

TESIS DOCTORAL



**RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA SELECTIVA
GANGLIONAR EN CÁNCER DE CAVIDAD ORAL Y
FARINGE**

Memoria para optar al Grado de Doctor presentada por

MIGUEL JUAN MARTÍNEZ CARRILLO

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA
Y
MEDICINA FÍSICA**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Miguel Juan Martínez Carrillo
D.L.: GR 1898-2012
ISBN: 978-84-9028-056-0

Dra. ROSARIO DEL MORAL ÁVILA, Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

CERTIFICA:

Que **D. MIGUEL JUAN MARTÍNEZ CARRILLO**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado su Memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA SELECTIVA GANGLIONAR EN CÁNCER DE CAVIDAD ORAL Y FARINGE**, bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación. Y para que conste y surta efectos donde proceda, expido el presente certificado.

Granada a 12 de Diciembre de 2011

Fdo. Dra. Rosario del Moral Ávila

Dr. JOSÉ MARIANO RUIZ DE ALMODÓVAR RIVERA, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina y Director del Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER) de la Universidad de Granada

CERTIFICA:

Que **D. MIGUEL JUAN MARTÍNEZ CARRILLO**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado su Memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA SELECTIVA GANGLIONAR EN CÁNCER DE CAVIDAD ORAL Y FARINGE**, bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación. Y para que conste y surta efectos donde proceda, expido el presente certificado.

Granada a 12 de Diciembre de 2011

Fdo. Dr. José Mariano Ruiz de Almodóvar Rivera

La memoria de Tesis Doctoral que lleva por título **RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA SELECTIVA GANGLIONAR EN CÁNCER DE CAVIDAD ORAL Y FARÍNGE**, ha sido presentada por el Licenciado Miguel Juan Martínez Carrillo para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, habiendo sido dirigida por la Dra. Rosario del Moral Ávila, Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y por el Dr. José Mariano Ruiz de Almodóvar Rivera, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina y Director del Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER) de la Universidad de Granada

Fdo. Miguel Juan Martínez Carrillo

El trabajo de esta Tesis Doctoral ha sido realizado en parte gracias al Proyecto 2 09/04, titulado “ Radioterapia Selectiva Ganglionar en Cáncer de Cuello”, financiado por la convocatoria en la que se conceden ayudas a Proyectos de investigación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, del año 2004.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	1
I.1.GENERALIDADES.....	3
I.1.1.Epidemiología.....	3
I.1.2.Etiología	7
I.1.3.Histopatología	9
I.1.4.Localización e Historia natural.....	10
I.1.5.Estadificación	13
I.1.6.Diagnóstico de las metástasis ganglionares	15
I.1.6.1.Cuello clínicamente negativo (N0)	15
I.1.6.2.Cuello clínicamente positivo (N+)	19
I.1.7.Factores pronósticos de fallo loco-regional	20
I.2.DISEMINACIÓN GANGLIONAR CERVICAL.....	25
I.2.1.Patrón de distribución de los ganglios clínicamente afectados en el cuello.....	25
I.2.2.Patrón de distribución de los ganglios patológicamente afectados en el cuello	30
I.2.3.Frecuencia de “metástasis en salto” en el cuello	36
I.2.4.Patrón de distribución de metástasis cervicales contralaterales	37
I.3.TRATAMIENTO	40
I.3.1.Cirugía de las metástasis ganglionares cervicales.....	40
I.3.1.1.Delimitación de los niveles ganglionares en cirugía cervical	40
I.3.1.2.Disecciones selectivas electivas y terapéuticas del cuello ..	43
I.3.1.3.Patrón de fallo cervical tras cirugía selectiva del cuello.....	46
I.3.2.Radioterapia en las metástasis ganglionares cervicales	48
I.3.2.1.Delimitación de volúmenes ganglionares en radioterapia de cabeza y cuello	48
I.3.2.2.Radioterapia electiva en Ganglios N0 clínicos.....	62
I.3.2.3.Radioterapia postoperatoria	63

I.4.BASES PARA LA RADIOTERAPIA SELECTIVA GANGLIONAR.....	81
II.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	85
II.1.JUSTIFICACIÓN	87
II.2.OBJETIVOS	88
II.2.1.Objetivos primarios.....	88
II.2.2.Objetivos secundarios.....	89
III.MATERIAL Y MÉTODOS	91
III.1.DISEÑO DEL ESTUDIO	93
III.1.1.Tipo de estudio.....	93
III.1.2.Número de pacientes	93
III.1.3.Duración del estudio.....	93
III.2.SELECCIÓN DE PACIENTES Y CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO.....	93
III.2.1Criterios de inclusión.....	93
III.2.2.Criterios de exclusión.....	94
III.2.3.Criterios de retirada del estudio	95
III.3.CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	96
III.3.1.Características de los pacientes reclutados y no evaluables ...	97
III.3.2.Características de los pacientes reclutados y evaluables	99
III.3.2.1.Características Clínicas	99
III.3.2.2.Características patológicas	99
III.4.PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.....	102
III.4.1.Cirugía ganglionar del cuello	102
III.4.1.1.Tipo de disección cervical	102
III.4.1.2.Delimitación anatómica de los niveles ganglionares diseccionados.....	104
III.4.1.3.Estudio histopatológico de la pieza quirúrgica de disección cervical	104

III.4.2.Radioterapia postoperatoria	106
III.4.2.1.Factores clínico-patológicos de riesgo para la indicación de radioterapia postoperatoria	106
III.4.2.2.Inmovilización del cuello y adquisición de imágenes	109
III.4.2.3.Delineación del Volumen Clínico Tumoral ganglionar (CTV ganglionar)	110
a)Delineación en caso de Radioterapia electiva ganglionar sin disección previa (N0 clínico) en cuello contralateral.....	110
b)Delineación en caso de Radioterapia postoperatoria cervical tras disección previa	113
III.4.2.4.Selección del Volumen Clínico Tumoral ganglionar	116
a)Selección del Volumen Clínico Tumoral ganglionar con Protocolo de Irradiación ganglionar “selectiva” (CTV ganglionar selectivo)	117
b)Selección del Volumen Clínico Tumoral ganglionar con Protocolo de Irradiación “no selectiva” o “estándar” ganglionar (CTV ganglionar estándar)	120
III.4.2.5.Selección del Volumen Clínico Tumoral (CTV)	122
a)Volumen Clínico Tumoral 1 (CTV1)	122
b)Volumen Clínico Tumoral 2 (CTV2).....	124
III.4.2.6.Selección del Volumen de Planificación Tumoral (PTV) ..	124
III.4.2.7.Prescripción de la dosis de radioterapia y límites de homogeneidad	124
a)En Volúmenes Clínicos Tumorales (CTV1, CTV2, CTV0)	124
b)En tejidos normales.....	125
c)Limites de Homogeneidad de la dosis.....	127
III.4.2.8.Técnica de radioterapia.....	129
a)Técnica de “5 campos de tratamiento”	129
b)Técnica de “sistema de un punto”	130
III.4.2.9.Tiempo global de tratamiento.....	131
III.4.2.10.Controles de Calidad en Radioterapia	132
III.4.2.11.Quimioterapia concomitante a la radioterapia	132
III.5.PROGRAMA DE SEGUIMIENTO	132

III.5.1.Seguimiento durante el esquema de Radioterapia	132
III.5.2.Seguimiento tras finalización del esquema de Radioterapia ..	133
III.6.ANÁLISIS DE EFICACIA	133
III.6.1.Análisis del fallo ganglionar cervical postratamiento.....	133
III.6.1.1.Definición de recidiva ganglionar	133
III.6.1.2.Supervivencia libre de recidiva ganglionar	136
III.6.1.3.Histogramas dosis-volumen en recidivas ganglionares...	136
III.7.CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO.....	140
III.8.RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA DEL TUMOR PRIMARIO	140
III.9.TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS FALLO TERAPÉUTICO	141
III.9.1.Cirugía de rescate	141
III.9.1.1.Recidiva ganglionar.....	141
III.9.1.2.Recidiva local del tumor primario	141
III.9.2.Radioterapia	142
III.9.2.1.Recidiva ganglionar.....	142
III.9.2.2.Recidiva local del tumor primario	142
III.9.3.Tratamiento paliativo	142
III.10.ANÁLISIS ESTADÍSTICO	143
III.10.1.Análisis descriptivo	143
III.10.2.Análisis bivalente.....	143
III.10.3.Análisis multivalente	144
III.10.4.Análisis de supervivencia	144
IV.RESULTADOS	145
IV.1.GRADO DE CUMPLIMIENTO DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO PREVISTO.....	147
IV.1.1.Vaciamiento ganglionar sistematizado por niveles	147
IV.1.1.1.Cuantificación ganglionar del vaciamiento cervical	147
IV.1.1.2.Patrón histológico de infiltración ganglionar del cuello...	151
IV.1.2.Parámetros de calidad en Radioterapia.....	159

IV.1.2.1.Homogeneidad de dosis	159
IV.1.2.2.Factor tiempo.....	161
IV.1.2.3.Factor dosis	162
V.1.2.4.Volumen de Radioterapia cervical según estadio patológico ganglionar	163
IV.1.2.5.Volumen de irradiación cervical en esquema de radioterapia selectiva versus estándar	164
IV.1.2.6.Dosis prescrita en niveles irradiados de forma selectiva.	166
IV.1.3.Parámetros de calidad en Quimioterapia concomitante	166
IV.2.ANÁLISIS DE EFICACIA.....	167
IV.2.1.Control ganglionar	167
IV.2.1.1.Análisis estadístico de variables relacionadas con fallo ganglionar	170
IV.2.1.2.Patrón de fallo ganglionar	172
IV.2.2.Control local.....	174
IV.2.2.1.Análisis estadístico de variables relacionadas con el fallo local	174
IV.2.3.Control distal.....	176
IV.2.4.Segundas neoplasias	177
IV.2.5.Supervivencia.....	177
IV.3.ANÁLISIS DE TOXICIDAD	179
IV.3.1.Toxicidad aguda.....	179
IV.3.1.1.Radioterapia postoperatoria exclusiva	180
IV.3.1.2.Radio-quimioterapia concomitante postoperatoria	181
IV.3.2.Toxicidad tardía	181
IV.3.2.1.Radioterapia postoperatoria exclusiva	181
IV.3.2.2.Radio-quimioterapia concomitante postoperatoria	181
V.DISCUSIÓN	184
V.1.Bases para delinear y seleccionar volúmenes ganglionares en RT conformada tridimensional de cabeza y cuello	185
V.1.1.Delinear volúmenes ganglionares del cuello	185

V.1.1.1.Delinear volúmenes en un cuello No clínico no diseccionado (RT electiva)	186
V.1.1.2.Delinear volúmenes en un cuello N+ posquirúrgico (RT adyuvante postoperatoria).....	187
V.1.2.Seleccionar volúmenes ganglionares del cuello	189
V.1.2.1.Seleccionar volúmenes en un cuello No clínico no diseccionado (RT electiva)	190
V.1.2.2.Seleccionar volúmenes en un cuello N+ posquirúrgico (RT adyuvante postoperatoria).....	196
V.2.PATRÓN DE INFILTRACIÓN GANGLIONAR POSTQUIRÚRGICO POR NIVELES	202
V.3.PATRÓN DE FALLO CERVICAL TRAS RT SELECTIVA GANGLIONAR	205
V.4.VENTAJAS DE LA IRRADIACION SELECTIVA GANGLIONAR	209
V.4.1.Volumen cervical no irradiado tras RT selectiva	209
V.4.2.Beneficios secundarios de la RT selectiva ganglionar	211
V.4.2.1.Grado de cumplimiento del esquema terapéutico previsto	211
V.4.2.2.Toxicidad secundaria al tratamiento	213
V.5.INCERTIDUMBRES Y LIMITACIONES DE LA RT SELECTIVA GANGLIONAR	215
V.5.1.Incertidumbres en el estudio de la pieza de disección	215
V.5.2.Incertidumbres en la estimación de la probabilidad de afectación subclínica del cuello N0 contralateral no diseccionado	220
VI.DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	223
VII.CONCLUSIONES	227
VIII.BIBLIOGRAFIA	231

INTRODUCCIÓN

I.INTRODUCCIÓN

I.1.GENERALIDADES

I.1.1.Epidemiología

Cada año se diagnostican a nivel mundial 5 00.000 nuevos casos de cáncer epidermoide de cabeza y cuello, esta frecuencia es baja dentro del conjunto de la Oncología, y constituye aproximadamente entre el 5-10% de todos los tumores malignos (1). Los tumores de cabeza y cuello constituyen la quinta neoplasia más común a nivel mundial, y la tercera en prevalencia. La incidencia en Europa es de alrededor de 140.000 casos anuales (2).

Son los países del sur de Europa y entre ellos España los que tienen tasas más elevadas de incidencia. Los datos últimos publicados de incidencia para el año 2007 son de 12.754 casos anuales; siendo para el hombre de 11.249 casos y para la mujer de 1.505 casos, con una tasa de incidencia de 40 casos/100.000 habitantes/año en varones y 0,6 casos/100.000/año en mujeres. Se estima una incidencia en España para el año 2015 de 16.290 casos anuales (3). Figura 1.

Su incidencia, además, varía dependiendo de la localización anatómica considerada. En Europa, el tumor más frecuente es el de laringe (40% del total), seguido de orofaringe, cavidad oral y nasofaringe; en la India, sin embargo, el más frecuente es el de cavidad oral y en China el de orofaringe. En relación a otros países de Europa, en el año 2008, España ocupaba el tercer lugar en incidencia para el cáncer de cavidad oral en hombres (estimada para todo el estado español a partir de los datos proporcionados por los registros de cáncer), solamente precedido por Hungría y Francia. En mujeres, ocupaba una situación intermedia (3).

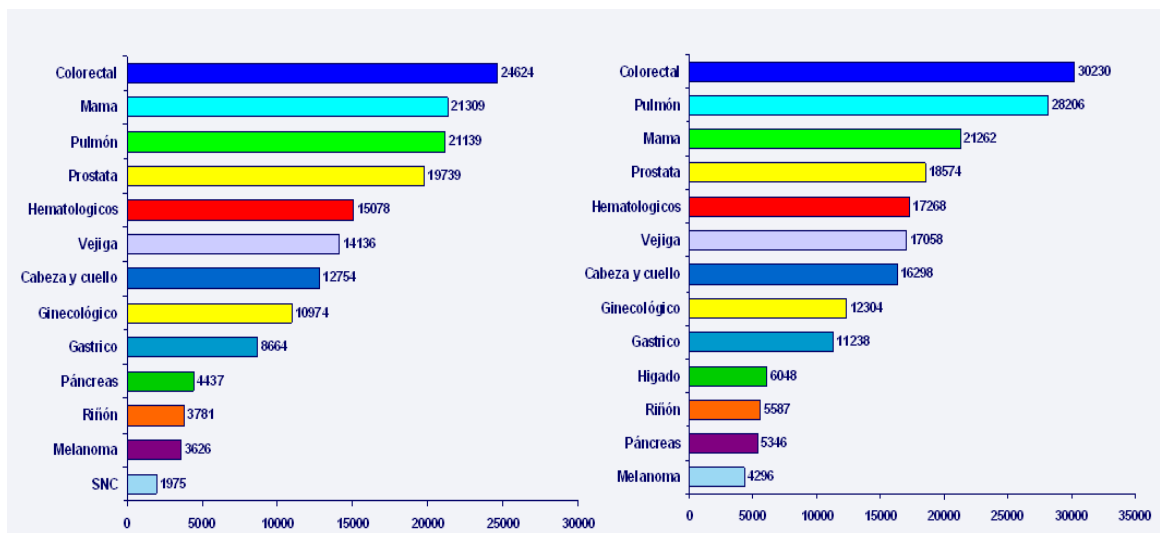


Figura 1. Incidencia del cáncer en España en el año 2007 y previsiones para el año 2015. Fuente: GLOBOCAN-IARC (<http://www.dep-iarc.fr>)

Para el Registro de Granada, la tasa de incidencia ajustada para el cáncer de cavidad oral y orofaringe, en el periodo 1998-2008, es de 29, 2 casos/100.000/año en varones y 4, 58 casos/100.000/año en mujeres. Al analizar los datos de los 5 Registros españoles de cáncer, incluido el de Granada, para el periodo 1991-2001 se detecta una disminución progresiva en la incidencia de cáncer oral junto con un incremento en cáncer de orofaringe; esta tendencia se mantiene en la predicción realizada para el periodo 2013-2017, en ambos sexos aunque con una tendencia más marcada para el sexo masculino (4,5) (Figuras 2, 3).

En cuanto a la mortalidad, ésta disminuyó en hombres en los últimos 10 años (del 1997 al 2007) pero se mantuvo relativamente constante en mujeres. En relación a otros países europeos, las cifras para el año 2008 indicaban que España ocupaba un lugar intermedio en cuanto a mortalidad por cáncer bucal en hombres, pero la mortalidad en mujeres era una de las más bajas de la zona.

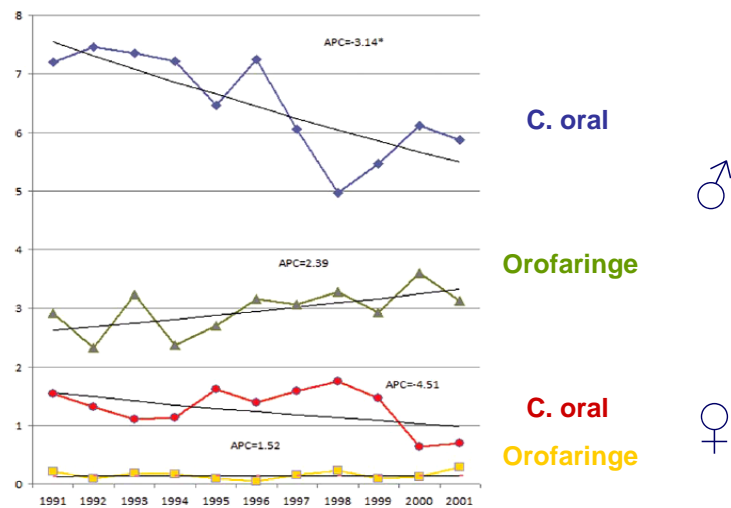


Figura 2. Curvas de incidencia de cáncer de cavidad oral y orofaringe por sexos en el periodo 1991-2001 en España (4).

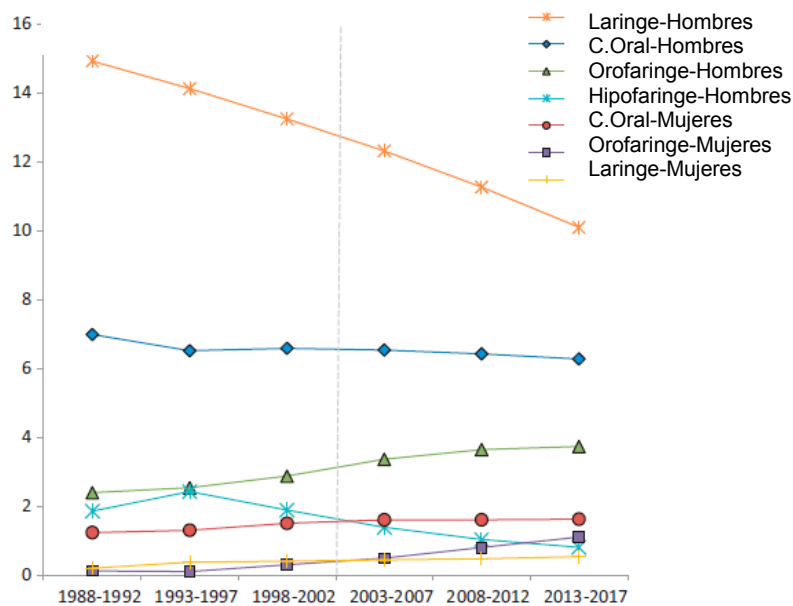


Figura 3. Predicción de incidencia en cancer de cabeza y cuello en España (5).

La mortalidad es de 14-15/100.000 habitantes/año, que representa el 2.2-3.7% de todos los tumores malignos, con una tasa de mortalidad en 2007 para el cáncer de cavidad oral y orofaringe, de 8,04 casos/100.000/año en varones y 1,85/100.000/año en mujeres (4). La supervivencia a 5 años comparativa con los datos europeos es de 39,5% y 39,4% para España y Europa, respectivamente. En la mayoría de los registros europeos analizados se

observa una tendencia al aumento de la supervivencia a los 5 años. Dentro del territorio español, las comunidades de Asturias y País Vasco, presentan una mortalidad claramente superior a la media española para los hombres, aunque no es así para las mujeres, en las que la mortalidad se asemeja a la de otras comunidades españolas (4). Tabla 1.

Tabla 1. Supervivencia relativa a 5 años por tipo de cáncer en adultos españoles diagnosticados entre 1995-99 (hombres y mujeres). Proyecto EUROCARE-4. Adaptado de Sant y cols. 2009.

TUMOR	Nº casos	Supervivencia (%)	TUMOR	Nº casos	Supervivencia (%)
Labio	927	98.0	Recto	5077	51.7
Testículo	400	94.9	Boca	841	50.6
Melanoma	1899	83.7	Todos	85611	49.3
Tiroides	938	82	Nasofaringe	230	47.4
Mama	13279	80.3	Nariz	139	45.2
L. Hodgkin	720	80.1	Lengua	754	43.7
Leucemia L.C.	732	77.5	Leucemia M.C.	371	39.7
Próstata	7345	75.4	Ints. Delgado	200	39.2
Vejiga	6945	73.7	Ovario	1359	36.9
Útero	2479	73.1	Mieloma M.	1018	34.0
Pene	187	72.1	Orofaringe	438	33.1
Gl. Salivares	180	68.5	Gástrico	4962	27.8
Laringe	2595	63.8	Leucemia L.A.	148	27.0
Cerviz	1172	62.7	S.N.C.	1621	17.1
Tj. Conjuntivo	510	61.5	Biliar	1449	15.8
Riñón	2196	58.9	Leucemia M.A.	495	14.7
Vagina	369	58.3	Hígado	2128	11.5
Colón	8265	54.9	Pulmón	11334	10.7
Hueso	214	53.9	Esófago	1306	9.7
L. no Hodgkin	3198	51.9	Páncreas	1939	5.3

El cáncer de cabeza y cuello es un tumor de predominio masculino. La distribución por sexos se decanta a favor de los varones en una relación de 4:1, aunque en los países anglosajones la relación entre sexos disminuye y se sitúa en 5:1 y en España llega a ser de 10:1. Hay localizaciones donde la incidencia en mujeres es más alta que la señalada, como son cavidad oral, senos paranasales y nasofaringe, pero sin superar a los varones (6). Por otra parte, la marcada diferencia en la incidencia en función del sexo estaría justificada por los diferentes niveles en el uso de tóxicos entre hombres y mujeres que ha existido en nuestro país.

La edad de aparición se sitúa en una media de 60 años. Se ha observado una incidencia creciente en adultos jóvenes, fundamentalmente relacionada con un mayor número de casos de cáncer de lengua y amígdala. Los pacientes con ausencia de factores de riesgo clásicos, en los que se detectan infecciones víricas como agente causal y alteraciones en genes supresores como p53, desarrollan tumores en edad más temprana (1,3,4).

I.1.2.Etiología

En general, la etiología sigue siendo desconocida en la mayoría de los casos, existen diversos factores ambientales y genéticos relacionados con su aparición, algunos de forma más clara y otros más controvertidos (7). Resulta muy evidente el consumo de alcohol y tabaco (90%), sobre todo en el sexo masculino y en cavidad oral, laringe y orofaringe. Hay excepciones a esta regla como son la cavidad oral en mujeres y los tumores de fosas nasales y rinofaringe.

Respecto al tabaco se ha demostrado relación dosis-efecto, con riesgo 6-15 veces superior de padecer un cáncer de cavidad oral y faringe en fumadores (8). El humo del tabaco contiene miles de sustancias carcinogénicas con capacidad para actuar como iniciadoras y promotoras del cáncer. El consumo de alcohol, también se asocia a este tipo de tumor (9), sobre todo en cavidad oral y orofaringe, donde potencia el efecto del tabaco. Un buen número de estos pacientes presentan antecedentes de alcoholismo crónico. La pobre higiene oral es otro factor importante con el que se relaciona el origen de estos tumores.

En la Unión europea se estima que aproximadamente un 60% de los cánceres de cavidad oral en el hombre y el 30% en las mujeres pueden ser atribuibles sólo al tabaco (3). El riesgo de padecer esta neoplasia aumenta con la cantidad de cigarrillos y dosis de alcohol consumidos. Los microtraumatismos repetidos y la mala higiene oral también podrían ser la causa de tumores localizados en cavidad oral (10).

En la literatura se han descrito diferencias epidemiológicas en la incidencia de aparición de estos tumores entre distintas áreas geográficas. Uno de los factores que justificarían estas diferencias sería los diferentes hábitos tóxicos descritos entre países y/o distintas áreas de un mismo país (7).

El elevado consumo de frutas y verduras se ha relacionado con un menor incidencia del cáncer de faringe y cavidad oral, por el contrario se ha observado un efecto potenciador con carencias en la dieta, como ocurre con el déficit de vitamina A (11). Existe una relación directa con el consumo de grasa animal, pescados ahumados y salados, así como alimentos fritos, en algunos casos debidos posiblemente al elevado contenido de nitrosaminas.

El virus del papiloma humano 16, 6 y 18 se ha relacionado con la papilomatosis y el desarrollo de tumores malignos faringolaringeos (12). La localización más frecuente es la orofaringe, asociándose con pacientes jóvenes, ausencia de factores de riesgo adicionales (tabaco, alcohol), altos índices de proliferación, alto grado, subtipo basaloide, una mejor respuesta a radioterapia y una mejor supervivencia (13). La integración del ADN viral en el genoma de las células epiteliales produce una sobre-expresión de las proteínas E6 y E7 que inactivan genes supresores tumorales (p53 y Rb), y por tanto favorecen la transformación de la célula huésped en célula tumoral. El virus de Epstein-Barr tiene un papel primordial sobretodo en el desarrollo del cáncer de rinofaringe.

La exposición laboral al asbesto, níquel, alquitrán, nitrosaminas, polvo de madera, radiaciones ionizantes y rayos ultravioleta, se han documentado extensamente como agentes etiológicos en todas las localizaciones, aunque con distinta significancia (14).

El cáncer de cavidad oral se ha descrito en pacientes en tratamiento inmunosupresor tras trasplante renal, así como en pacientes con SIDA (15).

El cáncer de cavidad oral y faringe no es considerado un tumor hereditario, aunque si se han observado antecedentes familiares hasta en un

50% de los casos, sobre todo de neoplasias pulmonares. Esta predisposición fue observada en cáncer de cabeza y cuello, colon y pulmón, con mayor susceptibilidad a carcinógenos ambientales al tener reducida su capacidad genética para reparar el ADN. Se podría explicar así el hecho de que pacientes jóvenes no fumadores desarrollen tumores de cabeza y cuello (mutágeno sensibles), mientras que grandes fumadores no lo desarrollen (mutágeno resistentes) (16).

Las alteraciones moleculares presentes en el cáncer de cavidad oral y faringe, incluyen la activación de oncogenes y la desactivación de genes supresores. Las alteraciones genéticas de estas lesiones pueden ser de utilidad en el diagnóstico precoz, en el pronóstico y en el diseño de nuevas terapias.

A nivel molecular los tumores de cavidad oral y faringe suelen ser el resultado de la acumulación de diversas alteraciones en el material genético que provocan que las células inicialmente sanas adquieran progresivamente capacidad de proliferación y diseminación. Se estima que son necesarias de 7 a 10 alteraciones genéticas para el desarrollo de un cáncer de cabeza y cuello. Estos cambios afectan a genes reparadores, protooncogenes (especialmente los relacionados con el EGFR) y genes supresores (los más estudiados p53, p16 y Rb) (17).

I.1.3.Histopatología

El cáncer de cavidad oral y faringe se origina en el epitelio superficial que recubre las vías aero-digestivas superiores, denominándose carcinomas epidermoides o escamosos, que constituye el tipo histológico en el 95% de las neoplasias localizadas a este nivel.

Otros tipos histopatológicos similares, aunque menos frecuentes son el carcinoma verrucoso, indiferenciado, epidermoide basaloide, etc. En la tabla 2 se describe la clasificación patológica de estos tumores (18). Otras histologías

menos frecuentes son los linfomas, adenocarcinomas, sarcomas, melanomas, plasmocitomas y tumores neuroendocrinos.

Según el grado de diferenciación, pleomorfismo y actividad mitótica, los tumores de cavidad oral y faringe se clasifican en bien, moderada y pobremente diferenciados. Los dos primeros son algo más frecuentes en cavidad oral, mientras que en orofaringe y hipofaringe son los poco diferenciados. Se atribuye mayor agresividad a los tumores menos diferenciados, aunque este hecho no tenga una repercusión en la supervivencia. Existen sistemas de clasificación histopatológicos más complejos que incluyen diferenciación, pleomorfismo, mitosis, infiltración, profundidad, invasión vascular y respuesta linfoplasmocitaria, pero no es extraño observar que tumores similares tienen distinta evolución clínica (19).

Tabla 2. Clasificación OMS del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

Carcinoma epidermoide (8070)		
Carcinoma papilar (8050)	Carcinoma queratinizante de células grandes (8071)	Carcinoma linfoepitelial o Tumor de Schmincke (8082)
Carcinoma verrucoso (8051)	Carcinoma no queratinizante de células grandes (8072)	Carcinoma escamoso basaloide (8083)
Carcinoma epidermoide papilar (8052)	Carcinoma escamoso no queratinizante de células pequeñas (8073)	Carcinoma escamoso de células claras (8084)
	Carcinoma escamoso de células fusiformes sarcomatoide (8074)	
	Carcinoma escamoso pseudoglandular acantolítico (8075)	
	Carcinoma escamoso con formación corneiforme (8078)	

I.1.4. Localización e Historia natural

El término cavidad oral y faringe es muy amplio y abarca una extensa zona de las vías aero-digestivas superiores y de las partes blandas del cuello donde puede desarrollarse la neoplasia. Dentro de la cavidad oral, se identifican distintas sublocalizaciones: Lengua oral, Suelo de boca, Paladar duro, Reborde alveolar, Trigono retromolar y Mucosa gingival (20). La

orofaringe incluye cuatro áreas anatómicas: Base de la lengua, Región amigdalina (amígdala y pilares amigdalinos), Paladar blando y porción de pared faríngea entre repliegue faringo-epiglótico y nasofaringe (21), por su parte la hipofaringe comprende tres áreas anatómicas, Seno piriforme, Paredes faríngeas y Farínge postcricóidea (22).

La historia natural casi siempre sigue un patrón escalonado y bien definido de crecimiento local, ganglionar y sistémico. En términos generales, una vez que el tumor ha sobrepasado la lámina propia comienza a crecer afectando las estructuras adyacentes; suele extenderse por los planos faciales y a lo largo de los músculos, invadiéndolos. El hueso y el cartílago se afectan tardíamente. El tumor, en su crecimiento puede afectar a los vasos sanguíneos, capilares linfáticos y vainas nerviosas (invasión perineural) con riesgo de diseminación regional y a distancia. La mayoría de los tumores crecen siguiendo un patrón ulcero-infiltrante de la superficie mucosa. Es menos frecuente y con mejor pronóstico el crecimiento exofítico.

La característica principal de este tipo de tumores es la fácil diseminación a los ganglios linfáticos regionales, por lo que la aparición de una masa cervical puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Es fundamental, por tanto conocer en profundidad la anatomía del drenaje linfático del tracto aerodigestivo superior. Cada sublocalización tiene un drenaje linfático característico. El conocimiento de la diseminación linfática constituye la base de todos los tratamientos, ya que el control tumoral depende no solo del tratamiento del tumor primario, sino también de los ganglios regionales (19). La diseminación ganglionar de la mayoría de las localizaciones del área de cavidad oral y faríngea es homolateral, aunque existen algunas localizaciones como lengua, orofaringe, y pared faríngea posterior, que tienen drenaje bilateral. Los tumores hipofaríngeos son los que tienen mayor tendencia a la diseminación ganglionar (70-80% de los pacientes). La afectación ganglionar también depende del tamaño tumoral, siendo mayor del 70% en los tumores que invaden estructuras adyacentes o cartílagos (23).

La diseminación a distancia inicial no es frecuente. Su incidencia es muy variable situándose entre un 1% y el 23% (24). En las necropsias llevadas a cabo en pacientes portadores de un cáncer de cabeza y cuello, la incidencia registrada, es superior, entre 40% y 50% (25). Las metástasis aparecen normalmente asociadas a recidiva loco-regional o en el seguimiento de tumores avanzados (24,26). La localización metastásica más frecuente es el pulmón, seguida del hueso, hígado y cerebro. La mayoría de las metástasis aparecen en los dos primeros años desde el diagnóstico inicial del tumor primario (26). Los pacientes con afectación ganglionar en múltiples niveles del cuello, la extensión extracapsular, y los primarios localizados en laringe o hipofaringe y que presentan invasión local de músculo, hueso o cartílago, presentan un mayor riesgo de desarrollar metástasis distales (26).

Como ocurre en el resto de localizaciones del cáncer de cabeza y cuello, los pacientes con cáncer de cavidad oral y faringe presentan un riesgo muy alto de desarrollar segundos tumores, con una incidencia que varía entre el 15-18% (23). Se estima que la proporción de segundos tumores en los pacientes que sobreviven a un cáncer de cabeza y cuello es de un 3% a un 7% por año (27).

En el tracto aerodigestivo es donde se presentan el 70-80% de estos segundos tumores. En un meta-análisis llevado a cabo por Haughey y cols. (28), se observó que el 35% de las segundas neoplasias eran carcinomas de cabeza y cuello, 25% carcinomas de pulmón, 9% de esófago y el 31% restante fueron tumores localizados fuera del tracto aerodigestivo. Cuando el tumor inicial era el cáncer de laringe, el segundo tumor más frecuente se localizaba en el tracto respiratorio y cuando se trataba de un tumor hipofaríngeo, en el tracto digestivo superior; en el caso de tumores de cavidad oral o orofaringe, el segundo tumor más frecuente tenía la misma localización que el previo.

Si tenemos en cuenta que los factores predisponentes de los tumores de cavidad oral y faringe son principalmente el tabaco y el alcohol, y también lo son de las neoplasias de pulmón y esófago, por tanto resulta habitual que puedan aparecer estos tumores, tanto de forma sincrónica como metacrónica a lo largo del seguimiento. La aparición de estos segundos tumores, constituye

uno de los factores que limita la supervivencia final de los pacientes con cáncer de cavidad oral y faringe, con control loco-regional a largo plazo (27,29); por tanto resulta indispensable que durante el periodo de seguimiento post-tratamiento, se preste especial atención en detectar precozmente estos segundos tumores (30).

I.1.5. Estadificación

El comportamiento clínico de los tumores de cavidad oral y faringe, en cuanto a su patrón de infiltración y pronóstico depende de su localización inicial. El estadiaje sigue la clasificación TMN, establecida por la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC), actualmente en su 6ª versión (31). Incluye la distribución en cinco localizaciones anatómicas principales del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (Cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, laringe e hipofaringe). El “T” está en relación al tamaño del tumor primario, el “N” referido al status de los ganglios linfáticos cervicales y el “M” en función de la presencia o ausencia de metástasis distales. Globalmente el cáncer de cabeza y cuello puede originarse en al rededor de 20 sublocalizaciones, cada una de las cuales con diferentes patrones de presentación clínica, infiltración loco-regional y pronóstico.

La estadificación TNM difiere levemente para las localizaciones de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe y se recoge en la tabla 3 y 4 (31). De acuerdo a la clasificación TNM los pacientes pueden ser agrupados en 4 estadios y subgrupos pronósticos con diferente riesgo de fallo (Tabla 5).

El estadiaje clínico se basa primariamente en la exploración clínica junto con la evaluación radiológica, incluyendo TC y RM. El PET puede ser de utilidad para el estadiaje inicial, particularmente en la detección de enfermedad metastásica.

TABLA 3. Estadio T (29).

CAVIDAD ORAL	
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 cm a 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Infiltración del hueso cortical, músculos profundos (extrínsecos) de la lengua, seno maxilar o piel.
T4b	Infiltración del espacio masticador, apófisis pterigoides, base de cráneo o arteria carótida interna.
OROFARINGE	
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 cm a 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Infiltración de laringe, músculos profundos (extrínsecos) de la lengua, cara medial de la apófisis pterigoides, bóveda del paladar y mandíbula.
T4b	Infiltración del músculo pterigoideo lateral, apófisis pterigoides, pared lateral de nasofaringe, base de cráneo o arteria carótida.
HIPOFARINGE	
T1	≤ 2 cm y limitado a una sublocalización.
T2	> 2 cm a 4 cm o más de una sublocalización.
T3	> 4 cm o asociado a fijación de la hemilaringe.
T4a	Invasión de cartílago tiroideos o cricoides, hueso hioides, glándula tiroidea, esófago, partes blandas del compartimiento central.
T4b	Invasión de la fascia prevertebral, arteria carótida o estructuras mediastínicas.

TABLA 4. Estadio N (29).

CAVIDAD ORAL, OROFARINGE, HIPOFARINGE	
N1	Metástasis en un único ganglio homolateral de ≤ 3 cm.
N2	(a) Metástasis en un único ganglio homolateral de > 3 a 6 cm. (b) Metástasis múltiples homolaterales de ≤ 6 cm. (c) Metástasis bilaterales o contralaterales de ≤ 6 cm.
N3	Metástasis ganglionar de > 6 cm.

TABLA 5. Grupos de estadios.

ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2	N0	M0
ESTADIO III	T3 T1,T2,T3	N0 N1	M0 M0
ESTADIO IV	T4 Cualquier T Cualquier T	N0 ó N1 N2 ó N3 Cualquier N	M0 M0 M1

Dentro de la estadificación T NM, un hecho fundamental para el pronóstico son las metástasis ganglionares, que condiciona el paso de estadios precoces (I,II) a avanzados (III,IV). A medida que aumenta el estadio, va disminuyendo la supervivencia de los pacientes, llegando a verse reducida hasta en un 40% con N+ con respecto a N-; mientras que la presencia de metástasis distales indica que sólo puede adoptarse un tratamiento paliativo. El riesgo de metástasis es más dependiente del estadiaje ganglionar que del tumor primario (32).

El sistema T NM se emplea para clasificar de forma uniforme y consensuada los cánceres escamosos de cabeza y cuello, y así valorar con los mismos criterios el tamaño y la extensión tumoral. Es muy útil para estandarizar los resultados terapéuticos y comparar estudios y experiencias; no obstante, está muy limitado para establecer el pronóstico individual, al no contemplar aspectos como el volumen tumoral, rotura de la cápsula ganglionar, respuesta inmunitaria, agresividad intrínseca del tumor y comorbilidades del paciente, que resultan decisivos para la evolución posterior (33).

I.1.6.Diagnóstico de las metástasis ganglionares

I.1.6.1.Cuello clínicamente negativo (N0)

Como consecuencia de la baja sensibilidad de la palpación, un cuello sin ganglios clínicamente palpables, puede representar un cuello con riesgo de metástasis cervicales clínicamente ocultas. Este riesgo será mayor dependiendo del tamaño, localización y otras características del tumor primario. Por tanto, en un cuello clínicamente negativo, las técnicas de imagen pueden ayudar a detectar metástasis clínicamente ocultas o incrementar la seguridad de que un cuello es realmente negativo y puede ser seguido mediante observación. La sospecha de enfermedad subclínica puede representar desde un tratamiento electivo de los niveles del cuello de riesgo hasta una política de esperar y ver. Por otro lado, los resultados negativos de las técnicas de imagen, pueden utilizarse como argumento para abstenerse de un tratamiento electivo del cuello, si el riesgo de enfermedad oculta radiológica es lo suficientemente bajo (34,35).

Son varios los estudios que consideran que un riesgo por debajo del 15-20% es lo suficientemente bajo, como para abstenerse y poner en práctica la política de esperar y ver, a pesar de que este punto de corte sea bastante arbitrario. En la práctica, la mayoría de los pacientes con tumores infiltrantes de cavidad oral y faringe, realizan algún tipo de tratamiento electivo del cuello. Por tanto, aún en el escenario de que no se detecten metástasis ganglionares, el cuello será tratado en la mayoría de los pacientes. Muchas son las desventajas de esta política, el costo económico, el sobretratamiento y la morbilidad para la mayoría de los pacientes. Las técnicas modernas de imagen pueden ayudar a disminuir el riesgo inicial de metástasis ocultas. Con un riesgo inferior a 15%-20% de metástasis ocultas, se puede considerar aceptable la observación del cuello; así si tomamos como ejemplo, que la mayoría de los tumores T2 de cavidad oral presentan un riesgo de aproximadamente un 40% de metástasis clínicamente no palpables, la sensibilidad para cualquier técnica de imagen debería ser al menos del 50% para enfermedad no palpable cervical, para así detectar la mitad de las metástasis ocultas.

La sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos de rutina (TC, RM) basados en el tamaño del ganglio patológico mayor de 1 cm, la presencia de necrosis central o la ecografía y/o punción aspiración con aguja

fina (PAAF) para detectar metástasis ganglionares clínicamente ocultas, varían considerablemente (Tabla 6).

Comparadas con el examen físico, las imágenes de TC y RM claramente mejoran la detección de metástasis ganglionares regionales, sin embargo, no existen criterios definitivos para identificar las mismas empleando estas modalidades convencionales.

El tamaño es el criterio más comúnmente utilizado. Los tumores escamosos son muy propensos a presentar células tumorales en ganglios linfáticos pequeños. Basándose en resultados anatómopatológicos Van de N Breckel y cols, consideran el diámetro de 1 cm en el plano axial como el criterio de tamaño más efectivo, siendo 1-2 mm mayor en el caso de ganglios en los niveles Ib y II. Para estos autores en el caso de palpación negativa el diámetro corto óptimo es de 7 mm en el nivel II y 6 mm en el resto del cuello, en estudios de ecografía (60). Al ser el tamaño menor de 1 cm, el límite umbral más aceptado, un alto número de ganglios afectados no se diagnostican con métodos de imagen convencionales, subestadiando de esta manera a un grupo significativo de pacientes (36).

La necrosis central, cuando está presente, ha demostrado ser específica de malignidad (37). Esta es sin embargo, un marcador tardío de metástasis adenopática, manifestándose en ganglios mayores a 2 cm de diámetro; se produce en el 56-63% de los ganglios mayores de 1.5 cm y en el 10-33% de los menores de 1 cm, transformándose entonces en indicador tomográfico insensible (36,38). Otros criterios utilizados incluyen el grado de realce del contraste, que cuando es mayor aumenta la sospecha de compromiso tumoral; del mismo modo la forma redondeada ha resultado ser más sugerente de malignidad que la reniforme (39).

TABLA 6. Sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos.

Autor	Nº Pacientes	Método	Sensibilidad	Especificidad
Clone (39)	83	Palpación	77	55
		TC	86	71
Feinmesser (40)	100	Palpación	62	94
		TC	60	85
Friedman (41)	68	RM	80	82
		TC	68	90
Hillsamer (42)	66	RM	83	9
		TC	83	11
Merrit (43)	53	Palpación	81	71
		TC	81	86
Moreau (38)	32	TC	50	86
Righi (44)	25	TC	60	100
Stern (45)	53	ECO-PAAF	50	100
		TC	40	92
Takes (46)	118	ECO-PAAF	42	100
Van den Brekel (35)	88	ECO	58	75
	83	RM	55	88
	43	ECO-PAAF	73	100
Yucel (47)	20	RM	57	92

La PET ha mostrado ser superior a las imágenes convencionales en la detección de enfermedad metastásica ganglionar (48). En un estudio de 20 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, Schwartz y cols (49) encontraron que la PET/TC tenía mayor sensibilidad (96%) para la detección de enfermedad ganglionar que la TC sola (78%). Estudios similares han demostrado que la PET/TC altera significativamente el estadio TNM en estos pacientes al identificar enfermedad ganglionar no aparente por TC, RM, examen clínico, o la combinación de estos.

Koshy y cols (50) encontraron que la PET/TC alteraba el TNM en 36% de 36 pacientes comparado con la TC sola, mientras Ha y cols (51) encontraron que la PET/TC cambiaba el grado TNM en 31% de 36 pacientes comparado también con TC o RM. En ambos estudios, 7 de los 36 pacientes (19%) cambiaron el estado del N basados en la información generada por la PET/TC no identificada con imágenes convencionales. Goerres y cols (52) encontraron que la PET/TC modificaba el TNM en 15% de 34 pacientes

comparado con TC, examen clínico y radiografía de tórax (7/34 pacientes cambiaron el estadio N). La PET/TC resultaría por tanto la modalidad de elección cuando se trata de evaluar enfermedad ganglionar en tumores escamosos de cabeza y cuello con alto riesgo de metástasis linfáticas clínicamente ocultas.

I.1.6.2.Cuello clínicamente positivo (N+)

La relevancia de evidenciar la extensión extranodal o del número exacto y niveles de las metástasis cervicales, no resulta tan importante, si el paciente es tratado quirúrgicamente, ya que el informe histopatológico final será el que sirva de guía para la radioterapia posterior, siendo una práctica quirúrgica habitual la de diseccionar todos los niveles del cuello, cuando se detecta alguna metástasis clínica; sin embargo una correcta detección y descripción de estas características, resultará crucial, si se van a emplear técnicas de disecciones selectivas del cuello o cuando la radioterapia se realice en primer lugar, sin una evidencia histopatológica previa (53).

La TC, Eco y RM, no son muy precisas en asegurar el número exacto de metástasis cervicales o el número de los niveles afectados, ya que metástasis detectables de tamaño relativamente grande, se acompañan a menudo de pequeñas micrometástasis indetectables por imagen (35). La infiltración extracapsular se caracteriza radiológicamente por presentar bordes irregulares y con falta del plano graso. Se ha publicado que la TC sólo identifica infiltración extracapsular en ganglios aumentados de tamaño (54), mientras Som y cols (55) encuentran una sensibilidad del 100%, Yousem y cols. (56) encuentran una especificidad de la TC del 90% y para la RM del 78% en el mismo estudio. Por otro lado, Carvalho y cols. (57) evidencian una sensibilidad para la detección de infiltración extracapsular de la TC del 63% y especificidad del 60%. En el estudio de Woolgar y cols. (58) hasta en un 16% de los casos NO radiológicos por TC, se detecta infiltración extracapsular tras estudio histológico.

Otros parámetros pronósticos importantes son el número de metástasis linfáticas y los niveles ganglionares. A pesar de que las técnicas de imagen pueden detectar las metástasis ganglionares de manera más precisa que la palpación, no existen estudios que demuestren la exactitud en evidenciar el número de niveles o el número de ganglios afectados. Con frecuencia las metástasis ganglionares detectadas por imagen, se acompañan de múltiples metástasis de menor tamaño, no evidenciadas radiológicamente (43).

La TC y RM son de utilidad para la detección de ganglios retrofaringeos, paratraqueales y mediastínicos, que puede indicar un procedimiento quirúrgico más extenso del cuello o mayores volúmenes de radioterapia; por otra parte, la presencia de estos ganglios constituye un importante factor pronóstico (59).

Evidenciar la invasión de estructuras vitales a nivel cervical, tiene una gran relevancia pronóstica y terapéutica, al convertir en incierta la resecabilidad quirúrgica. A este respecto, la invasión de la arteria carótida interna o común, es probablemente la más importante (60). Del mismo modo, la invasión de la vena yugular interna, de la base de cráneo, o ductus torácico, conlleva las mismas incertidumbres quirúrgicas. La precisión de la TC, RM o Ecografía para detectar la invasión tumoral de la arteria carótida, varía en los estudios publicados (61,62). La palpación simultánea junto a ecografía a tiempo real puede ser de utilidad en la detección de invasión carotídea (63). En general, un tumor que envuelve el vaso en 270° en TC o RM en una distancia por encima de 4 cm., o el tumor está fijo al vaso por eco-palpación, indica afectación de la pared vascular e irresecabilidad.

I.1.7. Factores pronósticos de fallo loco-regional

A pesar de que la radioterapia adyuvante se asocia con una significativa mejora de la supervivencia, el pronóstico de estos pacientes, continúa siendo subóptimo. Incluso cuando son tratados con cirugía y radioterapia, aproximadamente el 25%-30%, desarrollarán recidiva loco-regional, en los 2 años tras cirugía, siendo esta tasa aún mayor cuando se seleccionan pacientes con múltiples factores de riesgo (64,65,66,67,68).

En las últimas tres décadas se ha prestado especial atención en identificar que factores pueden ayudar a precisar de forma segura el riesgo de fallo específico para cada paciente. Desde finales de 1970, se acepta que el riesgo de fallo locoregional y distales es asociado a pacientes que presentan enfermedad localmente avanzada (69,70,71,72). Con frecuencia los estudios publicados no han distinguido entre recidiva local y/o regional; los factores patológicos predictivos de recidiva locoregional tras cirugía, se pueden relacionar con el tumor primario y/o ganglios cervicales metastásicos, incluyendo parámetros importantes como margen de resección positivo o cercano (<5 mm), extensión extracapsular, invasión de partes blandas y/o piel cervical, dos o más ganglios cervicales infiltrados, invasión perineural y/o vascular (66,67,71,73). En cuanto a la supervivencia, los factores de riesgo identificados, incluyen localización tumoral y estadio, calidad de la resección quirúrgica y en algunos estudios edad y sexo (71, 73,74,75,76,77).

Ang y cols. (199) realizan un ensayo prospectivo con 213 pacientes candidatos a recibir radioterapia postoperatoria tras cirugía por cáncer epidermoide de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe. En estadio patológico T3-T4 se encuentran 61% de los pacientes y el 58% presentan enfermedad cervical N2-N3. La mayoría de los pacientes son estadio III (48%) y IV (38%); tras cirugía 31 pacientes (15%) no presentan factores patológicos adversos y no reciben tratamiento adyuvante, presentando un tasa de control locoregional a 5 años, de 83%. Estos resultados sugieren que un pequeño subgrupo de pacientes que inicialmente presentaban un cáncer avanzado de cabeza y cuello, pero que postoperatoriamente no tenían factores patológicos adversos, presentan un excelente pronóstico tras cirugía exclusiva.

Como contraste, Olsen y cols. (78), estudian una serie de 284 pacientes con estadio patológico N1 y N2 de cáncer epidermoide tratados con cirugía exclusiva en la Clínica Mayo. La tasa de supervivencia libre de recidiva a 5 años es en estadio N1 del 76%; N2 del 60%; y globalmente 69%. El análisis multivariante revela que los parámetros significativamente asociados con un incremento del riesgo de recidiva cervical son: 4 o más ganglios positivos

($p=0.005$), invasión vascular o linfática ($p=0.003$), invasión de partes blandas ($p=0.008$) y patrón estromal desmoplásico ($p=0.001$). Huang y cols. (79), estudian 75 pacientes con margen de resección positivo y/o extensión extracapsular, que son tratados con cirugía exclusiva. La tasa de control loco-regional a 3 años, con margen positivo es 41%; extensión extracapsular 31%; y ambos 0%. Debido a que las posibilidades de rescate tras recidiva loco-regional son bajas, los factores que afectan negativamente la probabilidad de control loco-regional, probablemente influyen de forma negativa sobre la supervivencia.

El concepto de establecer grupos de riesgo fue desarrollado por Peters y cols. en 1993 (64). Estos autores publican un ensayo prospectivo que incluye 240 pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria en el MD Anderson, que se diseñó para clarificar que pacientes necesitaban radioterapia postoperatoria, emergiendo tres principios generales. En primer lugar, la presencia de dos o más ganglios infiltrados por cáncer y/o extensión extracapsular del ganglio, son variables independientes en relación a un incremento significativo del riesgo de recurrencia. Segundo, la suma de dos o más factores de riesgo (primario de cavidad oral, márgenes de resección positivos o cercanos, invasión perineural, dos o más ganglios positivos, diámetro del ganglio afecto > 3 cm, intervalo entre cirugía y radioterapia > 6 semanas, performance status ≥ 2) se asocia con una elevación progresiva del riesgo de fallo locoregional. Tercero, los pacientes que no presentan factores histo-patológicos adversos, no precisan de radioterapia postoperatoria adyuvante; el control locoregional actuarial a 5 años y la tasa de supervivencia con cirugía exclusiva es de 90% y 83% respectivamente (64).

Hinerman y cols. (80), analizan el control loco-regional en 226 pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria por cáncer epidermoide de cavidad oral. El análisis multivariante revela que el estadio T avanzado, extensión extracapsular, márgenes positivos, invasión perineural y vascular y la indiferenciación histológica, incrementan significativamente el riesgo de fallo loco-regional. La extensión extracapsular, invasión perineural y el estadio T avanzado tienen un impacto adverso en la probabilidad de causa-específica de

supervivencia. Pfreundner y cols. (81) estudian 257 pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria entre 1987 y 1997. Los pacientes son tratados con fraccionamiento estándar de 2 Gy por fracción al día, 5 días a la semana hasta una dosis media de 56 Gy. Los márgenes de resección se definen como negativos (> 3 mm, 64 pacientes), cercanos (< 3 mm, 66 pacientes), R1, (microscópicamente positivos, 101 pacientes) y R2 (enfermedad residual macroscópica, 26 pacientes). La dosis en pacientes con margen cercano o infiltrado se eleva hasta 66 Gy. La tasa de control loco-regional y supervivencia a 5 años es: Margen negativo, 100% y 67% respectivamente; R1, 87% y 26% respectivamente; y R2: 69% y 27% respectivamente. El análisis multivariante demuestra que solo el margen de resección ($p=0.00031$) y la dosis de radioterapia ($p=0.0046$) se asocian significativamente con el control loco-regional. En cuanto a la supervivencia, la dosis total ($p<0.00001$), márgenes de resección ($p=0.00015$), estadio T ($p=0.0057$) y estadio N ($p=0.024$) influyen significativamente. Su influencia es marginal en presencia de afectación extracapsular ($p=0.055$).

En la base de datos de la RTOG, el incremento significativo del riesgo de recidiva por encima de las clavículas, se asocia también de forma significativa con margen de resección microscópicamente afecto (82). Este hallazgo se corrobora en los ensayos Intergroup 0034 y RTOG 85-03 (83,84,85), en los que esta observación constituye un factor significativo independiente predictor de fallo local.

Por localizaciones, en el carcinoma de cavidad oral el factor pronóstico más importante es la presencia de metástasis cervicales. En los pacientes con metástasis ganglionares, la supervivencia a 5 años se reduce en un 50%, en relación con los pacientes con cuello negativo (71). El pronóstico de estos pacientes disminuye aún más cuando la afectación ganglionar ocurre en múltiples niveles cervicales, siendo el control cervical del 94% en caso de N negativo, 93% con sólo 1 ganglio infiltrado, 84% con 2-3 ganglios y 76% en caso de afectación de al menos 4 ganglios o con la presencia de ruptura capsular disminuyendo el control cervical del 94% al 78% (80). En una revisión retrospectiva, Myers y cols. (86) encontraron que a 5 años las tasas de

supervivencia específica y global para los pacientes N0 patológicos, fue del 88% y 75% respectivamente, disminuyendo al 65% y 50% respectivamente, si los pacientes eran ganglios positivos pero sin extensión extracapsular; y al 48% y 30% en presencia de esta última, respectivamente.

En cuanto a las características del tumor primario localizado en cavidad oral, el grosor del tumor y la profundidad de la invasión, se han demostrado como factores pronósticos adversos, al provocar un mayor riesgo de metástasis cervicales, sobretodo al sobrepasar los 4 mm de invasión en profundidad (87). La invasión perineural se ha correlacionado con mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales, extensión extracapsular y la disminución de la supervivencia (88,89,90). Del mismo modo, la invasión microvascular se ha correlacionado significativamente con la invasión de los ganglios linfáticos cervicales (91,92). Sin embargo, la invasión vascular linfática no se ha correlacionado significativamente con la invasión ganglionar cervical (93).

En los tumores localizados en orofaringe se han correlacionado con el pronóstico diversas características clínicas, de las cuales la edad y el sexo parecen tener alguna importancia pronóstica (94). En algunos estudios, las mujeres han mostrado un mejor pronóstico que los hombres, posiblemente debido a la detección precoz de tumores en mujeres, aunque otros autores no observaron diferencias significativas. Según la edad no se ha establecido diferencias significativas en la supervivencia en cohortes de pacientes lo suficientemente grande y uniforme. Dentro de las características con significado pronóstico de los primarios localizados en orofaringe, se incluyen el tamaño del tumor y su extensión, la presencia de ganglios cervicales patológicos y su ubicación y número (95); así, la extensión de un primario amigdalino a base de lengua se asocia con una menor supervivencia (94). No existe una correlación clara entre el tipo histológico o grado de diferenciación tumoral y la supervivencia del paciente. En general, los tumores localizados en la base de lengua tienen un peor pronóstico que sus homólogos localizados en lengua oral o amígdala, generalmente a causa de su mayor tamaño en el momento del diagnóstico, lo que provoca su más frecuente extensión a las

estructuras adyacentes, y las mayores tasas de diseminación linfática. Sin embargo, estadio por estadio, pueden tener un pronóstico similar (96).

I.2.DISEMINACIÓN GANGLIONAR CERVICAL

I.2.1.Patrón de distribución de los ganglios clínicamente afectados en el cuello

La infiltración metastásica de los tumores de cabeza y cuello a nivel de los ganglios cervicales resulta consistente y sigue un patrón predecible, al menos en un cuello previamente no tratado con cirugía o radioterapia. Bataini y Lindberg revisan el patrón de afectación metastásica cervical en cánceres epidermoides de cabeza y cuello de laringe, hipofaringe, orofaringe y cavidad oral (97,98). El porcentaje de pacientes con ganglios positivos y su distribución, depende de la localización del primario; así, en los pacientes con tumores localizados en orofaringe, un 64% se presentan con ganglios cervicales positivos, y en su distribución topográfica, el 13% presentan ganglios homolaterales en nivel I y el 81% en nivel II homolateral. En caso de tumores de cavidad oral el porcentaje de ganglios positivos al diagnóstico disminuye al 36%, pero con un porcentaje mayor de afectación del nivel I homolateral (42%) y prácticamente similar en nivel II (79%) (Tabla 7).

La frecuencia de metástasis cervicales clínicas y su distribución también depende de la extensión del tumor primario. Globalmente los tumores anteriores y craneales (Tumores de cavidad oral) drenan principalmente en niveles I, II y III, mientras que los tumores localizados caudalmente (Tumores orofaríngeos) drenan en niveles II, III y con menor frecuencia en nivel IV y V. El estudio de tálamo del drenaje linfático por sublocalizaciones resulta muy ilustrativo de la infiltración linfática secundaria por el tumor primario (99) (Figura 4); así, en los ganglios submentonianos del nivel Ia, drena la piel del mentón, 1/3 medio del labio inferior, la punta de la lengua, y el suelo de boca anterior. El riesgo mayor de afectación del nivel Ia se detecta en tumores

localizados en s uelo de boca, l engua anterior, r borde alveolar mandibular anterior y labio inferior.

TABLA 7. Distribución de las metastasis clínicas en ganglios cervicales de cáncer epidermoide de cabeza y cuello: Niveles ganglionares del I al V (97,98).

Localización	Pacientes N+ (%)	I	II	III	IV	V	Otros ^a
C. oral (n=787)	36	42/3.5 ^b	79/8	18/3	5/1	1/0	1.4/0.3
Orofaringe (n=1479)	64	13/2	81/24	23/5	9/2.5	13/3	2/1
Hipofaringe (n=847)	70	2/0	80/13	51/4	20/3	14/2	3/1

^a : Ganglios parotídeos, bucales

^b : homolateral / contralateral

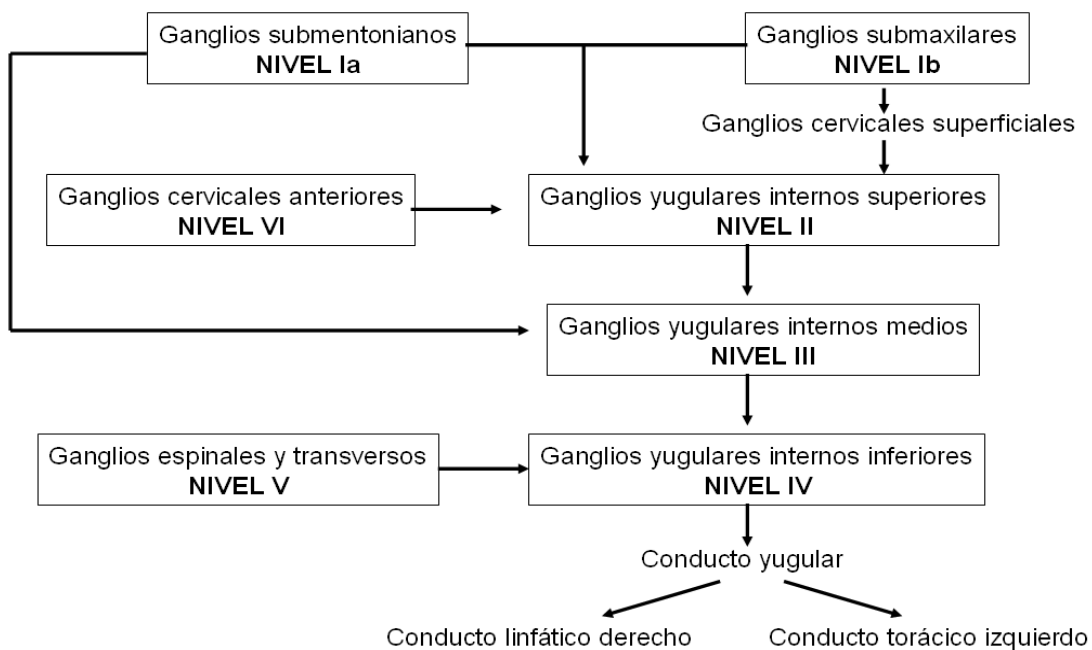


Figura 4. Esquema del drenaje linfático cervical.

Los ganglios submaxilares del nivel Ib reciben los linfáticos eferentes del cantus medial, cavidad nasal inferior, paladar blando y duro, reborde alveolar maxilar y mandibular, mejilla, labio inferior y superior y porción anterior de lengua. Los ganglios del nivel Ib, tienen riesgo de afectación metastásica de tumores localizados en cavidad oral, cavidad nasal anterior, tejidos blandos de las estructuras medio-faciales y en glándula submaxilar. Ambos niveles Ia y Ib drenan en los ganglios yugulares internos superiores directamente o a través de los cervicales superficiales

Los ganglios yugulares internos superiores del nivel II, parafaríngeos y retrofaríngeos drenan en los yugulares internos medios. El nivel II recibe los linfáticos eferentes de la región facial, la glándula parótida, y de los ganglios submentonianos, submaxilares y retrofaríngeos. El nivel II recibe también el drenaje linfático de la cavidad nasal, faringe, laringe, canal auditivo externo, oído medio, y glándulas submaxilares y submandibulares. Los ganglios del nivel II presentan el mayor riesgo para desarrollar metástasis de cánceres localizados en cavidad nasal, cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe y glándulas salivares mayores. El nivel IIb se asocia con mayor frecuencia, con tumores primarios de orofaringe o nasofaringe, y con menos frecuencia con tumores de cavidad oral, laringe o hipofaringe.

Los ganglios yugulares internos medios del nivel III comprenden un número muy variable de ganglios linfáticos y recibe los linfáticos eferentes de los niveles II, y algunos linfáticos eferentes de los ganglios retrofaríngeos, pretraqueales y laríngeos recurrentes y ganglios submentonianos. Recoge los linfáticos procedentes de la base de lengua, amígdalas, laringe, hipofaringe, y glándula tiroides. Los ganglios del nivel III tienen un mayor riesgo de desarrollar metástasis de los cánceres localizados en cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe.

El nivel IV contiene un número variable de ganglios y recibe linfáticos eferentes de los niveles III y V (cervicales transversos y espinales), algunos linfáticos eferentes de los ganglios retrofaríngeos, pretraqueales y laríngeos recurrentes, y los linfáticos procedentes de la hipofaringe, laringe y glándula

tiroides. Los ganglios del nivel IV, presentan un mayor riesgo de metástasis de cánceres localizados en hipofaringe, laringe y esófago cervical. Sus eferencias constituyen el conducto yugular que drena al conducto torácico en el lado izquierdo y en el conducto linfático derecho.

Los ganglios espinales incluidos en el nivel V reciben los linfáticos eferentes de los ganglios occipitales y postauriculares, la piel de la posición lateral y posterior del cuello y hombro, la nasofaringe y la orofaringe (amígdalas y base de lengua). Los ganglios del nivel V tienen un mayor riesgo de desarrollar metástasis en los cánceres localizados en la nasofaringe, orofaringe, laringe subglótica, el ápex del seno piriforme, el esófago cervical y la glándula tiroides.

Los ganglios cervicales anteriores incluidos en el nivel VI (pretraqueales, paratraqueales, precricoideos y peritiroideos) recibe los linfáticos eferentes desde la glándula tiroides, la laringe glótica y subglótica, la hipofaringe y el esófago cervical. Estos ganglios presentan un alto riesgo de metástasis en cánceres localizados en la glándula tiroides, la laringe glótica y subglótica, el ápex del seno piriforme y el esófago cervical. Drenan a los ganglios yugulares internos superiores.

Los ganglios contralaterales raramente se afectan, excepto para tumores de localización en línea media o localizaciones donde se produce drenaje linfático bilateral (paladar blando, base de lengua, pared faringea). Incluso en estos tumores la afectación contralateral ocurre con menos frecuencia, así en tumores de base de lengua con ganglios clínicamente positivos, en el nivel II contralateral se detecta infiltración ganglionar en 31% , en comparación con el 73% que presentan adenopatías en nivel II homolateral. Es de gran interés el hecho de que el patrón de distribución ganglionar es similar en el cuello contralateral que en el homolateral. Excepto en tumores que infiltran nasofaringe, la afectación homolateral del nivel V es rara, ocurriendo en menos del 1% de los tumores de cavidad oral, menos del 10 % en tumores de orofaringe y laringe y en alrededor del 15% de los tumores de hipofaringe.

La afectación metastásica del cuello depende del tamaño del tumor primario, incrementándose con el estadio T. En la serie de Bataini y cols. (97) el 45% de los pacientes con tumores T1 presentan ganglios clínicamente positivos, que se eleva hasta el 70% para pacientes con tumores T4; sin embargo no existen datos que sugieran que la distribución relativa de los niveles cervicales afectados varíe con el estadio T.

Los ganglios retrofaríngeos presentan como característica especial, que generalmente no son clínicamente detectables. La incidencia de afectación de los ganglios retrofaríngeos puede estimarse sólo mediante series que empleen de forma rutinaria el TC/RM como parte del estudio de extensión en estos tumores (Tabla 8). En estas series los linfáticos se estudian mediante TC/RM, considerándose patológicos cuando su tamaño es mayor de 10 mm o presentan necrosis central. La afectación de los ganglios retrofaríngeos ocurre en tumores primarios localizados o con invasión de nasofaringe, pared faríngea y paladar blando. La incidencia de afectación es alta sólo en pacientes con afectación ganglionar en otros niveles ganglionares. Sin embargo, en pacientes N0, con tumores con afectación de pared faríngea posterior o nasofaringe, la incidencia de ganglios retrofaríngeos sigue siendo relativamente alta.

TABLA 8. Incidencia en infiltración de ganglios retrofaríngeos según estado de los ganglios cervicales, en cáncer de cabeza y cuello.

Autor	Localización primario	Global (%)	Cuello N0 (%) ^a	Cuello N1-3 (%) ^b
McLaughlin (100)	Orofaringe			
	<i>Pared faríngea</i>	18/93 (19)	6/37 (16)	12/56 (21)
	<i>Paladar blando</i>	7/53 (13)	1/21 (5)	6/32 (19)
	<i>Amígdala</i>	16/176 (9)	2/56 (4)	14/120 (12)
	<i>Base lengua</i>	5/121 (4)	0/31 (0)	5/90 (6)
	Hipofaringe	7/136 (5)	0/55 (0)	7/81 (9)
Chua (101)	Rinofaringe	106/364 (29)	21/134 (16)	85/230 (37)
Bussels (102)	Orofaringe	34/168 (20)	3/34 (9)	31/134 (23)

^a : Ganglios clínicamente negativos en niveles I-V.

^b : Ganglios clínicamente positivos en niveles I-V.

Bussels y cols (102) investigan la localización e incidencia de afectación ganglionar retrofaringea en pacientes con cáncer de orofaringe. Analizan retrospectivamente la TC de 208 pacientes, presentando afectación retrofaringea el 16% (34/208) de todos los pacientes y el 23% (31/134) de pacientes con afectación ganglionar en otros niveles cervicales. Afectación solitaria homolateral retrofaringea está presente en 9% (3/34) de los pacientes con adenopatías retrofaringeas; 2 de estos 3 pacientes tienen tumor primario en pared faringea posterior. Ningún paciente presenta adenopatías retrofaringeas contralaterales solitarias. La afectación del nivel II homolateral y el nivel I-II contralateral, predice la afectación de ganglios retrofaringeos homolaterales en el análisis multivariable ($p < 0.05$).

I.2.2. Patrón de distribución de los ganglios patológicamente afectados en el cuello

A pesar de la utilización rutinaria de las modernas técnicas de diagnóstico por imagen, resulta imposible detectar la afectación microscópica en los pacientes con ganglios clínicamente negativos. Establecer guías para la definición de los volúmenes blanco en el cuello de pacientes con tumores primarios de cabeza y cuello, requiere conocer de manera precisa el patrón de distribución y diseminación tumoral tanto macroscópico como microscópico; en especial la información sobre incidencia de afectación microscópica cervical en niveles contiguos a los afectados con ganglios macroscópicos y una estimación de la frecuencia de metastasis “en salto” microscópicas.

Incidencia patológica de metástasis ganglionares en niveles I-V

El Memorial Sloan-Kettering Cancer Center estableció el patrón de afectación metastásica ganglionar cervical con 1081 pacientes previamente no tratados y sometidos a 1119 disecciones cervicales radicales entre 1965 y 1986, en tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe (103,104,105, 106). Este grupo forma parte de 2665 pacientes sometidos a disección cervical radical durante el mismo periodo, por carcinomas

epidermoides del tracto aerodigestivo superior. Los restantes 1584 pacientes son excluidos del análisis retrospectivo debido a cirugía, radioterapia o quimioterapia previas. Los pacientes con ganglios clínicamente positivos al diagnóstico fueron tratados con disección radical cervical terapéutica. Los pacientes con ganglios clínicamente negativos fueron tratados mediante disección cervical profiláctica radical al diagnóstico, o tras detectar falo ganglionar a lo largo del seguimiento. La razón para elegir entre vaciamiento profiláctico inmediato o terapéutico diferido a la aparición de metastásis cervicales, no es específica. Probablemente, algunos de estos pacientes presentaban un alto riesgo de afectación microscópica a juicio del cirujano (Ej. Tumores faríngeos T3-T4 versus T1-T2). A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, representa de hecho, el único estudio con un número tan amplio de pacientes, en el que puede establecerse un patrón de distribución metastásica cervical patológica en niveles I-V, de tumores primarios localizados en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. Los resultados de este estudio retrospectivo se muestran en las tablas 9-13. En los 341 pacientes con cuello clínicamente N0, se realizaron 343 disecciones, y a que sólo en 2 pacientes (<1%) se realizó disección bilateral. En los 736 pacientes con ganglios clínicamente positivos, la disección bilateral se realizó en 39 pacientes (5%) que presentaban ganglios bilaterales a la palpación o tumores localizados en línea media.

Globalmente la afectación metastásica ganglionar se confirma en 33% de las disecciones electivas y en 82% de las disecciones terapéuticas. En esta serie la sensibilidad y especificidad de la palpación se sitúa en 85% y 62% respectivamente. La sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos de rutina de que disponemos para detectar metastásis ganglionares clínicamente ocultas, varían considerablemente.

TABLA 9. Incidencia (%) de metástasis linfáticas patológicas en cáncer epidermoide de cavidad oral distribuido por niveles cervicales (I-V). Disección cervical radical electiva (N0 clínico) (192 pacientes/ 192 disecciones) (106).

Localización	Nº	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)
Lengua	58	14	19	16	3	0
Suelo de boca	57	16	12	7	2	0
Encia	52	27	21	6	4	2
Trígono retomolar	16	19	12	6	6	0
Mejilla	9	44	11	0	0	0
Total	192	20	17	9	3	1

TABLA 10. Incidencia (%) de metástasis linfáticas patológicas en cáncer epidermoide de cavidad oral distribuido por niveles cervicales (I-V). Disección cervical radical terapéutica (N1-3 clínico) (inmediata o subsiguiente (308 pacientes/ 323 disecciones) (106).

Localización	Nº	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)
Lengua	129	32	50	40	20	0
Suelo de boca	115	53	34	32	12	7
Encia	52	54	46	19	17	4
Trígono retomolar	10	50	60	40	20	0
Mejilla	17	82	41	65	65	0
Total	323	46	44	32	16	3

TABLA 11. Incidencia (%) de metástasis linfáticas patológicas en cáncer epidermoide de orofaringe distribuido por niveles cervicales (I-V). Disección cervical radical electiva (N0 clínico) (47 pacientes/ 48 disecciones) (103).

Localización	Nº	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)
Base de lengua/ valécula	21	0	19	14	9	5
Fosa amigdalina	27	4	30	22	7	0
Total	48	2	25	19	8	2

TABLA 12. Incidencia (%) de metástasis linfáticas patológicas en cáncer epidermoide de orofaringe distribuido por niveles cervicales (I-V). Disección cervical radical terapéutica (N1-3 clínico) (inmediata o subsiguiente) (157 pacientes/ 165 disecciones) (103).

Localización	Nº	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)
Base de lengua/ valécula	58	10	72	41	21	9
Fosa amigdalina	107	17	70	42	31	9
Total	165	15	71	42	27	9

Una de las explicaciones es que precisamente el tamaño, supone el criterio principal para considerar como patológico un ganglio, tanto desde el punto de vista clínico de la palpación, como radiológico (en general superior a 10 mm.). Cuando utilizamos métodos de rutina para el examen histológico del ganglio (microscopía óptica, tinción con hematoxilina-eosina-safran y corte longitudinal del ganglio) el tamaño medio de los ganglios patológicos tras disección cervical es de 9.5 mm. (107). En cavidad oral el 21.5% de los ganglios patológicos son menores de 10 mm. y el 39% menores de 15 mm. (92).

Cuando se emplean técnicas especiales de estudio histológico para detectar micrometástasis con tamaño inferior a 3 mm. (secciones de 5- μ m de espesor), estas pueden representar más de 1/3 de los ganglios metastáticos en cáncer de laringe e hipofaringe (108). Existen incluso técnicas ultra específicas mediante el empleo de inmunohistoquímica (Ac. antiqueratina) o por análisis molecular, que logran evidenciar depósitos de células tumorales aisladas en un 5-58% de los ganglios examinados (109). En la actualidad no existe consenso sobre el valor pronóstico real que supone la presencia de micrometástasis en el cáncer oro-faríngeo al carecer de experiencias clínicas.

De manera similar a lo que ocurre con el patrón de afectación clínica ganglionar, la distribución patológica de las metástasis linfáticas, depende de la localización del tumor primario. En pacientes N0 clínicos, las metástasis linfáticas se observan en niveles I-III para tumores de cavidad oral y en niveles II-IV para tumores de orofaringe y hipofaringe. Este patrón de distribución ganglionar es similar al descrito tras palpación clínica del cuello.

Cuando se considera sólo a los pacientes sometidos a disección terapéutica del cuello, el patrón de distribución metastásica ganglionar resulta similar al observado en pacientes N0, con la diferencia significativa de la infiltración patológica de un nivel extra adyacente. Ej. El nivel IV para tumores de cavidad oral y nivel I y V para tumores de orofaringe e hipofaringe. Globalmente, esta observación ilustra la infiltración gradual de los niveles ganglionares en el cuello.

En las series del Memorial Sloan Kettering, la infiltración patológica del nivel V resulta muy baja, excepto para tumores de hipofaringe que presentan un 11% de ganglios patológicos positivos. (Tabla 13). (110). Un detallado análisis, revela que una infiltración exclusiva del nivel V se observa sólo en un paciente (0.2%) con tumor de hipofaringe. La infiltración del nivel V resulta inferior a 1% cuando se confirma un sólo ganglio patológico en niveles I-III, pero aumenta hasta 16% cuando también un sólo ganglio patológico se confirma en el nivel IV. Cuando más de un nivel está infiltrado, la probabilidad

de afectación del nivel V se incrementa progresivamente hasta un 40%, si todos los niveles I-IV se encuentran afectados.

El patrón de afectación del nivel I representa también una buena ilustración del concepto de infiltración gradual ganglionar. En las series del Memorial Sloan Kettering, la afectación patológica del nivel I, es de sólo 2% en pacientes clínicamente N0 con tumores de orofaringe (Tabla 12) no observándose en pacientes N0 clínicos con tumores de hipofaringe (Tabla 13). Por otro lado, en pacientes con ganglios clínicos positivos, se detectan metástasis en nivel I en el 15% y 10% de pacientes con tumores de orofaringe e hipofaringe, respectivamente. Hallazgos similares con respecto a metástasis en niveles I y V, han sido descritos por otros autores (111,112,113).

TABLA 13. Incidencia (%) de metástasis linfáticas patológicas en cáncer epidermoide de hipofaringe distribuido por niveles cervicales (I-V). Disección cervical radical electiva (N0 clínico) (24 pacientes/ 24 disecciones) (103).

Localización	Nº	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)
Seno piriforme	13	0	15	8	0	0
Pared faringea	11	0	9	18	0	0
Total	24	0	12	12	0	0

TABLA 14. Incidencia (%) de metástasis linfáticas patológicas en cáncer epidermoide de hipofaringe. Disección cervical radical terapéutica (N1-3 clínico) (inmediata o subsiguiente) (102 pacientes/ 104 disecciones) (101).

Localización	Nº	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)
Seno piriforme	79	6	72	72	47	8
Pared faringea	25	20	84	72	40	20
Total	104	10	75	72	45	11

Incidencia patológica de metástasis ganglionares en región cervical anterior

Este grupo de linfáticos incluidos en el nivel VI, comprende los ganglios paratraqueales, pretraqueales, pretriqueoideos y peritiroideos junto con los ganglios localizados a lo largo de los nervios recurrentes; en estos ganglios drena la laringe subglótica, el esófago cervical, el seno piriforme, la glándula tiroides y la tráquea cervical (114). La incidencia de afectación de estos ganglios está pobremente documentada. En cáncer subglótico se ha detectado afectación patológica de linfáticos paratraqueales hasta en un 50% de los casos. (115)

Incidencia patológica de metástasis ganglionares retrofaríngeas

Los ganglios retrofaríngeos habitualmente no se incluyen en la disección estándar y sólo disponemos de datos muy limitados en cuanto a su incidencia patológica. El diagnóstico radiológico de adenopatías retrofaríngeas mediante TC o RM es bastante efectivo. Ogura y cols. (116) comunican que de 42 pacientes con cáncer avanzado de orofaringe e hipofaringe que son sometidos a disección retrofaríngea, en 6 (14.3%) presentan afectación histológica. En 5 de estos 6 pacientes existe correlación radiológica con TC o RM previa. (Tabla 15).

I.2.3.Frecuencia de “metástasis en salto” en el cuello

Se conoce con el término de “skip metastasis” o “metástasis en salto”, a aquellas metástasis linfáticas que no siguen la progresión ordenada desde un nivel ganglionar al contiguo (Ej. del nivel I al II y del II al III) o bien metastatizan en niveles ganglionares distales sin afectación de los niveles previos de drenaje (Ej. metástasis en nivel IV sin afectación del I-III). En la serie del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, sólo 8 de 343 pacientes NO clínicos (2.5%) desarrollan “metástasis en salto” (105); siete de los cuales son tumores de cavidad oral que metastatizan en nivel IV o V exclusivamente. Estos datos son semejantes a la tasa de fallo cervical fuera de los niveles diseccionados del 3% (2/64) de los pacientes tratados por el mismo centro con disección selectiva

(117). Byers y cols (118) analizan la frecuencia de “metástasis en salto” en 270 pacientes con cáncer de lengua oral, tratados con cirugía. De estos, 12 metastatizaron sólo en nivel III, 9 sólo en nivel IV y 2 sólo en nivel IIb. De los 90 pacientes N0 patológico y que no recibieron radioterapia postoperatoria, 9 desarrollaron metástasis en el nivel IV, que no había sido diseccionado o irradiado. Por tanto, la frecuencia de “skip metástasis” (nivel IIb,III,IV) se sitúa en el 12% (32/270). Si se excluye como “skip metástasis” el nivel II, la frecuencia baja al 7.5% (20/270).

TABLA 15. Incidencia patológica de metástasis ganglionares retrofaringeas en cáncer de cabeza y cuello.

Autor	Localización primario	Incidencia global (%)	Incidencia en cuello pN0 (%)	Incidencia en cuello pN+ (%)
Ballantyne (96)	Orofaringe (pared faringea)	15/34 (44)	n.d.	n.d.
Hasegawa (119)	Orofaringe Hipofaringe	4/11 (36) 8/13 (62)	1/2 (50) 0/3 (0)	3/9 (33) 9/10 (90)
Okumura (116)	Oro-hipofaringe	6/42 (14)	n.d.	n.d.
Byers (146)	Orofaringe (pared faringea)	2/45 (4)	n.d.	n.d.

n.d. Datos no disponibles en el estudio.

1.2.4. Patrón de distribución de metástasis cervicales contralaterales

Existen pocos datos del patrón de afectación linfática patológica en el cuello contralateral. La disección bilateral se realiza sólo cuando el riesgo de afectación ganglionar contralateral se considera alto. Kowalski y cols. (120) analizan los resultados en 90 pacientes sometidos a disección supraomohioidea bilateral, presentando el patrón de distribución ganglionar en cada lado del cuello, por separado. La mayoría de los casos son cánceres de cavidad oral. En el cuello homolateral, la infiltración patológica de los niveles I, II y III es 20%, 15% y 15%, respectivamente. En el cuello contralateral los

hallazgos son 13% , 11% y 0% , respectivamente. Estos resultados se corresponden con los datos de distribución ganglionar clínica, de manera que ambos lados del cuello, exhiben un patrón de distribución similar, pero con una menor incidencia del cuello contralateral.

En el cáncer de cavidad oral la incidencia de metástasis cervicales contralaterales oscila entre el 0.9%-34.7%, estas diferencias pueden ser atribuidas a variaciones en la anatomía, etiología, y distintos comportamientos tumorales (121,122,123,124). Koo y cols. (121), encuentran que en cáncer de cavidad oral, la tasa de metástasis ocultas en el cuello es significativamente mayor en los casos con primario avanzado o que cruzan la línea media (43% y 63% respectivamente) en comparación con casos precoces o unilaterales (11% y 5%, respectivamente). La tasa global de enfermedad oculta contralateral es del 11% (7/66), que se incrementa hasta el 21% (6/28) en caso de metástasis patológicas homolaterales.

Kowalski cols. (125) han encontrado que el estadio clínico, el tumor que cruza la línea media, y la afectación de suelo de boca, son los predictores más importantes de metástasis contralateral. Kurita y cols. (123) han publicado que los pacientes con tumores avanzados T4, afectación múltiple de los ganglios homolaterales, alto grado de indiferenciación y que cruzan la línea media, presentan un alto riesgo de afectación ganglionar contralateral. Los tumores que se localizan en mucosa gingival, raramente metastatizan contralateralmente, por tanto en estos tumores la radioterapia bilateral electiva sólo debe realizarse en tumores que cruzan la línea media, incluso en presencia de metástasis cervicales homolaterales (125).

En el cáncer localizado en orofaringe, Lim y cols. (126), han encontrado que la tasa de metástasis cervicales ocultas en cáncer de orofaringe N0 es del 24% (8/33) y del 21% (11/52) para el cuello homolateral y contralateral respectivamente, recomendando el tratamiento electivo de los niveles II, III y IV para todos los pacientes N0, especialmente para los casos de tumores localizados en base de lengua,. Chao y cols. (127) recomiendan irradiar ambos lados del cuello en caso de afectación ganglionar homolateral; sin embargo

Jensen y cols. (128) seleccionan a los pacientes para irradiación homolateral exclusiva, en función de características del tumor primario; así, tras una meticulosa evaluación de la no extensión del primario a estructuras de la línea media como base de lengua y paladar blando, realizaron radioterapia cervical unilateral, sin detectar fallos cervicales contralaterales. Los tumores localizados en la amígdala pueden ser tratados con radioterapia efectiva homolateral, evitando la morbilidad sobre las glándulas salivares causada por la irradiación bilateral.

Los tumores localizados en hipofaringe presentan un alto riesgo de diseminación linfática, incluso en estadios precoces. La incidencia de afectación ganglionar cervical entre 65 %-85%, detectándose enfermedad clínicamente oculta en cuello N0 tras disección, en el 30%-40%; por tanto en cáncer de hipofaringe clínicamente N0, el tratamiento efectivo cervical homolateral se considera como tratamiento estándar, con independencia del estadio del primario (108). Como resultado del patrón de drenaje linfático, las lesiones que asientan a nivel de la línea media de la hipofaringe (área postcricoidea, y pared faringea posterior) tienden a metastatizar a ambos lados del cuello, sin embargo en tumores bien lateralizados (seno piriforme) el riesgo es generalmente homolateral. Koo y cols. (122) han encontrado que la tasa de metástasis cervicales ocultas contralaterales es significativamente mayor en lesiones extendidas a línea media en comparación con lesiones unilaterales, 75% (3/4) y 10% (4/39), respectivamente. Globalmente la tasa de enfermedad oculta contralateral es 16% (7/43), incrementándose hasta el 26% (7/27) en caso de metástasis cervicales homolaterales y 0% (0/16) en caso de N0 homolateral. Johnson y cols. (129) han encontrado que el riesgo de fallo en cuello contralateral no diseccionado es significativamente mayor en lesiones de seno piriforme de pared medial en comparación con los de pared lateral. Por tanto, sólo en tumores precoces y lateralizados, localizados en seno piriforme y sin afectación linfática homolateral, podría evitarse el tratamiento efectivo cervical contralateral.

Por tanto, podemos afirmar que en el cáncer localizado en cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, la incidencia de afectación contralateral subclínica es

relativamente baja. La mayor incidencia se observa en localizaciones mediales (suelo bucal, paladar, pared faríngea, base de la lengua, supraglotis). La afectación linfática contralateral sigue el mismo patrón que la homolateral. Podemos considerar como pacientes de alto riesgo para la afectación linfática contralateral los estadios T3-T4, los tumores que cruzan la línea media, los que se extienden a áreas linfáticas mediales o los tumores con afectación ganglionar homolateral múltiple.

I.3. TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con cáncer de cavidad oral y faríngea debe tener una aproximación multidisciplinaria, incluyendo cirujanos, oncólogos radioterápicos, oncólogos médicos, especialistas en foniatría, nutricionistas, odontólogos y enfermería especializada. (32,130). Son múltiples las técnicas de tratamiento empleadas en estos pacientes, que incluyen la cirugía, radioterapia, quimioterapia y nuevas dianas terapéuticas. Los factores que influyen en la elección del tratamiento inicial son la localización del primario, el grado de diferenciación, el estadio, la edad del paciente y las comorbilidades médicas.

La elección del tratamiento óptimo va a perseguir el aumento de la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada, esta meta se alcanzará sólo si logramos aumentar el control loco-regional, reducir la probabilidad de metástasis distales y la aparición de segundos primarios, pero sin olvidar que debe mantenerse o incrementarse la ratio terapéutica (ratio curación/toxicidad).

I.3.1. Cirugía de las metástasis ganglionares cervicales

I.3.1.1. Delimitación de los niveles ganglionares en cirugía cervical

La región de cabeza y cuello tiene un rico sistema de drenaje linfático, que discurre desde la base de cráneo a través de los ganglios yugulares, cadena espinal accesoria y cervical transversa hasta drenar en la confluencia

yugulo-subclavia venosa o ductus torácico en el lado izquierdo y el ductus linfático en el lado derecho (131,132). La descripción exhaustiva del sistema de drenaje linfático ya fue realizada por Rouvière hace más de 60 años (131). El sistema linfático del cuello discurre a través del tejido célula-adiposo, delimitado por las aponeurosis que envuelven los músculos, vasos y nervios. En líneas generales, el drenaje linfático es unilateral, pero en estructuras como paladar blando, amígdala, base de lengua, pared faríngea posterior y especialmente la nasofaringe, el drenaje puede ser bilateral.

La nomenclatura de los linfáticos de cabeza y cuello ha tenido distintos sinónimos que han sido fuente de confusión. De forma progresiva los grupos han propuesto distintas clasificaciones con el propósito de estandarizar la terminología. Siguiendo la descripción de Rouvière el atlas TNM propuso una terminología dividiendo los ganglios de cabeza y cuello en 12 grupos (114). En paralelo a esta clasificación, el Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, presentó una clasificación (conocida como clasificación de Robbins) dividiendo el cuello en seis niveles que incluyen ocho grupos ganglionares (133).

Como uno de los objetivos de la Clasificación de Robbins fue desarrollar una terminología estandarizada que sirviera para los procedimientos quirúrgicos de disección cervical, sólo se consideraron aquellos grupos ganglionares que rutinariamente eran extirpados durante la disección ganglionar. Por ejemplo, los ganglios retrofaríngeos y parotídeos, que no son extirpados en el curso de una disección cervical estándar, no están incluidos en la clasificación de Robbins. La terminología propuesta por Robbins también fue aceptada por los centros oncológicos europeos más representativos, siendo recomendada por la UICC (134). La mayor ventaja de la clasificación de Robbins sobre la terminología TNM es la definición de referencias para los niveles ganglionares. Estas referencias están basadas en estructuras anatómicas fácilmente identificables por el cirujano durante una disección cervical, como los grandes vasos, músculos, nervios, cartílagos y hueso.

En 1998 Robbins (135) redefine esta clasificación y propone subdividir el nivel II en IIa y IIb, y el nivel V en Va y Vb. Anatómicamente los niveles IIa y IIb se separan por el nervio espinal accesorio, mientras que el Va y Vb se dividen por el músculo omohioideo. Clínicamente esta distinción tiene algunas implicaciones. El nivel IIb por ejemplo, se asocia con más frecuencia con primarios localizados en orofaringe o con extensión a nasofaringe, y menos frecuentemente con tumores de cavidad oral, laringe e hipofaringe. De forma similar, los ganglios del nivel Va se asocia con mayor frecuencia con primarios de orofaringe, nasofaringe o estructuras cutáneas de región posterior cervical, mientras que el nivel Vb se asocia con más frecuencia con tumores en glándula tiroides.

Las referencias anatómicas empleadas en la identificación de los límites de cada nivel a diseccionar en el acto operatorio, han quedado definitivamente establecidas en el Consenso de la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello y la Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, siendo publicadas en 2002 (136), y definidas de la siguiente manera:

-Nivel Ia (Submentoniano): Ganglios ubicados entre ambos vientres anteriores del músculo digástrico y el hueso hioides.

-Nivel Ib (Submaxilares): Ganglios ubicados entre el cuerpo de la mandíbula, el vientre anterior del músculo digástrico y el músculo estilohioideo.

-Nivel II (Yugulocarotídeo superior): Ganglios adyacentes a la vena yugular interna desde la base de cráneo hasta el borde inferior del hioides, por detrás del músculo estilohioideo y por delante del borde posterior del músculo ECM. La subdivisión entre subniveles IIa y IIb se marca por el Nervio espinal (anterior al nervio espinal: IIa y posterior: IIb).

-Nivel I II (Yugulocarotídeo medio): Ganglios adyacentes a la vena yugular interna ubicados entre los bordes anterior y posterior del músculo ECM, desde el borde inferior del hioides hasta el borde inferior del cricoides.

-Nivel I V (Yugulocarotídeo inferior): Ganglios adyacentes a la vena yugular interna ubicados entre los bordes anterior y posterior del músculo ECM, bajo el borde inferior del cricoides y sobre la clavícula.

-Nivel V (Triángulo posterior): Ganglios ubicados por detrás del borde posterior del músculo ECM y por delante del borde anterior del músculo trapecio, entre la confluencia de estos músculos por arriba hasta la clavícula por abajo.

-Nivel VI (Compartimiento anterior): Ganglios ubicados entre ambas arterias carótidas, en un espacio que se extiende desde el hioides por arriba hasta el esternón por abajo. Incluye los ganglios pre y paratraqueales, precricoides y peritiroideos

Basándose en la definición de los niveles cervicales el Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, ha publicado una serie de recomendaciones para precisar la terminología empleada en la disección cervical, y evitar así la ambigüedad existente al describir tanto las estructuras linfáticas, como no linfáticas extirpadas (135). El procedimiento es tándar lo constituye la disección radical del cuello, con la extirpación de los niveles I al V, vena yugular interna, músculo esternocleidomastoideo y nervio espinal accesorio. Los procedimientos quirúrgicos que preservan al menos una de las estructuras no linfáticas del cuello (vena, músculo o nervio) se les conoce como disección radical modificada. Los procedimientos que no extirpan todos los niveles cervicales, constituyen las disecciones selectivas cervicales.

I.3.1.2. Disecciones selectivas electivas y terapéuticas del cuello

Históricamente el tratamiento de los pacientes con adenopatías palpables en el cuello ha sido la disección radical del cuello (DRC). Este procedimiento incluye la extirpación de todos los ganglios linfáticos del lado diseccionado del cuello junto con el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna, el nervio espinal accesorio, la glándula salivar submandibular, la cola de glándula parótida, y las ramas cutáneas del plexo cervical, tal y como fue descrito hace

100 años por Crile (137) y popularizado por Martin (138); sin embargo este procedimiento conlleva una significativa morbilidad postoperatoria. Con la intención de preservar el nervio espinal, Saunders (139) comparó los resultados funcionales de la disección con sacrificio o preservación del nervio espinal accesorio, demostrando que la sintomatología del hombro es sólo moderada en más del 80% de los pacientes con preservación del nervio. Especialmente problemático era el tratamiento quirúrgico en pacientes con metástasis ganglionares bilaterales de inicio. Magrin y cols (140) han publicado una serie con 192 pacientes sometidos a disección cervical bilateral con preservación de una o ambas venas yugulares internas, encontrando una tasa de complicaciones aceptables y reduciendo la mortalidad postoperatoria hasta el 2.7%. De su trabajo se deduce que la preservación de la vena yugular interna en casos seleccionados, no altera el pronóstico.

Actualmente existe evidencia que indica que la DRC no constituye la única opción quirúrgica para el cuello clínicamente positivo (141). La disección funcional del cuello (DFC) y la disección radical modificada (DRMC) (111,142) constituyen opciones quirúrgicas adecuadas para pacientes con metástasis ganglionares sin gran extensión tumoral extranodal. A pesar de que los dos procedimientos son muy similares y a veces se prestan a confusión, generalmente en la DFC se preserva el nivel I. (143). La eficacia de estos tipos de disecciones cervicales es comparable a la obtenida tras DRC. (144). A partir de 1980, se han descrito sucesivas modificaciones más conservadoras en cirugía cervical, conocidas como disecciones selectivas del cuello. Uno de los primeros en proponer estas disecciones selectivas fue Ballantyne (145) con la disección de un grupo seleccionado de ganglios, dejando otros que si son diseccionados de forma rutinaria en la DRC. La extirpación de estos niveles linfáticos, se basa en el patrón de afectación metastásica ganglionar, que resulta relativamente predecible en función de la localización del tumor primario.

Se han descrito varios tipos de disecciones selectivas que han sido recogidas en una Clasificación propuesta por la American Head and Neck Society y la American of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (136), como

son la disección cervical supraomohioidea (Niveles I-III), la disección cervical postero-lateral (Niveles II-V), la disección latero-cervical (II-IV) y la disección del compartimiento anterior del cuello (Nivel VI). Cuando se extirpan ganglios linfáticos adicionales (retrofaringeos, mediastínicos superiores o paratraqueales) o estructuras no linfáticas (glándula parótida, piel, arteria carótida, nervio hipogloso), el procedimiento se conoce como disección radical extendida del cuello.

El soporte para la aplicación de las disecciones selectivas se basa en conceptos anatómicos, patológicos, de investigación clínica (98,103,104,105, 106, 125,146,147,148,) y estudios prospectivos (108,149,150) que demuestran el patrón predecible de las metástasis ganglionares del cuello.

Los niveles I,II y III presentan el mayor riesgo de metástasis linfática para tumores epidermoides de cavidad oral, con una prevalencia de metástasis cervicales en nivel IV, de 3% en pacientes N0 clínicos versus 17% en N+ clínicos. (105). En esta localización, la prevalencia de metástasis en nivel V es de 0.5% en N0 clínico versus 3% en N+ clínico. (106). Por otro lado, los niveles II,III y IV, presentan el mayor riesgo de metástasis linfáticas para carcinomas de orofaringe y hipofaringe, mientras que la afectación del nivel I y V, siempre se asocia con metástasis en otros niveles.(103). La prevalencia de metástasis en nivel V es mayor en tumores de hipofaringe y orofaringe (7% y 6% respectivamente) que en otras localizaciones (104,110,151).

Por tanto, cuando no existe, o es mínima, la afectación de los primeros niveles cervicales, la posibilidad de afectación en niveles más distantes es baja. La afectación de múltiples niveles cervicales representa una indicación para radioterapia adyuvante, la cual puede tratar la enfermedad oculta en niveles no diseccionados. Así, las evidencias científicas actuales no apoyan la extirpación rutinaria de todos los niveles ganglionares del cuello de manera indiscriminada, como se describe en la DRC y la DRMC.

Clínicamente la disección selectiva se ha utilizado para el tratamiento selectivo de los ganglios en pacientes con alto riesgo de metástasis cervicales.

Los resultados de esta estrategia terapéutica evidencian que las cifras de control locoregional y las tasas de supervivencia son similares a los valores obtenidos con disecciones cervicales más extensas (108,139,149,152,153,154,155,156,157). Resulta evidente que en la actualidad las distintas modalidades de estadiaje clínico no invasivos (palpación junto con técnicas de imagen, citología con aspiración aguja fina guiada por ultrasonidos, etc) son incapaces de detectar metástasis subclínicas o microscópicas en los ganglios cervicales, metástasis subpatológicas, infiltración extracapsular microscópica (158,159). Las nuevas modalidades de imagen, como la PET no han demostrado en la actualidad capacidad para identificar la totalidad de pacientes con enfermedad oculta cervical; resulta por tanto esencial, diseccionar el cuello con el fin de extirpar las metástasis linfáticas subclínicas y subpatológicas. Por tanto, las disecciones selectivas también sirven como procedimiento de estadiaje, para la valoración posterior de la necesidad de radioterapia adyuvante postoperatoria, sobretodo en pacientes con cuello clínicamente negativo con un alto riesgo de metastasis subclínicas (141).

I.3.1.3.Patrón de fallo cervical tras cirugía selectiva del cuello

La utilización de disecciones selectivas en pacientes con cuello positivo, sigue siendo controvertida, a pesar de que su eficacia haya sido demostrada en revisiones retrospectivas, como la de Ambrosch y cols (160) quienes no encuentran diferencias significativas en control regional, o supervivencia, en comparación con DRC o DRMC, con o sin radioterapia postoperatoria.

En 2002, Andersen y cols. (161) han publicado una revisión retrospectiva de 106 pacientes, previamente no tratados, con ganglios positivos clínicos y patológicos, tras 129 disecciones selectivas, con un seguimiento mínimo de 2 años. Las metástasis regionales se estadiaron clínicamente como N1 en 58 pacientes (57.7%), N2a en 5 (4.7%), N2b en 28 (26.4%), N2c en 14 (13.2%), y N3 en 1 (0.9%). Extensión extracapsular patológica se detectó en 36 pacientes (34%). Radioterapia postoperatoria se administra en 76 pacientes (71.7%). Globalmente, 9 pacientes evidenciaron recidiva cervical. Seis de estas recurrencias se localizaron en áreas del cuello que fueron extirpadas en el

curso de la disección selectiva, con una tasa de control regional del 94.3%. Los autores pudieron concluir que estos resultados permiten el uso de disecciones selectivas en pacientes seleccionados con ganglios clínicamente positivos en el cuello. La principal ventaja para la utilización de disecciones selectivas, está en la reducción del tiempo quirúrgico y de la menor morbilidad asociada al tratamiento.

Estudios realizados sobre las metástasis linfáticas, sugieren que sería lógico utilizar las disecciones selectivas en algunos pacientes con metástasis clínicas cervicales (139,150,161). Cuando esté indicada, la administración de radioterapia postoperatoria podría reducir la tasa de fallo regional en pacientes con disecciones selectivas. En el análisis de las experiencias que han sido publicadas, la tasa media de recidiva tras disección selectiva en N+, se sitúa en el 8.3% (5.5%-11.1%) (136,152,162). Estos datos son comparables a las tasas de recidivas obtenidas tras DRC o DRMC. (111,139,163,164), aunque hay que aceptar cierta inseguridad al comparar ambos tipos de disecciones, ya que los pacientes con disecciones selectivas generalmente representan un grupo más seleccionado de pacientes (158).

En la actualidad las disecciones selectivas constituyen el procedimiento de elección en la cirugía electiva del cuello. Del mismo modo en un grupo seleccionado de pacientes con cuello positivo (N1 y N2 seleccionados), la disección selectiva se ha ido progresivamente imponiendo (165). En cáncer de cavidad oral la disección selectiva sería apropiada en presencia de enfermedad ganglionar confinada en nivel I o II exclusivamente; de manera similar en tumores de orofaringe la enfermedad debería estar confinada a niveles II-IV. A pesar de lo anterior, la presencia de ganglios múltiples en varios niveles indica un alto riesgo de afectación en niveles no contemplados por la disección selectiva, por lo que podría contemplarse la DRMC. Por supuesto, la disección selectiva clásica no es tá indicada en presencia de infiltración macroscópica extracapsular y infiltración de la fascia de compartimentos cervicales ni cuando existe evidencia de adenopatía masiva y fija a la arteria carótida.

Mejores resultados funcionales pueden conseguirse si se evita la disección del nivel Ib. En efecto, se ha demostrado que las metástasis linfáticas raramente ocurren en nivel Ib de pacientes N0 clínicos. Estos estudios propugnan la idea de que los ganglios del nivel Ib, no deben ser rutinariamente extirpados durante la disección selectiva (166) pudiendo estar justificada una “disección supra-selectiva” en estos casos (152,167).

Como en otras localizaciones, en cáncer de cavidad oral y faringe, la disección cervical ha evolucionado progresivamente, al haberse comprobado que realizar cirugías extensas no se traduce en una mejora de los resultados oncológicos.

I.3.2.Radioterapia en las metástasis ganglionares cervicales

I.3.2.1.Delimitación de volúmenes ganglionares en radioterapia de cabeza y cuello

Delimitación de los niveles ganglionares en Radioterapia electiva cervical

La máxima necesidad que experimentan actualmente los Oncólogos radioterápicos para estandarizar los procedimientos de planificación de volúmenes, la experimentaron previamente los cirujanos para estandarizar sus procedimientos de disección cervical; como hemos visto previamente, Robbins (133,136,168), popularizó una serie de recomendaciones para clasificar el cuello en 6 niveles, estableciendo unos límites para cada nivel ganglionar fácilmente identificables por el cirujano al disecionar el cuello: grandes vasos, músculos, nervios, huesos y cartílagos.

¿Sirve la distribución quirúrgica por niveles para la selección de volúmenes en radioterapia?

La tarea para el oncólogo radioterápico consistirá en definir unos límites para cada nivel ganglionar fácilmente identificables en imágenes de TC/RM. El proceso para estandarizar los límites de estos volúmenes no ha sido fácil; una

de los escollos fundamentales consiste en que las referencias anatómicas quirúrgicas ya aceptadas como estándares, no siempre son identificables en TC/RM. Los primeros intentos de definir estos volúmenes se llevaron a cabo utilizando las propuestas de Bruselas (169) y de Rotterdam (170) que trasladaron los límites propuestos por Robbins a cortes seriados de TC, incluyendo además otros grupos ganglionares no contemplados por Robbins, como los ganglios retrofaringeos. Entre ambas propuestas existen considerables diferencias en la definición del borde craneal del nivel II, el borde posterior de los niveles II, III, IV y V, el borde craneal del nivel V y el caudal del nivel VI. Progresivamente en la década de los 90, han sido publicadas diferentes guías para la definición radiológica de los niveles ganglionares del cuello, con referencias frecuentemente no coincidentes, añadiendo confusión al respecto (Tabla 16-20).

TABLA 16. Límites del nivel Ib de acuerdo a diferentes definiciones.

	Anterior	Posterior	Superior	Inferior	Medial	Lateral
NWK (171)	Mandíbula	M. Digastrico, pterigoideo medial, 1cm ventral a vertebra (sólo si no es visible el M. digastrico, pterigoideo)	Mitad de rama de la mandíbula/ M. suelo de boca	Hueso hioides	Borde lateral de M. digastrico o línea que une sínfisis mandíbula con borde medial de parótida/ M. digastrico	Cara interna de mandíbula, platisma, piel
FRB (172)	Symphysis menti, platisma	Borde posterior de glándula submandibular	M. milohioideo, borde craneal del glándula submandibular	Plano a través de la porción central de hueso hioides	Borde lateral del vientre anterior del digástrico	Borde basilar, cara interna de mandíbula, platisma, piel
AIRO (173)	M. intrínseca de la lengua, M. genihioideo, platisma	Borde posterior de glándula submandibular	Suelo de cavidad oral	Hueso hioides o extensión inferior de glándula submandibular	M. intrínseca de la lengua, Superior: M. milohioideo, inferior: M. genihioideo y digastrico	Superficie interna de cuerpo de mandíbula, platisma

TABLA 17. *Limites del nivel II de acuerdo a diferentes definiciones.*

	Anterior	Posterior	Superior	Inferior	Medial	Lateral
NWK (171)	1/3 rama mandíbula/2 cm ventral vértebra/hueso hioides	2 cm dorsal al borde ventral de la vértebra	C1	Limite caudal del hueso hioides	Pared faringea/borde medial de arteria carótida/m. cervical profunda	Borde medial de músculo pterigoideo/glándula parótida/ECM/platisma/piel
WJ/WJ (170)	Limite ventral de la luz faringea	Centro de médula espinal o canal vertebral	Borde superior de C1		Pared faringea y cuerpo vertebral con exclusión de M. cervical profunda	Piel, excluyendo m. pterigoides, ECM, parótida y submandibulares
SOMa (169)	Borde posterior de gl. Submandibular, pared posterior de M. pterigoides (por encima de submandibular)	Pared posterior yugular	Margen inferior óseo de fosa yugular		Cara medial de carótida, paraespinal (M. elevador de la escápula)	Cara medial del M. ECM
SOMb (169)	Borde posterior de yugular	Borde posterior de M. ECM	Margen inferior óseo de fosa yugular		Cara medial de carótida, paraespinal (M. elevador de la escápula)	Cara medial del M. ECM
GREG (134)	Borde posterior de gl. submandibular, cara posterior del vientre posterior del digástrico	Borde posterior de M. ECM	Borde inferior de cuerpo de C1		Cara medial de carótida, paraespinal (M. elevador de la escápula)	Cara medial del M. ECM
FRB (172)	Borde posterior de gl. submandibular, cara anterior de a. carótida interna, cara posterior del vientre posterior del digástrico	Borde posterior de M. ECM	Borde caudal de apófisis lateral de C1		Cara medial de carótida, paraespinal (M. elevador de la escápula)	Cara medial del M. ECM
AIRO a (173)	Borde posterior de pterigoides y glándula submandibular	≥1 cm posterior a yugular (línea que une línea media del M. ECM y M. para vertebral)	Base de cráneo	Borde inferior de C1	Superficie anterolateral de M. paravertebral, pared lateral faringea	Superficie medial de parótida y M. ECM
AIROb (173)	Borde posterior de pterigoides y glándula submandibular	≥1 cm posterior a yugular (línea que une línea media del M. ECM y M. para-vertebral)	Borde superior de C2	Borde caudal de hueso hioides	Superficie anterolateral de M. paravertebral, pared lateral faringea	Superficie medial de parótida y M. ECM
NMJ (174)	Borde posterior de glándula submandibular	Superior: tejido graso alrededor de carótida. Inferior: ECM	Borde superior de C1		Borde medial de carótida, paraespinal	Borde medial de M. ECM

TABLA 18. *Limites del nivel III de acuerdo a diferentes definiciones.*

	Anterior	Posterior	Superior	Inferior	Medial	Lateral
NWJ (171)	Hueso hioides, platisma, piel	Borde dorsal de cuerpo vertebral	Caudal a cuerpo de hueso hioides	Caudal a cartílago tiroides	Laringe/ pared faringea/ borde medial de A. carótida/ M. cervical profunda	M. ECM, Platisma, Piel
WJ (170)	Limite ventral de luz laringea	Centro de médula espinal	Caudal a cuerpo de hueso hioides	Base de cartílago tiroides o base de C6	Pared de la luz laringea y cuerpo vertebral	Piel, excluyendo M. ECM
SOM (169)	Borde postero-lateral de M. esternohioideo	Borde posterior de M. ECM	Caudal a cuerpo de hueso hioides	Margen inferior del arco de cartílago cricoides	Borde interno de A. carótida común o interna; M. paraespinal	M. ECM
AIRO (173)	Superficie profunda de M. ECM	≥ 1 cm posterior a yugular (línea que se une con punto medio de M. ECM)	Caudal a cuerpo de hueso hioides	Margen inferior del arco de cartílago cricoides	Superficie antero-lateral de M. para-vertebral, pared lateral de faringe, c. tiroideo	Superficie profunda de M. ECM
NMJ (174)	Borde postero-lateral de M. esternohioideo	Ambos vientres de M. ECM	Caudal a cuerpo de hueso hioides	Margen inferior del arco de cartílago cricoides	Borde interno de A. carótida común o interna; M. paraespinal	M. ECM

TABLA 19. *Limites del nivel IV de acuerdo a diferentes definiciones.*

	Anterior	Posterior	Superior	Inferior	Medial	Lateral
NWK (171)	Platisma, piel, M. ECM, clavícula	Borde dorsal de cuerpo vertebral, apófisis transversa	Caudal a cartílago tiroideo	Craneal a inserción de M. ECM/ alrededor de 2 cm craneal a articulación esternoclavicular	Glándula tiroides/ borde medial de carótida/ esófago	Porción mas lateral de M. ECM/ platisma/ piel
WJ (170)	Piel, excluyendo M. ECM	Apófisis transversas	Base de cartílago tiroides ó de C6	2 cm craneal a articulación esternoclavicular	Tráquea, glándula tiroides, esófago, cuerpo vertebral con exclusión de M. cervical profunda	Borde lateral de M. ECM ó 2/3 mediales del volumen entre cuerpo vertebral y clavículo o M. trapecio
SOM (169)	Borde postero-lateral de M. esternohioideo	Línea oblicua a través de borde posterior de M. ECM y borde postero-lateral de M. escaleno anterior	Margen inferior del arco de cartílago cricoides	Borde craneal de clavícula	Cara interna de arteria carótida común, M. para-espinal (escaleno), borde lateral de tiroides	Línea oblicua desde cara posterior de M. ECM a borde postero-lateral de M. escaleno anterior
GREG (134)		Borde posterior de M. ECM	Margen inferior del arco de cartílago cricoides		Cara interna de arteria carótida común, M. para-espinal (escaleno)	Borde medial de M. ECM
FRB (172)	Borde antero-medial de M. ECM		Margen inferior del arco de cartílago cricoides	2 cm craneal a articulación esternoclavicular		Borde medial de M. ECM
AIRO (173)	Superficie profunda de M. ECM	Línea que une borde posterior de M. ECM con M. para-vertebral, ≥ 1 cm posterior a yugular	Margen inferior del arco de cartílago cricoides	Porción superior de manubrio esternal	M. para-vertebral, esófago, superficie lateral de lóbulo tiroideo	Superficie profunda de M. ECM, platisma

TABLA 20. *Limites del nivel V de acuerdo a diferentes definiciones.*

	Anterior	Posterior	Superior	Inferior	Medial	Lateral
NWK (171)	Niveles II,III,IV	1 cm ventral a apófisis espinosa vertebral; porción mas ventral de M. trapecio; pulmón; borde ventral costal	Craneal a C1 (como en nivel II)	Borde caudal de nivel IV	Vertebra, M. cervical profunda	Porción mas ventral de M. trapecio; porción mas medial de clavícula; platisma; piel
WJ (170)	Borde posterior de niveles craneales (2/3) o borde lateral de nivel IV	Niveles craneales (2/3): 1 cm frente a la punta de apófisis espinosa. Nivel IV: en continuidad con borde posterior	Similar al nivel II	Similar al nivel IV	Nivel II-III: En continuidad con borde medial de estos niveles y paralelo a piel o M. ECM; Nivel IV: Nivel IV con exclusión de M. cervical profundos	Nivel II-III: Piel; Nivel IV: Borde medial de M. trapecio o clavícula
SOMa (169)	Borde posterior de niveles II,III,IV	Linea transversa a través de borde anterior de M. trapecio	Base de cráneo	Cartílago cricoides	M. para-espinal (Elevador escápula, esplenio)	Platisma, piel
SOMb (169)	Borde posterior de niveles II,III,IV		Cartílago cricoides	Borde craneal de clavícula	M. para-espinal (Elevador escápula, esplenio)	Platisma, piel
GREG (134)	Borde posterior de niveles II,III,IV	Borde anterior de M. trapecio, escaleno	Borde posterior de inserción de M. ECM, base cráneo		M. para-espinal (Elevador escápula, esplenio)	Platisma, piel
FRB (172)	Borde posterior de M. ECM	Borde anterior de M. trapecio	Cara craneal del cuerpo de hueso hioides	Nivel TC que abarca vasos cervicales transversos	M. para-espinal (Elevador escápula, esplenio)	Platisma, piel
AIROa (173)	Borde posterior de niveles II,III,IV	M. trapecio, elevador de escápula	Mastoides	Cartílago cricoides	Superficie lateral de M. elevador de escápula y paravertebral	Superficie medial de ECM, platisma, trapecio
AIROb (173)	Borde posterior de niveles II,III,IV	M. trapecio, elevador de escápula	Cartílago cricoides	Manubrio esternal	Superficie lateral de M. elevador de escápula y paravertebral	Superficie medial de ECM, platisma, trapecio
NMJ (174)	Base cráneo: Nivel II o M. rectus capitis laterales; vientre ancho ECM; Caudal: ECM	Cervical medio: M. trapecio; Caudal: clavícula y M. supraespinoso	Base de cráneo	Porción craneal de clavícula	Base cráneo: M. ECM y esplenio. Caudal: M. escaleno anterior	Caudal: Clavícula y M. supraespinoso

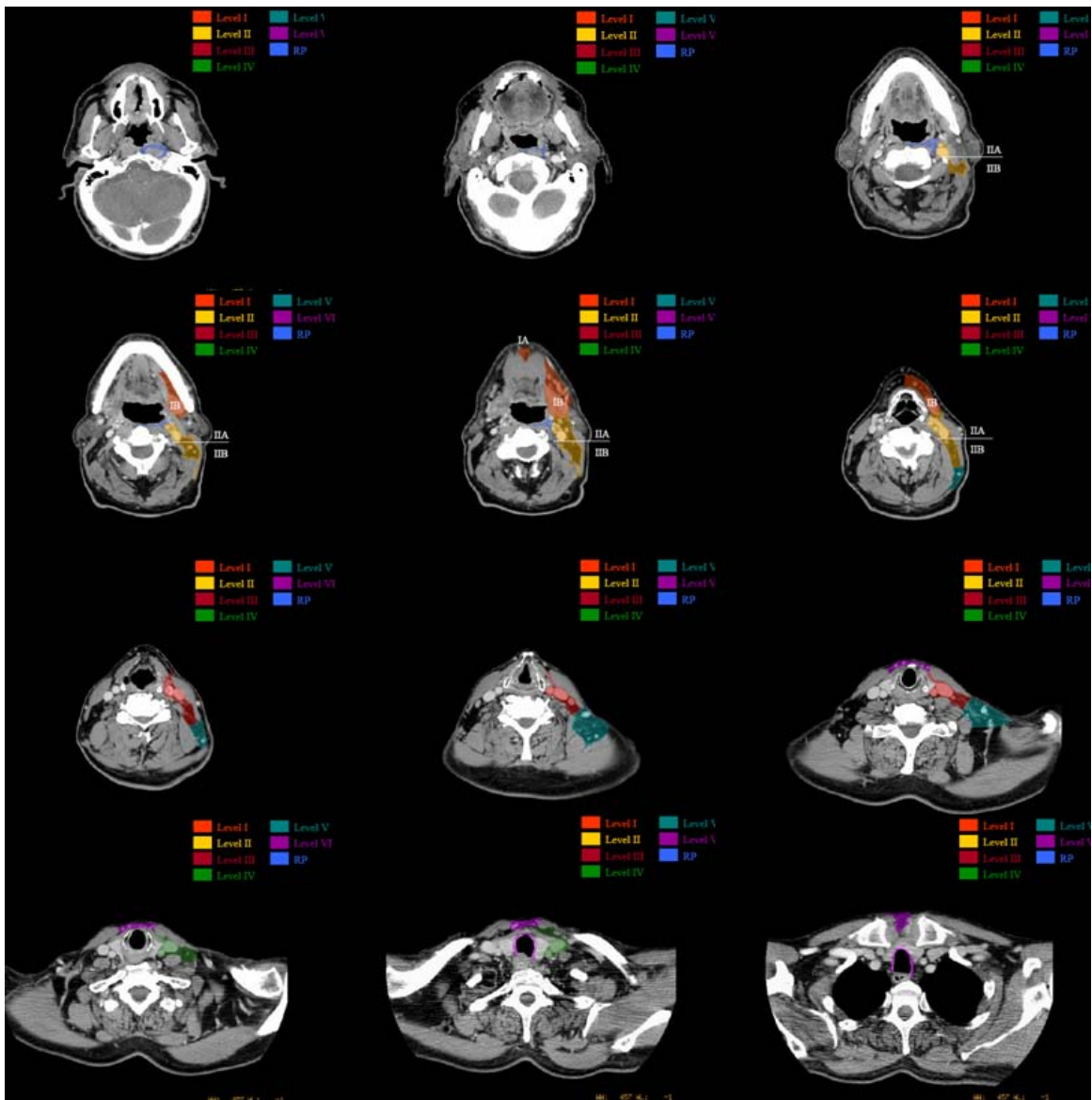


Figura 5. Guía-consenso para la delimitación de niveles cervicales en cuello No (99).

En 2003 se ha publicado la guía-consenso para la delimitación de los niveles ganglionares cervicales en pacientes N0 (Figura 5), guía en la que han participado los grupos cooperativos más significativos a nivel europeo y norteamericano (99), con la finalidad de trasladar de forma lo más fiel posible, los límites quirúrgicos a los límites radiológicos en cortes axiales de TC, minimizando la diferente interpretación de estos límites y definiendo de forma precisa las indicaciones más ambiguas que previamente habían sido establecidas por otras guías (Tabla 21).

Los límites radiológicos recomendados por la guía-consenso son:

-Ganglios submentonianos (Nivel Ia): Estos linfáticos se localizan en una región triangular limitada anteriormente por el músculo platisma y la sínfisis mentoniana, posteriormente por el cuerpo del hueso hioides, cranealmente por el músculo geniohioideo o un plano tangente al borde basilar de la mandíbula, caudalmente por el hueso hioides, y lateralmente por el borde medial del vientre anterior del músculo digástrico. El límite medial es virtual, continuándose medialmente con el nivel Ia contralateral.

-Ganglios submaxilares (Nivel Ib): Se encuentran limitados anteriormente por el músculo platisma y la sínfisis menti, por detrás, el límite posterior de la glándula submaxilar, medialmente por el borde lateral del vientre anterior del músculo digástrico, y lateralmente por el reborde basilar y la cara interna de la mandíbula, el platisma y la piel. Cranealmente está limitado por el músculo milohioideo y el borde craneal de la glándula submaxilar, y caudalmente por un plano que cruza la porción central del hueso hioides.

-Ganglios yugulares internos superiores (Nivel II): Comprende los ganglios linfáticos localizados alrededor del 1/3 superior de la Vena yugular interna y Nervio es pinal accesorio. Se extiende desde la base del cráneo hasta la bifurcación carotidea (referencia quirúrgica) o hasta el borde caudal del hueso hioides (referencia clínico-radiológica). El nivel II está limitado anteriormente por el borde posterior de la glándula submaxilar, la cara anterior de la arteria carótida y del vientre posterior del músculo digástrico, por detrás el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo (ECM), medialmente por el borde medial de la carótida y los músculos par espinales (músculo elevador de la escápula y esplenios) y lateralmente por el borde medial del músculo ECM y del platisma. Cranealmente, el consenso propone como límite craneal, el borde caudal de la apófisis transversa de la primera vértebra, que resulta una referencia más fácil de localizar, que la inserción del vientre posterior del músculo digástrico en la mastoides (referencia quirúrgica).

TABLA 21. *Limites de la Guía-Consenso 2003 (99).*

	Superior	Inferior	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
I a	M.genio-hioideo, plano tangencial a borde basal de mandíbula	Plano tangencial al cuerpo de hioides	Sinfisis menti, M. platisma	Cuerpo de Hueso hioides	Borde medial del vientre anterior del M. digástrico	
I b	M. Milo-hioideo, borde craneal de glándula submaxilar	Plano a través de plano central del hioides	Sinfisis menti, M platisma	Borde posterior de glandula submaxilar	Borde basal/ interno mandibular, Platisma, piel.	Borde lateral del vientre anterior del M. digástrico
II a	Borde caudal de apófisis transversa de C1	Borde caudal del cuerpo del hioides	Borde posterior de glándula submaxilar; borde ant. de carótida int. Borde post. del vientre post. digástrico	Borde posterior de la V. yugular interna.	Borde medial del M. ECM	Borde medial del A. carótida interna, Paraespinal (M. levator scapulae)
II b	Borde caudal de apófisis transversa de C1	Borde caudal del cuerpo del hioides	Borde posterior de V. yugular interna	Borde posterior del M. ECM	Borde medial del M. ECM	Borde medial de carótida int. Paraespinal (M. levator scapulae)
III	Borde caudal del cuerpo del hioides	Borde caudal del cartílago cricoides	Borde postero-lateral del M. esterno-hioideo; borde ant. del M. ECM	Borde posterior del M. ECM	Borde medial del M. ECM	Borde int. de carótida, paraespinal (M.escalenius)
IV	Borde caudal del cartílago cricoides	2 cm craneal a art. esternoclavicular	Borde antero-medial del M. ECM	Borde posterior del M. ECM	Borde medial del M. ECM	Borde int. de la carótida, paraespinal (M.escalenius)
V	Borde craneal del cuerpo del hioides	Nivel TC que abarca vasos cervicales transversos	Borde post. del M. ECM	Borde antero-lateral del M. trapecio	M. platisma, piel.	Paraespinal (M. Levator scapulae, splenius capitis)
VI	Borde caudal del cuerpo del cartílago tiroides	Manubrio esternal	M. Platisma, piel.	Separación entre traquea y esófago	Borde medial de tiroides, piel y bordeantero-medial del M. ECM	-
RF	Base de cráneo	Borde craneal del cuerpo del Hioides	Fascia bajo la mucosa faringea	M. Pre-vertebral (longus colli,longus capitis)	Borde medial de A. carótida interna	Línea media

Para tumores primarios retrofaríngeos, el límite craneal del nivel II debe de extenderse para incluir la fosa yugular. Caudalmente está limitado por el cuerpo del hioides.

El nivel II, ha sido subdividido en dos compartimentos. Los linfáticos localizados anteriormente a un plano vertical definido por el tercio superior del nervio es pinal accesorio (referencia quirúrgica), se incluyen en el nivel IIa, mientras que los linfáticos localizados posteriormente al nervio es pinal, se incluyen en el nivel IIb. Desde un punto de vista radiológico, el borde posterior de la vena yugular interna se considera como el límite entre los niveles IIa y IIb.

-Ganglios yugulares internos medios: (Nivel III): Contiene los ganglios localizados alrededor del 1/3 medio de la vena yugular interna, constituyendo la extensión caudal del nivel II. Está limitado cranealmente por el borde caudal del hueso hioides, y caudalmente por el borde caudal del cartílago cricoides. El límite anterior es el borde postero-lateral del músculo esternohioideo y el borde anterior del músculo ECM, y por detrás el borde posterior del músculo ECM. Lateralmente, el nivel III, está limitado por el borde medial del músculo ECM y los músculos paraespinales (escalenos).

-Ganglios yugulares internos inferiores (Nivel IV): Incluye los ganglios localizados alrededor del tercio inferior de la vena yugular interna. De acuerdo con Robbins, se extiende desde el límite caudal del nivel III hasta la clavícula. Sin embargo, si se realiza una revisión crítica de los procedimientos quirúrgicos, la disección del nivel IV, casi nunca se extiende caudalmente hasta la clavícula, y definitivamente nunca alcanza la porción medial de la clavícula a nivel de la unión esternoclavicular. En consecuencia, el consenso estableció el límite caudal del nivel IV, 2 cm. craneal al borde craneal de la unión esternoclavicular. El límite craneal es el borde caudal del cartílago cricoides. El límite anterior y posterior son los mismos que para el nivel III (borde anteromedial y posterior del músculo ECM, respectivamente). Lateralmente está limitado por el borde medial del músculo ECM y medialmente por el borde medial de la arteria carótida interna y los músculos paraespinales (escalenos).

-Ganglios espinales (Nivel V): Incluye los ganglios del triángulo posterior; agrupa los ganglios localizados al rededor de la porción inferior del nervio espinal accesorio y de los vasos cervicales transversos. De acuerdo con Robbins, el nivel V está limitado cranealmente por la convergencia del músculo ECM y del trapecio, y caudalmente por la clavícula; sin embargo la porción más superior del nivel V no presenta un grupo constante de ganglios linfáticos. En algunas circunstancias unos cuantos ganglios pueden encontrarse, al rededor del tercio superior del nervio espinal accesorio, aunque estos en la actualidad sean incluidos en el nivel Ib. La porción más superior del nivel V puede contener algunos ganglios linfáticos superficiales y de manera inconsistente algún ganglio linfático subfascial en relación a la inserción en el occipital del músculo ECM. Estos linfáticos recogen el drenaje del cuero cabelludo occipital y de la región post-auricular y nuchal. Estos no se encuentran involucrados en el drenaje de los cánceres de cabeza y cuello, excepto en los tumores cutáneos. En consecuencia, el límite craneal del nivel V ha sido cuestionado; Hamoir y cols. (175), propone como límite craneal del nivel V, los dos tercios superiores del Nervio espinal.

Desde el punto de vista radiológico, se acepta como referencia del límite craneal, un plano horizontal que cruce el borde craneal del cuerpo del hueso hioides. Para establecer el límite caudal, al realizar un estudio crítico de los distintos procedimientos de disección cervical, encontramos que los cirujanos nunca diseccionan el cuello por debajo de los vasos transversos cervicales. En el consenso, se asume que el límite caudal del nivel V, a nivel de los cortes de TC, englobe los vasos cervicales transversos. Con respecto a otras referencias, el nivel V está limitado lateralmente por el músculo platisma y la piel y medialmente por los músculos esplenio capitis, el elevador de la escápula y los escalenos (anterior, medial y posterior). Anteriormente está limitado por el borde posterior del músculo ECM, y posteriormente por el borde antero-lateral del músculo trapecio. Esta última referencia implica que el nivel V no se extiende posteriormente, a lo largo de todo el borde anterior del trapecio. En la práctica puede utilizarse para delimitar el borde posterior del nivel V, una línea que una ambos bordes antero-laterales de los músculos trapecios.

-Ganglios cervicales anteriores (Nivel VI): También llamado compartimiento anterior del cuello, contiene los ganglios linfáticos localizados en el espacio visceral: los ganglios pre y paratraqueales (incluyendo el pretriqueo o delfiano) y los ganglios peritiroideos incluyendo los ganglios linfáticos localizados alrededor del nervio laríngeo recurrente. Está limitado cranealmente por el borde caudal del cuerpo del cartílago tiroides, caudalmente por el borde craneal del manubrio esternal, anteriormente por el platisma y la piel y posteriormente por la separación entre la traquea y el esófago. El límite lateral es el borde medial de la glándula tiroides, la piel y el borde antero-medial del músculo ECM. Para los ganglios paratraqueales y recurrentes, el límite craneal es el borde caudal del cartílago cricoides. Para los ganglios pretraqueales, el límite posterior es la traquea y el borde anterior del cartílago cricoides.

-Ganglios retrofaríngeos: Se localizan en el espacio retrofaríngeo, el cual se extiende cranealmente hasta la base de cráneo y caudalmente al borde craneal del hueso hioides. Este espacio está limitado anteriormente por el músculo constrictor de la faringe, y posteriormente por la fascia prevertebral. Por razones de simplicidad y consistencia, el consenso propone utilizar como límite anterior la fascia submucosa faríngea y posterior los músculos prevertebrales (longus colli y longus capitis). Lateralmente, los ganglios retrofaríngeos están limitados por el borde medial de la arteria carótida interna. Típicamente los ganglios retrofaríngeos se dividen en mediales y laterales. El grupo medial es un grupo inconsistente, formado por uno o dos intercalados en o cerca de la línea media. El grupo lateral se localiza medial a la arteria carótida. El ganglio más superior de este grupo es conocido como ganglio de Rouvière (176).

A pesar de que la aparición de la guía-consenso ha supuesto uno de los mayores hitos en el intento de sistematizar la delimitación radiológica de volúmenes ganglionares, evitando así la variabilidad existente, han surgido opiniones que evidencian las limitaciones que en determinados supuestos, puede presentar esta guía. Así, Palazzi (177), ha publicado sus discrepancias en cuanto al límite superior del nivel II, más craneal hasta base de cráneo, sobretodo en tumores de cavum, pared faríngea posterior o paladar blando; y el

límite caudal del nivel IV al considerar el borde superior del esternón, para no excluir los ganglios yugulares más inferiores e n t umores d e hipofaringe o subglotis, o c onsiderar el nivel II como una sola unidad, ya que los ganglios alrededor de la vena yugular interna representan un único grupo, situando el límite posterior del nivel II, 1 c m. por detrás de la pared posterior de la vena yugular interna, y situar el límite craneal del nivel V en mastoides, justo por detrás de la porción posterior del músculo E .C.M. Som y cols. (169) han publicado diferencias c on la g uía–consenso, e i gualmente s itúan el límite superior del nivel II en base de cráneo; el nivel IV c on límite inferior en la clavícula y límite posterior en una línea oblicua que une borde posterior del músculo E .C.M y borde postero-lateral del escaleno anterior; el nivel V c on límite superior en base de cráneo e inferior en clavícula, con la subdivisión en nivel Va y Vb.

Levendag (178), ha intentado validar intraoperatoriamente, la subdivisión radiológica en imagen TC, del nivel II en subniveles IIa y IIb, evidenciando que el límite de separación entre ambos, utilizando criterios quirúrgicos en disección selectiva, se sitúa en el nervio espinal, y al utilizar criterios radiológicos, y no identificarse la estructura nerviosa, se sitúa en pared posterior de vena yugular interna; esta disparidad de límites, y en consecuencia de volúmenes, podría tener consecuencias al elegir el tratamiento electivo cervical; así si realizamos disección, al gunos au tores e n c aso d e N 0, pr opugnan s olo la di sección del subnivel IIa, pr eservando el IIb y ev itando la m orbilidad as ociada c on la disección del n ervio s upraespinal ac cesorio, s i n e mbargo s i o ptamos por radioterapia el ectiva s e ac onseja i rradiar am bos s ubniveles, c areciendo de sentido en estos términos la subdivisión radiológica del nivel II.

Delimitación de los niveles ganglionares en Radioterapia postoperatoria adyuvante cervical

En el c ontexto de R adioterapia p ostoperatoria, s on muy es casas l as recomendaciones publicadas para la delimitación de los niveles ganglionares, siguiendo la lógica de la necesidad de c ubrir al menos la totalidad del lecho operatorio (179). La propuesta de g uías específicas para delimitar el C TV

postoperatorio requiere que tanto el procedimiento quirúrgico como el análisis patológico tengan un adecuado control de calidad, por lo que ante una información ausente o ambigua del procedimiento quirúrgico realizado y de un exhaustivo informe histopatológico, llevar a cabo una delimitación de volúmenes puede conllevar una inaceptable alta tasa de fallos loco-regionales.

En el año 2006, Górgoire y cols. (179) han sugerido algunas modificaciones en las indicaciones de la guía consenso, que debieran tenerse en cuenta, para la delimitación de volúmenes en cuello postoperatorio. Se recomienda que la totalidad del lecho operatorio quede incluido, especialmente en el caso de afectación extracapsular ganglionar, por el riesgo de siembra de células neoplásicas durante la cirugía. Los cirujanos generalmente no suelen dejar clips quirúrgicos en el lecho operatorio, por lo que este puede ser estimado de forma indirecta en el TC de simulación por la disrupción y edema tisular.

En el caso de afectación patológica del nivel II, con independencia de número y tamaño de los ganglios infiltrados, se recomienda la extensión del borde superior hasta base de cráneo para incluir el espacio retroestiloideo, que generalmente no suele ser diseccionado. Del mismo modo en el caso de afectación ganglionar del nivel IV o Vb, se recomienda la inclusión de la fosa supraclavicular en el CTV.

Si se detecta infiltración ganglionar de la musculatura adyacente (por ejemplo del músculo paraespinal, subhioideo) que no suele ser extirpada de manera rutinaria, incluso en vaciamientos radicales o modificados, se recomienda la inclusión de la totalidad del músculo infiltrado, al menos en el nivel invadido.

Cuando el ganglio infiltrado se localiza en la intersección con otro nivel no diseccionado, se recomienda incluir el nivel adyacente.

En tumores faríngeos con afectación patológica ganglionar a nivel cervical, los ganglios retrofaríngeos se delimitan según los parámetros de la

guía-consenso, para ser incluidos en el CTV. Considerando que la afectación de los ganglios retrofaríngeos mediales es muy rara, parece razonable delimitar sólo los ganglios retrofaríngeos laterales (medial a la arteria carótida) (102,180). Como consecuencia se logra una exclusión parcial de los músculos constrictores faríngeos, y a que su disfunción tras un tratamiento de quimio-radioterapia radical, constituye la principal causa de disfagia tardía (181).

I.3.2.2. Radioterapia electiva en Ganglios N0 clínicos

En la actualidad existe un consenso globalmente aceptado sobre la necesidad de irradiar de forma electiva ganglios N0, cuando exista riesgo de enfermedad microscópica en estos ganglios superior al 15%-20%. El siguiente paso lógico será cómo estimar el riesgo de afectación subclínica. Los métodos de que disponemos actualmente ofrecen un alto nivel de incertidumbre en la predicción de este riesgo, con serias consecuencias para el paciente, pudiendo sobretratarlo con un incremento de la morbilidad y un agotamiento de los recursos, o por otro lado infratratarlo lo que puede ocasionar una falta de control y disminución de la supervivencia. Para estimar el riesgo subclínico podemos utilizar criterios clínicos, como el estadio T y la sublocalización, aunque la sensibilidad de estos indicadores sea baja; así asumiendo un riesgo mayor del 20% de afectación subclínica, la totalidad de los tumores de cavidad oral y laringe con estadio T2 o superior serían candidatos a tratamiento electivo cervical y la práctica totalidad de los tumores de orofaringe, hipofaringe y rinofaringe, incluso en estadio T1. Por tanto, teóricamente, hasta un 80% de pacientes N0 podrían ser sobretratados.

¿Podemos ser más precisos en predecir enfermedad oculta ganglionar? Se han desarrollado estimaciones que utilizan criterios histo-patológicos que pueden ser determinados incluso preoperatoriamente sobre el material de biopsia, evitando así realizar tratamiento electivo cervical sobre pacientes con cáncer de lengua de bajo riesgo. Entre estos criterios se incluyen la invasión en profundidad < 0.4 cm. y el N0 clínico con tumores bien diferenciados, que tendrían un riesgo estimado de enfermedad oculta cervical del 14% (25).

Spiro y cols. (182) han identificado que los tumores de suelo de boca con < 2 mm. de infiltración en profundidad presentan un bajo riesgo de afectación linfática, mientras que una infiltración superior a 2 mm., sobretodo cuando supera los 8 mm., se asocia con una alta tasa de metástasis linfáticas. Otras características histológicas como la presencia de invasión perineural y vascular o un bajo grado de diferenciación, también se han asociado a un mayor riesgo de afectación cervical (183). Se han publicado tests predictivos combinando criterios clínicos y patológicos, como el de Martínez-Gimeno para cáncer de cavidad oral (92), en el que utilizando siete criterios clínico-patológicos (invasión microvascular, estadio T, grado de diferenciación histológica, invasión en profundidad, infiltración inflamatoria, patrón de infiltración, invasión perineural) con distinto impacto en la puntuación final (7-30 puntos), estratifican a los pacientes en 4 grupos de riesgo: I (7-12), II(13-16), III(17-20), IV(21-30) que se correlacionan con un riesgo de afectación subclínica ganglionar del 0%, 21%, 50%, 67% respectivamente. Los pacientes del grupo I no necesitarían tratamiento electivo ganglionar, al contrario que los del grupo III y IV, sin embargo en los pacientes del grupo II, la decisión de tratamiento electivo ganglionar versus seguimiento sería más controvertido.

Es posible que en el futuro se pueda precisar con mayor fiabilidad el riesgo de enfermedad subclínica ganglionar mediante la utilización de técnicas de diagnóstico molecular (regulación del ciclo celular, proliferación celular, apoptosis, adhesión celular, proteólisis, angiogénesis, hipoxia, citokinas, etc), parámetros que actualmente no se encuentran plenamente validados en la práctica clínica (184).

I.3.2.3. Radioterapia postoperatoria

Las dos modalidades terapéuticas esenciales en cáncer de cavidad oral y faríngea, son la cirugía y radioterapia. Los pacientes con estadio I-II, son tratados de forma óptima con cualquiera de las dos modalidades. En nuestro medio la mayoría de los tumores avanzados son tratados mediante combinación de cirugía y radioterapia postoperatoria, constituyendo el tratamiento estándar en la mayoría de las instituciones, especialmente para

tumores en estadio III/IV (185). La base para la utilización de radioterapia postoperatoria, se apoya en el principio de que su efectividad puede ser alta, erradicando depósitos de células tumorales microscópicas, que si permanecieran tras la cirugía, podrían progresar a lo largo del tiempo hasta desencadenar una recidiva locoregional (185,186,187).

Teóricamente, la radioterapia puede incrementar el control loco-regional por 3 mecanismos, 1) incrementando el control local a nivel del tumor primario, 2) incrementando el control regional en el cuello diseccionado, o 3) esterilizando la enfermedad oculta a nivel del cuello no diseccionado. Múltiples ensayos randomizados con distintas combinaciones de radioterapia y quimioterapia, han demostrado que un incremento en el control loco regional se traslada a una ventaja en la supervivencia, no detectándose un impacto significativo sobre las metástasis distales (188,189,190,191,192,193).

Debido por tanto a que el patrón primordial de fallo que presentan estos pacientes es loco-regional, se ha utilizado la radioterapia adyuvante a la cirugía de forma sistemática, con la intención reducir esta tasa de fracaso loco-regional (194,195). A pesar de que este procedimiento ha sido utilizado de manera amplia y rutinaria desde la publicación en 1957 de un artículo de Maccomb y Fletcher (196), el supuesto aceptado de que la radioterapia postoperatoria incrementa la supervivencia frente a la cirugía exclusiva, no ha sido definitivamente probada con los criterios de la medicina basada en la evidencia; y esto a pesar de la publicación de 2 ensayos randomizados que evidencian un incremento en el control loco-regional, para la cirugía combinada con la radioterapia frente a cirugía exclusiva, pero como consecuencia de un tamaño muestral inadecuado en el ensayo de Kokal y cols. (197), y por las grandes diferencias en factores pronósticos entre ambos brazos de tratamiento en el ensayo de Mishra y cols, (198) ninguno evidencia claras diferencias en los niveles de supervivencia global, que se consiguen de una u otra forma.

La radioterapia adyuvante se indica de manera rutinaria en presencia de enfermedad ganglionar avanzada (N2-N3), extensión extracapsular, márgenes de resección positivos o cercanos, invasión ósea, perineural o linfovascular; del

mismo modo se emplea cuando existe una alta probabilidad de enfermedad ganglionar oculta subclínica en cuello no disecionado (192,199). Es improbable que se lleve a cabo un ensayo randomizado adecuado para demostrar definitivamente el impacto de la radioterapia adyuvante en la supervivencia del cáncer de cabeza y cuello avanzado. Sin embargo, revisiones retrospectivas de alta calidad, con datos poblacionales amplios si podrían arrojar unos resultados significativos sobre el impacto de la radioterapia adyuvante en la supervivencia global o causa-específica.

Datos indirectos pueden extraerse del estudio publicado por el Medical College de Virginia (79). En este ensayo dos grupos de cirujanos intervienen pacientes con cáncer de cabeza y cuello: cirujanos oncológicos generales, que utilizan cirugía exclusiva y reservan radioterapia para el tratamiento de recidivas y otorrinolaringólogos, que de rutina, derivan a los pacientes intervenidos con cáncer avanzado para radioterapia postoperatoria. Entre 1982 y 1988, 125 de 441 pacientes tratados quirúrgicamente, presentaron extensión extracapsular y/o márgenes positivos; 71 fueron tratados con cirugía exclusiva y 54 recibieron radioterapia postoperatoria a dosis > 50 Gy con fraccionamiento estándar. Las tasas de control local a 3 años tras cirugía exclusiva en comparación con cirugía y radioterapia fueron: extensión extracapsular, 31% y 66% ($p=0.3$); márgenes positivos, 41% y 49% ($p=0.04$); extensión extracapsular y margen positivo, 0% y 68% ($p=0.001$). Sobre esta población se ha realizado un análisis multivariante, evaluando el impacto del estadio T, estadio N, uso de radioterapia postoperatoria, número de ganglios positivos, número de ganglios con extensión extracapsular, y estado del margen quirúrgico sobre la probabilidad de control local. El uso de radioterapia postoperatoria ($p=0.0001$), la extensión extracapsular macroscópica ($p=0.0001$), y el estado del margen ($p=0.09$) son significativos. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años es de 25% tras cirugía exclusiva y 45% tras tratamiento combinado ($p=0.0001$). La tasa de supervivencia causa-específica a 3 años es de 41% para cirugía exclusiva y 72% para cirugía y radioterapia ($p=0.0003$). El análisis multivariante de la supervivencia causa-específica, demuestra que la radioterapia postoperatoria ($p=0.0001$) y el

número de ganglios con extensión extracapsular ($p=0.0001$) influyen de manera significativa sobre la supervivencia libre de enfermedad.

El análisis de datos apareados, llevado a cabo por investigadores de la Clínica Mayo, demostró un incremento en el control cervical, supervivencia causa-específica y supervivencia global, para pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio III/IV, tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria frente a cirugía exclusiva (200). De manera similar las series comparativas analizadas retrospectivamente en la Universidad de Texas M.D. Anderson Cancer Center y la Universidad de Florida, demostraron un significativo incremento en el control loco-regional con la adición de radioterapia a la cirugía (195,201).

En esta línea se han publicado en 2008 los datos retrospectivos de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), que recoge los datos recogidos en 17 registros de cáncer norteamericanos (26% de la población en USA) (202,203); de los 42,076 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con cirugía exclusiva o asociada a radioterapia postoperatoria entre 1988 a 2001, se han analizado 8795 pacientes que cumplen los criterios de afectación ganglionar patológica y han sido tratados con cirugía y radioterapia adyuvante. Tras un seguimiento medio de 4.3 años, en el análisis univariante, la radioterapia adyuvante incrementa la supervivencia global a 5 años de manera significativa (43.2%, intervalo confianza 95%, 41.9-44.4% para la cirugía + radioterapia versus 33.4% CI 95%, 30.7-36% para la cirugía exclusiva: $p<.0001$). En el análisis multivariante, la radioterapia adyuvante (hazard ratio de 0.78; 95% CI, 0.71-0.86, $p<.001$) continúa siendo identificada como un procedimiento que significativamente mejora la supervivencia. Con estos resultados los autores concluyen que la adición de la radioterapia a pacientes intervenidos con ganglios positivos y en estadio III-IVb, incrementa la supervivencia en un porcentaje del 10%. (Figura 6)

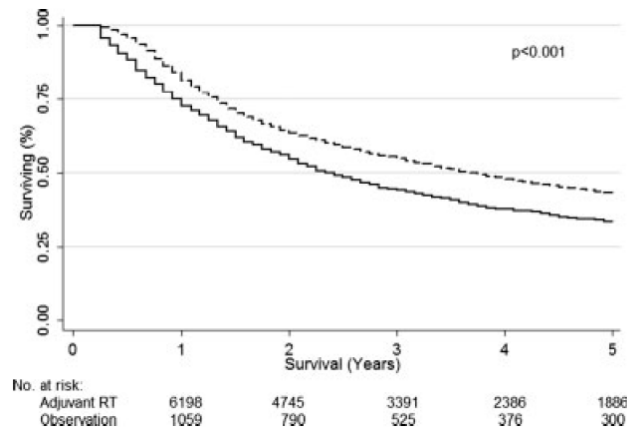


Figura 6. Base de datos SEER. Beneficio en la supervivencia tras RT adyuvante postoperatoria (202). La línea continua representa a los pacientes que realizan cirugía exclusiva y la discontinua representa a los pacientes que reciben RT postoperatoria.

Esta información confirma los resultados de series menores, que han demostrado que la radioterapia adyuvante mejora la supervivencia causa-específica y global para pacientes con ganglios infiltrados por cáncer de cabeza y cuello (192,200,204). Todos estos datos constituyen la base de actuación de las Guías clínicas actuales, que recomiendan la radioterapia adyuvante en la mayoría de los pacientes con ganglios positivos, que han sido tratados con cirugía de inicio (205).

Influencia pronóstica de los parámetros de dosis-fraccionamiento en radioterapia postoperatoria

Fletcher (206) realizó una importante contribución en el conocimiento de aspectos que influyen en la radioterapia postoperatoria, describiendo que la combinación de cirugía con irradiación a dosis de 50 Gy, es suficiente para erradicar enfermedad tumoral microscópica en el 95% de los casos en los que el estudio histopatológico del tumor demostraba que no existía afectación de los márgenes quirúrgicos.

La demostración de una relación entre dosis de radioterapia y control tumoral postoperatorio, constituye una cuestión no del todo aclarada. Así en el estudio de Peters y cols. (64) se incluyeron 240 pacientes en un ensayo prospectivo de cirugía y radioterapia postoperatoria a fraccionamiento estándar

de 1.8 Gy. Los pacientes fueron estratificados en grupos de bajo y alto riesgo en base a parámetros clínicos y patológicos. Los pacientes de bajo riesgo fueron inicialmente randomizados a recibir de 52.2 a 54 Gy, o 63 Gy; el brazo de baja dosis, se incrementó hasta 57.6 Gy y tras detectar una alta tasa de recidivas con la dosis de 52.2-54 Gy. Los pacientes de alto riesgo se randomizaron para recibir 63 Gy o 68.4 Gy. Los pacientes de bajo riesgo que recibieron 54 Gy o menos, tuvieron una tasa de fallo local significativamente mayor que los que recibieron 57.6 Gy, aunque no se detectó una significativa dosis-respuesta para dosis mayores de 57.6 Gy, excepto en pacientes con extensión extracapsular. Dentro de estos cuando los pacientes recibieron al menos 63 Gy, tuvieron una tasa de control local mayor que con 57.6 Gy ($p=0.03$). Dosis mayores de 63 Gy no aportan beneficio. Para explicar esta aparente falta de relación dosis-respuesta, se ha postulado que el efecto beneficioso sobre control tumoral de dosis > 57.6-63 Gy (con fraccionamiento de 1.8 Gy por sesión y día) es contrarrestado por la repoblación celular tumoral, que ocurre durante el tiempo adicional necesario para administrar esta dosis mayor.

Zelevsky y cols. (66) han publicado un estudio con 102 pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center por cáncer epidermoide de cavidad oral y orofaringe. Los márgenes resultaron estar microscópicamente infiltrados en 25 pacientes, cercanos (≤ 5 mm) en 41 pacientes y negativo en 36 pacientes. La dosis media postoperatoria fue 60 Gy. Los pacientes con márgenes cercanos o positivos y primario no localizado en lengua oral, tienen una tasa de control local de 92% con dosis de 60 Gy o mayor en comparación con 44% para los que reciben < 60 Gy ($p=0.0007$).

Pfreundner y cols. (81) han observado un incremento en la probabilidad de control loco-regional a 5 años, cuando los pacientes se estratificaron de acuerdo al estado de los márgenes, con dosis mayor o menor de 66 Gy para pacientes con margen cercano o R1.

Las estrategias para incrementar la eficacia de la radioterapia postoperatoria, no solo han demostrado la influencia del incremento de dosis (64), sino también el papel que juega la duración de la radioterapia. Vikram y cols. (207), fueron los primeros en encontrar una disminución de las posibilidades de curación, secundarias al retraso en la iniciación de radioterapia adyuvante, en una serie de 21 pacientes tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Schiff y cols (208), han estudiado una serie de 111 pacientes tratados con cirugía e irradiación postoperatoria. Los pacientes que recibieron menos de 60 Gy, presentaron un incremento en el riesgo de fallo si el intervalo entre cirugía y radioterapia excedía de 6 semanas. ($p < 0.05$), no encontrando un impacto desfavorable del retraso superior a 6 semanas, si la dosis de irradiación es mayor de 60 Gy. Por el contrario, Amdur y cols. (67), han publicado una serie de 134 pacientes tratados con radioterapia postoperatoria dentro de los 3 meses tras cirugía. Los resultados demostraron que a pesar de la estratificación por dosis, margen quirúrgico, y número de indicaciones para radioterapia postoperatoria, el intervalo no constituye un factor pronóstico significativo. Bastit y cols. (209), han analizado una serie de 2052 pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria en carcinomas de orofaringe e hipofaringe del Centro Henri Becquerel, encontrando que el intervalo entre los dos tratamientos, no tiene un impacto significativo en el control loco-regional o supervivencia.

En cuanto al impacto que el cambio de fraccionamiento puede ejercer sobre los resultados de la radioterapia postoperatoria, Amdur y cols. (67), han publicado los resultados de 161 pacientes tratados con fraccionamiento estándar (134 pacientes) o técnica en split (27 pacientes) de radioterapia postoperatoria. El análisis multivariante revela que la técnica en split presenta un incremento significativo de recidiva. En otro estudio de Hinerman y cols (80), incluyeron 149 pacientes con tumores de cavidad oral, tratados con fraccionamiento estándar (Dosis media de 65 Gy) y 69 con hiperfraccionamiento (Dosis media de 74.4 Gy) de forma postoperatoria. La tasa de control loco-regional a 5 años con márgenes positivos en hiperfraccionamiento es de 65% para los que reciben una dosis ≥ 74.4 Gy

comparada con 40% para los que reciben dosis menores o son tratados con fraccionamiento estándar ($p=0.047$).

El fraccionamiento acelerado también ha sido utilizado con la intención de reducir el tiempo global de tratamiento e incrementar la posibilidad de control con radioterapia exclusiva (210). El tiempo global de tratamiento está influenciado tanto por el intervalo entre cirugía y radioterapia postoperatoria como por el esquema de dosis-fraccionamiento. Puede reducirse tratando los fines de semana, o administrando 2 o más fracciones por día, en todo o parte del esquema de irradiación.

Ang y cols (199), han diseñado un ensayo prospectivo con 213 pacientes tratados con cirugía y estratificados como bajo riesgo (sin factores adversos); riesgo intermedio (1 factor patológico adverso, no extensión extracapsular); y alto riesgo (extensión extracapsular y/o 2 o más factores patológicos adversos). Los pacientes de bajo riesgo no recibieron radioterapia adyuvante; los de riesgo intermedio recibieron 57.6 Gy en 6.5 semanas y en alto riesgo, son randomizados para recibir 63 Gy en 7 semanas a fraccionamiento estándar o 63 Gy en 5 semanas con fraccionamiento acelerado. Una prolongación del intervalo entre cirugía y radioterapia estándar se asocia con una disminución del control loco-regional ($p=0.02$) y supervivencia ($p=0.01$), para pacientes de alto riesgo. Los pacientes de alto riesgo tratados con fraccionamiento acelerado, no presentan diferencias significativas en control loco-regional ($p=0.36$) o supervivencia ($p=0.5$) en función de intervalo de tiempo. Estos resultados sugieren que los pacientes de alto riesgo, que presentan un retraso (>6 semanas) entre cirugía y radioterapia postoperatoria, se benefician de fraccionamientos acelerados con la intención de reducir el tiempo global de tratamiento.

En 2005, Sanguineti y cols (211,212) publicaron los resultados de un ensayo prospectivo fase II, randomizando 226 pacientes intervenidos de cáncer epidermoide de cabeza y cuello con la presencia de al menos un factor de riesgo ($pT4$, márgenes de resección positivos, $pN>N1$, invasión perineural o linfovascular, extensión extracapsular, extensión subglótica) para recibir

postoperatoriamente radioterapia a fraccionamiento de 2 Gy y en sesión diaria hasta 60 Gy, en 6 semanas frente a fraccionamiento acelerado consistente en ("boost concomitante bifásico") en el que la sobreimpresión se administra como una segunda fracción diaria en la primera y última semana de tratamiento, para administrar 64 Gy en 5 semanas. Con un seguimiento medio de 30.6 meses, no se detectan diferencias en la probabilidad de control locoregional a 2 años (80% versus 78% para el brazo experimental, $p=0.52$) ni en la supervivencia global (67% versus 64% para el brazo experimental, $p=0.84$), aunque sí se detectan diferencias significativas en toxicidad aguda mucosa (G3) mayor en el brazo de fraccionamiento acelerado ($p=0.007$). En el subanálisis de los datos existe una tendencia hacia un mejor control locoregional con fraccionamiento acelerado en los pacientes con retraso de inicio de radioterapia.

Otro estudio prospectivo, es el publicado por Awwad y cols. (213); en este ensayo se compara 60 Gy a 2 Gy y por fracción con 46.2 Gy en 12 días, obteniendo un control locoregional superior ($p=0.01$) en el brazo de fraccionamiento acelerado. Sin embargo, el limitado número de pacientes incluidos (70 pacientes) y algunos déficits metodológicos (falta de control e intervalo de tiempo entre cirugía y radioterapia) debilitan sus conclusiones.

Son numerosos los estudios que evidencian que el tiempo global de tratamiento, desde la cirugía hasta la finalización de la radioterapia, presenta una relación inversa con el pronóstico en pacientes de alto riesgo. Parsons y cols. (68), han analizado 134 pacientes tratados con cirugía y radioterapia por carcinoma epidermoide de cavidad oral. Los pacientes se consideran como de pronóstico favorable si presentan < 4 indicaciones para la realización de radioterapia postoperatoria y desfavorable si tienen 4 o más indicaciones. Los pacientes desfavorables tienen una tasa de control loco-regional del 60% cuando el tiempo global de tratamiento (desde la cirugía a la finalización de la radioterapia) es de 100 días o menos, en comparación con 14%, cuando el tiempo supera los 100 días ($p=0.04$). El tiempo global de tratamiento no resultó con significación pronóstica en pacientes considerados como favorables. En un estudio similar, Rosenthal y cols. (214), incluyen 208 pacientes tratados con cirugía y radioterapia estándar entre 1992 y 1997. Los pacientes se estratifican

en grupos de riesgo intermedio y alto, y el tiempo global de tratamiento se define como corto (≤ 100 días o menos) y largo (> 100 días). El análisis multivariante revela que tanto los grupos de riesgo como el tiempo de tratamiento, influyen significativamente en el control loco-regional ($p=0.017$ y $p=0.022$ respectivamente) y en la supervivencia global ($p<0.001$ y $p= 0.035$ respectivamente).

Por tanto, los pacientes con factores desfavorables como márgenes positivos y extensión extracapsular, tienen un alto riesgo de fallo loco-regional tras cirugía y radioterapia postoperatoria. La prolongación del tiempo global de tratamiento puede asociarse con un incremento del riesgo de recurrencia particularmente en los pacientes de alto riesgo. Estos pacientes pueden beneficiarse de esquemas de radioterapia postoperatoria más agresivos. La intensificación del tratamiento puede llevarse a cabo incrementando la dosis total o reduciendo el tiempo global de tratamiento, utilizando fraccionamientos alterados o tratando también los fines de semana, con la intención de evitar el impacto adverso de los factores de alto riesgo y/o un intervalo prolongado entre cirugía y radioterapia postoperatoria.

En radioterapia adyuvante, la relación dosis-respuesta resulta compleja, y probablemente influenciada por otros factores, cuya naturaleza permanece desconocida. Por tanto hipotéticas alteraciones en la administración de radioterapia postoperatoria, con intensificación, cambios en fraccionamiento, etc., son caminos que se están explorando para incrementar el beneficio terapéutico (199,214).

Papel de la quimioterapia en los esquemas de Radioterapia postoperatoria

Globalmente el uso de quimioterapia adyuvante exclusiva no ha demostrado beneficios claros. Existe evidencia de cierto efecto biológico positivo debido a que el patrón de fallo se altera, con una disminución de las metástasis distales en estudios seleccionados, pero sin una repercusión en la supervivencia global (215,216). En el estudio Intergroup 003 4 (216), se randomizan 447 pacientes tras resección completa para radioterapia

postoperatoria exclusiva versus 3 ciclos de cisplatino/5-Fu seguidos del mismo esquema de radioterapia. Con un cumplimiento del esquema de quimioterapia incompleto (Sólo el 63% recibió el esquema de QT previsto sin modificación o con una modificación menor del protocolo) se detecta una disminución significativa en la tasa de metástasis distales, sin incremento de la supervivencia global, destacando que el subgrupo de alto riesgo histopatológico (al menos 2 ganglios positivos, infiltración extracapsular y/o margen quirúrgico positivo) resulta más beneficiado en términos tanto de control tumoral como de supervivencia.

Con la intención de mejorar el pronóstico en pacientes estadio III/IV, se han estudiado determinados esquemas de tratamiento con quimioterapia concomitante a la irradiación con el propósito de lograr un efecto supra-aditivo (189,217). Los metaanálisis iniciados a principios de los 90, incluyen principalmente pacientes con enfermedad residual clínica no microscópica; los resultados han demostrado que la administración concurrente de la QT con radioterapia adyuvante a cirugía, aumenta significativamente tanto el control locoregional, como las tasas de supervivencia (218,219,220,221,222). Hasta el presente los agentes más estudiados en los estudios prospectivos, han sido el cisplatino y sus derivados y el fluoracilo (115,223). Particularmente el cisplatino ha demostrado su capacidad de radiosensibilización. Las interacciones de cisplatino con la radiación ionizante incluyen la formación de tóxicos intermedios de platino en presencia de radicales libres inducidos por la radiación, los cuales mediante mecanismos de radiosensibilización, inducen un incremento de la respuesta inducida por el platino a nivel celular (224).

Los esquemas de dosis y administración de cisplatino varían considerablemente en estos estudios (115,188,225,226). Las dosis administradas en esquemas de cisplatino concomitante ha oscilado entre la administración intermitente de alta dosis (100 mgr/m²) cada 3 semanas, al empleo de baja dosis (6 mgr/m²) administrados diariamente (227).

Los mejores resultados utilizando regímenes con alta dosis de cisplatino (100 mgr/m²) los días 1,22 y 43, concurrente con la irradiación publicados por

Al-Sarraf y cols, (83) provocaron que tanto la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) como la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) consideraran, a mediados de los 90, este esquema como el de referencia para el tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia, y en consecuencia ambos grupos activaron de manera similar, pero por separado, dos ensayos randomizados en pacientes con resección quirúrgica de cáncer de cabeza y cuello de alto riesgo, comparando postoperatoriamente el esquema combinado frente a radioterapia exclusiva.

Los ensayos EORTC 22931 (188) y RTOG 9501 (228) tienen un diseño similar, comparando la adición de radio-quimioterapia concomitante con cisplatino a altas dosis (100 mg/m² cada 21 días por tres ciclos) frente a radioterapia exclusiva, en pacientes postoperatorios de alto riesgo, con tumores epidermoides en cabeza y cuello. Los criterios para definir alto riesgo discrepan algo en los dos estudios. En el ensayo EORTC se incluyen pacientes con estadio III/IV, infiltración ganglionar extracapsular, márgenes de resección positivos o insuficientes (< 5 mm), invasión perineural o vascular; del mismo modo se incluyen tumores de cavidad oral u orofaringe con afectación ganglionar en los niveles IV o V. En el ensayo RTOG los criterios de riesgo para su inclusión en el estudio, son la presencia de alguno de los siguientes factores pronósticos, evidencia de invasión histológica de dos o más ganglios linfáticos cervicales, extensión ganglionar extracapsular e infiltración microscópica de los márgenes de resección.

Con un seguimiento medio de 60 meses, el ensayo EORTC (188), demuestra una diferencia significativa (p=0.004) en supervivencia libre de progresión, a favor del brazo de radioquimioterapia. La supervivencia estimada (Kaplan-Meier) libre de progresión a 5 años, es de 36% con radioterapia y 47% con quimiorradioterapia (p=0.04), del mismo modo la supervivencia global (p=0.02) y el control locoregional (p=0.007) también resultan significativos. La adición de quimioterapia no afecta significativamente la incidencia de metástasis distales. En el brazo de radioquimioterapia, se ha objetivado mayor frecuencia de toxicidad aguda de la mucosa oral, grado 3-4 (41% versus 21%; p=0.001). La toxicidad hematológica aguda, secundaria a quimioterapia grado

3-4, incluyó granulocitopenia y trombocitopenia en el 11% y 2% de los pacientes, respectivamente. La incidencia acumulativa de efectos secundarios tardíos no resulta significativamente diferente para ambos grupos de tratamiento.

El ensayo RTOG (228), con un seguimiento medio de 45.9 meses, también ha evidenciado un beneficio significativo en el control de la enfermedad con la adición de cisplatino concurrente a la irradiación. Tanto la supervivencia libre de enfermedad como la tasa de control locoregional a 2 años, resultan ser mayores en el brazo experimental ($p=0.04$ y $p=0.01$, respectivamente), con una tendencia a mejorar la tasa de supervivencia global ($p=0.19$). De manera similar no se ha encontrado impacto en el control de la enfermedad distal. Los efectos secundarios agudos de grado mayor o igual a 3, ocurren en 34% de los pacientes que reciben radioterapia exclusiva, y en 77% de los que reciben tratamiento combinado ($p<0.001$) sobre todo en base a un aumento en incidencia de efectos adversos hematológicos, en mucosa oral y gastrointestinales, relacionados con la quimioterapia. La incidencia de efectos adversos tardíos no difiere significativamente entre ambos grupos.

A pesar de que ambos estudios pueden considerarse positivos en relación a un impacto favorable de la quimioterapia concurrente con radioterapia en el control de enfermedad, la magnitud del impacto de la quimioterapia resulta más alta en el ensayo EORTC que en el RTOG. Como el tratamiento es similar en ambos estudios, las diferencias observadas en el beneficio, parecen ser debidas a variaciones en la selección de pacientes. Así, el 94% de los casos en el ensayo RTOG presentan estadio N2-3 en comparación con solo el 57% en el ensayo EORTC, del mismo modo, la presencia de margen de resección microscópicamente infiltrado es 3 veces más frecuente en el ensayo RTOG. La infiltración ganglionar extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos, son los únicos criterios de alto riesgo comunes en ambos ensayos.

En un análisis conjunto de los datos de ambos ensayos (227) la infiltración extracapsular y los márgenes quirúrgicos positivos, constituyen los

factores de riesgo en los cuales el impacto de la radioquimioterapia resulta más significativo. Se detecta también una tendencia a favor de radioquimioterapia en el grupo de pacientes que presentan estadio II-IV, infiltración perineural, embolismo vascular y/o afectación ganglionar en niveles IV-V de tumores localizados en cavidad oral u orofaringe. Los pacientes con dos o más ganglios histológicamente infiltrados, como único factor de riesgo, sin infiltración extracapsular o márgenes positivos, no parecen beneficiarse de la adición de quimioterapia.

A pesar del beneficio observado con el uso de radioquimioterapia concomitante, los niveles de control locoregional resultan todavía insatisfactorios junto con la falta de eficacia sobre las metástasis distales. En consecuencia, otras drogas como los taxanos, u otras combinaciones que han demostrado un relativo alto nivel de actividad en carcinomas de cabeza y cuello metastáticos, necesitaran ser investigadas en la adyuvancia.

En términos de control locoregional, una opción válida sería la adición de drogas que incrementaran la eficacia de la quimioradioterapia sin un aumento apreciable de la toxicidad. La sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico se ha correlacionado con el comportamiento más agresivo y peor pronóstico de estos tumores. El bloqueo de este receptor mediante el anticuerpo monoclonal cetuximab, ha demostrado un incremento significativo en la supervivencia media de pacientes con cáncer localmente avanzado e irsecable, por lo que esta aproximación terapéutica está siendo testada en adyuvancia (229).

Por tanto y según lo expuesto, la radioterapia adyuvante confiere un beneficio absoluto de supervivencia en aproximadamente un 10%, particularmente para pacientes con extensión extracapsular o margen quirúrgico microscópicamente positivo; la adición de quimioterapia basada en platino a la radioterapia adyuvante, incrementa la supervivencia entre un 6% y 13% (227). Estos datos han impulsado la investigación de nuevas estrategias, como el incremento de intensidad de dosis de radioterapia, protocolos de quimio-radioterapia más agresivos, la integración con las nuevas drogas

terapéuticas, la terapia biológica o la radioterapia con intensidad modulada de dosis (229,230).

Toxicidad mucosa de la Radioterapia postoperatoria y estrategias para su manejo

Los éxitos hasta ahora obtenidos al incrementar el beneficio tras cirugía con la adición de estos tratamientos adyuvantes, se ven ensombrecidos por un aumento casi paralelo en la morbilidad y toxicidad terapéutica, que a menudo contrarresta estos hipotéticos beneficios. En concreto se incrementa la mucositis severa (grado 3-4) y como consecuencia el dolor, la alteración en la masticación y la deglución, la pérdida o alteración del gusto (disgeusia), desnutrición y en definitiva el empeoramiento de la calidad de vida del paciente. Los pacientes refieren que la mucositis constituye el efecto agudo más debilitante del tratamiento realizado por su cáncer de cabeza y cuello (231).

La revisión sistemática de la literatura científica, confirma la alta incidencia de la mucositis en los pacientes que reciben radioterapia, con tasas del 77% tras radioterapia convencional, 100% en radioterapia con fraccionamientos alterados y del 89% tras esquemas de radio-quimioterapia concomitante. También se evidencia un claro impacto del fraccionamiento en la severidad de la mucositis, así el 56% de los pacientes que reciben radioterapia con fraccionamientos alterados presentan mucositis grado 3-4, en comparación con el 34% de los que reciben radioterapia convencional exclusiva y el 43% de los pacientes con radio-quimioterapia concomitante (232). Estos hallazgos son similares a los descritos en un amplio ensayo de la RTOG sobre fraccionamientos e incidencia de mucositis severa (Radioterapia convencional 25%, fraccionamientos alterados 41%-47%) (233).

La mayor limitación en la administración del esquema de radioterapia con o sin quimioterapia concomitante, de manera continua y sin interrupciones, en el cáncer de cabeza y cuello, la representa la oromucositis ulcerativa. Las interrupciones no previstas en el esquema de radioterapia secundaria a

mucositis y sus efectos secundarios, producen un impacto negativo en los resultados tras tratamiento en múltiples tumores, además este efecto negativo parece ser mayor en cáncer de cabeza y cuello (234). La mucositis ulcerativa resulta difícil de evaluar debido a que ocurre no sólo en cavidad oral, sino también en áreas de no fácil observación como esófago e hipofaringe. Los efectos secundarios de la mucositis ulcerativa incluyen aspergilosis aguda y crónica, desnutrición, infección y dolor severo. Con frecuencia la morbilidad secundaria requiere interrupciones del tratamiento.

La duración de la mucositis es proporcional al grado de depleción de las células madre de la mucosa. La mucositis ulcerativa puede requerir desde semanas a meses para su cicatrización; una excesiva depleción de estas células madre, podría conllevar un déficit de epitelización con una ulceración crónica (necrosis de tejidos blandos).

El riesgo de desarrollar mucositis, así como su severidad y duración va a depender de factores relativos al paciente y al tratamiento. En relación al paciente, se encuentran la edad, sexo, predisposición genética, higiene oral, salivación, tabaco, alcohol, y comorbilidades. Los factores de riesgo relativos al tratamiento, incluyen la localización específica, el área/volumen de la mucosa irradiada, la dosis y fraccionamiento y la utilización de quimioterapia concomitante y su esquema de dosis (235).

En la revisión de la literatura realizada por Trotti y cols. (231) en sólo 5 de los 33 estudios analizados, se describen las interrupciones imprevistas o modificaciones del esquema de radioterapia, con una media del 11% de los pacientes (8-27%) como resultado de la mucositis ulcerativa. En una revisión de la práctica clínica sobre 450 pacientes sometidos a intensificación del tratamiento con quimioterapia concomitante o escalada de dosis (232), los pacientes con mucositis ulcerativa, moderada o severa, y la incidencia de interrupciones del tratamiento secundarias a la mucositis, ha resultado ser de 15.8% y 46%, respectivamente. Estos resultados confirman la teoría de que la interrupción de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello, secundaria a la mucositis ulcerativa, resulta más común en la práctica clínica que la descrita

en los ensayos clínicos controlados, quizás porque en estos ensayos se realice mayor esfuerzo en los cuidados de soporte para estos pacientes (234).

Consecuencias biológicas de las interrupciones en Radioterapia

Estudios en radiobiología han demostrado que existe un alto riesgo de proliferación de las células tumorales residuales cuando la radioterapia se interrumpe o retrasa. La base biológica para los efectos negativos de las interrupciones de la radioterapia en el seguimiento clínico, se ha atribuido a las células madre tumorales, células que pueden reproducirse indefinidamente, dando lugar a la recurrencia (236). Aproximadamente a las 2-4 semanas de iniciarse la radioterapia, se acelera la repoblación de las células madre tumorales supervivientes, esta repoblación acelerada continua durante todo el periodo de irradiación (236,237).

Durante el proceso de repoblación acelerada, el tiempo de duplicación estimado para las células tumorales, puede acortarse desde aproximadamente 60 días a 4 días (236). Tarawski y cols. (237), han estimado retrospectivamente las tasas de repoblación en 1520 pacientes con carcinoma de laringe y faringe, que fueron tratados con radioterapia. El 90% de estos pacientes presentaron interrupciones no programadas (media de 9 días) y sabemos que la repoblación acelerada de las células tumorales ocurre más rápidamente durante las interrupciones que durante los días normales de radioterapia. En efecto, durante la interrupción, la tasa de proliferación es de 0.75 duplicaciones celulares por día versus 0.2 duplicaciones celulares por día durante los días de radioterapia, lo que indica que los clonógenos son capaces de proliferar tres veces más rápido en los días sin radioterapia en comparación con los días en que se administra radioterapia. Esta demostración celular es la base sobre la que se explica el impacto clínico de las interrupciones en el control loco-regional.

Consecuencias clínicas de las interrupciones en Radioterapia

Las interrupciones no programadas en radioterapia de cabeza y cuello, se asocian con un control loco-regional significativamente peor (238,239,240). Existen evidencias de que incluso pequeñas interrupciones pueden tener consecuencias negativas. En un análisis retrospectivo de 2 225 pacientes tratados en cuatro centros diferentes (240), una interrupción no planificada de sólo un día, resulta en una disminución del 0.68% en la tasa de control local a 2 años. Otros autores han estimado que la tasa de control tumoral es de, al menos, 1% menor por cada día que la radioterapia se interrumpe (234,236). Las interrupciones de varios días se han relacionado con una significativa disminución en la supervivencia global (241) y supervivencia libre de recidiva (242). En el caso de la radioterapia postoperatoria, como se ha descrito en anteriores párrafos, existen evidencias que demuestran de manera indirecta, que la magnitud del intervalo de tiempo entre la cirugía y la finalización de la radioterapia tiene influencia sobre el resultado terapéutico final.

Paradójicamente, si la toxicidad al intensificar los tratamientos con radioterapia en cabeza y cuello, provoca un mayor grado de interrupciones por mucositis, estas pueden contrarrestar y negativizar los hipotéticos beneficios de esta intensificación. Por tanto, necesitamos estrategias que incrementando el beneficio no causen la elevación de la tasa de complicaciones asociada.

En la actualidad se han publicado recomendaciones para el manejo de la mucositis por la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (243), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (205), y Cochrane review (244). Estas estrategias, con la utilización de diferentes medicamentos tópicos y sistémicos (amifostina, n-acetil-cisteína, prostaglandinas, benzydramida, glutamina, factores estimuladores de colonias GM-CSF, etc), además de las medidas de analgesia y soporte con pautas de cuidado oral aún cuando han conseguido discretos resultados, siguen sin resolver el problema que la mucositis representa.

De mayor efectividad resultaría evitar y disminuir la dosis administrada en los tejidos no afectados por el tumor, entre ellos la base de lengua, las paredes faríngeas, las estructuras laríngeas, y las regiones ganglionares cervicales. La

planificación de la radioterapia debería ser lo más individualizada posible, identificando las regiones sin riesgo de afectación subclínica para evitar su irradiación innecesaria, minimizando así la aparición de efectos tóxicos sobre la mucosa que las recubre.

I.4.BASES PARA LA RADIOTERAPIA SELECTIVA GANGLIONAR

La evolución de la radioterapia selectiva ganglionar puede asemejarse a la desarrollada por la cirugía selectiva ganglionar, aunque establecer el patrón de recidiva ganglionar tras radioterapia resulta complicado, ya que en teoría la incidencia y distribución de metástasis cervicales en pacientes N0 clínicos, podría ser indirectamente obtenida de las recidivas que surgen fuera del volumen irradiado. Sin embargo en radioterapia externa, los volúmenes de irradiación típicamente empleados, incluyen la totalidad de los ganglios cervicales en ambos lados del cuello, con sólo algunas excepciones como los tumores de laringe precoces. Otro inconveniente es que en las series tratadas con radioterapia externa, habitualmente no se separa las recidivas según ocurran dentro o fuera de los campos de irradiación (245,246).

TABLA 22. Guía para tratamiento del cuello en pacientes irradiados con cáncer de cabeza y cuello. Gregoire y cols. (134).

Localización del tumor primario	Estadio N0-N1	Estadio N2b
Cavidad oral	Nivel I, II, y III (+IV para tumores en lengua anterior)	Nivel I, II, III, IV y V ^a
Orofaringe	Nivel II ^b , III, y IV (+ ganglios retrofaríngeos para tumores de pared faríngea posterior)	Niveles I, II, III, IV, V y ganglios retrofaríngeos
Hipofaringe	Nivel II ^b , III, y IV (+ VI si extensión esofágica)	Niveles I, II, III, IV, V y ganglios retrofaríngeos (+ VI si extensión esofágica)

^a Puede ser omitido si sólo están afectados los niveles I-III.

^b En caso de N0 puede omitirse el subnivel IIb.

Del mismo modo que los cirujanos establecieron las bases racionales para el desarrollo de las técnicas de cirugía selectiva cervical, podemos considerar que, en un cuello no tratado previamente el drenaje linfático de la cavidad oral, oro e hipofaringe, sigue un patrón lo suficientemente ordenado y predecible para que el concepto de irradiación selectiva cervical tenga una base racional. Se han publicado diferentes guías para seleccionar los niveles de riesgo a incluir en la irradiación cervical, dando lugar a la aparición del concepto de radioterapia selectiva ganglionar. Las guías más popularizadas son la publicada en 2000 por Gregoire y cols. (Tabla 22) (134) y la publicada por Chao y cols. en 2002 (Tabla 23) (268), aunque ambas están diseñadas para los casos de irradiación exclusiva.

TABLA 23. Guía para tratamiento del cuello en pacientes irradiados con cáncer de cabeza y cuello. Chao y cols. en 2002 (268).

Localización del tumor primario	Estadio clínico	CTV1	CTV2
Cavidad oral			
M. geniana / T. retromolar	T1-2N0 T3-4 N* N2c	P P+GH (I-III) P+GH+GC (I-V)	GH (I-III) GC (I-III)
Lengua oral	T1-2N0 T3-4 N* N2c	P P+GH (I-IV) P+GH+GC (I-V)	GH+GC (I-IV) GC (I-IV)
Suelo boca	T1-2N0 T3-4 N* N2c	P P+GH (I-III) P+GH+GC (I-V)	GH+GC (I-III) GC (I-III)
Orofaringe			
Base lengua	T1-2N0 T3-4 N* N2c	P P+GH (II-IV+RF) P+GH+GC (I-V+RF)	GH+GC (II-IV+RF) GC (I-V+RF)
Amígdala	T1-2N0 T3-4 N* N2c	P P+GH (II-IV+RF) P+GH+GC (I-V+RF)	GH+/-GC (II-IV+RF) GC (I-V+RF)
Hipofaringe			
	T1-2N0 T3-4 N* N2c	P P+GH (II-IV+RF) P+GH+GC (I-V+RF)	GH+GC (II-IV) GC (I-IV)

N*: N=1-3, excepto N2c. P: Tumor primario. GH: Ganglios homolaterales.
GC: Ganglios contralaterales. M.Geniana: Mucosa geniana. T.retromolar: Trígono retromolar.

En cuanto a la posibilidad de establecer esquemas de Radioterapia selectiva ganglionar de forma postoperatoria sobre el cuello de un paciente que ha sufrido una disección ganglionar previa, la experiencia publicada es prácticamente nula (179). En la actualidad persiste el debate de si se debe irradiar la totalidad del lecho operatorio cervical cuando se detecta infiltración ganglionar, y si se debe administrar dosis altas de radioterapia o irradiarlo a dosis profilácticas y sólo sobreimpresionar los niveles ganglionares que hayan resultado afectados o irradiar de forma selectiva sólo aquellos niveles ganglionares en los que se haya demostrado la infiltración tumoral.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II.1. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello es complejo y depende de múltiples factores. Aproximadamente un tercio de los pacientes son diagnosticados en estadios precoces y una sola modalidad de tratamiento, cirugía o radioterapia, puede conseguir excelentes resultados. Sin embargo, los dos tercios restantes presentan enfermedad localmente avanzada al diagnóstico, siendo necesaria en estos casos la utilización de tratamientos combinados (cirugía, radioterapia y quimioterapia) que requieren su manejo dentro de equipos multidisciplinares.

La alta toxicidad aguda secundaria al tratamiento en cáncer de cabeza y cuello, y en especial la oromucositis, que va a depender en gran medida del volumen y dosis de irradiación, se ve incrementada con la intensificación actual de los tratamientos, como el empleo de la quimioterapia concomitante, intensificación de dosis, esquemas de fraccionamiento alterado, que ocasiona con alta frecuencia la imposibilidad de realizar el tratamiento óptimo previsto en dosis y tiempo de radioterapia, repercutiendo finalmente en una disminución de las probabilidades de control tumoral y supervivencia. Del mismo modo se ve incrementada la toxicidad tardía, siendo también dosis y volumen dependiente. Secuelas como la xerostomía, disfagia o fibrosis cervical, van a repercutir negativamente sobre la calidad de vida del paciente.

La regla en radioterapia de “administrar la máxima dosis en el tumor con la mayor protección de los tejidos sanos de alrededor” es ya posible gracias a los enormes avances tecnológicos. La mejora de los sistemas de inmovilización, simulación virtual y la planificación tridimensional, así como los nuevos sistemas de control de imagen portal, permite que la técnica actual de radioterapia conformada tridimensional sea más precisa y segura en la administración de la irradiación.

La progresión cervical ganglionar en el cáncer de cabeza y cuello, es lo suficientemente ordenada y predecible como para plantear un tratamiento selectivo del cuello en función de factores pronósticos, con resultados satisfactorios como los obtenidos tras disecciones selectivas cervicales.

En la radioterapia adyuvante postoperatoria, la información obtenida tras disección sistematizada por niveles nos puede permitir adaptar el volumen cervical y estratificar la dosis de irradiación, en función del riesgo estimado.

La reducción en el volumen irradiado y en la dosis, tendría una repercusión positiva en cuanto a reducción de toxicidad secundaria y un mayor grado de cumplimiento del esquema terapéutico.

Esta disminución del volumen cervical a irradiar no debería tener un impacto negativo en las posibilidades de control tumoral, por un mayor número de recidivas marginales, por lo que resulta prioritario estandarizar estos volúmenes en los procedimientos de radioterapia selectiva cervical.

II.2.OBJETIVOS

II.2.1.Objetivos primarios

1. Desarrollar un protocolo de irradiación postoperatoria selectiva cervical por niveles ganglionares, en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello resecado y con criterios de radioterapia adyuvante, que son sometidos a examen histológico estructurado por niveles de la pieza de disección cervical.
2. Evaluar los fallos ganglionares cervicales detectados tras protocolo de irradiación selectiva ganglionar tanto topográfica como dosimétricamente.
3. Cuantificar la diferencia de volumen cervical irradiado entre el empleo de protocolo de irradiación "estándar" cervical frente a protocolo de irradiación

“selectiva” cervical t estado e n el pr esente es tudio y s u pos ible i mpacto e n reducción de toxicidad y cumplimiento del esquema terapeutico previsto.

II.2.2.Objetivos secundarios

1. Establecer un patrón de afectación ganglionar patológica por niveles en pacientes sometidos a vaciamiento cervical con criterios de radioterapia postoperatoria.

2. Evaluar los resultados obtenidos con respecto a Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad específica, Supervivencia libre de recidiva ganglionar cervical, Supervivencia libre de recidiva local, Supervivencia libre de recidiva distal e Incidencia de un segundo tumor primario.

3. Describir y registrar las toxicidades cualitativas y cuantitativas, incluyendo las morbilidades tardías.

MATERIAL Y MÉTODOS

III.MATERIAL Y MÉTODOS

III.1.DISEÑO DEL ESTUDIO

III.1.1.Tipo de estudio

Ensayo prospectivo con un brazo de tratamiento.

III.1.2.Número de pacientes

Se establece un tamaño muestral de 80 pacientes a incluir en el presente estudio.

III.1.3.Duración del estudio

La duración del periodo de reclutamiento de pacientes se estima en 36 meses.

El análisis de resultados se realiza tras un seguimiento mínimo de 30 meses.

III.2.SELECCIÓN DE PACIENTES Y CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO

III.2.1Criterios de inclusión

Son elegibles para el estudio los pacientes que cumplan todos los criterios siguientes:

1. Edad entre 18 -80 años , que acepten y sean capaces de dar su consentimiento informado por escrito.
2. Diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide localizado en cavidad oral, orofaringe o hipofaringe.

3. Pacientes sometidos a cirugía de exéresis con intención radical del tumor primario y que no presentan enfermedad residual macroscópica.
4. Pacientes sometidos a disección cervical uni o bilateral, con examen histológico de la pieza de disección según niveles cervicales, siguiendo el protocolo establecido en el presente estudio
5. Performance status: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 previo al comienzo de radioterapia.
6. No presentar metástasis distales.
7. No cirugía previa a nivel de cabeza y cuello.
8. No radioterapia previa a nivel de cabeza y cuello.
9. Ser considerados como subsidiarios de radioterapia postoperatoria adyuvante en el Comité de Tumores multidisciplinar de cabeza y cuello, por presentar uno o más de los factores considerados de riesgo en el examen histopatológico final.
10. Recuperación completa tras la intervención quirúrgica, siendo necesario iniciar la radioterapia tan pronto como tenga lugar una cicatrización adecuada. Ésta normalmente tiene lugar alrededor de las 6-8 semanas. El intervalo entre cirugía y radioterapia será ≤ 12 semanas.
11. Firma de consentimiento informado.

III.2.2.Criterios de exclusión

No se incluye en el presente estudio ningún paciente que cumpla alguno de los criterios de exclusión siguientes:

1. Pacientes con tumor primario localizado en nasofaringe, laringe, o en senos nasales y paranasales.
2. Pacientes con cáncer de cabeza y cuello cuyas características histológicas sean diferentes del carcinoma epidermoide.
3. Pacientes con evidencia de metástasis a distancia o enfermedad residual postoperatoria macroscópica.
4. Evidencia de segundo tumor primario al diagnóstico.
5. Pacientes que hayan recibido con anterioridad o reciban en la actualidad tratamiento oncológico de cualquier clase, excepto la resección quirúrgica inicial.
6. Pacientes con antecedentes de otro cáncer en los últimos 5 años, a excepción de carcinoma cutáneo epidermoide o basocelular completamente resecado. Se permite la inclusión de pacientes con historia de lesión no invasiva o carcinoma in situ, que haya sido tratado con éxito con cirugía, tratamiento fotodinámico o láser.

III.2.3. Criterios de retirada del estudio

El paciente puede retirarse del estudio de forma voluntaria en cualquier momento.

Se consideran como criterios para que un paciente incluido en el estudio no sea evaluable:

1. Haber recibido menos del 90% de la dosis de irradiación prevista.
2. Haber tenido más de 2 semanas de interrupción del tratamiento durante la radioterapia.

3. Detectarse recidiva ganglionar cervical en la fase previa o durante la realización del esquema de radioterapia.

4. Detectarse recidiva del tumor primario o a distancia en la fase previa o durante la realización del esquema de radioterapia.

5. Detectarse la aparición de segundo tumor primario en la fase previa o durante la realización del esquema de radioterapia.

III.3.CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Entre los días 1 de Abril de 2005 a 30 de Mayo 2008, fueron reclutados para este ensayo prospectivo un total de 80 pacientes, con tumores primarios localizados en cavidad oral, orofaringe o hipofaringe, sometidos a resección macroscópicamente completa del tumor primario y disección ganglionar homolateral o bilateral, electiva o terapéutica.

En todos los pacientes se encuentra indicada la radioterapia postoperatoria por presentar factores pronósticos desfavorables del tumor primario o del cuello. La totalidad de los pacientes fueron intervenidos por el equipo de Cirugía Maxilo-Facial del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, y la indicación final de la necesidad de tratamiento adyuvante fue aprobada por el Comité de tumores multidisciplinar de cabeza y cuello de dicho centro.

Previamente a su ingreso en el presente estudio, todos los pacientes aceptaron el consentimiento informado.

El Ensayo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen de las Nieves en Mayo de 2004.

El final del seguimiento del estudio se establece en Junio de 2011.

III.3.1. Características de los pacientes reclutados y no evaluables

De los 80 pacientes reclutados, fueron considerados evaluables 75 pacientes. Las características de los 5 pacientes no evaluables se indican en la tabla 24.

Estos pacientes cumplieron con los criterios para la retirada del estudio, establecidos previamente. El paciente 1, presentaba un carcinoma epidermoide de borde de lengua móvil, en estadio clínico T2N1M0. Se realizó cirugía mediante tumorectomía y vaciamiento supraomohioideo (VSOH) homolateral. Postoperatoriamente fue estadiado como pT2a con margen libre y con la presencia de una adenopatía infiltrada en el nivel II, con un diámetro mayor de 4 cm (pN2a). Tras la inclusión en el estudio y en el intervalo previo al comienzo de la radioterapia, se diagnosticó de un segundo tumor primario a nivel de 1/3 medio de esófago, de estimándose proseguir con el esquema de tratamiento previsto.

El paciente 2 se diagnosticó de un carcinoma epidermoide de base de lengua, y fue considerado clínicamente como T3N1M0. Se le practicó exéresis del tumor primario y vaciamiento radical modificado (VRM) homolateral. Patológicamente fue estadiado como pT4a (invasión musculatura extrínseca lingual) y con presencia de 2 ganglios infiltrados en el nivel II, ambos menores de 3 cm, sin invasión capsular. En la segunda semana de radioterapia se detectó adenopatía cervical contralateral de rápido crecimiento, interrumpiéndose la radioterapia y practicándose vaciamiento de rescate contralateral.

El paciente 3 fue diagnosticado de un carcinoma epidermoide localizado en hipofaringe clínicamente en estadio T3 por fijación laringo-faríngea sin ganglios clínicamente o radiológicamente evidentes (N0). Se realizó cirugía sobre el tumor primario y disección lateral selectiva en ambos lados del cuello. En el estudio patológico se evidenció la presencia de una adenopatía infiltrada homolateral de 0.9 cm con la presencia de rotura capsular. En la tercera semana de radioterapia se diagnosticó de letálides cutáneas compatibles con

diseminación de su tumor primario, interrumpiendo el esquema de tratamiento establecido.

El paciente 4, tras el diagnóstico de un carcinoma epidermoide localizado de amígdala y pilares, en estadio clínico T2, sin la presencia de adenopatías (N0), fue sometido a exéresis local del tumor primario y disección lateral selectiva del cuello homolateral. Postoperatoriamente se diagnosticó como estadio pT2 con margen microscópicamente infiltrado y sin presencia de infiltración a nivel de los ganglios cervicales diseccionados. Al nivel de dosis de radioterapia de 40 Gy, el paciente voluntariamente abandonó el esquema de radio-quimioterapia concomitante.

TABLA 24. Características de los 5 pacientes reclutados y no evaluables.

Paciente	Características clínicas	No evaluable (Motivo)
1	Hombre. 71 años. C. cavidad oral pT2N2aM0 Tumorectomía +VSOH (N+ 1 ganglio 4 cm nivel II)	Diagnóstico de 2º primario (esófago) en intervalo previo a comienzo de radioterapia.
2	Mujer. 62 años. C. orofaríngea pT4N2bM0 Tumorectomía+VRM. (N+2 ganglios nivel II)	Adenopatía de rápido crecimiento nivel II contralateral, detectada en curso de RT. Se realiza VF contralateral a dosis de 12 Gy.
3	Mujer. 61 años. C. hipofaríngea pT3N1M0 Tumorectomía+VL (N+1 ganglio 0.9 cm nivel II)	Letálides cutáneas en región torácica. Interrumpe RT a dosis de 24 Gy. Prosigue con poliQT.
4	Hombre. 71 años. C. orofaríngea pT2N0M0 (Margen infiltrado)	A la dosis de 42 Gy, el paciente abandona el tratamiento de RT+QT concomitante.
5	Hombre. 62 años. C. cavidad oral pT2N1M0 (N+ 1 ganglio 1 cm nivel Ib) (Margen infiltrado)	A la dosis de 18 Gy, se detecta recidiva local. Prosigue con RT+QT concomitante.

El paciente 5 fue diagnosticado de carcinoma epidermoide en suelo de boca y cara ventral lingual (T2) y sin adenopatías clínicas (N0). Se realizó exéresis del tumor primario y VSOH homolateral. Tras el estudio patológico se

objetivó margen microscópicamente infiltrado y la presencia de una adenopatía metastásica en nivel Ib de 1 cm, sin infiltración de la cápsula ganglionar. En la segunda semana de radioterapia se detectó recidiva en área postquirúrgica del primario, prosiguiendo el paciente con esquema de radio-quimioterapia concomitante.

III.3.2.Características de los pacientes reclutados y evaluables

III.3.2.1.Características Clínicas

De los 75 pacientes evaluables, 56 son varones y 19 mujeres, con una edad media de 62 años, rango 39-78 años. Las características clínicas de estos pacientes se presentan en las tablas 25 y 26. Se trata de una serie con enfermedad loco-regionalmente avanzada, en la que el 78% de los pacientes se encuentran en estadios clínicos III-IV. La totalidad de los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión previamente descritos para el estudio.

III.3.2.2.Características patológicas

Se realizó estudio patológico de la pieza quirúrgica del tumor primario y se estandarizó la identificación de los siguientes factores histopatológicos:

- 1) Infiltración vascular linfática y perineural se objetiva en 20 pacientes, siendo más frecuente la presencia de infiltración perineural, que se detecta en 13 pacientes (17%), que la invasión vascular linfática, que sólo se observó en 7 pacientes (9%). (Tabla 27)
- 2) Grado histológico pobremente diferenciado (G3) o indiferenciado (G4); se identifica siguiendo la clasificación de Broders (247). El grado histológico G3 se identificó en 11 pacientes (15%) y grado histológico G4 en sólo 2 pacientes (3%).

TABLA 25. Características clínicas de los pacientes evaluables.

Características	Nº Pacientes (n=75)	Porcentaje (%)
Sexo		
Hombre	56	75
Mujer	19	25
Localización Tumor		
Cavidad oral	58	77
Lengua	27	36
Suelo de Boca	17	22
Mucosa bucal y TRM	14	19
Orofaringe	14	19
Base de lengua	8	11
Amígdala	6	8
Hipofaringe	3	4
Performance status ECOG		
0	12	16
1	58	77
2	5	7
Estadio (a) clínico		
I	4	5
II	13	17
III	21	28
IVa	30	40
Ivb	7	9

(a) AJCC. Cancer Staging Manual. 6ª edición. New York; Springer, 2002.

TRM: Trigono retromolar

TABLA 26. Estadio Clínico.

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Total
T1	5	1	1	1	0	0	8
T2	18	5	4	1	0	2	30
T3	12	2	0	1	1	2	18
T4a	12	3	2	2	0	0	19
Total	47	11	7	5	1	4	75

AJCC. Cancer Staging Manual. 6ª edición. New York; Springer, 2002.

3) Presencia de islotes tumorales en relación entre ellos, definida como multicentricidad del tumor primario; sólo se identificó en 3 pacientes (4%).

4) Estudio histológico del margen de resección quirúrgica del tumor primario, realizado en la totalidad de pacientes, reveló que el margen fue negativo en 53 pacientes (71%) al objetivarse que en su menor dimensión es mayor de 4 mm; en los 22 pacientes restantes el margen de resección quirúrgica se estableció como positivo, bien al considerarse como margen cercano (1-4 mm) en 13 pacientes (17%), o infiltrado (< 1 mm) en los 9 pacientes restantes (12%).

TABLA 27. Características Patológicas de los pacientes.

Características	Nº Pacientes (n=75)	Porcentaje (%)
Infiltración Vascular linfática Perineural	7 13	9 17
Grado histológico G3 G4	11 2	15 3
Primario multicéntrico	3	4
Margen resección positivo Cercano: 1-4 mm. Infiltrado: < 1 mm.	13 9	17 12
Rotura cápsula ganglionar	31	41
Estadio (a) patológico I II III IVa IVb	1 2 21 48 3	1 3 28 64 4

(a) AJCC. *Cancer Staging Manual*. 6ª edición. New York; Springer, 2002.

5) Presencia de rotura de la cápsula ganglionar por su infiltración tumoral a nivel de los ganglios afectados, que fue detectada en 31 pacientes (41%).

El estadio patológico establecido con los datos histológicos, cataloga a la mayoría de los pacientes en estadio IV (71%), encontrándose 50 pacientes (67%) en estadio IVa y 3 pacientes (4%) en estadio IVb. En estadio III se clasificaron 19 pacientes (25%), 2 pacientes (3%) en estadio II y 1 paciente (1%) en estadio I. (Tabla 28)

TABLA 28. Estadio Patológico.

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Total
T1	1	1	0	4	0	0	6
T2	2	3	8	8	0	1	22
T3	13	2	1	10	1	0	26
T4a	10	3	3	3	0	2	21
Total	26	9	12	25	1	3	75

AJCC. *Cancer Staging Manual*. 6ª edición. New York; Springer, 2002.

III.4.PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

III.4.1.Cirugía ganglionar del cuello

III.4.1.1.Tipo de disección cervical

El tipo de disección cervical empleado fue dependiente de la localización del tumor primario y del estadio ganglionar previo. Como norma los pacientes con ganglios clínicamente positivos y sometidos a cirugía cervical terapéutica, fueron tratados mediante disecciones radicales:

I. Disección radical: Extirpación de la totalidad de los linfáticos del hemicuello diseccionado (I-V), músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna, nervio espinal accesorio, glándula submaxilar, cola de parótida, ramas cutáneas del plexo cervical.

II. Disección radical modificada o funcional: Supone una modificación del procedimiento anterior, al preservar una o más estructuras no linfáticas, extirpadas en la disección radical (nervio es pinal accesorio, vena yugular interna, músculo esternocleidomastoideo), siendo similar la extirpación de los linfáticos de los niveles cervicales I-V.

Los pacientes sin ganglios clínicamente positivos y sometidos a cirugía cervical electiva, fueron tratados mediante disecciones selectivas. Del mismo modo, en pacientes con cuello clínicamente N1, se valoró la opción de vaciamiento selectivo:

I. Disección supraomohioidea: Extirpación de los linfáticos cervicales localizados en los niveles I, II, III del hemicuello diseccionado. Se emplea en pacientes con tumores primarios localizados en cavidad oral.

II. Disección anterolateral: Extirpación de los linfáticos cervicales localizados en los niveles I, III, IV del hemicuello diseccionado. Se emplea en tumores primarios localizados en orofaringe e hipofaringe.

Los pacientes fueron sometidos a disección cervical electiva cuando tras valorar en Comité de Tumores de Cabeza y Cuello las variables clínicas pronósticas del tumor primario, se asumió que el riesgo de enfermedad subclínica era mayor del 10%-15%.

La distribución de los distintos tipos de disecciones cervicales homo y contralaterales, utilizadas en los pacientes de nuestra serie se refleja en la tabla 29. En todos los pacientes se realizó disección cervical, siendo en 60 pacientes (80%) unilateral y en 15 pacientes (20%) bilateral, estudiándose por tanto un total de 90 piezas quirúrgicas de disección.

III.4.1.2. Delimitación anatómica de los niveles ganglionares diseccionados

Las referencias anatómicas empleadas en la identificación de los límites de cada nivel a diseccionar en el acto operatorio, se basan en el

Consenso de la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello y la Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, publicadas en 2002 (136).

TABLA 29. Tipo de disección cervical.

Disección cervical	homolateral	contralateral	Total
VCR	7	-	7
VCRM	33	5	38
VCSOH	30	9	39
VCAL	5	1	6
Total	75	15	90

VCR: Vaciamiento cervical radical. **VCRM:** VCR modificado.

VCSOH: Vaciamiento cervical supraomohioideo. **VCAL:** Vaciamiento cervical anterolateral.

III.4.1.3. Estudio histopatológico de la pieza quirúrgica de disección cervical

La disección cervical se realizó previamente a la excisión del primario. Cada nivel ganglionar se identificó intraoperatoriamente de acuerdo a los límites estandarizados, marcándose mediante tinta indeleble (Figura 7).

A

B

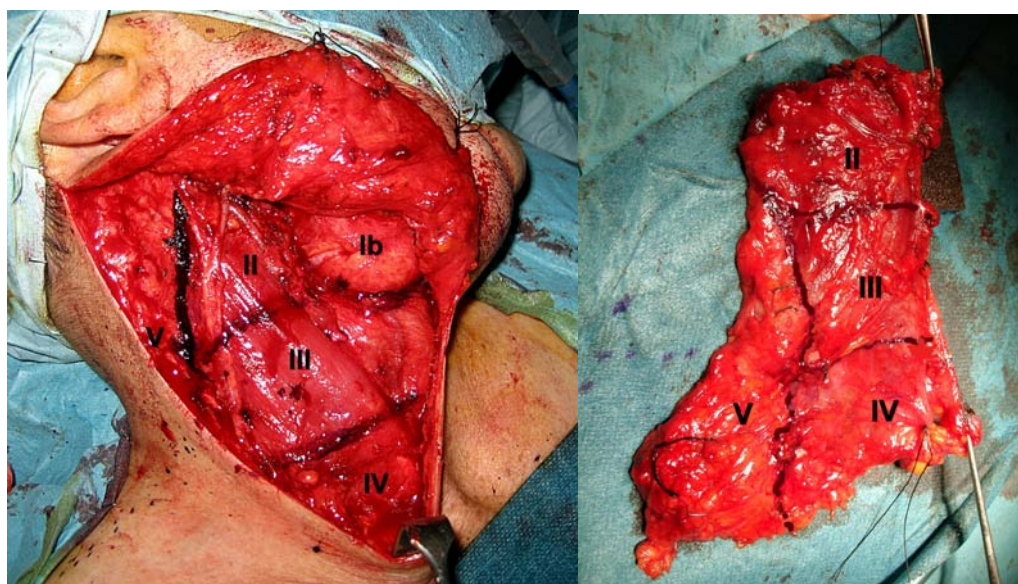


Figura 7. A: Delimitación intraoperatoria de niveles ganglionares. B: Pieza de disección cervical con niveles ganglionares delimitados.

La pieza de disección se separó en los distintos niveles ganglionares, se fijó en solución de formol, y fue remitida al Servicio de Anatomía Patológica, para determinar el número, localización, tamaño, infiltración e invasión de la

cápsula de los ganglios examinados (Figura 8). La pieza fue examinada en el laboratorio de Anatomía Patológica tras 24-48 horas de fijación.

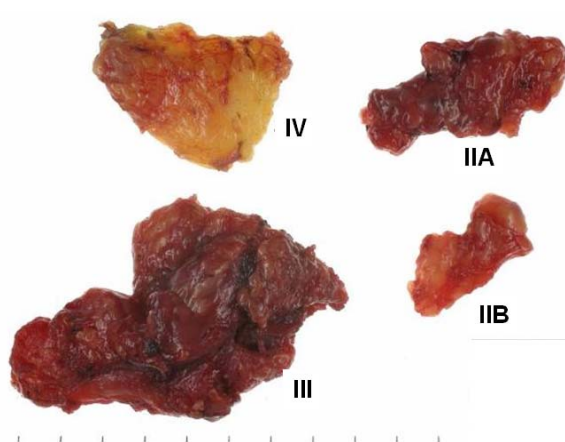


Figura 8. Identificación de niveles ganglionares separados y fijados en solución de formol.

Los ganglios mayores de 0.3 cm. de diámetro fueron identificados mediante palpación e inspección visual en cada uno de los niveles ganglionares (Figura 9). En los ganglios con evidente afectación metastásica, se recogió el estudio macroscópico de la afectación periganglionar en tejido adiposo (infiltración extracapsular macroscópica) o la fusión con ganglios adyacentes, siendo analizado el tejido que mostraba la máxima extensión de infiltración en bloque de parafina. Los ganglios sin evidencia de infiltración macroscópica se procesaron incluyendo el tejido fibroadiposo pericapsular. Los ganglios mayores de 0.3 cm fueron biseccionados a través de los ejes mayores o en secciones, dependiendo de su tamaño y forma; los menores se procesaron enteros.



Figura 9. Identificación de ganglios patológicos (Tamaño > 3 mm).

El estudio histológico inicial de cada ganglio se realizó mediante sección con tinción de hematoxilina y eosina. Todos los ganglios fueron catalogados como negativos o positivos. Los depósitos metastásicos menores de 3 mm. se catalogaron como micrometástasis, aunque a efectos del estudio se consideraron como ganglios positivos.

La afectación extracapsular evidenciada sólo mediante examen microscópico se catalogó como afectación extracapsular microscópica. La permeación capsular o la presencia de émbolos periganglionares se incluyeron en el informe histológico. Para cada paciente se realizó, con los datos histopatológicos, un diagrama topográfico que indica para cada nivel diseccionado, la localización anatómica, tamaño de los ganglios positivos, la presencia y la extensión de la invasión extracapsular.

III.4.2. Radioterapia postoperatoria

III.4.2.1. Factores clínico-patológicos de riesgo para la indicación de radioterapia postoperatoria

Sobre área postquirúrgica del tumor primario

I. Margen de resección del tumor primario positivo (definido como menor de 4 mm. desde el margen de resección). El margen de resección se clasifica como:

-Negativo: ≥ 5 mm.

-Positivo: ≤ 4 mm. (Cercano: 1-4 mm. Infiltrado: < 1 mm.)

II. Margen quirúrgico con presencia de displasia grave/carcinoma "in situ".

III. Extensión del tumor primario en los tejidos blandos del cuello, hueso y/o cartilago o pT 4 de acuerdo a los criterios de la Internacional Union Against Cancer (UICC) de 1992.

IV. Invasión vascular, perineural y/o angiolinfática.

V. Multicentricidad: Focos en discontinuidad o islotes de tumor adyacentes al primario

VI. Traqueotomía de urgencia previa a la realización de cirugía reglada.

VII. Grado histológico de diferenciación III/IV.

Sobre hemicuello diseccionado

I. Infiltración histológica de 1 ganglio cervical sin rotura capsular, sólo en caso de:

-Infiltración microscópica de la cápsula ganglionar, sin rotura.

-Diámetro mayor igual o superior a 3 cm.

-Salto en la afectación de nivel ganglionar ("skip metastases"):

Afectación de nivel IV ó V sin afectación de niveles previos (I,II,III).

-Nivel con vaciamiento ganglionar considerado como insuficiente: Nivel diseccionado pero sin identificación macroscópica de ningún ganglio para estudio histopatológico, en un cuello en el que al menos uno de los niveles diseccionados presentan ganglios infiltrados, con independencia del tamaño y número de los mismos.

II. Infiltración histológica de 2 o más ganglios cervicales sin rotura capsular.

III. Infiltración ganglionar con rotura capsular y desbordamiento, con independencia del número, tamaño y localización ganglionar.

Sobre hemicuello NO clínico no diseccionado (Hemicuello contralateral)

En los casos de estimación del riesgo de enfermedad subclínica superior al 15-20%, se indicó la realización de radioterapia electiva en hemicuello NO clínico no diseccionado.

Cavidad oral

En caso de presentar alguno de los siguientes factores de riesgo clínico-patológicos:

-La presencia de al menos un ganglio patológicamente infiltrado en la disección cervical homolateral (Estadio N \geq pN1).

- Tumor primario que cruza línea media si además existe alguno de los siguientes factores de riesgo:

- Estadio del tumor primario \geq T3.
- Invasión en profundidad $>$ 4 mm de espesor.
- Grado diferenciación G3/G4.
- Invasión perineural o vasculolinfática.

Orofaringe

En caso de presentar alguno de los factores de riesgo clínico-patológicos siguientes:

-La presencia de al menos un ganglio patológicamente infiltrado en la disección cervical homolateral (Estadio N \geq pN1).

-Tumor primario cruza línea media o afecta estructuras mediales (base de lengua, paladar blando), si además existe alguno de los siguientes factores de riesgo:

- Estadio del tumor primario \geq T2.
- Grado diferenciación G3/G4.
- Invasión perineural o vasculolinfática.

Hipofaringe

En caso de presentar alguno de los factores de riesgo clínico-patológicos siguientes:

-La presencia de al menos un ganglio patológicamente infiltrado en la disección cervical homolateral (Estadio N \geq pN1).

-Tumor localizado en estructuras mediales de hipofaringe (área postcricóidea y pared faríngea posterior).

- Estadio del tumor primario \geq T2.
- Grado diferenciación G3/G4.
- Invasión perineural o vasculolinfática.

III.4.2.2. Inmovilización del cuello y adquisición de imágenes

En la totalidad de los pacientes se emplearon métodos de inmovilización no invasivos, con el paciente en posición de decúbito supino apoyando sobre un reposacabezas conformado con el contorno posterior de cabeza y cuello. Este sistema con soporte de cabeza rígido, se realizó con material de fibra de carbono (Tipo Posifix) o material plástico (Tipo Silverman), empleándose en 6 formas y tamaños estandarizados (A-F) con menos de 1% de atenuación. Se emplearon máscaras de inmovilización termoplásticas realizadas para cada paciente, del tipo cabeza-cuello-hombros con 5 áreas de anclaje a base de fibra de carbono (Figura 10).

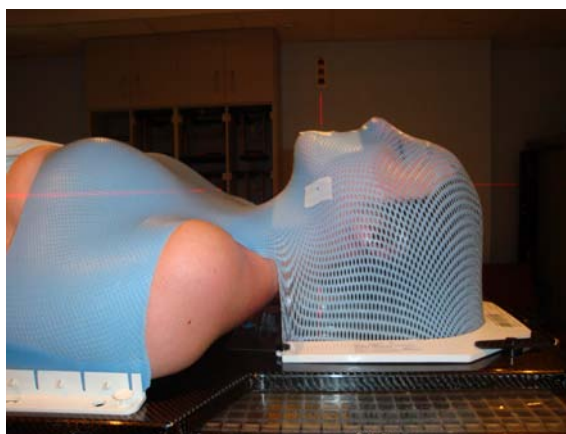


Figura 10. Máscara de inmovilización termoplástica

Este procedimiento, asociado a la alineación mediante láseres, permitió su reposicionamiento diario durante la totalidad del tratamiento (Figura 11).



Figura 11. Alineación con láser

Como método suplementario de inmovilización se empleó un Sistema retractor de hombros integrado y codificado (Figura 12)



Figura 12. Sistema de retracción de hombros.

Se emplearon distintos dispositivos para inmovilización de estructuras de cavidad oral, como fijadores dentales, depresores e inmovilizadores linguales y/o moldes de relleno de cavidad oral.

En esta posición y con el paciente inmovilizado se adquieren las imágenes seriadas en el TC simulador (CT General Electric Ac-HiSpeed Fx/i). El espesor de corte se fijó en 3 mm en la región que contiene el volumen blanco y en 5 mm, al menos 6 cm craneal y caudal a los límites máximos del volumen de tratamiento previsto. En caso de no existir sensibilidad previa del paciente al contraste yodado, este se realizó con contraste intravenoso.

Una vez obtenidas las imágenes estas se transfieren utilizando un formato DICOM al Planificador (Pinnacle 8.0 versión 3).

III.4.2.3. Delineación del Volumen Clínico Tumoral ganglionar (CTV ganglionar)

a) Delineación en caso de Radioterapia electiva ganglionar sin disección previa (NO clínico) en cuello contralateral

Se realizó Radioterapia electiva ganglionar en cuello contralateral N0 clínico y no disecado, cuando se estimó un riesgo significativo de afectación subclínica (>10%-15%) tras el estudio postoperatorio de todos los factores clínico-patológicos.

Se utilizaron las distintas referencias anatómo-radiológicas para delinear los distintos niveles ganglionares; estas referencias, estandarizadas desde su publicación en 2003 en la Guía-Consenso para el caso de irradiación electiva cervical (N0 clínico), nos han servido de base para el diseño de los volúmenes establecidos en nuestro estudio (99) con una única variación que adoptamos en relación a la subdivisión del nivel II en dos compartimentos: Los linfáticos localizados anteriormente a un plano vertical definido por el tercio superior del nervio espinal accesorio (referencia quirúrgica), se incluyeron en el nivel IIa, mientras que los linfáticos localizados posteriormente al nervio espinal, se incluyeron en el nivel IIb. Desde un punto de vista radiológico, el borde posterior de la vena yugular interna se consideró como el límite entre los niveles IIa y IIb; sin embargo esto supone una discrepancia con la definición quirúrgica propuesta por Robbins y cols. (133,135) que lo sitúa a nivel del nervio espinal accesorio. Levendag y cols. (178), han demostrado que existe una región “triangular” que puede corresponderse al mismo tiempo con el nivel “quirúrgico” IIa y el nivel “radiológico T C” IIb; ante esta falta de validación radiológica en los límites IIa/IIb, en nuestro trabajo hemos utilizado el nivel II de forma unitaria. (Figura 13) (Tabla 30)

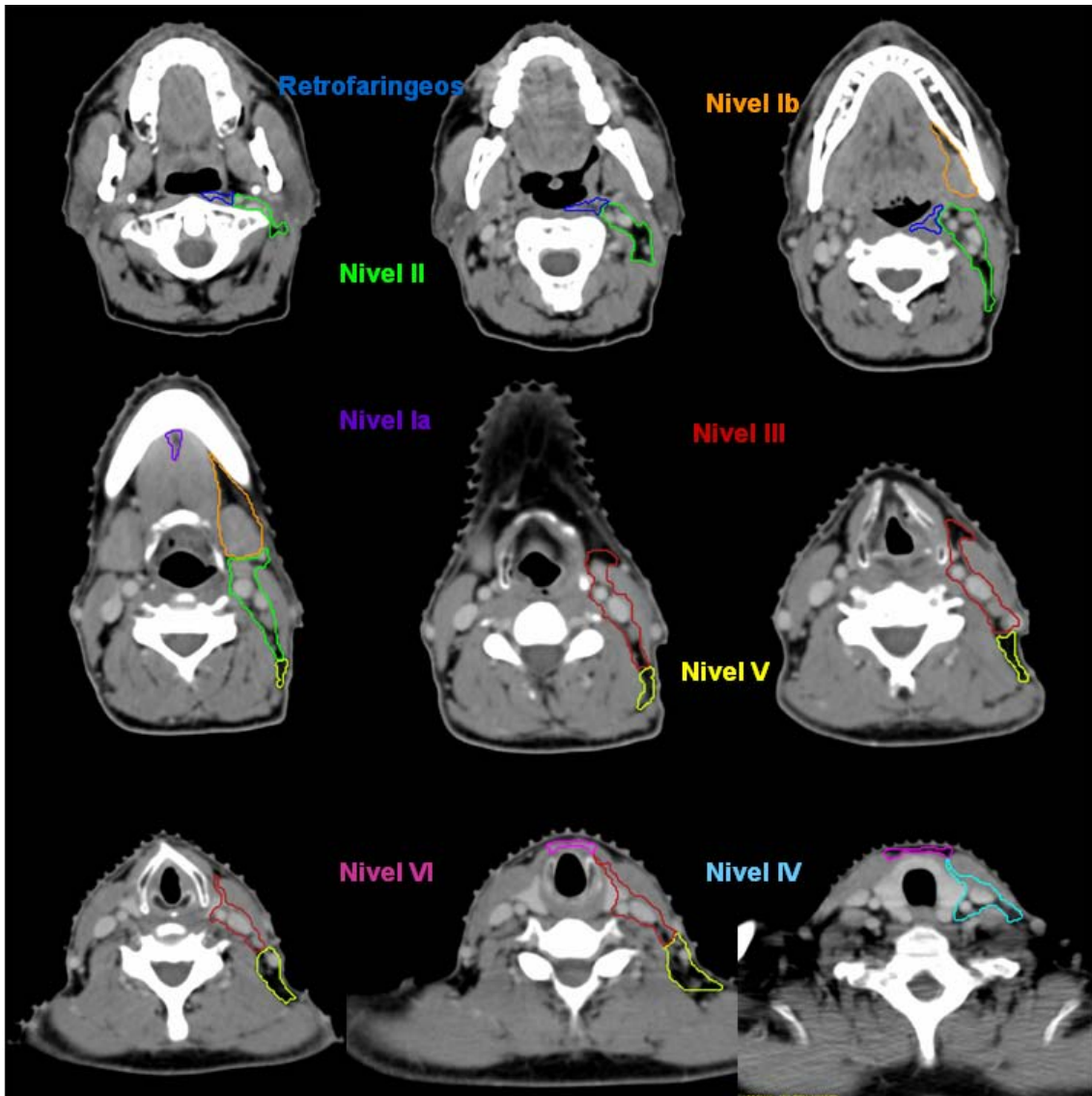


Figura 13. Delimitación de volúmenes ganglionares en cuello N0 clínico (irradiación electiva)

Tabla 30. Delimitación de niveles ganglionares en cuello N0 clínico (Irradiación electiva).

	CRANEAL	CAUDAL	ANTERIOR	POSTERIOR	LATERAL	MEDIAL
I a	M.genio-hioideo, plano tangencial a borde basal mandibular	Plano tangencial a hueso hioides	Sínfisis mentón M platisma	Cuerpo de H. hioides	Borde medial del vientre anterior del M. digástrico	
I b	M.Milo-hioideo, borde craneal de glándula submaxilar	Plano a través de parte central de H. hioides	Sínfisis mentón, M platisma	Borde posterior de glándula submaxilar	Borde basal/lado interno mandibular, Platisma,piel.	Borde lateral del vientre anterior del M.digástrico
II	Borde caudal de apófisis transversa de C1	Borde caudal del cuerpo del H. hioides	Borde posterior g. submandibular ; borde ant. de carótida int. Borde post. del vientre post. digástrico	Borde posterior del E.C.M.	Borde medial del E.C.M.	Borde medial del A. carótida int., M. Paraespinal (M. Elevador escapula)
III	Borde caudal del cuerpo del H. hioides	Borde caudal del cartílago cricoides	Borde postero-lateral del M. esternohioideo ;borde ant. del E.C.M.	Borde post. del E.C.M.	Borde medial del E.C.M.	Borde medial de la carótida int, M.paraespinal (escaleno)
IV	Borde caudal del cartílago cricoides	2 cm craneal a art. Esterno-clavicular	Borde antero-medial del E.C.M.	Borde post. Del E.C.M.	Borde medial del E.C.M.	Borde medial de la carótida int., M. paraespinal (escaleno)
V	Borde craneal del cuerpo del H. hioides	Corte TAC: vasos cervicales transversos	Borde post. Del E.C.M.	Borde antero-lateral del M. trapecio	M. platisma, piel.	M. paraespinales
VI	Borde caudal del cuerpo del cartílago tiroides	Manubrio externo	M. Platisma, piel.	Separación entre traquea y esófago	Borde medial de g. tiroides, piel y antero-medial del E.C.M.	-
R.F.	Base de cráneo	Borde craneal del cuerpo del Hioides	Fascia bajo la mucosa faringea	M.Prevertebral (longus colli,longus capitis)	Borde medial del A. carótida interna	Línea media

R.F. Ganglios retrofaringeos

b)Delineación en caso de Radioterapia postoperatoria cervical tras disección previa

Los límites radiológicos tras cirugía de los niveles ganglionares, han sido los mismos que los empleados en el caso de no disección previa, con las modificaciones descritas en el capítulo de introducción y que básicamente fueron establecidas por Grégoire y cols. (179), y que básicamente se refieren a la ampliación craneal para incluir el espacio retroestiloideo o caudal para la inclusión de la fosa supraclavicular (Tabla 31).

No obstante tras cirugía cervical se pierden las referencias anatómicas por lo que en el caso de extirpación de algunas de las referencias anatómicas (músculo E CM, glándula submaxilar) el límite se amplía hasta cubrir la totalidad del lecho operatorio.

La totalidad del lecho operatorio debe ser cubierta, especialmente en caso de extensión ganglionar extracapsular, con el riesgo de que se produzca siembra de células tumorales durante la cirugía; en el caso de que los cirujanos no hayan dejado clips quirúrgicos, es necesario identificar el lecho operatorio de manera indirecta, mediante el estudio de los TC/RM previos, la hoja operatoria y el patrón de “inflamación y edema posquirúrgico” que con frecuencia se identifica en TC de simulación. (Figura 14)

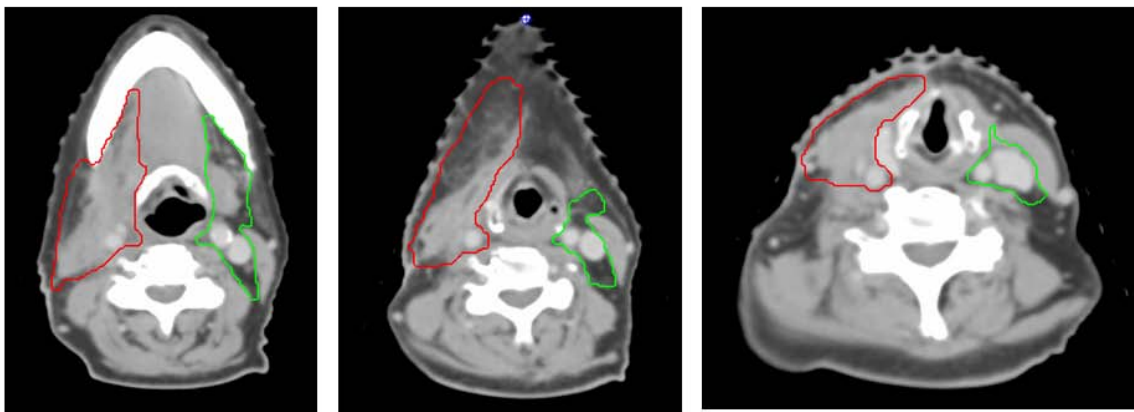


FIGURA 14. Delimitación de nivel Ib-II postoperatorio en caso de extensión ganglionar extracapsular (rojo). Delimitación en caso de RT electiva sin disección previa (verde).

En caso de afectación patológica del nivel II (IIa o IIb), independiente del tamaño y número de ganglios afectados, se debe extender el límite craneal del

nivel II hasta la base de cráneo, para incluir el espacio retroestiloideo. (Figura 15)

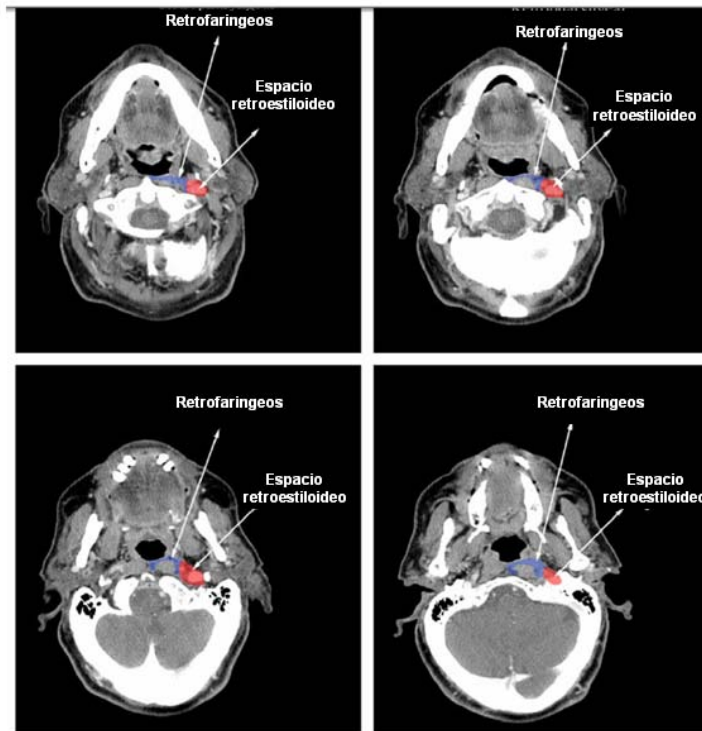


FIGURA 15. *Inclusión del espacio retroestiloideo, por afectación patológica del nivel II.*

En caso de afectación patológica del nivel IV o V, independiente del tamaño y número de ganglios afectados, se incluye en el CTV la fosa supraclavicular. (Figura 16)

Cuando los ganglios patológicos se encuentran adyacentes o infiltran músculos (paraespinal, subhioides, etc.) que generalmente no son extirpados en el curso de la disección cervical radical o modificada, se incluye dicho músculo en el CTV, al menos en el nivel afecto.

Cuando el ganglio patológico se localiza en el límite con un nivel no diseccionado (Ej. disección selectiva de niveles II-IV en cáncer de orofaringe con ganglio pN1 en nivel II, adyacente a nivel Ib; disección selectiva de niveles I-III en un tumor de cavidad oral con ganglio pN1 en nivel III, adyacente a nivel IV), se extiende el CTV para incluir el nivel adyacente (Niveles Ib, IV en los ejemplos anteriores).

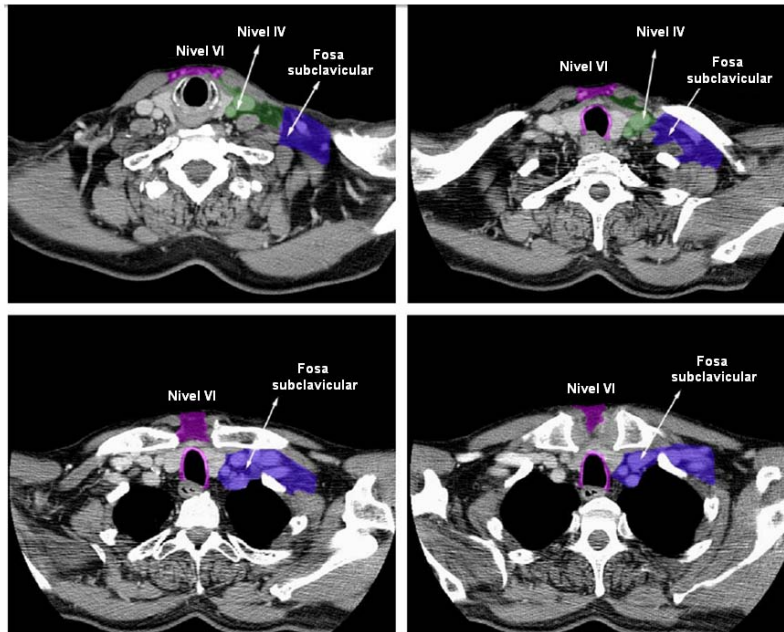


FIGURA 16. Inclusión de la fosa supraclavicular, por afectación patológica del nivel IV o V.

En tumores faríngeos con afectación patológica ganglionar a nivel cervical, y candidatos a irradiación electiva de los ganglios retrofaríngeos, se delimitan sólo los retrofaríngeos laterales (mediales a la arteria carótida).

TABLA 31. Referencias radiológicas del espacio retroestiliodeo y fosa supraclavicular.

Espacio	Craneal	Caudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
Retroestiliodeo	Base de cráneo (Foramen yugular).	Limite superior nivel II	Espacio parafaríngeo	Cuerpo vertebral/ Base de cráneo	Espacio parotídeo	Lateral a RF
Fosa supraclavicular	Borde inferior de nivel IV/ V	Unión esterno-clavicular	ECM Clavícula, piel	Borde anterior de M.Escaleno posterior	Borde lateral de M.Escaleno posterior	Glándula tiroidea/ Traquea

ECM: Músculo esternocleidomastoideo.

RF: Ganglios retrofaríngeos.

III.4.2.4. Selección del Volumen Clínico Tumoral ganglionar

a) Selección del Volumen Clínico Tumoral ganglionar con Protocolo de Irradiación ganglionar “selectiva” (CTV ganglionar selectivo)

Teniendo en cuenta las características clínico-patológicas, diseñamos una guía que nos sirve de método para la de terminación del CTV ganglionar selectivo (Tabla 32).

Volumen Clínico Tumoral ganglionar selectivo 1 (CTV1 ganglionar selectivo):

I. Niveles ganglionares disecados y con riesgo estimado de afectación subclínica baja (10%-25%).

- Disecación insuficiente del nivel cervical considerado de riesgo.

- Nivel/es adyacente al identificado como de alto riesgo (CTV2 ganglionar), cuando la adenopatía está adyacente a un nivel, objetivado por TC previo a cirugía y /o Informe operatorio. Ej: Ganglio patológico en nivel II que anteriormente contacta con nivel Ib. Ganglio en nivel II que caudalmente contacta con nivel III.

En el caso de adenopatía localizada en la intersección de 2 niveles, ambos niveles serán considerados de igual riesgo.

II. Niveles ganglionares no disecados y con riesgo estimado de afectación subclínica baja (10%-25%):

-Homolaterales: Nivel homolateral no disecado en el procedimiento de vaciamiento a que es sometido el paciente, y que en el estudio histológico del nivel adyacente disecado se detecta afectación ganglionar subclínica, con independencia del tamaño y número de ganglios afectados (Ej. Carcinoma de orofaringe sometido a disecación selectiva homolateral de niveles I-IV, en estudio histológico se evidencia afectación ganglionar del nivel II; el nivel Ib no disecado sería considerado como CTV1 ganglionar).

-Contralaterales: A pesar de que el tratamiento del cuello contralateral sigue siendo controvertido, en nuestro ensayo ha sido incluido cuando el riesgo de afectación subclínica contralateral supera el 10-15%, tal y como se ha establecido previamente. Se consideran factores de riesgo para incluir los niveles ganglionares contralaterales no diseccionados la presencia de alguno de los siguientes indicadores de riesgo:

- a. Tumores primarios con estadio T3-T4.
- b. Tumores que cruzan la línea media.
- c. Tumores que se extienden a áreas linfógenas mediales:

- Suelo de boca.
- Paladar blando.
- Base de lengua.
- Pared faríngea posterior.
- Área postcricóidea.
- Supraglotis.

- d. Tumores con afectación histológica ganglionar homolateral.

Volumen Clínico Tumoral ganglionar selectivo 2 (CTV2 ganglionar selectivo):

Niveles ganglionares diseccionados y con riesgo de afectación subclínica alta (>25 %):

- Nivel con afectación histológica de solo 1 ganglio, con factores pronósticos desfavorables :

- Número de ganglios diseccionados por nivel ≤ 1 .
- Diámetro mayor, igual o superior a 3 cm.
- Presencia de infiltración ganglionar en otros niveles, con independencia de número y tamaño.

- Nivel con afectación histológica de más de 1 ganglio con independencia de tamaño y afectación capsular.

- Nivel con afectación histológica ganglionar en la que se identifica rotura capsular, con independencia de tamaño y número de ganglios infiltrados.

En el caso de adenopatía localizada en la intersección de dos niveles, ambos niveles serán considerados de igual riesgo.

TABLA 32. Selección del Volumen Clínico Tumoral ganglionar selectivo (CTV ganglionar selectivo).

	CTV1 ganglionar selectivo	CTV2 ganglionar selectivo	CTV0 ganglionar selectivo
Riesgo enfermedad subclínica	10%-25%	>25%	<10%
Niveles diseccionados	-Nivel negativo + Si disección insuficiente. -Niveles negativos, adyacentes a nivel NTV2.	-Nivel positivo + Si factores desfavorables	-Nivel negativo + No disección insuficiente. -Nivel positivo + No factores desfavorables
Niveles no diseccionados	-Homolateral: Nivel no diseccionado + afectación del nivel adyacente diseccionado. Contralateral: Niveles con factores desfavorables	- -	- Contralateral: Niveles sin factores desfavorables

Volumen Clínico Tumoral ganglionar selectivo 0 (CTV0 ganglionar selectivo):

Niveles ganglionares diseccionados y con riesgo de afectación subclínica muy baja (<10%), que hubieran sido considerados de riesgo, en caso de no realizar disección por niveles:

-Nivel diseccionado sin evidencia de infiltración histológica en los ganglios macroscópicamente identificados. (Disección de un nivel cervical de riesgo considerado como suficiente: Número de ganglios ≥ 2).

-Nivel con afectación histológica de sólo 1 ganglio sin factores pronósticos desfavorables:

-Número de ganglios diseccionados por nivel ≥ 2 .

-Diámetro mayor < 3 cm.

-No rotura de la cápsula ganglionar.

-No presencia de ganglios infiltrados en otros niveles del cuello con independencia de número y tamaño.

b) Selección del Volumen Clínico Tumoral ganglionar con Protocolo de Irradiación “no selectiva” o “estándar” ganglionar (CTV ganglionar estándar)

En la actualidad y en aquellos pacientes que no han sido incluidos en este ensayo de radioterapia ganglionar selectiva, los volúmenes clínicos ganglionares protocolizados en nuestro Servicio son los siguientes (Tabla 33):

Volumen Clínico Tumoral ganglionar estándar 1 (CTV1 ganglionar estándar):

I. Hemicuello diseccionado y con riesgo estimado de afectación subclínica bajo (15%-25%):

Hemicuello diseccionado sin información histopatológica procesada por niveles ganglionares, con infiltración de un ganglio metastático (pN1) sin poder precisar el nivel afectado y sin otros factores pronósticos desfavorables.

Se incluyen la totalidad de los niveles diseccionados en el procedimiento de vaciamiento al que ha sido sometido el paciente.

II. Hemicuello no diseccionado y con riesgo estimado de afectación subclínica baja: N0 clínico-radiológicos (15-25%): Se utilizan los mismos criterios que en el caso de CTV1 ganglionar selectivo).

Volumen Clínico Tumoral ganglionar estándar 2 (CTV2 ganglionar estándar):

I. Hemicuello diseccionado y con riesgo de afectación subclínica alto (>25 %):

a. Hemicuello diseccionado sin información histopatológica procesada por niveles ganglionares, con infiltración de un ganglio metastático (pN1) sin poder precisar el nivel afectado, con factores pronósticos desfavorables:

-Diámetro mayor o igual a 3 cm.

-Afectación histológica ganglionar en la que se identifica rotura capsular, con independencia de tamaño y número de ganglios infiltrados.

Se incluyen la totalidad de los niveles diseccionados en el procedimiento de vaciamiento al que ha sido sometido el paciente, incluyendo los niveles adyacentes en caso de que la disección haya sido selectiva.

b. Hemicuello diseccionado sin información histopatológica procesada por niveles ganglionares, con infiltración de más de un ganglio metastático o con un ganglio de tamaño mayor a 3 cm (pN2-pN3) sin poder precisar el/los niveles afectados, con independencia de tamaño y número de ganglios infiltrados.

Se incluyen la totalidad de los niveles diseccionados en el procedimiento de vaciamiento al que ha sido sometido el paciente, incluyendo los niveles adyacentes en caso de que la disección haya sido selectiva.

TABLA 33. Selección del Volumen Clínico Tumoral ganglionar no selectivo o estándar (CTV ganglionar estándar).

	CTV1 ganglionar estándar	CTV2 ganglionar estándar
Riesgo enfermedad subclínica	10%-25%	>25%
Niveles diseccionados	Totalidad de niveles diseccionados en cuello pN1 sin otros factores de riesgo	Totalidad de niveles diseccionados en cuello \geq pN1 con factores de riesgo
Niveles no diseccionados	Homolateral: Nivel no diseccionado adyacente si disección selectiva y VGns2. Contralateral: Niveles con factores desfavorables	- -

III.4.2.5. Selección del Volumen Clínico Tumoral (CTV)

Se determinan dos CTV:

a) Volumen Clínico Tumoral 1 (CTV1)

Volumen de riesgo intermedio postoperatorio:

i. CTV1 primario: Área posquirúrgica del tumor primario de bajo riesgo (sin límite quirúrgico infiltrado ni infiltración de partes blandas ó estructuras vecinas) que comprende el volumen tumoral preoperatorio con margen de 1.5 cm.

ii. CTV1 ganglionar: Niveles ganglionares diseccionados y con riesgo estimado de afectación subclínica baja (15%-25%). Niveles ganglionares no diseccionados y con riesgo estimado de afectación subclínica baja: N 0 c línico-radiológicos (15%-25%).

TABLA 34. Esquema de irradiación ganglionar selectiva por niveles.

LOCALIZACIÓN	ESTADIO	CTV1	CTV2
C. ORAL			
Lengua móvil	T1-T4 N- (a)	G.C. (Ib-IV) (b)	-
	T1-T4 N+ -N+1 (c) -N+>1 (d) -N+ RC	G.C. (Ib-IV) (b) G.C. (Ib-IV) (b) G.C. (Ib-IV) (b) y Niveles adyacentes a niveles +	- Niveles + Niveles +
Suelo de boca	T1-T4 N- (a)	G.C. (Ia-III) (b)	-
	T1-T4 N+ -N+1 (c) -N+>1 (d) -N+ RC	G.C. (Ia-III) (b) G.C. (Ia-III) (b) G.C. (Ia-III) (b) y Niveles adyacentes a niveles +	- Niveles + Niveles +
Mucosa yugal / Trígono retromolar	T1-T4 N- (a)	G.C. (Ib-III) (b)	-
	T1-T4 N+ -N+1 (c) -N+>1 (d) -N+ RC	G.C. (Ib-III) (b) G.C. (Ib-III) (b) G.C. (Ib-III) (b) y Niveles adyacentes a niveles +	- Niveles + Niveles +
OROFARINGE			
Base de lengua	T1-T4 N- (a)	G.C. (Ib-IV)+RF (b)	-
	T1-T4 N+ -N+1 (c) -N+>1 (d) -N+ RC	G.C. (Ib-IV)+RF (b) G.C. (Ib-IV)+RF (b) G.C. (Ib-IV)+RF (b) y Niveles adyacentes a niveles +	- Niveles + Niveles +
Amígdala / Paladar	T1-T4 N- (a)	G.C. (II-IV)+RF (b)	-
	T1-T4 N+ -N+1 (c) -N+>1 (d) -N+ RC	G.C. (II-IV)+RF (b) G.C. (II-IV)+RF (b) G.C. (II-IV)+RF (b) y Niveles adyacentes a niveles +	- Niveles + Niveles +
HIPOFARINGE			
	T1-T4 N- (a)	G.C. (II-IV)+RF (b)	-
	T1-T4 N+ -N+1 (c) -N+>1 (d) -N+ RC	G.C. (II-IV)+RF (b) G.C. (II-IV)+RF (b) G.C. (II-IV)+RF (b) y Niveles adyacentes a niveles +	- Niveles + Niveles +

(a) Si disección suficiente.

(b) En caso de no disección y factores de riesgo de afectación subclínica en cuello contralateral.

(c) N + 1 ganglio sin factores de riesgo.

(d) N + 1 ganglio con factores de riesgo y/o N+ > 1 ganglio.

b) Volumen Clínico Tumoral 2 (CTV2)

Volumen de alto riesgo postoperatorio:

i. CTV2 primario: Área posquirúrgica del tumor primario de alto riesgo (Límite quirúrgico infiltrado y/o infiltración de partes blandas o estructuras vecinas) que comprende el volumen tumoral preoperatorio con margen de 1.5 cm, incluyendo el lecho operatorio junto con la invasión tumoral de partes blandas o estructuras vecinas. El lecho operatorio, en caso de ausencia de clips quirúrgicos, se determina mediante las imágenes de TAC preoperatorio, defecto quirúrgico, o cambios posquirúrgicos en el TAC postoperatorio.

ii. CTV2 ganglionar: Niveles ganglionares disecados y con riesgo de afectación subclínica alta (>25 %).

El Volumen Clínico Tumoral (CTV1 y CTV2) específico para las distintas localizaciones y estadios se presentan en la Tabla 34.

III.4.2.6. Selección del Volumen de Planificación Tumoral (PTV)

De acuerdo a las indicaciones de la International Commission on Radiation Units (ICRU), y para compensar las incertidumbres derivadas de la movilidad de los órganos y del posicionamiento del paciente, se añade un margen al CTV de 5 mm, de manera isotrópica excepto en su expansión a aire, obteniendo el correspondiente PTV.

III.4.2.7. Prescripción de la dosis de radioterapia y límites de homogeneidad

a) En Volúmenes Clínicos Tumorales (CTV1, CTV2, CTV0)

La prescripción de la dosis en los Volúmenes Clínicos Tumorales (CTV) se referencia al punto ICRU y se subdivide en los siguientes volúmenes: (Tabla 35).

TABLA 35. Especificación de la dosis de prescripción en los distintos volúmenes.

CTV	CTV ganglionar	CTV primario
CTV2	CTV2 ganglionar (66-70 Gy)	CTV2 primario (66-70 Gy)
CTV1	CTV1 ganglionar (50 Gy)	CTV1 primario (50 Gy)
CTV0	CTV0 ganglionar (a) (< 35 Gy)	-

(a) Dosis media.

-CTV2: Volumen tumoral clínico de riesgo alto, con una dosis prescrita de 66-70 Gy.

-CTV1: Volumen tumoral clínico de riesgo intermedio, con una dosis prescrita de 50 Gy.

-CTV0: Volumen tumoral clínico de bajo riesgo, compuesto en nuestro ensayo sólo por el volumen CTV0 ganglionar selectivo, con una dosis media inferior a 35 Gy.

b) En tejidos normales

Hemos considerado dos categorías en la identificación de órganos dentro de los tejidos normales: Órganos en los que se aplican limitaciones de dosis al considerarse como órganos de riesgo en serie (Órganos limitantes de dosis) y una segunda categoría que incluye otros órganos sin aplicación de limitaciones específicas de dosis (Órganos de riesgo) que deberán tenerse en cuenta para minimizar la morbilidad secundaria al tratamiento.

i. Órganos limitantes de dosis

Utilizamos los niveles limitantes de dosis publicados por Emami y cols. (248) y los adoptados por la RTOG en los ensayos llevados a cabo con radioterapia en cabeza y cuello (249).

-Médula es pinal: La dosis máxima no deberá ex ceder de 45 Gy. E n c asos excepcionales y par a as egurar que s e c ubre correctamente el PTV podrá contemplarse una dosis máxima de hasta 48 Gy en $\leq 2\%$ - 50 Gy en $\leq 1\%$ de la totalidad de m édula espinal ex pandida (5 m m de margen) i ncluida e n e l volumen de irradiación.

-Tronco de encéfalo: La dosis máxima no d ebe exceder los 50 Gy cuando se irradia la totalidad del órgano, 53 Gy en caso de incluir 2/3 de su volumen y 60 Gy para el caso de irradiar sólo 1/3 del tronco de encéfalo.

-Plexo braquial: La dosis máxima no excederá los 60 Gy.

-Lóbulo temporal: La dos is máxima no excederá de 60 G y. E n c asos excepcionales podrá valorarse una dosis máxima de hasta 65 Gy en $\leq 1\%$.

-Oído i nterno (cóclea): N o s e deberá exceder l a dosis media de 50 G y. E n casos excepcionales podrá administrarse hasta 55 Gy en $\leq 5\%$ del órgano.

-Nervio óptico y quiasma: La dosis máxima no deberá exceder de 50 Gy.

-Retina: La dosis máxima no excederá de 45 Gy.

-Cristalino: La dosis máxima no excederá de 12 Gy.

ii. Órganos de riesgo

-Glándulas parótidas: Siempre que sea posible la dosis media, en al menos una de las glándulas parótidas no deberá exceder de 26 Gy o en al menos el 50% de una de las parótidas la dosis será inferior a 30 Gy o al menos en 20 cc del volumen combinado de ambas glándulas la dosis no superará los 20 Gy.

-Mandíbula y articulación temporo-mandibular: Se intentará no exceder la dosis máxima de 70 Gy, y en casos excepcionales no exceder 75 Gy en ≤ 1 cc.

-Laringe: Deberá evitarse la irradiación innecesaria de la laringe (por ejemplo en caso de tumores de cavidad oral u orofaringe que no presenten caudalmente extensión por debajo del hueso hioides), no debiendo de sobrepasar una dosis media de 45 Gy (< 50 Gy en 2/3 volumen).

-Músculos constrictores faríngeos: No se establece restricción de dosis, aunque deberá reducirse al máximo posible la dosis administrada a este nivel.

c) Límites de Homogeneidad de la dosis

La variación de la dosis dentro del PTV no excederá el límite de +7% y -5% de la dosis de prescripción, según los parámetros ICRU. Sin embargo se aceptan las siguientes inhomogeneidades: (Tabla 35)

I. PTV1:

La V95 (Porcentaje de volumen que recibe al menos el 95% de la dosis de prescripción: 50 Gy) será superior o igual al 95% de la dosis (47.5 Gy). Una desviación de inhomogeneidad máxima aceptada podrá llegar hasta una $V_{95} \geq 90\%$, en caso de:

-La V90 (Porcentaje de volumen que recibe al menos el 90% de la dosis de prescripción: 50 Gy) $\geq 95\%$ de la dosis de prescripción (47.5 Gy). Se excluyen los volúmenes comprendidos dentro del CTV1, ya que la totalidad del CTV1 deberá recibir al menos 47.5 Gy (95% de la dosis de prescripción).

-La V107% (Porcentaje de volumen que recibe más del 107% de la dosis de prescripción: 50 Gy) será inferior al 5% de la dosis de prescripción (53.5 Gy).

II. PTV2

La V95 (Porcentaje de volumen que recibe al menos el 95% de la dosis de prescripción: 66-70 Gy) será superior o igual al 95% de la dosis (62.7-66.5 Gy). Una desviación de inhomogeneidad máxima aceptada podrá llegar hasta una $V95 \geq 90\%$, en caso de:

-La V90 (Porcentaje de volumen que recibe al menos el 90% de la dosis de prescripción: 66-70 Gy) $\geq 95\%$ de la dosis de prescripción (62.7-66.5 Gy).

-Se excluyen los volúmenes comprendidos dentro del CTV2, ya que la totalidad del CTV2 deberá recibir al menos 62.7-66.5 Gy (95% de la dosis de prescripción).

La V107% (Porcentaje de volumen que recibe más del 107% de la dosis de prescripción: 66-70 Gy) será inferior al 5% de la dosis de prescripción (70.62-74.9 Gy)

-No más del 10% del PTV2 (excluyendo volúmenes comprendidos dentro del PTV2 y cavidades aéreas) deben recibir más de 70.6-74.9 Gy; del mismo modo, al menos el 90% del PTV2 y la totalidad del PTV2 deben recibir como mínimo una dosis de 62.7-66.5 Gy.

TABLA 36. Límites de inhomogeneidad en volúmenes de irradiación.

Volumen tratamiento	Dosis prescrita	Desviación mínima	Desviación máxima
PTV1	50 Gy	<95% (47.5 Gy) en >10% volumen	>107% (53.5 Gy) en > 5% volumen
CTV1	50 Gy	<95% (47.5 Gy) en >0% volumen	>107% (53.5 Gy) en > 5% volumen
PTV2	66-70 Gy	<95% (62.7-66.5 Gy) en > 10% volumen	>107% (70.62-74.9 Gy) en > 5% volumen
CTV2	66-70 Gy	<95% (62.7-66.5 Gy) en > 0% volumen	>107% (70.62-74.9 Gy) en > 5% volumen

III.4.2.8. Técnica de radioterapia

La técnica de irradiación se realiza usando un sistema de planificación tridimensional (3D) mediante el planificador Pínciple 8.0 m (versión 3). El tratamiento se realiza mediante un acelerador lineal de electrones multiláminas y multienergético, tipo Varian Clinac D-2100 C.

En caso de irradiación cervical bilateral en CTV1, con un sistema de prescripción de 50 Gy al punto ICRU, utilizamos como base y de manera genérica, una de las dos técnicas siguientes logrando la mayor optimización de la distribución de la dosis en el CTV1:

a) Técnica de “5 campos de tratamiento”

Descrita por Fogliata y cols. (250). Consiste en 5 campos isocéntricos:

-2 campos laterales (ángulos de gantry 90° y 270°) para cubrir la totalidad del PTV, incluyendo la cadena espinal (Nivel V).

-Un tercer campo posterior (ángulo de gantry a 180°), con sistema de colimación multilámina (CML) este campo se divide en sendos haces, uno tratando desde médula hacia la derecha, y el otro hacia la izquierda.

-Los dos últimos campos están orientados simétricamente, con una oblicuidad posterior y ángulos de gantry $210-220^{\circ}$ para el campo derecho y de $140-150^{\circ}$ para el izquierdo. Se realiza protección de médula espinal, cubriendo el segmento anterior del PTV.

En la totalidad de los campos se realiza colimación individualizada mediante colimador multiláminas equipado con 80 láminas (espesor de lámina de 5 mm), para conformar el PTV. Las cuñas de compensación se utilizan siempre que sea necesario. Para optimizar la dosis puede recurrirse a segmentar un determinado campo en secciones con distinta exposición.

El peso de los campos se lleva a cabo para lograr una distribución de la dosis óptima en cuanto a requerimientos de dosis y limitaciones, que a modo de orientación serán de 36% en cada uno de los campos laterales; oblicuos posteriores de 8% cada uno y posteriores de 6% cada uno. Se utiliza una energía de fotones de 6 MV. Todos los campos comparten el mismo isocentro y son tratados los cinco cada día. Tanto la orientación como los pesos asignados pueden variarse para mejorar la dosimetría en cada caso particular.

En caso de seguir con irradiación de niveles cervicales uni laterales, incluidos en CTV2 se diseñan campos oblicuos laterales optimizados con cuñas y/o segmentación de campos.

Este método es la técnica básica para lograr una dosimetría adecuada, pero lo más común es que se necesite añadir nuevos campos complementarios con el fin de homogeneizar convenientemente la distribución de la dosis. Lo que nos lleva al siguiente método.

b) Técnica de “sistema de un punto”

Descrita por Portaluri y cols (251). Consiste en diseñar generalmente 11 campos (mínimo de 10 campos y máximo de 14 campos) utilizando un único isocentro. Cada campo es conformado mediante colimador multiláminas equipado con 80 láminas (espesor de lámina de 5 mm). Los campos son orientados en 6 ángulos (0° , 280° , 80° , 180° , 135° y 220°), con un mínimo de dos campos por ángulo. Se utiliza una energía de fotones de 6 MV. A modo de orientación, la disposición y peso de los campos es el anterior (0°) abarcando todo el PTV. Peso 25.5%. El posterior (180°) con protección medular (o dos hemicampos derecho e izquierdo). Peso 7.5% cada uno. Los laterales ($\sim 80^{\circ}$ - 280°) con cuña de $\sim 45^{\circ}$. Peso 14% cada uno. Oblicuos posteriores ($\sim 135^{\circ}$ - 225°) excluyendo desde médula (inclusive) hacia atrás y evitando en lo posible las parótidas. Peso 10% cada uno. Complementarios anteriores (0°) con protección medular (dos hemicampos derecho e izquierdo); si la dosimetría lo requiere, peso de 3,5% cada uno. Complementario anterior o posterior superior con protección medular, si la dosimetría lo requiere, peso de 4.5%. Se pueden

incluir otros campos complementarios o realizar segmentación de estos, para homogeneizar la dosis, con peso a demanda, a costa de los demás.

Al igual que en el caso anterior, todos los campos tienen el mismo isocentro, por lo que la normalización ha de hacerse a dosis media al volumen, lo que significa que las unidades monitor (UM) por campo son proporcionales al peso asignado, y tales que la suma de las dosis de todos los campos arroje la dosis media al volumen prescrita.

III.4.2.9. Tiempo global de tratamiento

El tiempo considerado óptimo para la administración del esquema de radioterapia es de 6.5 - 7 semanas para dosis de 66Gy–70 Gy. Deberá evitarse la prolongación por encima de 53-55 días respectivamente.

Deberá evitarse la interrupción de radioterapia en más de 2 días a la semana, de manera injustificada. La recuperación de fracciones no administradas se realizará siguiendo la siguiente pauta:

-La compensación óptima se realizará realizando una “segunda fracción” separada al menos 6 horas, siendo de elección preferentemente el viernes. La segunda fracción compensatoria se realizará, si es posible en la misma semana de la interrupción. En cualquier caso no deberán administrarse más de 6 fracciones en una misma semana, ni dos semanas seguidas con 6 fracciones/semana.

-Como segunda opción, y por imposibilidad de llevar a cabo una segunda fracción/día, se valorará realizar “hipofraccionamiento”: Se administrará una fracción de 3.22-3.55 Gy (Dosis equivalente a 2 fracciones de 2 Gy). En cualquier caso, nunca se realizará esta compensación en más de 1 fracción a la semana, ni más de 3 veces a lo largo de todo el tratamiento.

-Cuando la compensación con los métodos anteriormente descritos, no es suficiente para mantener el tiempo global de tratamiento, estos se combinarán

con al adición de “fracciones extras al final” del esquema de radioterapia, con la intención de incrementar la dosis biológica equivalente para compensar la proliferación tumoral, utilizando las ecuaciones de isoeffecto (TDF).

III.4.2.10. Controles de Calidad en Radioterapia

Al inicio del tratamiento y con periodicidad mínima semanal se realizarán imágenes portales de 2 proyecciones isocéntricas para verificar el posicionamiento del paciente, llevándose a cabo el registro simultáneo de proyección entre imagen portal e imagen DRR (Digitally Reconstructed Radiography) y las correcciones subsiguientes en caso de discrepancia entre ambas imágenes.

III.4.2.11. Quimioterapia concomitante a la radioterapia

Se consideran pacientes subsidiarios de quimioterapia concomitante, los pacientes de alto riesgo que presentan al menos uno de los siguientes factores histológicos: la presencia de infiltración de la cápsula ganglionar y/o extensión extranodal y /o infiltración microscópica del margen quirúrgico cercano o infiltrado.

La quimioterapia consiste en cisplatino a 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal en los días 1, 22 y 43 del esquema de radioterapia. Los pacientes reciben hidratación intravenosa profiláctica y medicación antiemética.

En pacientes con cuadro de insuficiencia renal, se valora como pauta de quimioterapia concomitante alternativa el carboplatino semanal.

III.5. PROGRAMA DE SEGUIMIENTO

III.5.1. Seguimiento durante el esquema de Radioterapia

Durante el tratamiento los pacientes son examinados con una periodicidad mínima semanal. La toxicidad aguda, definida como la ocurrida durante el tratamiento y en el período posterior inferior a 90 días, tanto sistémica como la secundaria a radioterapia, se gradúa utilizando la escala objetiva de toxicidad National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria, versión (NCI). Versión 2.0 (252).

III.5.2. Seguimiento tras finalización del esquema de Radioterapia

Tras la finalización de radioterapia los pacientes son revisados cada 2 meses los primeros 6 meses, cada 3 meses los siguientes 2 años y posteriormente cada 6 meses hasta completar 5 años, siguiendo después de forma anual. Se reflejan los efectos adversos, peso, estado general “performance estatus” y respuesta tumoral a nivel del primario y ganglionar en cada revisión del esquema de seguimiento.

Se realiza TC cervical con contraste intravenoso a los 2, 6, 12, 18 y 24 meses de forma rutinaria, y posteriormente anual hasta completar 5 años. Se realizará TC cervical en caso de sintomatología o exploración clínica sugerente de recidiva loco-regional.

La toxicidad tardía, definida como aquel efecto adverso secundario al tratamiento, detectado a partir de los 90 días de finalizado el esquema de radioterapia, se gradúa según escala objetiva de toxicidad RTOG/European Organisation for Research and Treatment of Cancer criteria (252).

III.6. ANÁLISIS DE EFICACIA

III.6.1. Análisis del fallo ganglionar cervical postratamiento

III.6.1.1. Definición de recidiva ganglionar

La adenopatía que aparece en niveles ganglionares cervicales, sometidos o no a vaciamiento ganglionar y después de finalizar el esquema de

radioterapia, se considera como recidiva ganglionar post-tratamiento; en caso contrario si se detectan en el curso de la irradiación, se considera como recidiva ganglionar precoz, valorándose su salida del estudio en cuanto a evaluación de resultados.

El volumen tumoral correspondiente a recidiva ganglionar (VRG) se define radiológicamente mediante TC con contraste intravenoso. Tras el diagnóstico radiológico de recidiva ganglionar, se realiza filiación histopatológica para confirmación de recidiva mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) y/o biopsia incisional. De manera optativa se realizará PET/TC para localizar de forma secundaria la recidiva ganglionar.

Posteriormente se realiza TC-simulación con la misma máscara termoplástica utilizada para inmovilización y posicionamiento de radioterapia inicial, con la mismos parámetros en cuanto a isocentro, espesor y número de cortes radiológicos, para su procesamiento por estación de trabajo del simulador virtual convencional pinnacle, mediante fusión de imágenes entre ambos TC (Figura 17) e identificación de VRG con el empleo de registro simultáneo de ambas imágenes (Figura 18)

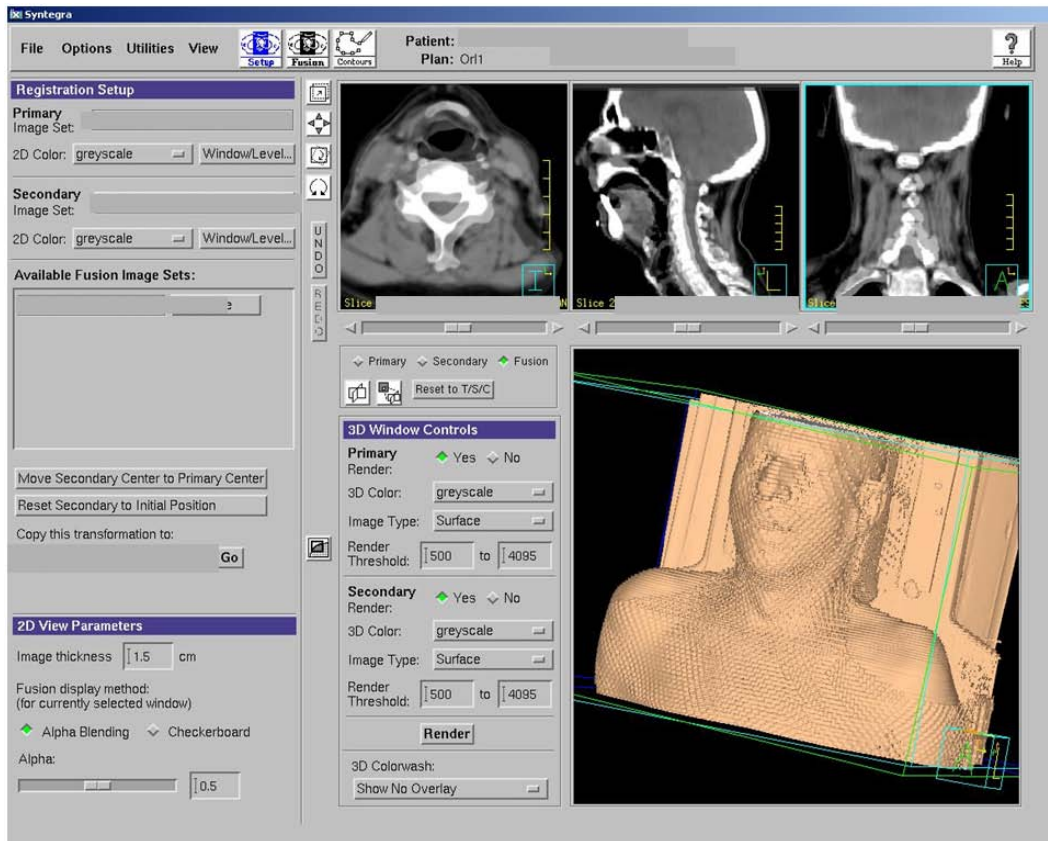


FIGURA 17. Proceso de fusión de imagen entre TC de simulación pre-recidiva y TC de simulación post-recidiva ganglionar.

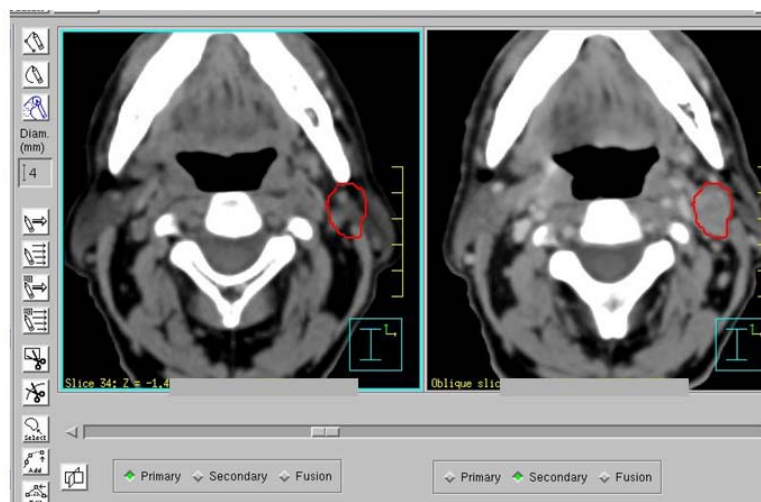


FIGURA 18. Proceso de registro simultáneo de imágenes e identificación de VRG entre TC de simulación pre-recidiva y TC de simulación post-recidiva ganglionar.

III.6.1.2. Supervivencia libre de recidiva ganglionar

Definido como el tiempo desde la cirugía inicial hasta que se documente la recidiva ganglionar mediante prueba de imagen.

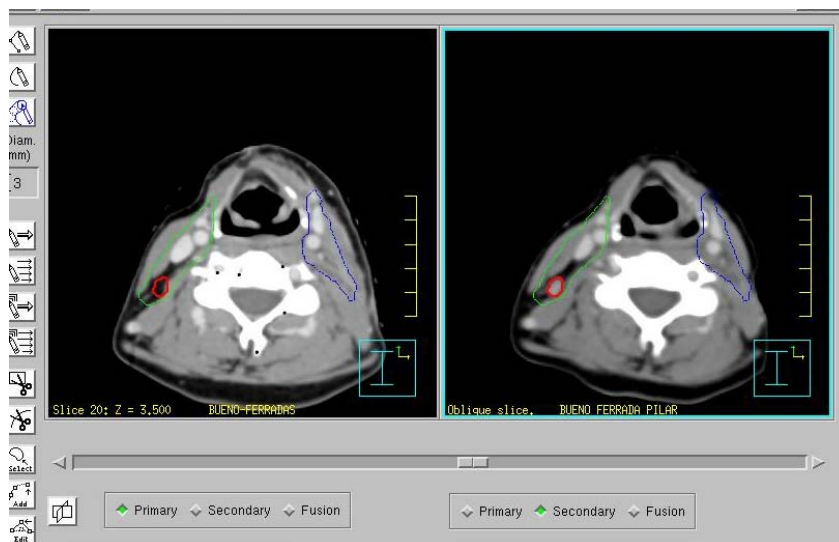


FIGURA 19. Volúmenes ganglionares delimitados en el registro simultáneo de ambas imágenes, delineándose el VRG .

III.6.1.3. Histogramas dosis-volumen en recidivas ganglionares

Los volúmenes ganglionares se delimitan en el registro simultáneo de ambas imágenes, delineándose el VRG (Figura 19) y mediante planificación inversa, se obtienen los correspondientes histogramas de dosis-volumen. Se obtiene como parámetros dosimétricos del VRG, la dosis media, dosis mínima y dosis máxima. El fallo ganglionar se cataloga en 3 categorías:

- Recidiva ganglionar dentro del campo de irradiación (Si > 95% del VRG se encuentra dentro del CTV1 o CTV2). (Figura 20).
- Recidiva ganglionar marginal al campo de irradiación (Si entre el 20% y el 95% del VRG se encuentra dentro del CTV1 o CTV2). (Figura 21).
- Recidiva fuera del campo de irradiación (Si < 20% del VRG se encuentra dentro del CTV1 o CTV2). (Figura 22).

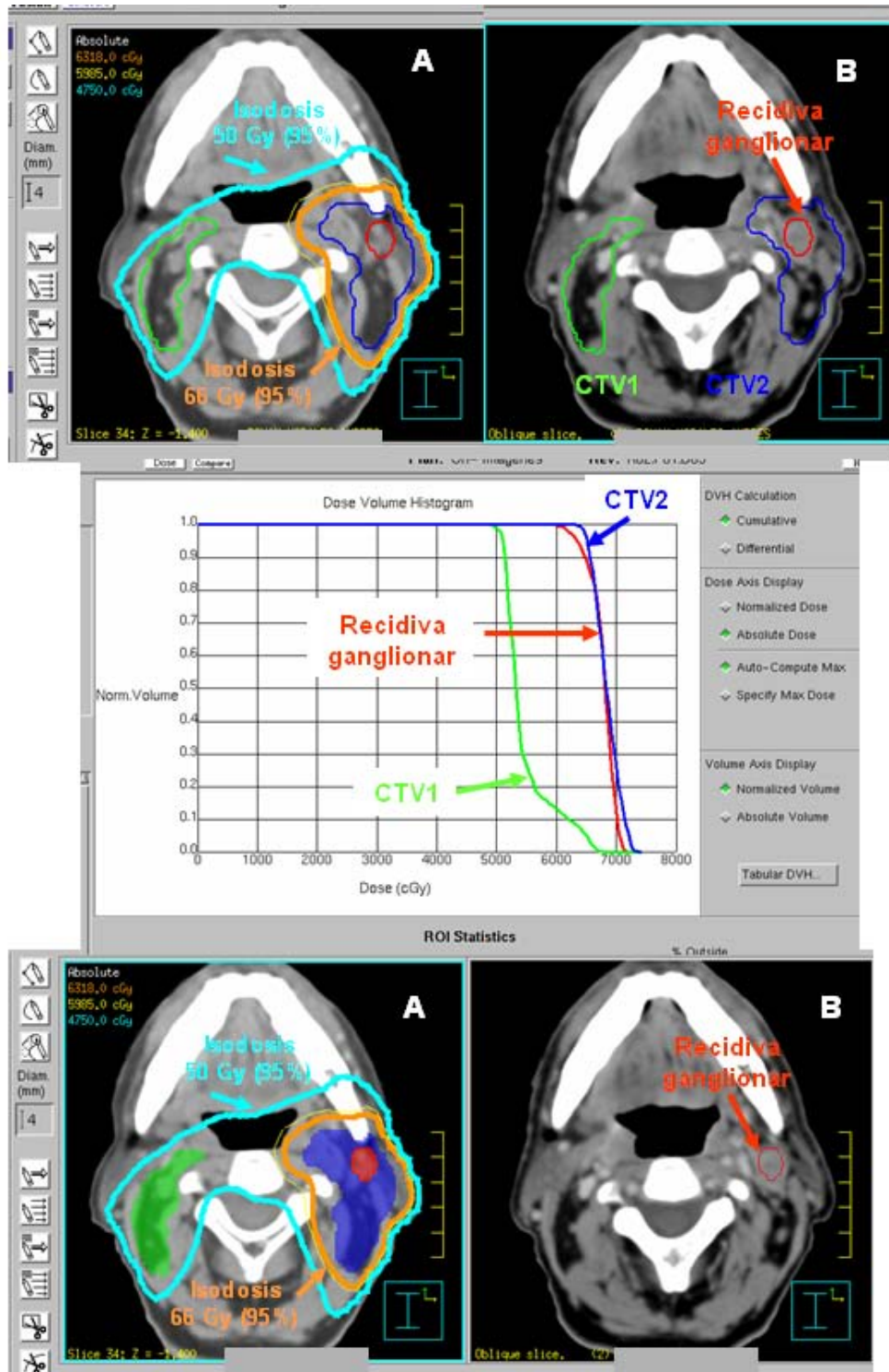


FIGURA 20. Recidiva Ganglionar dentro del campo de irradiación. Fusión con registro simultáneo de imágenes e identificación de Volúmenes (CTV1, CTV2, VRG) entre TC de simulación pre-recidiva (A) y TC de simulación post-recidiva ganglionar (B). Histograma de dosis-volumen correspondiente a Recidiva ganglionar, con los distintos parámetros dosimétricos.

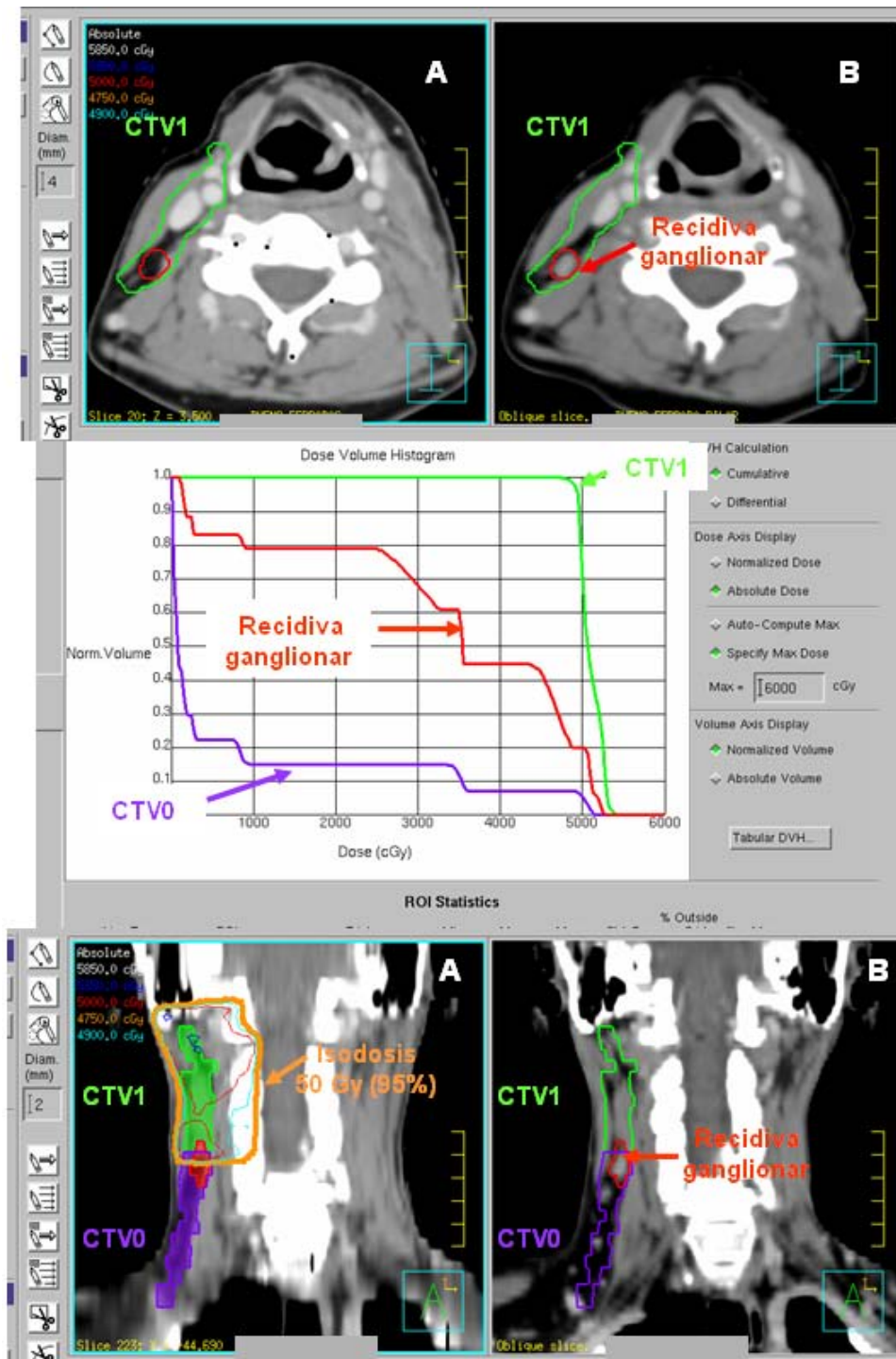


FIGURA 21. Recidiva ganglionar marginal al campo de irradiación. Fusión con registro simultáneo de imágenes e identificación de Volúmenes (CTV1, CTV0, VRG) entre TC de simulación pre-recidiva (A) y TC de simulación post-recidiva ganglionar (B). Histograma de dosis-volumen correspondiente a Recidiva ganglionar, con los distintos parámetros dosimétricos.

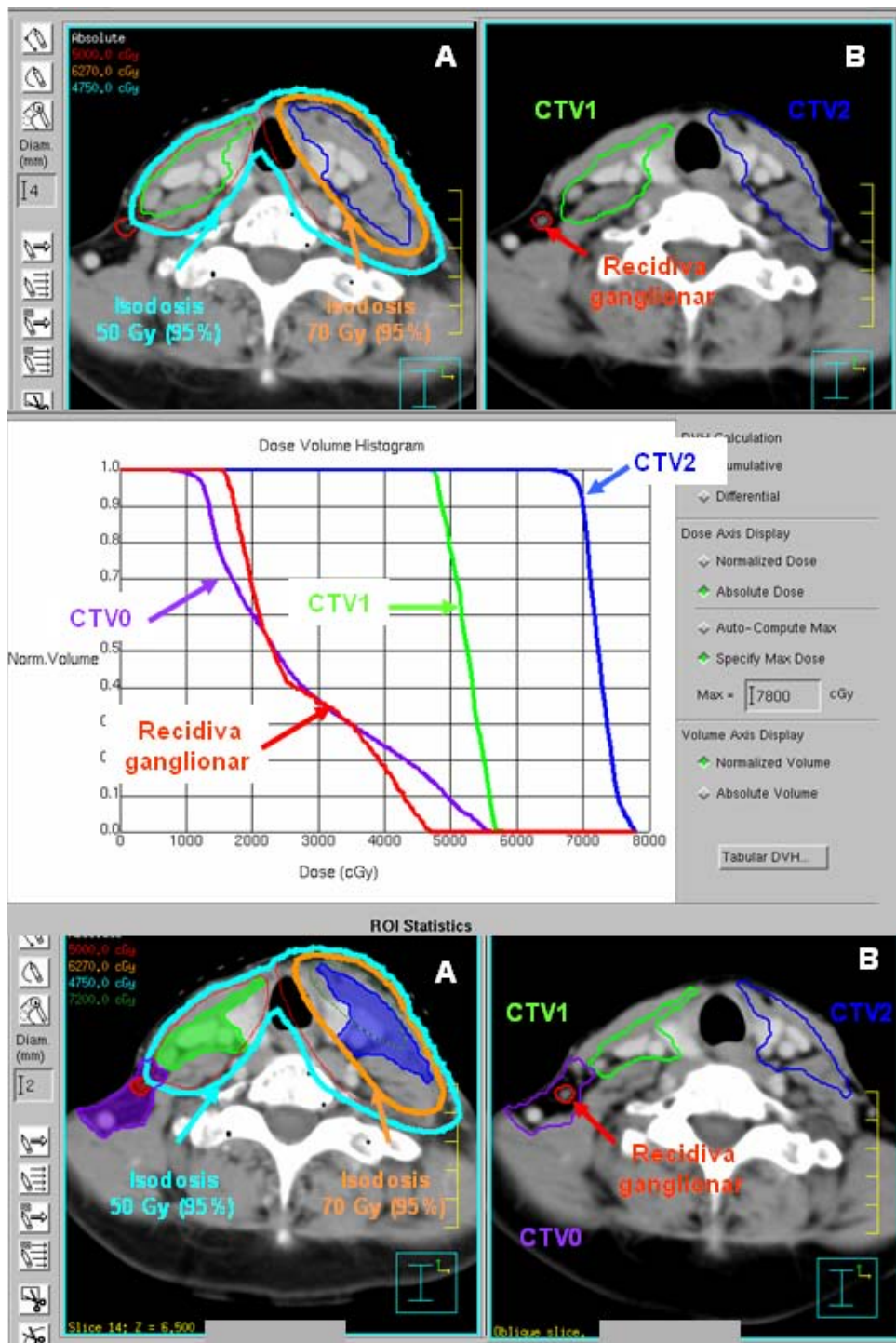


FIGURA 22. Recidiva Ganglionar fuera del campo de irradiación. Fusión con registro simultáneo de imágenes e identificación de Volúmenes (CTV1,CTV2, CTV0, VRG) entre TC de simulación pre-recidiva (A) y TC de simulación post-recidiva ganglionar (B). Histograma de dosis-volumen correspondiente a Recidiva ganglionar, con los distintos parámetros dosimétricos.

III.7.CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO

La finalidad primordial de la cirugía del tumor primario consiste en la extirpación completa del tumor junto con un margen de tejido normal alrededor. La intención de la cirugía ha de ser radical y con intención curativa; en caso de excisión incompleta con enfermedad residual macroscópica y sin posibilidades de reexcisión quirúrgica, el paciente no será candidato a ser reclutado en el presente estudio.

Las técnicas de resección quirúrgica varían según las diferentes sublocalizaciones, no obstante siempre se tendrán en cuenta en el planteamiento quirúrgico las siguientes indicaciones:

-Siempre que sea posible la cirugía del tumor primario deber preservar la funcionalidad del órgano.

-Siempre que sea posible la resección quirúrgica debe ser seguida de técnicas de reconstrucción de forma individualizada, de acuerdo con la localización anatómica y condiciones generales del paciente.

III.8.RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA DEL TUMOR PRIMARIO

Las indicaciones de riesgo para indicar radioterapia postoperatoria sobre el área postquirúrgica del tumor primario son descritas en el apartado 4.2.1.

El volumen de irradiación inicial (CTV1 primario) incluye el volumen preoperatorio del tumor, es decir la totalidad del lecho quirúrgico incluyendo los tejidos blandos invadidos por el tumor, más 5 -10 mm de margen. La delimitación del lecho quirúrgico se realiza en base a estudios de imagen previos y a la técnica quirúrgica realizada, incluyendo los clips quirúrgicos o el edema postquirúrgico. El volumen de irradiación sobre área postquirúrgica de alto riesgo (CTV2 primario) incluye la zona correspondiente a los tejidos blandos

invadidos por el tumor, en caso de margen afecto o cercano, incluyendo un margen de 5-10 mm.

Los niveles de dosis en los distintos volúmenes se adaptan al riesgo de recidiva local, así en CTV1 primario se requieren dosis de 50-60 Gy, para disminuir el riesgo de recidiva local, debido a la interrupción de la vascularización normal, a la cicatrización y a la relativa hipoxia del lecho quirúrgico. En caso de márgenes cercanos (< 5mm), se requieren dosis de 66 Gy, si se encuentran infiltrados (R1) dosis de 68-70 Gy. (CTV2 primario).

III.9. TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS FALLO TERAPÉUTICO

III.9.1. Cirugía de rescate

En caso de recidiva locoregional, la primera opción terapéutica consistirá en cirugía de rescate.

III.9.1.1. Recidiva ganglionar

Si se trata de recidiva ganglionar aislada en hemicuello diseccionado, se valora la realización de vaciamiento reglado si la cirugía previa no consistió en vaciamiento radical, en caso contrario exéresis de adenopatía. En el caso de recidiva ganglionar en hemicuello no diseccionado, se valora como primera opción terapéutica la realización de vaciamiento reglado.

III.9.1.2. Recidiva local del tumor primario

En caso de que el estadio de la recidiva local sea potencialmente resecable, como primera opción terapéutica valorar la resección local. Tendremos en cuenta las mismas precauciones en cuanto a técnicas de resección, preservación de la funcionalidad y reconstrucción, que las planteadas para el caso de la cirugía inicial.

III.9.2.Radioterapia

La Radioterapia externa, se deberá considerar como una alternativa potencial de rescate con intención curativa en los pacientes con recidiva locoregional en áreas no irradiadas o marginales, de forma exclusiva o combinada con quimioterapia concomitante, en caso de recidiva irresecable o que la resección quirúrgica pueda resultar en un déficit de funcionalidad inaceptable. Si la recidiva es resecable y el estudio histopatológico evidencia factores pronósticos de riesgo, se valorará la realización de radioterapia postoperatoria sobre volúmenes previamente no irradiados.

En caso de recidiva locoregional sobre área irradiada previamente, se valorarán esquemas de reirradiación, preferiblemente bajo ensayo clínico.

III.9.2.1.Recidiva ganglionar

En el caso de diseminación ganglionar sobre un cuello previamente no irradiado, se emplearán los mismos factores pronósticos de riesgo para la valoración de la necesidad de radioterapia postoperatoria. La opción de reirradiación se realizará preferiblemente bajo ensayo clínico.

III.9.2.2.Recidiva local del tumor primario

Sólo en los hipotéticos casos de recidivas marginales al volumen irradiado, podrá valorarse la posibilidad de radioterapia postoperatoria tras cirugía de rescate, en caso de presentar factores pronósticos de riesgo, y siempre tras un detallado estudio de la relación entre la nueva localización y el estudio dosimétrico inicial. Del mismo modo que en la recidiva ganglionar, la opción de reirradiar, se realizará de manera preferible bajo un ensayo clínico.

III.9.3.Tratamiento paliativo

En las etapas evolutivas de un fracaso terapéutico, podemos considerar agotadas las opciones de rescate con intención curativa, por enfermedad

locoregional avanzada irresecable e incurable con radioterapia, por la condición médica del paciente que contraindique la posible cirugía o radioterapia de rescate, o por el desarrollo de metástasis distales.

En pacientes con adecuado estado general podrá considerarse la opción de quimioterapia paliativa, generalmente en monoterapia con escasa toxicidad secundaria.

El manejo sintomático y paliativo de estos pacientes se realizará de forma multidisciplinaria con el apoyo del Servicio de Cuidados Paliativos de nuestro centro.

III.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

III.10.1. Análisis descriptivo

Para las variables cuantitativas se ha calculado la media y desviación típica o mediana y percentiles en los casos que no cumplieron la hipótesis de normalidad. Para las variables cualitativas se calculan frecuencias absolutas y relativas.

III.10.2. Análisis bivariante

Tras el análisis descriptivo, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si los datos se ajustan a una distribución normal, con el fin de utilizar test paramétricos o no paramétricos.

Para analizar las variables relacionadas con la recidiva (ganglionar y local) se utilizó el test de la t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney, en los casos de no normalidad; e igual tratamiento para el resto de variables cuantitativas. En el caso de comparación de variables cualitativas, se empleó el test de la chi-cuadrado de Pearson o Fisher cuando no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad.

III.10.3. Análisis multivariante

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante, para analizar de forma conjunta todas las posibles variables que puedan influir en la recidiva, considerando como variables independientes aquellas con significación estadística en el bivariante, además de las que se consideraron con significación clínica. El método de selección de variables fue por pasos sucesivos hacia atrás, considerando en cada paso un $p > 0.10$ como criterio de salida y $p < 0.05$ como entrada. Se calcularon las OR crudas y ajustadas, así como su intervalo de confianza al 95%.

III.10.4. Análisis de supervivencia

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para calcular supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y libre de recidiva ganglionar. Se calcularon las medianas de supervivencia y gráficos.

Para todos los estadísticos se ha considerado un nivel de significación $p < 0.05$. El análisis se ha realizado con el software IBM SPSS Statistics 19.

RESULTADOS

IV.RESULTADOS

IV.1.GRADO DE CUMPLIMIENTO DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO PREVISTO

IV.1.1.Vaciamiento ganglionar sistematizado por niveles

IV.1.1.1.Cuantificación ganglionar del vaciamiento cervical

En el cuello homolateral, se identifican un total de 1294 ganglios correspondientes a los siguientes niveles ganglionares (Tabla 37. Figura 23):

-Nivel Ia: Se remiten para estudio histopatológico 55 piezas catalogadas como nivel Ia. Se identifican un total de 100 ganglios (Media de ganglios por nivel 1.82 con un rango 0-6 ganglios).

-Nivel Ib: 70 piezas de disección. Se identifican un total de 217 ganglios (Media de ganglios por nivel 3.1 con un rango de 0-10 ganglios).

-Nivel II: 75 piezas de disección. Se identifican un total de 372 ganglios (Media de ganglios por nivel 4.96 con un rango de 1-10).

-Nivel III: 75 piezas de disección. Se identifican un total de 353 ganglios (Media de ganglios por nivel 4.71 con un rango de 0-15).

-Nivel IV: 48 piezas de disección. Se identifican un total de 178 ganglios (Media de ganglios por nivel de 3.71 con un rango de 0-12).

-Nivel V: 34 piezas de disección. Se identifican un total de 94 ganglios (Media de ganglios por nivel de 2.76 con un rango de 0-10).

En las 15 disecciones llevadas a cabo en el cuello contralateral se identifican un total de 251 ganglios, que corresponden a los siguientes niveles ganglionares (Tabla 38. Figura 23):

-Nivel Ia: Se remiten para estudio histopatológico 9 piezas catalogadas como nivel Ia. Se identifican un total de 12 ganglios (Media de ganglios por nivel 1.33 con un rango 0-3 ganglios).

-Nivel Ib: 14 piezas de disección Ib. Se identifican un total de 51 ganglios (Media de ganglios por nivel 3.64 con un rango de 1-7 ganglios).

-Nivel II: 15 piezas de disección II. Se identifican un total de 81 ganglios (Media de ganglios por nivel 5.4 con un rango de 2-10).

-Nivel III: 15 piezas de disección. Se identifican un total de 67 ganglios (Media de ganglios por nivel 4.46 con un rango de 1-7).

-Nivel IV: 9 piezas de disección. Se identifican un total de 29 ganglios (Media de ganglios por nivel de 3.22 con un rango de 0-5).

-Nivel V: 3 piezas de disección. Se identifican un total de 11 ganglios (Media de ganglios por nivel de 3.66 con un rango de 2-5).

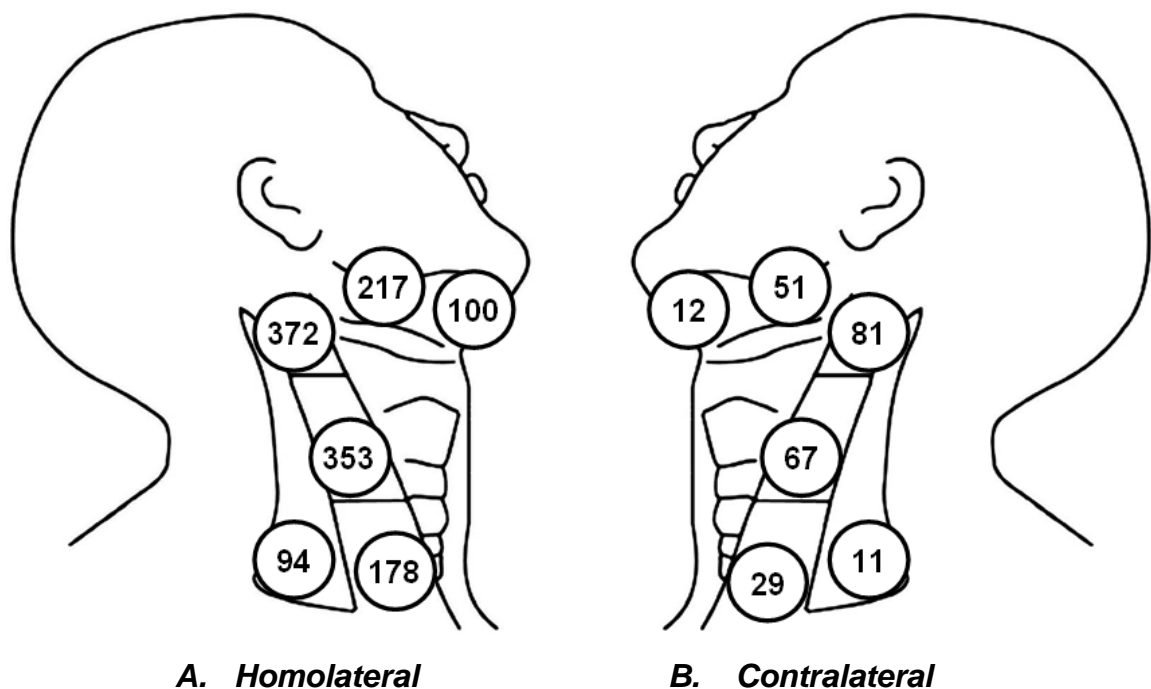


FIGURA 23: Cuantificación por niveles de ganglios disecionados.

Tabla 37. *Cuantificación por niveles de ganglios diseccionados homolaterales.*

	Ia	Ib	II	III	IV	V	Total
Niveles diseccionados (n)	55	70	75	75	48	34	357
Ganglios Diseccionados (n)	100	217	372	353	178	94	1294
Media Rango	1.82 (0-6)	3.1 (0-10)	4.96 (1-10)	4.71 (0-15)	3.71 (0-12)	2.76 (0-10)	

Tabla 38. *Cuantificación por niveles de ganglios diseccionados contralaterales.*

	Ia	Ib	II	III	IV	V	Total
Niveles diseccionados (n)	9	14	15	15	9	3	65
Ganglios Diseccionados (n)	12	51	81	67	29	11	251
Media Rango	1.33 (0-3)	3.64 (1-7)	5.4 (2-10)	4.46 (1-7)	3.22 (0-5)	3.66 (2-5)	

El número medio de ganglios recuperados de las piezas quirúrgicas de cada uno de los 4 tipos de disección cervical radical y radical modificada, y entre la disección selectiva supraomohioidea y lateral, no difieren significativamente, tanto en los vaciamientos homolaterales como contralaterales (Tablas 39, 40, 41).

Tabla 39. Número medio de ganglios diseccionados por nivel según tipo de vaciamiento ganglionar

Nivel	V.R.	V.R.M.	V.S.O.H.	V.L.	Global
la	1.85	1.71	1.69	-	1.73
lb	3.83	3.31	2.87	-	3.21
II	5.21	4.98	4.97	4.58	4.99
III	4.84	4.51	4.61	4.39	4.70
IV	3.72	3.73	-	3.41	3.68
V	2.81	2.75	-	-	2.77
Total	28.2	27.8	12.8	14.6	17.2

V.R. Vaciamiento radical

V.S.O.H. Vaciamiento supraomohioideo

V.R.M. Vaciamiento radical modificado

V.L. Vaciamiento lateral

Tabla 40. Número medio de ganglios diseccionados por nivel según tipo de vaciamiento ganglionar homolateral.

Nivel	V.R.	V.R.M.	V.S.O.H.	V.L.	Global
la	1.6	1.76	1.7	-	1.74
lb	3.83	3.43	2.89	-	3.34
II	5.27	4.96	4.82	4.48	5.1
III	4.89	4.57	4.52	5.2	4.69
IV	3.74	3.63	-	3.2	3.59
V	2.82	2.71	-	-	2.76

V.R. Vaciamiento radical

V.S.O.H. Vaciamiento supraomohioideo

V.R.M. Vaciamiento radical modificado

V.L. Vaciamiento lateral

Tabla 41. Número medio de ganglios diseccionados por nivel según tipo de vaciamiento ganglionar contralateral.

Nivel	V.R.M.	V.S.O.H.	V.L.	Global
Ia	1.6	0	-	1.6
Ib	2.44	5	-	3.16
II	7.6	3.33	6	4.93
III	3.6	1.77	6	4.83
IV	3.5	-	4.2	3.7
V	3.3	-	-	3.3

V.R. Vaciamiento radical

V.R.M. Vaciamiento radical modificado

V.S.O.H. Vaciamiento supraomohioideo

V.L. Vaciamiento lateral.

IV.1.1.2. Patrón histológico de infiltración ganglionar del cuello

En la totalidad de los pacientes se realiza vaciamiento homolateral con estudio histológico sistematizado por niveles. De las 75 disecciones homolaterales realizadas, en 51 se detecta la presencia de infiltración metastásica en al menos uno de los ganglios analizados.

El número de niveles que resultan afectados por la presencia de adenopatías metastásicas en estos 51 pacientes, es de 82, lo que representa una media de 1.6 niveles infiltrados homolaterales por paciente (1-4); de estos 82 niveles positivos se detectan un total de 124 adenopatías metastásicas, con una media de 1.51 ganglios infiltrados por nivel afectado (1-7).

El número medio de adenopatías metastásicas por cuello diseccionado positivo es de 2.4 (1-11). En el 82% (42 especímenes), el número de ganglios patológicos es menor o igual a 3 adenopatías por disección positiva; en 18 piezas de disección es de 1 sólo ganglio patológico, en 14 de 2 ganglios y en los 10 restantes de 3 ganglios patológicos.

En el 89% de los niveles infiltrados (73 niveles) el número de ganglios patológicos es menor o igual a 2 (1 ganglio patológico en 54 niveles positivos y 2 ganglios en 19 niveles positivos).

En las 15 disecciones contralaterales realizadas, sólo se identifica una con infiltración ganglionar patológica, con 2 niveles afectados por un ganglio patológico respectivamente (Tabla 42).

TABLA 42. Resultados patológicos del vaciamiento cervical.

	Homolaterales	Contralaterales
Nº disecciones	75	15
Nº disecciones positivas	51	1
Nº niveles positivos	82	2
Nº niveles positivos por disección		
-0	24	14
-1	27	-
-2	17	1
-3	7	-
Nº ganglios positivos	124	2
Nº ganglios positivos por disección		
-1	18	-
-2	14	1
-3	10	-
-4	4	-
-5	3	-
-6	1	-
-11	1	-
Nº ganglios positivos por nivel		
-1	54	1
-2	19	-
-3	7	-
-4	1	-
-7	1	-

De los 82 niveles que resultan positivos en las disecciones homolaterales realizadas, 61 (74%) corresponden a tumores con primarios localizados en cavidad oral. La distribución patológica por niveles, en esta localización es la siguiente, Ia: 3 niveles (5%), Ib: 20 niveles (33%), II: 26 niveles (43%), III: 7 niveles (11%), IV: 3 niveles (5%), V: 2 niveles (3%).

Los niveles positivos en tumores con primarios localizados en orofaringe, representan el 24% (20 niveles), siendo la distribución patológica por niveles en la: ningún nivel con ganglios infiltrados patológicamente, Ib: 6 niveles (30%), II: 9 niveles (45%), III: 4 niveles (20%), IV: 1 nivel (5%), V: Ningún nivel positivo.

De los tumores con primario localizado en hipofaringe, sólo se evidencia la infiltración patológica de un nivel (Nivel II).

Globalmente el nivel más frecuentemente infiltrado es el nivel II (44%), seguido del nivel Ib (32%), nivel III (13%), nivel IV (5%), nivel Ia (4%) y nivel V (2%) respectivamente. Tabla 43. Figura 24, 25, 26.

TABLA 43. Distribución patológica de metástasis ganglionares homolaterales por niveles.

Localización	Nº (%) (*)	Ia	Ib	II	III	IV	V
C. Oral	61 (74%)	3 (5%)	20 (33%)	26 (43%)	7 (11%)	3 (5%)	2 (3%)
Orofaringe	20 (24%)	0	6 (30%)	9 (45%)	4 (20%)	1 (5%)	0
Hipofaringe	1 (1%)	0	0	1 (100%)	0	0	0
Total	82 (100%)	3 (4%)	26 (32%)	36 (44%)	11 (13%)	4 (5%)	2 (2%)

(*) Un mismo paciente puede presentar varios niveles ganglionares infiltrados.

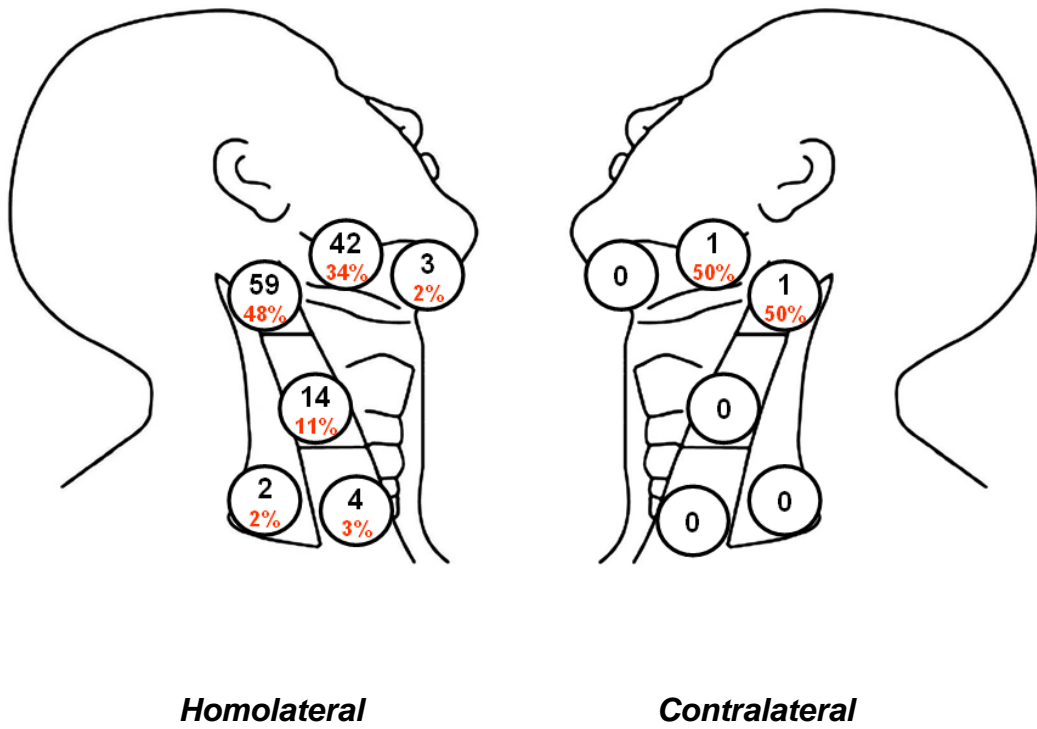


FIGURA 24. Cuantificación por niveles de ganglios patológicos metastáticos de la serie (124 ganglios patológicos).

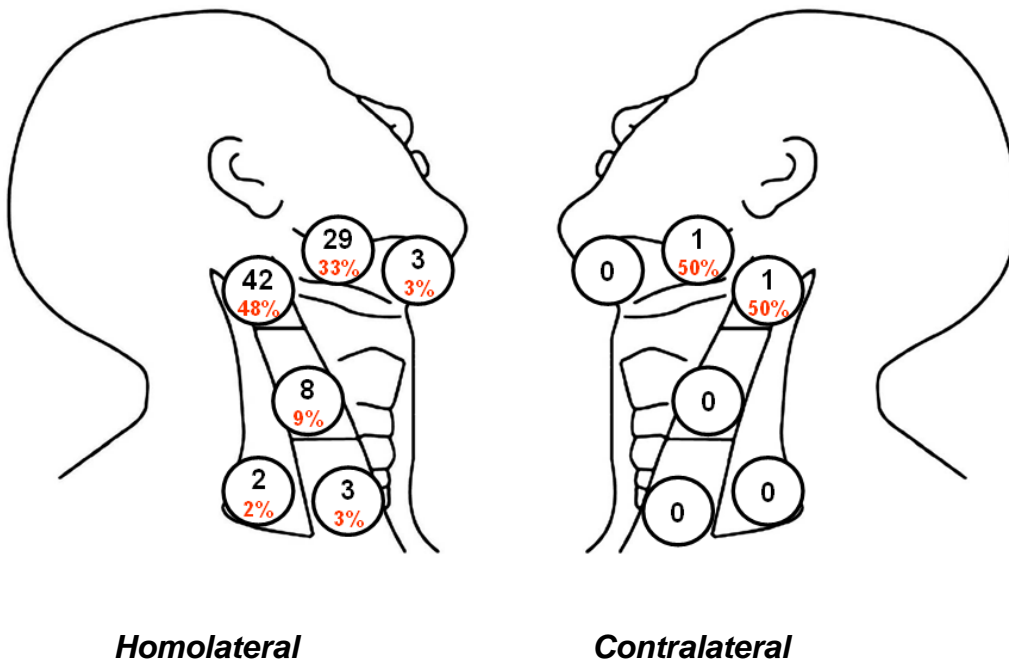


FIGURA 25. Cuantificación por niveles de ganglios patológicos metastáticos en tumores localizados en cavidad oral.

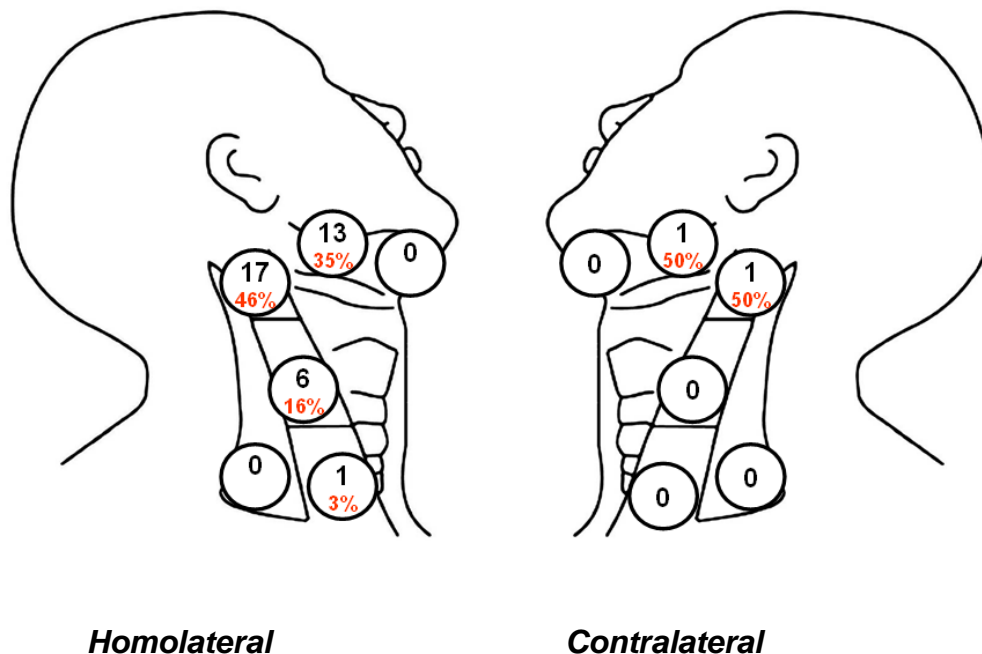


FIGURA 26. Cuantificación por niveles de ganglios patológicos metastáticos en tumores localizados en orofaringe/hipofaringe.

Cuando se analiza la distribución patológica de las metástasis ganglionares homolaterales entre las distintas sublocalizaciones englobadas en cavidad oral, obtenemos el siguiente patrón para los 27 niveles patológicos de tumores primarios localizados en lengua: Ia: 2 niveles (8%), Ib: 5 niveles (19%), II: 12 niveles (44%), III: 4 niveles (15%), IV: 2 niveles (8%), V: 1 nivel (4%).

Los 18 niveles patológicos correspondientes a primarios localizados en suelo de boca presentan la siguiente afectación patológica: Ia: 1 nivel (6%), Ib: 9 niveles (50%), II: 6 (33%), III: 2 niveles (11%), no detectándose ningún caso de niveles IV y V infiltrados.

En los tumores localizados en mucosa geniana-trígono retromolar, se detectan 17 niveles infiltrados, que se distribuyen como sigue: Ia: ningún nivel patológico, Ib: 6 niveles (35%), II: 8 niveles (47%), III: 1 nivel (6%), IV: 1 nivel (6%), V: 1 nivel (6%). (Tabla 44)

TABLA 44. Distribución patológica de metástasis ganglionares homolaterales en tumores de cavidad oral.

Localización	Nº (%)	Ia	Ib	II	III	IV	V
Lengua	27 (44%)	2 (8%)	5 (19%)	12 (44%)	4 (15%)	2 (8%)	1 (4%)
Suelo boca	18 (29%)	1 (6%)	9 (50%)	6 (33%)	2 (11%)	0	0
Mucosa geniana/trigono	17 (28%)	0	6 (35%)	8 (47%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
Total	61 (100%)	3 (5%)	20 (33%)	26 (43%)	7 (11%)	3 (5%)	2 (3%)

En cuanto al patrón de infiltración cervical según las distintas sublocalizaciones de orofaringe, en los tumores localizados en base de lengua, el nivel con mas frecuencia afectado es el II, con 4 casos (50%) seguido del nivel Ib y II con 3 (37.5%) y 1 caso (12.5%) respectivamente. Para los primarios localizados en pilares y amígdala, el nivel mayormente infiltrado es igualmente el II, con 5 casos (45%), seguido del nivel Ib y III con 3 casos cada uno (25%) y el nivel IV con 1 caso (8%). En los tumores de localización hipofaríngea, el único paciente con infiltración metastásica cervical, se detecta en el nivel II. (Tabla 45)

De las 15 disecciones contralaterales, sólo en una se detecta infiltración ganglionar en 2 niveles (Ib y II) correspondientes a un paciente con tumor localizado en cavidad oral (suelo de boca). (Tabla 46)

La infiltración de sólo un nivel cervical, sin afectación del resto de niveles diseccionados se detecta en el nivel Ia (1 caso), nivel Ib (3 casos) y nivel II (6 casos); no se detecta ningún caso de afectación exclusiva de nivel III, IV o V, sin afectación de algún otro nivel.

Por tanto, de los 124 ganglios cuantificados como patológicos en los 82 niveles homolaterales, considerados como positivos, la mayor concentración se detecta en el nivel II con 59 g anglios patológicos (48%), seguido del nivel Ib con 42 g anglios patológicos (34%) y niveles III, IV, Ia y V con 14 g anglios (11%), 4 g anglios (3%), 3 g anglios (2%) y 2 g anglios (2%) respectivamente. (Figura 24)

TABLA 45. Distribución patológica de metástasis ganglionares homolaterales en tumores de orofaringe e hipofaringe.

Localización	Nº (%)	Ia	Ib	II	III	IV	V
Base lengua	8 (38%)	0	3 (37.5%)	4 (50%)	1 (12.5%)	0	0
Amígdala/Pilares	12 (57%)	0	3 (25%)	5 (42%)	3 (25%)	1 (8%)	0
Hipofaringe	1 (5%)	-	0	1 (100%)	0	0	0
Total	21 (100%)	0	6 (29%)	10 (48%)	4 (19%)	1 (5%)	0

TABLA 46. Distribución patológica de metástasis ganglionares contralaterales.

Localización	Nº (%)	Ia	Ib	II	III	IV	V
C. Oral	2 (100%)	0	1 ^a (50%)	1 ^b (50%)	0	0	0
Orofaringe	0	-	0	0	0	0	0
Hipofaringe	0	-	0	0	0	0	0
Total	2 (100%)	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0

^{a/b} Localizados en suelo de boca.

La infiltración predominante del nivel II se mantiene al realizar el análisis de las distintas sublocalizaciones, cavidad oral, orofaringe-hipofaringe con el 48% y 46%, respectivamente, seguido del nivel I b que representa el 33% y 35% respectivamente, en ambas localizaciones. La infiltración del resto de niveles es mucho más baja, estando presente en el nivel Ia sólo en los tumores de cavidad oral (3%), siendo similar para el nivel IV (3%) y algo más frecuente para el nivel III en tumores de orofaringe (13%) que en los localizados en cavidad oral (9%), mientras que la infiltración del nivel V, sólo se detecta en tumores de cavidad oral (2%). (Figura 25 y 26).

En 50 de las 52 piezas de disección ganglionar (96%), consideradas como positivas, se detecta un patrón de diseminación cervical ordenado de los niveles I a II (Comenzando en nivel I a-b en 27 disecciones, nivel II en 19 disecciones y en nivel III en 5 disecciones). Sólo se evidencian dos excepciones, en un paciente se detecta infiltración de nivel IV sin afectación de nivel III y con infiltración de niveles I b y II, y en el otro paciente se detecta afectación del nivel V sin infiltración de niveles III y IV, pero con afectación del nivel II.

La baja afectación del cuello contralateral impide establecer un patrón de infiltración contralateral, ya que sólo se detecta un ganglio infiltrado en nivel II y IB respectivamente (Tabla 46).

Se realizan un total de 49 disecciones efectivas, 34 disecciones homolaterales en pacientes catalogados inicialmente como N0 clínicos, y 15 disecciones sobre el cuello contralateral N0 clínico. Con respecto a la prevalencia de las metástasis cervicales ocultas, de los 49 pacientes catalogados inicialmente como N0 clínico en 17 pacientes se detecta infiltración patológica ganglionar, siendo por tanto la tasa de metástasis ocultas en cuello del 35% (17/49). El patrón de infiltración no difiere de manera significativa al patrón de afectación patológica de la serie aunque con una menor frecuencia en su infiltración (Tabla 47).

TABLA 47. Patrón de infiltración de la enfermedad oculta ganglionar.

Localización	Nº (%) (*)	Ia	Ib	II	III	IV	V
C. oral	20 (69)	1 (5)	6 (30)	11 (55)	2 (10)	0	0
Oro- hipofarige	9 (31)	0	1 (11)	5 (55)	2 (22)	1 (11)	0
Total	29 (100)	1 (3)	7 (24)	16 (55)	4 (14)	1 (3)	0

(*) Un mismo paciente puede presentar varios niveles ganglionares infiltrados.

IV.1.2. Parámetros de calidad en Radioterapia

IV.1.2.1. Homogeneidad de dosis

El grado de inhomogeneidad establecido previamente en el PTV (+7% y -5%) de la dosis de prescripción y su grado de cumplimiento para el PTV1 ganglionar (PTV1_{ganglionar}), se describe en la tabla 48.

TABLA 48. Parámetros dosimétricos en PTV1_{ganglionar}.

	PTV1_{ganglionar}
Dosis prescrita	50 cGy
Dosis media	
Absoluta	5125 cGy (4980-5315 cGy)
Relativa	102.5 (99.6-106.3)
Dosis mínima	
Absoluta	4625 cGy (4160-5230 cGy)
Relativa	92.5 (83.2-104.6)
Dosis máxima	
Absoluta	5470 cGy (5115-5760 cGy)
Relativa	109.4 (102.3-115.2)

Los parámetros dosimétricos de V95 (Porcentaje de volumen cubierto por el 95% de la dosis prescrita), V90 (Porcentaje de volumen cubierto por el 90% de la dosis prescrita) y V107 (Porcentaje de volumen cubierto por más del 107% de la dosis prescrita) para el PTV1, se reflejan en la tabla 49.

TABLA 49. Parámetros dosimétricos en PTV1ganglionar y CTV1ganglionar.

	PTV1ganglionar	CTV1ganglionar
V95	95.3% (91.8-97.1%)	100.8% (100-104.3%)
V90	97.6% (96.3-99.8%)	-
V107	3.9% (0.8-4.9%)	4.2% (0.7-5%)

Del mismo modo para el PTV2 se obtienen los grados de inhomogeneidad con relación a la dosis prescrita, en dosis media, mínima y máxima absoluta y relativa (Tabla 50).

TABLA 50. Parámetros dosimétricos en PTV2ganglionar.

	PTV2ganglionar	
Dosis prescrita	6600cGy	7000cGy
Dosis media Absoluta	6698.7 (6554-6943)	7126.1 (6965-7427)
Relativa	101.5 (99.3-105.2)	101.8 (99.5-106.1)
Dosis mínima Absoluta	6072 (5438.4-6666)	6496 (5817-7098)
Relativa	92 (82.4-101)	92.8 (83.1-101.4)
Dosis máxima Absoluta	7229.4 (6785-7570.2)	7700 (7210-8043)
Relativa	109.4 (102.8-114.7)	110 (103-114.9)

Los parámetros dosimétricos de V95 (Porcentaje de volumen cubierto por el 95% de la dosis prescrita), V90 (Porcentaje de volumen cubierto por el 90% de la dosis prescrita) y V107 (Porcentaje de volumen cubierto por más del 7% de la dosis prescrita) para el PTV2, se reflejan en la tabla 51.

TABLA 51. Parámetros dosimétricos en PTV2ganglionar y CTV2ganglionar.

	PTV2ganglionar	CTV2ganglionar
V95	94.9% (91.5-96.7%)	100.9% (100-103.7%)
V90	97.4% (96-99.8%)	-
V107	3.8% (0.7-4.9%)	4.1% (0.6-5%)

Se analiza la dosis media absoluta en CTV0 ganglionar selectivo que se sitúa en 2584.2 cGy (882.6-3472 cGy) (Tabla 52).

TABLA 52. Parámetros dosimétricos en volumen ganglionar CTV0ganglionar.

Volumen Ganglionar	Dosis media absoluta (cGy)	Dosis mínima (cGy)	Dosis máxima (cGy)
CTV0ganglionar	2584.2 (882.6-3472.0)	476.6 (12.2-2090.0)	5616.8 (3680.0-6780.8)

IV.1.2.2. Factor tiempo

En relación al factor tiempo, analizamos el intervalo entre el acto quirúrgico y el inicio de la radioterapia postoperatoria, situándose en una media de 56.7 días, con un intervalo entre 34 y 78 días. La duración media de la radioterapia en días es de 48.2 días, teniendo en cuenta que la duración teórica estimada en pacientes tratados a una dosis total de 66-70 Gy, es de 45-47 días respectivamente, con un intervalo de 45 -56 días. Finalmente, el intervalo

completo entre la cirugía y la finalización del esquema de radioterapia se sitúa en 105.1 días (79-124). (Tabla 53)

TABLA 53. *Factor tiempo en radioterapia postoperatoria.*

	Periodo de tiempo (días)
Intervalo cirugía-inicio RT	56.7 (34-78)
Duración RT	48.2 (45-56)
Intervalo cirugía-final RT	105.1 (79-124)

IV.1.2.3.Factor dosis

Se analiza la dosis total administrada en los distintos volúmenes ganglionares (CTV_{ganglionar}), en relación a la dosis teórica prescrita de inicio, que para el CTV_{1ganglionar} es de 50 Gy, y para el CTV_{2ganglionar} de 66Gy-70Gy, siendo del 99.6%, 98.2% y 97.4%, respectivamente. (Tabla 54)

TABLA 54. *Relación dosis administrada/dosis prescrita en volumen de irradiación ganglionar (CTV_{ganglionar}).*

CTV _{ganglionar}	Dosis
CTV_{1ganglionar}	
Dosis administrada/Dosis prescrita (%)	49.8Gy/50Gy 99.6%
Rango	(48-50Gy)
CTV_{2ganglionar}	
Dosis administrada/Dosis prescrita (%)	64.8Gy/66Gy 98.2%
Rango	(62-66Gy)
CTV_{2ganglionar}	
Dosis administrada/Dosis prescrita (%)	68.2Gy/70Gy 97.4%
Rango	(66.5Gy-70Gy)

V.1.2.4. Volumen de Radioterapia cervical según estadio patológico ganglionar

De los 25 pacientes, sin evidencia de afectación ganglionar homolateral tras el estudio de la pieza de disección cervical (pN0), en 5 pacientes (20%) no se realiza RT postoperatoria en ningún cuello; en 1 paciente se realiza RT homolateral, al estimar a los ganglios retrofaringeos, como nivel cervical de riesgo homolateral no diseccionado; en 15 pacientes (60%) se realiza irradiación electiva en cuello contralateral no diseccionado y en 4 pacientes (16%) se realiza irradiación cervical bilateral, siendo los criterios para la irradiación cervical homolateral, la inclusión de un nivel cervical de riesgo homolateral no diseccionado, (ganglios retrofaringeos) en 1 paciente y nivel cervical de riesgo homolateral con disección insuficiente (Número de ganglios identificados por nivel < 1) en los 3 pacientes restantes.

En los 9 pacientes con estadio cervical postoperatorio N1 (pN1), 1 paciente no realiza RT en ningún cuello, 2 pacientes realizan sólo RT cervical homolateral, siendo el criterio para irradiación de este cuello, la identificación de adenopatía < 3 cm con presencia de rotura capsular. RT contralateral electiva exclusiva, se realiza en 3 pacientes, y irradiación cervical bilateral en otros 3 pacientes, siendo el criterio para irradiación del cuello homolateral, la identificación de adenopatía < 3 cm con presencia de rotura capsular en 2 pacientes, y nivel cervical de riesgo homolateral con disección insuficiente (Número de ganglios identificados por nivel < 1) en el paciente restante.

Con respecto a los 38 pacientes con estadio patológico N2 (pN2), de los 12 pacientes en estadio pN2a, excepto 1 paciente que realiza sólo RT homolateral, el resto son sometidos a irradiación cervical bilateral. De los 25 pacientes en estadio pN2b, 6 pacientes (24%) sólo realizan RT cervical homolateral, al haberles practicado disección contralateral electiva y los 19 restantes (76%) RT cervical bilateral. El único paciente en estadio pN2c realiza RT cervical bilateral.

Del mismo modo, los 3 pacientes en estadio patológico N3 (pN3) son sometidos a irradiación cervical bilateral. (Tabla 55)

TABLA 55. Radioterapia cervical según estadio patológico ganglionar.

Estadio pN	No RT	RT unilateral		RT bilateral
		Homolateral	Contralateral	
pN0 (25)	5 (20%)	1 (4%) (a)	15 (60%)	4 (16%) (b)
pN1 (9)	1 (11%)	2 (22%) (c)	3 (33%)	3 (33%) (d)
pN2a (12)	-	1 (8%)	-	11 (92%)
pN2b (25)	-	6 (24%)	-	19 (76%)
pN2c (1)	-	-	-	1 (100%)
pN3 (3)	-	-	-	3 (100%)
Total (75)	6 (8%)	10 (13%)	18 (24%)	41 (55%)

(a) Criterio para irradiación del cuello homolateral:

-Nivel cervical de riesgo homolateral no diseccionado (Retrofaringeos): 1 paciente.

(b) Criterio para irradiación del cuello homolateral:

-Nivel cervical de riesgo homolateral no diseccionado (Retrofaringeos): 1 paciente.

-Nivel cervical de riesgo homolateral con disección insuficiente (Número de ganglios identificados por nivel < 1): 3 pacientes.

(c) Criterio para irradiación del cuello homolateral:

-Adenopatía < 3 cm con presencia de rotura capsular: 1 paciente.

-Adenopatía > 3 cm sin presencia de rotura capsular: 1 paciente.

(d) Criterio para irradiación del cuello homolateral:

-Adenopatía < 3 cm con presencia de rotura capsular: 2 pacientes.

-Nivel cervical de riesgo homolateral con disección insuficiente (Número de ganglios identificados por nivel < 1): 1 paciente.

IV.1.2.5. Volumen de irradiación cervical en esquema de radioterapia selectiva versus estándar

De los 75 pacientes incluidos en el estudio, 69 pacientes tienen criterios de irradiación cervical homo y/o contralateral, de los cuales en 30 pacientes (43.5%) se obtiene una reducción en el volumen cervical irradiado, al emplear los criterios de RT selectiva ganglionar del presente estudio, si se compara con

el volumen a incluir siguiendo los criterios de irradiación cervical estándar no selectiva, empleados de forma rutinaria en nuestra práctica diaria, y expuestos en el apartado III.4.2.4 de Material y Métodos.

Globalmente son 54 niveles no irradiados (CTV_{0ganglionar}) en estos 30 pacientes (1.8 niveles CTV_{0ganglionar} por paciente) con un rango de 1-4 niveles, de los cuales 52 son niveles homolaterales y los 2 restantes contralaterales. (Tabla 56)

TABLA 56. Niveles no irradiados en RT selectiva (CTV_{0ganglionar}) con criterios de RT en caso de irradiación cervical estándar no selectiva (30 pacientes).

	Ia	Ib	II	III	IV	V	Total
Homolateral	2	4	3	11	18	13	52
Contralateral	-	-	-	1	-	1	2
Total	2	4	3	12	18	14	54

*54 niveles en 30 pacientes: **1.8 niveles** CTV_{0ganglionar} por paciente.

En cuanto al volumen cervical no irradiado al emplear los criterios establecidos de RT selectiva, con respecto al uso de criterios de RT cervical estándar, este ahorro se sitúa en un volumen medio por paciente de 118.6 cc. (Tabla 57).

TABLA 57. Volumen medio (cc) por nivel CTV_{0ganglionar} no irradiado.

	Ia	Ib	II	III	IV	V
Homolateral	38.9	74	67.7	66	45.3	84.3
Contralateral	-	-	-	68.4	-	82.7

*Volumen medio por nivel: 65.9 cc

**Volumen medio por paciente CTV_{0ganglionar}: 118.6 cc.

IV.1.2.6. Dosis prescrita en niveles irradiados de forma selectiva

La propuesta de irradiación selectiva ganglionar, conlleva estratificar los niveles de dosis, en función del riesgo estimado para cada nivel ganglionar. Con estos criterios, de los 171 niveles ganglionares homolaterales que son irradiados, sólo 68 (40%) lo son a alta dosis (CTV2_{ganglionar selectiva}: 66-70 Gy) mientras que el 60% restante (103) lo son a baja dosis (CTV1_{ganglionar selectiva}: 50 Gy).

La totalidad de los 220 niveles contralaterales irradiados, lo son de forma selectiva a baja dosis (CTV1_{ganglionar selectiva}: 50 Gy). (Tabla 58)

TABLA 58. Intensidad de dosis en niveles irradiados de forma selectiva.

	Ia	Ib	II	III	IV	V	RF	Total
Homolateral								
CTV2 ganglionar selectivo	2	22	31	7	6	-	-	68 (40%)
CTV1 ganglionar selectivo	23	20	12	29	8	4	7	103 (60%)
Contralateral								
CTV2 ganglionar selectivo	-	-	-	-	-	-	-	-
CTV1 ganglionar selectivo	13	51	57	57	34	1	7	220 (100%)

CTV2_{ganglionar}: Nivel de dosis 66-70 Gy.

CTV1_{ganglionar}: Nivel de dosis 50 Gy.

IV.1.3. Parámetros de calidad en Quimioterapia concomitante

En 31 pacientes se prescribe esquema de quimioterapia concomitante, en 21 de los cuales, se emplea esquema de Cisplatino a una dosis de 100 mgr/m² los días 1º, 22º y 43º del esquema de radioterapia (Esquema A), y en los 10 restantes, esquema de carboplatino a dosis de 40 mgr/m² semanal (Esquema B). De los 21 pacientes sometidos al esquema de concomitancia A, 16 (76%) reciben los 3 ciclos de QT previstos y de los 10 pacientes con

esquema B , en 6 (60%) se administran la totalidad de dosis semanales previstas. El porcentaje de ciclos administrados, con respecto a los prescritos, es del 83.3% y 74.3% para los esquemas A y B, respectivamente. (Tabla 59)

TABLA 59. *Quimioterapia concomitante.*

Esquema quimioterapia	Nº ciclos
Esquema A Ciclos administrados/Prescritos (%)	2.5/3 ciclos 83.3%
Esquema B Ciclos administrados/Prescritos (%)	5.2/7 ciclos 74.3%

IV.2. ANÁLISIS DE EFICACIA

IV.2.1. Control ganglionar

Del total de los 75 pacientes de la muestra, en 60 pacientes (80%), no se detecta a lo largo del seguimiento evidencia de recidiva ganglionar. De los 15 pacientes restantes, en 11 pacientes (73%) la recidiva ganglionar es considerada como dentro del campo de irradiación, en 3 pacientes (20%) se considera como fuera del campo de RT, y en el paciente restante el fallo ganglionar es considerado como marginal al volumen de alta dosis (CTV2 ganglionar), pero dentro del volumen de dosis baja de irradiación (CTV1 ganglionar).

Se relaciona el patrón de fallo ganglionar con la localización del tumor primario, observando que en tumores primarios localizados en cavidad oral, en 12 pacientes (21%) se detecta recidiva ganglionar cervical, en 8 de los cuales el fallo ganglionar se considera dentro del campo de irradiación, en 3 pacientes fuera del campo de irradiación y fallo marginal en el paciente restante. De los 14 pacientes localizados en orofaringe, en 3 pacientes (21%) se detecta fallo ganglionar, localizándose todos dentro del campo de irradiación. En ninguno de los 3 pacientes con tumor primario localizado en hipofaringe se detecta fallo ganglionar. (Tabla 60)

TABLA 60. Patrón de fallo ganglionar según localización del tumor primario

LOCALIZACIÓN	No fallo ganglionar	Dentro campo RT	Marginal	Fuera campo RT	Total
CAVIDAD ORAL					
Lengua	22	3	0	2	27
Suelo de boca	13	2	1	1	17
Mucosa geniana-Trígono	11	3	0	0	14
Total	46(79%)	8(14%)	1(2%)	3(5%)	58
OROFARINGE					
Base de lengua	7	1	0	0	8
Amígdala	4	2	0	0	6
Total	11(79%)	3(21%)	0	0	14
HIPOFARINGE					
Hipofaringe	3	0	0	0	3
Total	3(100%)	0	0	0	3
TOTAL	60(80%)	11(15%)	1(1%)	3(4%)	75

No parece existir relación entre el estadio T clínico y el fallo ganglionar, ya que este se detecta en el 25%, 17%, 17%, 24%, en pacientes T1, T2, T3 y T4, respectivamente, localizándose fuera del campo de irradiación en 2 pacientes T2 y en 1 paciente T4 (Tabla 61).

En cuanto a la posible relación entre patrón de fallo cervical según estadio patológico ganglionar (pN), este se evidencia en el 12%, 25%, 21%, 67% en estadio pN 0, pN 1, pN 2, pN 3, respectivamente. Las 3 recidivas ganglionares fuera del campo de irradiación se detectan en pacientes pN0 (2 pacientes) y pN1 (1 paciente). (Tabla 62)

TABLA 61. Patrón de fallo ganglionar según estadio T del tumor primario

ESTADIO T	No fallo ganglionar	Dentro campo RT	Marginal	Fuera campo RT	Total
T1	6 (75%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	8
T2	25 (83%)	3 (10%)	0	2 (7%)	30
T3	15 (83%)	3 (17%)	0	0	18
T4	14 (74%)	4 (21%)	0	1 (5%)	19
TOTAL	60(80%)	11(15%)	1(1%)	3(4%)	75

TABLA 62. Patrón de fallo ganglionar según estadio N patológico del tumor primario

ESTADIO N	No fallo ganglionar	Dentro campo RT	Marginal	Fuera campo RT	Total
N0	23(88%)	1(4%)	0	2(8%)	26
N1	6(75%)	1(12.5%)	0	1(12.5%)	8
N2a	10	1	0	0	11
N2b	20	5	1	0	26
N2c	0	1	0	0	1
N2	30(79%)	7(18%)	1(3%)	0	38
N3	1(33%)	2(67%)	0	0	3
TOTAL	60(80%)	11(15%)	1(1%)	3(4%)	75

Según la presencia de rotura de la cápsula ganglionar, en el 14% y 29% de los pacientes sin y con rotura de la cápsula, se detecta fallo ganglionar; la totalidad de los 9 fallos cervicales evidenciados en pacientes con rotura capsular, se presentan dentro del campo de irradiación; sin embargo en

pacientes sin rotura capsular, sólo en 2 de los 6 pacientes con fallo cervical, este ocurre dentro del campo de irradiación. (Tabla 63)

TABLA 63. Patrón de fallo ganglionar según presencia de rotura de la cápsula del ganglio.

ROTURA CAPSULAR	No fallo ganglionar	Dentro campo RT	Marginal	Fuera campo RT	Total
No	38(86%)	2(5%)	1(2%)	3(7%)	44
Si	22(71%)	9(29%)	0	0	31
TOTAL	60(80%)	11(15%)	1(1%)	3(4%)	75

IV.2.1.1. Análisis estadístico de variables relacionadas con fallo ganglionar

Se analizan las siguientes variables que han sido relacionadas con el recidiva ganglionar: edad, localización, sublocalización e incavidad oral, orofaringe e hipofaringe, estadio T patológico, estadio N clínico y patológico, presencia de extensión extracapsular del ganglio afecto, margen quirúrgico positivo, invasión vascular y/o perineural, grado de diferenciación histológica G3-G4, tumor primario multicéntrico, tipo de radioterapia ganglionar, intervalo entre cirugía e inicio de radioterapia, intervalo entre cirugía y fin de radioterapia.

Se realiza análisis univariante (Tabla 64). Las únicas variables que se relacionan significativamente con la recidiva ganglionar son la edad ($p=0.002$) y la modalidad de radioterapia ganglionar ($p=0.055$). La odds ratio (OR) cruda para la variable edad es 1.083 ($p=0.0034$), Intervalo de confianza (IC) 95% de 1.006-1.165; para la variable modalidad de radioterapia cervical (No RT cervical o unilateral frente a RT cervical bilateral) la OR es 4.276 ($p=0.037$) IC 95% de 1.094-16.705.

TABLA 64. Análisis Univariante de Recidiva Ganglionar.

VARIABLE	Recidiva ganglionar NO 60 (80%)	Recidiva ganglionar SI 15 (20%)	p
Edad años	61.38 ± 10.55	67.80 ± 5.48	0.002
Edad > 62 años	32 (53.3%)	12 (80%)	0.061
Localización Oral Orofaringe Hipofaringe	46 (76.6) 11 (18.3) 3 (5.0)	12 (80.0) 3 (20.0) 0 (0.0)	ns
Sublocalización cavidad oral Lengua Suelo boca Mucosa-trígono	22 (47.8) 13 (28.3) 11 (23.9)	5 (41.7) 4 (33.3) 3 (25.0)	ns
Sublocalización orofaringe Base lengua Amígdala	7 (63.6) 4 (36.4)	1 (33.3) 2 (66.7)	0.538
Sublocalización hipofaringe Hipofaringe	0 (0.0)	3 (100.0)	ns
Estadio T T1 T2 T3 T4	6 (10.0) 25 (41.7) 15 (25) 14 (23.3)	2(13.3) 5(33.3) 3 (20.0) 5 (33.3)	Ns
Estadio T precoz/avanzado T1/T2 T3/T4	31(51.6) 29(48.3)	7(46.6) 8(53.3)	0.954
Estadio N clínico N0 N1 N2a N2b N2c N3	5 (8.3) 32 (53.3) 11 (18.3) 5 (8.3) 7 (11.7) 0 (0.0)	2 (13.3) 6 (40.0) 2 (13.3) 3 (20.0) 1 (6.7) 1 (6.7)	Ns
Estadio N clínico N0 N1 N2/N3	5 32 23	2 6 23	0.622
N patológico N0 N1 N2/N3	23 7 30	2 2 11	0.1761
Rotura cápsula ganglionar	22 (36.7)	9 (60.0)	0.143
Primario pT4	16 (26.7)	5 (33.3)	0.749
Primario Margen +	20 (33.3)	2 (13.3)	0.205
Primario infiltración vascular/perineural	14 (23.3)	6 (40)	0.207
Primario G3-G4	11 (18.3)	2 (13.3)	1
Multicéntrico	3 (5.0)	0 (0.0)	1
RT ganglionar No RT RT unilateral RT bilateral	6 (10.0) 25 (41.7) 29 (48.3)	0 (0.0) 3 (20.0) 12 (80.0)	Ns
RT ganglionar No RT/ RT unilateral RT bilateral	31 (51.7) 29 (48.3)	3 (20.0) 12 (80.0)	0.055
Días cirugía a comienzo RT	57.68 ± 11.99	57.63 ± 9.36	0.998
Días cirugía a fin RT	112.48 ± 14.056	112.20 ± 11.12	0.942
Días cirugía a inicio de RT < 56 días	25 (41.7%)	6 (40.0%)	0.907
Días cirugía a fin RT < 100 días	10 (16.7%)	1 (6.7%)	0.445

En el análisis multivariante, las correspondientes OR para la edad es 1.084 (p=0.042) y IC 95% de 1.003-1.171; y para la modalidad de radioterapia cervical la OR es 4.194 (p=0.045) y IC 95% de 1.031-1756. Por cada año que aumenta la edad, el riesgo de sufrir recidiva ganglionar aumenta un 8.4%. Los pacientes que reciben radioterapia en ambos lados del cuello tienen 4.2 veces más riesgo de sufrir recidiva ganglionar que los tratados sin radioterapia cervical o con irradiación cervical unilateral.

IV.2.1.2. Patrón de fallo ganglionar

El patrón de fallo regional en los 15 pacientes de la serie que presentan recidiva ganglionar cervical, se presenta en la tabla 64. La totalidad de las recidivas ganglionares se localizan en el cuello homolateral del tumor primario, y por tanto con disección cervical previa. La localización del fallo ganglionar se sitúa exclusivamente dentro del área de mayor riesgo (CTV2_{ganglionar selectivo}) en 9 pacientes, en 2 pacientes se localiza dentro de los dos volúmenes de riesgo (CTV1_{ganglionar selectivo} y CTV2_{ganglionar selectivo}) y en un paciente dentro del volumen CTV1_{ganglionar selectivo} y marginal al CTV2_{ganglionar selectivo}.

En los 3 pacientes restantes, la localización del fallo ganglionar se localiza dentro del volumen considerado como de bajo riesgo (CTV0_{ganglionar selectivo}) y por tanto no sometidos a radioterapia postoperatoria.

El tiempo hasta la recidiva ganglionar, es timado desde el día de finalización de la radioterapia hasta la detección mediante técnica de imagen (TC) de la recidiva ganglionar, se sitúa en 10.2 meses (6-19 meses).

Se analiza dosimétricamente las características de los fallos ganglionares detectados, siendo el volumen medio de recidiva, estimado radiológicamente, de 4.38 cc (1.83-10.2 cc). Los parámetros dosimétricos de dosis mínima y dosis máxima son 6240 cGy (4399.0-7009.1 cGy) y 6894.1 cGy (6281.2 - 7255.1 cGy) respectivamente, para los pacientes con fallo ganglionar dentro del campo de irradiación; de 320 cGy (175.1-589.9 cGy) y 4421.4 cGy (3113.2-

5101 cGy) respectivamente, para los pacientes con fallo ganglionar fuera del campo de irradiación.

TABLA 65. Patrón de fallo regional de los pacientes con recidiva ganglionar.

Paciente nº	Localización fallo ganglionar	Volumen RT	Tiempo hasta recidiva (meses)
1	II-III homolat.	CTV2 ganglionar dentro	6
2	III-IV homolat.	CTV2 ganglionar dentro	12
3	II homolat.	CTV1 ganglionar dentro CTV2 ganglionar marginal	14
4	III homolat.	CTV0 ganglionar dentro	9
5	III homolat. II homolat.	CTV1 ganglionar dentro CTV2 ganglionar dentro	8 8
6	II homolat.	CTV2 ganglionar dentro	7
7	V homolat.	CTV0 ganglionar dentro	19
8	Ib-II homolat.	CTV2 ganglionar dentro	8
9	II-III homolat.	CTV0 ganglionar dentro (marginal CTV1)	17
10	Ib homolat. II homolat.	CTV1 ganglionar dentro CTV2 ganglionar dentro	11 11
11	II homolat.	CTV2 ganglionar dentro	7
12	Ib homolat.	CTV2 ganglionar dentro	7
13	II homolat.	CTV2 ganglionar dentro	8
14	Ib homolat.	CTV2 ganglionar dentro	11
15	Ib homolat.	CTV2 ganglionar dentro	10

La dosis media para los pacientes con fallo ganglionar dentro del campo de irradiación es de 6517.9 cGy (5402.3-7149.8 cGy), mientras que para los pacientes con fallo fuera del volumen irradiado es de 2357.4 cGy (1191.4-3091.0 cGy). (Tabla 66).

IV.2.2.Control local

Al finalizar el estudio, se detectan 9 recidivas locales (12%), con un intervalo medio desde la finalización de radioterapia hasta su detección por métodos de imagen y/o clínicos de 11.4 meses (7-23 meses).

IV.2.2.1.Análisis estadístico de variables relacionadas con el fallo local

Se analizan las siguientes variables que han sido relacionadas con la recidiva local del tumor primario: Edad, Localización, Sublocalización en cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, Estadio T patológico, Estadio N clínico y patológico, Presencia de extensión extracapsular del ganglio afecto, Margen quirúrgico positivo, Invasión vascular y/o perineural, Grado de diferenciación histológica G4-G4, Tumor primario multicéntrico, Tipo de radioterapia ganglionar, Intervalo entre cirugía e inicio de radioterapia, Intervalo entre cirugía y fin de radioterapia.

Se realiza análisis univariante (Tabla 67). La única variable que se relaciona significativamente con la recidiva local es la sublocalización del tumor primario dentro de la cavidad oral en lengua móvil ($p=0.042$), siendo la OR 8.571 ($p=0.054$) y el IC 95% de 0.960-76.528. Los pacientes con localización en lengua móvil dentro de la cavidad oral, tienen 8.57 veces más riesgo de recidiva local, aunque la OR se encuentre en el límite de la significancia ($p=0.054$).

TABLA 66. Características dosimétricas en pacientes con fallo ganglionar

Paciente nº	Volumen (cc)	Dosis mínima (cGy)	Dosis máxima (cGy)	Dosis media (cGy)
1	9.1	6498.2	6980.0	6602.9
2	3.45	6489.9	6995.9	6629.5
3	2.8	4399.0	6551.2	5554.1
4	9.35	175.1	3113.2	1191.4
5	1.83 2.51	5685.5 6652.8	7005.2 6741.6	6535.1 6701.8
6	3.5	7009.1	7255.1	7149.8
7	3.1	195.0	5050.1	2789.8
8	3.35	6561.1	7171.2	6805.5
9	2.9	589.9	5101.0	3091.0
10	2.8 1.9	6491.0 4901.0	7001.0 6281.2	6682.2 5402.3
11	9.8	6595.3	6798.4	6639.0
12	2.9	6598.2	6792.0	6689.3
13	2.1	6601.4	6850.1	6602.2
14	2.8	6599.0	6899.4	6598.0
15	10.2	6278.7	7195.5	6658.9

TABLA 67. Análisis Univariante de Recidiva Local.

VARIABLE	Recidiva local SI 9 (12%)	Recidiva local NO 66 (88%)	P
Edad años	66.33±8.93	62.17±10.16	0.246
Edad > 62 años	6 (66.7%)	38 (57.6%)	0.728
Localización			Ns
Oral	7 (77.8)	51 (77.3)	
Orofaringe	1 (11.1)	13 (19.7)	
Hipofaringe	1 (11.1)	2 (3.0)	
Sublocalización cavidad oral			0.0422
Lengua	6 (66.6%)	21 (31.81)	
Suelo boca/mucosa-trígono	1 (11.1)	30 (45.45)	
Sublocalización orofaringe			0.538
Base lengua	0 (0.0%)	8 (61.5%)	
Amígdala	1 (100.0)	5 (38.5%)	
Sublocalización hipofaringe			Ns
Hipofaringe	1 (100)	2 (100)	
Estadio T precoz/avanzado			0.1578
T1/T2	6 (66.7)	22 (48.5)	
T3/T4	3 (33.3)	34 (51.6)	
Estadio N clínico			1
N0/N1	5 (55.6)	40(51.5)	
N2/N3	4(44.4)	26(39.4)	
N patológico			0.72
N0/N1	5 (55.6)	29(44)	
N2/N3	4(44.4)	37(56)	
Rotura cápsula ganglionar	3(33.3)	28(42.4)	0.728
Primario pT4	3(33.3)	18(27.3)	0.704
Primario Margen +	3 (33.3)	19(28.8)	0.716
Primario infiltración vascular/perineural	0(0.0)	20(30.3)	0.102
Primario G3-G4	1(11.1)	12(18.2)	1
Multicéntrico	1 (11.1)	2 (3.0)	0.322
RT ganglionar			1
No RT/ RT unilateral	4 (44.4)	30 (45.5)	
RT bilateral	5 (55.6)	36 (54.5)	
Días cirugía a comienzo RT	56.44±11.79	57.86±11.49	0.730
Días cirugía a fin RT	113.56±17.71	112.27±12.93	0.790
Días cirugía a inicio de RT < 56 días	4(44.4)	27(40.9)	1
Días cirugía a fin RT < 100 días	1(11.1)	10(15.2)	1

IV.2.3.Control distal

Del total de la serie, se detectan 7 pacientes con metástasis distales (9%), con un intervalo medio de 11.7 meses (6-19 meses). La localización más frecuente es la pulmonar que se detecta en 5 pacientes. En un paciente la localización metastásica es ósea y, a nivel cutáneo en el paciente restante.

IV.2.4.Segundas neoplasias

Se detecta a lo largo del seguimiento, 3 pacientes diagnosticados de segunda neoplasia, localizándose en vejiga (carcinoma urotelial) en 1 paciente a los 46 meses de seguimiento y carcinoma pulmonar no célula pequeña en los 2 pacientes restantes, a los 11 y 27 meses, respectivamente.

IV.2.5.Supervivencia

Con un seguimiento medio de 32 meses, se encuentran vivos y sin evidencia de enfermedad 45 pacientes (60%), vivos pero con evidencia de enfermedad se encuentran 2 pacientes (3%), exitus por otra causa distinta a la enfermedad neoplásica en 6 pacientes (8%) y exitus por tumor en 22 pacientes (29%).

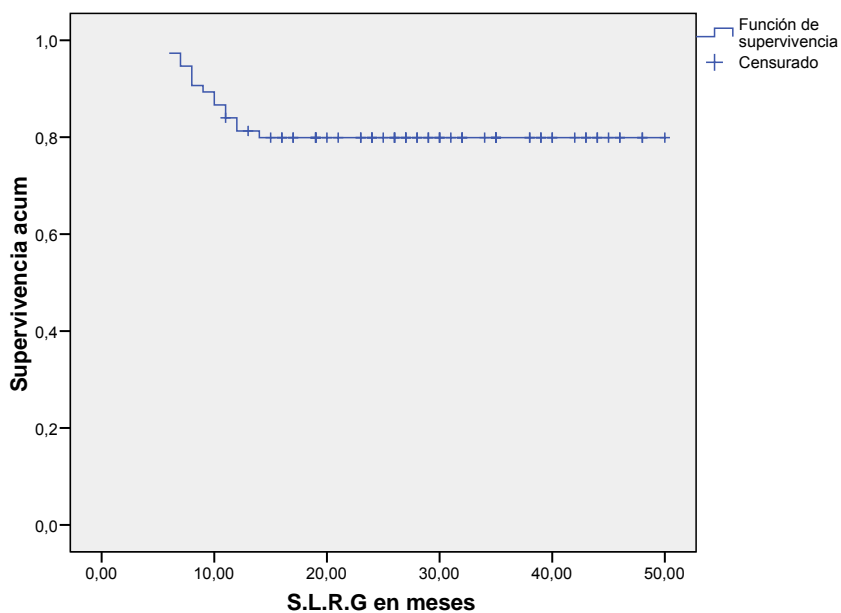


FIGURA 27. Curva de Supervivencia Libre de Recidiva Ganglionar (SLRG).

En el análisis de la curva de supervivencia libre de recidiva ganglionar (SLRG), se objetiva una probabilidad de supervivencia a 12 meses del 84 %, situándose en el 79.9% a los 32 meses de seguimiento (Figura 27). La SLRG media es de 41.8 meses, con un error típico de 1.892 e IC 95% de 38.113-45.529.

En el análisis de la curva de supervivencia libre de enfermedad (SLE), se detecta una probabilidad de supervivencia a 12 meses del 73.3%, disminuyendo hasta el 66% a los 32 meses de seguimiento (Figura 28). La SLE media se sitúa en 36.7 meses, con un error típico de 2.180 e IC 95% de 32.433-40.974.

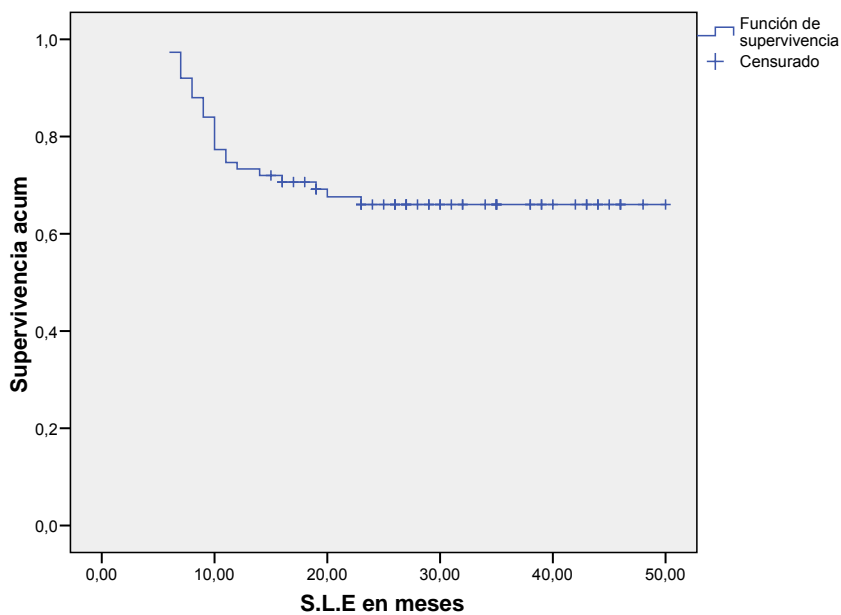


FIGURA 28. Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).

En el análisis de la curva de supervivencia Global (SG), se detecta una probabilidad de supervivencia a 12 meses del 96%, que se sitúa en el 64.7% a los 50 meses (Figura 29). La SG media obtenida es de 40.71 meses, con un error típico de 1.831 y un IC 95% de 31.12-44.298.

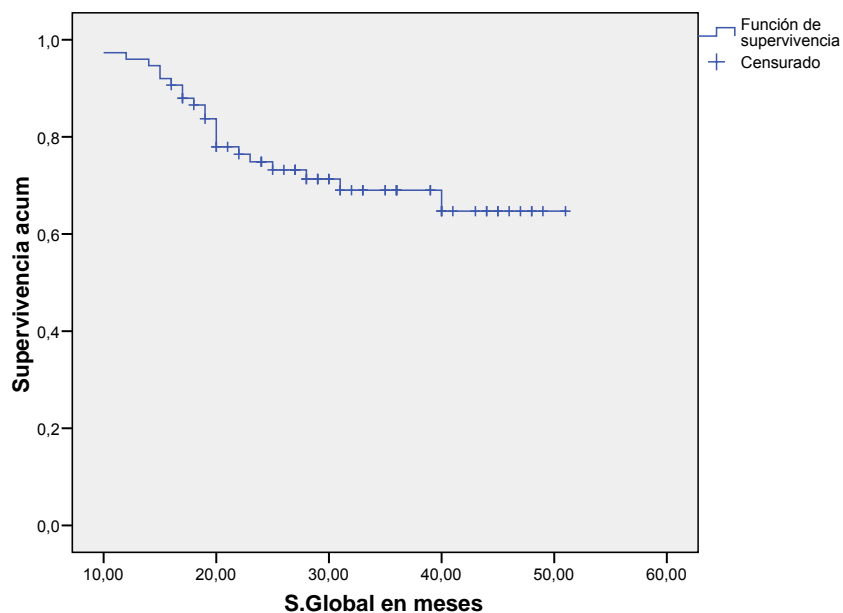


FIGURA 29. Curva de Supervivencia Global.

IV.3. ANÁLISIS DE TOXICIDAD

IV.3.1. Toxicidad aguda

De los 75 pacientes del ensayo, 24 pacientes (32%) presentan toxicidad aguda G rado 3 -4, no des arrollando ni ngún pac iente t oxicidad gr ado 5. La toxicidad mucosa, representa el efecto adverso agudo con mayor incidencia, objetivándose toxicidad grado 3 en 12 pacientes (16%) y grado 4 en 1 paciente (1%). La disfagia grado 3, se objetiva en 8 pacientes (11%). La incidencia de náuseas y vómitos grado 3 y 4, ocurre en 6 pacientes (8%) y 3 pacientes (4%), respectivamente. La toxicidad cutánea grado 3 se detecta en 4 pacientes (5%). Otras complicaciones severas son la hematológica grado 3 y 4, en el 8% y 1% respectivamente, infección grado 3 en el 5%, neurológica grado 3 en 2%, genito-urinaria y renal grado 3 en 1%, laringe y glándulas salivares grado 3 en 3%, diarrea, toxicidad hepática y respiratoria grado 3 en 1%, respectivamente. (Tabla 68)

TABLA 68. Efectos secundarios agudos.

Efecto adverso (1)	Radioterapia		Quimio-radioterapia		Total	
	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Oromucositis	5(11)	0	7(23)	1(3)	12(16)	1(1)
Disfagia	3(7)	0	3(10)	0	6(8)	0
Nauseas/vómitos	0	0	4(13)	1(3)	4(5)	1(1)
Hematológica	0	0	6(19)	1(3)	6(8)	1(1)
Piel	2(5)	0	2(6)	0	4(5)	0
Infección	0	0	1(3)	0	1(1)	0
Neurológica	0	0	2(6)	0	2(3)	0
Genito-urinario	0	0	1(3)	0	1(1)	0
Renal	0	0	1(3)	0	1(1)	0
Laringe	0	0	1(3)	0	2(3)	0
Gl. Salivares	1(2)	0	1(3)	0	2(3)	0
Diarrea	0	0	1(3)	0	1(1)	0

(1) Algunos pacientes presentan más de un efecto adverso.

IV.3.1.1. Radioterapia postoperatoria exclusiva

En los 44 p acientes que reciben tratamiento con radioterapia exclusiva, se objetiva toxicidad severa grado 3-4 en 8 pacientes (18%), siendo la toxicidad aguda mas frecuente la mucosa grado 3, en 5 pacientes (11%). Disfagia grado 3 se objetiva en 3 pac ientes (7%). Toxicidad cutánea grado 3, en 2 pacientes (5%) y de glándulas salivares grado 3, en 1 paciente (2%). (Tabla 68)

IV.3.1.2.Radio-quimioterapia concomitante postoperatoria

De los 31 pacientes sometidos a esquema de quimio-radioterapia, 16 pacientes (52%) presentan toxicidad severa, siendo la oromucositis la más frecuente, con 7 pacientes grado 3 (23%) y en 1 paciente grado 4 (3%), seguido de disfagia grado 3 en 3 pacientes (10%). Náuseas y vómitos grado 3, se presenta en 4 pacientes (13%) y grado 4 en 1 paciente (3%). Toxicidad hematológica grado 3 en 6 pacientes (19%) y grado 4 en 1 paciente (3%). Otros efectos adversos son toxicidad cutánea G3 en 4 pacientes (13%), infección grado 3 en 1 paciente (3%), neurológica grado 3 en 2 pacientes (6%), ginecitológica, renal, laríngea, glándulas salivares y diarrea en 1 paciente (3%), respectivamente. (Tabla 68).

IV.3.2.Toxicidad tardía

De la totalidad de la muestra, la toxicidad tardía más frecuentemente detectada es la toxicidad sobre glándulas salivares grado 3 en 4 pacientes (5%), seguido de la faringo-esofágica con la aparición de disfagia secundaria grado 3 en 3 pacientes (4%), del tejido subcutáneo grado 3 en 2 pacientes (3%) y toxicidad ósea, mucosa y cutánea grado 3 en 1 paciente (1%), respectivamente. Ningún paciente presenta toxicidad tardía grado 4. (Tabla 69).

IV.3.2.1.Radioterapia postoperatoria exclusiva

El efecto adverso más frecuente es la toxicidad salivar grado 3 en 2 pacientes (5%) seguido de disfagia, secundaria a toxicidad faringo-esofágica grado 3 y subcutánea en 1 paciente (2%), respectivamente. (Tabla 69).

IV.3.2.2.Radio-quimioterapia concomitante postoperatoria

Con respecto a la toxicidad tardía registrada en los 31 pacientes que realizan el esquema de quimio-radioterapia concomitante, la toxicidad salivar grado 3 y faringo-esofágica grado 3 con 2 casos (6%), respectivamente resulta

el efecto adverso tardío más frecuente, seguido de la osteo, subcutánea, mucosa y cutánea con 1 caso (3%), respectivamente. (Tabla 69)

TABLA 69. *Efectos secundarios tardíos.*

Efecto adverso (1)	Radioterapia		Radio-quimioterapia		Total	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Faringe/esófago	1(2)	0	2(6)	0	3(4)	0
Gl. salivares	2(5)	0	2(6)	0	4(5)	0
Hueso	0	0	1(3)	0	1(1)	0
Subcutáneo	1(2)	0	1(3)	0	2(3)	0
Mucosa	0	0	1(3)	0	1(1)	0
Piel	0	0	1(3)	0	1(1)	0

(1) Algunos pacientes presentan más de un efecto adverso.

DISCUSIÓN

V.DISCUSIÓN

V.1.Bases para delinear y seleccionar volúmenes ganglionares en RT conformada tridimensional de cabeza y cuello

Con los antecedentes de la experiencia acumulada en las series quirúrgicas, asumimos que el cáncer de cabeza y cuello presenta un patrón de afectación ganglionar lógicamente ordenado y predecible como para ensayar técnicas de tratamiento cervical selectivo, pero en el caso de radioterapia son dos las cuestiones básicas que se plantean, ¿Cómo delinear volúmenes ganglionares? y en un segundo tiempo ¿Qué volúmenes ganglionares seleccionar para ser irradiados de forma selectiva?

V.1.1.Delinear volúmenes ganglionares del cuello

Con el uso de medios más precisos para poder administrar la dosis de irradiación en los volúmenes blanco y proteger los tejidos sanos de riesgo, como el empleo de radioterapia conformada tridimensional (RT3D) o la radioterapia con intensidad modulada de dosis (IMRT), se requiere un exhaustivo conocimiento de los volúmenes a irradiar para cada localización y una cuidadosa delineación de estos volúmenes en tres dimensiones (3D). Este requerimiento siempre ha existido, pero se simplificó con el empleo de técnicas en dos dimensiones (RT2D), en las que se utilizaban campos laterales y opuestos, obviándose la necesidad de definir la extensión del tumor primario o los ganglios cervicales en el plano latero-medial. En cierto modo, el empleo de la RT3D requiere que el oncólogo radioterápico emplee la misma filosofía que el cirujano utiliza en la planificación y realización de su intervención quirúrgica. El campo quirúrgico se cambia por la imagen TC o RM y el bisturí por el ratón o lápiz electrónico. Sin duda, esto ha representado un auténtico cambio en la especialidad, que requiere un conocimiento preciso de la anatomía radiológica (TC/RM), de las vías de extensión microscópicas del tumor y/o de los ganglios a través del tejido graso, fascias poneuróticas, músculos, estructuras vasculares y nerviosas.

V.1.1.1.Delinear volúmenes en un cuello No clínico no diseccionado (RT electiva)

Uno de los primeros retos que se plantea en la delimitación de volúmenes en RT electiva cervical, es delimitar en imágenes TC los niveles ganglionares cervicales ya estandarizados por los cirujanos de cabeza y cuello, siguiendo el principio de trazar de la manera lo más precisa posible, las referencias anatómicas-quirúrgicas, que no siempre se evidencian fácilmente en las imágenes radiológicas, a referencias radiológicas en las secciones axiales TC y minimizar las diferencias en su interpretación, definiendo sin ambigüedad las distintas referencias radiológicas.

El utilizar como base para la delimitación ganglionar las referencias quirúrgicas establecidas por la American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery, se fundamenta en las siguientes consideraciones: 1) Los avances en oncología de cabeza y cuello, derivan de la interacción continuada y estrecha entre cirugía y radioterapia, lo que ha llevado a utilizar por parte de los oncólogos radioterápicos el mismo lenguaje empleado por los cirujanos en más de una década; 2) Sabemos que en pacientes seleccionados, la disección cervical de acuerdo a procedimientos estandarizados, excluyendo de forma selectiva, sólo algunos niveles ganglionares, obtiene una alta tasa de control regional en cuellos con ganglios patológicamente negativos, sin la adición posterior de radioterapia. Esta observación confirma que la localización de las áreas linfáticas con riesgo de infiltración microscópica es tan bien definidas quirúrgicamente y validadas retrospectivamente, como se desprende del empleo de la disección selectiva como una modalidad efectiva de tratamiento profiláctico del cuello en pacientes seleccionados; 3) En cierta medida, en el pasado, la selección y delimitación de volúmenes en RT de cabeza y cuello, estaban condicionados más por las limitaciones técnicas que por la anatomía del paciente, y esto ocasionaba una irradiación inevitable e innecesaria de tejidos normales con poco o sin nada de riesgo de infiltración por células tumorales, con el riesgo potencial de complicaciones agudas y/o crónicas al tratamiento.

En este marco, el uso del “ sistema de referencias quirúrgicas” se considera más apropiado que el simple traslado de las técnicas de irradiación 2D a volúmenes 3D.

En las imágenes axiales de TC y con la ayuda de los cirujanos de cabeza y cuello y radiólogos, pueden localizarse las referencias quirúrgicas utilizadas en la disección de los diferentes niveles; no obstante y para evitar el riesgo de la variabilidad en la interpretación y estandarizar el procedimiento asumimos las directrices marcadas por la guía-consenso para la delimitación de los niveles ganglionares en el cuello contralateral N0 y no sometido a disección electiva o profiláctica (99), con las modificaciones establecidas para este ensayo y recogidas en el apartado de material y métodos.

V.1.1.2.Delinear volúmenes en un cuello N+ posquirúrgico (RT adyuvante postoperatoria)

Delinear volúmenes postoperatoriamente, cuando existe indicación de radioterapia adyuvante, complica su delimitación por la propia alteración de la cirugía, que hace perder las referencias anatómicas que se evidencian en el cuello no operado, y por la infiltración de vainas, fascias y músculos que formaban barreras y límites anatómicos.

En cuanto a las posibles modificaciones en la delimitación de las referencias radiológicas, descritas para los pacientes con cuello N0 no operados, pocos son los estudios retrospectivos que se han publicado detallando el patrón de recidiva cervical tras RT conformada 3D o IMRT postoperatoria. Eisbruch y cols. (253), analizan una serie de 135 pacientes tratados bilateralmente, de 1994 a 2002 utilizando técnicas de RT 3D o IMRT, con tumores principalmente localizados en orofaringe (n=80) y sin metástasis ganglionares en cuello contralateral; con un seguimiento medio de 32 meses, se detectan 21 recidivas locoregionales, 4 de las cuales son marginales, en cuellos previamente positivos y localizadas cerca de la base de cráneo, por encima del límite craneal de delimitación del nivel II. La explicación para esta infiltración tan craneal del cuello, podría estar en el hecho de que la invasión

ganglionar en el nivel II, podría inducir un flujo linfático retrogrado a zonas más craneales del cuello; por tanto y aunque son escasos los datos publicados nos parece oportuno que en caso de invasión ganglionar postoperatoria del nivel II, incluyamos en el CTV el espacio g raso al rededor de l os v asos y u gulo-carotídeos por encima del foramen yugular; desde le punto de vista anatómico este espacio se incluye en la porción mas craneal de la fosa retroestiloidea; por el contrario este espacio no s e incluye en los casos de irradiación electiva en cuello N0, quedando su delimitación craneal a nivel de la apófisis lateral de la vértebra C1, debido a la casi nula incidencia de recidivas cercanas a base de cráneo en p acientes con c uello N 0 (134); a pes ar de la opinión de ot ros autores, como Som y cols. (169) que proponen extender el límite craneal del nivel II hasta la base de cráneo con independencia del status ganglionar del cuello.

Del mismo modo, e n caso de infiltración de l os niveles cervicales más caudales (IV, V) es conveniente incluir en el CTV el espacio graso caudal a los niveles IV y Vb, que anatómicamente coincide con la fosa supraclavicular, ya que en el caso de cuello N0 con RT electiva el limite caudal de estos niveles se sitúa 2 cm por encima de la unión esterno-clavicular, a pesar de que los vasos cervicales transversos (referencia quirúrgica) se sitúan por debajo de este limite que f ue establecido por la guía-consenso, al no detectarse r ecidivas t an caudales en pacientes N0 (134,99); del mismo modo que en el limite craneal, Som y co ls. (169), pr oponen a doptar la clavícula como limite caudal de l os niveles IV y Vb con independencia del status cervical.

Postoperatoriamente no s ólo s e t rata de ampliar l os l ímites c raneal y caudal de l os niveles I I, I V y V , s ino q ue l a t otalidad del ár ea q uirúrgica correspondiente al ni vel diseccionado deb e de incluirse en el CTV, especialmente e n el caso de infiltración de la cápsula ganglionar, debi do a l elevado riesgo de siembra de células tumorales durante la cirugía (254); l os limites del área quirúrgica pueden estimarse indirectamente a través de la hoja del procedimiento q uirúrgico r ealizado, o por l a di srupción t isular, t e jido inflamatorio y edema, que se visualiza en el TC de planificación.

Existen estructuras musculares como musculatura paraespinal, músculo subhioido, músculo esternocleidomastoideo, que no son extirpadas rutinariamente en las disecciones cervicales, tanto radical como radical modificada, y que en el caso de detectar una infiltración patológica de la fascia muscular o de los ganglios adyacentes a esta, la totalidad de estos músculos deberían ser incluidos en el CTV.

En el año 2006, Gregoire y cols. (179) publican una serie de recomendaciones para la delimitación ganglionar tras cirugía cervical, que esencialmente coinciden con las establecidas previamente en nuestro ensayo. En caso de afectación ganglionar con extensión extracapsular se incluyen mas generosamente los tejidos blandos en el nivel afecto y el CTV se amplía hasta una localización cercana a la superficie cutánea; en el caso de no presentar extensión extracapsular se protege la superficie cutánea para evitar la radiodermatitis, en una distancia de 3-4 mm.

V.1.2. Seleccionar volúmenes ganglionares del cuello

Los avances tecnológicos en Radioterapia han permitido el desarrollo de los sistemas de planificación para RT3D basados en imágenes de TC en formato digital, nos ha permitido visualizar los volúmenes a irradiar y los órganos de riesgo. Con el uso de la imagen desde el punto de vista del haz (beam-eye view) se simula la visión radiográfica, con la superimpresión de los volúmenes dibujados sobre el fondo anatómico. La distribución dosimétrica se visualiza en cortes transversales, sagitales y coronales. Se dispone de herramientas de evaluación como los histogramas dosis-volumen, cálculos de modelos biológicos, etc.

El desarrollo de los sistemas de tratamiento mediante control informático junto a los sistemas de colimación con multiláminas, permiten conformar los campos de tratamiento a los volúmenes de interés, previamente seleccionados. Se dispone además de cuñas y la posibilidad de realizar segmentos dentro de un mismo campo de radiación, lo que permite modular el campo de irradiación,

consiguiendo distribuciones de dosis muy conformadas al volumen tumoral, mejorando la protección de órganos críticos próximos.

El desarrollo actual de la RT3D se ha basado en varias premisas como que un mayor control locoregional tumoral puede incrementar la supervivencia, que una escalada de dosis puede aumentar el control local, y que nos permite la administración de dosis mayores a nivel tumoral y menor dosis en el tejido sano, disminuyendo la incidencia de efectos secundarios (morbilidad), traducido en un aumento de tolerancia del paciente. Pero todas estas hipotéticas ventajas desaparecen si no partimos de una adecuada selección de los volúmenes considerados de riesgo para irradiar.

V.1.2.1. Seleccionar volúmenes en un cuello No clínico no diseccionado (RT electiva)

La filosofía de cual es el volumen óptimo a tratar en esta situación clínica resulta controvertida. Así los cirujanos que empleaban técnicas de disección muy extensas y radicales, comenzaron a entender que no siempre estas eran sinónimo de un mayor control oncológico; precisamente el tratamiento ganglionar selectivo del cuello, ha tenido su mayor desarrollo por parte de los cirujanos, con la progresiva implantación de técnicas de disección más selectivas (203,255) (Tabla 70).

El concepto de disección selectiva por parte de los cirujanos se orienta a la preservación de estructuras tales como el nervio espinal accesorio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo, lo que se traduce en no diseccionar determinados niveles, que raramente se afectan, como los niveles IIb o Va, preservando las estructuras clínicamente relevantes, y finalmente adaptando el número de niveles diseccionados al riesgo de infiltración neoplásica de dichos niveles.

Tabla 70. Tipos de disecciones linfáticas cervicales.

TIPO DE DISECCIÓN	NIVELES DISECCIONADOS	ESTRUCTURAS PRESERVADAS
Radical	I,II,III,IV,V	-
Radical modificada	I,II,III,IV,V	N.E.
Funcional	II,III,IV,V (+/-I)	E.C.M., V.Y.I, N.E.
<u>Disecciones selectivas</u>		
Submentoniana	Ia	E.C.M., V.Y.I.,N.E.
Submandibular	Ib	
Suprahiodea	Ia,Ib	
Anterior cervical	IIa,III,IVa	
Posterior cervical	IIb,V	
Posterolateral	IIa,IIb,III,IV,Va,Vb	
Interyugular cervical	IIa,III,IVa (bilateral)	
Supraomohioidea	Ia,Ib,IIa,IIb,III	
Suboccipital	IIb, suboccipitales.	

E.C.M. *Musculo esternocleidomastoideo.*

V.Y.I. *Vena yugular interna.*

N.E. *Nervio espinal.*

Las disecciones selectivas del cuello se aceptan actualmente como procedimiento estándar en el tratamiento electivo del cuello N0 clínico cuando el riesgo de enfermedad subclínica alcanza el 15%-20%. Algunos centros han ido progresivamente extendiendo su aplicación a casos clínicamente positivos como N1 y casos seleccionados N2a, como en el cáncer de orofaringe con enfermedad en nivel I-II o tumores de orofaringe o laringe, con enfermedad confinada a niveles II-IV, con la adición de RT postoperatoria en presencia de factores de riesgo de recidiva ganglionar; las tasas de fallo cervical en niveles no diseccionados generalmente se encuentran por debajo del 10% (Tabla 71); siendo varios los estudios retrospectivos (256,257,258) que no encuentran diferencias significativas entre los pacientes sometidos a disecciones selectivas frente a los que realizan disecciones más radicales del resto de niveles. Por supuesto, las disecciones selectivas no están indicadas en presencia de EEC macroscópica, infiltración de la fascia compartimental del cuello o fijación del tumor a la arteria carótida. Del mismo modo, cuando se detectan múltiples ganglios en diferentes niveles, existe una alta probabilidad de enfermedad subclínica en el resto de niveles, no contemplados en las disecciones selectivas.

Tabla 71. Fallo cervical tras disecciones selectivas en cáncer de cavidad oral y faringe.

Autor (año)	Estadio Clínico	Niveles diseccionados	RT post-operatoria	Fallo cervical		
				Total	N.D.	N.N.D.
Byers (1985) (259)	T1-T4 N0-N3	I-III	Si	21/234 (9%)	16/234 (7%)	5/234 (2%)
Byers (1988) (146)	T1-T4 N0	I-III, II-IV I-V	No	45/299 (15%)	31/299 (10%)	14/299 5%
Spiro (1988) (117)	T1-T4 N0-N1	I-III	Si	12/107 (11%)	5/107 (4.5%)	7/107 (6.5%)
Spiro (1996) (260)	T1-T4 N0-N2	I-III	Si	16/296 (5.5%)	8/296 (2.7%)	8/296 (2.7%)
Pelliteri (1997) (293)	T1-T4 N0-N3	I-III II-IV	Si	8/67 (12%)	3/67 (4.5%)	5/67 (7.5%)
Pitman (1997) (261)	T1-T4 N0	II-IV	Si	5/142 (3.5%)	5/142 (5%)	0/142 (0%)
BHNCSSG (1998) (262)	T2-T4 N0	I-III	n.d.	6/64 (9%)	3/64 (4.5)	3/64 (4.5%)
Byers (1999) (155)	T1-T4 N0-N2	I-III, I-IV II-IV	Si	56/801 (7%)	39/801 (5%)	17/801 (2%)
Duvvuri (2004) (263)	T1-T4 N0	I-III	Si	17/180 (9.5%)	12/180 (6.5%)	5/180 (3%)
Shmitz (2009) (264)	T1-T4 N0-N3	I-III, I-IV II-IV	Si	7/249 (2.8%)	4/249 (1.6%)	3/249 (1.2%)

N.D. : Nivel diseccionado. N.N.D.: Nivel no diseccionado.

Puesto que actualmente los cirujanos contemplan de manera rutinaria el diseccionar uno o varios niveles ganglionares de forma selectiva, parece lógico que también con las técnicas de radioterapia actuales, los oncólogos radioterápicos puedan irradiar de forma selectiva los niveles ganglionares del cuello. En Oncología radioterápica son escasos los estudios sobre tratamientos selectivos cervicales en cuello no operado como tratamiento

electivo (253,275), aunque los conceptos establecidos previamente por los cirujanos podrían ser igual de válidos en irradiación cervical.

De forma similar a lo que ocurre con las disecciones cervicales en las que el Comité of the American Academy for Otolaryngology Head and Neck Surgery, recomendó el empleo de una terminología común y estandarizada para definir cada uno de los procedimientos de disección cervical, autores como Gregoire y cols (134) recomiendan el empleo de una terminología similar para la radioterapia cervical. La irradiación radical del cuello, incluiría en el CTV desde el nivel I al V, junto con vena yugular interna, nervio espinal accesorio y músculo E.C.M. y solo estaría recomendado en el caso de afectación patológica del músculo E.C.M. y/o vena yugular, secundario a infiltración extracapsular de los ganglios afectados en distintos niveles cervicales. La irradiación radical modificada no incluye en el CTV el músculo ECM; en teoría, tanto la vena yugular interna como el nervio espinal accesorio debería excluirse también, aunque en la práctica resulta técnicamente imposible; del mismo modo la arteria carótida (preservada en la disección radical modificada) debe incluirse dentro del CTV. La irradiación selectiva del cuello, sólo conllevaría la inclusión en el CTV de algunos de los niveles ganglionares considerados de riesgo, así en el caso de irradiación electiva en cuello N0 podríamos definir como irradiación supraomohioidea la inclusión de los niveles I-III, irradiación lateral del cuello los niveles II-IV e irradiación posterolateral los niveles II-V, e incluso podríamos adoptar el término de irradiación supraselectiva con la inclusión de niveles ganglionares aislados.

Los hallazgos publicados por Lindberg y cols (98) y Shah y cols (105,106) han demostrado que las metástasis en los ganglios cervicales progresan desde los ganglios del primer escalón a los más inferiores o profundos, sugiriendo que las células tumorales tras infiltrar un ganglio, prosiguen a través de las vías linfáticas, infiltrando diferentes ganglios y niveles cervicales (98,105,106, 146,155).

En el cáncer de cabeza y cuello sin evidencia clínica de afectación ganglionar, las metástasis ocultas cervicales más frecuentes se detectan en

nivel II, seguidos de los niveles I y III. Globalmente la prevalencia de metástasis ocultas cervicales en nuestra serie ha sido del 35%, lo que resulta similar a las cifras publicadas en la literatura (98,105,106,146,155). Nuestros resultados también demuestran que el nivel con afectación más prevalente, es el nivel II (55%) con independencia de la localización del tumor primario. En los pacientes N0 clínicos de nuestra serie, localizados en tumores de cavidad oral no se detecta ningún caso de metástasis oculta en nivel IV, del mismo modo en tumores de oro-hipofaringe, no se detecta ningún caso de enfermedad oculta ganglionar en nivel I a; finalmente, con independencia de la localización, no hemos registrado ningún caso de metástasis oculta en nivel V.

El patrón de distribución de metástasis cervicales ocultas en cuello diseccionado clínicamente N0 de nuestra serie, ha sido similar a los hallazgos anteriormente publicados, y que han constituido la base sobre la que se han adoptado los diferentes procedimientos de disecciones electivas por los cirujanos, en función de la localización del tumor primario. Así en tumores de cavidad oral el tipo de disección electiva en cuellos N0 clínicos, incluye los niveles Ia, Ib, II, y III (disección supraomohioidea) (136,152); sin embargo en tumores localizados en orofaringe, los niveles diseccionados incluyen el II, III y IV (disección anterolateral) (152).

Considerando que la efectividad terapéutica de la cirugía y radioterapia, son similares cuando se aplican electivamente en situaciones con cuello clínicamente N0 (265,266), la selección de niveles es establecida como estándares en cirugía cervical, se han adaptado a la RT cervical electiva. Son muy escasas las experiencias publicadas al respecto, que proponen guías para la selección de volúmenes ganglionares en irradiación electiva cervical (tablas 22 y 23 en la Introducción).

Gregoire y cols (134), han propuesto la irradiación de los niveles I-III en tumores de cavidad oral N0-N1, sin sospecha de infiltración extracapsular, en el caso de tumores de orofaringe e hipofaringe son los niveles II-IV. De acuerdo con la propuesta de Robbins y cols (267), se acepta que en casos de N0 no

sea necesario irradiar de manera electiva el nivel IIb. Del mismo modo y de acuerdo con Byers y cols (118) se indica la necesidad de incluir el nivel IV en el tratamiento electivo de tumores de lengua móvil debido a la alta incidencia de las “skip metastasis”. Se recomienda tratar los ganglios retrofaringeos en los tumores de pared faringea posterior.

La guía de Chao y cols (268), básicamente propone la irradiación de volúmenes similares a los descritos por Gregoire y cols (134) en el caso de irradiación electiva, cuando la probabilidad de enfermedad ganglionar oculta sea significativa.

La propuesta de RT electiva, que hemos escogido para nuestro ensayo en cuello N0 contralateral, no sometido a disección electiva y con probabilidad estimada de enfermedad oculta ganglionar de al menos 10%-15%, se ha establecido de acuerdo con los principios básicos derivados del patrón de afectación ganglionar subclínica publicado (98,105,106,146,155). Estos principios están recogidos en las dos guías publicadas con anterioridad. Para tumores de la cavidad oral se incluyen los niveles I-III, excepto para los localizados en lengua móvil, en los que hemos incluido el nivel IV. En orofaringe e hipofaringe hemos indicado la irradiación electiva de los niveles II-IV y retrofaringeos laterales, excepto para los tumores localizados en base de lengua, en los que se ha incluido además el nivel Ib.

En nuestro ensayo la irradiación electiva sólo se contempla para el cuello contralateral N0, no disecionado, en caso de tumores primarios con estadio T3-T4, tumores que cruzan la línea media, tumores que se extienden a áreas linfógenas mediales (suelo de boca, paladar blando, base de lengua, pared faringea, posterior área pos cricoidea, supraglotis) o tumores con afectación histológica ganglionar homolateral, subsidiarios de RT postoperatoria. (Tabla 34 del apartado Material y Métodos)

En este ensayo y utilizando los criterios previos para RT de enfermedad subclínica, hemos tratado la región del cuello contralateral al tumor en un total

de 55 pacientes N 0. En ninguno de estos casos se ha detectado fallo ganglionar a lo largo del seguimiento, con una tasa de control del 100%.

V.1.2.2. Seleccionar volúmenes en un cuello N+ posquirúrgico (RT adyuvante postoperatoria)

Tras cirugía ganglionar terapéutica en cuello con infiltración linfática patológica y criterios para la administración de RT postoperatoria, el volumen de irradiación habitualmente incluye desde el nivel I al V. Son varias las razones para que no se hayan desarrollado experiencias con tratamiento selectivo en RT postoperatoria y que por tanto, la irradiación de la totalidad de los niveles cervicales de forma indiscriminada, se considere como una práctica estándar. En primer lugar la cirugía cervical de elección en cuello clínicamente positivo ha sido la disección radical o radical modificada, que incluye la disección de los niveles I al V, con la inclusión opcional de otras estructuras anatómicas no linfáticas (274), y sólo en casos seleccionados se han indicado disecciones selectivas (269).

En segundo lugar, el procedimiento estandarizado de la disección cervical, conlleva en la práctica quirúrgica la extracción del tejido graso cervical en bloque. La pieza de disección una vez extraída pierde las referencias anatómicas, con la imposibilidad de estratificarla por niveles para su estudio patológico, si previamente no se identifican los límites de dichos niveles intraoperatoriamente (290,291).

Por otro lado, los límites entre niveles ganglionares generalmente no están constituidos por barreras anatómicas, de modo que en caso de voluminosas adenopatías (mayores de 3 cm), localizadas en el límite entre un nivel y otro, o con infiltración extracapsular, serían varios los niveles implicados (254).

Otro motivo para la falta de desarrollo de técnicas de irradiación selectiva cervical está en la alta variabilidad existente en la definición de las referencias radiológicas de los niveles ganglionares para su delimitación, no llegándose a

un mínimo acuerdo hasta la publicación de la guía consenso en el año 2003. Esta guía es válida, en principio, para cuellos No clínicos no disecionados (99). Las referencias establecidas en esta guía, difícilmente podían aplicarse a cuellos intervenidos quirúrgicamente por la alteración anatómica consiguiente y/o desaparición de referencias radiológicas. En el año 2006, se publicó la primera propuesta para estandarizar criterios y evitar la variabilidad en la delimitación cervical postoperatoria (179).

En la actualidad, mediante el empleo de técnicas de 3D con complejos planificadores informatizados, colocación con multiláminas que permite la segmentación de volúmenes, la aplicación de los principios de la RT guiada por imagen, etc (270) es posible realizar las técnicas de radioterapia cervical selectiva.

Las dos únicas guías para la selección de volúmenes cervicales a irradiar publicadas hasta el momento (134,268) siguen utilizando el estadiaje TNM patológico para la selección de volúmenes de manera global, no estratificando los volúmenes cervicales a irradiar, en función del estatus patológico de cada nivel. Siguiendo estas directrices, Nangia y cols (271) consideran que, en irradiación postoperatoria por cuello positivo la totalidad de los niveles ganglionares del cuello homolateral deben ser irradiados y sólo de forma selectiva los niveles contralaterales en función de la localización del tumor primario.

Ante la falta de estudios previos que nos sirvieran de referencia para la irradiación selectiva ganglionar postoperatoria y para diseñar la guía testada en nuestro ensayo, hemos establecido una serie de principios que utilizamos para la selección de volúmenes cervicales postoperatorios a irradiar, considerando como nivel de riesgo, aquel que presenta infiltración patológica ganglionar, ya sea por infiltración de un sólo ganglio asociado a la presencia de alguno de los siguientes factores pronósticos desfavorables: a) En el nivel afectado sólo se identifica para el estudio patológico el ganglio infiltrado, b) El diámetro mayor del ganglio afectado es igual o mayor a 3 cm, c) Rotura de la cápsula ganglionar, d) presencia de infiltración ganglionar en algún otro nivel.

Del mismo modo consideramos nivel ganglionar de riesgo si se identifica la infiltración tumoral en, al menos, dos ganglios en un nivel, con independencia de su número y tamaño.

Seleccionamos los volúmenes correspondientes al nivel/es de riesgo, con las siguientes consideraciones: 1) Si el ganglio infiltrado se localiza en la intersección de dos niveles, ambos niveles son considerados de riesgo, 2) Los niveles localizados entre dos o más niveles considerados de riesgo, se incluyen en el volumen de irradiación con independencia del estatus ganglionar patológico que presenten.

La justificación para la selección de estos volúmenes de riesgo, se basa en los hallazgos publicados en la literatura científica. La eficacia de la RT postoperatoria en cuello pN1 sigue muy cuestionada. Jäkel y cols (272) al analizar 118 pacientes pN1, detectaron 7/72 recidivas cervicales tras cirugía exclusiva y 1/46 en los pacientes sometidos a RT postoperatoria, aunque sin impacto en la supervivencia, por lo que no recomiendan la realización de RT postoperatoria si la afectación pN1 no se asocia a otros factores de riesgo, entre ellos, la infiltración exclusiva del nivel I V o "skip metástasis". Recientemente Chen y cols (273), han analizado 59 pacientes pN1, no detectando ninguna recidiva regional homolateral en los 28 pacientes irradiados posoperatoriamente frente a 7/31 de los pacientes tratados solo con cirugía, aunque este beneficio no se traslade a la supervivencia por la alta efectividad del tratamiento de rescate. Estos datos les han impulsado a no recomendar la irradiación rutinaria sin valorar individualizadamente un análisis riesgo beneficio de recurrencia, considerando en cada caso la morbilidad secundaria al tratamiento.

Son varios los estudios que no han encontrado beneficios significativos cuando se estudia el control locoregional de la irradiación postoperatoria, salvo en los casos en los que se aplicó la RT por existir 2 o más ganglios cervicales infiltrados (274,275,276). A pesar de la falta de estudios prospectivos, existe un consenso unánime de la necesidad de tratamiento adyuvante con RT tras

disección ganglionar en el caso de afectación patológica de 2 ó más ganglios, de un solo ganglio con diámetro superior a 3 cm o cuando se demuestra la presencia de infiltración extracapsular (175,200,255,274,277); estos criterios de forma global han sido los empleados en los distintos ensayos llevados a cabo por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) en los brazos de cirugía y RT postoperatoria (86,281,282) .

Kao y cols, (203) han analizado el impacto que la RT postoperatoria tiene sobre la supervivencia de pacientes con ganglios positivos a partir de los datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), identificando 5297 pacientes con afectación cervical postoperatoria y tratados con cirugía +/- RT. La RT adyuvante a la cirugía se asocia con un incremento de la supervivencia global para todos los pacientes con ganglios positivos, con independencia del estadio patológico (pN1-pN3). El beneficio en la supervivencia global es sobretodo evidente en pacientes pN2a que reciben RT postoperatoria, con una supervivencia global a 5 años de 44.4% (95% CI, 41.2-47.6%) vs 27.8% (95% CI, 21.5-34.5%) con cirugía exclusiva (p<0.001). La RT adyuvante se asocia con un aumento de la supervivencia a 5 años del 18.4% (95% CI, 11.8-26.1%) al 42.3% (95% CI, 38.6-46.1%) para pacientes pN2b (p<0.001). En pacientes con cuello pN2c-pN3 que reciben RT postoperatoria, la supervivencia global a 5 años es del 34% (95% CI, 29.8-38.5%) en comparación con el 21.9% (95% CI, 13.0-32.3%) de los que son tratados con cirugía exclusiva (p=0.0011). La magnitud en la reducción del riesgo de muerte es mayor para pN2b-pN3 (HR, 0.62; 95% CI, 0.51-0.75; p<0.001) que para pN1 y pN2a (HR, 0.82; 95% CI, 0.67-0.99; p=0.048 y HR, 0.78; 95% CI, 0.67-0.90; p=0.001 respectivamente). Estos resultados han conducido a que las guías de práctica clínica recomiendan la RT adyuvante para pacientes con cuello pN2-pN3, valorando que el paciente sea sometido a observación en estadio pN1, especialmente si no presentan otros factores patológicos de riesgo (278).

Son varios los estudios que han demostrado una relación lineal entre el tamaño del ganglio metastático y la probabilidad de infiltración de la cápsula ganglionar (254,256,257,258,279); así la probabilidad de infiltración de la

cápsula en un ganglio de 1 cm es del 17% al 43%. Este porcentaje aumenta hasta el 67%-95% cuando el diámetro del ganglio metastático es mayor de 3 cm; este hallazgo ha sido determinante de la indicación en nuestro ensayo de RT postoperatoria en pacientes con un solo ganglio afecto si el diámetro del mismo es mayor de 3 cm (pN2a-pN3), aún en el caso de que no exista constatación patológica de infiltración periganglionar.

La infiltración periganglionar se ha identificado como uno de los factores pronósticos más frecuentes y consistentes, en relación al fallo locoregional, en pacientes tratados con cirugía y/o RT (280,281). La experiencia publicada por investigadores del Centro MD Anderson (280) ha indicado que la tasa de recidiva cervical es del 29% en pacientes con infiltración capsular que son tratados con cirugía y RT postoperatoria. Para Shaw y cols (282), la presencia de infiltración capsular duplica el riesgo de recidiva local y de metástasis dístales, y triplica la incidencia de recidiva regional, lo que conduce a pesar del tratamiento convencional de cirugía y RT adyuvante a una tasa de supervivencia global a 5 años del 16%. Liao y cols (283) han analizado 255 pacientes con afectación extracapsular, y han encontrado una tasa de supervivencia global a 5 años del 8% en pacientes tratados sólo con cirugía y del 65% tras tratamiento combinado (49% en el grupo de RT postoperatoria y 68% en el grupo de quimio-radioterapia). La necesidad de intensificar el tratamiento postoperatorio con quimio-radioterapia en este subgrupo de pacientes se evidencia con los resultados de los ensayos RTOG (#9501) y EORTC (#22931) (186). En nuestra serie la totalidad de pacientes con infiltración de la cápsula ganglionar han sido sometidos a tratamientos con QT concomitante, y aunque la presencia de infiltración capsular tiene impacto en el fallo terapéutico, ya que un 60% (9/15) de los pacientes con fallo ganglionar presenta infiltración capsular frente a un 36.7% (22/60) de los que no fracasan en el cuello, su presencia no se asocia con diferencias estadísticamente significativas, quizás por el bajo número de eventos.

Siguiendo el esquema de infiltración cervical infatigablemente, la afectación de los niveles III, IV ó V se asocia generalmente con la presencia de ganglios positivos en los niveles I ó II (284,285,286), sin embargo se ha

constatado cierta variabilidad en este patrón de drenaje linfático ordenado; la primera explicación puede estar en la presencia de un “drenaje linfático atípico” que obviando el nivel I-II, llega directamente al nivel III-IV (287), la segunda explicación consiste en que las células neoplásicas puedan pasar a través del primer nivel de drenaje correspondiente sin ser detectadas por los métodos de estudio patológicos de rutina (micrometástasis) (288). En cualquier caso bien sea por la presencia de un patrón atípico de drenaje linfático o por verdaderas metástasis en salto, estos fenómenos aún siendo más frecuentes en cáncer de lengua, representan un porcentaje mínimo dentro del patrón de drenaje linfático del cáncer de cabeza y cuello; así Lodder y cols (286) estudiando 226 disecciones correspondientes a pacientes con cáncer de cavidad oral han detectado sólo 10 casos (4%) con metástasis exclusivas en nivel III y 4 casos (2%) en nivel IV. Hallazgos similares han sido publicados por Dias y cols (285) en 339 pacientes con cáncer de lengua y suelo de boca, obteniendo una tasa de símp metastasis en nivel IV de 0.9%. La prevalencia de afectación del nivel IV en cáncer de cabeza y cuello es relativamente baja (del 2% al 6%), y generalmente en relación con la infiltración de niveles previos (82,285,286). Con respecto al nivel V, la serie publicada por investigadores del Memorial Sloan Kettering (110), analiza 40 casos de disecciones del nivel V, no detectando ninguna afectación patológica en dicho nivel si el resto de niveles no se encuentran afectados, siendo inferior al 1% si existe afectación única en niveles I-III, aumentando al 16% si la afectación única es en nivel IV, y llegando hasta un 40% cuando existe afectación patológica de la totalidad de los niveles previos (I-V).

El análisis de los resultados obtenidos en nuestra serie ofrece cifras similares, así en el cuello homolateral diseccionado la incidencia de metástasis ganglionar en el nivel IV es del 5% (4/82) asociándose en todos, con infiltración de ganglios en otros niveles (3 pacientes con infiltración de niveles previos II y III y en el paciente restante con infiltración en niveles Ib y II) y del 2% (2/82) en nivel V, igualmente con afectación en otros niveles ganglionares (1 paciente con afectación de niveles II,III y IV y el otro paciente con afectación sólo del nivel II).

La infiltración de sólo un nivel cervical, sin afectación del resto de niveles diseccionados se ha detectado en el nivel Ia (1 caso), nivel Ib (3 casos) y nivel II (6 casos); no se detecta ningún caso de afectación exclusiva de nivel III, IV o V, sin afectación de algún otro nivel.

En 50 de las 52 piezas de disección ganglionar (96%), consideradas como positivas, se ha encontrado un patrón de diseminación cervical ordenado de los niveles I a III (Comenzando en nivel Ia-b en 27 disecciones, nivel II en 19 disecciones y en nivel III en 5 disecciones). Sólo se han identificado dos excepciones, en un paciente se detectó infiltración de nivel IV sin afectación de nivel III y con infiltración de niveles Ib y II, y en el otro paciente se detectó afectación del nivel V sin infiltración de niveles III y IV, pero con afectación del nivel II.

V.2.PATRÓN DE INFILTRACIÓN GANGLIONAR POSTQUIRÚRGICO POR NIVELES

En un cuello intervenido quirúrgicamente, el estratificar por niveles Ia pieza de disección ganglionar para un posterior estudio histopatológico, permite establecer un patrón detallado de infiltración anatómica.

No existe una estandarización ni normas establecidas para que el estudio de la pieza de disección cervical se realice por niveles ganglionares; la actuación más común es remitir al laboratorio de anatomía patológica la pieza de disección en bloque, lo que hace imposible establecer "a posteriori" un esquema topográfico por niveles de la afectación ganglionar del cuello diseccionado. Las referencias de los límites establecidos por Robbins y cols (133) para cada nivel, en relación con la pieza de disección, son anatómicas y por tanto deben establecerse y marcarse en el mismo acto quirúrgico, marcando con tinta los límites o mediante clips, para así poder ser separadas tras la resección. Esto se debe llevar a cabo antes de fijarlas en formol para su posterior estudio histopatológico (289,290). Krawala y cols (291), han demostrado que la disección cervical dividiendo

intraoperatoriamente la pieza para el estudio patológico, por niveles, no influye en el rendimiento ni en el resultado global del estudio histopatológico, resultando similar el número total de ganglios obtenidos tanto por disección en bloque como cuando la pieza quirúrgica se envía dividida por niveles.

Existe cierta variabilidad entre el número de ganglios diseccionados en vaciamientos radicales que oscila según lo publicado entre 27 y 44 ganglios (Tabla 72). El número de ganglios extirpados en una disección selectiva debería ser comparable a la obtenida en los correspondientes niveles de una disección radical. En una experiencia llevada a cabo por Friedman y cols (292) sobre cadáveres, se ha de mostrar que cuando se respetan los límites anatómicos, el número de ganglios extirpados en cada nivel son similares para disecciones selectivas o radicales; el número de ganglios diseccionados en vaciamientos supraomohioideos fue de 20 (rango 14-26) y en vaciamientos selectivos laterales fue de 30 (rango 15-43). Por su parte, Pelliteri y cols (293) disecaron un promedio de 19 ganglios (rango 9-36) en 67 vaciamientos selectivos. En la serie de León y cols (294) en los vaciamientos selectivos se disecaron una media de 25 ganglios (rango 10-63). En nuestra serie en los vaciamientos selectivos se han disecado una media de 14 ganglios (rango 8-31).

El número de ganglios obtenidos para su estudio histopatológico por nivel debe ser independiente del tipo de disección realizada. Las referencias anatómo-quirúrgicas de cada nivel son independientes del tipo de disección y de la radicalidad de ésta en cuanto a la inclusión de otras estructuras no linfáticas. En nuestra experiencia cuando se cuantifica el número de ganglios diseccionados por nivel, su magnitud resulta similar con independencia del tipo de disección realizado, radical, radical modificado, supraomohioideo, y lateral (Tabla 39 del apartado Resultados).

Tabla 72. Cuantificación ganglionar según procedimiento de disección cervical.

	Procedimiento	N	Media
Byers (1985) (295)	V.R.	967	44
	V.R.M.	1465	31
Shah (1990) (106)	V.R.	699	39
Candela (1990) (103)	V.R.	313	37
Van den Breckel (1996) (296)	V.R.	58	43
	V.S.	96	15
Pelliteri (1997) (293)	V.S.	67	19
Bhattacharyy (1998) (153)	V.R.	135	22
	V.R.M.		26
	V.S. (S.O.H.)		10
Brazilian HNCSG (1999) (149)	V.R.M.	163	31
SEER (1999) (297)	V.R.+V.R.M.+V.S.	1499	27
Friedman (1999) (292)	V.R.	98	31
	V.S. (S.O.H.)		20
	V.S. (L.)		30
Agrama (2001) (299)	V.R.	64	30
León (2004) (294)	V.S.	49	25
Martinez M (2011)	V.R.	90	28
	V.R.M.		28
	V.S. (S.O.H.)		13
	V.S. (L.)		15

V.R. Vaciamiento radical
S.O.H. Supraomohioideo

V.R.M. Vaciamiento radical modificado
L. Lateral

V.S. Vaciamiento selectivo

El número óptimo de ganglios que deben ser identificados en un vaciamiento, así como su repercusión pronóstica, resulta actualmente controvertido. La 6ª edición del TNM considera recomendable un mínimo de 6 ganglios disecados en un procedimiento selectivo para poder llevar a cabo un estadiaje patológico mínimo a nivel cervical (298). Agrama y cols (299) al analizar 1591 pacientes de la base de datos SEER, encuentran relación entre el número de ganglios examinados y la probabilidad de encontrar metástasis cervicales; las disecciones con menos de 13 ganglios en comparación con más de 20 ganglios, revelan un incremento significativo de la probabilidad de

encontrar ganglios metastáticos en estas últimas, aunque este aumento podría simplemente reflejar la realización de procedimientos quirúrgicos más radicales en pacientes con mayor riesgo de afectación ganglionar; no obstante esta relación también se ha demostrado cuando se estudia la infiltración ganglionar en otras neoplasias como el adenocarcinoma de recto (300), por otra parte, Ebrahimi y cols (301) al analizar 283 disecciones cervicales, han encontrado también una relación positiva entre el número de ganglios examinados y la probabilidad de supervivencia; así, en el análisis multivariante, menos de 18 ganglios examinados constituye un factor predictor independiente de supervivencia global ($p < 0.02$), específica ($p < 0.043$) y libre de enfermedad ($p < 0.04$), la explicación más lógica a este incremento de la mortalidad estaría en que los pacientes con pocos ganglios examinados podrían ser infratratados de la enfermedad oculta cervical, resultando en una mayor tasa de recidivas regionales, no obstante este estudio no fue diseñado para analizar la tasa de recurrencia regional.

Lógicamente el número de ganglios examinados va a depender de la extensión y número de niveles cervicales diseccionados, Bhattacharyya y cols (153) en su serie de 135 pacientes, han encontrado una media de 20.5 ganglios en las disecciones cervicales efectuadas con una gran variabilidad según el procedimiento quirúrgico realizado, 26.3 ganglios en la disección radical modificada, seguido de la disección radical con 21.8 ganglios, disección funcional con 16.1 ganglios y supraomohioidea con 9.9 ganglios. En nuestra serie se han obtenido resultados bastante similares, encontrándose una media global de 17.2 ganglios por disección, oscilando entre 28.2 ganglios en el vaciamiento radical modificado, 27.8 ganglios en el vaciamiento radical, 12.8 ganglios en el supraomohioideo y 14.6 ganglios en el vaciamiento lateral. (Tabla 72).

V.3.PATRÓN DE FALLO CERVICAL TRAS RT SELECTIVA GANGLIONAR

El patrón de fallo cervical tras un protocolo de RT selectiva ganglionar no debería variar sustancialmente del esperado, tampoco debe comprometer de manera significativa el control regional y la supervivencia postratamiento.

El patrón de fallo tras radioterapia posoperatoria en cáncer de cabeza y cuello no es homogéneo y está influido por múltiples causas, entre ellas los factores dependientes del tumor, como el estadio T del primario, el estatus del margen quirúrgico, el número de ganglios cervicales infiltrados, la invasión de la cápsula ganglionar o la extensión extracapsular. Estos factores han sido agrupados por Langendijk y cols (302) quienes han establecido 3 grupos de riesgo en pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria, que se distinguen por diferentes patrones de fallo terapéutico (Tabla 73).

Tabla 73. Definición de grupos de riesgo y patrón de fallo en radioterapia postoperatoria (5 años) (302)

Clase pronóstica	Definición	Control loco-regional (%)	Supervivencia libre metástasis (%)	Supervivencia libre enfermedad (%)	Supervivencia global (%)
Clase I (Riesgo intermedio)	Margen quirúrgico libre y no invasión extracapsular.	92	92	65	67
Clase II (Riesgo alto)	T1, T2 y T4 con margen quirúrgico cercano o positivo o un ganglio metastático con invasión extracapsular	78	80	47	50
Clase III (Riesgo muy alto)	Tumores T3 con margen quirúrgico cercano o positivo o múltiples metástasis ganglionares con invasión extracapsular o N3	58	68	32	50

Por otro lado, el patrón de fallo tras RT postoperatoria, va a depender de variables propias del tratamiento, como la dosis de RT (64,303,304), el intervalo entre cirugía y RT (305,306), la duración del tratamiento con irradiación (199,213,307,308), el tiempo total de tratamiento desde la cirugía hasta la finalización de RT (303,306,309) y la adición de QT concomitante (188,228).

Analizando las series publicadas en las que se ha descrito el patrón de fallo tras RT postoperatoria (Tabla 74) podemos decir que el control locoregional a 5 años oscila entre 61% y 86%, el control a nivel cervical entre 74% y 94%. Los datos referidos a las tasas de supervivencia global muestran resultados más dispares; en el análisis de 8795 pacientes de la base de datos

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) la supervivencia global a 5 años es de 43.2% (95% CI, 41.9%-44.4%) y la supervivencia cáncer específica de 50.9% (202). Basándonos en los datos publicados, para que los resultados de nuestra serie pudieran considerarse de acuerdo a un patrón esperable de fallo tras RT postoperatoria, hemos realizado una estimación previa de control locoregional de 75% (+/-10%), control regional cervical de 83% (+/-10%) y supervivencia global a los 42 meses de 50% (+/-10%). Esta aproximación previamente establecida se ajusta a los resultados obtenidos en nuestra serie, con un control locoregional del 72%, control cervical del 80% y la supervivencia global encontrada ha resultado ser del 60% (Tabla 74).

Por otro lado, cuando se evidencia una recidiva regional su aparición es relativamente predecible, y a que la mayor tasa de fallo ganglionar se ha encontrado en los niveles cervicales previamente considerados como de alto riesgo de recidiva regional; así el 80% (12/15) de las recidivas ganglionares detectadas lo hacen en niveles considerados de riesgo y sometidos a irradiación postoperatoria (11 en niveles de muy alto riesgo: CTV_{2ganglionar} y el paciente restante en nivel de alto riesgo: CTV_{1ganglionar}). El 20% restante (3/15) recidivan en niveles ganglionares considerados de bajo riesgo.

El riesgo de fallo cervical en nuestra serie se encuentra relacionado significativamente con el estadio patológico ganglionar y con el estatus de la cápsula ganglionar. Los pacientes con cuello pN0 han presentado una tasa de fallo cervical del 12% frente al 67% con cuello pN3, siendo del 25% y 21% para pN1 y pN2 respectivamente. Con respecto a la rotura capsular aunque su presencia incrementa la tasa de fallo cervical del 14% al 29%, resulta más significativa su influencia en el patrón de fallo ganglionar. En efecto, la totalidad de los 9 fallos cervicales evidenciados en pacientes con rotura capsular, se han presentado dentro del campo de irradiación; sin embargo en pacientes sin rotura capsular, sólo en 3 de los 6 pacientes con fallo cervical, este ha ocurrido dentro del campo de irradiación.

Tabla 74. Patrón de fallo tras RT postoperatoria.

Serie	n	Control loco-regional (%)	Control cervical (%)	Supervivencia global (%)	Seguimiento medio (meses)
Bartelink (310) 1983	107	-	94(a)-67(b)	-	60
Lamoreaux (216) 1992	442	74(c)-71(d)	95(c)-90(d)(*)	48(c)-44(d)	48
Frank (311) 1994	45	86	-	48	60
Bachard (312) 1996	83	77(c)-69(d)	-	72(c)-46(d)	24
Nisi (313) 1998	79	77	87 (*)	64	24
Lundahl (314) 1998	95	-	74	56	36
BHNCSG (262) 1998	116	73.6	83	63	60
Byers (155) 1999	92	-	83	-	24
Dawson (315) 2000	58	79	83	-	27
Pfreundner (316) 2000	257	77	-	60	36
Ang (199) 2001	213	71	85	53	59
Chepeha (165) 2001	52	69	88 (*)	42	26
Huang (305) 2003	35	61	-	71	60
Chao (317) 2003	74	85	90 (*)	68	24
Smid (318) 2003	114	86(c)-69(d)	89(c)-83(d) (T:86)	74(c)-64(d)	32
Bernier (188) 2004	334	82(c)-69(d)	-	53(c)-40(d)	46
Cooper (228) 2004	459	81(c)-70(d)	-	45(c)-40(d)	60
Yao (319) 2005	55	84	90(*)	68	24
Gourin (320) 2008	256	-	86(e)-62(f)	-	27
Chen (321) 2009	28	86	-	77	60
H U Virgen Nieves	75	72	80	60	47

(*) Fallo cervical homolateral como 1ª evidencia de fallo locoregional.

(a) Sin invasión extracapsular.

(b) Con invasión extracapsular.

(c): QT concomitante. (d) : sin QT concomitante.

(e):< 3 ganglios positivos. (f):≥3 ganglios.

(T): Total.

Resulta prácticamente inexistente la experiencia publicada con patrones de recidiva cervical por niveles ganglionares tras radioterapia postoperatoria. La única experiencia publicada que describe un patrón de fallo ganglionar detallado, es la de Chao y cols (127), en la que los autores analizan el fallo

ganglionar que se encuentra en 74 pacientes irradiados postoperatoriamente. En el trabajo se establecen dos volúmenes ganglionares de riesgo: 1) Alto riesgo (CTV2) que incluye los niveles disecados con ganglios infiltrados con la presencia o no de extensión extracapsular y 2) Riesgo intermedio (CTV1) que incluye los niveles ganglionares irradiados de forma electiva. En pacientes considerados de bajo riesgo, los niveles ganglionares más inferiores no son irradiados. Tras un seguimiento medio de 26 meses, se detectaron 7 recidivas cervicales; de las cuales 2 se localizaron en niveles cervicales caudales no irradiados; de las 5 restantes, 2 pacientes hicieron la recidiva en niveles irradiados a altitudosis (CTV2) y los otros 3 en niveles de dosis intermedia (CTV1) (Tabla 75).

Tabla 75. Patrón de fallo ganglionar por niveles tras RT postoperatoria (127).

Paciente	Localización	Estadio	Fallo Ganglionar	Tiempo hasta recidiva (meses)
1	C. Oral	T2N2	Nivel no RT	9
2	Hipofaringe	T3N0	CTV1	6
3	Orofaringe	T3N2c	CTV1	2
4	Laringe	T3N2b	CTV1	8
5	C. Oral	T4N2b	CTV2	6
6	T.O.D.	TxN2c	CTV2	7
7	C. Oral	T2N0	Nivel no RT	8

V.4.VENTAJAS DE LA IRRADIACIÓN SELECTIVA GANGLIONAR

V.4.1.Volumen cervical no irradiado tras RT selectiva

El volumen de tejido cervical no irradiado con protocolo de RT selectiva en comparación con el volumen utilizado de manera estándar, resulta significativamente inferior.

En este ensayo no se han modificando los criterios para indicar la administración de RT postoperatoria cervical (cuando un cuello tiene indicación

de RT postoperatoria, ésta se realiza), sólo se pretende reducir el volumen de tejido cervical irradiado, así como disminuir la intensidad de dosis en la parte del cuello irradiado, correspondiente a los distintos niveles de riesgo previamente establecidos.

Con esta aproximación terapéutica hemos pretendido, en un escenario postoperatorio, considerar la irradiación del cuello no como un todo sino como múltiples volúmenes constituidos por niveles que conforman un mapa de riesgo dentro del cuello con criterios suficientes para ser irradiados tras disección cervical. Lógicamente habría un grupo de pacientes con afectación masiva y en diferentes niveles cervicales, en los que la aplicación de estos conceptos de RT selectiva ganglionar no tiene lugar, o no supondría una reducción significativa del volumen a irradiar.

Los criterios de irradiación cervical empleados de manera estándar están ampliamente aceptados, y se han descrito en el capítulo de material y métodos. El volumen de irradiación considerado como estándar, tras una disección ganglionar positiva, incluye la totalidad de los niveles ganglionares considerados de riesgo por el cirujano y que deben coincidir con la extensión del vaciamiento al que el paciente ha sido sometido, con la inclusión de los ganglios retrofaríngeos que habitualmente no son disecados en caso de ser considerados de riesgo.

De los 69 pacientes incluidos en nuestro trabajo con criterios de RT cervical, la aplicación del procedimiento de RT selectiva en 30 pacientes (43.5%) supone una disminución del volumen cervical irradiado posquirúrgico en una media de 118.6 cc por paciente (21.9 cc-234.7 cc), que denominamos en nuestro ensayo CTV_{0ganglionar}, y que supone una reducción media de 1.8 niveles por paciente.

Por otro lado el poder estratificar la dosis por niveles, nos ha permitido escalar dosis en el rango de 50 Gy hasta 66-70 Gy, sólo en los niveles considerados de muy alto riesgo; esta opción en una RT estándar cervical, sin contar con la identificación de niveles afectos, resultaría técnicamente

imposible de llevar a cabo. Así de los 171 niveles irradiados sólo el 40% lo son a alta dosis (66-70 Gy: CTV_{2ganglionar}) mientras que el 60% restante lo son a baja dosis (50 Gy: CTV_{1ganglionar}).

Por tanto y según nuestros resultados, aplicar criterios de RT selectiva, permite disminuir el volumen irradiado cervical tras disección positiva en un 43.5% de nuestros pacientes e intensificar dosis sólo en el 40% de los niveles cervicales irradiados.

V.4.2. Beneficios secundarios de la RT selectiva ganglionar

V.4.2.1. Grado de cumplimiento del esquema terapéutico previsto

Los retrasos, a bandono o no cumplimiento del esquema íntegro de tratamiento previsto por razones de toxicidad resulta mínimo en nuestro ensayo siendo óptimo el grado de cumplimiento del esquema terapéutico previsto.

Resulta complicado cuantificar el porcentaje considerado como usual en retrasos, a bandonos o falta de cumplimiento del esquema de radioterapia postoperatoria, en primer lugar porque las posibles causas son multifactoriales, dependiendo de comorbilidades del paciente, idoneidad de los tratamientos de soporte, concomitancia con quimioterapia, técnica y volumen de irradiación, etc, y en segundo lugar porque esta información con frecuencia no se recoge en las publicaciones científicas.

En el análisis de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) (322) realizado sobre 5086 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello y sometidos a radioterapia, el porcentaje de interrupciones y/o incumplimiento del esquema íntegro de radioterapia que resulta es de 29.6% para los pacientes tratados con cirugía y RT (33.3% en cáncer de cavidad oral y 33.5% en cáncer de faringe), que se incrementa hasta un 49.7% cuando se combina cirugía, RT y QT (53.3% en cáncer de cavidad oral y 51.5% en cáncer de faringe).

En el ensayo RTOG 9501 con 459 pacientes con cáncer de cabeza y cuello randomizados para recibir RT frente a RT y QT concomitante postcirugía, el esquema de RT previsto se administra sin desviaciones en el 80% de los pacientes y el esquema de QT en el 83%, sin poder precisar que porcentaje está relacionado con la toxicidad al tratamiento. En el ensayo EORTC 22931 con 334 pacientes randomizados de forma similar al previo, un 4% de los pacientes reciben menos del 10% de la dosis prevista, y de los que reciben al menos el 90% de la dosis de RT prevista, el 24% presentan un retraso significativo en la finalización del esquema de RT (25% en el grupo de RT y 23% en el grupo de RT y QT concomitante), aunque igualmente no se especifica el retraso debido a toxicidad secundaria al tratamiento.

Con respecto a nuestra serie, de los pacientes evaluables, solo un 1.3% ha recibido menos del 5% de la dosis de RT prevista, siendo la dosis administrada en los volúmenes cervicales el 98.4% de la dosis prevista (CTV1_{ganglionar}: 99.6%, CTV2_{ganglionar}: 98%).

En cuanto al retraso en la finalización de la RT por interrupciones, en nuestra serie, el 90.6% de los pacientes finalizan el esquema de radioterapia con sólo 1 día de interrupción como máximo, sobre el período de días teórico establecido, el 95% con 2 días de interrupción y el 100% con 5 días como máximo de interrupción (Tabla 76). Las principales causas de interrupción fueron los días festivos (51.8%) y en segundo lugar las cuestiones técnicas: revisiones, averías (33.5%) y sólo el 3.5% fueron secundarias a toxicidad. Comparado con otras experiencias, la proporción de interrupciones de vida a toxicidad resulta de menor cuantía en nuestro ensayo (Tabla 77).

Tabla 76. Retraso en la finalización de la RT por interrupciones.

0 días	1 día	2 días	3 días	4 días	5 días
20%	90.6%	94.7%	96%	97.3%	100%
(15/75)	(68/75)	(71/75)	(72/75)	(73/75)	(75/75)

Tabla 77. Principales causas de interrupción en esquema de RT.

Causas	Rios B y cols (323)	James N y cols (324)	Nuestra serie
Técnicas	16.8%	44%	33.5%
Festivos	49.5%	39%	51.8%
Toxicidad	19%	9%	3.5%
Otros	14.7%	8%	12.2%

V.4.2.2.Toxicidad secundaria al tratamiento

Asumiendo que la toxicidad secundaria a radioterapia, entre otros factores, está en relación con el volumen irradiado y la dosis administrada (volumen-dosis de pendiente), la toxicidad debería disminuir de manera significativa tras un esquema de RT selectiva ganglionar.

La mucositis oral constituye la toxicidad aguda más frecuente y significativa en radioterapia de cabeza y cuello. Su incidencia y gravedad está en relación con la intensidad de la RT, siendo mayor con esquemas de fraccionamientos alterados, y en relación directa con la dosis y el volumen irradiado y también con el tipo de quimioterapia concomitante, dosis y esquema (231,232,325,326). Los factores de riesgo en relación con las características del paciente están menos claros. La edad, sexo, índice de masa corporal, uso de alcohol y tabaco, enfermedad dental preexistente, estado tumoral avanzado, cambios en el flujo salivar y flora bacteriana oral, se han identificado como posibles factores de riesgo, aunque la significancia de cada uno de ellos es limitada e incierta (322,326,327).

Poulsen y cols (327), han analizado 350 pacientes que forman parte del ensayo TROG 91:01 con cáncer de cabeza y cuello irradiados con intención curativa y que fueron randomizados para recibir RT en esquema de fraccionamiento convencional versus fraccionamiento acelerado y relaciona la toxicidad aguda con diferentes parámetros, siendo el volumen de irradiación en la segunda fase de tratamiento el factor de mayor peso para el desarrollo de

odinodisfagia y la necesidad de intervención nutricional agresiva (gastrotomía o sonda nasogástrica). La probabilidad de disfagia grado 4 es del 36% si la 2ª fase de tratamiento tiene una longitud mayor de 82 mm frente a 16% si esta es menor de 18 mm ($p=0.0001$). Los resultados obtenidos han permitido a los autores desarrollar una gradación pronóstica que sirve para la predicción de nutrición enteral: Longitud de campo en sobreimpresión > 82 mm (3 puntos), estadio > I (1 punto), fraccionamiento alterado (2 puntos), performance status (ECOG) > 1 (1 punto); si la suma es 6 puntos, la probabilidad de nutrición enteral es del 45% frente al 19% en caso de < 6 puntos ($p=0.001$).

En nuestra serie la toxicidad aguda más frecuente tanto en los pacientes sometidos sólo a RT como los tratados con QT+RT, ha sido la oromucositis seguida de la disfagia como consecuencia de la anterior. En el grupo de pacientes tratados con RT, la incidencia de oromucositis grado 3 se ha situado en tasas relativamente bajas (16%) sin registrarse ningún caso de oromucositis grado 4; del mismo modo la disfagia secundaria grado 3 se ha detectado en el 14%, sin registrarse igualmente ningún caso de disfagia grado 4. En el grupo de pacientes con tratamiento combinado y como consecuencia de la adición de QT concomitante a la RT, la incidencia de oromucositis grado 3 se ha incrementado hasta el 27%, con un 6% de oromucositis grado 4; igualmente la disfagia grado 3 se ha elevado hasta el 21%. En este subgrupo de pacientes con tratamiento postoperatorio combinado, también ha resultado significativa la incidencia de toxicidad aguda hematológica (G3:23%, G4:3%), digestiva (G3:13%, G4:3%), cutánea (G3:13%) y neurológica (G3:6%).

Resulta difícil, e incierto, comparar los resultados de toxicidad de nuestra serie con lo publicado en otros ensayos clínicos. Las dos experiencias más recientes y documentadas se encuentran en los resultados de los dos ensayos prospectivos que tuvieron el valor de la adición de cisplatino concomitante a la RT postoperatoria en cáncer de cabeza y cuello (188,228), aunque en estos ensayos no se emplearon técnicas de irradiación selectiva ganglionar. Si comparamos las toxicidades agudas más dependientes del volumen de irradiación como la oromucositis, disfagia y toxicidad cutánea, podemos decir que en nuestra serie, la tasa de toxicidad aguda es

sensiblemente inferior, a la registrada en los ensayos anteriormente citados (Tabla 78).

TABLA 78. Toxicidad aguda comparativa post RT+/-QT

Toxicidad aguda	RTOG 9501 n=413 (%)	EORTC 22931 n=334 (%)	HUVN n=75 (%)
Oromucositis ≥G3			
RT	18	21	11
QT+RT	30	41	26
Disfagia ≥G3			
RT	15	10	7
QT+RT	25	12	10
Cutánea ≥G3			
RT	10	-	5
QT+RT	7	-	6

V.5. INCERTIDUMBRES Y LIMITACIONES DE LA RT SELECTIVA GANGLIONAR

El desarrollo y la progresiva implantación de técnicas selectivas de radioterapia cervical postoperatoria siguen presentando en la actualidad una serie de incertidumbres, que pueden limitar su estandarización y empleo rutinario.

V.5.1. Incertidumbres en el estudio de la pieza de disección

El status patológico de un cuello diseccionado se establece tras el estudio histológico de la pieza, por lo que el grado de certeza en la identificación de aquellos ganglios infiltrados resulta crucial. El número de ganglios diseccionados en un vaciamiento no mide de forma exclusiva la calidad de la técnica quirúrgica ya que, además de la extensión del vaciamiento, este número depende de la variabilidad intrínseca de cada cuello y de la exhaustividad en la búsqueda de ganglios por parte del patólogo. No obstante, la cuantificación de los ganglios diseccionados podría utilizarse como una medida indirecta de calidad.

El estudio histológico de la pieza de disección está sujeto a múltiples incertidumbres; por un lado el número total de ganglios aislados no solo depende de la adherencia al procedimiento por parte del cirujano, sino también de lo exhaustiva que sea su búsqueda en el tejido diseccionado por parte del patólogo.

En relación con el procedimiento quirúrgico, son varios los estudios que han obtenido diferencias significativas en el número total de ganglios aislados entre las distintas técnicas de vaciamientos no selectivos. El número de ganglios obtenidos tras vaciamientos radicales, radicales modificados o funcionales está entre 20 y 40, sin diferencias significativas entre los tres procedimientos (104,105,146,149,299). Existen varias razones que pueden explicar esta variabilidad en el número de ganglios obtenidos en las disecciones no selectivas. Por un lado pueden existir diferencias anatómicas entre pacientes que expliquen la amplitud del rango de ganglios obtenidos, aunque los estudios radiológicos y las investigaciones llevadas a cabo sobre cadáveres, sugieren que existe un mínimo de 28 ganglios en cada lado del cuello diseccionado (292,328). Parece poco probable que haya pacientes que puedan tener tan sólo 7 ganglios o menos, como se ha descrito en los estudios que hemos referenciado en los casos con menor número de ganglios de sus series. Por esto creemos que la anatomía sólo puede explicar parcialmente la variabilidad en el número de ganglios diseccionados.

El patólogo tiene un papel primordial en el examen de la pieza de disección. La precisión del informe histopatológico depende de la identificación de los ganglios y de la minuciosidad con la que se examina la pieza de disección.

La causa primordial de la variabilidad ganglionar generalmente está en relación con la técnica quirúrgica; a pesar que los límites de la disección radical están definidos y consensuados (136) los cirujanos pueden variar la extensión anatómica de la disección por diferentes razones, como las derivadas de su propia experiencia personal o las derivadas de la confusión en el empleo de

diferentes terminologías para los distintos tipos y extensiones de disecciones cervicales. La estricta adhesividad de los cirujanos a los límites anatómicos establecidos por consenso en los distintos procedimientos de disección contribuye a disminuir drásticamente esta variabilidad.

En los procedimientos selectivos como el vaciamiento supraomohioideo o lateral, se suele cuantificar un menor número de ganglios, hallazgo que está en relación con el menor número de niveles diseccionados (153,289,290, 291,292). En nuestra serie, el número medio de ganglios diseccionados en cada hemicuello ha sido de 17.2 ganglios, con escasas diferencias entre los dos tipos de vaciamientos radicales (28.2 y 27.8 ganglios en VR y VRM, respectivamente) y entre los dos tipos de vaciamientos selectivos (12.8 y 14.6 ganglios en VSOH y VL, respectivamente).

La cantidad de tejido linfoide diseccionado para su estudio histológico por nivel, en principio y como consecuencia de lo anteriormente expuesto, debería ser similar con independencia del tipo de disección realizada (radical, modificada o selectiva). En nuestra serie la variabilidad en el número medio de ganglios identificados por nivel con relación al tipo de disección empleada ha resultado ser mínima (Tabla 40 del capítulo de Resultados).

El estudio histológico también está sujeto a incertidumbres. En efecto, el proceso estándar al que se somete el ganglio para su estudio, tras la fijación en hematoxilina-eosina, consiste en la sección longitudinal de este, y la búsqueda en esta sección de depósitos tumorales mediante microscopía óptica (329). Este procedimiento representa, por tanto, un estudio incompleto de la totalidad del ganglio, extrapolando los hallazgos de la sección examinada al resto del volumen ganglionar. Para estar totalmente seguros del diagnóstico se necesitaría examinar secciones de 5 μ m de espesor de todo el ganglio, lo que sería extraordinariamente laborioso y costoso. Actualmente se acepta el método de examen limitado, como el estándar en el estudio ganglionar, por razones prácticas, asumiendo cierta pérdida en la rigurosidad del examen histológico.

Las estrategias para un examen más exhaustivo de los ganglios linfáticos, han estado unidas a la búsqueda de procedimientos de disección menos invasivos, extirpando sólo aquellos ganglios que pudieran representar el estado del resto de los ganglios de riesgo, como las técnicas de ganglio centinela o extirpación selectiva del primer ganglio de drenaje en vecindad con el tumor primario.

Con las técnicas de ganglio centinela se extraen sólo de 1 a 3 ganglios, frente a los 20-40 ganglios de los procedimientos de disección estándar, lo que posibilita un estudio más exhaustivo, procesando diferentes secciones dentro de cada bloque de tejido, y la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica (Anticuerpos antiqueratina) capaces de revelar la presencia de pequeños depósitos metastáticos, o micrometástasis, no detectados mediante microscopía óptica convencional, o incluso la aplicación de métodos moleculares para detectar células tumorales individuales.

El procedimiento de muestreo de ganglio centinela ha sido aplicado a una variedad de tumores, pero con particular éxito en dos áreas: primero en el tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo (330) y en segundo lugar en el cáncer de mama (331), definiendo las micrometástasis para este tipo de pacientes, como un depósito metastático que es superior a 0.2 mm, pero inferior a 2 mm de diámetro (332). En contraste con el carcinoma de mama, la edición más reciente del *Cancer Staging Manual* of the American Joint Committee on Cancer, no tiene una categoría diferenciada para las micrometástasis en cáncer de cabeza y cuello; muchos estudios publicados han utilizado 3 mm como el límite superior máximo para las micrometástasis (109), pero en estos estudios no siempre se especifica un límite inferior, por lo que tales estudios corren el riesgo de confundir los resultados de búsqueda de depósitos inferiores a 3 mm con resultados de evidencia molecular de células tumorales (Técnicas de reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa) (333). Una excepción es la experiencia publicada por la Universidad de Zurich que considera 3 categorías de afectación patológica ganglionar: a) Metástasis aisladas de células tumorales, b) Micrometástasis y c) Macrometástasis (334).

La incidencia de metástasis ocultas subpatológicas diagnosticadas mediante inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, oscila entre un 58% para Yoshida y cols (335) a sólo un 2% para Christensen y cols (336), con una incidencia global de 16.5% (Tabla 79).

TABLA 79. Incidencia de metastasis cervicales ocultas subpatológicas detectadas mediante inmunohistoquímica en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello.

Autor (año)	Pacientes examinados	Ganglios examinados	Pacientes positivos (%)
Ambrosch (1995) (337)	60	1020	6 (10%)
Van den Brekel (1996) (296)	13	739	3 (23%)
Enepekides (1999) (338)	40	419	2 (5%)
Hamakawa (2000) (339)	44	339	7 (16%)
Rhee (2002) (340)	10	389	5 (50%)
Barrera (2003) (341)	21	288	6 (28.5%)
Kocartürk (2003) (342)	22	512	3 (13.6%)
Yoshida (2005) (335)	24	401	14 (58%)
Christensen (2010) (336)	51	51	1 (2%)
Total	285	4158	47 (16.5%)

Por otro lado, realizar en la actualidad un examen histopatológico de forma rutinaria con secciones de 5µm de espesor para cada uno de los ganglios diseccionados (media de 16-20 ganglios) resulta técnicamente inviable, por lo que sólo es posible someter a examen un máximo de 1-2 ganglios, obtenidos con técnicas de ganglio centinela.

Otra cuestión aún sin resolver, es que desconocemos la utilidad clínica que tienen estos intentos de descubrir depósitos metastáticos cada vez más pequeños. ¿El hecho de que podamos encontrar rastros genéticos de células

tumorales en los ganglios regionales, significa que debemos hacerlo? Alguno de los primeros estudios no encontraron diferencias en el resultado de aquellos pacientes con micrometástasis en comparación con macrometástasis (343). Otras publicaciones más recientes han cuestionado su valor pronóstico (333,344). En definitiva, parece general la opinión de que, en la actualidad, por lo que en la actualidad la identificación de infiltrados tumorales microscópicos sólo debería llevarse a cabo como una línea de investigación.

V.5.2. Incertidumbres en la estimación de la probabilidad de afectación subclínica del cuello N0 contralateral no diseccionado

La disminución del flujo salivar radioinducido es dosis-volumen dependiente (345,346) y por tanto el mecanismo más lógico para prevenir la xerostomía radioinducida debería procurar que la irradiación de las glándulas salivares fuese lo más baja posible. Para ello además de la implantación progresiva de técnicas más selectivas de irradiación como es la radioterapia con intensidad modulada de dosis (IMRT), que en parte puede evitar la irradiación de la glándula parótida (347) otra solución podría consistir en evitar la irradiación del cuello contralateral en pacientes seleccionados.

Existen estudios que demuestran que la tasa de xerostomía en pacientes tratados unilateralmente se reduce de forma significativa en comparación con los tratados de forma bilateral, y así sea con técnicas de RT conformada tridimensionalmente o con IMRT (348,349,350). Múltiples estudios han cuestionado la necesidad de tratar el cuello contralateral en pacientes seleccionados con carcinomas de cavidad oral y orofaringe bien lateralizados, debido a que el riesgo de fallo contralateral es muy bajo y las tasas de supervivencia son similares a los tratados bilateralmente (351,352,353); de acuerdo con estos criterios, en el presente ensayo, hemos excluido el cuello contralateral en la irradiación selectiva en los casos de tumores bien lateralizados, que no cruzan la línea media y sin evidencia de afectación ganglionar homolateral, y a que existen estudios que demuestran que la infiltración patológica del cuello homolateral constituye un factor pronóstico para la incidencia de afectación metastásica oculta del cuello contralateral

(118,354,355,356). En este sentido Vergeer y cols analizan la mayor serie de tumores de cavidad oral y orofaringe, con 123 pacientes tratados postoperatoriamente con RT cervical homolateral, resultando la tasa de fallo ganglionar en el cuello contralateral N0 clínico no irradiado, sólo significativo en el caso de existir múltiples adenopatías infiltradas en el cuello homolateral (pN2) y especialmente ante la presencia de infiltración de la cápsula ganglionar, así la tasa de control ganglionar contralateral es de 99% en casos N0, 88% en casos N1 o N2a y 73% en N2b ($p=0.008$), 86% en caso de invasión extracapsular, sin asociación significativa con otros factores pronósticos como localización del primario, estadio T o extensión a paladar blando (350). En el estudio de Moreno-Capote y cols (357) sobre 402 pacientes con cáncer oral y orofaríngeo, la presencia de metástasis ganglionares contralaterales es del 21.6% en caso de metástasis homolaterales y solo de 6.4% sin la presencia de metástasis cervicales homolaterales. Los tumores que cruzan la línea media tienen un mayor riesgo de afectación cervical contralateral con una tasa de metástasis contralaterales del 20.2% y 4.2% para tumores que cruzan la línea media o son exclusivamente homolaterales, respectivamente. No obstante es obligatorio mejorar la estimación del riesgo de enfermedad subclínica contralateral, ya que si nos basamos en criterios como localización, estadio T y/o status del cuello homolateral, prácticamente la totalidad de los pacientes irradiados postoperatoriamente sin disección electiva contralateral con tumores de cavidad oral, oro e hipofaringe, serían candidatos a RT electiva contralateral, con el riesgo de sobretratarlos y el incremento de la toxicidad y morbilidad asociada.

En nuestro estudio el porcentaje de pacientes que han recibido RT contralateral electiva (cuello N0 clínico no diseccionado) ha sido relativamente alto, representando el 77% de la totalidad de pacientes (58/75). Es posible que en nuestro protocolo inicial hayamos sobreestimado la probabilidad de afectación subclínica del cuello contralateral, y que exista un subgrupo de pacientes en los que podría haberse evitado la irradiación contralateral (con la inclusión en el volumen de RT de ambas parótidas), así, 19 pacientes (25%) con disección homolateral sin infiltración ganglionar patológica (pN0) han sido

sometidos a RT contralateral electiva al detectar tumores primarios que se localizan o cruzan la línea media. Por otro lado, los pacientes con cuello pN1 homolateral con tumores primarios que no cruzan la línea media, representan en nuestra serie el 6.6% (5/75). Ambos supuestos presentarían un riesgo relativamente bajo de afectación sublinica cervical que podría no justificar su irradiación electiva. Eliminando la irradiación contralateral en estos subgrupos de pacientes, se evitaría un aumento de la morbilidad secundaria manteniendo los mismos índices de control locoregional de la enfermedad.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

VI. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Mientras que los oncólogos radioterápicos han dedicado muchos esfuerzos a la investigación de radioprotectores de los tejidos normales, o al diseño de nuevas tecnologías para evitar la irradiación del tejido no tumoral, han sido menores los esfuerzos en cuestionarse qué cantidad de volumen cervical debería irradiarse en cada situación concreta. Hasta la fecha no se han publicado patrones topográficos de recidiva ganglionar tras radioterapia cervical postoperatoria, quizás porque los volúmenes de irradiación típicamente empleados, incluyen la totalidad de los ganglios cervicales en ambos lados del cuello. El presente estudio representa uno de los primeros intentos por establecer un protocolo de irradiación selectiva ganglionar en un paciente intervenido por cáncer de cavidad oral y faringe, en función del riesgo estimado para cada nivel ganglionar.

Son varias las limitaciones que actualmente tenemos para implantar esquemas de irradiación selectiva ganglionar como tratamiento de rutina. Por un lado necesitamos establecer patrones de afectación cervical por niveles de manera individualizada. Pero un requisito básico para establecer esta patrón, comienza por un adecuado control de calidad tanto para el procedimiento quirúrgico como para el análisis patológico, y ello respetando de manera estricta que al diseccionar un cuello, hay que ajustarse a las referencias anatómicas tal y como están descritas en las definiciones académicas establecidas para cada nivel ganglionar, los niveles han de ser identificados y etiquetados en el acto quirúrgico de manera adecuada. En cuanto al análisis patológico es necesario estandarizar la identificación de ganglios considerados como de riesgo para ser sometidos a estudio microscópico posterior, junto al empleo de la técnica adecuada para la identificación de metástasis ganglionares histopatológicas y su nivel de detección (metástasis patológicas, subpatológicas, y micrometástasis). Con una hoja operatoria que contenga una información ausente o ambigua y en consecuencia, un estudio patológico que carezca de dicha información, el delimitar y establecer una irradiación selectiva del cuello, puede conllevar una tasa inaceptable de fallos locoregionales.

La siguiente limitación para la implantación progresiva de esquemas de irradiación selectiva es la falta de guías estandarizadas para la selección de volúmenes a irradiar y la delineación de estos volúmenes para cada situación postoperatoria y cada localización clínica. La publicación de estas guías, y reglas consensuadas, deberá contribuir a reducir las diferencias en la planificación del tratamiento entre pacientes, permitir comparar series clínicas y realizar estudios multicéntricos con mayor fiabilidad.

Igualmente queremos destacar que el objetivo de nuestro servicio es desarrollar progresivamente técnicas más precisas de irradiación, con la implantación de radioterapia con intensidad modulada de dosis. El primer paso para implantar estas técnicas de irradiación es prevenir los fallos marginales; estas técnicas tienen un alto gradiente de dosis, por lo que la elección de un volumen, sin el margen de seguridad que por ejemplo tiene la radioterapia 3D, supone un nuevo reto, en la adecuada elección de volúmenes a irradiar con esquemas de radioterapia selectiva ganglionar.

CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1.- La disección ganglionar cervical en un cuello positivo debe tener una doble finalidad, por un lado terapéutica, y por otra informativa para establecer el patrón específico de afectación ganglionar para cada paciente. La afectación ganglionar en cáncer de cavidad oral y faringe es lo suficientemente ordenada y progresiva en los distintos niveles del cuello, como para permitir establecer la hipótesis de la irradiación selectiva cervical. El patrón de infiltración cervical postoperatorio detallado por niveles, permite establecer volúmenes de irradiación cervical de acuerdo al riesgo previamente establecido de cada nivel ganglionar, y configurar un tratamiento en el que los protocolos de RT selectiva tengan el máximo interés.

2.- El patrón de fallo cervical tras aplicar un protocolo de irradiación postoperatoria selectiva ganglionar no difiere del obtenido tras esquemas de irradiación ganglionar estándares. La recidiva ganglionar se detecta mayoritariamente en los niveles ganglionares considerados de alto riesgo y sometidos a alta dosis de irradiación.

3.- El volumen cervical irradiado tras aplicar el protocolo de radioterapia selectiva ganglionar, se reduce de manera significativa con respecto al empleo del protocolo de radioterapia cervical considerado estándar. La toxicidad radioinducida obtenida se encuentra por debajo de los límites esperables haciendo, además, que el cumplimiento del esquema terapéutico previsto se ajuste al considerado como óptimo.

4.- Las tasas obtenidas de supervivencia global, y de supervivencias libre de enfermedad específica, libre de recidiva ganglionar, libre de recidiva local, libre de recidiva distal y aparición de segundos tumores primarios, resultan equivalentes a las conseguidas, en las mejores series de resultados terapéuticos publicadas.

5.- El tratamiento selectivo ganglionar cervical en la actualidad no constituye un tratamiento estándar, pero el estudio y la comprensión detallada de la historia

natural de estos tumores, junto con la disponibilidad de técnicas de radioterapia cada vez más sofisticadas, posibilita la realización de nuevos ensayos clínicos que nos darán las pautas a seguir para seleccionar sólo aquellos volúmenes que realmente tengan riesgo de afectación subclínica.

6.- A pesar de que la radioterapia adyuvante se asocia con un incremento significativo del control locoregional y supervivencia, el pronóstico en pacientes con ganglios cervicales positivos continúa siendo subóptimo. En su conjunto la cirugía exclusiva podría curar aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad avanzada pero resecable. La radioterapia adyuvante lograría aproximadamente un beneficio del 10% en la supervivencia global absoluta. En particular a los pacientes con extensión extracapsular o margen infiltrado, la adición de quimioterapia concomitante, aumentaría la supervivencia entre un 6%-10%. Estos datos ponen de relieve la importancia de seguir investigando nuevas estrategias, como el aumento de la intensidad de dosis en radioterapia, protocolos de quimio-radioterapia más eficaces y la integración de nuevas modalidades de tratamiento como la adición de la terapia biológica.

BIBLIOGRAFÍA

VIII.BIBLIOGRAFIA

- 1.-Hoffman H , Kamell LH , Funk GF y cols. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;124:951-62.
- 2.-Parkin DM, Bray F, Ferlay J y cols. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
- 3.-GLOBOCAN. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008. In www-dep.iarc.fr.
- 4.-De Souza DL, Cancela MC, Bernal perez MM y cols. Trends in the incidence of oral cavity and oropharyngeal cancers in Spain. Head Neck. 2011.
- 5.-De Souza DL, Bernal perez MM, Curado MP y cols. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain and implications for cancer control. Cancer Epidemiol. 2011.
- 6.-Cabanés A, Pérez-Gómez B, Aragónes N y cols. La situación del cáncer en España. 1975-2006. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Expediente 1492/05-15. Madrid. 2009.
- 7.-Quer M, León X, Orús C y cols. Análisis de 2500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Acta Otorrinolaringológica Española. 2001; 52:201-5.
- 8.-Altieri A, Bosetti C, Talamini R y cols. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. Br J Cancer. 2002;87:1227-9.
- 9.-Vokes EE, Weichselbarn RR, Lippman SM y cols. Head and neck cancer. N Engl J Med. 1993;328:184-94.
- 10.-Dôbrossy L, Epidemiology of the head and neck cancer: magnitude of the problem. Cancer metastasis Rev. 2005;24:9-17.
- 11.-Aupérin A, Hill C. Epidemiologie des carcinomas des voies aerodigestives superieures. Epidemiology of head and neck carcinomas. Cancer Radiotherapie. 2005;9:1-7.
- 12.-Pyrri A, Gouveris P, Vermoken JB y cols. Human papillomavirus related head and neck tumors. Clinical and research implications. Curr Opin Oncol . 2009;21:21-5.
- 13.-Dahlstrom KR, Adler-Starhz H, Etzel ZJ y cols. Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: A matched pair analysis. Clin Cancer Res.2003;9:2620-6.

-
- 14.-Maier H, De ries N, Snow GB y cols. Occupational factors in the aetiology of head and neck cancer. Clin Otorrinolaringol. 1991;16:406-12
- 15.-Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin. 2002;52:195-215.
- 16.-Schaatz SP, Zhang ZF, Spitz MS y cols. Genetic susceptibility of head and neck cancer: Interaction between nutrition and mutagen sensitivity. Laryngoscope. 1997;107:765-81.
- 17.-McWilliams JE, Evans AJ, Beer TM y cols. Genetic polymorphisms in head and neck cancer risk. Head Neck.2000;22:609-17.
- 18.-Rosai J. Surgical pathology (Rosai & Ackermans). Ed. Mosby. 2004. 9ª ed. 254-59.
- 19.-Barona G R, Martorell M A, Basterra J y cols. Prognostic value of histopathological parameters in supraglottic squamous cell carcinomas. Laryngoscope.1993;103:538-40.
- 20.-Mañón RR, Myers JN, Khuntia PM y cols. Oral cavity cancer. In Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 2007. Lippincott comp.
- 21.-Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. Oropharynx. In Management of head and neck cancer. Million, Cassisi ed. JB Lippincott Comp. 1994. Philadelphia.
- 22.-Million RR, Cassisi NJ, Mancuso A A. Hypopharynx: pharyngeal walls, pyriform sinus, postcricoid pharynx. In Management of head and neck cancer. Million, Cassisi ed. JB Lippincott Comp. 1994. Philadelphia.
- 23.-Mañan R, Myers J, Khuntia D. Oral cavity cancer in Perez and Brady's. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Lippincott & Wilkins. 2008.
- 24.-Alvi A, Jonson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced head and neck cancer. Head Neck. 1997;19:500-5.
- 25.-Kotwall C, Sako K, Razak MS y cols. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. Radiother Oncol. 1985;4:1-7.
- 26.-Doweck I, Robbins KT, Vieira F y cols. Analysis of risk factors predictive of distant failure after targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;127:1315-8.

-
- 27.-Cooper JS, Pajak TF, Rubin P y cols. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: Incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:449-56.
- 28.-Haughey BH, Gates GA, Arken CL y cols. Meta-analysis of second tumours in head and neck cancer: The case for an endoscopic screening protocol. *Am Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101:105-12.
- 29.-Leon X, Ferlito A, Myer ChM y cols. Second primary tumors in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol.*2002;122:765-78.
- 30.-O`Meara WP, Thisinger JK, Jonstone AS y cols. Follow-up of head and neck cancer patients post-radioterapy. *Radiother Oncol.*2003;66:323-26.
- 31.-Green FL, Page DL, Fleming ID y cols. *AJCC cancer staging manual.* 6th ed. New York; Springer; 2002.
- 32.-Laskar SG, Agarwal JP, Srinivas C y cols. Radiotherapeutic management of locally advanced head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6:405-16.
- 33.-Nicolai P, Bertoni F, Luca O y cols. Prognostic determinants in supraglottic carcinoma. Univariate and Cox regression analysis. *Head Neck.* 1997;19:323-34.
- 34.-Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R y cols. Wait-and-see policy for the N0 neck in early stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node?. *Head Neck.* 2002;24:282-89.
- 35.-Van den Brekel M., Castelijns J.A., Stel H. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: A prospective comparative study. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 1993;250:11-7.
- 36.-Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, y cols. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995; 105(7): 669-674.
- 37.-King AD, Tse GMK, Ahuja AT, y cols. Necrosis in metastatic neck nodes: diagnostic accuracy of TC, MR imaging and US. *Radiology* 2004; 230(3): 720-726.

-
- 38.-Moreau P., Goffart Y., Collignon J. Computed tomography of metastatic cervical lymph nodes. *Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990; 116:1190-93.
- 39.-Close L. G., Merkel M., Vuitch M.F. Computed tomographic evaluation of regional lymph node involvement in cancer of the oral cavity and Oropharynx. *Head Neck.* 1989;11:309-17.
- 40.-Feinmesser R., Freeman J.L., Noyek A.M. et al. Metastatic neck disease. A clinical/radiographic/pathologic correlative study. *Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1987;113:1307-10.
- 41.-Friedman M., Mafee M.F., Pacella B.I., et al. Rationale for elective neck dissection in head and neck cancer. *Laryngoscope.* 1990;100:54-9.
- 42.-Hillsamer P.J., Shuller D.E., McGhee R.B. et al. Improving diagnostic accuracy of cervical metastases with computed tomography and magnetic resonance imaging. *Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990; 116:1297-301.
- 43.-Merritt M., Williams M.F., James T.H. Detection of cervical metastases. A meta-analysis compared computed tomographic and physical examination. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1997;123:149-52.
- 44.-Righi P.D., Kopecky K.K., Caldemeyer K.S. Comparison of ultrasound fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. *Head Neck.* 1997; 19:604-10.
- 45.-Stern W., Silver C., Zeifer B. Computed tomography of the clinically negative neck. *Head Neck.* 1990;12:109-13.
- 46.-Takes R.P., Knight P., Manni J.J. Regional metastases in head and neck squamous cell carcinoma: revised value of US with US-guided FNAB. *Radiology.* 1997;198:819-23.
- 47.-Yucel T., Saatci I., Sennaroglu L. MR imaging in squamous cell carcinoma of the head and neck with no palpable lymph nodes. *Acta Radiol.* 1997; 38:810-4.
- 48.-Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of 18F-FDG-PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(9): 1255-1260.
- 49.-Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:129-36.

-
- 50.-Koshy M , P aulino AC , Ho well R, y cols. F -18FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27(6): 494-502.
- 51.-Ha P K, H deib A , G oldenberg D y cols. The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in the management of early stage and advanced stage primary head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:12-16.
- 52.-Goerres GW, Schmid DT, Gratz KV y cols. Impact of whole body positron emission tomography in initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.* 2003;39:547-551.
- 53.-Hermans R , De Beeck K , Van den Bogaert W y cols. The relation of CT determined tumor parameters and local and regional outcome of tonsillar cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:37-45.
- 54.-Close LG, Merkel M, Vuitch MF y cols. Computed tomographic evaluation of regional lymph node involvement in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck.* 1989;11:309-317.
- 55 .-Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR.* 1992;158:961-69.
- 56.-Yousem DM, Som PM, Hackney DB y cols. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology.* 1992;182:753-59.
- 57.-Carvalho P , B aldwin D , C arter R y cols. Accuracy of CT in detecting squamous carcinoma metastases in cervical lymph nodes. *Clin Radiol.* 1991;44:79-81.
- 58.-Woolgar JA, Vaughan ED, Scott J y cols. Pathological findings in clinically also negative and false positive neck dissections for oral carcinoma. *Ann R Coll Sur Engl.* 1994;76:237-84.
- 59.-Plaat RE, De Bree R, Kuik DJ y cols. Prognostic importance of paratracheal lymph node metastases. *Laryngoscope.*2005;115:894-98.
- 60.-Freeman SB, Hamaker RC, Borrowdale RB y cols. Management of neck metastasis with carotid artery involvement. *Laryngoscope.*2004;114:20-24.

-
- 61.-Mann WJ, Beck A, Schreiber J y cols. Ultrasonography for evaluation of the carotid artery in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1994;104:885-88.
- 62.-Yousem DM, Hatabu H, Hurst RW y cols. Carotid artery invasion by head and neck masses: prediction with MR imaging. *Radiology*.1995;195:715-20.
- 63.-Gritzmann N, Grasl MC, Helmer M y cols. Invasion of the carotid artery and jugular vein by lymph node metastases: detection with sonography. *AJR*. 1990;154:411-14.
- 64.-Peters LJ, Goepfert H, Ang KK y cols. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of the head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:3-11.
- 65.-Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH y cols. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20:21-28.
- 66.-Zelevsky MJ, Harrison LB, Fass DE y cols. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: Impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:17-21.
- 67.-Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM y cols. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: An analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16:25-36.
- 68.-Parsons JT, Mendenhall WM, Springer SP y cols. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1997;39:137-48.
- 69.-Kramer S, Gelbert RD, Snow JB y cols, Combined radiation therapy and surgery in the management of head and neck cancer: Final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg*. 1987;10:19-30.
- 70.-Snow GB, Annyas AA, Van Sloten EA y cols. Prognostic factors of neck node metastases. *Clin Otolaryngol* 1982;7:19-30.
- 71.-Johnson JT, Barnes EL, Myers EN y cols. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastases. *Arch Otolaryngol*.1981;107:725-29.

72.-Bitter K . Postoperative chemotherapy versus postoperative cobalt-60 radiation therapy in patients with advanced oral carcinoma. *Head Neck Surg.* 1981;3:260.

73.-Griffin TW, Pajak TF, Gillespie BW y cols. Predicting the response of head and neck cancers to radiation therapy with a multivariate modelling system: an analysis of the RTOG head and neck cancer registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10:481-87.

74.-Shah JP, Cendon AA, Farr HW y cols. Carcinoma of the oral cavity: Factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg.* 1976;132:504-7.

75.-Bartelink H, Breur K, Hart G . Radiotherapy of lymph node metastases in squamous cell carcinomas of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:983-90.

76.-Bataini J P, Asselain B , Jaulerry C y cols. A multivariate primary tumor control analysis in 465 patients treated by radical radiotherapy for carcinoma of the tonsillar region: Clinical and treatment parameters as prognostic factors. *Radiother Oncol.* 1989;14:265-77.

77.-Bernier J , Bataini J P. Regional outcome in oropharyngeal and pharyngolaryngeal cancers treated with high dose per fraction radiotherapy. Analysis of neck disease response in 1646 cases. *Radiother Oncol.* 1986;6:87-103.

78.-Olsen KD, Caruso M, Foote RL y cols. Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head neck Surg.* 1994;120:1370-74.

79.-Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R y cols. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: A comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:737-42.

80.-Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG y cols. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck.* 2004;26:984-94.

81.-Pfreundner L, Willner J, Marx A y cols. The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and

survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1287-97.

82.-Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR y cols. Factor influencing contralateral lymph node metastases from oral carcinoma. 1999;21:104-10.

83.-Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW y cols. Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37:777-782.

84.-Jacobs J, Ahmad K, Casiano R y cols. Implications of positive surgical margins. *Laryngoscope.* 1993;103:64-68.

85.-Laramore GE, Scott CB, Schuller DE y cols. Is a surgical resection leaving positive margins of benefit to the patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a comparative study using the intergroup study 0034 and the Radiation Therapy Oncology Group head and neck database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:1011-16.

86.-Myers JN, Greeberg JS, Movy cols. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer.* 2001;92:3030-36.

87.-Huang SH, Hwang D, Lockwood G y cols. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity. A meta-analysis of reported studies. *Cancer.* 2009;115:1489-97

88.-Borges AM, Shrikhande SJ, Ganesh B y cols. Surgical pathology of squamous cell carcinoma of the oral cavity: Its impact on management. *Semin Surg Oncol.* 1989;5:310-17.

89.-Fajan JJ, Collins B, Burnes L y cols. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:637-40.

90.-Soo KC, Carter RC, O'Brien CJ y cols. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope.* 1986;96:1145-48.

91.-Close LG, Burns DK, Reisch J y cols. Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987;113:1191-95.

-
- 92.-Martinez-Gimeno C, Perera A, Castro V y cols, Prospective validation of the martinez-gimeno clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*.2005;27:320-25.
- 93.-Chen AY, Myers JN, Cancer of the oral cavity. *Dis Mon*.2001;47:275-361.
- 94.-Levendag P , Teguh D , Heijmen B . Oropharynx in Perez and Brady's. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Lippincott & Wilkins. 2008.
- 95.- Perez CA, Patel M, Chao KS. Carcinoma of the tonsillar fossa. Prognostic factors and long term therapy outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:1077-84.
- 96.-Ballantyne AJ. Significance of retropharyngeal nodes in cancer of the head and neck. *Am J Surg*. 1964;108:500-4.
- 97.-Bataini JP, Bernier J, Brugere J. Natural history of neck disease in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx. *Radiother Oncol*. 1985;3:245-55.
- 98.-Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*.1972;29:1446-49.
- 99.-Gregoire V , Levendag P , Ang KK y cols. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCI, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol*.2003;69:227-36.
- 100.-McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso MM y cols. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*.1995; 17:190-98.
- 101.-Chua DT, Sham JS, Kwong DL y cols. Retropharyngeal lymphadenopathy in patients with nasopharyngeal carcinoma. A computed tomography based study. *Cancer*. 1997;79:869-77.
- 102.-Bussels B , Hermans R , Reijnders A y cols. Retropharyngeal nodes in squamous cell carcinoma of oropharynx: Incidence, localization and implications for target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2006;65:733-38.

-
- 103.-Candela F C, Kothari K , S hah J P y c ols. P atterns o f c ervical n ode metastases f rom s quamous c arcinoma o f the o r opharynx and h y popharynx. Head Neck. 1990;12:197-203.
- 104.-Candela F C, S hah J , J aques D P. Patterns of c ervical node metastases from s quamous c arcinoma o f t he larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:432-35.
- 105.-Shah J P. Patterns of c ervical l ymph no de m etastasis from s quamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg. 1990; 160:405-9.
- 106.-Shah J P, Candela F C, P oddar A K. The patterns of c ervical l ymph no de metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer. 1990;66:109-13.
- 107.-Don D M, A nzai Y , Lu fkin R B y c ols. Evaluation o f c ervical l ymph no de metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. 1995;105:669-74.
- 108.-Buckley J G, M acLennan K. C ervical no de m etastases i n laryngeal and hypopharyngeal cancer:A prospective analysis of prevalence and distribution. Head Neck. 2000;22:380-85.
- 109.-Devaney K, Rinaldo A, Ferlito A y cols. 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; 28:271-74.
- 110.-Davidson B J, K ulkarny V , D elacure M D y c ols. P osterior t riangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Am J Surg. 1993;166:395-98.
- 111.-Andersen PE, Shah JP, Cambronero E y cols. The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck. Am J Surg. 1994;168:499-502.
- 112.-Cole I, Hughes L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. Aust N Z. 1997; 67:860-65.
- 113.-Ferlito A, Rinaldo A. Level I dissection for laryngeal and hypopharyngeal cancer: is it indicated?. Laryngol Otol. 1998;112:438-40.
- 114.-Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P. TNM atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors. 2nd. Berlin. Springer,1992.4-5.

-
- 115.-Al-Sarraf M, Hussein M. Head and neck cancer: Present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest.* 1995;13:41-53.
- 116.-Okumura K, Fujimoto Y, Hasegawa Y y cols. Retropharyngeal metastasis in cancer of the oropharynx and hypopharynx: Análisis of retropharyngeal node dissection regarding preoperative radiographic diagnosis. *Nippon Jib Gak Kaiho.* 1998;101:573-77.
- 117.-Spiro JD, Spiro RH, Shah JP y cols. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg.* 1988;156:286-89.
- 118.-Byers R M, Weber RS, Andrews T y cols. Frequency and therapeutic implications of skip metastases in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997;19:14-19.
- 119.-Hasegawa Y, Matsuura H. Retropharyngeal node dissection in cancer of the oropharyngeal and hypopharynx. *Head Neck.* 1994;16:173-80.
- 120.-Kowalski LP, Magrin J, Waksman G y cols. Supromohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors: Survival results in 212 cases. *Arch Otolaryngol Head neck Surg.* 1993; 119:958-63.
- 121.-Koo SB, Lim CY, Lee JS y cols. Management of contralateral N0 in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2006;29:896-901.
- 122.-Koo SB, Lim CY, Lee JS y cols. Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. *Laryngoscope.* 116;1268-72.2006.
- 123.-Kurita H, Koike T, Narikawa J y cols. Clinical predictors for contralateral neck lymph node metastasis from unilateral squamous cell carcinoma in the oral cavity. *Oral Oncol.* 2004;40:898-903.
- 124.-Lin C, Lee L, Huang S y cols. Treatment outcome of combined modalities for buccal cancer unilateral or bilateral neck radiation?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:1373-81.
- 125.-Kowalski LP, Carvalho AL. Feasibility of supraomohyoid neck dissection in N1 and N2a oral cancer patients. *Head Neck.* 2002;24:921-24.
- 126.-Lim Y, Koo B S, Lee S D y cols. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: Therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope.* 116:1148-52.2006.

-
- 127.-Chao K S, Ozyigit G, Tran B N y cols. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer,. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:312-21.
- 128.-Jensen K , Overgaard M , Grau C y cols. Morbidity after ipsilateral radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2007;85:90-7.
- 129.-Johnson JT, Bacon JW, Myers EN y cols. Medial vs lateral wall pyriform sinus carcinoma: Implications for management of regional lymphatics. *Head Neck.* 1994;16:401-5.
- 130.-Corvó R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85:156-70.
- 131.-Rouvière H . *Anatomic humaine descriptive et topographique*, 6th ed. Paris:Masson et cie. 1948.pp226-30.
- 132.-Vidic B, Suarez-Quian C. Anatomy of the head and neck. In :Harrison LB, Sessions R B, Hong W editors. *Head and neck cancer. A multidisciplinary approach.* 1st ed. Philadelphia PA. Lippincott-Raven. 1998;79-114.
- 133.-Robbins KT, Medina JE , Wolfe GT y cols. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's committee for head and neck surgery and oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:601-5.
- 134.-Gregoire V , Coche E, Cosnard G y cols. Selection and delineation of lymph node target volumen in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol.* 2000;56:135-50.
- 135.-Robbins KT. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31:639-56.
- 136.-Robbins KT, Clayman G, Levine PA y cols. Neck dissection classification update. Revisions proposed by American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128:751-58.
- 137.-Crile G. Excision of cancer of the head and neck, with special reference to the plan of dissection based on 132 patients. *JAMA.* 1906;47:1780-86.
- 138.-Martin H E, Del Valle B , Ehrlich H y cols. Neck dissection. *Cancer.* 1951;4:441-99.

-
- 139.-Saunders J R, Hirata R M, Jacques D A y cols. Considering the spinal accessory nerve in head and neck surgery. *Am J Surg.* 1985;150:491-94.
- 140.-Magrin J, Kowalski LP. Bilateral radical neck dissection: results in 193 cases. *J Surg Oncol.* 2000;75:232-40.
- 141.-Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT y cols. Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. *Oral Oncol.* 2003; 39:429-35.
- 142.-Suárez O. El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Rev Otorrinolaringol.* 1963;23:83-99.
- 143.-Ferlito A, Gavilan J, Bucley JG y cols. A functional neck dissection: Fact and fiction. *Head Neck.* 2001;23:804-8.
- 144.-Leemans C R, Tiwari R M, Van der Waal I y cols. The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Laryngoscope.* 1990; 100:1194-98.
- 145.-Ballantyne A J. Classical and functional neck dissection. In: Ariyan S. Editor. *Cancer of the head and neck.* St Louis; CV Mosby Company; 1987.
- 146.-Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg.* 1988; 10:160-67.
- 147.-Mukherji DK, Armao D, Joshi VM. Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. 2001;23:995-1005.
- 148.-Wong RJ, Rinaldo A, Ferlito A y cols. Occult cervical metastasis in head and neck cancer and its impact on therapy. *Acta Otolaryngol.* 2002;122:107-14.
- 149.-Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck.* 1999;21:694-702.
- 150.-Skolnik EM, Yee KF, Friedman M y cols. The posterior triangle in radical neck surgery. *Arch Otolaryngol.* 1976;102:1-4.
- 151.-Spriano G, Piantanida R, Pellini R y cols. Elective treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the larynx: Clinical experience. *Head Neck.* 2003;25:97-102.
- 152.-Ferlito A, Rinaldo A, Silver C y cols. Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol.* 2006;42:14-25.

-
- 153.-Bhattacharyya N. The effects of more conservative neck dissections and radiotherapy on nodal yields from neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:412-16.
- 154.-Leon X, Quer M, Orús C y cols. Selective dissection of levels II-III with intraoperative control of the upper and middle jugular nodes: a therapeutic option for the N0 neck. *Head Neck.* 2001;23:441-46.
- 155.-Byers RM, Clayman GL, McGill D y cols. Selective neck dissections for squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract: Patterns for regional failure. *Head Neck.* 1999;21:499-505.
- 156.-Clayman GL, Frank DK. Selective neck dissection of anatomically appropriate levels is as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinically negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:348-52.
- 157.-Ferlito A, Partridge M, Brennan JA y cols. Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review. *Acta Otolaryngol.* 2001;212:660-65.
- 158.-Ferlito A, Buckley J, Shaha R y cols. Rationale for selective neck dissection in tumors of the upper aerodigestive tract. *Acta Otolaryngol.* 2001;121:548-55.
- 159.-Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A y cols. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. *Oral Oncol.* 2002;38:3-5.
- 160.-Ambrosch P, Kron M, Radier O y cols. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:180-87.
- 161.-Andersen PE, Warren F, Sapiro J y cols. Results of selective neck dissection in management of the node positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1180-84.
- 162.-Buckley JG, Feber T. Surgical treatment of cervical node metastases from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: Evaluation of the evidence for modifications of neck dissections. *Head Neck.* 2001;23:907-15.

-
- 163.-Jesse R H, Ballantyne A J, Larson D y cols. Radical o m odified neck dissection: a therapeutic dilemma. *Am J Surg.* 1978;136:516-19.
- 164.-Mann W, Wolfensberger M, Fuller U y cols. Radical versus modified neck dissection. C ancer r elated an d functional v iews poi nts. *Laryngorhinootology.* 1991;70:32-35.
- 165.-Chepeha DB, Hoff PT, Taylor RJ y cols. Selective neck dissection for the treatment of neck metastasis from squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2002;112:434-38.
- 166.-Talmi YP, Rinaldo A, Robbins KT y cols. Why promote and educational process for separating level II into level IIa and level IIb in neck dissection?. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.*2004;66:229-32.
- 167.-Silverman DA, El-Hajj M, Strome S y cols. Prevalence of nodal metastases in the submuscular recess (level IIb) during selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:724-8.
- 168.-Robbins K T, Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:385-7.
- 169.-Som PM, Curtin HD, Mancuso AA y cols. An imaging based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:388-96.
- 170.-Wijers OB, Levendag PC, Tan T y cols. A simplified CT-based definition of the lymph node negative neck. *Radiother Oncol.*1999;52:35-42.
- 171.-Nowak PJ, Wijers OB, Lag erwaard F J y cols. A three-dimensional CT-based target definition for elective irradiation of the neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1999;45:33-39.
- 172.-Gregoire V, Braaksma M, Muller K y cols. CT-based delineation of the neck node CTV in head and neck ·D conformal radiotherapy (3D-CRT(/IMRT: The B ussels-Rotterdam consensus guidelines. *Radiother O ncol.* 20 02; 6 4 (Suppl.1) : S251-S252.
- 173.-AIRO. Palazzi M, Soatti C, Bianchi E y cols. Guidelines for the delineation of nodal regions of the head and neck on axial tomography images *Tumori.*2002;88:355-60.

-
- 174.-Van Triest B, Kaanders J, Jooster F y cols. Optimization of the definition of cervical lymph node regions for 3D radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2002;64 (Suppl 1):S90.
- 175.-Hamoir M, Desuter G, Gregoire V y cols. A proposal for redefining the boundaries of level V. Is dissection of the apex of level V necessary in mucosal cell carcinoma of the head and neck?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1381-3.
- 176.-Dirix P, Nuyts S, Bussels B y cols. Prognostic influence of retropharyngeal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65:739-44.
- 177.-Palazzi M, Jereczek-Fossa B, Soatti B y cols. CT-based delineation of lymph node levels in the neck: Can we optimize the consensus?. *Radiother Oncol.* 2004;73:383-84.
- 178.-Levendag P, Gregoire V, Hamoir M y cols. Intraoperative validation of CT-based lymph nodal levels, sublevels I la and I lb: Is it of clinical relevance in selective radiation therapy?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:690-99.4
- 179.-Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M y cols. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node positive and the postoperative neck. *Radiother Oncol.*2006;79:15-20
- 180.-Poon I, Fischbein N, Lee N y cols. A population- based atlas and clinical target volume for the head and neck lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:1301-11.
- 181.-Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C y cols. Dysphagia and aspiration after chemotherapy for head and neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60:1425-39.
- 182.-Spiro R H. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986;152:455-9.
- 183.-Woolgar J A, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor mouth. *Head Neck.*1995.17;463-72.
- 184.-Takes RP, Rinaldo A, Rodrigo JP y cols. Can biomarkers play a role in the decision about treatment of the clinically negative neck in patients with head and neck cancer?. *Head Neck.*2008;30:525-38.

-
- 185.-Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW y cols. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 2003;24:41-50.
- 186.-Bernier J , Cooper JS, Pajak TF y cols. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). *Head Neck.* 2005;27:843-50.
- 187.-Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A y cols. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG 85-03 and RTOG 88-24: targets for postoperative chemoradiotherapy?. *Head Neck.* 1998;20:588-94.
- 188.-Bernier J, Dometge C, Ozsahin M y cols. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-52.
- 189.-Bernier J , Vermorken JB, Koch WM. Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2629-35.
- 190.-Bourhis J, Overgaard J, Audry H y cols. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer:a metanalysis. *Lancet;*2006;368:843-54.
- 191.- Forastiere A, Koch W , Trotti A y cols. Head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:1890-1900.
- 192.-Million RR, Cassisi NJ. Management of head and neck cancer: a multidisplinary approach. 2nd ed. Philadelphia:Lippincott; 1994.
- 193.-Vokes EE, Weichselbum RR, Lippma SL y cols. Head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993;328:184-94.
- 194.-Fletcher GH. Textbook of radiotherapy. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1980.
- 195.-Marcus RB, Million RR, Cassisi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinomas of the head and neck: analysis of time-dose factors related to control above the clavicles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5:1943-49.
- 196.-Maccomb WS, Fletcher GH. Planned combination of surgery and radiation in treatment of advanced primary head and neck cancers. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1957;77:397-414.

-
- 197.-Kokal WA, Neifeld JP, Eisert D y cols. Postoperative radiation as adjuvant treatment for carcinoma of the oral cavity, larynx, and pharynx: preliminary report of a prospective randomized trial. *J Surg Oncol.* 1988;38:71-76.
- 198.-Mishra RC, Singh DN, Mishra TK. Postoperative radiotherapy in carcinoma of buccal mucosa, a prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol.* 1996;22:502-4.
- 199.-Ang KK, Trotti A, Brown BW y cols. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:571-78.
- 200.-Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA y cols. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:529-34.
- 201.-Barkley HT, Fletcher GH, Jesse RH y cols. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx. *Am J Surg.* 1972;124:462-67.
- 202.-Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA y cols. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2008;112:535-43.
- 203.-Kao J, Lavaf A, Marita SE y cols. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node positive head and neck cancer: An analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:362-70.
- 204.-El Badawi SA, Goepfert H, Fletcher GH y cols. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. *Laryngoscope.* 1982;92:357-64.
- 205.-NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers (Version 1.2007). National Comprehensive Cancer network. Jenkintown, PA. :<http://seer.cancer.gov/publicdata/> 2007.
- 206.-Fletcher GH, Evans W. Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck. *Radiology.* 1970;95:185-88.
- 207.-Vikram B. Importance of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy in the combined management of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5:1837-40.

-
- 208.-Shiff PB, Harrison B, Stron EW y cols. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol.* 1990; 43:203-8.
- 209.-Bastit L, Blot E, Debourdeau P y cols. Influence of the delay of adjuvant postoperative radiation therapy on relapse and survival in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:139-46.
- 210.-Mendenhall WM, Amdur RJ, Siemann DW y cols. Altered fractionation in definitive irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Opin Oncol.* 2000;12:207-14.
- 211.-Sanguineti G, Corvo R, Vitale V y cols. Postoperative radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: feasibility of a biphasic accelerated treatment schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:1147-53.
- 212.-Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M y cols. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:762-71.
- 213.-Awwad HK, Lotayef M, Shouman T y cols. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: Influence of proliferation. *Br J Cancer.* 2002;86:517-23.
- 214.-Rosenthal DI, Liu I, Lee JH y cols. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2002;24:115-26.
- 215.-Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma: Final report of the head and neck Contracts Program. *Cancer.* 1987;60:301-11.
- 216.-Laramore GE, Scoot CB, Al-Sarraf y cols. Adjuvant chemotherapy for respectable squamous cell carcinoma of the head and neck: Report on Intergroup study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:705-13.
- 217.-Dewitt L. Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloroplatinum: a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:403-26.

-
- 218.-Stell PM, Rawson NS. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1990;61:779-87.
- 219.-Munro A J. A n ov erview of r andomised c ontrolled t rials o f adjuvant chemotherapy in head and enck cancer. *Br J Cancer*. 1995;71:83-91.
- 220.-El S ayed G , N elson N . A djuvant a nd adjunctive c hemotherapy in t he management o f s quamous c ell c arcinoma of t he h ead and n eck r egion: A metanalysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol*. 1996;14:838-47.
- 221.-Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ y cols. Choosing a concomitant chemotherapy and r adiotherapy regimen f or s quamous c ell h ead and n eck cancer. A sistematic review of the published literapture with subgroup analysis. *Head Neck*. 2001; 23:579-89.
- 222.-Pignon J P, B ourhis J , D omenge C y c ols. C hemotherapy adde d to locoregional t reatment f or h ead and nec k squamous c ell c arcinoma: Three meta-analysis of update individual data MACH-NC Collaborative Group: Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet*. 2000;355:949-55.
- 223.-Vokes EE, Awan AM, Weichselbaum RR. Radiotherapy with concomitant chemotherapy for head and nec k c ancer. *H ematol Oncol Clin North Am*. 1991;5:5753-67.
- 224.-Creagan ET, Fountain KS, Frytak S y cols. Concomitant radiation therapy and cis-diamminedichloroplatinum (II) in patients with advanced head and neck cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1981;19:119-20.
- 225.-Bachaud J M, D avid J M, B oussin G y cols. C ombined p ostoperative radiotherapy and weekley cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: premiminary report fo a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20:243-46.
- 226.-Weisser M, Melin S , S ailer S y c ols. Simultaneus chemoradiation i n the treatment o f a dvanced h ead an d nec k c ancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118:806-10.
- 227.-Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high risk head and neck cancer patients: How strong is the evidence?. *Oncologist*.2005;10:215-24.
- 228.-Cooper J S, P ajak TF, F orastiere A y cols. P ostoperative c oncurrent radiotherapy and c hemotherapy f or hi gh-risk s quamous c ell c arcinoma o f the head ad neck. *N Engl J Med*. 2004;350:1937-44.

-
- 229.-Bonner J A, Harari P M, Giralt J y cols. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-78.
- 230.-Milano MT, Vokes EE, Kao J y cols. Intensity-modulated radiation therapy in advanced head and neck patients treated with intensive chemo-radiotherapy: preliminary experience and future directions. *Int J Oncol.* 2006;28:1141-51.
- 231.-Trotti A, Bellm L, Epstein J y cols. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003;66:253-62.
- 232.-Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M y cols. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2006;106:329-36.
- 233.-Fu K K, Pajak TF, Trotti A y cols. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase II randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:7-16.
- 234.-Bese NS, Hendry J, Jeremic B y cols. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:654-61.
- 235.-Rosenthal D, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19:29-34.
- 236.-Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988;27:131-46.
- 237.-Tarnawski R, Fowler J, Sklodowski K y cols. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:229-36.
- 238.-Robertson A G, Robertson C, Perone C y cols. Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: A linear quadratic analysis. *Radiother Oncol.* 1998;48:165-73.

-
- 239.-Robertson C, Robertson AG, Hendry JH y cols. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protection and for interruptions in the radiotherapy of the larynx in fluorocenters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:319-29.
- 240.-Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ y cols. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatments breaks in early glottic cancer: population based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1002-1012.
- 241.-Hermann T, Jakubek A, Tott KR. The importance of the timing of the gap in radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Strahlenther Onkol.* 1994;170:545-49.
- 242.-Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T y cols. Time factor in postoperative radiotherapy: A multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:399-412.
- 243.-Keefe DM, Schubert MM, Eiting LS y cols. Update clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109:820-31.
- 244.-Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000978.2007.
- 245.-Pernot M, Verhaeghe JL, Guillemin F y cols. Evaluation de l'importance d'un curage ganglionnaire systématique dans les carcinomas de la cavité buccale traités par curiéthérapie seule pour la lésion primaire. *Bull Cancer Radiother.* 1995;82:311-17.
- 246.-Piedbois P, Mazeron JJ, Hadad E y cols. Stage I-II squamous cell carcinoma of the oral cavity treated with iridium-192: Is elective neck dissection indicated?. *Radiother Oncol.* 1991;21:100-106.
- 247.-Broders AC. Carcinoma: Grading and practical application. *Arch Pathol* 1926; 2: 376-381.
- 248.-Emami B, Lyman J, Brown D y cols. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:199-212.
- 249.-www.rtog.org

-
- 250.-Fogliata A, Cozzi L, Bieri S y cols. Critical appraisal of conformal head and neck cancer irradiation avoiding electron beams and field matching. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:1331-8.
- 251.-Portaluri M, Fucilli F I, Castagna R y cols. Three-dimensional conformal radiotherapy for locally advanced (stage II and worse) head and neck cancer: Dosimetric and clinical evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1036-43.
- 252.-Cox J D, Sletten J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31:1341-46.
- 253.-Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA y cols. Recurrences near base of skull after IMRT for head and neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:28-42.
- 254.-Apisarnthanarax S, Elliott DD, El Nagar AK y cols. Determining optimal clinical target volume margins in head and neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:678-83.
- 255.-Wolfensberger M, Zbaeren P, Dulguerov P y cols. Surgical treatment of early oral carcinoma-results of a prospective controlled multicenter study. *Head Neck.* 2001;23:525-530.
- 256.-Johnson J T, Myers E N, Bedetti C D y cols. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol.* 111:534-37.
- 257.-Snyderman NL, Johnson JT, Schramm VL y cols. Extracapsular spread of carcinoma in cervical lymph nodes. Impact upon survival in patients with carcinoma of the supraglottic larynx. *Cancer.* 1985;56:1597-99.
- 258.-Carter R L, Bliess J M, Soong K C y cols. Radical neck dissections for squamous cell carcinomas: Pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:825-832.
- 259.-Byers RM. Modified neck dissection: A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg.* 1985;150:414-21.

-
- 260.-Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg.* 1996;172:650-53.
- 261.-Pitman K T, Johnson JT , Myers E N. Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:917-922.
- 262.-Brazilian Head and neck Cancer Study Group. Results of prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinoma. *Am J Surg.* 1998;176:422-27.
- 263.-Duvvuri U, Simental A, D'Angelo G y cols. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope.* 2004;114:2228-34.
- 264.-Schmitz S , Machiels J , Weynand B y cols. Results of selective neck dissection in the primary management of head and neck squamous cell carcinoma. 2009;266:437-43.
- 265.-Hsu M , Wang C C. Elective radiotherapy or neck dissection for CT-staged T1-2 N0 oral tongue cancer. *Head Neck.* 2010;32:1428-30.
- 266.-Bar Ad V, Chalian A. Management of clinically negative neck for the patients with head and neck squamous cell carcinomas in the modern era. *Oral Oncol.* 2008;44:817-22.266
- 267.-Robbins KT, Classification of the neck dissection: current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31:639-656.
- 268.-Chao C , Wippold F J, Ozyigit G y cols. Determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:1174-1184.
- 269.-Dhiwakar M , Robbins T , Rao K y cols. Efficacy of selective neck dissection for nodal metastasis with involvement of nonlymphatic structures. *Head Neck.* 2011;33:1099-1105.
- 270.-Van E Impt W, McDermott L, Nijsten S y cols. A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry. *Radiation Oncol.* 2008;88:289-309.

-
- 271.-Nangia S, Chufal KS, Tyagi A y cols. Selective nodal irradiation for head and neck cancer using intensity-modulated radiotherapy: Application of RTOG consensus guidelines in routine clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:146-153.
- 272.-Jäquel MC, Ambroch P, Christiansen H y cols. Value of postoperative radiotherapy in patients with pathologic N1 neck disease. *Head Neck.* 2008;30:875-882.
- 273.-Chen T, Wang C, Ko J y cols. Postoperative radiotherapy for primary early oral tongue cancer with pathological N1 neck. *Head Neck.* 2010;32:555-61.
- 274.-Schiff BA, Roberts DB, El-Naggar A y cols. Selective vs modified radical neck dissection and postoperative radiotherapy vs observation in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:874-78.
- 275.-Barzan L, Talamini R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:1299-1302.
- 276.-Crean SJ, Hoffmann A, Potts J y cols. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck.* 2003;25:758-762.
- 277.-Simental AA, Duvvuri U, Johnson JT y cols. Selective neck dissection in patients with upper aerodigestive tract cancer with clinically positive nodal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:846-849.
- 278.-www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp/headneck_cancers. www.uptodate.com/home/clinicians/specilities/oncology.html.
- 279.-Hirabayashi H, Koshii K, Uno K y cols. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: Prognostic factors of laryngeal cancer. *Laryngoscope.* 1991;101:502-6.
- 280.-Myers JN, Greenberg JS, Mo V y cols. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer.* 2001;92:3030-3036.
- 281.-Puri SK, Fan C, Hanna E y cols. Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11:119-123.

-
- 282.-Shaw R J, C stat D L, Woolgar J A y cols. Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2010;32:714-722.
- 283.-Liao C, Lee L, Huang S y cols. Outcome analysis of patients with oral cavity cancer and extracapsular spread in neck lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;1-8.
- 284.-Tao L, Lefèvre M, Callard P y cols. Reappraisal of metastatic lymph node topography in head and neck squamous cell carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:445-450.
- 285.-Dias FL, Lima RA, Kligerman J y cols. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:460-465.
- 286.-Lodder WL, Sewnaik A, Bakker D y cols. Selective neck dissection for N0 and N1 cavity and oropharyngeal cancer: are skip metastases a real danger?. *Clin Otolaryngol*. 2008;33:450-457.
- 287.-Werner J A, Düne AA, Myers J N y cols. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis in squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2003;25:322-32.
- 288.-Alex JC. The application of sentinel node radiolocalization to solid tumors of the head and neck: a 10 years experience. *Laryngoscope*. 2004;114:2-19.
- 289.-Jose J, Coatesworth A, MacLennan K. Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: Histopathologic analysis and reporting. *Head Neck*. 2003;25:194-197.
- 290.-Upile T, Jerjes W, Nouraei S y cols. How we do it: a method of neck dissection for histopathological analysis. *BMC Surg*. 2007;7:21-6.
- 291.-Kerawala CJ, Bisase B, Hopper A. Is the nodal yield in neck dissections influenced by the method of specimen presentation to the pathologist?. *Br J Oral Max Surg*, 2009;47:360-362.
- 292.-Friedman M, Lim JW, Dickey W y cols. Quantification of lymph nodes in selective neck dissection. *Laryngoscope*. 1999;109:268-370.
- 293.-Pelliteri P K, Robbins K T, Neuman T y cols. Expanded application of selective neck dissection with regard to nodal status. *Head Neck*. 1997;19:260-65.

-
- 294.-Leon X, De Juan J, Costey M y cols. Vaciamientos selectivos en pacientes con metástasis ganglionares clínicas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55:73-80.
- 295.-Byers RM Modified neck dissection : a study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg.* 1985;150:414-22.
- 296.-Van den Broek N , Van de Ven Waal I, Meijer C . The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope.* 1996.106;987-91.
- 297.-Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program public use CD-ROM (1973-96). National Cancer Institute. DCPC. 1999.
- 298.-Sobin LH , Wittekind C . TNM Classification of malignant tumours. 6th Edition. Wiley-Liss. New York. 2002.
- 299.-Agrama M, Reiter D, Cunnane M y cols. Nodal yield in neck dissection and the likelihood of metastases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:185-90.
- 300.-Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:179-89.
- 301.-Ebrahimi A , Zhang W, Beng K y cols. Nodal yield and survival in oral squamous cancer. *Cancer.* 2011. 1-9.
- 302.-Langendijk JA, Slotman BJ, Van der Waal I y cols. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer.* 2005;104:1408-17.
- 303.-Smeele LE, Leemans CR, Langendijk JA y cols. Positive surgical margins in neck dissection specimens in patients with head and neck squamous cell carcinoma and the effect of radiotherapy. *Head Neck.* 2000;22:559-63.
- 304.-Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP y cols. Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2010;46:577-85.
- 305.-Huang J, Barbera L, Brouwers M y cols. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol.* 2003;21:555-63.
- 306.-Chen Z, King W, Pearcey R y cols. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcome. *Radiat Oncol.* 2008;87:3-16.

-
- 307.-Sanguineti G , Sormani M P, Benasso M y cols. Late local treatment morbidity after accelerated radiotherapy or alternating chemoradiotherapy for advanced head and neck carcinoma. *Tumori*. 2002;88:313-20.
- 308.-Suwinski R, Bankowska M, Majewski W y cols. Randomized clinical trial on 7 days a week postoperative radiotherapy for high risk squamous cell head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2008;87:155-63.
- 309.-Peters LJ , Withers H R. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer-the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:831-6.
- 310.-Baterlink H, Breur K, Hart G y cols. The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. *Cancer*. 1983;52:1008-13.
- 311.-Frank J L, Garb J L, Kay S y cols. Postoperative radiotherapy improves survival in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg*. 1994;168:476-80.
- 312.-Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C y cols. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma. Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:999-1004.
- 313.-Nisi KW, Foote RL, Bonner JD y cols. Adjuvant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tongue base: improved local-regional disease control with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:371-77.
- 314.-Lundhal RE, Foote RL, Bonner JA y cols. Combined neck dissection and postoperative radiotherapy in the management of the high risk neck: a matched pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:529-34.
- 315.-Dawson LA, Anzai Y, Marsh L y cols. Patterns of locoregional recurrence following parotid sparing conformal and segmental intensity modulated radiotherapy of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:1117-26.
- 316.-Pfreundner L, Willer J, Marx A y cols. The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiotherapy and local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:1287-97. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:571-78.

-
- 317.-Chao C, Ozyigit G, Tran BN y cols. Pattern of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2003;55:312-321.
- 318.-Smid L, B udihna M, Z akotnik B y c ols. P ostoperative c oncomitant irradiation and c hemotherapy with m itomicyn C and bl eomycin f or adv anced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2003;56:1055-62.
- 319.-Yao M, D ornfeld K J, B uatti J M y c ols. I ntensity m odulated r adiation treatment for head and neck swquamous cell carcinoma. The University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2005;63:410-21.
- 320.-Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES y cols. The effecto of occult nodal metastases on s urvival and r egional c ontrol i n pat ients w ith head an d nec k squamos cell carcinoma. *Laryngoscope.*2008;118:1191-94.
- 321.-Chen TC, Wang CT, Ko JY y cols. Postoperative radiotherapy for primary early oral tongue cancer with pathologic N1 cancer. *Head neck.*2009;32:555-61.
- 322.-Fesinmeyer MD, Metha V, Tock L y cols. Completion of radiotherapy for local and r egional head and neck cancer in Medicare. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:860-67.
- 323.-Rios Pozo MB, Guerrero Alcalde R, Guirado Llorente D. Interrupciones en la R adioterapia fraccionada. Incidencia, c ausas y r ecomendaciones p ara s u gestión. En *Revisiones en cáncer 2009*. Ed. GEU. 2010.
- 324.-James N, Williams M, Summers E. The m anagement o f i nterruptions to radiotherapy in head and neck cancer: an audit of the effectiveness of National Guidelines. *Clin Oncol.* 2008;20:599-605.
- 325.-Russo G, Haddad R, Posner M y cols. Radiation t reatment b reaks and ulcerative m ucositis i n hea d a nd neck c ancer. *The Oncologist.* 2008;13:886-898.
- 326.-Lee I, Eisbruch A. Mucositis versus tumor control: The therapeutic index of adding chemotherapy to irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2009;75:1060-63.
- 327.-Poulsen M G, R iddle B, K eller J y c ols. P redictors o f ac ute g rade 4 swallowing toxicity in patients with stages III and IV squamous carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy alone. *Radiother Oncol.* 2008;87:253-59.

-
- 328.-Fisch U P, Sigel M E. Cervical lymphatic as visualized by lymphography. *Annals Oto Rhino Laryngol.* 1964;73:869-82.
- 329.-Debaney K, Rinaldo A, Ferlito A y cols. Micrometastases in cervical lymph nodes from patients with squamous carcinoma of the head and neck: should they be actively sought? Maybe. *Am J Otolaryngo Head Neck Med Surg.* 2007;28:271-4.
- 330.-Rex J, Paradelo C, Mangas C y cols. Single institution experience in the management of patients with clinical stage I and II cutaneous melanoma: results of sentinel lymph node biopsy in 240 cases. *Dermatol Surg.* 2005;31:1385-93.
- 331.-Veronesi V, Viale G, Pacanelli G y cols. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;25:595-600.
- 332.-Connolly JL. Changes and problematic areas in interpretation of the AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition, for breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:287-91.
- 333.-Yamazaki Y, Chiba I, Hirai A y cols. Clinical value of genetically diagnosed lymph node micrometastases for patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2005;27:676-81.
- 334.-Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:787-93.
- 335.-Yoshida K, Kashima K, Suenaga S y cols. Immunohistochemical detection of cervical lymph node micrometastases from T2N0 tongue cancer. *Acta Otolaryngo.* 2005; 125:654-8.
- 336.-Christensen A, Bilde A, Therkildsen M y cols. The prevalence of occult metastases in nonsentinel lymph nodes after step-serial sectioning and immunohistochemistry in cN0 oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2010;212:294-98.
- 337.-Ambrosch P, Kron M, Fischer G y cols. 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.

-
- 338.-Enepekides DJ, Sultanem K, Nguyen C y cols, Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:713-17.
- 339.-Hamakawa H, Takemura K, Sumida T y cols. Histological study on pN upgrading of oral cancer. *Virchows Arch.* 2000;437:116-21.
- 340.-Rhee D, Wenig B M, Smith R V y cols. The significance of immunohistochemically demonstrated nodal micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2002;112:1970-4.
- 341.-Barrera J E, Miller M E, Said S y cols. Detection of occult cervical micrometastases in patients with head and neck squamous cell cancer. *Laryngoscope.* 2003;113:892-6.
- 342.-Kocatürk S, Yilmacer D, Önal B y cols. Do micrometastases detected with cytokeratin immunoperoxidase reactivity affect the treatment approach to neck in supraglottic cancers?. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:407-11.
- 343.-Woolgar J A. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999;37:181-6.
- 344.-Xu Y, Lefevre M, Périé S y cols. Clinical significance of micrometastasis detection in lymph node from head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139:436-41.
- 345.-Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM y cols. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:577-87.
- 346.-Roesink JM, Moerland MA, Batterman JJ y cols. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:938-946.
- 347.-Vergeer M R, Doornaert P A, Rietveld D H y cols. Intensity modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: Results of a non-randomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1-8.

-
- 348.-Eisbruch A , Kim H M, Terrell A y cols. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:695-704.
- 349.-Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P y cols. Unilateral versus bilateral irradiation in squamous cell head and neck cancer in relation to patient-rated xerostomia and sticky saliva. *Radiother Oncol.* 2007;85:83-89.
- 350.-Vergeer MR, Doornaert PA, Jonkan A y cols. Ipsilateral irradiation for oral and oropharyngeal carcinoma treated with primary surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:682-688.
- 351.-O'Sullivan B , Warde P , Grice B y cols. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:332-343.
- 352.-Kagei K, Shirato H, Nishioka T y cols. Ipsilateral irradiation for carcinomas of tonsillar region and soft palate based on computed tomographic simulation. *Radiother Oncol.* 2000;54:117-121.
- 353.-Jackson SM, Hay JH, Flores AD y cols. Cancer of the tonsil: The results of ipsilateral radiation treatment. *Radiother Oncol.* 1999;51:123-128.
- 354.-Koo BS, Lim YC, Lee JS y cols. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2006;28:896-901.
- 355.-Lim YC, Lee SY, Lim J y cols. Management of contralateral N0 neck in tonsillar squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2005;115:1672-1675.
- 356.-Cerezo L, Martin M, López M y cols. Ipsilateral irradiation for well lateralized carcinomas of the oral cavity and oropharynx: results on tumor control and xerostomia. *Radiat Oncol.* 2009;33:1-8.
- 357.-Capote-Moreno A , Naval L, Muñoz-Guerra M y cols. Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:268-75.