

## Disección radical de cuello inicial en pacientes cN2-3

José Francisco Gallegos-Hernández\*, José Alberto Abrego-Vázquez, Aldo Olvera-Casas, Alma Lilia Ortiz-Maldonado, Héctor Arias-Ceballos, Gerardo Gabriel Minauro-Muñoz y Carolina Mesías-Andrade

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

### Resumen

**Introducción:** El tratamiento estándar de los pacientes con carcinoma epidermoide metastásico a cuello en etapa locorregionalmente avanzada es la asociación de quimioterapia y radioterapia; sin embargo un porcentaje elevado de estos persisten y requieren cirugía de rescate, lo que implica morbilidad importante. La disección de cuello inicial podría tener un papel importante para disminuir esta tasa de complicaciones. **Material y métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes sometidos a tratamiento por metástasis de carcinoma epidermoide a cuello; la secuencia terapéutica fue decidida con base en el volumen metastásico, resecabilidad, sitio y tamaño del tumor primario y estado general del paciente. Se calculó la supervivencia global y con base del estado del virus del papiloma humano (VPH). **Resultados:** Incluimos 30 pacientes con media de edad de 57 años y media de seguimiento de 5 años: 22 hombres y 8 mujeres. Todos con etapas locorregionalmente avanzadas, 10 N3 y 20 N2. En 18 se efectuó determinación de p16 en los ganglios metastásicos, en 13 de ellos fue positivo y en 5, negativo. Siete pacientes fueron tratados con quimioterapia inicial y 23 con disección de cuello; la supervivencia a 5 años fue del 25%, el pronóstico fue mejor en pacientes p16(+). **Conclusión:** El tratamiento de las metástasis cervicales depende de su resecabilidad; se debe favorecer la cirugía inicial. La quimioterapia neoadyuvante es una alternativa en pacientes con metástasis voluminosas, irreseccables o limítrofes, el VPH es un factor de buen pronóstico.

**Palabras clave:** Metástasis cervicales. Cáncer de cabeza y cuello primario desconocido.

### Upfront radical neck dissection in patients cN2-3

#### Abstract

**Introduction:** The standard treatment of patients with metastatic squamous cell carcinoma at loco-regionally advanced stage is the association of radiation-chemotherapy; however, a high percentage of these persist and require rescue surgery, which implies significant morbidity. Initial neck dissection could play an important role in reducing this rate of complications. **Objective:** To know oncological results of patients with neck metastasis. **Materials and methods:** Retrospective analysis of patients undergoing treatment for cervical lymph node metastasis of squamous cell carcinoma. The therapeutic sequence was decided based on volume, resectability, site and size of the primary and general condition of the patient. Overall survival was calculated based on HPV status. **Results:** We included 30 patients with a mean age of 57 years and a mean follow-up of 5 years: 22 men and 8 women. All with loco-regionally advanced stages, 10 N3 and 20 N2. In 18, determination of p16 was made in the lymph node metastases, in 13 of them it was positive and in 5, negative. Seven patients were treated with

#### Correspondencia:

\*José Francisco Gallegos-Hernández

E-mail: gal61@prodigy.net.mx

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-11-2017

Fecha de aceptación: 10-05-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000038

Disponible en internet: 03-07-2019

Gac Mex Oncol. 2019;18:253-257

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

initial chemotherapy and 23 underwent neck dissection; 5-year survival was 25% and the prognosis was better in patients with positive p16. **Conclusion:** The treatment of cervical metastasis depends on its resectability; initial surgery should be promoted. Neo-adjuvant chemotherapy is an alternative in patients with bulky, unresectable or borderline metastases, HPV is a factor of good prognosis.

**Key words:** Cervical metastasis. Head and neck cancer primary unknown.

## Introducción

En nuestro medio, del 60 al 70% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello se presenta en etapas locorregionalmente avanzadas<sup>1</sup>; ya sea con metástasis en cuello voluminosas asociadas a pequeños tumores primarios o grandes tumores primarios con metástasis cervicales pequeñas (cN1-2 A), los pacientes que tienen metástasis cervicales múltiples o mayores de 6 cm (cN2 y cN3) representan un desafío terapéutico; si bien la asociación de quimioterapia y radioterapia es el tratamiento estándar, o bien la radioterapia sola en caso de no ser candidatos a tratamiento sistémico, aproximadamente el 25% de ellos tienen persistencia tumoral cervical o recurrencia temprana y requieren ser sometidos a disección ganglionar cervical (rescate), este grupo de pacientes tiene un mayor porcentaje de complicaciones posteriores a la cirugía<sup>2</sup>.

En pacientes con metástasis cervicales de carcinoma epidermoide y primario desconocido la decisión terapéutica no es necesariamente más fácil; se estima que el 35% de ellos tienen características en las adenopatías metastásicas que hacen prever la persistencia tumoral posterior al tratamiento concomitante (necrosis tumoral en la tomografía, conglomerados ganglionares e invasión periganglionar del tumor)<sup>3</sup>.

La secuencia terapéutica en los pacientes con cáncer avanzado no tiene impacto en la supervivencia, ya que esta depende de factores propios de la neoplasia como rotura capsular, invasión a tejidos blandos, relación ganglios disecados/ganglios metastásicos, etc., pero sí repercute en la morbilidad y la calidad de vida.

El tratamiento estándar de las metástasis cervicales es la disección de cuello, cuya radicalidad depende del volumen de metástasis y la infiltración de las estructuras no ganglionares (esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio accesorio espinal), este procedimiento permite clasificar postoperatoriamente a los pacientes y con base en ello decidir el tratamiento adyuvante a seguir<sup>4,5</sup>. Cuando se realiza como primer paso en la terapia combinada se le llama «disección inicial» y su objetivo es evitar efectuar el mismo procedimiento pero en un terreno con cambios anatómicos

importantes debido al tratamiento concomitante, lo cual incrementa el riesgo.

Sin embargo, cuando las metástasis son irresecables, el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia es el estándar terapéutico y la cirugía se efectúa solo en caso de persistencia clínica o bien de evidencia por imagen Tomografía por emisión de positrones y topografía computada (PET-CT por sus siglas en Inglés) de residual tumoral cervical.

Una alternativa a iniciar el tratamiento concomitante es la quimioterapia neoadyuvante para «convertir» a las metástasis no resecables en resecables y efectuar la disección ganglionar antes de la asociación de quimiorradiación o de la radiación sola<sup>3,5</sup>.

Cuando se prevea, por las características metastásicas, que el paciente pudiese presentar persistencia o recurrencia en corto tiempo, se debe de preferir la disección inicial con el objeto de estadificar adecuadamente y disminuir la tasa de complicaciones que pueden presentarse durante un eventual rescate quirúrgico<sup>6</sup>.

El estado del virus del papiloma humano (VPH) es un factor de buen pronóstico ya conocido y si bien aún no existe la evidencia suficiente para poder disminuir la intensidad de tratamiento en los pacientes VPH(+), su presencia podría favorecer la decisión de disección inicial<sup>7-9</sup>.

Evaluamos la evolución de un grupo de pacientes con metástasis de carcinoma epidermoide en cuello, clasificados como cN2 y cN3 con objeto de conocer su evolución, el papel del VPH en el pronóstico y la tasa de respuestas a la quimioterapia de inducción en aquellos que no fueron considerados candidatos a disección radical de cuello en forma inicial.

## Material y métodos

Análisis retrospectivo de una serie de pacientes tratados en forma consecutiva por metástasis de carcinoma epidermoide con primario identificado o no.

Se evaluó el expediente clínico de los pacientes tratados por esta neoplasia en 6 años consecutivos; la media de seguimiento fue de 5 años, se descartaron aquellos en los que la información no se contaba

**Tabla 1.** En el 53% de los pacientes el tumor se originó en alguno de los subsitios de la orofaringe, principalmente en la base de la lengua; 6 pacientes (20%) tuvieron un tumor primario desconocido

Sitio del tumor	n	%
Primario desconocido	6	20
Amígdala	3	10
Zona de 3 repliegues	1	3.3
Base de lengua	7	23.3
Velo palatino	1	3.3
Pliegue amigdalolingual	1	3.3
Laringe supraglótica	1	3.3
Epilaringe	1	3.3
Seno piriforme	3	10
Pared lateral orofaríngea	3	10
Seno piriforme	3	10

o bien no habían recibido tratamiento en nuestra institución.

Se evaluó el tipo de tratamiento efectuado, la presencia o no de VPH determinado por inmunohistoquímica con p16 en los ganglios cervicales y se calculó la supervivencia global de la serie y con base en el estado de VPH.

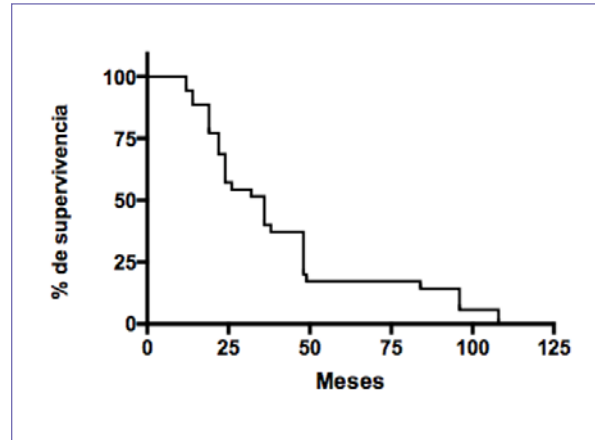
## Resultados

Se evaluaron los expedientes de 30 pacientes tratados en forma consecutiva, 22 hombres y 8 mujeres con media de edad de 57 años; 20 fueron clasificados como N2 y 10 como N3.

En 18 pacientes se pudo efectuar el análisis de p16 en muestras de los ganglios cervicales, en 12 no se pudo realizar y el estado del VPH permaneció desconocido. En 13 de 18 pacientes (72%) el estado de VPH fue positivo, en el 28% negativo y en el 40% el estado de infección por VPH permaneció desconocido por no haberse efectuado la prueba.

El sitio más frecuente de localización del tumor primario fue la orofaringe, en 17 pacientes (56%), seguido de primario desconocido en 6 (20%), la distribución de localización puede verse en la [tabla 1](#).

En la evaluación inicial, 23 pacientes fueron candidatos a cirugía y se sometieron a disección radical de cuello, no hubo mortalidad perioperatoria ni complicaciones mayores en este grupo de pacientes; 7 fueron



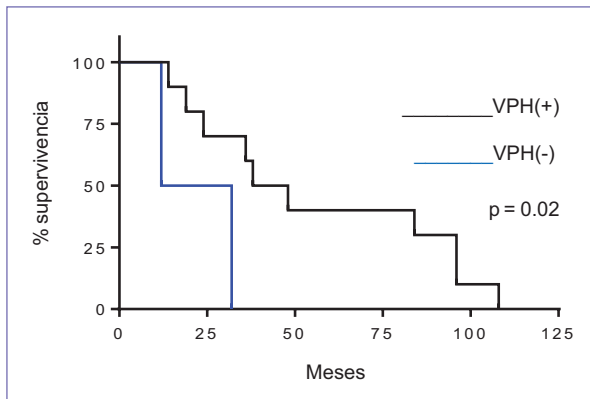
**Figura 1.** La supervivencia a 5 años de la totalidad de pacientes es del 25%, debido a la etapa avanzada de la enfermedad en la que el diagnóstico se efectúa.

considerados irresecables y recibieron 2 ciclos de quimioterapia de inducción, 6 de 7 pacientes presentaron respuesta clínica posterior a quimioterapia que permitió efectuar disección radical de cuello; en todos hubo residual tumoral, ningún paciente (0/6) tuvo complicaciones mayores posterior a la cirugía; un paciente presentó persistencia clínica irresecable a la quimioterapia, por lo que recibió un ciclo más de quimioterapia asociada a radioterapia radical, tuvo persistencia a este tratamiento y debió ser sometido a cirugía de rescate. Presentó como complicaciones postoperatorias: hematoma, sangrado y dehiscencia de herida quirúrgica que requirió re-intervención en 2 ocasiones.

La supervivencia global de la serie fue del 25%, los pacientes con VPH positivo tuvieron un pronóstico mejor, con supervivencia a 5 años del 45% en forma significativa al compararse con los pacientes con VPH negativo o desconocido ([Figs. 1 y 2](#)).

## Discusión

Los pacientes con metástasis múltiples o voluminosas en cuello y con tumores primarios desconocidos reciben como tratamiento estándar radioterapia radical o quimioterapia y radioterapia concomitantes, lo cual depende de la etapa de la enfermedad y el subsitio de origen del tumor; sin embargo, se estima que aproximadamente el 25% de estos pacientes persisten al tratamiento o tienen una recurrencia temprana y requieren cirugía de rescate; la cirugía de rescate o salvamento posterior a fracaso de tratamiento concomitante se asocia a una alta tasa de complicaciones



**Figura 2.** La presencia de VPH (virus del papiloma humano) en los ganglios metastásicos es factor de buen pronóstico al compararse con los pacientes que son VPH negativos.

postoperatorias<sup>10</sup>, de tal manera que es preferible efectuar primero la disección ganglionar con objeto de disminuir la morbilidad. A esto se le llama «disección cervical inicial» (en la literatura anglosajona, *upfront neck dissection*); tiene la virtud de ofrecer adecuada estadificación y menor tasa de complicaciones cuando se compara con la disección de rescate<sup>11</sup>.

Sin embargo, existe un grupo de pacientes que no puede ser sometido a la disección inicial. Son aquellos que tienen grandes volúmenes tumorales en el sitio primario, o adenopatías cervicales consideradas irresecables. Este grupo de pacientes tiene dos alternativas terapéuticas: la quimioterapia-radioterapia concomitantes o bien la quimioterapia neoadyuvante; de haber respuesta suficiente, se efectúa disección ganglionar, de lo contrario el tratamiento continúa con radioterapia o quimio-radiación si su estado general lo permite<sup>12</sup>.

Finalmente, el objetivo terapéutico es la adecuada selección de pacientes que permitan ofrecer equilibrio entre control oncológico y morbilidad.

Existen factores clínicos y de imagen que hacen prever la persistencia de las metástasis ganglionares al tratamiento no quirúrgico. Estos son la presencia de múltiples ganglios, la formación de conglomerados ganglionares y la presencia de necrosis tumoral ganglionar en la tomografía cervical. Estas características ganglionares indican que el tratamiento quirúrgico inicial sea con mayor razón indicado.

La quimioterapia neoadyuvante es una alternativa, aunque aún controvertida, válida para los pacientes no candidatos a cirugía inicial por cualquier razón; en la presente serie encontramos una respuesta importante al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (85%) que

permitió efectuar cirugía posterior. Si bien el control locorregional ni la supervivencia cambian con la secuencia terapéutica, la tasa de complicaciones si es diferente. En la presente serie no hubo complicaciones mayores en el grupo de pacientes sometidos a cirugía inicial ni en los que habían recibido quimioterapia neoadyuvante.

El estado del VPH es otro factor importante que tomar en cuenta, ya que no solo impacta en el pronóstico de los pacientes sino que podría, en un futuro inmediato, seleccionar el tipo de tratamiento. Debido al buen pronóstico que tienen los pacientes VPH positivos no consumidores de alcohol/tabaco, el tratamiento de ellos podría ser menos radical, evitando, por ejemplo, la quimiorradioterapia posterior a la cirugía o limitando los campos de radioterapia a la mitad orofaríngea sin incluir la totalidad de la mucosa del área de cabeza y cuello<sup>13</sup>.

En la presente serie la supervivencia en pacientes VPH positivos fue mejor significativamente al compararse con los negativos y con VPH desconocido.

En el abordaje diagnóstico-terapéutico inicial de un paciente con cáncer de cabeza y cuello debemos tomar en cuenta que ante la recurrencia posterior a radioterapia, ya sea sola o combinada con quimioterapia, así como a la biorradioterapia, el rescate quirúrgico es mucho más complejo y sujeto a mayor morbilidad. Las complicaciones reportadas por otros autores son significativamente mayores: la tasa de infecciones de la herida, de necrosis de colgajos y de lesiones quirogénicas vasculares se incrementan, por lo que debemos ser muy cautos tanto en el momento de decidir el tratamiento inicial como en el de decidir si un paciente es candidato a rescate quirúrgico o no. El abordaje multidisciplinario efectuado en centros especializados es fundamental para minimizar la tasa de complicaciones de este procedimiento<sup>14,15</sup>.

Recientemente las guías para el manejo del cuello en el cáncer de cavidad oral y orofaríngea, tomando en cuenta la morbilidad que la cirugía de rescate implica, han mostrado con base en la evidencia los criterios para efectuar la disección cervical en pacientes previamente tratados con radioterapia o quimiorradioterapia. Los fundamentos para la decisión son la evaluación clínica, la imagen con resonancia y tomografía, el tamaño de la probable recurrencia y la intensidad de captación en la PET-CT<sup>16</sup>.

## Conclusiones

El tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello metastásico a ganglios

depende de la etapa, resecabilidad ganglionar, estado del paciente y subsitio anatómico de origen del tumor. Se debe de lograr un equilibrio entre el control oncológico y las complicaciones; la secuencia terapéutica no impacta en la supervivencia, pero sí en las secuelas que el tratamiento deja<sup>17-19</sup>.

La disección radical de cuello inicial es segura y disminuye la posibilidad de que se requiera cirugía posterior e incrementar las complicaciones. En los pacientes con metástasis irreseables, el tratamiento estándar es la quimiorradiación concomitante, sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante ha surgido como una alternativa para efectuar cirugía posterior al tratamiento en los pacientes que tienen suficiente respuesta y evitar hacerla como rescate a costa de mayor morbilidad.

En pacientes VPH positivos la disminución de la intensidad y radicalidad terapéutica podría ser una realidad a corto tiempo debido al buen pronóstico que estos pacientes tienen cuando no son grandes consumidores de tabaco ni alcohol<sup>20</sup>.

## Bibliografía

- Gallegos-Hernández JF. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from unknown primary. Current diagnostic and therapeutic approach. *An Orl Mex*. 2016;61:57-65.
- Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Ciruj*. 2006;74:287-93.
- Elicin O, Albrecht T, Haynes AG, Bojaxhiu B, Nisa L, Caversaccio M, et al. Outcomes in advanced head and neck cancer treated with up-front neck dissection prior to (chemo)radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:300-8.
- Sanabria A, Silver CE, Olsen KD, Medina JE, Hamoir M, Paleri V, et al. Is selective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma? *Eur Arch Otolaryngol*. 2014;271:3111-9.
- Paleri V, Urbano TG, Mejhanna H, Repanos C, Lancaster J, Patel M, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S161-9.
- Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: a review of therapeutic options. *Head Neck*. 2013;35:286-93.
- Jouhi L, Halme E, Irialia H, Saarialahti K, Koivunen P, Pukkila M, et al. Epidemiological and treatment-related factors contribute to improved outcome of oropharyngeal squamous cell carcinoma in Finland. *Acta Oncol*. 2018;57(4):541-51.
- Flores-de la Torre C, Hernández-Hernández DM, Gallegos-Hernández JF. Human papilloma virus in patients with epidermoid head and neck carcinoma: a prognostic factor? *Cir Cir*. 2010;78:221-28.
- Husain N, Neyaz A. Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: Controversies and new concepts. *J Oral Craniofac Res*. 2017;7:198-205.
- Wopken K, Bijl HP, Langendijk JA. Prognostic factors for tube feeding dependence after curative (chemo-)radiation in head and neck cancer: A systematic review of the literature. *Radiother Oncol*. 2017;21:32545-8.
- Elicin O, Nisa L, Dal Pra A, Bojaxhiu B, Caversaccio M, Schmücking M, et al. Up-front neck dissection followed by definitive (chemo-)radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Rationale, complications, toxicity rates and oncologic outcomes. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2016;119:185-93.
- Patil VM, Prabhaskar K, Noronha V, Joshi A, Dhupal S, Arya S, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. *Oral Oncol*. 2014;50:1000-4.
- Liu H, Li J, Zhou Y, Hu Q, Zeng Y, Mohammadreza MM. Human papillomavirus as a favorable prognostic factor in a subset of head and neck squamous cell carcinomas: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2017;89:710-25.
- Suzuki H, Hanai N, Nishikawa D, Fukuda Y, Hasegawa Y. Complications and surgical site infection for salvage surgery in head and neck cancer after chemoradiotherapy and bioradiotherapy. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44:596-601.
- Pang L, Jeannon JP, Simo R. Minimizing complications in salvage head and neck oncological surgery following radiotherapy and chemo-radiotherapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;19:125-31.
- Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodríguez CP, Sher DJ, et al. Management of the neck in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 27;JCO1801921. doi: 10.1200/JCO.18.01921. [Epub ahead of print].
- Nevens D, Duprez F, Bonte K, Deron P, Huvenne W, Laenen A, et al. Upfront vs no upfront neck dissection in primary head and neck cancer radio(chemo)therapy: Tumor control and late toxicity. *Radiother Oncol*. 2017;124(2):220-4.
- Tangthongkum M, Kirtsreesakul V, Supanimitjaroenporn P, Leelasawwatsuk P. Treatment outcome of advanced stage oral cavity cancer: concurrent chemo-radiotherapy compared with primary surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:2567-72.
- Huguet F, Schick U, Pointreau Y. Role of induction chemotherapy in head and neck cancer. *Cancer Radiother*. 2017;21:510-4.
- Mehta V, Moore-Medlin T, Flores JM, Ma X, Ekshyyan O, Nathan CO. Survival outcomes based on systematic agent used concurrently with radiation in human-papillomavirus associated oropharyngeal cancer. *Oncotarget*. 2017;8:7097-5.