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, and Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994;73:187-90.
21. Gilbert H and Kagan AR. Recurrence patterns in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx. *J Surg Oncol* 1974;6:357-80.
22. Wall TJ, Peters LJ, Brown BW, Oswald MJ, and Milas L. Relationship between lymph nodal status and primary tumor control probability in tumors of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1895-902.
23. Tomik J, Skladzien J, and Modrzejewski M. Evaluation of cervical lymph node metastasis of 1400 patients with cancer of the larynx. *Auris Nasus Larynx* 2001;28:233-40.
24. Leon X, Quer M, Orus C, del Prado Venegas M, and Lopez M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 2000;22:680-6.

25. Vikram B, Strong EW, Shah JP, and Spiro R. Failure at distant sites following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984;6:730-3.
26. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, and Snow GB. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1993;71:452-6.
27. Ali S, Tiwari RM, and Snow GB. False-positive and false-negative neck nodes. *Head Neck Surg* 1985;8:78-82.
28. Woolgar JA. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:181-6.
29. van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, and Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996;106:987-91.
30. Ferlito A, Partridge M, Brennan J, and Hamakawa H. Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review. *Acta Otolaryngol* 2001;121:660-5.
31. Barrera JE, Miller ME, Said S, Jafek BW, Campana JP, and Shroyer KR. Detection of occult cervical micrometastases in patients with head and neck squamous cell cancer. *Laryngoscope* 2003;113:892-6.
32. Devaney KO, Rinaldo A, and Ferlito A. Micrometastases in cervical lymph nodes from patients with squamous carcinoma of the head and neck: should they be actively sought? Maybe. *Am J Otolaryngol* 2007;28:271-4.

33. van den Brekel MW, Stel HV, van der Valk P, van der Waal I, Meyer CJ, and Snow GB. Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249:349-53.
34. Ambrosch P, Kron M, Fischer G, and Brinck U. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 1995;17:473-9.
35. Enepekides DJ, Sultanem K, Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, and Rochon L. Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:713-7.
36. Hamakawa H, Takemura K, Sumida T, Kayahara H, Tanioka H, and Sogawa K. Histological study on pN upgrading of oral cancer. *Virchows Arch* 2000;437:116-21.
37. Rhee D, Wenig BM, and Smith RV. The significance of immunohistochemically demonstrated nodal micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2002;112:1970-4.
38. Kocaturk S, Yilmazer D, Onal B, Erkam U, and Urunal B. Do micrometastases detected with cytokeratin immunoperoxidase reactivity affect the treatment approach to neck in supraglottic cancers? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:407-11.
39. Yoshida K, Kashima K, Suenaga S, Nomi N, Shuto J, and Suzuki M. Immunohistochemical detection of cervical lymph node micrometastases from T2N0 tongue cancer. *Acta Otolaryngol* 2005;125:654-8.
40. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Eby YJ, Koch WM, et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995;332:429-35.

41. Deguchi T, Yang M, and Kawada Y. Micrometastasis of prostate cancer to lymph nodes: detection by means of reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1471-3.
42. Luketich JD, Kassis ES, Shriver SP, Nguyen NT, Schauer PR, Weigel TL, et al. Detection of micrometastases in histologically negative lymph nodes in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1715-8.
43. Nieuwenhuis EJ, Leemans CR, Kummer JA, Denkers F, Snow GB, and Brakenhoff RH. Assessment and clinical significance of micrometastases in lymph nodes of head and neck cancer patients detected by E48 (Ly-6D) quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *Lab Invest* 2003;83:1233-40.
44. Patel V, Martin D, Malhotra R, Marsh CA, Doci CL, Veenstra TD, et al. DSG3 as a biomarker for the ultrasensitive detection of occult lymph node metastasis in oral cancer using nanostructured immunoarrays. *Oral Oncol* 2013;49:93-101.
45. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, Kies MS, Stenson KM, Rosen F, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 2004;15:1179-86.
46. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998;20:138-44.
47. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Wang CT, and Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer* 2012;12:236.

48. Schoder H, Yeung HW, Gonen M, Kraus D, and Larson SM. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. *Radiology* 2004;231:65-72.
49. Schoder H, Carlson DL, Kraus DH, Stambuk HE, Gonen M, Erdi YE, et al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med* 2006;47:755-62.
50. Richards PS and Peacock TE. The role of ultrasound in the detection of cervical lymph node metastases in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Imaging* 2007;7:167-78.
51. van den Brekel MW, Castelijns JA, and Snow GB. The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastasis: how reliable is it? *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:695-700.
52. van den Brekel MW, Castelijns JA, Reitsma LC, Leemans CR, van der Waal I, and Snow GB. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:153-6.
53. Santoro R, Franchi A, Gallo O, Burali G, and de' Campora E. Nodal metastases at level IIb during neck dissection for head and neck cancer: clinical and pathologic evaluation. *Head Neck* 2008;30:1483-7.
54. Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, and Myers EN. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope* 2000;110:2037-40.
55. Zbaren P, Nuyens M, Caversaccio M, and Stauffer E. Elective neck dissection for carcinomas of the oral cavity: occult metastases, neck recurrences, and adjuvant treatment of pathologically positive necks. *Am J Surg* 2006;191:756-60.

56. Wensing BM, Merks MA, Krabbe PF, Marres HA, and Van den Hoogen FJ. Oral squamous cell carcinoma and a clinically negative neck: the value of follow-up. *Head Neck* 2011;33:1400-5.
57. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, and Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:213-8.
58. Bar Ad V and Chalian A. Management of clinically negative neck for the patients with head and neck squamous cell carcinomas in the modern era. *Oral Oncol* 2008;44:817-22.
59. Holmes JD. Neck dissection: nomenclature, classification, and technique. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2008;20:459-75.
60. Goudakos JK, Markou K, Nikolaou A, Themelis C, and Vital V. Management of the clinically negative neck (N0) of supraglottic laryngeal carcinoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:223-9.
61. Sessions DG, Lenox J, and Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope* 2005;115:1402-10.
62. Orus C, Leon X, Vega M, and Quer M. Initial treatment of the early stages (I, II) of supraglottic squamous cell carcinoma: partial laryngectomy versus radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:512-6.
63. Spriano G, Antognoni P, Piantanida R, Varinelli D, Luraghi R, Cerizza L, et al. Conservative management of T1-T2N0 supraglottic cancer: a retrospective study. *Am J Otolaryngol* 1997;18:299-305.
64. Hicks WL, Jr., Kollmorgen DR, Kuriakose MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, et al. Patterns of nodal metastasis and surgical management of



- the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:57-61.
65. Baredes S, Nussbaum M, and Som ML. The role of supraomohyoid neck dissection at the time of supraglottic laryngectomy. *Laryngoscope* 1985;95:151-5.
66. Gregor RT, Oei SS, Baris G, Keus RB, Balm AJ, and Hilgers FJ. Supraglottic laryngectomy with postoperative radiation versus primary radiation in the management of supraglottic laryngeal cancer. *Am J Otolaryngol* 1996;17:316-21.
67. Dunne AA, Folz BJ, Kuropkat C, and Werner JA. Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients: an analysis of data collection of 39 hospitals. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:295-303.
68. Shah JP. Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:293-4.
69. Gallo O, Deganello A, Scala J, and De Campora E. Evolution of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006;26:335-44.
70. Flach GB, Tenhagen M, de Bree R, Brakenhoff RH, van der Waal I, Bloemena E, et al. Outcome of patients with early stage oral cancer managed by an observation strategy towards the N0 neck using ultrasound guided fine needle aspiration cytology: No survival difference as compared to elective neck dissection. *Oral Oncol* 2013;49:157-64.
71. de Bree R, van der Waal I, Doornaert P, Werner JA, Castelijns JA, and Leemans CR. Indications and extent of elective neck dissection in patients with early stage oral and oropharyngeal carcinoma: nationwide survey in The Netherlands. *J Laryngol Otol* 2009;123:889-98.

72. Brennan S, Corry J, Kleid S, Porceddu S, Yuen K, Rischin D, et al. Prospective trial to evaluate staged neck dissection or elective neck radiotherapy in patients with CT-staged T1-2 N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 2010;32:191-8.
73. Hsu MY and Wang CC. Elective radiotherapy or neck dissection for CT-staged T1-2N0 oral tongue cancer. *Head Neck* 2010;32:1428-30; author reply 1430.
74. Bataini JP. Radiotherapy in N0 head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250:442-5.
75. Canis M, Pluquett S, Ihler F, Matthias C, Kron M, and Steiner W. Impact of elective neck dissection vs observation on regional recurrence and survival in cN0-staged patients with squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:650-5.
76. Fasunla AJ, Greene BH, Timmesfeld N, Wiegand S, Werner JA, and Sesterhenn AM. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. *Oral Oncol* 2011;47:320-4.
77. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994;168:391-4.
78. Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, Saravane D, Cachin Y, and Micheau C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980;46:386-90.
79. Fakih AR, Rao RS, Borges AM, and Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989;158:309-13.

80. Yuen AP, Ho CM, Chow TL, Tang LC, Cheung WY, Ng RW, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck* 2009;31:765-72.
81. D'Cruz AK and Dandekar MR. Elective versus therapeutic neck dissection in the clinically node negative neck in early oral cavity cancers: do we have the answer yet? *Oral Oncol* 2011;47:780-2.
82. Ebrahimi A, Ashford BG, and Clark JR. Improved survival with elective neck dissection in thick early-stage oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012;34:709-16.
83. Duvvuri U, Simental AA, Jr., D'Angelo G, Johnson JT, Ferris RL, Gooding W, et al. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope* 2004;114:2228-34.
84. Sarno A, Bocciolini C, Deganello A, Coscarelli S, and Gallo O. Does unnecessary elective neck treatment affect the prognosis of N0 laryngeal cancer patients? *Acta Otolaryngol* 2004;124:980-5.
85. Alvi A and Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:65-70.
86. Mnejja M, Hammami B, Bougacha L, Chakroun A, Charfeddine I, Khabir A, et al. Occult lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma: therapeutic and prognostic impact. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010;127:173-6.
87. Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck* 2004;26:603-11.

88. Coughlin A and Resto VA. Oral cavity squamous cell carcinoma and the clinically n0 neck: the past, present, and future of sentinel lymph node biopsy. *Curr Oncol Rep* 2010;12:129-35.
89. Murer K, Huber GF, Haile SR, and Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011;33:1260-4.
90. Kovacs AF, Dobert N, Gaa J, Menzel C, and Bitter K. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3973-80.
91. Kosuda S, Kusano S, Kohno N, Ohno Y, Tanabe T, Kitahara S, et al. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1105-9.
92. Solares CA, Fritz MA, and Esclamado RM. Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck. *Head Neck* 2005;27:415-20.
93. Dagan R, Morris CG, Kirwan JM, Werning JW, Vaysberg M, Amdur RJ, et al. Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation. *Laryngoscope* 2010;120:945-52.
94. Temam S, Koka V, Mamelle G, Julieron M, Carmantrant R, Marandas P, et al. Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005;27:653-8.

95. Fritz MA, Esclamado RM, Lorenz RR, Wood BG, Lavertu P, and Strome M. Recurrence rates after selective neck dissection in the N0 irradiated neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:292-5.
96. van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Rietveld DH, Buter J, Eerenstein SE, et al. Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome. *Oral Oncol* 2011;47:296-301.
97. Bohannon IA, Desmond RA, Clemons L, Magnuson JS, Carroll WR, and Rosenthal EL. Management of the N0 neck in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2010;120:58-61.
98. Amit M, Hilly O, Leider-Trejo L, Popovtzer A, Gutfeld O, Shvero J, et al. The role of elective neck dissection in patients undergoing salvage laryngectomy. *Head Neck* 2012.
99. Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, Koch WM, Flint PW, Califano JA, et al. Neck management in patients undergoing postradiotherapy salvage laryngeal surgery for recurrent/persistent laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2006;116:1864-6.
100. Yao M, Roebuck JC, Holsinger FC, and Myers JN. Elective neck dissection during salvage laryngectomy. *Am J Otolaryngol* 2005;26:388-92.
101. Pennings RJ, Marres HA, den Heeten A, and van den Hoogen FJ. Efficacy of diagnostic upper node evaluation during (salvage) laryngectomy for supraglottic carcinoma. *Head Neck* 2009;31:158-66.
102. Wax MK and Touma BJ. Management of the N0 neck during salvage laryngectomy. *Laryngoscope* 1999;109:4-7.
103. Lee DJ, Kwon KH, Chung EJ, Park IS, Kim JH, and Rho YS. The role of elective neck dissection during salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2013.

104. Yirmibesoglu E, Fried D, Shores C, Rosenman J, Weissler M, Hackman T, et al. Incidence of Subclinical Nodal Disease at the Time of Salvage Surgery for Locally Recurrent Head and Neck Cancer Initially Treated With Definitive Radiation Therapy. *Am J Clin Oncol* 2012.
105. Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, and Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21:204-10.
106. Falchook AD, Dagan R, Morris CG, and Mendenhall WM. Elective neck dissection for second primary after previous definitive radiotherapy. *Am J Otolaryngol* 2012;33:199-204.
107. Leon X, Orus C, and Quer M. [Design, maintenance, and exploitation of an oncologic database for patients with malignant tumors of the head and neck]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:185-90.
108. Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, and Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas - stratification for postsalvage survival. *Head Neck* 2010;32:139-47.
109. Weiss MH, Harrison LB, and Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:699-702.
110. Jonsson K, Libshitz HI, and Osborne BM. Lymphangiographic changes after radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1978;131:803-6.
111. Shvero J, Koren R, Marshak G, Sadov R, Hadar T, Yaniv E, et al. Histological changes in the cervical lymph nodes after radiotherapy. *Oncol Rep* 2001;8:909-11.

112. Burge JS. Histological changes in cervical lymph nodes following clinical irradiation. *Proc R Soc Med* 1975;68:77-9.
113. Mendez E, Lohavanichbutr P, Fan W, Houck JR, Rue TC, Doody DR, et al. Can a metastatic gene expression profile outperform tumor size as a predictor of occult lymph node metastasis in oral cancer patients? *Clin Cancer Res* 2011;17:2466-73.
114. Zullig L, Roessle M, Weber C, Graf N, Haerle SK, Jochum W, et al. High sex determining region Y-box 2 expression is a negative predictor of occult lymph node metastasis in early squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Eur J Cancer* 2013;49:1915-22.
115. de Juan J, Garcia J, Lopez M, Orus C, Esteller E, Quer M, et al. Inclusion of Extracapsular Spread in the pTNM Classification System: A Proposal for Patients With Head and Neck Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:483-8.
116. Pinsolle J, Pinsolle V, Majoufre C, Duroux S, Demeaux H, and Siberchicot F. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:145-8.
117. Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 1998;20:16-21.
118. Coatesworth AP and MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002;24:258-61.

119. de Juan J. Propuesta de clasificación (pTNM) de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello en función de la presencia de ruptura capsular (tesis doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona;2011.
  
120. Leon X, Martinez V, Lopez M, Garcia J, and Quer M. Risk of third and fourth tumors in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2010;32:1467-72.
  
121. Leon X, Martinez V, Lopez M, Garcia J, Venegas Mdel P, Esteller E, et al. Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival. *Head Neck* 2012;34:1716-9.