Artículo original
An Orl Mex 2018 abril-junio;63(2):47-52.

Adenopatías cervicales metastásicas y su abordaje terapéutico

Metastatic cervical adenopathies and therapeutic approach.

José Francisco Gallegos-Hernández, José Alberto Abrego-Vázquez, Héctor Alberto Arias-Ceballos, Aldo Olvera-Casas, Gerardo Gabriel Minauro-Muñoz, Alma Lilia Ortiz-Maldonado, Martín Hernández-San Juan, David García

Resumen

ANTECEDENTES: Los pacientes con metástasis voluminosas de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello representan un reto para la decisión terapéutica; se debe lograr equilibrio entre control oncológico y complicaciones. La secuencia terapéutica no tiene efecto en la supervivencia, pero sí en las secuelas.

OBJETIVO: Conocer los resultados oncológicos de pacientes con metástasis en el cuello.

MATERIAL Y MÉTODO: Análisis retrospectivo efectuado de 2009 a 2015 con pacientes que recibieron tratamiento por metástasis ganglionares cervicales de carcinoma epidermoide; la secuencia terapéutica se decidió con base en el volumen, resecabilidad, sitio, tamaño del tumor primario y estado general del paciente. Se calculó la supervivencia global y con base en estado de VPH.

RESULTADOS: Se incluyeron 30 pacientes, 22 hombres y 8 mujeres con media de edad de 57 años; 10 pacientes estaban en estadio N3 y 20 en N2. En 13 pacientes el VPH fue positivo, en 5 negativo y en 12 no se determinó. Siete pacientes fueron tratados con quimioterapia inicial y a 23 se les efectuó disección de cuello; la supervivencia a cinco años fue de 25% y el pronóstico fue mejor en los pacientes VPH-positivos.

CONCLUSIÓN: El tratamiento de las metástasis cervicales depende de su resecabilidad; debemos favorecer la cirugía inicial; el VPH es un factor de buen pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello; carcinoma epidermoide.

Abstract

BACKGROUND: Patients with bulky metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck represent a challenge for the therapeutic decision; balance between oncological control and complications should be achieved. The therapeutic sequence has no impact on survival but it has on sequelae.

OBJECTIVE: To know oncological results of patients with neck metastasis.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective analysis was done from 2009 to 2015 with 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: There were 30 patients, 22 men and 8 women with a mean age of 57 years, 10 N3, and 20 N2. In 13 the HPV was positive, in 5 negative and in 12 the determination was not made. Seven patients were treated with initial chemotherapy and 23 underwent neck dissection; the 5-year survival was 25% and the prognosis was better in the positive HPV.

CONCLUSION: The treatment of cervical metastasis depends on its resectability; we should favor the initial surgery; the HPV is a factor of good prognosis.

KEYWORDS: Head and neck cancer; Squamous cell carcinoma.

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2017

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia
José Francisco Gallegos Hernández
gal61@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como
Gallegos-Hernández JF, Abrego-Vázquez JA, Arias-Ceballos HA, Olvera-Casas A y col. Adenopatías cervicales metastásicas y su abordaje terapéutico. An Orl Mex. 2018 abril-junio;63(2):47-52.

ANTECEDENTES

En México alrededor de 60% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello son diagnosticados en etapas avanzadas,[1] ya sea con tumores primarios voluminosos o con metástasis ganglionares de gran tamaño que dificultan la decisión de la secuencia terapéutica.

En ocasiones las metástasis son voluminosas, pero el tumor primario no es localizado, fenómeno conocido como metástasis cervicales con primario desconocido;[2] en otras ocasiones las metástasis están ocultas (no palpables) y el tumor primario es el voluminoso (T3-4), esto sucede principalmente en tumores con poca linfofilia o facilidad para producir metástasis en el cuello.

Las metástasis ganglionares múltiples, voluminosas o ambas con primarios no encontrados, pequeños o susceptibles de someterse a radioterapia inicial como tratamiento representan un verdadero reto porque si bien el tratamiento estándar es la radiación o la combinación de quimioterapia y radiación, la tasa de persistencia tumoral o recurrencia tumoral es alta y hace del procedimiento quirúrgico de rescate un gesto con alta tasa de complicaciones,[3] alguna de ellas mortales, como la ruptura de los grandes vasos del cuello.

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[4,5] a los pacientes en el posoperatorio y con base en ello decidir el tratamiento coadyuvante a seguir. Sin embargo, cuando las metástasis son irresecables generalmente se prescribe tratamiento concomitante de quimioradiación; ante la persistencia tumoral la única alternativa de rescate es quirúrgica, lo que implica tasas altas de complicaciones; por ello una alternativa a la concomitancia es la inducción con quimioterapia y "convertir" a las metástasis no resecables en resecables y así poder ofrecer la secuencia terapéutica estándar, cirugía y radioterapia o quimio-radiación, según el resultado histopatológico.[3]

Cuando por las características metastásicas se prevea que el paciente pudiese padecer persistencia o recurrencia en corto tiempo, debe preferirse la cirugía inicial con el objetivo de lograr la adecuada estatificación y de disminuir la tasa de complicaciones durante un eventual rescate.[6]

El estado del virus del papiloma humano (VPH) es un factor de buen pronóstico ya conocido,[7-9] sobre todo en cáncer orofaríngeo y, si bien aún no existe la evidencia suficiente para disminuir la intensidad de tratamiento en los pacientes VPH(+), su existencia podría favorecer el tratamiento quirúrgico inicial o, bien, la radiación, cuando el volumen metastásico no es tan importante porque la posibilidad de control es mucho mayor.

El objetivo de este análisis es conocer los resultados oncológicos de una serie de pacientes, tratados en forma secuencial con cirugía inicial o quimioterapia de inducción seguida de cirugía, que tuvieron respuesta suficiente para practicarles disección de cuello.

MATERIAL Y MÉTODO

Análisis retrospectivo del expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de metástasis cervicales de carcinoma epidermoide con tumores primarios no identificados o clasificados como T1y 2 tratados en un periodo de 7 años, de 2009 a 2015. Se evaluó el tipo de tratamiento efectuado, la presencia o no de VPH determinada 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 (positivo o negativo).

Posterior al diagnóstico histológico, los pacientes se evaluaron clínicamente y se decidió si eran susceptibles de someterse a cirugía inicial (disección radical de cuello) o eran irresecables; los criterios de irresecabilidad fueron clínicos y se basaron en la extensión tumoral cervical, la fijación de las metástasis a la fascia cervical profunda, al eje vascular yugulo-carotídeo o a la infiltración de la piel del cuello.

Los pacientes aptos para cirugía inicial se clasificaron con base en los resultados de patología, de la disección ganglionar y recibieron tratamiento posterior con radioterapia o con quimio-radioterapia; los pacientes considerados irresecables recibieron dos ciclos de quimioterapia sistémica basada en platino y posterior al segundo ciclo se reevaluaron clínicamente, ante respuesta suficiente para ser operados, se les hizo disección radical de cuello seguida de radioterapia o quimioterapia; de no haber respuesta completa continuaron con tratamiento con radioterapia.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes, 22 hombres y 8 mujeres con media de edad de 57 años, 20 se clasificaron como estadio N2 y 10 como N3 (**Figura 1**).

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

El sitio más frecuente de localización del tumor primario fue la orofaringe en 17 pacientes (56%),

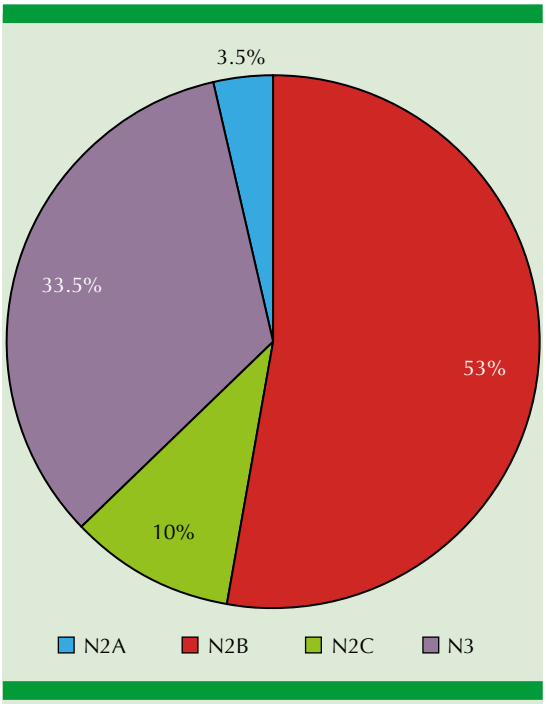

Figura 1. Nódulos cervicales. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con metástasis cervicales múltiples menores de 6 cm (N2C), lo que representa 66.5%.

seguido de primario desconocido en 6 (20%). La distribución de localización puede verse en el **Cuadro 1**.

En la evaluación inicial, 23 pacientes fueron aptos para cirugía y se les practicó disección radical de cuello, no hubo mortalidad perioperatoria ni complicaciones mayores en este grupo de pacientes; 7 se consideraron irresecables y recibieron dos ciclos de quimioterapia de inducción.

Todos los pacientes toleraron de manera adecuada el tratamiento, 6 tuvieron respuesta tal que permitió la cirugía y se les hizo disección radical de cuello después del segundo ciclo; un paciente tuvo persistencia del tumor, por lo que se le indicó quimio-radioterapia concomitante; posterior al tratamiento hubo persistencia y se le realizó cirugía de rescate.

Cuadro 1. Sitio de origen del tumor

Sitio del tumor	Núm. (%)
Primario desconocido	6 (20)
Amígdala	3 (10)
Zona de 3 repliegues	1 (3.3)
Base de la lengua	7 (23.3)
Velo palatino	1 (3.3)
Pliegue amígdalo-gloso	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)

En 53% de los pacientes el tumor se originó en alguno de los subsitios de la orofaringe, principalmente en la base de la lengua.

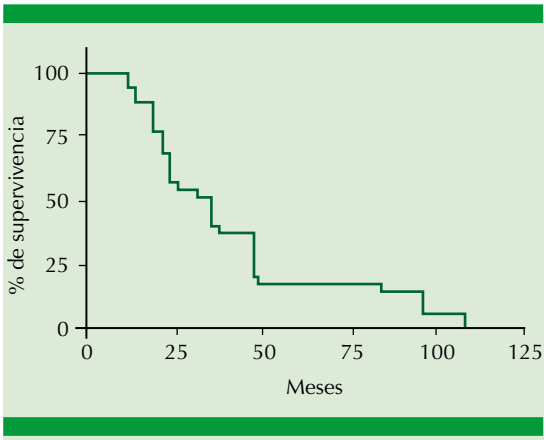

Figura 2. Supervivencia a cinco años. La supervivencia a cinco años de todos los pacientes fue de 25%, debido a la etapa avanzada de la enfermedad en la que se estableció el diagnóstico.

Ninguno de los pacientes sufrió complicaciones quirúrgicas mayores; el paciente a quien se le efectuó rescate tuvo infección cervical, sangrado y formación de hematoma y se reintervino en dos ocasiones.

La supervivencia global de la serie fue de 25%, los pacientes VPH-positivos tuvieron mejor pronóstico, con supervivencia a cinco años de 45% de manera significativa al compararse con los pacientes VPH-negativos o desconocido (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

Los pacientes con metástasis múltiples o voluminosas en cuello y con tumores primarios no encontrados o susceptibles de someterse a radioterapia reciben como tratamiento estándar radioterapia radical o quimioterapia y radioterapia concomitantes, según la etapa de la enfermedad y el subsitio de origen del tumor; sin embargo, se estima que aproximadamente 25% de estos pacientes persisten al tratamiento o tienen recurrencia temprana, por lo que requieren cirugía de rescate; este procedimiento se vincula con tasa alta de complicaciones posoperatorias,[10] de manera que es preferible efectuar el procedimiento quirúrgico inicial de poderse hacer con objeto de disminuir la tasa de complicaciones.[11]

Los pacientes que tienen metástasis consideradas irresecables en forma inicial tienen dos alternativas terapéuticas, la quimioterapia-radioterapia concomitantes o la quimioterapia de inducción o neoadyuvante por dos ciclos, al final de éstos se efectúa evaluación clínica y, si es posible realizar la cirugía, se lleva a cabo; de no haber respuesta suficiente deben continuar con el tratamiento establecido, ya sea radioterapia o quimio-radioterapia simultáneas.[12]

En esta serie encontramos respuesta importante al tratamiento de inducción (85%), que permitió efectuar cirugía posterior; si bien el control locorregional y la supervivencia no cambian con la secuencia terapéutica, la tasa de complicaciones es considerablemente más alta; en esta serie no hubo complicaciones mayores en el grupo de pacientes a los que se les practicó cirugía inicial ni en los que habían recibido quimioterapia neoadyuvante.

El estado del VPH es importante porque no sólo repercute en el pronóstico de los pacientes, sino que podría, en un futuro mediato, inducir la elección del tratamiento. Debido al buen pronóstico que tienen los pacientes VPH-positivos no consumidores de alcohol/tabaco, su tratamiento podría ser menos radical y centrarse sólo en cirugía o sólo en radioterapia dirigida al cuello y a la hemiorofaringe, con lo que la tasa de complicaciones y secuelas sería menor.[13]

En esta serie la supervivencia en pacientes VPH-positivos fue mayor significativamente al compararse con los negativos y con VPH desconocido (**Figura 3**). La supervivencia global es baja debido principalmente a la etapa avanzada de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

CONCLUSIONES

El abordaje terapéutico de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico a ganglios depende de la etapa, resecabilidad ganglionar, estado del paciente y subsitio anatómico de origen del tumor; debe lograrse el equilibrio entre el control oncológico y las complicaciones; la secuencia terapéutica no repercute en la supervivencia, pero sí en las secuelas que el tratamiento deja.[14-16]

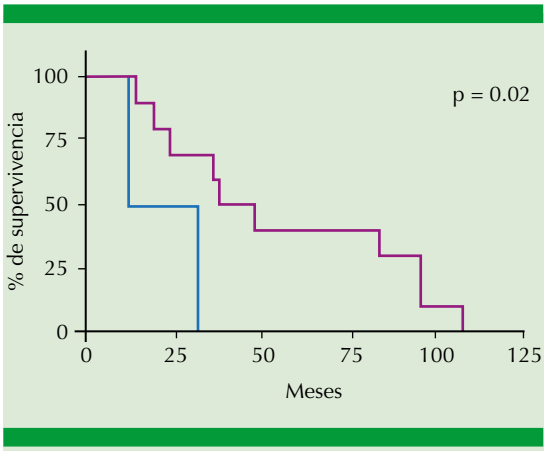

Figura 3. Existencia de VPH. La existencia de VPH (virus del papiloma humano) en los ganglios metastásicos es factor de buen pronóstico al compararse con los pacientes VPH-negativos.

En pacientes con metástasis cervicales de carcinoma epidermoide, la cirugía inicial es preferible, aunque el tumor primario sea tratado de otra forma (radiación o quimio-radiación), esto con el objeto de disminuir la posibilidad de que se requiera cirugía posterior, lo que incrementa las complicaciones. En los pacientes con metástasis irresecables el tratamiento estándar es la quimio-radiación concomitante; sin embargo, en los pacientes en los que clínicamente existe posibilidad de cirugía, una alternativa es la quimioterapia neoadyuvante y revaloración posterior efectuando la cirugía si esto es posible.

Los pacientes con metástasis relacionadas con infección por VPH podrían ser aptos sólo a una variedad terapéutica o, bien, a radioterapia que no incluya todas las mucosas del área de cabeza y cuello.[17]

REFERENCIAS

1. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. Cir Ciruj 2006;74(4):287-293.
2. Gallegos-Hernández JF. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from unknown primary. Current diagnostic and therapeutic approach. An Orl Mex 2016;61(1):57-65.
3. Elicin O, Albrecht T, Haynes AG, et al. Outcomes in advanced head and neck cancer treated with up-front neck dissection prior to (chemo)radiotherapy. Otolaryngol Head Neck Surg 2016 Feb;154(2):300-308.
4. Sanabria A, Silver C, Olsen DK, et al. Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma? Arch Oto Rhino Laryngol 2014 Feb;271(12):3111-3119.
5. Van der Putten L, De Bree R, Kuik DJ, et al. Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome. Oral Oncol 2011 Apr;47(4):296-301.
6. Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck II. A review of therapeutic options. Head Neck 2013 Feb;35(2):286-293.

7. Jouhi L, Halme E, Iriala H, et al. Epidemiological and treatment-related factors contribute to improved outcome of oropharyngeal squamous cell carcinoma in Finland. Acta Oncol 2018 Apr;57(4):541-551.
8. Flores-de la Torre C, Hernández-Hernández DM, Gallegos-Hernández JF. El virus del papiloma humano como factor pronóstico en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Cir Ciruj 2010;78:221-228.
9. Husain N, Neyaz A. Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: Controversies and new concepts. J Oral Biol Craniofac Res 2017 Sep-Dec;7(3):198-205.
10. 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 literature. Radiother Oncol 2018 Jan;126(1):56-67.
11. Elicin O, Nisa L, Dal Pra A, 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 May;119(2):185-193.
12. Patil VM, Prabhash K, Noronha V, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. Oral Oncol 2014 Oct;50(10):1000-1004.
13. 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 Apr;89(4):710-725.
14. Nevens D, Duprez F, Bonte K, et al. Upfront vs no upfront neck dissection in primary head and neck cancer rado (chemo) therapy: Tumor control and late toxicity. Radiother Oncol 2017 Aug;124(2):220-224.
15. Tangthongkum M, Kirtsreesakul V, Supanimitjaroenporn P Leelasawatsuk P. Treatment outcome of advance staged oral cavity cancer: concurrent chemo-radiotherapy compared with primary surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017 Jun;274(6):2567-2572.
16. Huguet F, Schick U, Pointreau Y. Role of induction chemotherapy in head and neck cancer. Cancer Radiother 2017 Oct;21(6.7):510-514.
17. 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 Aug 10;8(41):70907-70915.