

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia

Maneig terapèutic de les àrees ganglionars cervicals
en els protocols de conservació d'òrgan en tumors
avançats de cap i coll.

David Virós Porcuna

2009



Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia

Maneig terapèutic de les àrees ganglionars cervicals
en els protocols de conservació d'òrgan en tumors
avançats de cap i coll.

Tesi per a l'obtenció del grau de Doctor

Directors: Prof. Dr. Xavier León Vintró

Prof. Dr. Miquel Quer Agustí

Autor: David Virós Porcuna

Barcelona 2009

Agraïments:

Aquesta tesi doctoral ha estat possible gràcies a un treball en equip; tal i com passa en la resta de camps en medicina aquesta col.laboració és fonamental per a tirar endavant tot tipus d'activitats.

Així doncs m'agradaria expressar el meu agraïment a tots aquells que han possibilitat el desenvolupament d'aquest treball:

Al Dr. Xavier León qui m'ha proporcionat les eines fonamentals per aquesta tesi i una estreta col.laboració en la realització d'aquest treball.

Al Dr. Miquel Quer qui em va motivar per a fer la tesi doctoral i posteriorment m'ha donat la seva valuosa ajuda en la correcció del treball.

A la Carme Vidal, una de les millors amigues de l'adolescència, i gran filòloga, qui m'ha ajudat a expressar les idees de la tesi en la nostra llengua.

A la Maria Giralt, la meva companya, parella i millor amiga, qui m'ha donat suport en tot moment, així com la sort de poder compartir les petites i grans coses de la vida.

Però la tesi doctoral, així com la majoria de coses en aquesta vida, simplement és la punta d'un iceberg que s'ha forjat en un període de temps més prolongat, així doncs també vull expressar el meu agraïment a:

La meva família, per donar-me aquella ajuda incondicional que se'ls suposa, tot i que a vegades no és fàcil, i en especial al meu pare qui en un determinat moment de la meua vida em va donar l'empenta que em calia per a dur a terme uns estudis universitaris.

Els meus amics i amigues de la Seu d'Urgell per haver estat al meu costat, per haver seguit com una pinya, tot i la distància o l'excès de compromisos, a vegades. Per cert, en aquest apartat no em vull oblidar les juguesques amb la Cristina Mentrut i els apunts de l'Aran Massa que tant em van ajudar en la meua època "difícil".

Per últim, i no menys important, fer menció als adjunts i residents del servei d'Otorinolaringologia del Hospital de Sant Pau als quals vull agrair la docència, i la paciència, que m'han permés dur a terme una formació com a metge especialista.

Moltes gràcies a tots!!

Índex:

1. Introducció	9-82
2. Justificació del treball	83-86
3. Objectius	87-90
4. Material i mètodes	91-110
4.a. Revisió del maneig terapèutic de les àrees ganglionars en els tumors amb afectació ganglionar de cap i coll	94-107
4.b. Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervicals després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes de cap i coll	108-110
5. Resultats	111-186
5.a. Revisió del maneig terapèutic de les àrees ganglionars en els tumors amb afectació ganglionar de cap i coll	113-178
5.b. Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervicals després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes de cap i coll	179-186
6. Discussió	187-230
6.a. Revisió del maneig terapèutic de les àrees ganglionars en els tumors amb afectació ganglionar de cap i coll	187-224
6.b. Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervicals després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes de cap i coll	225-230
7. Conclusions	231-234
8. Bibliografia	235-253

Introducció

- a. Càncer: història natural.
- b. Anatomia del sistema limfàtic cervical.
- c. Estadiatge ganglionar cervical.
- d. Implicació pronòstica de l'afectació ganglionar.
- e. Tractament quirúrgic de les adenopaties metastàsiques cervicals.
- f. Maneig terapèutic de les àrees ganglionars dins els protocols de preservació d'òrgan en els tumors avançats de cap i coll.
- g. Significat biològic de la malaltia residual cervical.
- i. Relació entre la resposta histològica del buidament cervical i el control local de la malaltia.

1. Introducció.

1.a. Càncer: història natural

El càncer ha d'ésser considerat com una malaltia genètica. L'aparició d'alteracions estructurals del material genètic de les cèl·lules donaran lloc a alteracions del comportament d'aquestes. En cap i coll la causa fonamental d'aquest dany genètic la conformen carcinògens com tabac i alcohol, tot i que també existeixen altres causes menys habituals com factors ocupacionals i infeccions víriques.

Una cèl·lula tumoral és aquella que presenta una multiplicació inapropiada, i una capacitat de desprendiment i invasió de teixits.

El carcinoma escatós prové de la degeneració neoplàsica de l'epiteli escatós, en aquelles zones on és present. En les zones on existeix epiteli respiratori hi és necessària una metaplàsia escatosa que ha d'ésser induïda per la irritació crònica que provoquen l'alcohol i el tabac.

Un cop apareix la lesió cel·lular es desencadena un ventall de lesions proliferatives que s'inicien per fenòmens d'hiperplàsia de la mucosa. Aquesta es pot associar a fenòmens de displàsia moderada a severa que poden donar lloc al carcinoma *in situ*. Aquest apareix quan el fenomen tumoral no ha superat la membrana basal de l'epiteli (Figura 1).

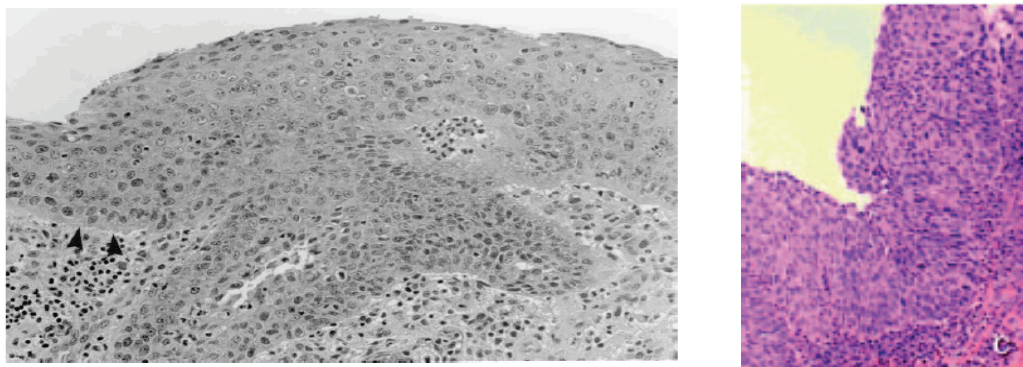


Figura 1: Carcinoma escatós *in situ*.

Un cop el carcinoma ja ha superat aquesta barrera apareix el que denominem carcinoma microinfiltrant o infiltrant. A partir d'aquest moment el càncer pot donar lloc a metàstasis.

Els tumors de cap i coll presenten tendència a produir metàstasis ganglionars després de créixer localment i trencar la membrana basal de la seva localització primera. Els tumors presenten capacitat per a induir angiogènesis i limfogènesis. Aquest fet ajuda a l'extensió del tumor fora de la seva localització primària. S'ha demostrat que la densitat de vasos limfàtics tumorals i el seu índex de proliferació es relaciona amb la presència de metàstasis ganglionars⁷. Tot seguit les cèl·lules tumorals creixen a l'interior del gangli fins que aconsegueixen trencar la càpsula. En aquest moment passen a infiltrar les parts toves i vasos cervicals. La disseminació vascular donarà lloc a l'aparició de metàstasis a distància. En aquest moment de la malaltia ja no es pot aplicar tractaments amb intenció curativa de la malaltia. Així es pot entendre com les adenopaties cervicals representen el punt limitant entre la curació i la pal·liació. Existeixen molts estudis que demostren que es pot establir una relació entre la grandària del gangli i la seva ruptura capsular. L'institut Gustave Roussy⁸⁶ va publicar un estudi on establia la relació entre la grandària del gangli i la probabilitat de ruptura capsular. Els resultats obtinguts van ser:

- Adenopatia de 1 a 2 cm → 14% de ruptura capsular.
- Adenopatia de 2 a 3 cm → 26% de ruptura capsular.
- Adenopatia de 3 a 4 cm → 49% de ruptura capsular.
- Adenopatia de 4 a 5 cm → 71% de ruptura capsular.
- Adenopatia > de 5 cm → 76% de ruptura capsular.

Aquest treball es basa en les metàstasis ganglionar cervicals dels carcinomes escatosos de cap i coll, excloent els carcinomes nasofaringis, de paròtida i d'orella que presenten un comportament tumoral diferenciat.

1.b. Anatomia del Sistema limfàtic cervical

El drenatge limfàtic de cap i coll es realitza de forma específica a través dels grups ganglionars cervicals. Els ganglis cervicals representen el 30% dels ganglis del cos humà (aproximadament 300 ganglis), i es troben inclosos dins el teixit adipós del coll. La xarxa limfàtica cervical està formada per un conjunt de ganglis interconnectats íntimament per vasos limfàtics. S'accepta l'existència de dues xarxes fonamentals: una superficial i una altra profunda.

La superficial s'encarrega del drenatge de la pell de cap i coll per una sèrie de ganglis que inclou els ganglis submentonians, submandibulars, facials, jugulars externs, jugulars anteriors, occipitals, mastoideus i parotidis.

La xarxa profunda duu a terme el drenatge del revestiment mucós de la via aerodigestiva superior i de la glàndula tiroides. Aquest flux va cap als grups de la cadena jugular interna, espinal, cervical transversa, ganglis retrofaringis i limfàtics profunds anteriors (Figura 2¹²³).



Figura 2¹²³: Grups ganglionars del coll. 1. Facial, 2. Submentonià, 3. Submaxilar, 4. Subdigàstric, 5. Yugulocarotídi, 6. Prelaringi, 7. Supraclavicular, 8. Parotídi, 9. Retroauricular, 10. Retroespinal, 11. Suboccipital, 12. Cadena espinal, 13. Cervical transvers.

L'afectació ganglionar a partir d'una determinada localització anatòmica té lloc de forma previsible i seqüencial, això ens ajudarà a individualitzar el tractament segons el tumor primari⁶⁶ (Figura 3).

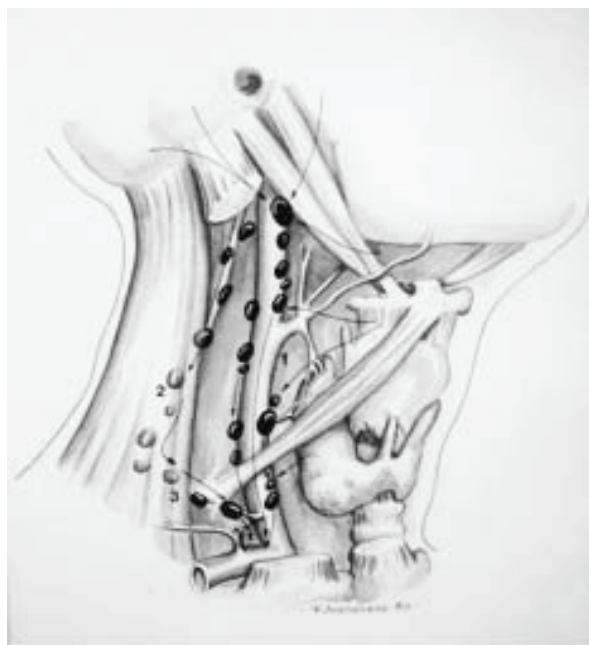


Figura 3⁹³: Direcció del drenatge ganglionar cervical.

Així doncs cada grup ganglionar es correspon amb la primera estació de drenatge d'una regió cervicofacial específica. La localització d'una metàstasi cervical, per tant, pot orientar sobre l'origen del tumor primari¹⁰⁰ (Figura 4¹²³):



Figura 4¹²³: Topografia de les zones de drenatge limfàtic. 1. Terra de boca, llavi inferior, geniva inferior, 2. Nas, sins paranasals, cara, cavitat oral, glàndula submaxilar, 3. Tiroides, laringe, hipofaringe, esòfag, 4. Mama, pulmó, òrgans abdominals, tiroides, esòfag, 5. Cuir cabellut anterior, front, paròtida, 6. Cavitat oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, 7. Cuir cabellut posterior, pavelló auricular posterior, 8. Nasofaringe, tiroides, pulmó, mama, esòfag.

Les cadenes limfàtiques de la xarxa profunda estan connectades entre sí i amb el sistema superficial, per tant el flux limfàtic en direcció a la base del coll a cada costat. Això s'ha de tenir en compte en el tractament de les cadenes ganglionars en els tumors supraglòtics i d'hipofaringe, així com en lesions de localització central a base de llengua i terra de boca.

Al costat dret el tronc limfàtic jugular recull la limfa ipsilateral i s'uneix amb el tronc limfàtic cervical transvers i el tronc limfàtic subclavi per a formar el conducte limfàtic dret. Aquest col·lector transcorre al llarg del marge medial dels músculs escalens per finalitzar a la unió entre la vena jugular interna i la vena subclàvia dreta. Al costat esquerre, el conducte o "ductus" toràcic s'inicia a nivell abdominal, travessa el tòrax i surt a la base del coll entre l'artèria caròtida comú i l'artèria subclàvia. Després del seu recorregut cervical, el conducte toràcic s'obre lateralment al sistema venós, en la unió entre la vena subclàvia i jugular interna esquerres (Figura 5⁹⁸).

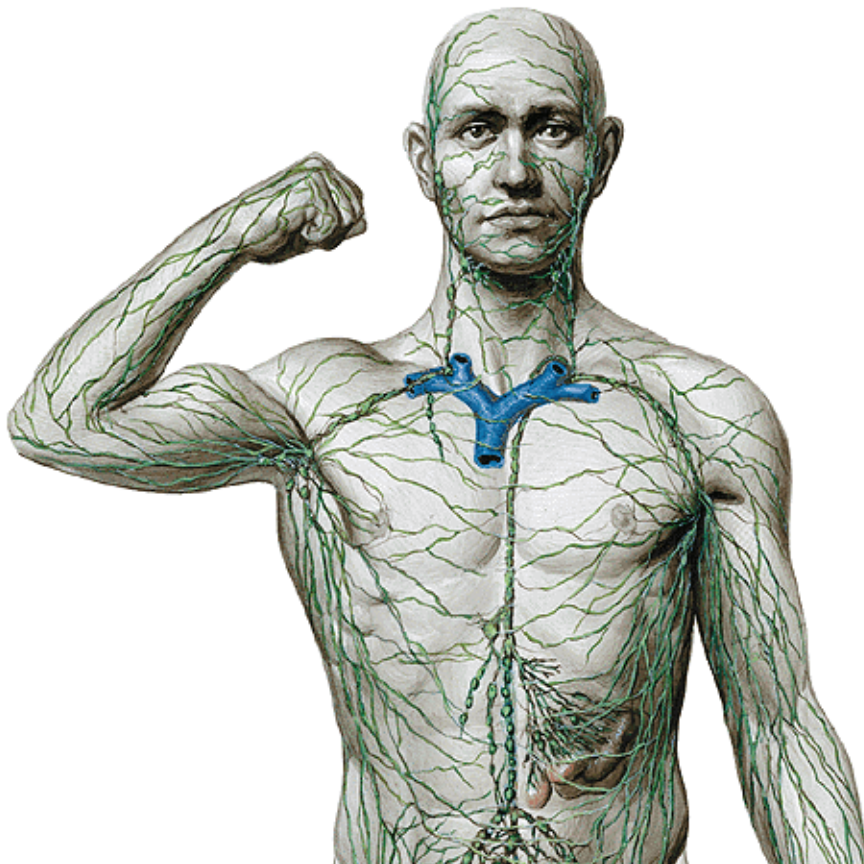


Figura 5⁹⁸: Distribució de la circulació limfàtica.

Per a evitar controvèrsies entre cirurgians i anatomopatòlegs es va realitzar una sistematització del sistema ganglionar cervical. Actualment s'utilitza la proposada per

l'equip de cirurgia cervicofacial del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova York. Aquest grup va dividir la regió cervical en cinc nivells o àrees. Posteriorment es va introduir una evolució proposada per la American Head and Neck Society i la American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery el 2002 que subdivideix els nivells I,II, i V en a i b, i defineix el nivell VI ⁸⁹. En aquesta última modificació es desaconsella esmentar altres àrees, com la VII pels ganglis mediastínic superiors. Si existeixen ganglis en àrees diferents a les 6 cervicals s'aconsella esmentar-los pel nom específic del grup nodal.

Així doncs la sistematització de les àrees ganglionars cervicals actualment utilitzada és la següent (Figura 6⁸⁹) :

- **Àrea I:** Presenta dos grups ganglionars:
 - **a: Grup submentonià:** ganglis del triangle que formen els ventres anteriors dels músculs digàstric i del os hioide.

Aquests ganglis representen la primera estació de tumors de terra de boca, llengua mòbil anterior, marge alveolar anterior, i llavi inferior.
 - **b: Grup submandibular:** ganglis del triangle format entre els ventres del digàstric i la branca horitzontal de la mandíbula incloent la glàndula submaxil.lar.

Aquests ganglis presenten alt risc per a metàstasis que provinquin de càncers originats a la cavitat oral, la zona anterior de la cavitat nasal, parts toves de la línia mitja facial, i la glàndula submandibular.

- **Àrea II:** Ganglis limitats per dalt per la base de crani, anteriorment pel marge lateral del múscul esternohioideu, per darrera amb el marge posterior del múscul esternocleidomastoideu, i inferiorment amb el bulb carotídi. També presenta dos grups limitats pel nervi espinal:

- a: Ganglis del terç superior de la vena jugular interna.
- b: ganglis del triangle espinal posterosuperior.

Aquest grup ganglionar presenta alt risc per metàstasis originades a la cavitat oral, la fossa nasal, la nasofaringe, l'orofaringe, la hipofaringe, la laringe i la glàndula paròtida.

- **Àrea III:** Ganglis del terç mig de la vena jugular interna limitats superiorment per la bifurcació carotídia, inferiorment pel tendó del múscul omohioideu, per darrera pel marge posterior del múscul esternocleidomastoideu, i anteriorment pel marge lateral del múscul esternotiroideu.

Aquest grup presenta alt risc d'afectació en càncers de la cavitat oral, la nasofaringe, l'orofaringe, la hipofaringe i la laringe.

- **Àrea IV:** Ganglis del terç inferior de la vena jugular interna limitats superiorment pel tendó del múscul omohioideu, inferiorment per la clavícula, posteriorment pel marge posterior del múscul

esternocleidomastoideu i anteriorment pel marge lateral del múscul esternotiroideu.

Aquest grup presenta alt risc d'estar afectat en càncers originats en la hipofaringe, tiroides, esòfag cervical i laringe.

- **Àrea V:** Ganglis de la branca externa del nervi espinal, de l'artèria cervical transversa i de la fossa supraclavicular. Estan limitats posteriorment pel marge anterior del múscul trapezi, per davant pel marge posterior del múscul esternocleidomastoideu, inferiorment per la clavícula i superiorment per la mastoides.

- **a:** Ganglis de la branca externa del nervi espinal
- **b:** Ganglis de l'artèria cervical transversa i fossa supraclavicular.

Aquest grup ganglionar s'afecta més freqüentment en tumors de la nasofaringe, orofaringe i estructures cutànies de la zona posterior cefàlica.

- **Àrea VI:** Ganglis peritiroideus, recurrencials, paratraqueals i pericricoideus (gangli Delfià). Estan limitats superiorment per l'os hioide, inferiorment per l'escotadura esternal, lateralment per la beina de les caròtides i medialment per la línia mitja cervical.

Aquests ganglis presenten alt risc d'afectació en aquells tumors originats a nivell glòtic i subglòtic, l'àpex del si piriforme i l'esòfag cervical.

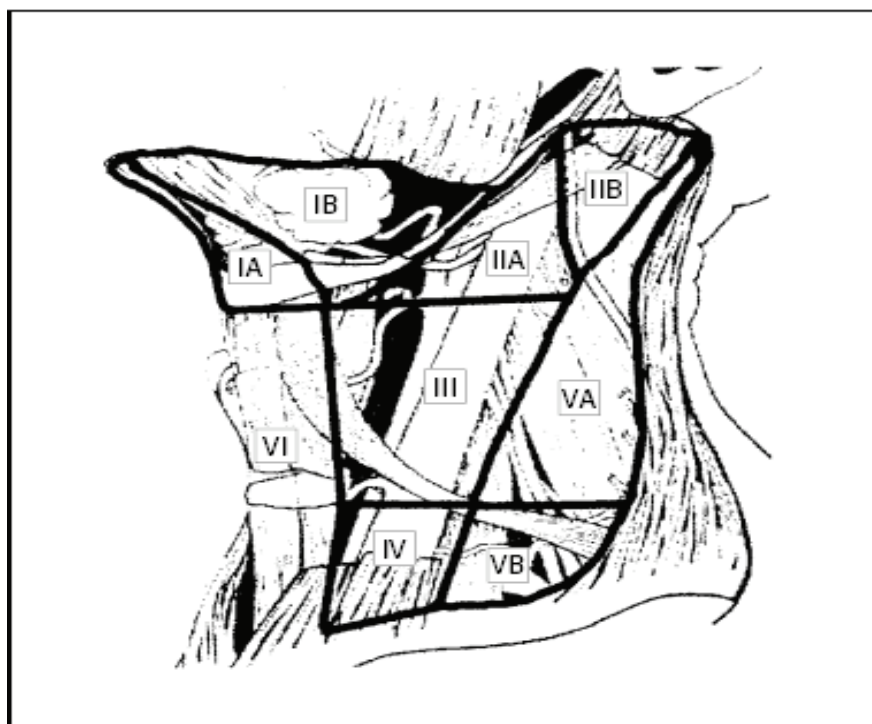


Figura 6⁸⁹: Sistematització de les àrees ganglionar cervicals.

1.c. Estadiatge ganglionar cervical

En els carcinomes escatosos de cap i coll les metàstasis regionals tenen un important valor pronòstic dins la malaltia. La classificació més utilitzada en l'actualitat per l'estadiatge tumoral és el sistema TNM. Aquest presenta una sèrie d'objectius⁹⁷ que ens poden ajudar a la decisió terapèutica:

- Aportar dades pel pronòstic de la malaltia.
- Avaluar els resultats del tractament.
- Facilitar l'intercanvi d'informació entre centres i la investigació sobre el càncer.
- Ajudar en l'estudi de la història natural del càncer humà.

Aquest sistema es divideix en tres apartats:

1. **T:** Extensió del tumor primari.
2. **N:** Grau d'afectació dels ganglis limfàtics regionals.
3. **M:** Presència o absència de metàstasis a distància.

Aquesta classificació es va iniciar el 1943¹⁰⁴, des d'aleshores ha patit múltiples modificacions a mesura que s'ha anat avançant en l'estudi del càncer. El 2002 la Unió Internacional contra el Càncer (UICC) i l'American Joint Comitee on Cancer (AJCC) van adoptar una classificació ganglionar cervical comú, integrada dins la 6a edició del TNM³⁵ (Figura 7¹²³).

Finalment la classificació va quedar constituïda de la següent forma:

- **Nx:** L'afectació ganglionar no pot ser definida.
- **N0:** No existeix adenopatia metastàtica.

- **N1:** Metàstasi ganglionar única i homolateral, menor de 3 cm de diàmetre major.
- **N2:** Metàstasi en un sol gangli homolateral, de més de 3 cm però menor de 6 cm; o múltiples ipsilaterals, cap d'ells major de 6 cm; o ganglis bilaterals o contralaterals a la lesió primària, cap d'ells major de 6 cm.
 - **N2a:** Metàstasi ganglionar única i homolateral, major de 3 cm i menor de 6 cm de diàmetre major.
 - **N2b:** Metàstasi ganglionars múltiples i homolaterals, cap d'elles major de 6 cm de diàmetre major.
 - **N2c:** Metàstasi ganglionars bilaterals o contralaterals, cap d'elles major de 6 cm de diàmetre major.
- **N3:** Metàstasi ganglionar major de 6 cm en el seu diàmetre major.

Nota: Els ganglis de la línia mitja es consideraran homolaterals.

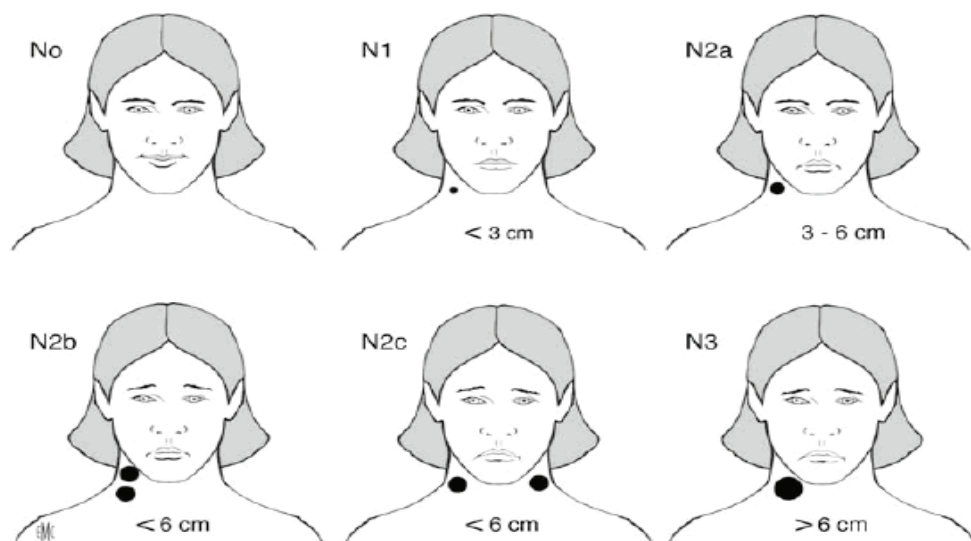


Figura 7¹²³: Estadiatge ganglionar cervical.

Aquest estadiatge s'accepta actualment pels carcinomes escatosos de cap i coll excloent el carcinoma nasofaríngi que, pel seu particular comportament, presenta una classificació de les metàstasis cervicals pròpia.

Es recomana (AJCC2002) afegir la indicació topogràfica de les metàstasis ganglionars posant la lletra "U" (up, a dalt) o "L" (low, a baix), amb la finalitat de indicar la seva posició superior (U) o inferior (L) respecte a la vora inferior del cricoides.

El sistema de classificació TNM consta de dues classificacions depenent del moment en què ens trobem:

a. Classificació clínica pretractament: TNM o cTNM

Basada en els mètodes diagnòstics aplicats prèviament al tractament de la patologia.

b. Classificació patològica: pTNM

Basada en l'examen anatomopatològic després de tractament quirúrgic. Es requereix l'examen patològic d'almenys 10 ganglis limfàtics per fer l'estadiatge N després d'un buidament radical i almenys de 6 ganglis després d'un buidament selectiu.

Així, obtenim dues classificacions en què la primera ens ajuda a l'elecció del tractament, i la segona ens informarà sobre el pronòstic i els possibles tractaments adjuvants.

Per a identificar aquells casos en què l'estadiatge, ja sigui clínic o patològic, es realitza durant o després d'un tractament multimodal utilitzarem el prefix y.

Per últim cal tenir en compte que existeixen altres classificacions que proposen incloure noves característiques no descrites anteriorment com són:

- Especificar la mida del gangli de major diàmetre.
- Incloure les característiques del gangli.
- Incloure les característiques microscòpiques del gangli.

1.d. Implicació pronòstica de l'afectació ganglionar.

La presència d' adenopaties metastàsiques en l'àrea cervical en pacients amb carcinoma de cap i coll és un important marcador pronòstic⁴⁹. El nombre i mesura de les adenopaties cervicals s'ha relacionat directament amb la mortalitat específica associada al càncer^{50,57}. Tot i això, el factor més influent en el pronòstic de la malaltia sembla ser la presència de ruptura capsular. S'han realitzat múltiples estudis al respecte.

Així, el 1971 Bennet i cols⁸ ja van mostrar com els tumors de laringe e hipofaringe amb metàstasis ganglionar i creixement extracapsular presenten un pobre pronòstic.

Posteriorment Snow i cols¹⁰³ van establir l'afectació extracapsular com el factor pronòstic independent més important en un estudi sobre 405 pacients afectats de carcinoma de cap i coll. Myers i cols⁶⁹ van analitzar 266 pacients tractats amb buidament cervical per carcinoma de llengua. La supervivència específica per la malaltia als 5 anys va ser del 88% en pacients N0, del 65% en pacients N+ sense ruptura

capsular i del 48% per pacients que presentaven ruptura capsular a l'anàlisi de les adenopaties metastàsiques.

Wenzel i cols ¹¹⁹ realitzaren un estudi en 115 pacients on trobaren una supervivència als 5 anys del 67% en pacients N0, del 59% en pacients N+ sense ruptura capsular, i del 31% en pacients amb ruptura capsular. Aquests autors també van analitzar la supervivència lliure de recurrència local i regional, van trobar uns resultats molt similars entre aquells pacients N0 i N+ sense ruptura capsular, mentre que aquells amb ruptura capsular presenten uns resultats significativament pitjors. Aquest estudi conclou que la invasió extracapsular és un factor de risc per l'aparició de metàstasis a distància, recurrència local i regional, així com per a una menor supervivència global. Per altra banda, no existeixen diferències estadísticament significatives entre els pacients N0 i N+ sense invasió extracapsular analitzant la supervivència.

Amb aquestes troballes s'ha suggerit que estaria justificat la inclusió de la invasió extracapsular dins de la classificació TNM, tot hi que actualment no hi està reflectida. Si es posen en relació aquests estudis amb aquells que relacionaven la mida i la probabilitat d'afectació extracapsular, és lògic que es trobi millor supervivència en aquells pacients amb estadiatges TNM menors. Així Layland i cols⁴⁹ van trobar una supervivència millor en els pacients N1 en relació amb els pacients estadificats N2 o N3 al diagnòstic.

1.e. Tractament quirúrgic de les adenopaties metastàsiques cervicals:

- **Revisió històrica :**

Al segle XIX es pren consciència de la tendència dels carcinomes de via aerodigestiva alta a produir metàstasis ganglionars. Es van iniciar reseccions incompletes juntament amb el tumor primari, que conduïen a la persistència o recidiva ganglionar, fet que justificava que aquests tumors es cataloguessin com a inoperables.

El desenvolupament dels buidaments cervicals es va realitzar a partir de dues escoles, que varen donar dos punts de vista diferents per aquesta cirurgia: la Nord-Americana i la Llatina.

El plantejament nord-americà està basat en els estudis de George Crile que, el 1906 descriu l'extirpació de les cadenes ganglionars cervicals. Crile preconitzava una exèresi en bloc i radical de tots els ganglis cervicals. Aquest tipus de cirurgia estava molt influït per les idees oncològiques de l'època. Es proposava l'extirpació del múscul esternocleidomastoideu i la vena jugular interna en el bloc per a millorar l'accés a tots els ganglis cervicals. Aquesta intervenció es va adoptar com el tractament quirúrgic de les cadenes ganglionar cervical. El 1951 Hayes-Martin i cols⁵⁸ van publicar una revisió de 1450 casos tractats amb aquesta tècnica quirúrgica que va anomenar *buidament cervical radical*. Per a aquests autors era el procediment estàndard de la cirurgia oncològica cervical. Posteriorment, el 1960 alguns cirurgians cervicofacials nord americans van dur a terme algun tipus de cirurgies més limitades, modificades, que pretenien reduir la morbiditat del procés mantenint la seva efectivitat oncològica.

El plantejament llatí introdueix el concepte del buidament funcional. Aquest concepte va ser definit per l'argentí Osvaldo Suárez el 1963. Va introduir una tècnica quirúrgica completament diferent a la de Crile basada en l'existència de compartiments fascials

cervicals que separen el teixit ganglionar cervical de les estructures nobles del coll. Així va dissenyar una tècnica que podia ressecat tot el compartiment ganglionar cervical respectant les estructures no limfàtiques. En aquesta època aquest concepte era poc convincent enfront del dogma del buidament radical. El nom de buidament funcional semblava poc compatible amb el tractament dels processos oncològics, que s'entenia sota una actitud de radicalitat.

A Europa, el principal impulsor del buidament cervical funcional fou César Gavilán²⁹, a la dècada dels 60. Va definir el perfil evolutiu ganglionar dels pacients que presentaven tumors supraglòtics N0 al moment del diagnòstic. En aquests casos no creia indicada l'aplicació d'un buidament radical. Utilitzava el buidament funcional en aquells casos que les cèl·lules canceroses estaven limitades dins el sistema limfàtic cervical.

L'italià Ettore Bocca va contribuir de forma important a la difusió del buidament cervical funcional en la literatura mèdica anglo-saxona.

El buidament funcional va arribar als Estats Units una dècada després de la seva introducció a Europa, mentre allà es practicaven buidaments radicals modificats.

Aquests dos plantejaments poden semblar similars, amb un resultat final idèntic. El punt de vista americà consisteix en una adaptació tècnica per a preservar una sèrie d'estructures anatòmiques, mentre que l'enfocament llatí intenta tractar una patologia localitzada i confinada al sistema limfàtic¹²³.

- **Tipus de buidaments cervicals:**

Per a unificar criteris i terminologia el 1991, el Comitè de Cirurgia de Cap i Coll i d'Oncologia de l'Acadèmia Americana d'Otorinolaringologia i Cirurgia de Cap i Coll va proposar 4 tipus de buidaments cervicals⁹⁰:

1. **Buidament cervical radical**

Consisteix en l'exèresi de totes les àrees ganglionars (I-V) excepte l'àrea VI i les següents estructures no limfàtiques : nervi espinal, múscul esternocleidomastoideu, vena jugular interna, cua de paròtida, múscul omohioideu, branques del plexe cervical. Aquest buidament es realitza quan les cèl·lules tumorals han travessat les fàscies cervicals (Figura 8).

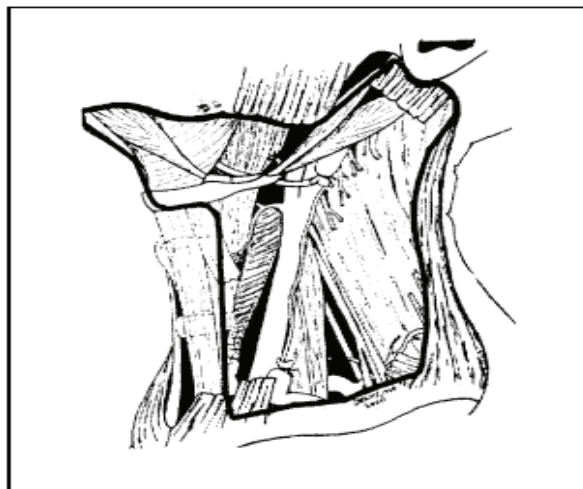


Figura 8⁹⁰: Buidament cervical radical.

2. Buidament cervical radical modificat

Resecció dels mateixos grups ganglionars que el buidament cervical radical però conservant algunes de les estructures no limfàtiques.

- **Tipus I:** Es conserva el nervi espinal (Figura 9⁹⁰).

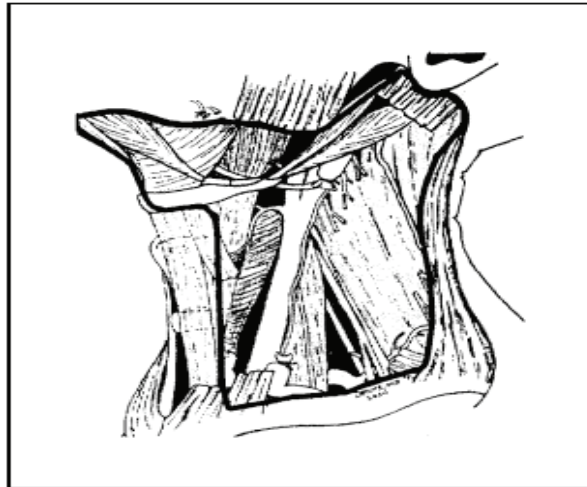


Figura 9⁹⁰: Buidament cervical radical modificat I.

- **Tipus II:** Es conserva el nervi espinal i la vena jugular interna (Figura 10⁹⁰).

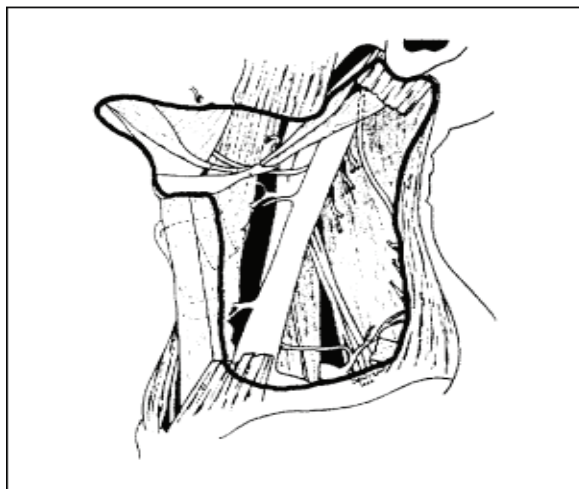


Figura 10⁹⁰: Buidament cervical radical modificat II.

- **Tipus III:** Es conserva el nervi espinal, la vena jugular interna, i el múscul esternocleidomastoideu (Figura 11⁹⁰).

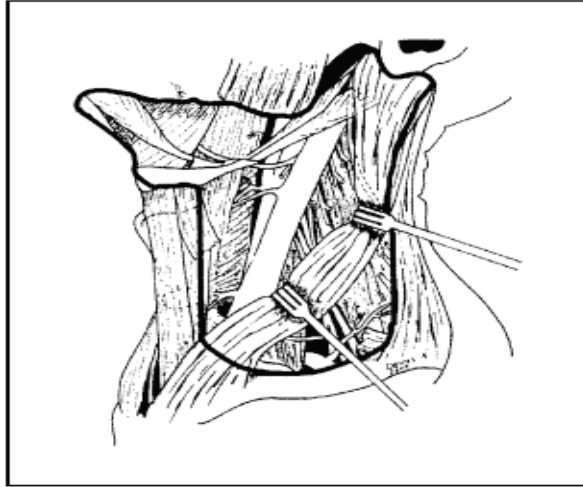


Figura 11⁹⁰: Buidament cervical radical modificat III.

El tipus III es correspon amb el buidament cervical funcional. Diferents autors no americans consideren aquest buidament com una entitat pròpia diferenciada dels buidaments radicals modificats. El buidament funcional està indicat quan es pensa que la patologia no ha passat el compartiment limfàtic cervical i que les cèl·lules tumorals estan per dins les fàscies cervicals.

3. Buidament cervical radical ampliat

S'anomena *ampliat* degut a que és el tipus de buidament on es realitza l'exèresis d'estructures no limfàtiques que no es ressequen habitualment en el buidament radical clàssic. Aquestes estructures solen ser: la glàndula paròtida, el nervi hipoglòs o l'artèria caròtida (Figura 12⁹⁰).

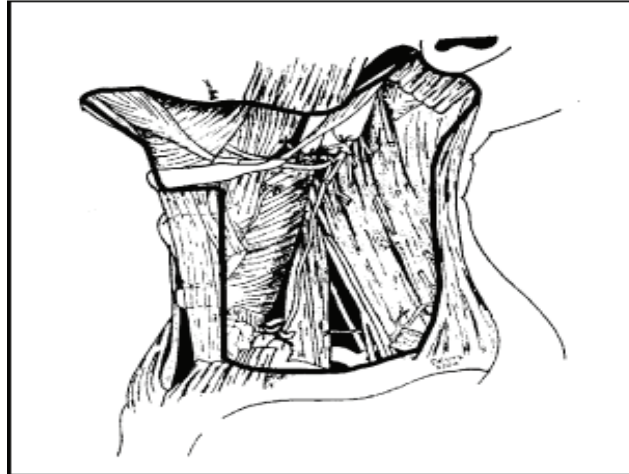


Figura 12⁹⁰: Buidament cervical radical ampliat.

4. Buidaments selectius

Són aquells buidaments que consisteixen en l'exèresi seleccionada de algunes àrees ganglionars respectant les estructures no limfàtiques. Aquests tipus de buidaments es basen en l'exèresi dels grups ganglionars més freqüentment afectats segons la localització del tumor primari, seguint la topografia del drenatge limfàtic esmentada en l'apartat d'anatomia.

- **Buidament supraomohioideu o triangular:**

Buidament que inclou els grups ganglionars de les àrees I,II i III. Indicat en el buidament profilàctic (N0) i terapèutic (N1) de tumors de cavitat oral. S'ha d'incloure la glàndula submaxil.lar que en aquests casos actua com a una estació ganglionar.

- **Buidament lateral del coll:**

Consisteix en l'exèresi dels grups ganglionars de les àrees II, III, i IV. Indicat com a tractament profilàctic (N0) en tumors de laringe i hipofaringe.

- **Buidament posterolateral del coll:**

Exèresis de les àrees II, III, IV i V juntament amb els ganglis de la regió suboccipital i retroauriculars. Indicat en melanomes de la part posterior del cuir cabellut i coll, i en aquells carcinomes escatosos en què es vegi compromès aquest triangle posterior.

- **Buidament anterior del coll**

Exèresis dels ganglis de l'àrea VI. Indicat en tumors amb extensió subglòtica i tumors de tiroides.

Aquesta classificació va ser revisada per última vegada el 2002⁸⁹. En aquesta revisió es van introduir canvis de nomenclatura tan sols en l'apartat dels buidaments selectius.

Durant l'última dècada s'ha intentat dur a terme un tractament quirúrgic confinat a les àrees ganglionars sotmeses a un risc major segons la localització primera del càncer.

Aquesta filosofia de tractament ha donat lloc a la necessitat de predefinir els buidaments selectius en funció de l'origen del tumor primari. Així, actualment, els buidaments selectius es poden classificar:

- **Buidaments selectiu pel càncer de cavitat oral.**

El procediment d'elecció consisteix en un buidament cervical de les àrees I, II i III (Figura 13⁹⁰). Aquest s'anomena *Buidament supraomohioideu o triangular o selectiu (I-III)*.

Les branques del plexe cervical profund i el marge posterior del múscul esternocleidomastoideu marquen el límit posterior. La unió entre el múscul omohioideu i la vena jugular interna representen el límit inferior. Per aquells càncers que arribin a la línia mitja del terra de boca i la llengua ventral es recomana el buidament bilateral. Es recomana incloure en el buidament l'àrea IV si existeix un carcinoma infiltrant de llengua.

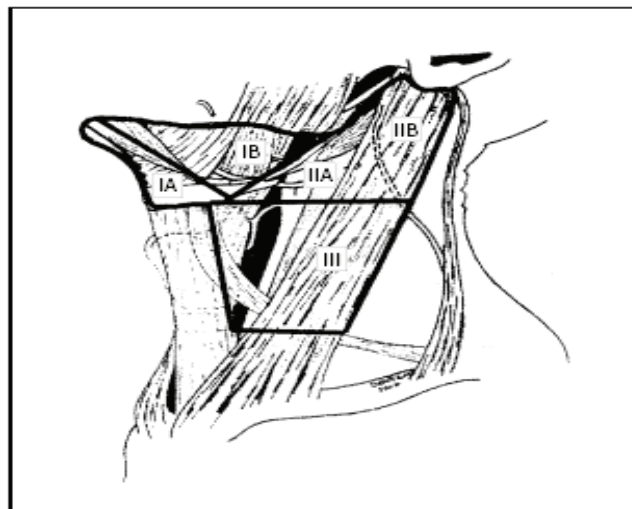


Figura 13⁹⁰: Buidament selectiu pel càncer de cavitat oral.

- **Buidament selectiu per càncer d'orofaringe, hipofaringe i laringe**

El procediment d'elecció en aquests casos consisteix en un buidament cervical de les àrees II a IV (Figura 14⁹⁰). El límit superior és la base de crani, l'inferior la clavícula, el medial o anterior els músculs esternohioïdal i estilohioïdal, i el posterior o lateral les branques del plexe profund cervical i marge posterior del múscul esternocleidomastoideu. El nivell IIB presenta un risc elevat en el càncer d'orofaringe, mentre que és relatiu per a tumors originats en la hipofaringe i laringe. Per aquesta raó, si s'exclou aquest nivell, el procediment s'hauria de designar *buidament selectiu (IIA, III, i IV)*. Si existeix afectació dels ganglis retrofaringis, freqüent en la hipofaringe, realitzarem també la dissecció d'aquesta zona. En aquest cas el buidament s'anomenarà *buidament Selectiu (II-IV, ganglis retrofaringis)*. Si es realitza la dissecció de l'àrea VI en el cas de tumors d'hipofaringe o laringe amb extensió subglòtica farem un buidament selectiu (II-IV, VI).

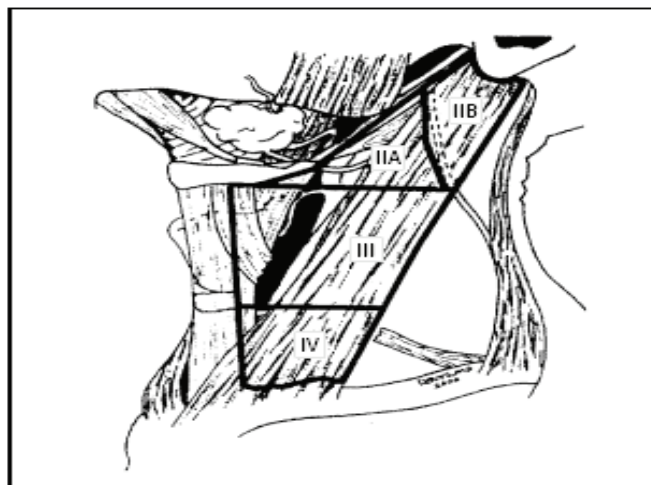


Figura 14⁹⁰: Buidament selectiu pel càncer d'orofaringe, hipofaringe i laringe.

- **Buidament selectiu per tumors de la línia mitja de la zona cervical baixa**

En càncers avançats glòtics o subglòtics, en la glàndula tiroides, avançats en el si piriforme, esòfag cervical o tràquea, el procediment d'elecció és el buidament de l'àrea VI (Figura 15⁹⁰). El límit superior d'aquesta dissecció és el cos del hioide, l'inferior l'escotadura supraesternal, i els laterals els marges medials d'ambdues artèries caròtides. Si les metàstasis s'estenen per sota de l'escotadura esternal, es durà a terme la dissecció dels ganglis mediastínic superiors. Aquest procés s'anomena buidament selectiu (VI, ganglis mediastínic superiors).

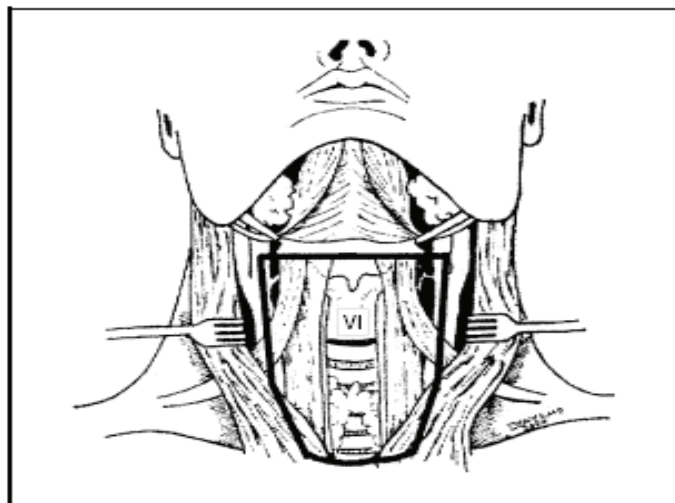


Figura 15⁹⁰: Buidament selectiu per tumors de la línia mitja de la zona cervical baixa.

- **Buidaments selectius per càncers cutanis**

En aquells tumors que afecten el pla cutani cefàlic posterior es durà a terme un buidament de les àrees II a V incloent els ganglis postauriculars i suboccipitals. Aquest s'anomena buidament selectiu (II-V, postauricular, suboccipital) (Figura 16⁹⁰).

Per les neoplàsies originades en la pell preauricular, regió frontal o temporal el procediment d'elecció serà el buidament selectiu (ganglis parotidis i facials, IIA, IIB, III, VA i ganglis jugulars externs).

Les neoplàsies originades en la zona cutània facial anterior i lateral són tributàries d'un buidament selectiu (ganglis parotidis i facial, IA, IB, II, III).

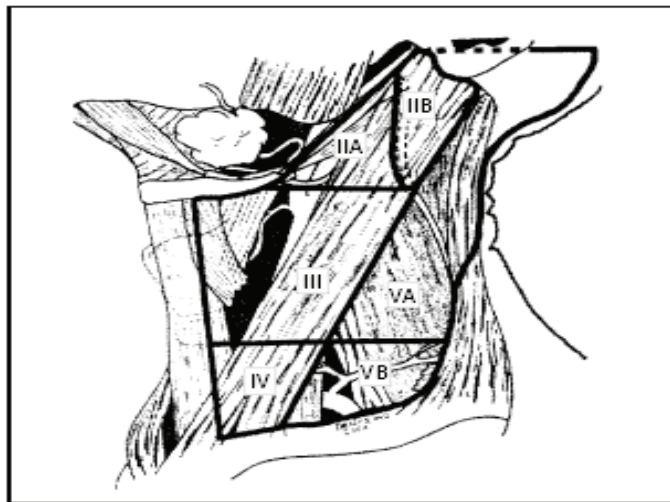


Figura 16⁹⁰: Buidament selectiu per càncers cutanis.

1.f. Maneig terapèutic de les àrees ganglionars dins els protocols de preservació d'òrgan en tumors avançats de cap i coll.

▪ **Introducció**

La capacitat d'afectació regional s'ha relacionat de forma clàssica amb la localització i l'extensió tumoral. Com més gran és el tumor local, més gran és la incidència de metàstasis ganglionars.

Es defineix com a *carcinoma escatós avançat regionalment en cap i coll*, aquells que presenten metàstasis cervicals amb estadiatge N2 o N3.

El maneig clàssic d'aquests tipus de tumors consisteix en un buidament cervical radical seguit de tractament adjuvant amb radioteràpia combinat o no amb quimioteràpia concomitant.

Per altra banda, el maneig no quirúrgic de les metàstasis cervicals avançades del carcinoma escatós de cap i coll abans de la dècada dels 80 es basava en la realització de radioteràpia com a tractament radical, seguida d'observació. Es va demostrar l'existència d'una relació significativa entre la reducció de la mida tumoral en els 6 mesos següents a la radioteràpia i la presència de recidiva. Així, els pacients que no mostraven una reducció de la massa del 50% en els 4 mesos postradioteràpia eren sotmesos a tractament quirúrgic radical⁹. El principal problema d'aquest tipus de tractament era la pobra supervivència que s'oferia a aquells pacients que presentaven una recidiva o persistència tumoral després del tractament amb radioteràpia ⁶³.

A més s'ha de tenir en compte que la fibrosi dels teixits tous del coll secundària a la radioteràpia donava lloc a una dificultat afegida en el control clínic i radiològic de la zona afectada.

Els resultats durant aquesta època van indicar que s'obtenia un millor control regional en aquells malalts amb adenopaties majors de 3 cm amb l'associació de radioteràpia i cirurgia.

Aquests fets van donar lloc a la realització de buidaments cervicals en seqüència terapèutica després del tractament radioteràpic sense tenir en compte la resposta clínica ni radiològica.

La dècada dels 80 va suposar la millora en les línies de quimioteràpia. L'activitat del cisplatí associat al 5-fluorouracil van donar lloc a l'aplicació d'aquesta combinació dins els tumors de cap i coll^{68,102}. D'aquí es va passar a una època on s'aplicaven teràpies conjuntes de quimioteràpia amb radioteràpia concomitant. Aquests règims terapèutics van donar un salt qualitatiu en el control de la malaltia tant regional com local, i un augment de la supervivència en els pacients amb carcinomes avançats de cap i coll. En molts d'aquests casos s'apreciava una resposta completa anatomopatològica en l'estudi de les peces quirúrgiques de pacients que presentaven resposta clínica completa després del tractament amb quimioradioteràpia concomitant¹⁰². A més, diferents estudis^{23,87} van observar com els tumors sensibles a la quimioteràpia també ho eren a la radioteràpia. Aquesta correlació va portar a la introducció de la quimioteràpia d'inducció com a estratègia per a seleccionar aquells càncers que podien ésser tractats amb actitud conservadora dins els protocols de preservació d'òrgan.

Als anys 90 els protocols de preservació d'òrgan consistien en l'aplicació de quimioteràpia d'inducció seguida de radioteràpia si existia una resposta adequada a la

quimioteràpia inicial; o seguida de cirurgia i posteriorment radioteràpia si no s'arribava a assolir aquest nivell de resposta. Sobre les cadenes cervicals es realitzava cirurgia sempre que era necessària en el tractament de la localització inicial, i quan no presentaven resposta completa a nivell regional després de la inducció, habitualment de forma planificada entre la quimioteràpia i el tractament radioteràpic.

Aquesta actitud aportava els avantatges de millorar el terreny quirúrgic perquè no estava irradiat. I amb el tractament d'inducció habitualment, el volum tumoral era menor a l'inicial. Però tenia el desavantatge d'aportar un retard en l'inici del tractament radical sobre la localització inicial del tumor.

La investigació en aquest camp ha seguit en els últims anys. Aquest fet ha portat millores importants en els tractaments quimioteràpics i radioteràpics. S'han introduït nous fàrmacs que presenten millor eficàcia sobre els tumors de cap i coll, com són els taxans. La radioteràpia també ha presentat millores importants gràcies al coneixement de la cinètica de creixement dels tumors. Així s'ha incrementat la dosi total disminuint la dosi per cada fracció (radioteràpia hiperfraccionada) o s'ha reduït el temps total (radioteràpia accelerada). Aquests canvis en el fraccionament han aportat una millora en el control de la malaltia^{10,74}.

Actualment dins els protocols de preservació d'òrgan existeix la controvèrsia entre la realització de quimioteràpia d'inducció i una segona maniobra en funció de la resposta o la realització directa de quimioradioteràpia. Forastiere i cols²⁶ van presentar un estudi sobre 547 malalts amb un carcinoma de laringe tributari de laringectomia, que aleatoritzava els malalts en tres branques de tractament: radioteràpia exclusiva, quimioteràpia d'inducció i segona maniobra segons resposta, i quimioradioteràpia. Van publicar millors resultats per a la quimioradioteràpia que per la quimioteràpia d'inducció o la radioteràpia exclusiva. Si es realitza una anàlisi d'aquests resultats

s'observa com la branca de quimioradioteràpia presenta més toxicitat, amb una mortalitat del 5% davant el 3% de les altres dues branques, i problemes deglutoris en el 25% de malalts en relació amb el 9% dels sotmesos a quimioteràpia d'inducció. A més a més s'observa com dels 24 malalts que no varen aconseguir una resposta suficient a la quimioteràpia d'inducció tan sols 7 van ser tractats amb cirurgia i la resta va seguir un tractament conservador, possiblement un tractament subòptim a la seva patologia. Per aquestes raons, en el nostre departament no es comparteix la conclusió de Forastiere i cols que consideraven la quimioradioteràpia com el tractament d'elecció en tots els càncers avançats de laringe.

En l'època actual els protocols de preservació d'òrgan estan essent utilitzats de forma habitual, ja sigui mitjançant la quimioteràpia d'inducció, o la realització de quimioradioteràpia concomitant com a tractament radical del tumor. Tot plegat està reduint la necessitat de cirurgia sobre la localització primària del tumor.

Aquesta filosofia de tractament conservador ha obert el debat sobre la utilització del buidament cervical dintre de la seqüència terapèutica en aquests pacients. Així en aquest moment ens preguntem si és necessari el buidament cervical posttractament en tots els pacients amb metàstasis regionals al moment del diagnòstic inicial.

- **Diagnòstic de l'afectació ganglionar en els càncers de cap i coll**

El principal problema respecte al maneig de les àrees ganglionars després d'un tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia és saber quins pacients presenten malaltia residual, essent aquests els candidats a un tractament quirúrgic i podent mantenir la resta en observació.

El primer pas és l'exploració física del coll, que està dificultada per la presència de fibrosi dels teixits tous cervicals després de la realització de radioteràpia.

La majoria d'autors coincideixen a assenyalar que l'exploració física, en aquest cas la palpació cervical, utilitzada com a únic mètode diagnòstic no té la capacitat diagnòstica necessària per determinar l'existència de malaltia residual en la zona cervical^{55,76}.

La següent exploració és l'estudi d'imatge amb la TC o la RM. La TC permet la valoració de totes les cadenes limfàtiques. Aquest estudi es realitza amb injecció endovenosa de contrast iodat, fet que permet diferenciar els vasos sanguinis dels ganglis limfàtics⁸⁶. En la TC es consideren suggestives de malignitat aquelles masses cervicals corresponents a ganglis limfàtics majors de 1,5 cm, hipodensitat central suggestiva de necrosi intragangli, gran captació de contrast i marges irregulars que denotin fixació als plans adjacents. La RM no aporta avantatges per a l'estudi de les cadenes limfàtiques del coll a la TC. S'ha d'utilitzar com a segona exploració quan es necessiti una informació complementària a la TC. La generació actual capaç de fer talls de 3-6 mm és clarament superior a l'exploració física alhora de detectar recidives ganglionars¹⁶.

Liau i cols⁵⁵ van publicar un estudi en 396 pacients on valoraven la correlació entre el resultat de la TC i l'anatomia patològica en aquells pacients que es van sotmetre a buidament cervical. Van obtenir una sensibilitat del 96% i un valor predictiu negatiu del 94%, valors superiors a la relació entre l'exploració física i els resultats del buidament cervical.

En un estudi de disseny similar en un grup de 113 pacients majoritàriament N+ (96% N+) tractats amb radioteràpia i buidament posterior, Ojiri i cols⁷⁶ van presentar una correspondència absoluta entre la resposta completa radiològica, mitjançant estudi amb TC cervical postradioteràpia, i les troballes anatomopatològiques del buidament cervical.

Yeung i cols¹²² van dur a terme un estudi retrospectiu en 184 pacients amb carcinoma escatós de cap i coll amb adenopaties metastàtiques al diagnòstic inicial tractats amb radioteràpia o quimio-radioteràpia. Es va avaluar la resposta al tractament mitjançant

TC realitzat a les 4 setmanes post tractament, seguit de buidament cervical. Van obtenir un valor predictiu negatiu entre el 95% per als ganglis localitzats a l'àrea II cervical i del 100% per als ganglis de l'àrea I. Aquests autors conclouen que l'estudi amb TC presentava capacitat per a discriminar als malalts candidats a seguiment.

D'altra banda, altres estudis no obtenen aquests bons resultats amb l'avaluació de la resposta amb TC, i qüestionen la seva utilitat com a eina per a discriminar aquells malalts que presenten malaltia residual després del tractament conservador^{106,114}.

Els valors predictius positius i negatius trobats per Velázquez i cols¹¹⁴ en 43 malalts amb carcinoma de cap i coll amb adenopaties metastàtiques i tractats amb quimioradioteràpia i buidament posterior, van ser del 40% i 73% respectivament, amb una sensibilitat del 85% i especificitat del 24%.

La tomografia d'emissió de positrons (PET) és una prova de medicina nuclear que pot detectar àrees de metabolisme incrementat *in vivo*. La 18 Fluorodesoxiglucosa és un marcador anàleg de la glucosa que és captat pels transportadors de glucosa de les cèl·lules i dóna una distribució pel cos amb afinitat per les zones amb metabolisme glucídic incrementat. Degut a que les cèl·lules tumorals tenen un metabolisme augmentat²⁴, aquestes haurien de ser detectades i ben diferenciades dels teixits no tumorals pel PET¹².

S'han detectat algunes dificultats per a la correcta interpretació del PET als pacients amb carcinomes de cap i coll¹⁶. El traçador és eliminat per la saliva i augmentat a les amígdales, i els teixits inflamatoris poden mostrar una captació augmentada. Així doncs, la mucositis posttractament pot induir a obtenir resultats falsament positius, tot hi que aquest problema es dóna més freqüentment en el lloc del tumor inicial que en la zona de metastasis ganglionars. L'efecte de la radioteràpia es pot prolongar fins a 3 mesos post tractament. Això pot donar lloc a falsos positius si es realitza immediatament post

tractament. Alguns autors recomanen la seva realització 4 mesos després del tractament per a evitar els falsos positius induïts pels efectes biològics del tractament radioteràpic.

Altres factors poden imitar la recidiva com la radionecrosis i la infecció cervical.

Actualment s'ha desenvolupat la combinació entre la TC i la PET. Així podem combinar una tècnica que ens dóna un estudi anatòmic (TC) amb una altra que ens aporta un estudi metabòlic (PET) per a obtenir una bona localització anatòmica de les zones amb metabolisme elevat. S'utilitza la TC amb contrast iodat via endovenosa amb la PET, això és el que anomenarem PET-TC.

L'entrada del PET va crear molta expectació en la passada dècada. Això s'ha reflectit en un llarg nombre d'articles publicats i expectatives creades.

Han estat diverses les indicacions de l'estudi amb PET als pacients amb carcinomes de cap i coll. S'ha proposat la realització del PET després de la quimioteràpia d'inducció per tal de monitoritzar la resposta tumoral¹⁰⁸. Aquí es valora no tan sols la disminució de la mida i de la intensitat de la captació respecte a l'estudi basal, sinó també una reducció semiquantitativa fent la determinació del consum estàndard de glucosa (standard uptake value=SUV). Així una disminució del SUV menor del 15% indicaria malaltia estable, una reducció del 15-25% després del primer cicle o major del 25% després de 2 o més cicles indicaria resposta parcial, i les respostes completes donarien lloc a una desaparició de captació del traçador en el volum tumoral³⁰.

Es va proposar la seva utilitat en la planificació de la radioteràpia ja que la imatge donava una captació més intensa en les zones tumorals amb major activitat. Així es podia aplicar més intensitat sobre aquestes i menys sobre els teixits peritumorals¹⁷.

També s'ha utilitzat el SVU com a factor pronòstic, ja que elevades captacions (SVU>10) havien de denotar tumors més agressius biològicament³.

En l'actualitat, la sospita de recidiva o persistència de carcinoma escatós de cap i coll és una de les indicacions acceptades del PET pel ministeri de sanitat del nostre país.

Aquest s'accepta si existeix sospita clínica, el TC és negatiu i existeix la possibilitat de realitzar una cirurgia radical de rescat¹⁰⁸. En els protocols de preservació d'òrgan aquesta situació es dona després dels tractaments que associen radioteràpia on la valoració dels teixits és difícil pels seus efectes inflamatoris. No és així en els casos on es realitza quimioteràpia aïllada.

Segons les sèries publicades el PET és capaç de detectar malaltia nodal residual en pacients amb resposta parcial amb una sensibilitat del 71% al 100%, especificitat del 43 al 100%, valor predictiu positiu del 46 al 100% i valor predictiu negatiu del 66% al 100%³². Pasamontes i cols⁷⁹ publicaren una metanàlisi l'any 2008 en què van avaluar l'activitat del PET en la recidiva tumoral en 666 malalts, on es trobà una sensibilitat del 94% i una especificitat del 80%. En aquests resultats tan sols la sensibilitat presenta homogeneïtat entre els diferents estudis analitzats. Tot i això la corba ROC és de 0,94, molt pròxima a 1, fet que denota un alt rendiment diagnòstic de la PET en la sospita de recidiva tumoral en cap i coll.

Isles i cols⁴⁰ el mateix 2008, van presentar una metanàlisi on s'analitzaven els resultats dels estudis realitzats fins la data de publicació en la determinació de la utilitat del PET en la valoració de resposta al tractament dels pacients amb carcinomes de cap i coll tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia. Aquests autors van trobar que la sensibilitat i especificitat del PET-TC va ser del 94 i 82% respectivament, mentre que els valors predictius positiu i negatiu foren del 75% i del 95%.

La següent figura mostra els valors de sensibilitat i especificitat corresponents als 13 estudis inclosos en la metanàlisi.

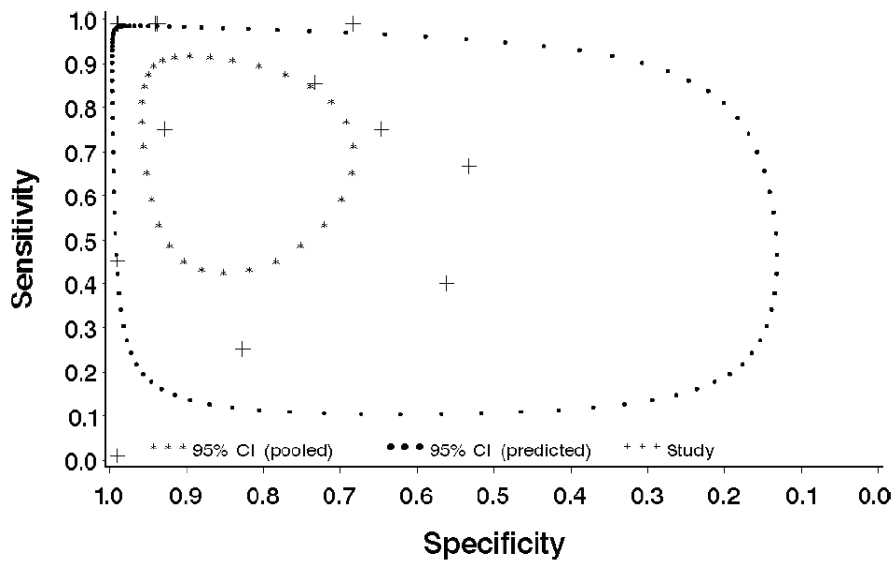


Figura 17⁴⁰: Representació de la sensibilitat i especificitat dels treballs inclosos en l'estudi d'Isles .

Es creu que el factor limitant per augmentar l'eficàcia del PET és el temps que passa des de la finalització del tractament i la seva realització. Així Greven i cols³⁶ van comparar en 45 malalts PET-TC obtinguts abans d'1 mes post tractament amb d'altres realitzats després de 4 mesos post tractament. Van trobar que les proves fetes abans de 1 mes presentaven un valor més elevat de falsos negatius. Aquest fet s'explica perquè, en aquest moment, les restes tumorals viables estan reduïdes per la proximitat dels efectes del tractament, i així passen desapercebudes a la PET-TC.

Ryan i cols⁹⁵ van obtenir resultats similars amb una taxa més elevada de falsos negatius en aquells PET-TC obtinguts abans d'1 mes, mentre que les proves obtingudes posteriorment donaven lloc a una major sensibilitat i valor predictiu negatiu.

Lowe i cols⁵⁶ trobaren una taxa de falsos negatius del 14% en una sèrie de pacients als quals se'ls va fer el PET als 2 mesos de finalitzar el tractament.

Es creu que existeixen diverses causes d'aquests falsos negatius en el període recent post tractament. La resolució actual de PET-TC és de 5 mm a 7 mm³², pel que tumors reduïts pel tractament amb una mida menor poden passar desapercebuts. A més a més, la necrosi induïda pel tractament resulta en un menor nombre de cèl·lules capaces de captar i acumular 18 Fluorodesoxiglucosa. Aquest fet juntament amb la captació difusa dels teixits veïns per la inflamació aguda produïda per la radioteràpia dificulta la correcta discriminació dels diferents teixits i justificaria l'aparició de falsos negatius. Per un altra banda, l'increment en la captació provocat per la inflamació derivada del tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia pot induir al diagnòstic de falsos positius

Actualment el temps precís per a dur a terme el PET-TC post tractament no està clarament definit, però es recomana la seva realització després de 3 a 4 mesos post tractament per a evitar els falsos negatius i positius^{14,32}.

S'ha de tenir en compte el temps idoni per a la realització del buidament cervical. Es recomana dur a terme la cirurgia entre les 4 i 12 setmanes després del tractament no quirúrgic. Aquest marge de temps s'ha anomenat com la *finestra segura*¹⁰⁶ ja que és el període on existeixen un nombre menor de complicacions quirúrgiques perquè ens trobem amb la resolució dels fenòmens inflamatoris aguts i prèviament a l'aparició dels fenòmens inflamatoris crònics produïts per la radioteràpia^{5,25,44}.

Gourin i cols³¹ van dur a terme un estudi en 32 malalts amb carcinoma escatós de cap i coll estadiat N2-3 tractats amb quimioradioteràpia, que varen obtenir resposta completa a qui realitzava el PET-TC entre les 8 i 11 setmanes post tractament i, posteriorment eren sotmesos a buidament cervical. La sensibilitat i especificitat del PET-TC va ser del 60% i del 36% respectivament, i els valors predictius positiu i negatiu del 30% i del 67%. Aquests autors creuen que si es retarda el PET més enllà de les 12 setmanes

millorarien els resultats ja que es permetria el repoblament de les cèl·lules tumorals viables arribant

a ser detectables pel PET-TC. Existeixen alguns estudis^{75,113} que no troben diferències en el rang de complicacions de la cirurgia cervical en aquells malalts sotmesos a buidament més enllà de les 12 setmanes post quimioradioteràpia. Per aquesta raó Gourin i cols proposen endarrerir la realització del PET-TC i la possible cirurgia posterior.

La utilització del PET per valorar l'existència de restes tumorals en la zona cervical després de radioteràpia o radioquimioteràpia va presentar una sensibilitat mitjana del 74% (IC 95%: 50-89%) i una especificitat mitja del 88%(IC 95%: 74-95%). Els valors predictius positiu i negatiu agrupats van ser del 49% (IC95%: 29-70%) i 96% (IC 95%: 84-99%) respectivament. Els amplis intervals de confiança existents es corresponen amb la gran disparitat en els resultats individuals que hi ha entre els estudis.

Aquestes dades suggereixen que el PET-TC no és suficientment sensible i específic per a preveure la necessitat del tractament del coll dins de la *finestra segura* després del tractament no quirúrgic dels carcinomes avançats de cap i coll.

Tot i això existeixen autors que troben útil el PET-TC a les 8 setmanes, en comparació amb el TAC amb contrast, i sempre en funció de la resta de troballes en l'exploració física. De totes formes aquests autors conclouen esmentant la necessitat d'estudis prospectius que ajudin a definir el paper del PET-TC en el maneig de la resposta post quimioradioteràpia en pacients afectats de carcinoma de cap i coll¹⁶.

És possible que en un futur proper la resolució del PET-TC millori, i doni lloc a uns millors resultats en l'avaluació dels malalts després de tractaments conservadors d'òrgan.

Una altra eina diagnòstica que s'ha utilitzat per a la detecció de patologia ganglionar després de l'aplicació d'un tractament conservador d'òrgan és la punció aspiració amb agulla fina (PAAF). El 2009 Van der Putten i cols¹¹² van presentar un estudi on avaluaven pacients després del tractament conservador amb quimioradioteràpia mitjançant exploració clínica, TC i/o RMN i PAAF. Van analitzar 61 malalts que presentaven sospita de persistència de patologia ganglionar un cop finalitzat el tractament. En aquest grup es van realitzar 46 PAAF, de les quals van ser positives 30 (65%) i negatives 16 (35%). Van comparar aquest resultat amb l'anàlisi histopatològica del buidament cervical posterior i van obtenir una sensibilitat de la prova del 80%, especificitat del 42%, valors predictius positiu i negatiu del 40% i del 81% respectivament. Els autors consideren que la baixa especificitat en aquest estudi és deguda als efectes de la quimioradioteràpia, ja que existeixen múltiples estudis que mostren la validesa de la PAAF en aquells colls que no han rebut tractament previ. Així doncs aquests autors conclouen que la PAAF en colls ja tractats és una eina diagnòstica poc útil actualment.

Així doncs, en l'actualitat la valoració diagnòstica d'aquests pacients després del tractament amb quimioradioteràpia està basada en l'exploració física junt amb la TC cervical en un període entre 4 i 8 setmanes post tractament i, ocasionalment la utilització de PET-TC.

▪ **Tipus de buidament cervical en pacients que requereixen tractament quirúrgic després de radioteràpia o quimioradioteràpia**

El tractament quirúrgic de les adenopaties metastàtiques ha anat evolucionant.

Clàssicament després d'un tractament no quirúrgic amb radioteràpia o quimioradioteràpia, quan era necessari tractament quirúrgic dels ganglis cervicals, s'associava un buidament cervical radical o un buidament funcional de les àrees ganglionars segons l'extensió de la malaltia primària.

La millora del control locoregional de la malaltia amb els protocols de quimioradioteràpia, i la millora de les tècniques d'imatge, va posar en qüestió la realització de procediments quirúrgics clàssics, ressecant totes les àrees ganglionars en tots els malalts. Es considera que l'esterilització de la malaltia que provoca la quimioradioteràpia fa que la malaltia ganglionar es quedi confinada dins els nivells en els quals apareix en les proves diagnòstiques. Així es va proposar la realització de buidaments cervicals més limitats després del tractament mèdic.

El principal dilema es dona en aquells malalts que en el diagnòstic inicial presentaven patologia ganglionar avançada (N2-3) i que després d'un tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia es considera que són candidats a tractament quirúrgic a nivell cervical.

El principal avantatge dels buidaments que no incorporen estructures extraganglionars és la milloria en la qualitat de vida⁴³ però en aquells casos on la malaltia s'estengui més enllà de les estructures ganglionars poden implicar un tractament incomplet. Existeixen

diversos estudis que analitzen aquest problema realitzant comparacions en el control regional i la supervivència de la malaltia entre aquells malalts a qui realitzen buidament funcionals o selectius i aquells a qui realitzen buidaments radicals. Sembla existir un acord en la literatura^{67,70,89,91,98} que la realització de buidaments selectius o funcionals, quan estan adequadament indicats, no empitjoren la supervivència de la malaltia ni empitjoren el control seu control regional respecte a buidaments més agressius. Tot hi això alguns autors¹¹² van reportar una tendència a obtenir un millor control regional després de buidaments radicals modificats, tot i que sense obtenir diferències significatives. Així doncs la decisió per a realitzar un buidament selectiu s'hauria de prendre amb precaució i davant de la sospita de patologia amb invasió extraganglionar realitzar un buidament radical o radical modificat.

Com s'ha esmentat abans els buidaments selectius són aquells on es ressequen els estadis ganglionars més freqüentment afectats segons la localització original de la malaltia. Actualment s'ha definit el concepte de buidament suprselectiu⁸⁹, que consisteix en la dissecció del nivell afectat per una adenopatia i el nivell contigu que constitueix el següent esglaó de disseminació ganglionar⁹⁹ segons el tumor primari. S'ha proposat la seva utilització, tant en casos de cirurgia de rescat per persistència de la malaltia, com en cirurgia planificada després de resposta al tractament mèdic.

Robbins va presentar un treball analitzant el resultat⁸⁹ d'aquest tipus de cirurgia. Va estudiar 84 malalts que presentaven malaltia ganglionar avançada després de tractament mèdic, va realitzar 12 buidaments radicals modificats, 65 buidaments selectius i 7 buidaments suprselectius. Va utilitzar els buidaments suprselectius en 2 casos com a cirurgia planificada en malalts amb resposta completa, 1 cas N1 post tractament i 4 casos N2 post tractament. Els resultats obtinguts en el control locoregional de la malaltia i la supervivència no presentaren diferències significatives en els

tres grups. Aquests autor va concloure que els buidaments selectius i supraseductius eren opcions terapèutiques vàlides en aquests casos.

El 2007 Robbins i cols⁹¹ van presentar un estudi sobre la viabilitat del buidament supraseductiu. De forma prospectiva va analitzar 54 pacients sotmesos a buidament cervical per persistència de malaltia després de tractament no quirúrgic. Van diagnosticar la persistència mitjançant exploració clínica i TC cervical. Van dur a terme buidaments selectius incloent almenys 3 nivells ganglionars i buidaments radicals modificats. Seguidament analitzaren el nivell ganglionar afectat patològicament. En 53 casos el buidament supraseductiu hauria estat suficient per treure la zona afectada. En el cas restant durant l'acte quirúrgic ja es van identificar adenopaties sospitoses més enllà del nivell contigu a l'afectat clínicament. Els autors van considerar que el buidament supraseductiu pot ser una opció de tractament en aquests casos, tot i que reconeix que encara calen més estudis per extreure conclusions definitives sobre aquesta nova tècnica. L'avantatge d'aquests abordatges quirúrgics més limitats es relaciona amb la menor extensió del camp quirúrgic que dóna lloc a una menor fibrosi post-quirúrgica en aquests colls ja malmesos prèviament, així com un menor rang de complicacions postquirúrgiques. En aquests malalts la fibrosi extensa els pot donar problemes de deglució, masticació i dificultat de la mobilitat, i augmenta la morbiditat subjectiva i disminueix la qualitat de vida. Així doncs la tendència actual en el tractament quirúrgic de les adenopaties cervicals consisteix en condicionar el buidament a la malaltia residual.

- **Complicacions**

Diversos autors han analitzat les complicacions dels buidaments en pacients tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia. Newman i cols⁷³ van dur a terme un estudi comparant les complicacions operatòries entre un grup sotmès al buidament cervical després de quimioradioteràpia i un grup control. Van trobar una major morbiditat en els buidaments post quimioradioteràpia (35% de malalts amb complicacions davant un 12% en el grup control) i que una vegada es donaven les complicacions, aquestes eren més importants. Per altra banda, Davidson i cols²¹ van posar en evidència que la freqüència d'aparició de complicacions estava relacionada amb la dosi de radioteràpia rebuda en la zona cervical, van trobar com el 58% dels malalts presentaven complicacions quan la dosi era major de 70 Gy, mentre que el 29% de pacients en presentaven quan la dosi era inferior als 70 Gy ($p=0.09$). Les complicacions més freqüents en aquests tipus de malalts són les dehiscències de ferida i els retards en la cicatrització^{21,73}.



Figura 18: A: Fibrosi cervical. B: Dehiscència de sutura quirúrgica que va requerir nova intervenció.

▪ **Revisió de l'estat actual del maneig de les metàstasis regionals**

Dins aquest apartat trobem que l'estadiatge de l'afectació cervical en el moment de presentació de la patologia s'ha presentat com el factor determinant alhora de prendre una decisió sobre el maneig del coll ^{55,80}.

Aquells pacients que presenten una adenopatia cervical amb un estadiatge N1 tenen un alt grau de control regional amb quimioradioteràpia i no necessiten buidament cervical si no presenten patologia residual al final del tractament ^{11,44}.

En aquells casos en què existeix malaltia avançada regionalment, N2-3, el risc de fallida cervical després de completar el tractament no quirúrgic creix de forma important.

No existeix debat en la necessitat de dur a terme un tractament quirúrgic en aquells pacients que presenten malaltia residual després del tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia ^{18,20,80}.

En canvi, està àmpliament discutida la realització de buidaments cervicals de forma sistemàtica en pacients inicialment N2-3 que han aconseguit una resposta completa a nivell cervical després del tractament conservador. Entre els arguments esgrimits per aquells que posen en dubte la conveniència de realitzar cirurgia cervical de forma sistemàtica hi ha l'alt percentatge de buidament cervicals histològicament negatius en l'anàlisi anatomopatològica en pacients amb una resposta completa, l'elevat control a nivell ganglionar pels pacients que després d'obtenir una resposta completa amb el tractament conservador són mantinguts en observació, i el rang de complicacions publicades en aquest tipus cirurgia que va del 35% al 77% depenent de les sèries. Dins aquest apartat, cal esmentar un augment de les complicacions en aquells pacients tractats en l'any següent a la finalització de la quimioradioteràpia, i en aquells tractats

amb altes dosis de radioteràpia (> 70 Gy). No sembla que l'adició de quimioteràpia al tractament no quirúrgic previ al buidament cervical augmenti la taxa de complicacions^{21,48,73}.

Per altra banda, el principal argument per la defensa del buidament cervical sistemàtic està basat en la premissa que diu que es millora el control regional en aquells malalts que presentaven prèviament malaltia avançada al coll i que, en els malalts que presenten recidiva cervical després de quimioradioteràpia el control amb cirurgia de rescat es manté baix.

S'han publicat múltiples sèries en la literatura que intenten comparar els resultats en aquells pacients que després de resposta completa al tractament conservador se'ls realitza un buidament cervical amb aquells que es mantenen en observació.

L'objectiu d'aquests estudis consisteix a intentar definir el maneig del coll en aquells pacients que presenten un tumor regionalment avançat al diagnòstic després de l'aplicació d'un protocol de preservació d'òrgan. A continuació s'exposa una revisió cronològica de les principals sèries trobades en la literatura.

El 1993 Armstrong i cols⁶ presentaren una sèrie de 54 pacients amb carcinoma de laringe regionalment avançat sotmesos a un protocol de preservació amb quimioteràpia d'inducció. D'aquests, el 44% (n=24) va presentar una resposta completa a la quimioteràpia, i 11 casos una resposta parcial. Aquests 35 malalts amb resposta completa o parcial van rebre un tractament amb radioteràpia sobre el tumor i les metàstasis regionals. En 22 d'aquests 35 malalts no es va dur a terme buidament cervical. En 16 dels 17 malalts amb resposta completa a la quimioteràpia inicial sense buidament es va obtenir un control satisfactori del coll, i en un sol cas (6%) es va presentar una recidiva ganglionar. En un dels 5 (20%) pacients amb resposta parcial a la

quimioteràpia d'inducció sense buidament es va presentar recidiva ganglionar. Aquests autors conclouen que en els pacients amb resposta completa després de la quimioteràpia d'inducció no és necessària la realització del buidament cervical tenint en compte el bon control regional aconseguit amb el tractament amb radioteràpia.

El 1999 Garden i cols²⁸ van publicar un estudi utilitzant quimioradioteràpia en malalts afectes de càncer de cap i coll. Presenta 48 pacients amb malaltia avançada estadi IV. D'aquests 27 van aconseguir una resposta completa, i no va trobar cap recidiva cervical durant un període mig de seguiment de 20 mesos.

També el 1999⁹² Robbins i cols van presentar una sèrie de 52 malalts tractats amb quimioradioteràpia entre els quals es van valorar 60 cadenes laterocervicals perquè en 8 casos presentaven malaltia bilateral. En 33 casos van trobar resposta completa, dels quals es va realitzar buidament en 16 casos. En cap cas es va trobar patologia residual. En els restants 17 casos sotmesos a observació no es va presentar recidiva cervical de la patologia. En 21 casos no es va aconseguir resposta completa després del tractament amb quimioradioteràpia. En aquest grup es van dur a terme 18 buidaments, en els quals es trobà malaltia residual en 14 casos (78%). Aquests autors conclouen que el buidament cervical no és necessari si s'aconsegueix resposta completa després del tractament no quirúrgic (Figura 19).

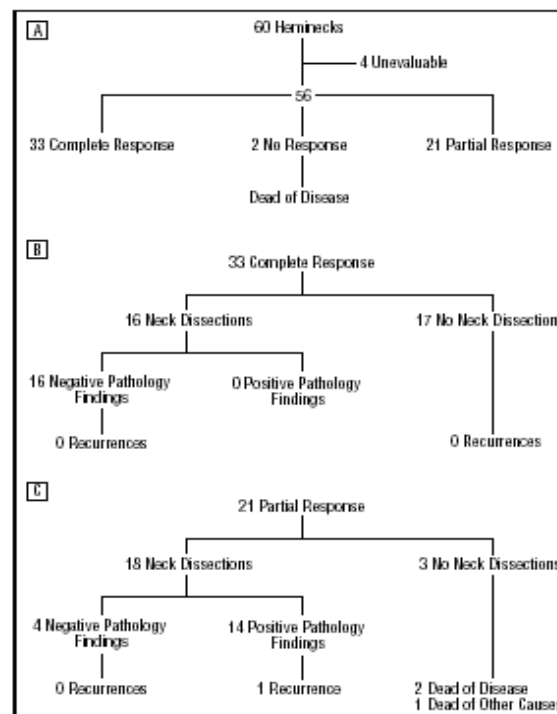


Figura 19: Algoritme aplicat en l'estudi de Robbins i cols⁹². A: Cadenes cervicals tractades. B: Casos que presentaren resposta completa a la quimioradioteràpia. C: Casos que no presentaren resposta completa al tractament conservador.

També el 1999 Sanguineti i cols⁹⁶ presentaren un estudi en 43 malalts afectats de carcinoma escatós de cap i coll amb adenopaties cervicals al diagnòstic inicial.

D'aquests, 36 casos van presentar estadiatge inicial N2-3. Tots els casos van ser tractats amb quimioradioteràpia i tan sols es realitzava buidament cervical si hi havia sospita de persistència tumoral posttractament, que es va avaluar mitjançant TC cervical. Van assolir una resposta completa 25 pacients, 21 eren N1-2 inicialment i 4 eren N3. Va aconseguir un control regional del 92% en els malalts N1-2, mentre que en cap malalt N3 que va respondre al tractament conservador va aconseguir el control regional.

Aquest autor conclou que en pacients N1-2 es pot seguir una actitud expectant després de resposta completa al tractament conservador mitjançant controls radiològics però, en

canvi en malalts N3 consideren necessari el buidament cervical després del tractament conservador.

L'any 2000 Stenson i cols¹⁰⁶ van presentar una revisió retrospectiva en 69 pacients afectes de carcinoma avançat de cap i coll (estadi III i IV), tractats amb quimioradioteràpia i buidament cervical realitzat entre la 5a i 17a setmana posterior. El 35% dels pacients presentaren malaltia microscòpica en el buidament. El 23% dels malalts que havien presentat resposta completa en la zona cervical van ser ypN+. No es va trobar relació estadísticament significativa entre la resposta radiològica parcial o completa i la presència de malaltia residual. En un pacient la malaltia va recidivar a nivell cervical.

Els autors van concloure que el buidament cervical era necessari en aquells pacients N2 o majors per a eradicar completament la malaltia. Van obtenir una taxa de complicacions baixa i van dur a terme el buidament entre la 4a i 12a setmana després de la radioteràpia. Tot i aquestes consideracions els autors posaren en dubte el potencial de creixement tumoral de les cèl·lules restants als ganglis limfàtics després del tractament no quirúrgic.

Clayman i cols¹⁸ el 2001 van realitzar un estudi en 66 pacients afectats de carcinoma d'orofaringe amb un estadiatge cervical N2a o superior tractats amb quimioradioteràpia. Van realitzar buidament cervical tan sols en els casos amb evidència radiològica de malaltia persistent a nivell cervical. Van analitzar la recidiva locoregional i la supervivència. Un 36% dels malalts presentaven remissió completa. Aquest grup va tenir una taxa de recidiva locoregional inferior a la del grup amb resposta parcial, tot i que les diferències no van ser estadísticament significatives. També presentaren una supervivència lliure de malaltia i global superior a la del grup amb resposta parcial, i en

aquest cas les diferències sí van ser estadísticament significatives. Dels malalts sotmesos a buidament cervical es trobaren cèl·lules tumorals en el 56 % dels casos. Els malalts que no presentaren una remissió completa i que van ser sotmesos a buidament cervical van obtenir una supervivència significativament millor que aquells que no se'ls va tractar quirúrgicament. Així doncs aquests autors no recomanaren el buidament cervical si després del tractament no quirúrgic existia resposta completa, mentre que sí creuen necessària la seva realització si la resposta era parcial.

També el 2001 Wanebo i cols¹¹⁶ van presentar una sèrie de 43 pacients amb carcinoma de cap i coll avançat (estadis III i IV), sotmesos a quimioradioteràpia i buidament cervical entre la 3a i 4a setmana posterior. Entre els pacients sotmesos a buidament cervical 9 de 29 (31%) que presentaren estadiatge cervical N1 a N3 en el diagnòstic foren positius. Cap d'aquests pacients presentà una recidiva en la zona cervical. Els autors van concloure que el buidament cervical era un acte bàsic per a millorar el control local i regional en aquests pacients. En aquest estudi no s'analitzà la supervivència dels diferents grups, i no es va valorar la resposta radiològica després de quimioradioteràpia.

El 2001 Chan i cols¹⁵ van presentar un estudi en 121 malalts afectats de carcinoma de supraglotis N+ als quals tractava amb radioteràpia. En 86 malalts van obtenir resposta completa mitjançant TC, i en 80 casos no els van sotmetre a buidament cervical. Els malalts amb resposta parcial van ser en tots els casos sotmesos a cirurgia. En el grup de resposta completa va trobar una taxa de recidiva regional del 7,5%. La mida inicial del gangli va constituir un factor de risc tant per l'obtenció de resposta completa a la radioteràpia, com per la recidiva regional posterior. Els autors van concloure que no era

necessari el buidament cervical si es presentava resposta completa al tractament radioteràpic.

En analitzar els pacients inclosos en aquest article trobem que la majoria de malalts que presentaren resposta completa al tractament eren N1 al diagnòstic inicial, on no hi ha discussió en el maneig ganglionar. Aquest fet juntament amb la troballa de la mida com a factor de risc independent per a la recidiva regional, ens fa posar en dubte l'extrapolació d'aquests resultats als malalts N2-3.

El 2002 Roy i cols⁹⁴ van presentar un sèrie de 36 malalts tractats amb radioteràpia per carcinoma de base de llengua amb estadiatge inicial N2, valorats amb TC cervical a les 6-8 setmanes del tractament radioteràpic, i sotmesos a buidament cervical posterior. D'aquests, 9 malalts van presentar resposta completa clínica i radiològica a la radioteràpia, i 27 van presentar sospita de malaltia persistent. Del grup de resposta completa va presentar restes tumorals en el buidament el 33% (n=3). Aquests autors van concloure recomanar el buidament cervical en malalts amb carcinoma de base de llengua N2, tot i que creuen necessari dur a terme estudis amb marcadors de proliferació tumoral com Ki-67 o PCNA per a valorar la viabilitat d'aquestes cèl·lules identificades en l'estudi histopatològic.

El 2003 Grabenbauer i cols³⁴ van presentar una sèrie de 142 pacients tractats amb quimioradioteràpia. Dels que van aconseguir resposta completa (n=97,68,3%) els hi va oferir, a les 6 setmanes, un buidament cervical unilateral o bilateral segons la seva patologia primera. Així presentaren 2 grups: un format per 56 malalts que acceptaren el buidament, i un altre amb 41 pacients que no es van sotmetre a cirurgia. En els malalts sotmesos a cirurgia es trobaren restes tumorals en el 23% (n=13). La supervivència

específica i global als 5 anys fou del 44% i 55% pels pacients sotmesos a buidament cervical i del 42% i 44% del segon grup. No es trobaren diferències estadísticament significatives entre els grups. Els autors analitzaren la morbiditat subjectiva després del tractament mitjançant qüestionaris sobre el dolor, la disfàgia i ronquera. Trobaren una tendència a presentar major morbiditat subjectiva en el grup sotmès a buidament cervical. Els autors van concloure que el buidament cervical després de quimioradioteràpia s'havia d'utilitzar tan sols en casos de múltiples adenopaties persistents. En aquest cas s'ha de tenir en compte que l'assignació de cada un dels grups de tractament no es va realitzar de forma aleatòria. Per aquesta raó, no es poden descartar biaixos que comprometin les conclusions dels autors.

També el 2003, McHam i cols⁶¹ presentaren una revisió de 109 malalts sotmesos a quimioradioteràpia. Es va realitzar buidament cervical en tots els que presenten resposta parcial i en el 50% dels que van presentar resposta completa al tractament inicial. El 25% dels malalts que presentaren resposta completa al tractament inicial van ser ypN+ en l'anàlisi del buidament cervical. Al final de l'estudi van concloure que la localització primària no es va relacionar amb la resposta del tractament en l'àrea cervical ni amb la recidiva regional, i que els paràmetres clínicoradiològics no identificaren correctament la presència de malaltia residual fet que suggeria la necessitat de buidament cervical planificat després de quimioradioteràpia.

Aquest estudi, però, va presentar 2 problemes. En primer lloc no es va realitzar TC cervical en tots els malalts, tan sols en aquells on la palpació cervical fou suggestiva de remissió completa. En segon lloc, no queda clar perquè la meitat de pacients amb resposta completa, suposadament a la palpació cervical, se'ls va realitzar un buidament, ja que si la raó eren les troballes al TC, aquests pacients ja deixaven de presentar una resposta completa.

El 2004 Arguiris i cols⁵ van presentar un estudi basat en l'anàlisi de 131 pacients amb carcinoma escatós de cap i coll N2-N3 tractat amb quimioradioteràpia. En 92 pacients es va dur a terme un buidament cervical, 31 casos prèviament a la quimioradioteràpia i 61 casos posteriorment, de mitja a les 17 setmanes del tractament previ. La supervivència específica per a la malaltia locoregional fou significativament superior per al grup sotmès a buidament i existia també una tendència a presentar una millor supervivència global en el grup de la cirurgia (Figura 20.A). La malaltia a distància era similar en els dos grups. La recidiva cervical també fou significativament superior en el grup no sotmès a cirurgia (6 de 39 pacients sense buidament davant 1 de 92 malalts tractats amb cirurgia).

Aquestes diferències de supervivència i de recidiva regional, desapareixien si s'analtzaven els 92 pacients que presentaven una resposta completa a la quimioradioteràpia (Figura 20.B). D'aquests, 62 es van sotmetre a buidament i 30 no ho van fer.

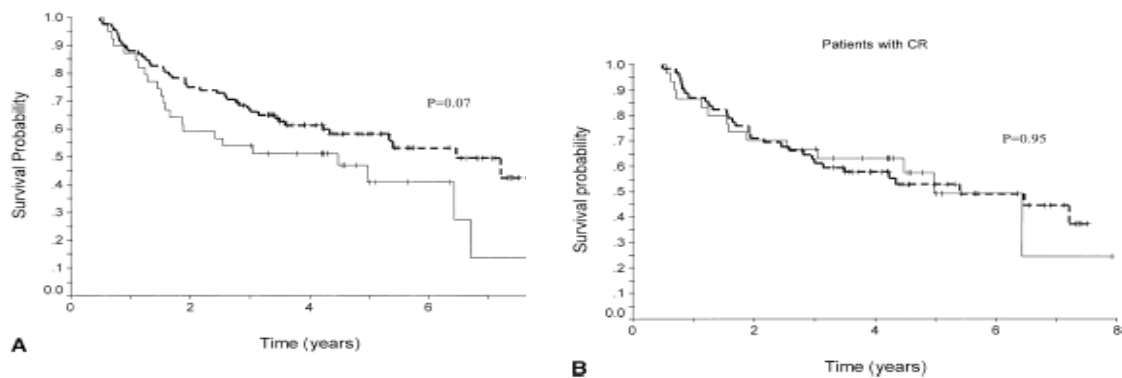


Figura 20: A: Supervivència actuarial als 8 anys en malalts amb buidament cervical (- - -) i malalts no sotmesos a cirurgia (—). B: Supervivència actuarial als 8 anys en els malalts amb resposta completa amb buidament cervical (- - -) i malalts no sotmesos a cirurgia (—).

En l'anàlisi del subgrup de pacients N3, la realització de buidament cervical va millorar tots els paràmetres de supervivència, inclús la supervivència lliure de malaltia a distància. En el subgrup de pacients N2 el buidament tan sols va millorar el control regional de la malaltia. Els autors van concloure que en els pacients N3 la realització de buidament cervical després de resposta completa era útil per a millorar el control de la malaltia, mentre que en els pacients N2 que presentaren resposta completa el buidament no presentava beneficis clars.

Brizel i cols¹¹ el 2004, van presentar un estudi en 108 malalts amb carcinoma escatós de cap i coll N + al diagnòstic. Van realitzar quimioradioteràpia en tots els malalts, seguit de buidament cervical a les 6-8 setmanes en 65 pacients prèvia valoració clínica i amb TC cervical. Pels pacients N1 amb resposta completa clínicoradiològica, la supervivència lliure de malaltia als 4 anys va ser del 70%, sense diferències entre el grup sotmès a buidament cervical i el que no ho va ser. En el grup estadiat N1, el valor predictiu negatiu i positiu de les proves d'imatge i exploració clínica fou del 92% i 100% respectivament.

En el grup de pacients N2-3 amb resposta clínicoradiològica completa presentaren una supervivència lliure de malaltia als 4 anys del 75% en els malalts sotmesos a buidament cervical i del 53% en aquells sense cirurgia ($p=0.08$), mentre que la supervivència global fou del 77% i del 50% respectivament ($p=0.04$). Aquests autors van concloure que la realització de buidament cervical en tots els pacients N2-3 millorava la supervivència amb una acceptable morbiditat.

L'any 2005 Mau i cols⁵⁹ van presentar un estudi en 36 malalts afectats de carcinoma d'amígdala N2-3 sotmesos a radioteràpia o quimioradioteràpia. Aquells malalts que

varen aconseguir una resposta completa valorada per exploració i TC no els van sotmetre a buidament cervical, presentaren un seguiment mitjà de 2 anys. Dels 36 malalts inicials 15 van presentar resposta completa. D'aquests el 13% (2 casos) van presentar una recidiva regional de la malaltia. Aquests autors van concloure que aquesta taxa de recidiva regional és més baixa que la que es presenta en aquells estudis que avaluen l'anàlisi histopatològica del buidament cervical. Justifiquen aquesta troballa en el fet que possiblement moltes de les cèl·lules tumorals trobades no són viables.

També el 2005, Frank i cols²⁵ van presentar una revisió de 39 malalts amb carcinoma de cap i coll N2-3 tractats amb quimioradioteràpia i sotmesos a buidament cervical a les 6 setmanes del tractament, prèvia valoració amb TC cervical. Varen realitzar 51 buidaments cervicals (12 casos bilaterals). D'aquests, tan sols el 49% presentava resposta completa prèvia a la cirurgia. En l'anàlisi histològica el 54% dels que presentaven resposta parcial i el 16% als quals es va trobar resposta completa, foren positius per a cèl·lules tumorals. Amb un control mitjà de 2 anys, tan sols es va trobar recidiva cervical en un cas. Aquest pacient presentava restes tumorals a l'estudi anatomopatològic. Així el control regional de la malaltia als 2 anys fou del 97%, mentre que el control local en aquest grup va ser del 83%. Tot i això, el control a distància que van trobar va ser del 72 %, trobant una tendència en aquells malalts amb estadiatge N2C i aquells que presentaren restes tumorals al buidament a la disseminació metastàtica. Els autors conclouen recomanar el buidament de forma planificada en la seqüència terapèutica basant-se en els bons resultats de control locoregional.

L'any 2006 Goguen i cols³³ van dur a terme una revisió en 55 malalts amb carcinoma de cap i coll estadiat N2-3 sotmesos a quimioradioteràpia. La valoració de la resposta

terapèutica es realitza amb TC o RMN i la PET. Es va realitzar buidament cervical en 28 pacients. En l'anàlisi de les proves diagnòstiques troben un valor predictiu negatiu del 83% amb la inspecció clínica i el TC o RMN, i del 100% si afegim la PET. Per separat el TC o RMN presentaren un valor predictiu negatiu del 71%, i la PET del 75%. Aquells pacients amb resposta clínicoradiològica completa als quals se'ls va realitzar un buidament cervical presentaren una supervivència lliure de malaltia mitja de 43,2 mesos i una supervivència global mitja de 46,4 mesos. El grup que presenta resposta completa i que no es va sotmetre a buidament cervical presentava una supervivència lliure de malaltia mitja de 37,9 mesos i una supervivència global mitja de 37,9 mesos. No es trobaren diferències significatives entre els 2 grups. Per altra banda si es comparaven els grups de pacients que presentaren resposta completa a la quimioradioteràpia amb el grup que presentà resposta parcial, sí que es trobaven diferències significatives en la supervivència específica i global.

Aquests autors van concloure que no era necessària la realització de buidament cervical si es presentava remissió completa de la malaltia en malalts N2 després del tractament no quirúrgic. En malalts N3 troben un risc molt elevat de patologia residual, i no esmenten que no sigui necessari el buidament cervical després de resposta completa al tractament conservador.

El 2006, Forest i cols²⁷ van presentar una revisió de 184 pacients sotmesos a quimioradioteràpia per carcinoma avançat de cap i coll amb adenopaties metastàtiques cervicals. Després de l'avaluació clínicoradiològica amb TC o RMN post tractament 126 pacients presentaren resposta completa. A 45 dels 58 que presentaren resposta parcial se'ls va sotmetre a buidament cervical entre la 6a i 12a setmanes (Figura 21).

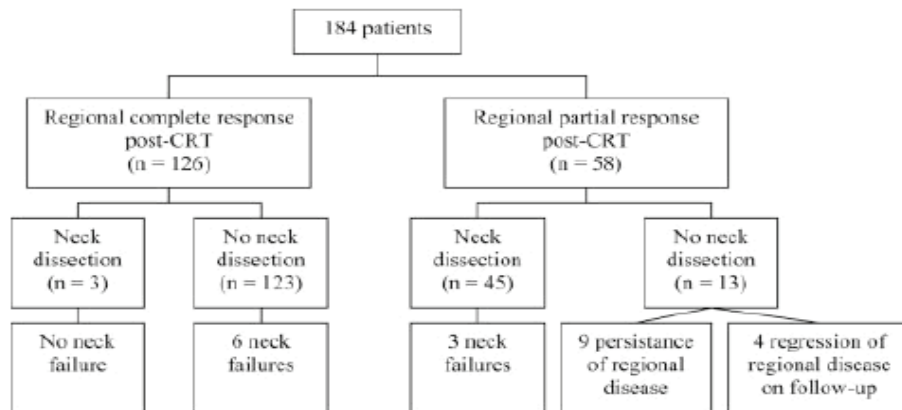


Figura 21: Distribució dels malalts en l'estudi de Forest i cols²⁷ segons el tipus de resposta al tractament quimioradioteràpic.

Van trobar un 5% de recidiva cervical en el grup de pacients no sotmesos a buidament cervical després de resposta completa, i un 7% de recidiva cervical en aquells que presentaren resposta parcial i buidament cervical.

Els autors van concloure que aquells pacients amb adenopaties menors de 6 cm amb resposta completa obtenien un benefici pobre del buidament cervical. Per aquells pacients amb adenopaties majors de 6 cm no van fer recomanacions ja que el nombre de malalts en l'estudi era molt baix. Per altra banda, aquells pacients que presentaren resposta parcial s'havien de sotmetre a buidament cervical i valorar opcions més agressives si l'anàlisi histològica era positiu ja que van ser el grup de pitjor pronòstic.

Liauw i cols⁵⁵ el 2006, publiquen una revisió sobre 550 pacients sotmesos a quimioradioteràpia o radioteràpia per carcinoma de cap i coll amb adenopaties cervicals al diagnòstic.

Es van dur a terme 383 buidaments dels quals foren negatius el 67% (256).

L'avaluació post tractament la van dur a terme amb TC cervical únicament en 211 casos.

Es troba resposta completa clínicoradiològica en 61 malalts. D'aquests a 29 se'ls va fer buidament cervical i a 32 no se'ls realitzà cirurgia.

El valor predictiu negatiu de la TC fou del 94%. Dels 61 pacients amb resposta completa 37 eren N2 i 4 eren N3. No es van trobar diferències significatives en la supervivència específica ni global en el grup sotmès a buidament amb resposta completa respecte als que no. En el grup on es va realitzar observació tan sols es presentà una recidiva cervical (3,1%) al mig any de la radioteràpia tractada amb cirurgia de rescat. Van presentar una anàlisi univariant on l'únic factor que es relaciona amb la resposta radiològica completa va ser l'estadiatge N1 de l'adenopatia. No troben diferències en altres paràmetres com la localització del tumor, l'estadiatge T, la diferenciació histològica o el fraccionament de la radioteràpia. Aquests autors van concloure que no era necessari el buidament cervical planificat si es presenta resposta completa després de la radioteràpia.

El 2007 Sewall i cols⁹⁸ van presentar una revisió de 93 malalts tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia i buidament cervical posterior a les 9,3 setmanes de mitjana. En aquest estudi no es realitzaren estudis d'imatge després del tractament no quirúrgic ja que es va realitzar el buidament cervical en seqüència terapèutica de forma sistemàtica. En un 28% dels casos es van trobar restes tumorals en el buidament cervical. Amb un seguiment mig de 37 mesos es va presentar una recurrència cervical en 6 casos (6,8%). Dels 6 pacients que van patir recidiva regional 4 presentaren restes tumorals a l'estudi histològic. La supervivència lliure de malaltia a l'any i als 2 anys fou del 93% i 81% respectivament. No es trobaren diferències en funció del tipus de buidament realitzat.

Aquests autors van concloure que, en la seva experiència, gairebé un terç dels buidaments cervicals presentaren restes tumorals de les quals no es podia preveure la seva viabilitat futura. Per aquesta raó, juntament amb una taxa de complicacions baixa, recomanaven la realització de buidaments cervicals electius en aquells malalts que presentaven amb malaltia regionalment avançada.

El mateix any Yao i cols¹²⁰ van presentar un estudi en 90 malalts tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia. Es va realitzar buidament cervical en aquells pacients que presentaven resposta parcial al tractament després d'estudi amb TC i PET segons es presenta en la figura 22:

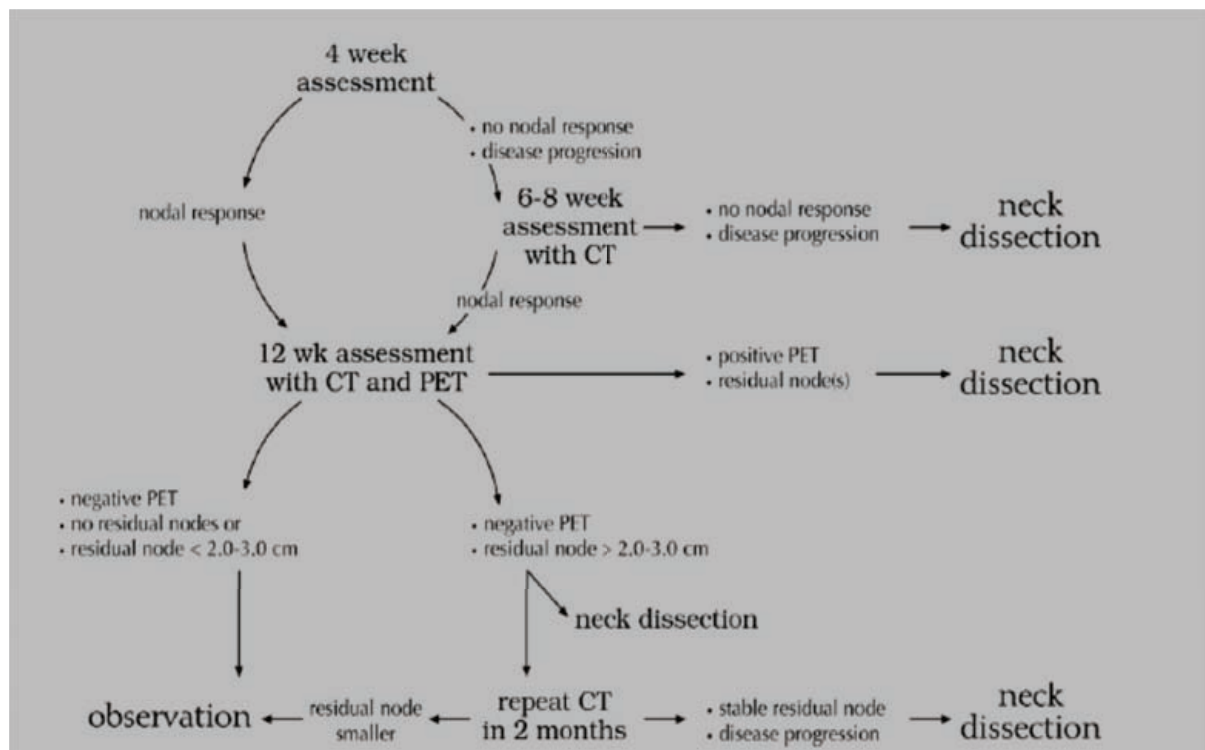


Figura 22: Algoritme de diagnòstic i tractament aplicat en l'estudi de Yao i cols¹²⁰.

En 16 casos no existia remissió completa i es va realitzar buidament cervical en 13 casos. Dos casos varen refusar la cirurgia i 1 cas presentava metàstasi a distància posttractament. Dels 13 que realitzaren buidament cervical es va trobar restes tumorals en 6 casos.

La realització del PET va presentar un valor predictiu negatiu del 98,5%, valor predictiu positiu del 66,7%, una especificitat del 94,3% i una sensibilitat del 88,9%.

Dels 74 malalts que es van sotmetre a observació es va presentar recidiva cervical en 1 cas, essent el control local i regional als 3 anys del 96,3% i 95,4% respectivament.

Els autors no recomanaven la realització de buidament cervical en cas de resposta completa al tractament no quirúrgic. Es recomanava l'estudi post tractament amb PET.

L'any 2008 Lau i cols⁴⁶ van presentar una anàlisi de 54 pacients sotmesos a quimioradioteràpia per tumors regionalment avançats de cap i coll, sense realitzar buidament cervical si es presentava resposta completa al tractament. Dels 46 malalts (85%) que presentaren resposta completa al tractament, en 3 casos es presentà una recidiva cervical en una mitjana de 15 mesos posttractament (Figura 23).

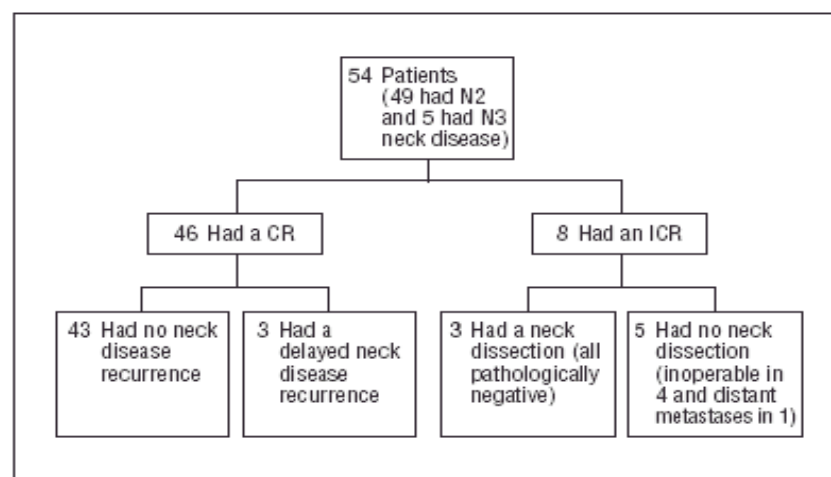


Figura 23: Distribució dels resultats segons la resposta a quimioradioteràpia en l'estudi de Lau i cols⁴⁶.

Aquells malalts que presentaren resposta completa la supervivència global als 2 anys fou del 92% i del 25% pel grup de resposta incompleta al tractament. La supervivència lliure de malaltia fou del 95% en el primer grup davant el 33% en el segon.

Analitzant el risc de recurrència cervical de la malaltia trobaven que l'absència de resposta completa al tractament no quirúrgic i la major edat actuaven com a factors de risc. Aquests autors van concloure que el buidament cervical no és necessari en els pacients N2 al diagnòstic, i que no hi ha prou evidència en els pacients N3.

Aquest estudi presenta un problema en el diagnòstic post tractament. Tan sols es realitzaren proves d'imatge en 17 pacients (31%) 14 TC i 3 PET, sense cap tipus de criteri per a la realització de les esmentades proves complementàries. Tenint en compte que l'anàlisi es basava en la resposta al tractament amb quimioradioteràpia, aquesta resposta hauria de presentar-se mesurada d'una forma objectiva i estandarditzada.

El 2008 Nouraei i cols⁷⁵ van presentar una revisió en 41 pacients que presenten carcinoma escatós de cap i coll N2-3 tractats amb quimioradioteràpia i buidament cervical a les 7-8 setmanes. Es trobà malaltia residual viable en el 39% dels pacients. El control del coll als 5 anys fou del 92%. Es trobaren 3 recidives cervicals en pacients que presentaven malaltia residual en el buidament. La supervivència lliure de malaltia als 5 anys va ser del 64%. L'únic factor de risc independent per la supervivència específica va ser la presència de cèl·lules viables en l'estudi de la peça quirúrgica. No es trobaren diferències en funció del tipus de buidament realitzat.

Els autors van concloure que el buidament cervical és necessari en el tractament multimodal del càncer regionalment avançat de cap i coll. S'han de realitzar buidaments selectius sempre que l'extensió de la malaltia ho permeti.

El 2008 Alexander i cols² van presentar una revisió de 156 pacients amb carcinoma de cap i coll tractats amb radioteràpia i buidament cervical a les 4-6 setmanes, avaluant la resposta a la radioteràpia mitjançant la palpació cervical. En 52 (33,3%) pacients es trobaren restes tumorals viables al tractament. La incidència de cèl·lules viables fou del 40% en els pacients N2-3 al diagnòstic i del 20% dels malalts N1. Es presentà recurrència cervical en 10 casos, 8 dels 52 que presentaven restes tumorals i en 2 casos foren dels 104 que no en presentaren. La supervivència global als 4 anys va ser del 62%, i la lliure de malaltia del 76%. Els pacients que no presentaven cèl·lules tumorals al buidament obtenien una supervivència específica als 4 anys del 90%, mentre que aquells que presentaven restes tumorals fou del 48%.

Els autors van concloure que la troballa de cèl·lules tumorals al buidament empitjorava de forma important el pronòstic. També van trobar que el buidament no canviava el pronòstic en aquells malalts que presentaren resposta completa al tractament no quirúrgic, tot i que només avaluaven la resposta mitjançant la palpació cervical.

També el 2008, Coory i cols¹⁹ presentaven un estudi prospectiu en 102 malalts afectats de carcinoma de cap i coll N2-3 tractats amb quimioradioteràpia. No realitzaven buidament cervical si es presentava resposta completa al tractament valorada per exploració clínica i amb TC a les 12 i 26 setmanes.

En 53 casos es presentava una remissió completa local i regional. Es va dur a terme un control durant 4 anys. En aquest grup no es va trobar cap recidiva regional aïllada. En 15 casos va aparèixer una extensió a distància sense recidiva local, en 3 casos recidiva local i a distància, en 2 casos recidiva local aïllada i en 1 cas recidiva local i regional. En 11 pacients l'avaluació a les 12 setmanes va mantenir la sospita de malaltia a nivell

cervical, però amb un volum residual de malaltia escàs (10-15 mm). Es va decidir un tractament conservador amb observació. En la totalitat d'ocasions, l'estudi a les 26 setmanes va evidenciar una resposta completa, sense que es produís recidiva regional en cap d'aquests pacients.

Els autors van concloure que no estava justificada la realització de buidament cervical si es presentava resposta completa al tractament ja que no trobaven cap cas de recidiva cervical aïllada.

L'any 2009 Van der Putten i cols¹¹² presentaren un estudi retrospectiu sobre 540 pacients afectats de carcinoma de cap i coll tractats amb quimioradioteràpia. Els autors només van realitzar buidament cervical si els malalts a la finalització del tractament presentaven sospita de persistència mitjançant TC i/o RMN i PAAF, i si aquesta era quirúrgicament ressecable. La següent figura mostra els resultats obtinguts per aquest grup.

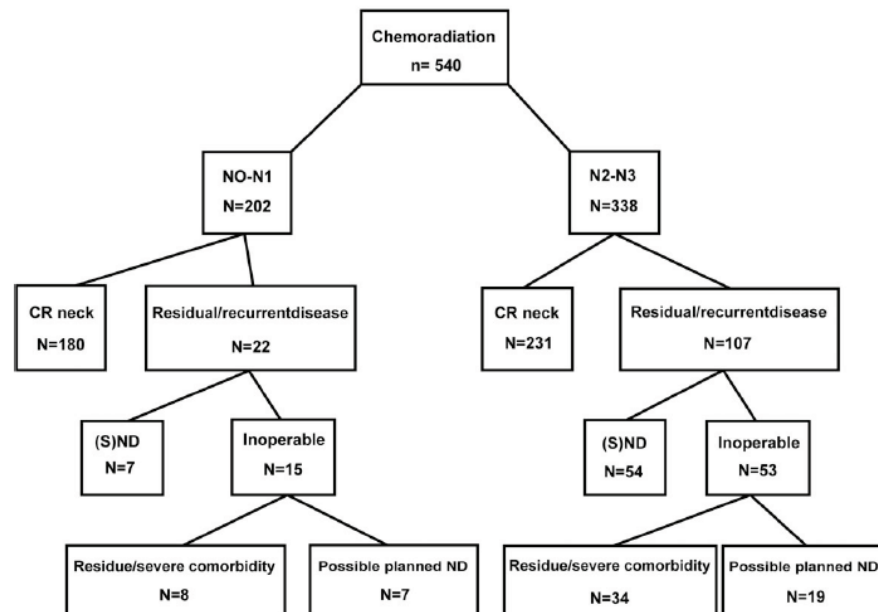


Figura 24: Distribució dels pacients sotmesos a quimioradioteràpia en l'estudi de Van der Putten i cols¹¹².

Aquests autors van presentar un model per a comparar la seva estratègia observacional amb una hipotètica estratègia de buidament en seqüència terapèutica en tota la seva població. Van analitzar els malalts que s'haurien beneficiat d'un buidament cervical en seqüència perquè van presentar-se posteriorment amb una recidiva regional irressecable. Això va succeir en el 5,8% del total de malalts (n=29), 5,2% dels N0-1 i 6,2% del N2-3. D'aquí van extreure que si s'haguessin fet buidaments en seqüència terapèutica en tots els malalts el 82,5% haurien estat innecessaris, el 92,8% en N0-1 i el 76% en N2-3. En aquest mateix estudi es va trobar com la presència de restes tumorals en el buidament cervical presenta una influència negativa en la supervivència de la malaltia per sí mateix. Els autors no consideraren necessari dur a terme buidaments en seqüència terapèutica en tots els malalts. Però en malalts N2-3 on la possibilitat de malaltia regional és d'un 30%, recomanaren buidament cervical davant del mínim dubte en l'avaluació de la resposta cervical.

Finalment, Cannady i cols¹³ han comunicat recentment la seva experiència en el maneig ganglionar en 241 pacients amb carcinomes de cap i coll N2-3 tractats amb quimioradioteràpia i que van aconseguir resposta completa en la localització primària a la finalització del tractament. La valoració a nivell cervical posterior al tractament amb quimioradioteràpia es va dur a terme mitjançant l'exploració física, i estudis per imatge (TC/RM/PET), però no es detalla el tipus de prova utilitzada. Els autors van analitzar un total de 482 cadenes laterocervicals, 329 amb presència de malaltia metastàtica ganglionar. Es va aconseguir resposta completa, des del punt de vista clínic, en 210 dels 329 colls positius (64%), i existia sospita clínica de persistència tumoral cervical en els 119 colls restants (36%). Els pacients amb una categoria ganglionar més baixa i una

mida inicial de les adenopaties inferior a 3 cm van presentar una probabilitat significativament superior d'aconseguir una resposta clínica completa a nivell cervical després de tractament amb quimioradioteràpia.

Es va dur a terme un buidament cervical en 161 colls, en 65 dels 210 colls amb resposta clínica completa (31%) i en 96 dels 119 colls amb sospita de persistència ganglionar. El percentatge de persistència ganglionar en l'anàlisi histològica del buidament va ser del 14% (9/65) per als pacients amb resposta clínica completa, i del 40% (38/96) per als pacients amb resposta clínica no completa. Van existir diferències estadísticament significatives en el percentatge de pacients amb restes tumorals en el buidament en funció del grau de resposta clínica aconseguit després del tractament amb quimioradioteràpia.

Per als pacients amb afectació ganglionar residual en el buidament, les adenopaties van aparèixer en les àrees afectades inicialment o en un àrea adjacent en el 98% dels casos, justificant així la possibilitat de dur a terme buidaments selectius i superselectius en aquests pacients.

Es va produir recidiva regional en 17 colls corresponents a 16 pacients. Les variables relacionades amb la presència de recidiva regional van ser la recidiva local del tumor ($p < 0.01$) i l'existència de malaltia residual en el buidament cervical ($p < 0.01$). Tots els pacients que van patir recidiva regional van morir a conseqüència de la evolució de la malaltia.

Aquests autors creuen justificada la realització sistemàtica de buidaments cervicals en pacients inicialment N2-3 independentment del grau de resposta aconseguit amb el tractament amb quimioradioteràpia.

Per a facilitar aquesta revisió podem dividir els diferents estudis trobats en la literatura en tres grups segons els seus resultats:

1. A favor de l'observació si existeix resposta completa després de tractament no quirúrgic.

Autor	Any	n	Localització	Tractament	Valoració Resposta
Armstrong i cols ⁶	1993	54	Laringe	Qt ind/ Rt	Clínica
Peters i cols ⁸¹	1996	75	Orofaringe	Rt	Clínica
Johnson i cols ⁴¹	1998	81	Cap i coll	Rt	Clínica
Gardeni cols ²⁸	1999	48	Cap i coll	Qt-Rt	Clínica
Robbins i cols ⁹²	1999	52	Cap i coll	Qt-Rt	TC (6 sets)
Clayman i cols ¹⁸	2001	66	Orofaringe	Qt-Rt	TC
Chan i cols ¹⁵	2001	121	Supraglotis	Rt	Clínica
Grabenbauer i cols ³⁴	2003	142	Cap i coll	Qt-Rt	Clínica/ECO
Pletcher i cols ⁸⁴	2003	45	Base Llengua	Rt	Clínica
Mau i cols ⁵⁹	2004	36	Amígdala	Qt-Rt/ Rt	TC
Liau w i cols ⁵⁵	2006	550	Cap i coll	Qt-Rt/ Rt	TC
Thariat i cols ¹¹⁰	2006	679	Cap i coll	Qt-Rt/ Rt	TC
Yao i cols ¹²⁰	2007	90	Cap i coll	Qt-Rt/ Rt	PET
Alexander i cols ²	2008	156	Cap i coll	Rt	Clínica
Coory i cols ¹⁹	2008	102	Cap i coll	Qt-Rt	TC
Vedrine i cols ¹¹³	2008	103	Cap i coll	Qt-Rt	TC
Rengan i cols ⁸⁸	2008	86	Cap i coll	Qtind/ Qt-Rt/ Rt	Clínica
Van der Putten i cols ¹¹²	2009	540	Cap i coll	Qt-Rt	TC/RM

2. A favor d'associar tractament quirúrgic ganglionar independentment de la resposta al protocol de preservació.

Autor	Any	n	Localització	Tractament	Valoració Resposta
Parsons i cols ⁷⁷	1989	56	Cap i coll	Rt	Clínica
Lavertu i cols ⁴⁷	1997	53	Cap i coll	Qt-Rt/ Rt	Clínica
Mendenhall i cols ⁶⁴	2000	217	Base Llengua	Rt	Clínica
Mendenhall i cols ⁶²	2000	141	Amígdala	Rt	Clínica
Stenson i cols ¹⁰⁶	2000	69	Cap i coll	Qt-Rt	TC
Wang i cols ¹¹⁸	2000	71	Cap i coll	Rt	Clínica
Wanebo i cols ¹¹⁶	2001	43	Cap i coll	Qt-Rt	Clínica
Roy i cols ⁹⁴	2002	36	Base Llengua	Rt	TC
McHam i cols ⁶¹	2003	109	Cap i coll	Qt-Rt	Clínica/TC
Brizel i cols ¹¹	2004	65	Cap i coll	Qt-Rt	Clínica
Velazquez i cols ¹¹⁴	2004	43	Cap i coll	Qt-Rt/ Rt	TC
Frank i cols ²⁵	2005	39	Cap i coll	Qt-Rt	Clínica
Adelstein i cols ¹	2006	149	Cap i coll	Qt-Rt	Clínica
Stenson i cols ¹⁰⁶	2006	73	Cap i coll	Qt-Rt	TC
Sewall i cols ⁹⁸	2007	93	Cap i coll	Qt-Rt/ Rt	Clínica
Nouraei i cols ⁷⁵	2008	41	Cap i coll	Qt-Rt	Clínica
Cannady i cols ¹³	2009	241	Cap i coll	Qt-Rt	TC/RM/PET

3. A favor de l'observació en aquells malalts estadiats N2 i del tractament quirúrgic en aquells malalts estadiats N3.

Autor	Any	n	Localització	Tractament	Valoració Resposta
Sanguineti i cols ⁹⁶	1999	46	Cap i coll	Qt-Rt	TC
Arguiris i cols ⁵	2004	131	Cap i coll	Qt-Rt	TC
Forest i cols ²⁷	2006	184	Cap i coll	Qt-Rt	TC
Goguen i cols ³³	2006	55	Cap i coll	Qt-Rt	TC/RM/PET
Lau i cols ⁴⁶	2008	54	Cap i coll	Qt-Rt	Clínica/TC/PET

1.g. Significat biològic de la malaltia residual cervical.

Un punt a tenir en compte és el significat biològic de la presència de malaltia residual en els buidaments realitzats una vegada completat el tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia.

La següent taula mostra el percentatge de pacients amb adenopaties metastàtiques al diagnòstic tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia i un buidament realitzat posteriorment dins de la seqüència terapèutica, que havien aconseguit una resposta completa clínica i radiològica del tumor en la zona cervical, i que van presentar malaltia residual histològica a la peça de buidament (ypN+).

Autor	Pacients	Tractament	% ypN+
Lavertu i cols ⁴⁷	35 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt/ Rt	22% (4/18)
Stenson i cols ¹⁰⁶	63 N+ Cap i Coll	Qt-Rt	23% (7/30)
Roy i cols ⁹⁴	36 N2-3 Orofaringe	Rt	33% (3/9)
McHam i cols ⁶¹	109 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt	25% (8/32)
Brizel i cols ¹¹	52 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt	26% (7/27)
Argiris i cols ⁵	61 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt	39% (17/44)
Frank i cols ²⁵	39 N+ Cap i Coll	Qt-Rt	16% (4/25)
Dequanter i cols ²²	28 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt	25% (5/20)
Cannady i cols ¹³	161 N2-N3 Cap i Coll	Qt-Rt	14% (9/65)
Total			24% (64/270)

Fent una mitjana dels estudis gairebé la quarta part dels pacients en què aparentment existia una resposta completa del tumor cervical, van presentar malaltia residual en l'anàlisi histològica de la peça del buidament.

D'altra banda, tal com hem vist en la revisió de la literatura, hi ha autors que opten per mantenir en observació els pacients que van aconseguir una resposta completa a nivell ganglionar després del tractament amb radioteràpia o quimio-radioteràpia. La següent taula mostra el percentatge de recidives a nivell regional comunicat en diferents sèries que mantenen aquesta actitud terapèutica.

Autor	Pacients	Tractament	% rN
Peters i cols ⁸¹	62 N+ Orofaringe	Rt	13% (8/62)
Sanguineti i cols ⁹⁶	25 N+ Cap i Coll	Qt-Rt	12% (3/25)
Robbins i cols ⁹²	17 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt	0% (0/17)
Chan i cols ¹⁵	80 N+ Supraglotis	Rt	20% (20/80)
McHam i cols ⁶¹	33 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt	12% (4/33)
Pletcher i cols ⁸⁴	25 N+ Base de llengua	Rt	12% (3/25)
Brizel i cols ¹¹	16 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt	44% (7/16)
Mau i cols ⁵⁹	15 N2-3 Amígdala	Qt-Rt/ Rt	13% (2/15)
Forest i cols ²⁷	123 N+ Cap i Coll	Qt-Rt	5% (6/123)
Liaw i cols ⁵⁵	32 N+ Cap i Coll	Qt-Rt/ Rt	0% (0/32)
Homma i cols ³⁹	33 N1-2 Cap i Coll	Qt-Rt	24% (8/33)
Lau i cols ⁴⁶	46 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt	7% (3/46)
Corry i cols ¹⁸	53 N2-3 Cap i Coll	Qt-Rt	2% (1/53)
Total			12% (65/560)

Analitzats globalment, un 12% dels pacients que van aconseguir una resposta completa en l'àrea ganglionar després del tractament amb radioteràpia o quimio-radioteràpia van patir posteriorment una recidiva regional del tumor.

Tal com queda de manifest en examinar els resultats globals de les taules anteriors, existeix una discrepància entre el percentatge de pacients sotmesos a cirurgia ganglionar després d'una resposta completa amb positivitat histològica, que compta amb una mitjana del 24%, i el percentatge de fracassos a nivell regional en aquest grup de pacients quan són mantinguts en observació, amb una mitjana del 12%. En teoria, i ja que es tracta d'unes poblacions similars, pacients N+ tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia i que van aconseguir una resposta completa, teòricament els resultats entre ambdós tipus de maneig terapèutic no haurien de diferir tant.

Alguns autors^{5,55,59,84} consideren que aquesta discrepància es podria justificar pel fet que la malaltia residual trobada en l'estudi patològic dels pacients sotmesos a buidament podria correspondre en un percentatge de casos a restes tumorals no viables, que haurien tendit a la resolució de no haver dut a terme el buidament.

Strasser i cols¹⁰⁷ van dur a terme un estudi immunohistoquímic en 17 pacients N2-3 sotmesos a buidament ganglionar 4.8 setmanes de mitjana després d'un tractament amb radioteràpia. La tinció amb citoqueratines va mostrar positivitat en 12 pacients, mentre que una tinció per la proteïna Ki-67, que és un marcador de proliferació cel·lular, va resultar positiva tan sols en 3 ocasions. D'acord amb aquests resultats, seria qüestionable la viabilitat del tumor residual queratina positiu /Ki-67 negatiu.

1.i. Relació entre la resposta histològica del buidament cervical i el control local de la malaltia

La realització de buidament cervical després de dur a terme un tractament no quirúrgic, ja sigui radioteràpia o quimioradioteràpia, donarà lloc a un grup de pacients que no presenti cèl·lules tumorals viables (ypN0), i un altre grup que presenti restes oncològiques (ypN+) en el buidament. Hauríem d'esperar que el tractament que ha estat efectiu sobre la malaltia a nivell regional també ho hagués estat sobre la patologia local. Per altra banda la presència de patologia regional podria indicar l'existència de cèl·lules canceroses resistents al tractament aplicat. En aquesta situació, el tractament no quirúrgic presentaria una menor probabilitat de control de tumor en la localització primària.

La majoria d'autors troben que els pacients amb persistència histològica del tumor en el buidament cervical (ypN+) presenten una menor supervivència a la dels pacients sense tumor (ypN0)^{39,48,55,70,75,89,101,106}. Entre les causes que justifiquen la disminució de la supervivència en els pacients ypN+ s'han trobat un major risc de recidiva local^{55,72,101}, de recidiva regional,^{55,61,70,89,101,117} i la aparició de metàstasis a distància^{25,55}, enfront dels pacients ypN0.

Newkirk i cols⁷² van dur a terme un estudi retrospectiu en 33 pacients sotmesos a protocol de preservació d'òrgan on va trobar una relació estadísticament significativa entre el risc de recurrència local de la malaltia i la presència de cèl·lules tumorals en el buidament cervical. No va trobar cap recidiva local en els 18 pacients que foren ypN0, mentre que el 33% del malalts ypN+ van patir una recidiva local.

Grabenbauer i cols³⁴ analitzaren un grup de 56 pacients tractats amb quimioradioteràpia per carcinomes de cavitat oral, orofaringe i hipofaringe i sotmesos posteriorment a

buidament cervical. El percentatge de fracàs a nivell local pels pacients ypN+ va ser del 46%, mentre que en els pacients ypN0 fou del 18%.

Liauw i cols⁵⁵ van trobar que el control local als 5 anys en 204 pacients ypN0 després del buidament cervical va ser del 93%, en front del 80% que van presentar els 121 pacients ypN+, amb una diferència estadísticament significativa.

Simon i cols¹⁰¹ van analitzar un grup de 35 pacients tractats amb radioteràpia per carcinomes d'orofaringe N+ amb buidament cervical posterior. Un 68% dels buidaments (24/35) van mostrar la persistència de tumor ganglionar. La incidència de recidiva local va ser del 42% en pacients ypN+ i del 9% en ypN0. El risc relatiu d'aparició d'una recidiva local pels pacients ypN+ respecte als ypN0 va ser de 6.7, fregant el límit de la significació estadística ($P=0.07$). La presència de cèl.lules tumorals al buidament cervical va suposar una disminució de la supervivència ajustada, tal como mostra la següent figura.

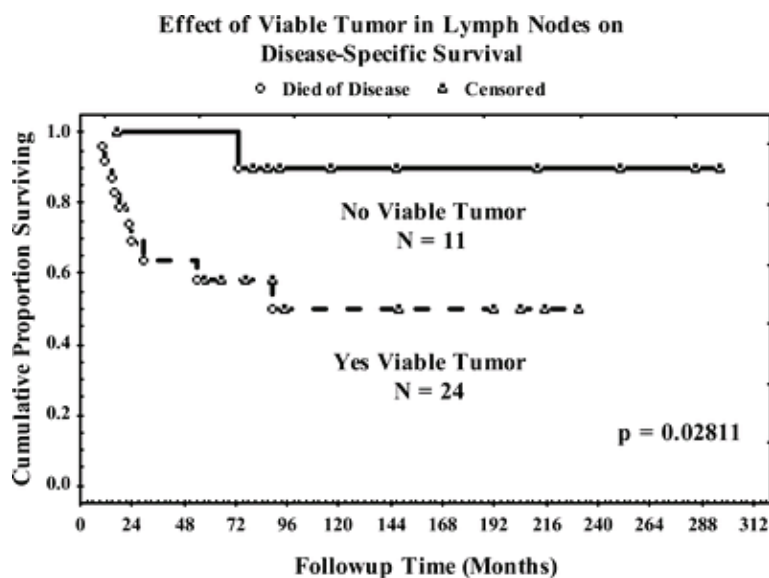


Figura 25: Supervivència ajustada segons ypN (Simon i cols¹⁰¹)

Aquestes troballes indiquen que la presència de malaltia persistent en el moment del buidament cervical pot estar associat a un increment del risc de recidiva local. Aquest fet podria identificar un grup de pacients de risc que podrien beneficiar-se de un control més intensiu i/o teràpies adjuvants un cop s'ha acabat la seqüència de tractament.

No obstant això, no tots els autors han trobat diferències significatives en el control local de la malaltia segons la presència de restes tumorals al buidament. Així Hitchcock i cols³⁸ van trobar un control local del 87% en pacients ypN+ davant un 95% en pacients ypN0, sense presentar una diferència estadísticament significativa.

El principal inconvenient d'aquests estudis és que no van ser dissenyats per a avaluar la relació entre l'existència de malaltia residual en els buidaments realitzats després d'un tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia i el control local de la malaltia. Cap d'ells inclou una anàlisi multivariant emprant en què a més de l'estatus histològic del buidament, s'inclouin variables que puguin influir en el control local de la malaltia com la localització del tumor, l'extensió local o el tipus de tractament realitzat.

Justificació del Treball

Justificació del treball:

Avui en dia existeix una manca d'acord en el maneig de les àrees ganglionars en els protocols de preservació d'òrgan en aquells malalts que presenten afectació regional avançada. La realització de buidament cervical després del tractament no quirúrgic ha esdevingut el principal tema de discussió. Actualment no existeix una evidència científica clara que ens permeti distingir aquells pacients que es beneficiaran de l'acte quirúrgic i aquells que no.

D'altra banda, sembla justificat pensar que existeix una relació entre la resposta del tumor obtinguda a nivell ganglionar i sobre la seva localització primària després de l'administració d'un tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia.

L'anàlisi de la correlació entre els resultats obtinguts de l'estudi histològic dels buidaments cervicals realitzats després d'un tractament conservador amb el control local de la malaltia sembla un bon model per a avaluar aquesta relació.

Objectius

Objectius:

El present estudi té amb dos objectius principals:

- 1- Avaluar quin és el millor tractament per als pacients amb carcinomes escatosos de cap i coll que presenten metàstasis ganglionars en el moment del diagnòstic (N+) i que són susceptibles d'un tractament conservador en la localització primària del tumor amb radioteràpia o quimioradioteràpia.
- 2- Avaluar la relació existent entre la resposta histològica cervical en els buidaments realitzats després de l'administració de radioteràpia o quimioradioteràpia i el control local de la malaltia en pacients inclosos en seqüències terapèutiques de preservació d'òrgan.

A més d'aquests objectius principals, en el present estudi es pretén avaluar una sèrie de qüestions com a objectius secundaris:

- 3- Analitzar els resultats obtinguts a nivell de supervivència i control regional segons l'estadiatge regional inicial, en una cohort de pacients amb carcinomes de cap i coll que presentaven metàstasis ganglionars en el moment del diagnòstic (N+) inclosos en protocols de preservació d'òrgan.
- 4- Valorar la importància de la cronologia en la realització dels buidaments cervicals, previs o posteriors a la realització del tractament conservador amb

radioteràpia o quimioradioteràpia, en aquells pacients que van ser considerats candidats a tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars.

- 5- Examinar la influència del grau de resposta a nivell cervical aconseguit pel tractament d'inducció en els pacients que van iniciar la seqüència terapèutica amb quimioteràpia neoadjuvant.
- 6- Valorar l'eficàcia dels buidaments funcionals i selectius enfront els buidaments radicals en el maneig quirúrgic d'aquest tipus de pacients.
- 7- Determinar les variables amb capacitat pronòstica independent en relació amb el control regional de la malaltia en els pacients N+ inclosos en protocols de preservació amb radioteràpia o quimioradioteràpia.
- 8- Definir el pronòstic dels pacients en cas de recidiva regional de la malaltia.

Material i mètodes

- a. Revisió del maneig terapèutic de les àrees ganglionars en els tumors amb afectació ganglionar de cap i coll.
- b. Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervicals després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes de cap i coll.

4. Material i mètodes

La informació utilitzada per a la realització del present estudi va ser obtinguda d'una base de dades que recull, des del 1985, de forma prospectiva, les dades referents a les característiques epidemiològiques i oncològiques dels pacients afectats de tumors malignes de cap i coll, el seu tractament i seguiment⁵³.

A partir de l'anàlisi d'aquesta informació, ens vàrem plantejar l'avaluació del maneig de les àrees ganglionars en els pacients amb carcinomes escatosos de cap i coll en els que el tractament de la localització primària del tumor no implicava la utilització de maniobres quirúrgiques.

Es va dur a terme un treball dividit en dos apartats ben diferenciats:

1. Revisió del maneig terapèutic de les àrees ganglionars i dels resultats obtinguts en els pacients amb afectació ganglionar de cap i coll.
2. Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervicals després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes escatosos de cap i coll.

4a. Revisió del maneig terapèutic de les àrees ganglionars en els tumors amb afectació ganglionar de cap i coll

La primera part del treball va consistir en un estudi retrospectiu utilitzant la base de dades esmentada anteriorment. Es van revisar tots aquells pacients diagnosticats de carcinoma escatós de cap i coll entre els anys 1985 i 2005 amb presència de metàstasis ganglionars al moment del diagnòstic (N+), que van rebre tractament no quirúrgic amb intenció radical sobre la localització primària del tumor amb radioteràpia o quimioradioteràpia i que presentaven un seguiment clínic mínim de 2 anys.

Tots els pacients tenien un carcinoma escatós de cap i coll amb confirmació histològica, localitzat en la zona de la cavitat oral, oro-hipofaringe i laringe. Es van excloure de l'estudi els tumors localitzats a la rinofaringe, l'orella, els sins paranasals i les glàndules salivals.

La població inicial de pacients la componien 663 pacients. Es van excloure de l'estudi 6 pacients tractats amb intenció radical que no van patir cap tipus de recidiva fins a la data de tancament de l'estudi, dels quals es disposava d'un seguiment inferior a 2 anys. Així doncs, es van incloure en l'estudi 657 pacients. Aquesta població era preferentment masculina, i presentava un consum important de tòxics (tabac i alcohol) com es correspon en la majoria de pacients afectes de carcinoma escatós de cap i coll. En les següents gràfiques es mostra la distribució poblacional segons el sexe i els consums de tabac i d'alcohol previs al tractament del tumor de cap i coll.

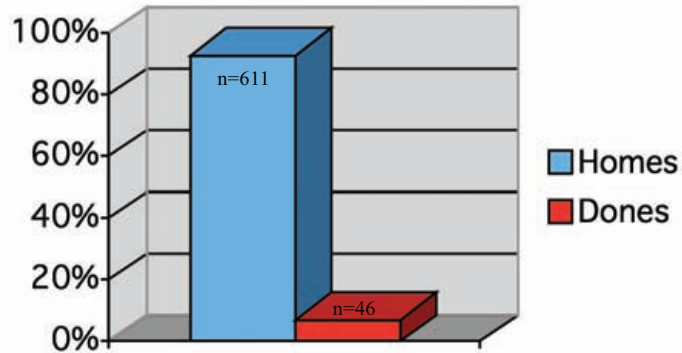


Figura 26: Distribució de la població segons el sexe.

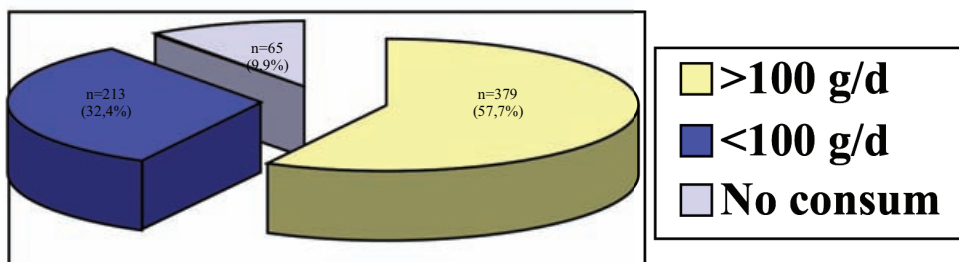


Figura 27: Distribució de la població segons el consum d'alcohol.

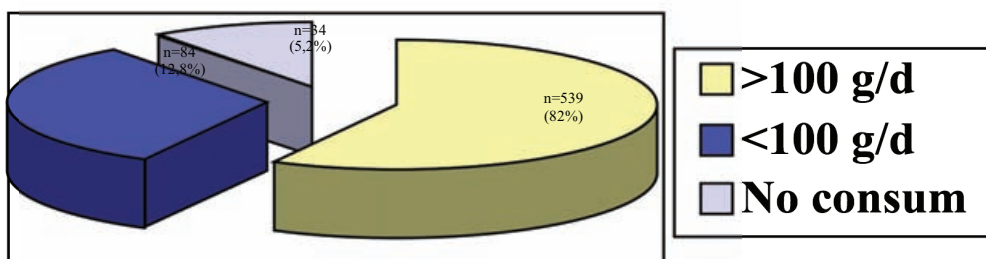


Figura 28: Distribució de la població segons el consum de tabac.

Si relacionem el consum d'alcohol amb el de tabac, tal com es mostra a la següent taula, el 52,3 % dels pacients (n= 344) eren fumadors i bevedors importants, mentre que, tan sols el 3,5% (n=23) no presentaven hàbits tòxics.

		ALCOHOL			Total
		No	<100 g/d	>100 g/d	
TABAC	No	3.5 %	1.3 %	0.3 %	5.1%
	< 20	1.6 %	6 %	5 %	12.6%
	> 20	4.7 %	24.9 %	52.3 %	82.1%
Total		9.8 %	32.4 %	57.7 %	100%

Taula 1: Relació entre consum d'alcohol i de tabac en la població a estudi.

Els resultats d'una valoració conjunta en el consum de tòxics mostrava que només un 3.5% de pacients no tenia antecedents en consum de tabac i alcohol, un 8.9% de la població reconeixia uns nivells de consum moderats (menys de 20 cigarretes/dia i menys de 100 gr d'alcohol/dia), en tant que un 87.6% de la població tenia uns antecedents de consum de tòxics elevat (més de 20 cigarretes/dia i/o més de 100 gr d'alcohol/dia).

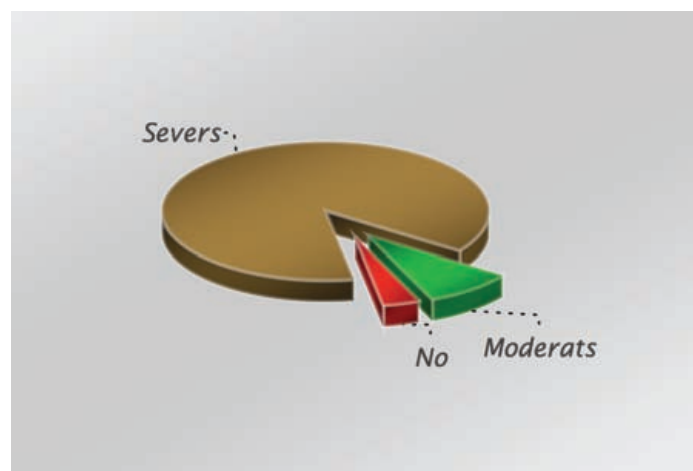


Figura 29: Distribució de la població segons els hàbits tòxics.

Tots els pacients de la sèrie presentaren un índex Karnofsky igual o major del 70%, essent del 70% en el 4,1% dels pacients (n=27), del 80% en el 16,1% (n=106) i del 90% en el 79,8% (n=524).

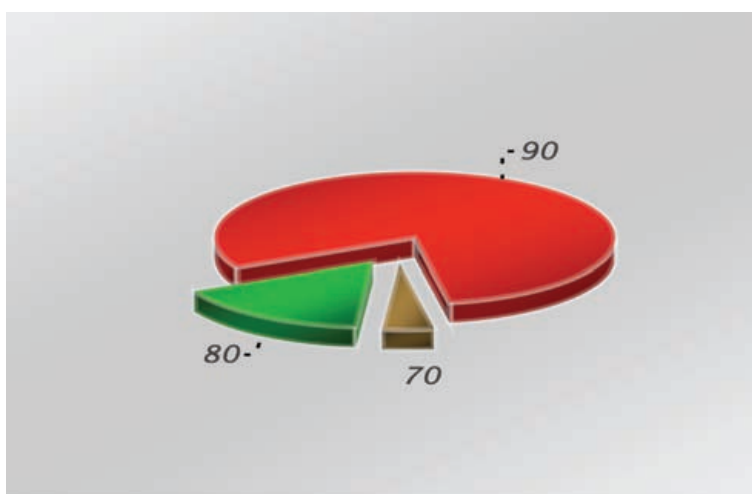


Figura 30: Distribució de la població segons l'índex Karnofsky.

La següent taula mostra la localització corresponent als pacients inclosos en l'estudi.

Localització	Nombre	Percentatge
cavitat oral	62	9.4 %
orofaringe	290	44.1 %
hipofaringe	114	17.4 %
supraglotis	138	21.0 %
glotis	32	4.9 %
diversos sincrònics	21	3.2 %
Total	657	100.0 %

Taula 2: Localització tumoral en la població a estudi.

Les localitzacions amb més pacients van ser l'orofaringe (44.1%) i la supraglotis (21%).

Cal destacar que els pacients amb tumors de localització transglòtica van ser inclosos amb els tumors glòtics.

La següent figura mostra la distribució dels pacients en funció de la categoria d'extensió local de la malaltia.

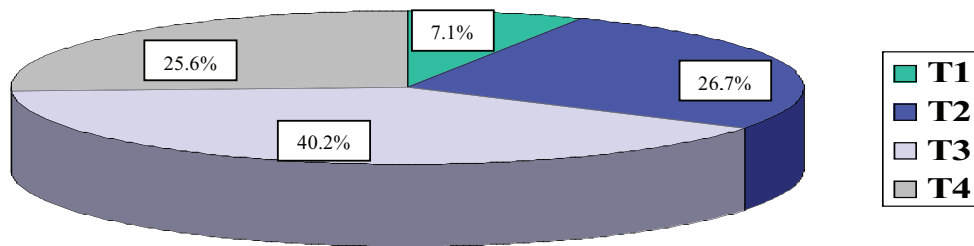


Figura 31: Distribució de la població segons la categoria T.

Es va analitzar la relació entre la localització primària del tumor i la categoria d'extensió local.

	T1	T2	T3	T4
C.Oral	n=2 (3.3%)	n=18 (29%)	n=18 (29%)	n=24 (38.7%)
Orofaringe	n=20 (6.9%)	n=71 (24.5%)	n=102 (35.2%)	n=97 (33.4%)
Hipofaringe	n=18 (15.8%)	n=34 (29.8%)	n=37 (32.5%)	n=25 (21.9%)
Supraglotis	n=7 (5.1%)	n=41 (29.7%)	n=75 (54.3%)	n=15 (10.9%)
Glòtis	n=1 (3.1%)	n=8 (25%)	n=19 (59.4%)	n=4 (12.5%)
Sincrònics	n=0 (0%)	n=4 (19%)	n=13 (62%)	n=4 (19%)
TOTAL	n=48 (7.3%)	n=176 (26.8%)	n=264 (40.2%)	n=169 (25.7%)

Taula 3: Relació entre la localització primera tumoral i la categoria T.

En el moment del diagnòstic tots els pacients presentaven metàstasis ganglionars cervicals.

Es van classificar com N1 el 38% (n= 252), N2 el 46% (n=302) i N3 el 15% (n= 103).

Del grup de pacients N2 es van diagnosticar com N2a el 21 % (n= 65), N2b el 42% (n= 126) i N2c el 37 % (n= 111).

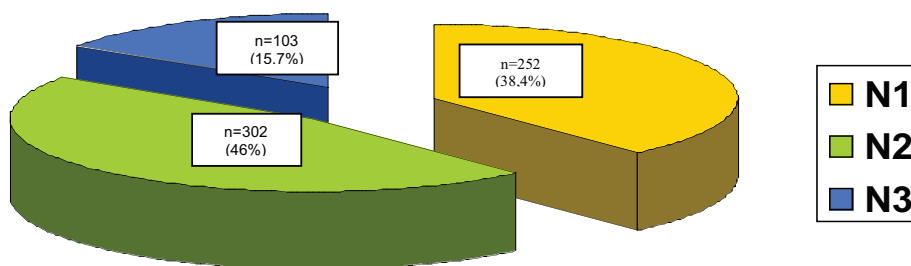


Figura 32: Distribució de la població segons la categoria N.

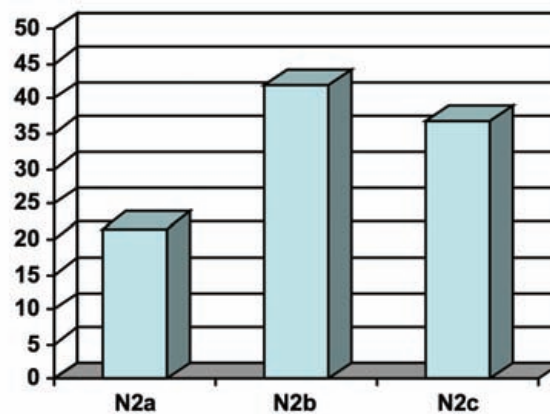


Figura 33: Distribució de la població pertanyent a la categoria N2.

Hi va aparèixer una correlació entre l'extensió del tumor a nivell local i a nivell ganglionar, de manera que els tumors localment avançats tendien a tenir una major extensió de la malaltia a nivell cervical, tal com es pot veure a la següent taula.

	T1	T2	T3	T4
N1	n=11 (1.6 %)	n=77 (11.7 %)	n=107 (16.3 %)	n=57 (8.6 %)
N2	n=24 (3.6 %)	n=77 (11.7 %)	n=126 (19.2 %)	n=75 (11.4 %)
N3	n=13 (1.9 %)	n=22 (3.3 %)	n=31 (4.7 %)	n=37 (5.6 %)

Taula 4: Relació entre la categoria T i la categoria N en la població a estudi.

El test de Chi-quadrat de Pearson va trobar una relació estadísticament significativa ($p=0.006$) entre aquestes dues variables.

Els tractaments no quirúrgics utilitzats en la nostra cohort de pacients van incloure la quimioteràpia d'inducció seguida de radioteràpia, la quimioradioteràpia concomitant o la radioteràpia aïllada. A continuació exposem de forma resumida els tractaments realitzats al nostre centre en aquests pacients.

Un grup de pacients va iniciar tractament amb quimioteràpia d'inducció. La quimioteràpia d'inducció va consistir habitualment en tres cicles de cisplatí a $100\text{mg}/\text{m}^2$ seguits d'una infusió contínua durant 120 hores de 5-Fluorouracil a $5000\text{ mg}/\text{m}^2$, administrats cada tres setmanes. A aquells pacients amb antecedents de cardiopatia, insuficiència renal o neuropatia se'ls va substituir el cisplatí per carbo-platí.

Ocasionalment, i dintre del context d'un assaig clínic, la pauta de quimioteràpia va incloure un taxà com a tercer fàrmac.

Un cop aplicat el tractament d'inducció es va avaluar la seva resposta en un Comitè Oncològic de Tumors de Cap i Coll, format pels serveis d'Otorinolaringologia, d'Oncologia Mèdica i d'Oncologia Radioteràpica. Es va dur a terme una avaluació per separat del tumor a nivell local i ganglionar, i es va classificar la resposta com completa, parcial major del 50%, parcial menor del 50% i estabilització o progressió de la malaltia. Durant els primers anys del període d'estudi, els pacients N+ en els quals el tractament amb la quimioteràpia d'inducció aconseguia una resposta completa en la localització primària del tumor, i una resposta no completa a nivell cervical (resposta dissociada), es va considerar la realització de buidaments cervicals a l'interval entre la fi de la quimioteràpia d'inducció i l'inici de la radioteràpia. A partir de mitjan dècada dels 90, la valoració en la realització dels buidaments cervicals es va realitzar una vegada completat el tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia.

En els pacients tractats directament amb radioteràpia o quimioradioteràpia, o bé en els pacients que van iniciar el tractament amb quimioteràpia d'inducció i es va diferir la decisió de tractament ganglionar, la resposta ganglionar es va valorar una vegada finalitzat el tractament conservador per part del Comitè Oncològic.

L'avaluació de la resposta a nivell cervical es va realitzar a partir d'una exploració física (palpació cervical) i una imatge radiològica (TC i/o RM) realitzades 3-4 setmanes després d'haver finalitzat el tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia.

En general, en cas que el pacient tingués una resposta completa del tumor en la localització primària, el pacients N0 i els pacients N1 amb una resposta completa del tumor a nivell local es van considerar candidats a seguiment.

En els pacients N1 en els quals hi havia una sospita de persistència clínica o radiològica de la malaltia, i els pacients inicialment considerats com N2 o N3, independentment del

grau de resposta aconseguit, es va considerar la conveniència de realitzar un buidament cervical. Alguns pacients N2 amb adenopaties de menys de 3 cm i amb una resposta completa després del tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia es van considerar candidats a seguiment. Ocasionalment pacients N2-3 no van rebre un tractament quirúrgic de les àrees ganglionars per diferents motius: mal estat general del pacient, negativa del pacient a la cirurgia, aparició de metàstasis a distància, etc. En aquells casos en què no s'obtenia resposta completa del tumor a nivell local, es passava a realitzar cirurgia de rescat quan era possible, on ja s'aplicava tractament sobre les àrees ganglionars cervicals.

El tractament amb radioteràpia va consistir en l'aplicació d'irradiació externa (Co^{60} o accelerador lineal) mitjançant 2 o 3 camps per incloure l'extensió del tumor primari i les cadenes ganglionars cervicals. S'aplicà 5 dies a la setmana a 2 Gy per fracció en els pacients tractats de forma normofraccionada i 1.2 Gy per fracció aquells sotmesos a règim hiperfraccionat. Es va realitzar immobilització dels pacients amb una màscara personalitzada d'immobilització. La dosi final administrada va variar entre els 65 i 74 Gy.

En aquells pacients als quals se'ls va associar la quimioteràpia amb la radioteràpia de forma concomitant, es van administrar habitualment 2 o 3 cicles de quimioteràpia basada en el cisplatí a una dosi de 100 mg/m^2 . En pacients amb antecedents de cardiopatia o insuficiència renal, es va substituir el cisplatí per carboplatí.

En la població estudiada el tractament sobre la localització primària del tumor es va distribuir tal com es mostra a la següent figura.

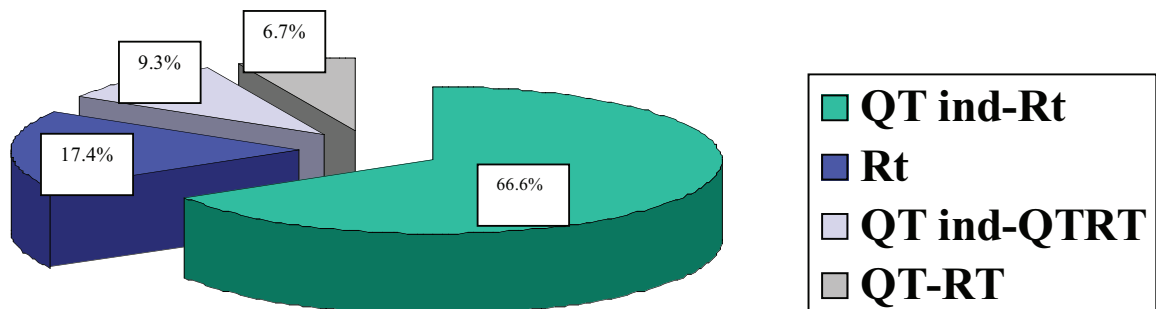


Figura 34: Distribució de la població segons el tractament local no quirúrgic.

Un total de 499 pacients (76%) va iniciar la seqüència terapèutica amb un tractament de quimioteràpia d'inducció. El tractament conservador va consistir en radioteràpia exclusiva en 552 pacients (84%) i quimioradioteràpia en 105 (16%).

El tractament sobre les cadenes ganglionars va incloure la radioteràpia o la quimioradioteràpia en tots els casos. En 416 pacients (63.3%) el tractament cervical no va incloure la cirurgia, mentre que en els 241 pacients restants (36%) es van realitzar buidaments cervicals unilaterals o bilaterals inclosos en la seqüència terapèutica del tumor. Aquests buidaments es van dur a terme de forma prèvia o posterior al tractament conservador no quirúrgic.

La següent gràfica mostra els tipus de tractament emprat a nivell cervical en la nostra població.

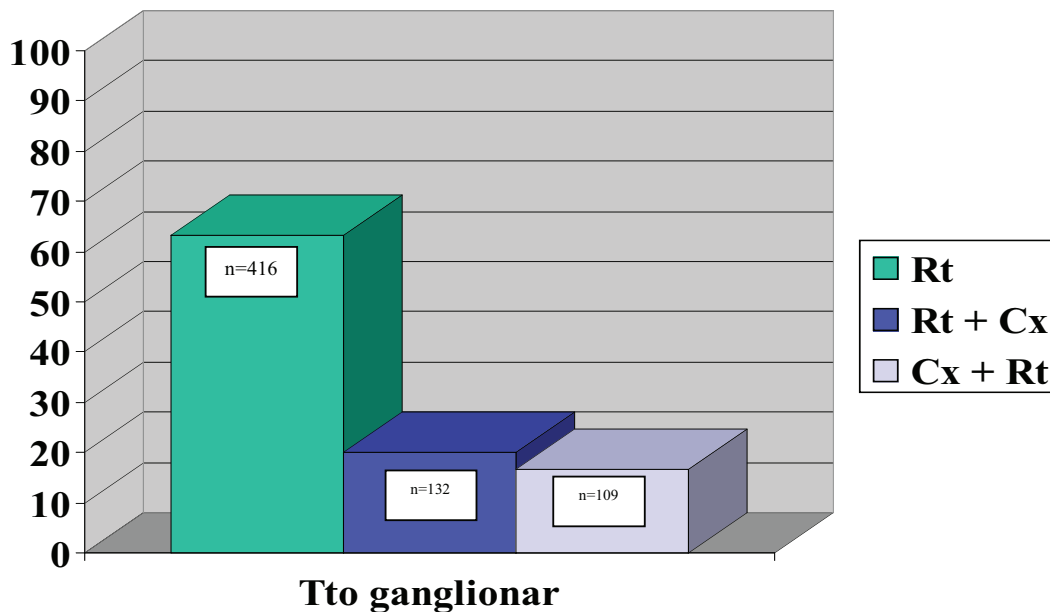


Figura 35: Distribució de la població segons el tractament sobre les àrees ganglionars.

La següent taula mostra la distribució corresponent als tractaments utilitzats a nivell regional tenint en compte la utilització o no de quimioteràpia d'inducció i el tipus de tractament realitzat sobre les àrees ganglionars.

Tractament	Qt-Inducció		Total
	No	Sí	
RT	n=101 (24.3%)	n=315 (75.7%)	n=416 (100.0%)
RT + cirurgia	n=41 (31.1%)	n=91 (68.9%)	n=132 (100.0%)
cirurgia + RT	n=16 (14.7%)	n=93 (85.3%)	n=109 (100.0%)
Total	n=158 (24.0%)	n=499 (76.0%)	n=657 (100.0%)

Dels 241 pacients que van rebre tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars, en 109 (45%) la cirurgia ganglionar es va realitzar de forma prèvia al tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia, i en 132 (55%) un cop s'havia finalitzat el tractament conservador.

La següent taula mostra la cronologia en la realització dels buidaments en funció de la categoria d'extensió regional en el moment del diagnòstic.

	N1	N2	N3	Total
RT + cirurgia	n=32 (69.6%)	n=71 (55%)	n=29 (43.9%)	n=132 (54.8%)
cirurgia + RT	n=14 (30.4%)	n=58 (45%)	n=37 (56.1%)	n=109 (45.2%)
Total	n=46 (100%)	n=129 (100%)	n=66 (100%)	n=241 (100%)

Taula 6: Cronologia de la cirurgia segons la categoria N al diagnòstic.

Es van trobar diferències estadísticament significatives en la distribució de la cronologia de realització dels buidaments en funció de l'extensió inicial del tumor a nivell cervical ($p=0.027$), amb una tendència en aquells pacients amb malaltia més avançada a dur a terme la cirurgia de forma prèvia a la realització del tractament conservador.

Es va disposar d'informació respecte al tipus de buidament cervical realitzat en 231 dels 241 pacients sotmesos a cirurgia. Aquells pacients sotmesos a buidament cervical bilateral es van classificar d'acord amb el buidament més extens. Així doncs la cirurgia realitzada va consistir en un buidament cervical radical en 161 pacients (70%), i un buidament cervical funcional o selectiu en 70 pacients (30%).

La següent taula mostra la distribució en el tipus de buidament realitzat en funció de l'extensió regional inicial del tumor.

Estadiatge Regional		Buidament		Total
		Radical	Funcional	
N	1	n=21 (43.8%)	n=27 (56.3%)	n=48 (100%)
	2	n=83 (69.2%)	n=37 (30.8%)	n=120 (100%)
	3	n=57 (90.5%)	n=6 (9.5%)	n=63 (100%)
Total		n=161 (69.7%)	n=70 (30.3%)	n=231 (100%)

Taula 7: Tipus de buidament cervical segons categoria N.

Van existir diferències significatives en el tipus de buidament en funció de l'extensió del tumor a nivell cervical en el moment del diagnòstic ($p < 0.001$).

També es van trobar diferències estadísticament significatives en el tipus de buidament realitzat en funció de la cronologia de la seva realització dels mateixos. El percentatge de buidaments funcionals o selectius duts a terme de forma prèvia al tractament conservador va ser del 15%, mentre que aquest valor va ser del 43% quan els buidaments es van realitzar posteriorment al tractament conservador ($p < 0.001$).

La realització del buidament cervical posterior a la radioteràpia o a la quimioradioteràpia es va fer amb una mitjana de 7-8 setmanes després d'haver finalitzat el tractament conservador.

En la valoració del maneig terapèutic de les metàstasis ganglionars es van analitzar la supervivència de la població a estudi, el control regional en funció del tractament sobre les àrees ganglionars, la relació entre la resposta a la quimioteràpia d'inducció a nivell cervical i el control regional, els resultats en aquells pacients sotmesos a cirurgia ganglionar, i les anàlisis del control regional post-radioteràpia independentment del grau de resposta després de la radioteràpia.

Es va dur a terme un estudi estadístic utilitzant el programa SPSS® 15.0 per Windows.

La supervivència actuarial es va calcular amb el mètode de Kaplan-Meier, i es van utilitzar les corbes de Log-rank per la comparació de les corbes de supervivència. Els estudis univariants es van dur a terme amb el test de Chi-quadrat o el test exacte de Fisher d'acord amb les condicions d'aplicació. Per als estudis multivariants es va utilitzar el model de riscos proporcionals de Cox.

4b. Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervical després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes escatosos de cap i coll

En la segona part de l'estudi es va avaluar la relació existent entre el grau de resposta aconseguit a nivell histològic en els pacients sotmesos a un buidament cervical després de tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia, i el control local de la malaltia. Es va dur a terme un estudi retrospectiu a partir de la informació recollida de forma prospectiva i emmagatzemada en la base de dades descrita anteriorment. Les condicions d'inclusió per als pacients inclosos en aquest estudi eren patir un carcinoma escatós localitzat a la cavitat oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, presentar adenopaties metastàsiques en el moment del diagnòstic (N+), haver estat diagnosticats entre el 1998 i el 2004, haver estat tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia sobre la localització primària del tumor i sobre les àrees ganglionars, haver aconseguit un control local correcte sobre la localització primària del tumor en el moment de finalitzar el tractament conservador i haver rebut un buidament cervical inclòs en la seqüència terapèutica de tractament.

Un total de 134 pacients van complir els criteris d'inclusió i presentaven un seguiment mínim de 2 anys. Un 69% dels pacients (n=92) van iniciar la seqüència terapèutica amb quimioteràpia d'inducció. En la majoria de casos, aquest va constar de 3 cicles de cisplatí a dosis de 100 mg/m² i 5-fluorouracil a 5000 mg/m² en infusió contínua durant 120 hores. La tècnica de la radioteràpia no va canviar substancialment durant el període d'estudi. La majoria dels pacients van ser tractats amb irradiació externa (Co60 o accelerador lineal) mitjançant 2 o 3 camps per incloure l'extensió del tumor primari i les cadenes ganglionars cervicals, 5 dies a la setmana a 2 Gy per fracció en els pacients tractats de forma normofraccionada (n=113) i 1,2 Gy per fracció aquells sotmesos a

règim hiperfraccionat (n=21). Es va realitzar immobilització dels pacients amb una màscara personalitzada d'immobilització. La dosi final administrada al coll va variar entre els 65 i 74 Gy. Els pacients tractats amb quimioradioteràpia concomitant van rebre un màxim de 3 cicles de quimioteràpia basada en cisplatí a 100mg/m² administrada cada 21 dies. Es van realitzar un total de 85 buidaments cervicals radicals i 78 buidaments funcionals o selectius. Així doncs la cirurgia va ser bilateral en 29 pacients. L'interval mitjà entre la finalització del tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia i el buidament ganglionar va ser de 7 setmanes (rang 4-13 setmanes). A continuació es mostra una taula que exposa la distribució dels pacients segons diferents variables:

Localització	Cavitat oral	n= 20 (14,9%)
	Orofaringe	n= 62 (46,3%)
	Hipofaringe	n= 20 (14,9%)
	Laringe	n= 25 (18,7%)
	Diversos sincrònics	n= 7 (5,2%)
Categoria T	1	n= 8 (6%)
	2	n= 50 (37,3%)
	3	n= 49 (36,5%)
	4	n= 27 (20,2%)
Categoria N	1	n= 31 (23,1%)
	2	n= 74 (55,2%)
	3	n= 29 (21,7%)
Quimioteràpia d'inducció	No	n= 42 (31,3%)
	Sí	n= 92 (68,7%)
Tractament realitzat	Radioteràpia	n= 98 (73,1%)
	Quimioradioteràpia	n= 36 (26,9%)

Taula 8: Distribució de la població a estudi.

En aquest apartat del treball es va analitzar la presentació de recidiva local, regional i l'extensió a distància, la supervivència lliure de recidiva local i la supervivència ajustada segons l'estat patològic del buidament cervical (ypN0 versus ypN+). Els càlculs es van realitzar tenint en compte tots els pacients inclosos en l'estudi (n=134), i segons si el tractament rebut havia estat radioteràpia (n=98) o quimioradioteràpia concomitant (n=36). Es va utilitzar el test de la Chi-quadrat o el test exacte de Fisher per a comparacions entre variables qualitatives. Les corbes de supervivència van ser estimades mitjançant el mètode Kaplan-Meier. Les diferències en la supervivència van ser comparades per mitjà del Log-rank test. Es va dur a terme un estudi multivariant pel model de regressió logística de Cox utilitzant com a variable depenent la supervivència lliure de recidiva local, i com a variables independents la localització del tumor primari, la categoria local (T) i regional (T), el tractament rebut (radioteràpia davant quimioradioteràpia), i l'estatus patològic de l'anàlisi del buidament cervical (ypN0 davant ypN+).

Resultats

a. Revisió del maneig terapèutic de les àrees ganglionars en els tumors amb afectació ganglionar de cap i coll.

- Anàlisi de la supervivència
- Control locoregional i a distància
- Anàlisi del control regional en funció del tractament ganglionar
- Anàlisi en funció de la cronologia en la realització dels buidaments cervicals
- Relació de la resposta a QT d'inducció a nivell regional amb el control regional
- Control regional de la malaltia en funció de la tècnica de tractament: radioteràpia davant quimioradioteràpia
- Resultats dels malalts tractats amb buidament cervical
- Regressió logística respecte al control regional
- Possibilitats de rescat després de recidiva regional

b. Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervicals després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes de cap i coll.

5. Resultats

5a. Maneig terapèutic de les àrees ganglionars en els tumors

amb afectació ganglionar de cap i coll

En el moment de tancament de l'estudi 241 malalts (36.7%) estaven vius i sense malaltia, 9 pacients (1.4%) estaven vius amb una segona neoplàsia, i 407 (61.9%) havien mort. Del total de pacients morts, 316 (78%) ho van fer a conseqüència del carcinoma de cap i coll, mentre que 91 (22%) van morir a causa de segones neoplàsies o altres causes no relacionades amb la patologia oncològica.

- **Anàlisi de la supervivència**

La supervivència actuarial observada als 5 anys pel conjunt de pacients estudiats va ser del 39.3% (IC 95%: 35.2-43.4%). La següent gràfica mostra la corba de supervivència actuarial observada corresponent al total de pacients inclosos a l'estudi.

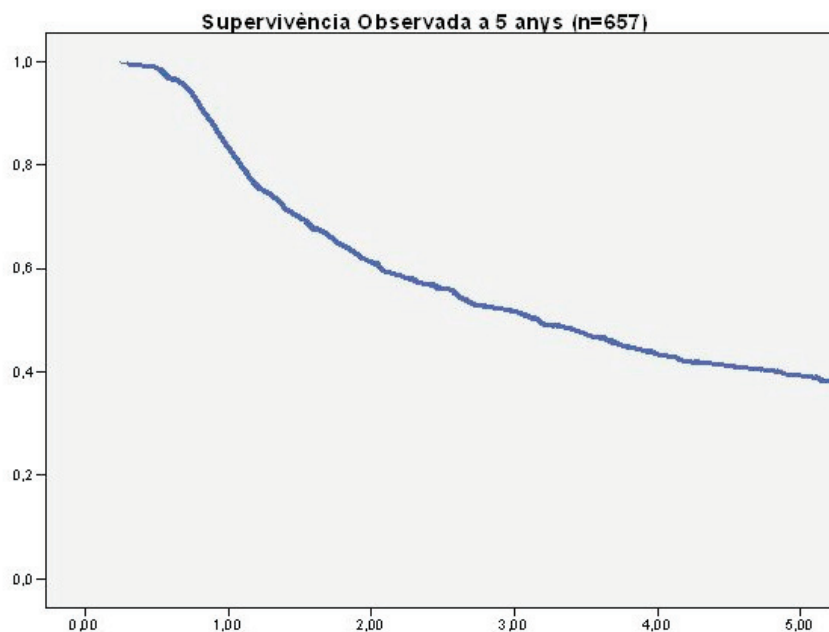


Figura 36:Supervivència actuarial observada als 5 anys.

Si valorem la supervivència actuarial ajustada per causa de mort directament relacionada amb el seu carcinoma de cap i coll, trobem una supervivència ajustada als 5 anys del 48.0% (IC 95%: 43.7-52.3%). La següent gràfica mostra la corba de supervivència actuarial ajustada corresponent als pacients inclosos a l'estudi.

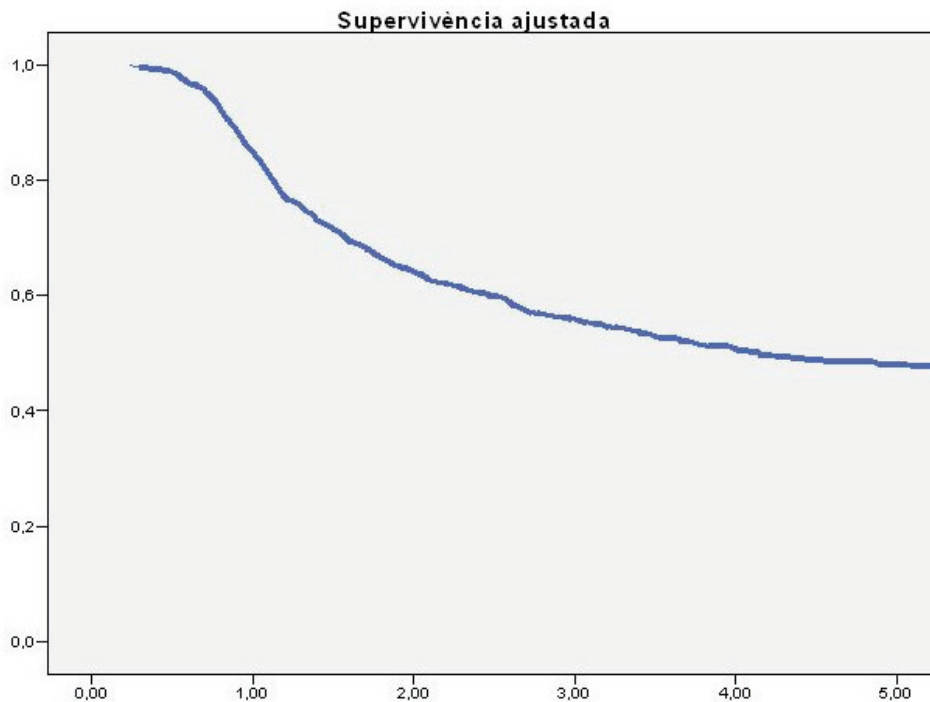


Figura 37:Supervivència actuarial ajustada per causa de mort relacionada amb el tumor.

La següent taula mostra els valors de supervivència actuarial ajustada als 5 anys en funció de la categoria d'extensió local (T) del tumor.

Categoria T	Sup 5 anys	IC al 95%
T1	66.9	51.6-82.2
T2	61.6	53.2-70
T3	49.9	43.5-56.3
T4	26.7	19.5-33.9

Taula 9: Supervivència actuarial als 5 anys ajustada segons la categoria d'extensió local (T) .

Es van trobar diferències estadísticament significatives ($p < 0.0001$) en la supervivència ajustada en funció de la categoria d'extensió local (T) del tumor.

En la següent gràfica es mostren les corbes de supervivència segons la categoria d'extensió local (T) del tumor.

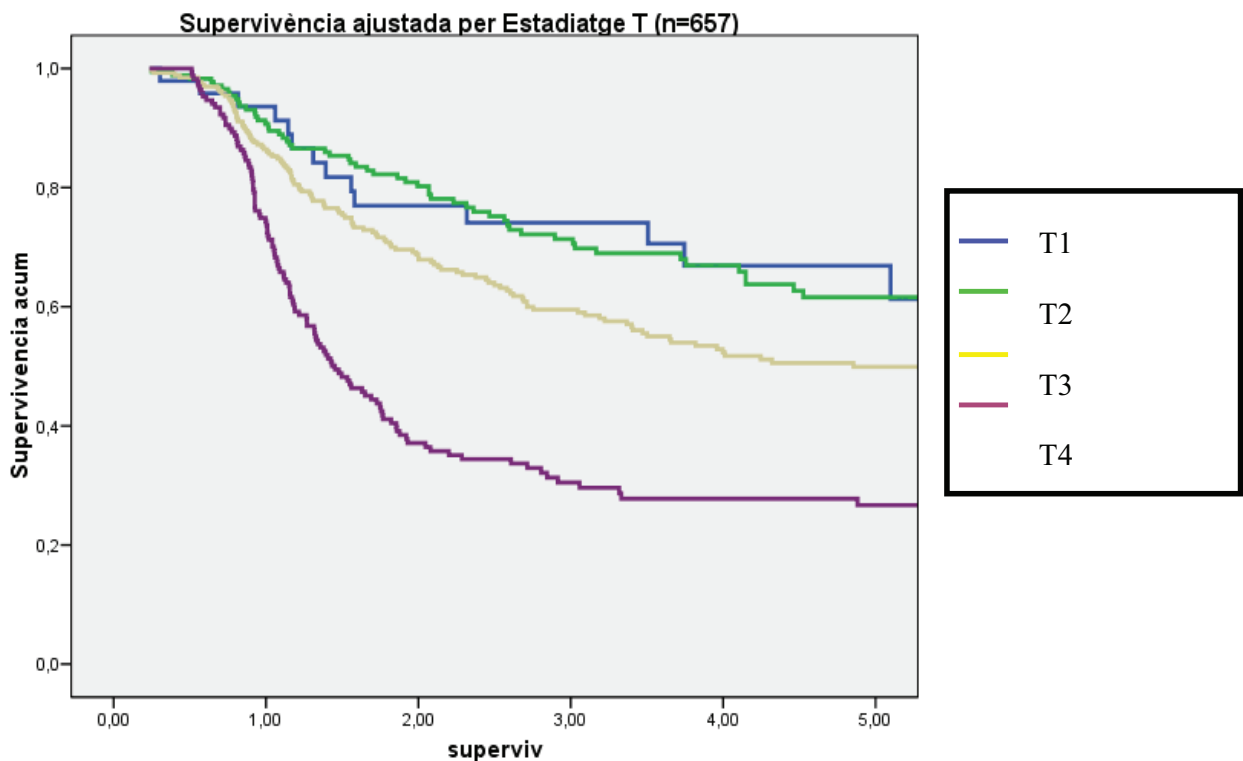


Figura 38: Supervivència actuarial ajustada per categoria d'extensió local (T).

La següent taula mostra els valors de supervivència actuarial ajustada als 5 anys en funció de la categoria d'extensió regional (N) del tumor.

Categoria N	Sup 5 anys	IC al 95%
N1	55.3	48.7-61.9
N2	46.3	39.9-52.7
N3	33.7	23.3-44.1

Taula 10: Supervivència actuarial als 5 anys ajustada segons la categoria d'extensió regional (N) .

Es van trobar diferències estadísticament significatives ($p < 0.0001$) en la supervivència ajustada en funció de la categoria d'extensió regional (N) del tumor.

En la següent gràfica es mostren les corbes de supervivència segons la categoria regional (N) del tumor.

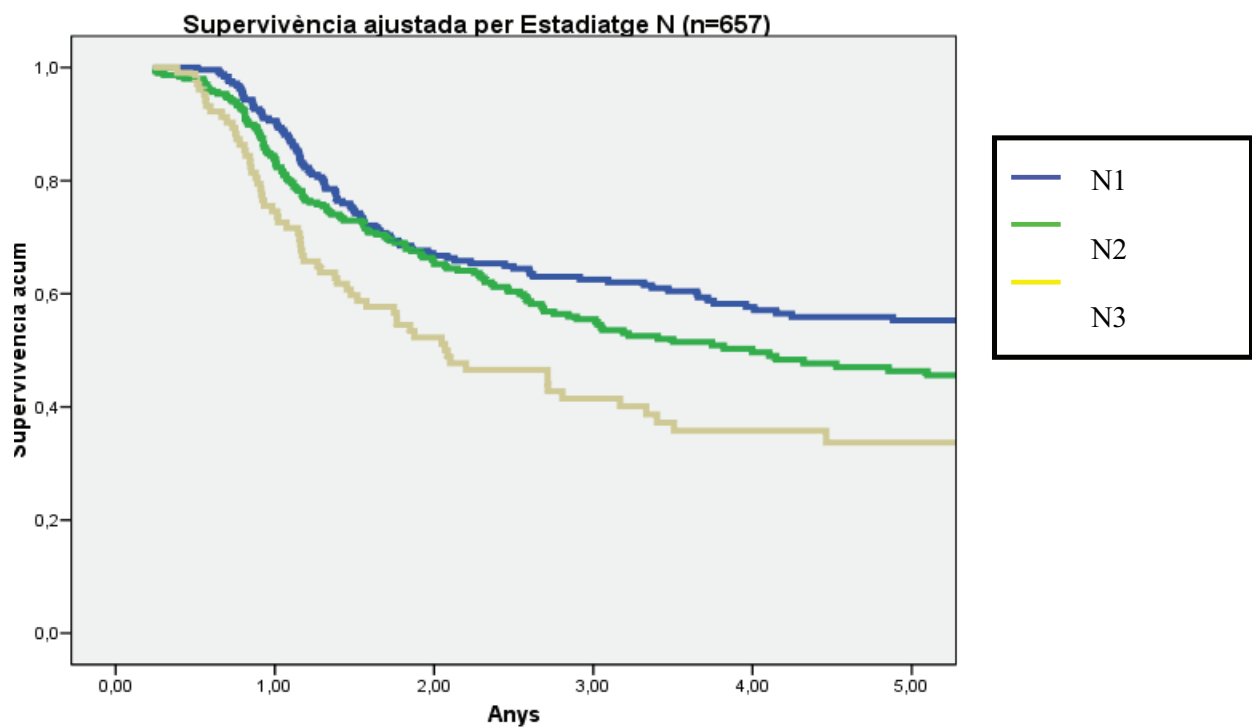


Figura 39:Supervivència actuarial ajustada per categoria d'extensió regional (N).

- **Control locoregional i a distància**

Durant el període de seguiment es va presentar una recidiva ganglionar de la malaltia en el 29.8% del malalts (n= 196), mentre que la recidiva local de la malaltia va aparèixer en el 39.4% del pacients (n=259). Si els agrupem trobem com es mostra en el següent quadre, que el 49% (n=322) dels pacients no varen patir cap tipus de recidiva, 76 (11.6%) van presentar una recidiva només local, 139 (21.2%) van presentar una recidiva només regional, i finalment 120 pacients (18.3%) van patir una recidiva tant local com regional.

		R. Regional		Total
		No	Sí	
R. Local	No	n=322 (49.0%)	n=76 (11.6%)	n=398 (60.6%)
	Sí	n=139 (21.2%)	n=120 (18.3%)	n=259 (39.4%)
Total		n=461 (70.2%)	n=196 (29.8%)	n=657 (100.0%)

Taula 11: Distribució poblacional segons la presentació de recidiva local en relació a l'aparició de recidiva regional.

1. Control regional:

Es va trobar recidiva de la malaltia en la zona regional en el 29.8 % dels malalts (n=196) mentre que el 70.2% (n=461) no van presentar signes de recidiva de la seva patologia ganglionar.

La supervivència actuarial als 5 anys lliure de recidiva ganglionar en la nostra població va ser del 65.7% dels malalts (IC 95%: 61.6-69.8%). La següent figura mostra la corba de supervivència actuarial lliure de malaltia regional pels pacients inclosos a l'estudi.

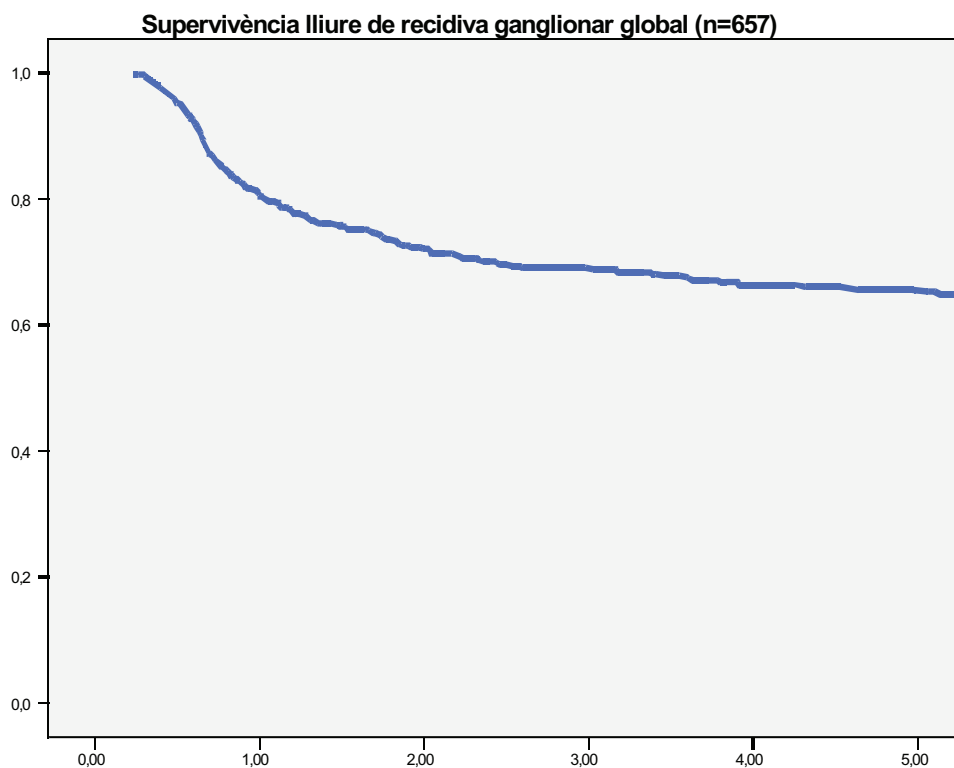


Figura 40:Supervivència actuarial als 5 anys lliure de recidiva regional.

La supervivència lliure de recidiva ganglionar estratificada segons la categoria d'extensió local de la malaltia (T) es mostra en la següent taula:

Categoria T	Sup 5 anys	IC al 95%
T1	71.4	55.4-87.4
T2	73.3	65.3-81.3
T3	66.6	60.4-72.8
T4	53.4	44.4-62.4

Taula 12: Supervivència lliure de recidiva regional segons l'extensió local de la malaltia (T).

Les diferències observades en la supervivència lliure de recidiva ganglionar segons la categoria d'extensió local (T) van ser estadísticament significatives ($p < 0.0001$).

La següent figura ens mostra les corbes de supervivència lliure de recidiva ganglionar segons la categoria d'extensió local de la malaltia (T).

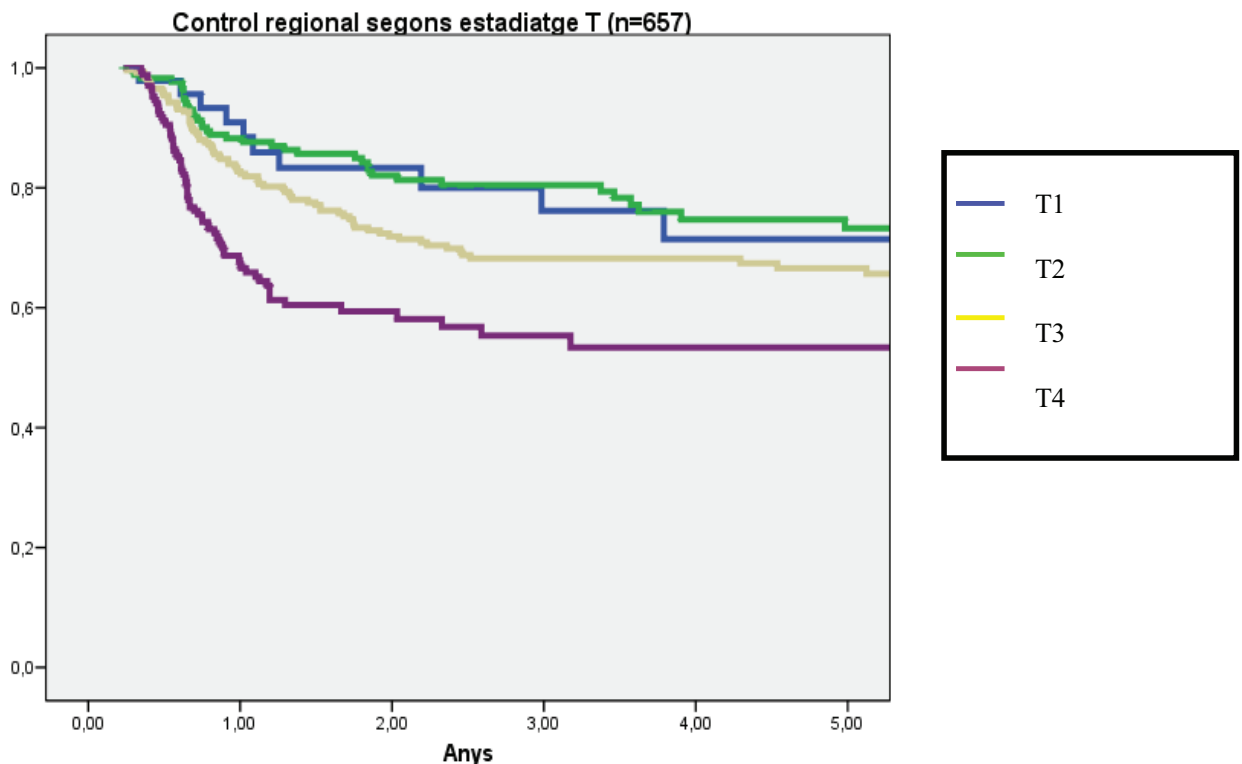


Figura 41: Supervivència lliure de recidiva regional segons T.

La supervivència lliure de recidiva ganglionar estratificada segons la categoria d'extensió regional de la malaltia (N) es mostra en la següent taula:

Categoria N	Sup 5 anys	IC al 95%
N1	76.9	70.9-82.9
N2	61.7	55.1-68.3
N3	46.1	34.2-58

Taula 13: Supervivència lliure de recidiva regional segons l'extensió regional de la malaltia (N).

Les diferències trobades en la supervivència lliure de recidiva ganglionar segons la categoria d'extensió regional (N) varen presentar diferències estadísticament significatives ($p < 0.0001$).

La següent figura ens mostra la distribució de la supervivència lliure de recidiva ganglionar segons la categoria d'extensió regional (N).

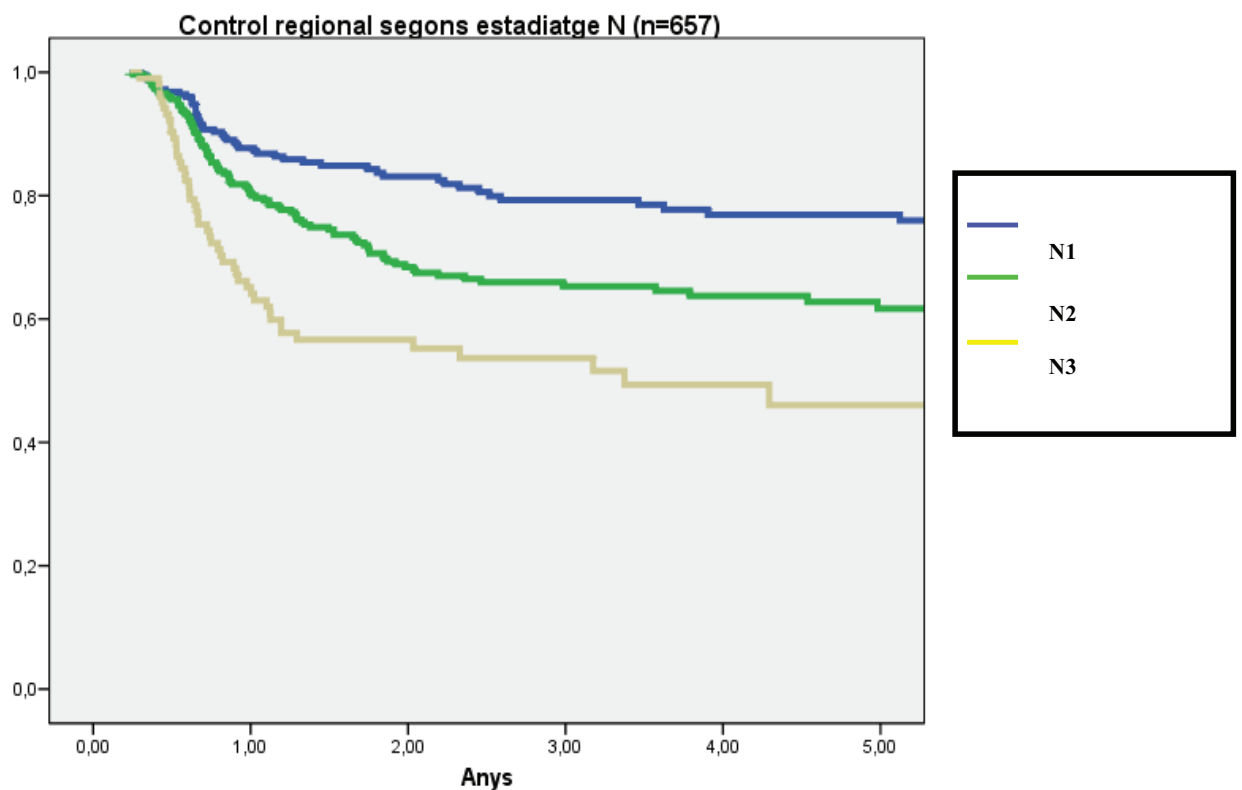


Figura 42: Supervivència lliure de recidiva regional segons N.

Es va valorar si existien diferències en la supervivència lliure de recidiva ganglionar en aquells malalts amb categoria regional N2 segons els diferents subgrups d'aquest conjunt de pacients. Vam trobar 302 malalts N2 en el moment del diagnòstic inicial dels quals el 21.5 % (n=65) eren N2a, el 41.7% (n=126) N2b i el 36.8% (n=111) N2c. La següent taula mostra la supervivència als 5 anys lliure de malaltia regional pels pacients N2 en funció de la subcategoria.

Categoria N	Sup 5 anys	IC al 95%
N2a	57.4	43.9-70.9
N2b	62.1	51.9-72.3
N2c	63.7	52.4-75

Taula 14: Supervivència lliure de recidiva regional en pacients amb categoria N2.

No es van trobar diferències significatives en els valors de supervivència lliure de malaltia regional pels pacients N2 en funció de la seva subcategoria (P=0.493)

La següent figura mostra el control regional dins l'estadi N2 segons els diferents grups:

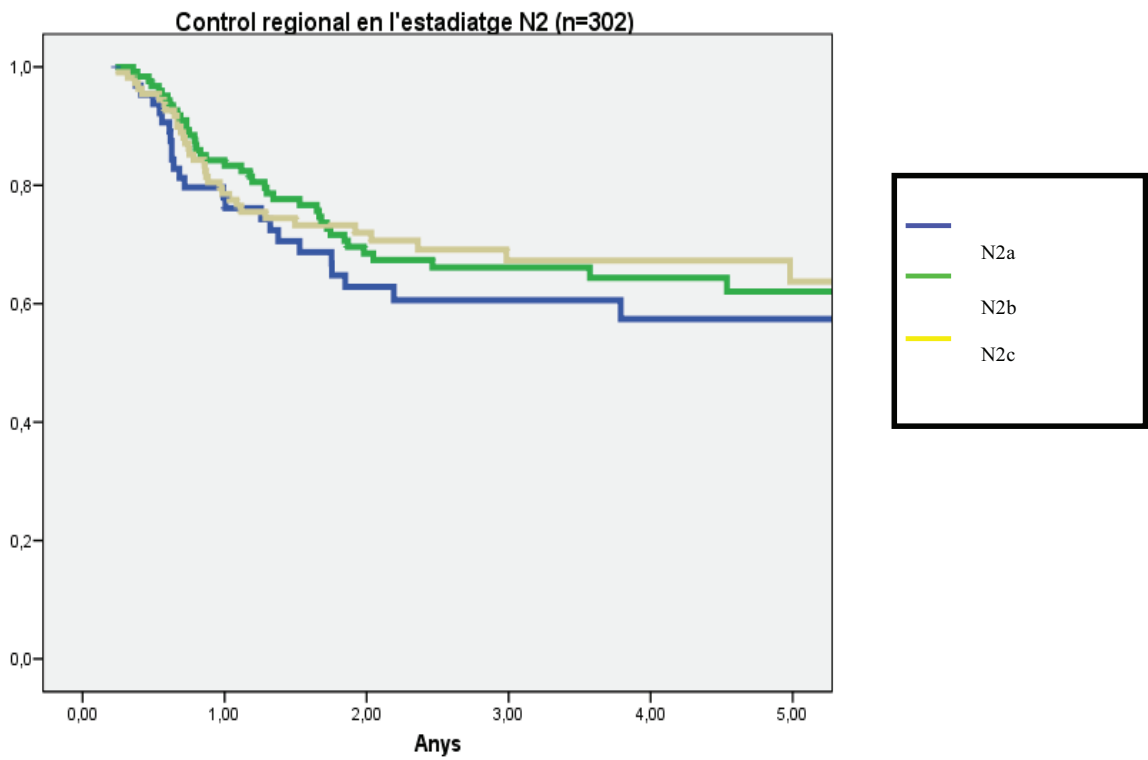


Figura 43:Supervivència lliure de recidiva regional en pacients amb categoria N2.

Per valorar la influència de les diferents variables pretractament en relació amb el control regional es va dur a terme un estudi multivariant. Com a variable dependent es va considerar la supervivència lliure de malaltia regional. Com a variables independents es van introduir al model els consums previs de tabac i alcohol, l'estat general mesurat d'acord amb l'índex de Karnofsky, la localització del tumor i les categories d'extensió local (T) i regional (N).

		RR (IC 95%)	p
Tabac	No fumador	1	
	<20 cig/d	1.19(0.49-2.85)	0.69
	>20 cig/dia	0.84(0.36-1.91)	0.67
Alcohol	No consum	1	
	<100 gr/dia	1.20(0.65-2.24)	0.55
	>100 gr/dia	1.73(0.94-3.18)	0.79
Karnofsky	90%	1	
	80%	1.06(0.71-1.59)	0.77
	70%	2.05(1.17-3.56)	0.01
Localització	Cavitat Oral	1	0.21
	Orofaringe	1.1 (0.66-1.92)	0.65
	Hipofaringe	0.85 (0.45-1,58)	0.60
	Supraglotis	1.2 (0.66-2.16)	0.55
	Glottis	0.64(0.25-1.66)	0.64
	Múltiples	1.98(0.87-4.47)	0,1
T	1	1	
	2	1.06 (0.53-2.16)	0.85
	3	1.61 (0.82-3.15)	0.16
	4	2.45 (1.24-4.83)	0.01
N	1	1	
	2	1.85 (1.31-2.62)	0.001
	3	2.75 (1.83-3,15)	0.001

Taula 15:Anàlisi multivariant sobre el control regional de la malaltia.

D'acord amb els resultat de l'estudi multivariant, la variable amb més influència en el control regional de la malaltia va ésser la categoria d'extensió regional (N). Els pacients amb tumor T4 i amb un pitjor estat general (índex de Karnofsky inferior o igual a 70%) també es van relacionar de forma independent amb el control regional de la malaltia.

2. Control local

Un total de 259 pacients (39.4%) van tenir una recidiva local del tumor. La supervivència actuarial lliure de recidiva local als 5 anys va ésser del 56.6% (IC 95%: 52.5-60.7%)

La supervivència actuarial lliure de recidiva local es mostra en la següent figura:

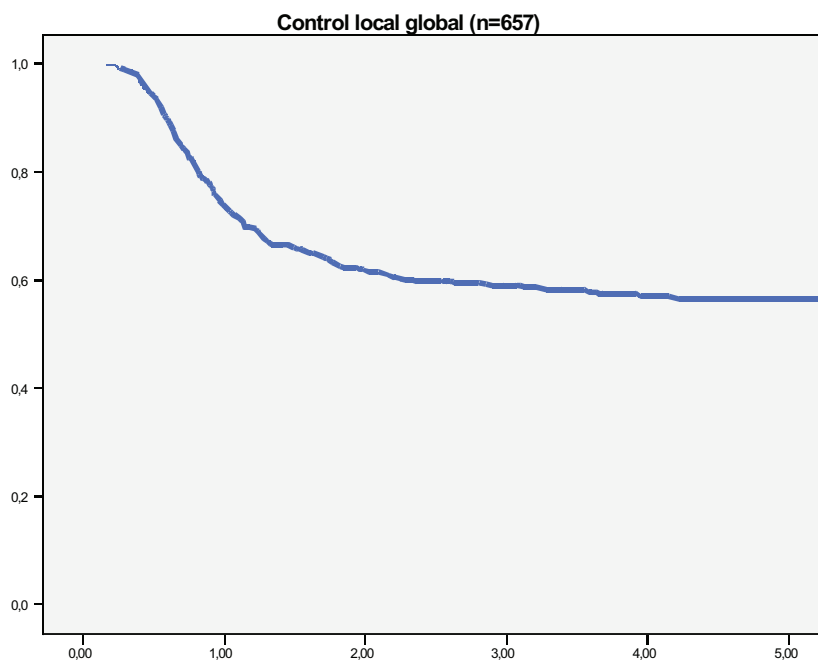


Figura 44:Supervivència actuarial lliure de recidiva local als 5 anys.

Encara que el motiu del present estudi no era valorar el control local de la malaltia, es va realitzar una valoració d'aquest control local en funció de diferents variables pronòstiques.

La següent taula mostra la supervivència actuarial lliure de recidiva local en funció de l'extensió local del tumor (T).

Categoria T	Sup 5 anys	IC al 95%
T1	77.5	64.2-90.8
T2	69.1	61.5-76.6
T3	58.4	52-64.8
T4	35.5	27.3-43.7

Taula 16:Supervivència lliure de recidiva local segons l'extensió local (T).

Les diferències trobades en la supervivència segons la categoria T inicial van ser estadísticament significatives ($p < 0.001$). En la següent figura es mostra la supervivència lliure de malaltia segons la categoria d'extensió local (T):

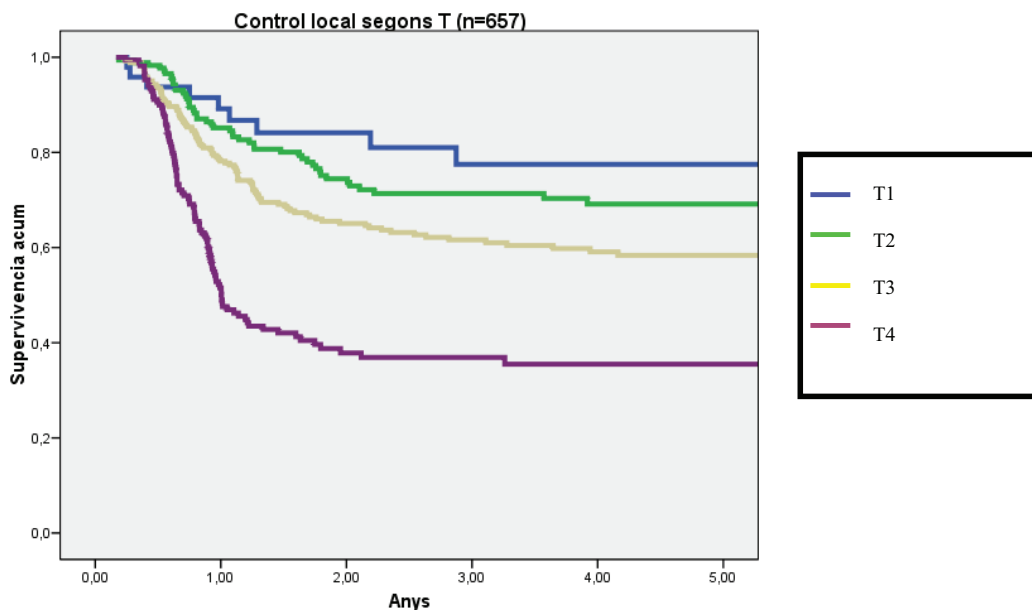


Figura 45:Supervivència lliure de recidiva local segons T.

Es va calcular la supervivència lliure de malaltia local segons la categoria d'extensió regional de la malaltia (N):

Categoria N	Sup 5 anys	IC al 95%
N1	60.8	54.5-67.1
N2	52.0	45.7-58.3
N3	60.3	49.4-71.2

Taula 17:Supervivència lliure de recidiva local segons l'extensió regional (N).

La següent figura mostra el control local segons la categoria N:

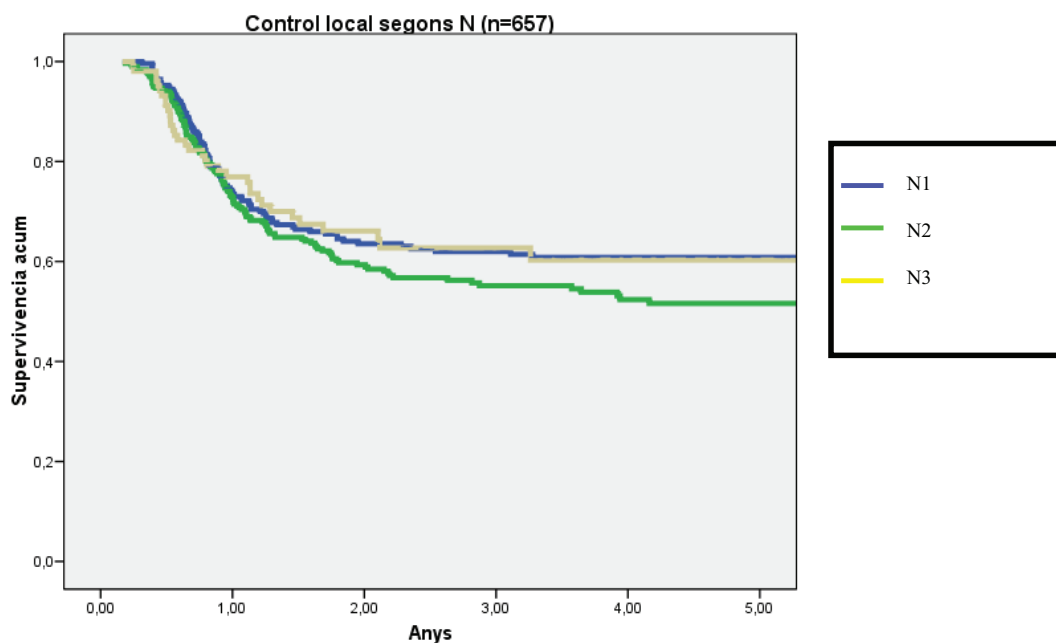


Figura 46:Supervivència lliure de recidiva local segons N.

No es van trobar diferències significatives en el control local de la malaltia en funció de l'extensió regional (P=0.283).

3. Control a distància

Finalment, es va estudiar la supervivència lliure de metàstasis a distància. Van presentar malaltia disseminada a distància el 14.5% dels malalts (n=95). La supervivència actuarial lliure de metàstasis a distància als 5 anys va ésser del 81.3% (IC 95%: 77.6-85%). La següent figura mostra la supervivència lliure de metàstasis a distància pels pacients inclosos a l'estudi.

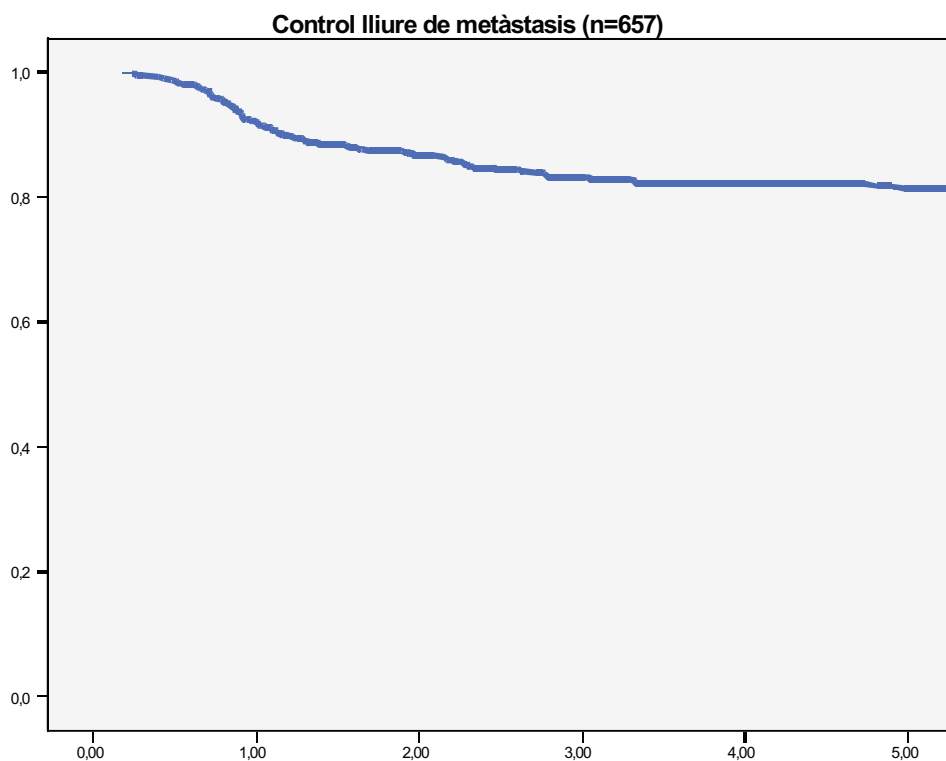


Figura 47:Supervivència actuarial lliure de metàstasis als 5 anys.

Els valors de la següent taula mostren la supervivència actuarial als 5 anys lliures de metàstasis a distància en funció de la categoria d'extensió local (T) del tumor primari.

Categoria T	Sup 5 anys	IC al 95%
T1	78.5	65-92
T2	84.4	78.2-90.6
T3	82.9	77.4-88.4
T4	75.7	66.9-84.5

Taula 18:Supervivència lliure de metàstasis segons l'extensió local (T).

No es van trobar diferències en la supervivència lliure de metàstasis a distància segons la categoria d'extensió local (T) del tumor.

La següent gràfica il·lustra el control lliure de metàstasis segons la categoria d'extensió local (T).

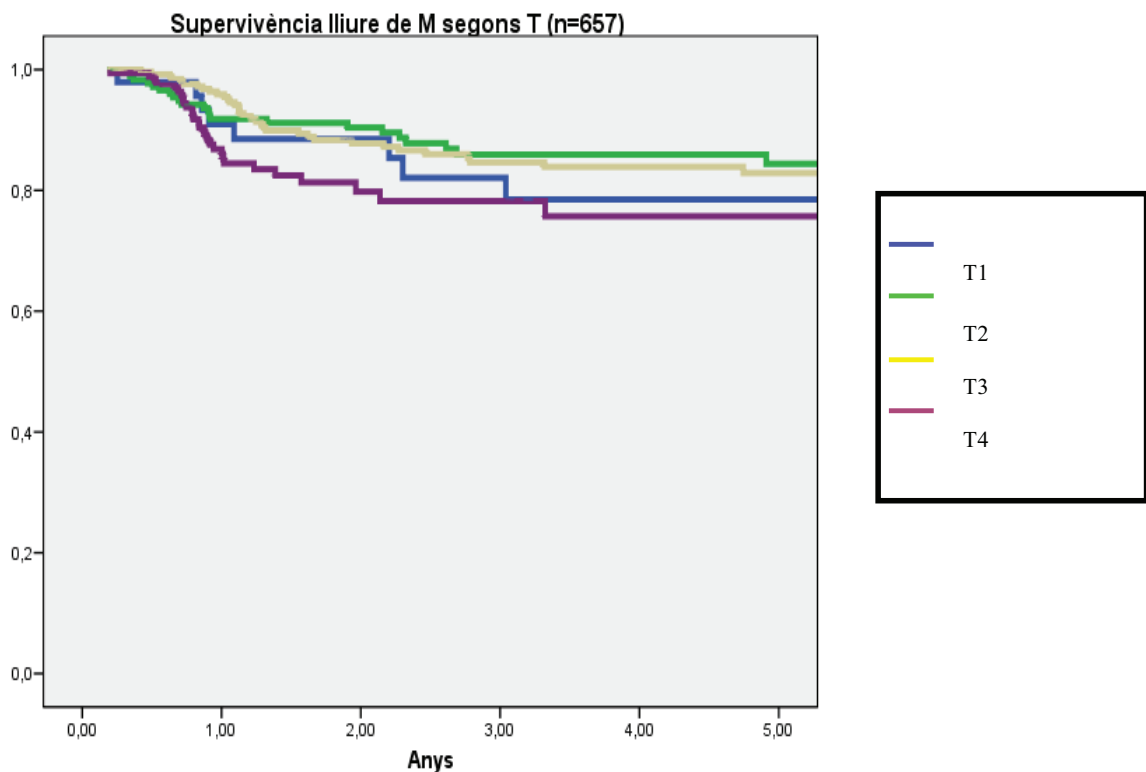


Figura 48:Supervivència lliure de metàstasis segons T.

Pel contrari, sí que van aparèixer diferències significatives en la supervivència lliure de metàstasis a distància en funció de l'extensió ganglionar al moment del diagnòstic. La següent taula mostra les supervivències lliures de metàstasis a distància en funció de la categoria d'extensió ganglionar (N) pels pacients avaluats.

Categoria N	Sup 5 anys	IC al 95%
N1	84.5	79.2-89.8
N2	84.3	79-89.6
N3	63.0	51.1-74.9

Taula 19:Supervivència lliure de metàstasis segons l'extensió regional (N).

Es va trobar diferències estadísticament significatives entre aquells malalts estadiats com N1-2 amb aquells diagnosticats com N3. La següent gràfica mostra aquests resultats:

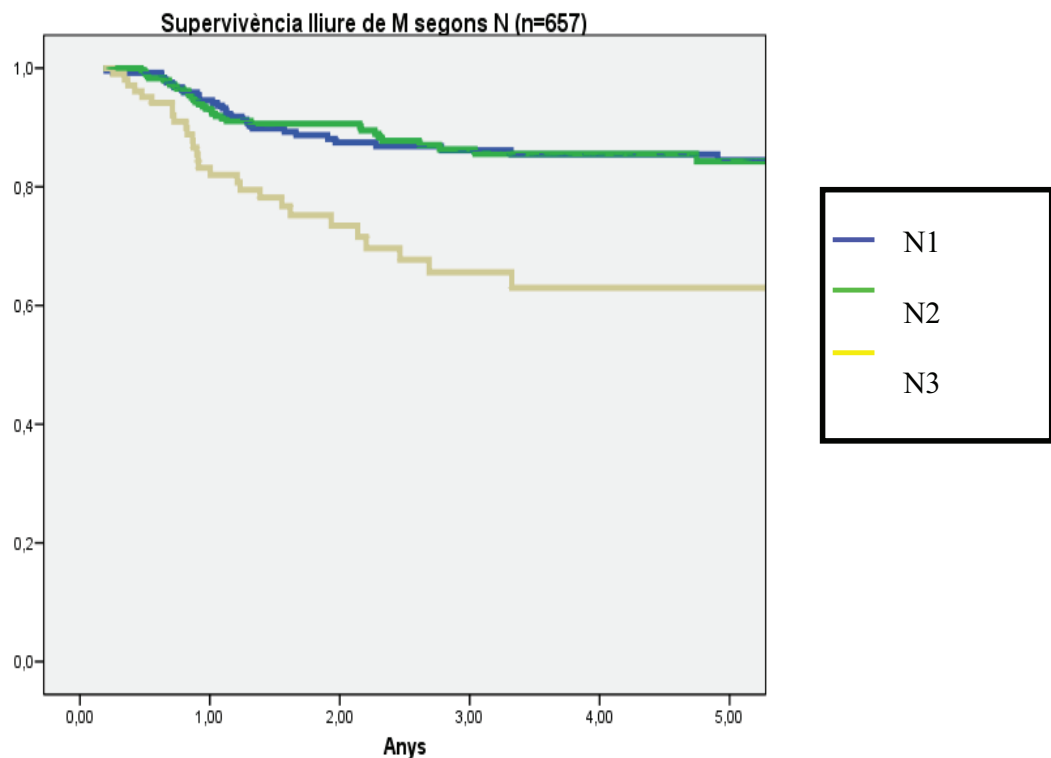


Figura 49:Supervivència lliure de metàstasis segons N.

- **Anàlisi del control regional en funció del tractament ganglionar**

En la nostra població (n=657) el tractament sobre les àrees ganglionars va ser la radioteràpia en 416 pacients (63.3%), i cirurgia més radioteràpia, sense considerar l'ordre en què es van realitzar aquests tractaments, en els 241 pacients restants (36.7%). La supervivència lliure de malaltia regional als 5 anys pels pacients tractats únicament amb radioteràpia va ser del 63.1% (IC 95%: 57.8-68.4), i pels pacients que van seguir tractament amb cirurgia i radioteràpia del 69.1% (IC 95%: 62.3-75.9). Les diferències en la supervivència entre els dos tipus d'aproximació terapèutica van quedar al límit de la significació estadística (P=0.051). La següent figura mostra les corbes de supervivència actuarial lliure de malaltia regional en funció del tipus de tractament realitzat.

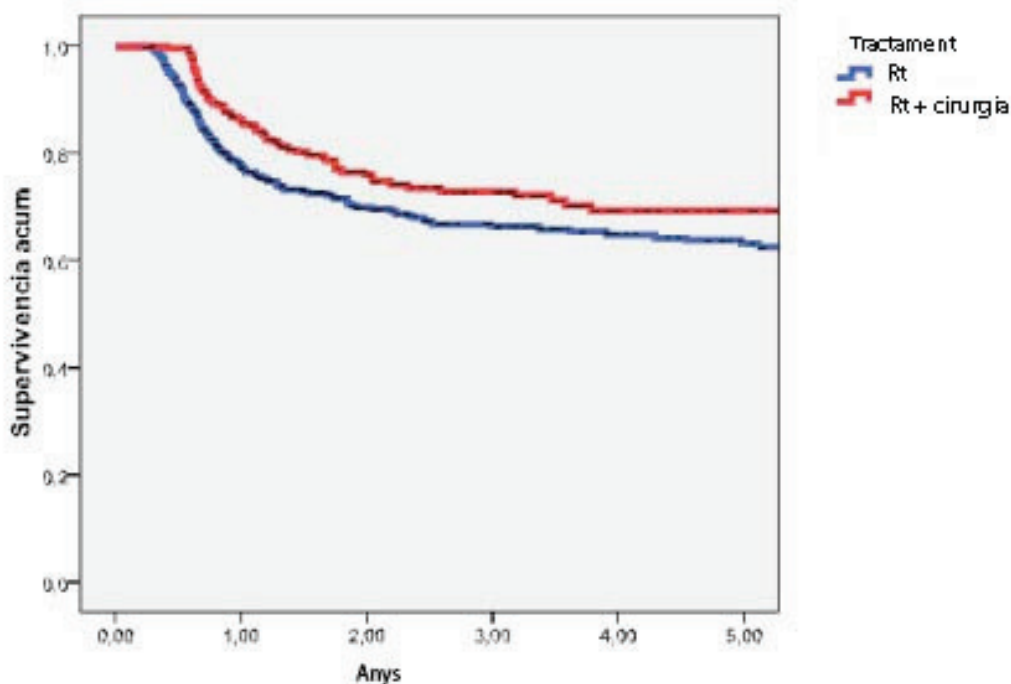


Figura 50:Supervivència lliure de recidiva regional segons el tipus de tractament.

A continuació, vàrem analitzar el tipus de tractament emprat en funció de la categoria d'extensió regional (N) dels pacients al moment del diagnòstic.

		N1	N2	N3	Total
Tractament	RT	n=206 (81.7%)	n=173 (57.3%)	n=37 (35.9%)	n=416 (63.3%)
	RT + cirurgia	n=32 (12.7%)	n=71 (23.5%)	n=29 (28.2%)	n=132 (20.1%)
	cirurgia + RT	n=14 (5.6%)	n=58 (19.2%)	n=37 (35.9%)	n=109 (16.6%)
Total		n=252 (100%)	n=302 (100%)	n=103 (100%)	n=657 (100%)

Taula 20: Tipus de tractament segons categoria d'extensió regional (N).

S'observa com existeix una tendència a realitzar radioteràpia aïllada en aquells casos N1, mentre que la tendència és va dur a terme tractament quirúrgic en casos amb les categories N més avançades al diagnòstic.

No van aparèixer diferències significatives en la supervivència actuarial en base al tipus de tractament utilitzat en el maneig de les àrees ganglionars. Així doncs, la supervivència actuarial ajustada als 5 anys per als pacients tractats únicament amb radioteràpia o quimioradioteràpia va ser del 48.2% (IC 95%: 42.9-53.5%), i per als pacients que van rebre tractament quirúrgic a més del tractament conservador sobre les àrees ganglionars va ser del 46.9% (IC 95%: 39.7-54.1%).

La següent figura mostra les corbes de supervivència ajustada en funció del tipus de tractament realitzat sobre les àrees ganglionars.

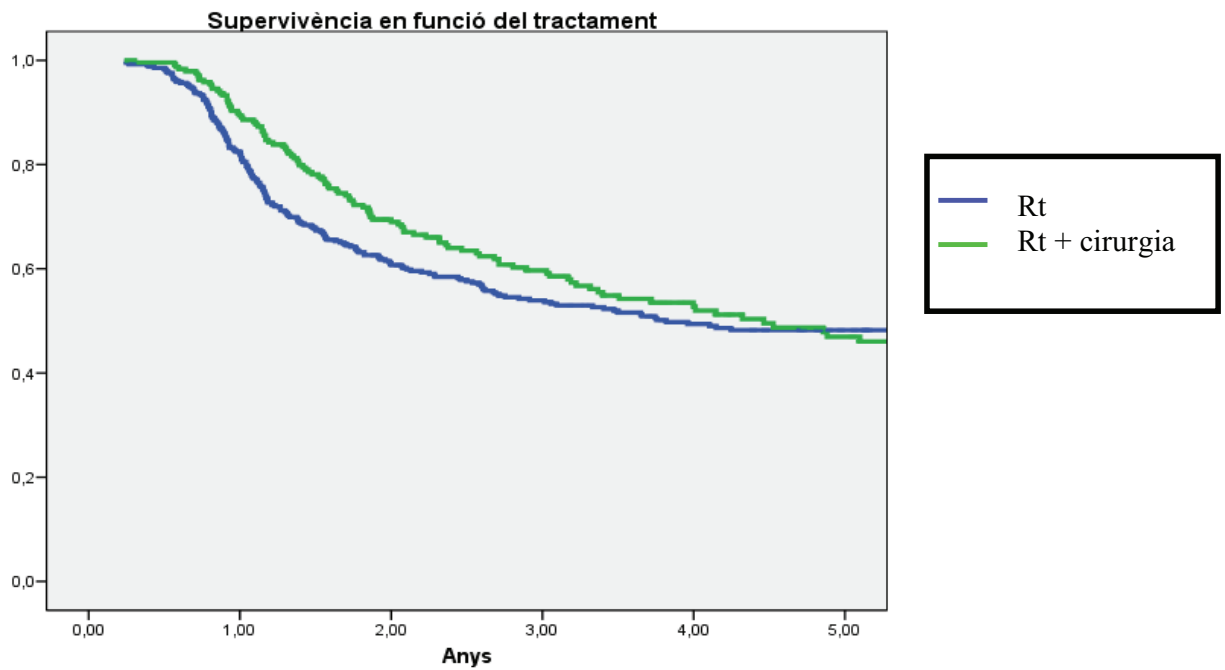


Figura 51:Supervivència segons el tipus de tractament a nivell regional.

- **Anàlisi en funció de la cronologia en la realització dels buidaments cervicals**

Tal com s'estableix en el material i mètodes d'aquest treball, la seqüència en la realització dels buidaments cervicals ha presentat modificacions en el nostre centre durant el període de l'estudi. Per aquells pacients que iniciaren tractament amb quimioteràpia d'inducció, els buidaments es podien realitzar en l'interval entre la quimioteràpia d'inducció i el tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia, o bé una vegada finalitzat el tractament conservador. D'altra banda, els pacients que no van iniciar el tractament amb quimioteràpia d'inducció podien haver estat sotmesos a la cirurgia ganglionar de forma prèvia a l'aplicació del tractament conservador, o posteriorment, un cop finalitzat el mateix.

En analitzar el control regional en funció de la cronologia en la realització dels buidaments, no van aparèixer diferències significatives en funció del moment en què es va dur a terme la cirurgia ($p=0.23$). Tot i això el control regional obtingut en aquells pacients en què el buidament es va realitzar posteriorment al tractament conservador, que va ser del 74.1% (IC 95%: 65.7-82.5%), va ser superior l'aconseguit en aquells pacients als quals se'ls va realitzar la cirurgia de forma prèvia al tractament conservador, que va ser del 63.7% (IC 95%: 53.4-74%).

La següent figura mostra les corbes de supervivència lliure de recidiva regional per als malalts que van rebre un tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars segons la cronologia de realització del buidament ganglionar.

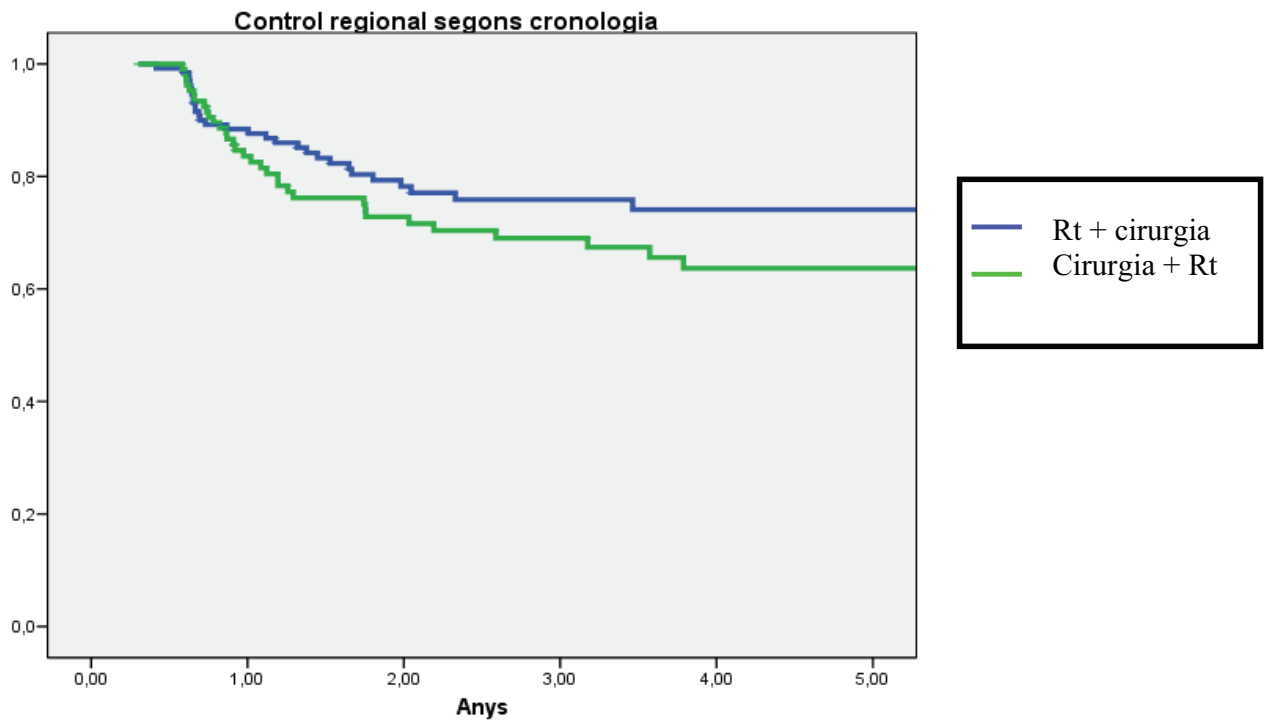


Figura 52: Supervivència lliure de recidiva regional en funció de la cronologia del buidament.

Tenint en compte la possibilitat d'interacció entre diferents variables en aquest grup de pacients, es va dur a terme un estudi multivariant en el qual es va considerar com a variable dependent la supervivència lliure de recidiva regional i com a variables independents la categoria extensió regional de la patologia, l'aplicació de quimioteràpia d'inducció i la cronologia en la realització dels buidaments. La següent taula mostra els resultats corresponents a aquesta anàlisi multivariant.

		RR (IC 95%)	p
N	1	1	
	2	0,93 (0,46-1,87)	0.84
	3	1,35 (0,63-2,87)	0.43
Qt	No Qt	1	
	Qt inducció	1,31 (0,67-2,59)	0,42
Cronologia	Rt + cirurgia	1	
	Cirurgia + Rt	1,25 (0,75-2,07)	0,38

Taula 21: Estudi multivariant sobre el control regional.

No van aparèixer diferències significatives en relació amb el control regional de la malaltia per a les variables incloses en el model. Respecte als pacients sotmesos al buidament posteriorment al tractament conservador, els que s'hi van sotmetre de forma prèvia van presentar un risc 1.25 cops superior de patir una recidiva cervical, però sense que aquest augment en el risc relatiu arribés a la significació estadística.

A continuació es va procedir a analitzar les possibilitats de control regional de la malaltia en base als diferents tractaments utilitzats en funció de l'extensió regional de la malaltia en el moment del diagnòstic.

1. Control regional obtingut en els malalts estadiats com N1 inicialment segons el tipus de tractament emprat

Amb l'estadiatge inicial N1 es van codificar 252 malalts. D'aquests el 81.7% (n=206) es van tractar amb radioteràpia, el 12.7% (n=32) amb radioteràpia seguida de cirurgia i el 5.6% (n=14) amb cirurgia i radioteràpia. Es va trobar recidiva regional en el 20% dels malalts (n=51), el 19.4% dels que havien fet radioteràpia (n=40), el 28.1% dels que havien rebut radioteràpia i cirurgia posterior (n=9), i el 14.3% dels malalts sotmesos a cirurgia i radioteràpia posterior.

La mitjana de supervivència lliure de recidiva regional als 5 anys en els malalts N1 segons els diferents tipus de tractaments fou la següent:

Tractament	Sup 5 anys	IC al 95%
Rt	77.7	71.1-84.3
Rt + IQ	68.9	51.9-87.9
IQ + Rt	83.6	62.5-100

Taula 22: Supervivència als 5 anys lliure de recidiva regional en malalts N1 en funció del tractament realitzat.

No es varen trobar diferències estadísticament significatives (P=0.39), tot i que hi va haver una tendència a una menor supervivència en aquells malalts sotmesos a radioteràpia amb cirurgia posterior. La millor supervivència es va trobar en el grup de pacients tractats amb cirurgia seguida de radioteràpia.

La següent gràfica mostra els resultats del control regional en els malalts N1 en funció del tipus de tractament emprat.

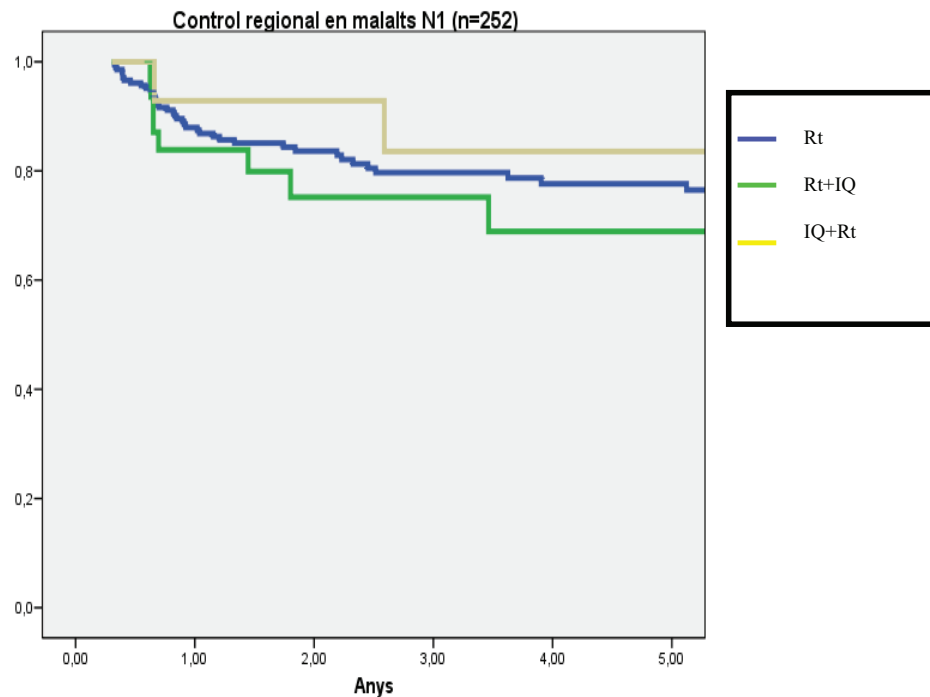


Figura 53:Supervivència lliure de recidiva regional en pacients N1 segons el tipus de tractament.

En analitzar la supervivència ajustada en funció del tipus de tractament sobre les àrees ganglionars es va mantenir aquesta tendència: la pitjor supervivència va correspondre als pacients sotmesos al buidament cervical amb posterioritat al tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia. Tot i això les diferències no van assolir significació estadística.

La següent figura mostra les corbes de supervivència actuarial ajustada corresponents als malalts N1 en funció del tipus de tractament emprat sobre les àrees ganglionars.

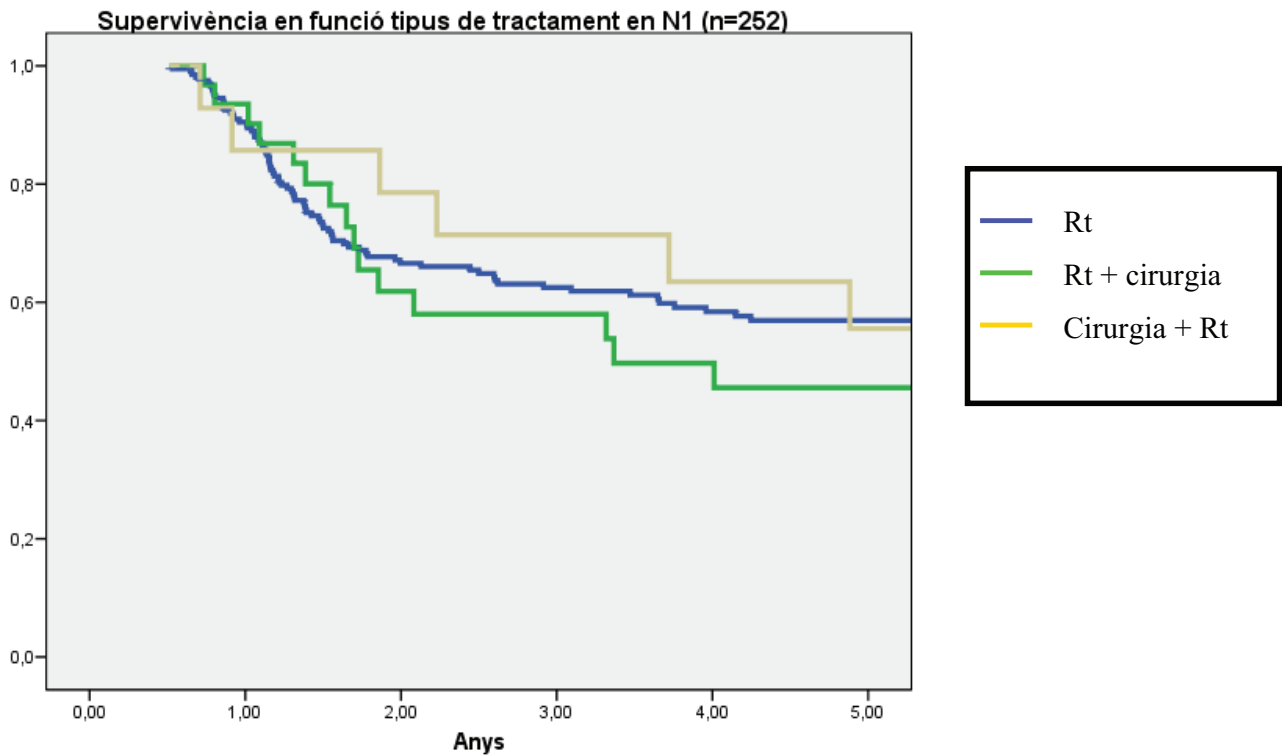


Figura 54: Supervivència actuarial en pacient N1 segons el tipus de tractament.

2. Control regional obtingut en els malalts estadiats com N2 inicialment segons el tipus de tractament emprat

Amb l'estadiatge inicial N2 es van codificar 302 malalts. D'aquests, el 57.3% (n=173) es van tractar amb radioteràpia, el 23.5% (n=71) amb radioteràpia seguida de cirurgia i el 19.2% (n=58) amb cirurgia i radioteràpia.

Es va trobar recidiva regional en el 32.1% dels malalts (n=97): el 38.1 % dels que havien fet radioteràpia (n=66), el 22.5% dels que havien rebut radioteràpia i cirurgia posterior (n=16), i el 25.8% dels malalts sotmesos a cirurgia i radioteràpia posterior (n=15).

La mitjana de supervivència lliure de recidiva regional als 5 anys en els malalts N2 segons els diferents tipus de tractaments fou la següent:

Tractament	Sup 5 anys	IC al 95%
Rt	55.3	46.9-63.7
Rt + IQ	74.6	63.7-85.5
IQ + Rt	66.3	51.6-81,1

Taula 23: Supervivència als 5 anys lliure de recidiva regional en malalts N2 en funció del tractament realitzat.

Varen existir diferències estadísticament significatives entre aquells tractaments que associaven la cirurgia i la radioteràpia aïllada a favor del grup quirúrgic (p=0.009).

La següent gràfica mostra els resultats en el control regional en malalts N2 segons el tipus de tractament als 5 anys.

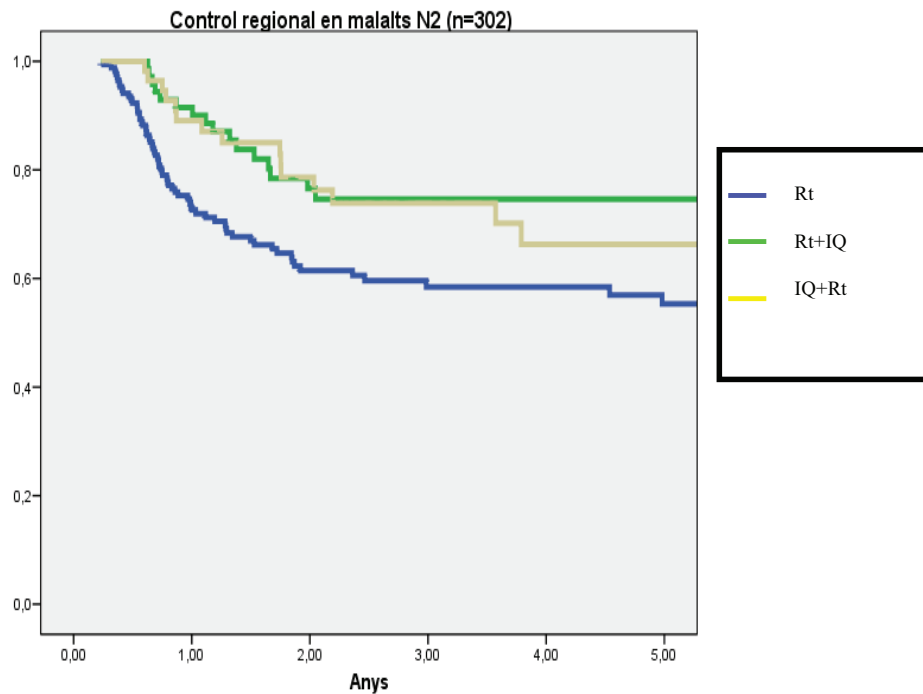


Figura 55:Supervivència lliure de recidiva regional en pacients N2 segons el tipus de tractament.

La supervivència ajustada pels pacients tractats amb cirurgia després del tractament conservador va ser superior a la dels pacients tractats de forma exclusiva amb radioteràpia o quimioradioteràpia, o en aquells en què el buidament es va dur a terme de forma prèvia al tractament conservador. Però aquestes diferències no van assolir significació estadística ($p=0.093$).

La següent figura mostra les corbes de supervivència actuarial ajustada en funció del tipus de tractament realitzat sobre les àrees ganglionars pels pacients amb tumors inicialment classificats com N2.

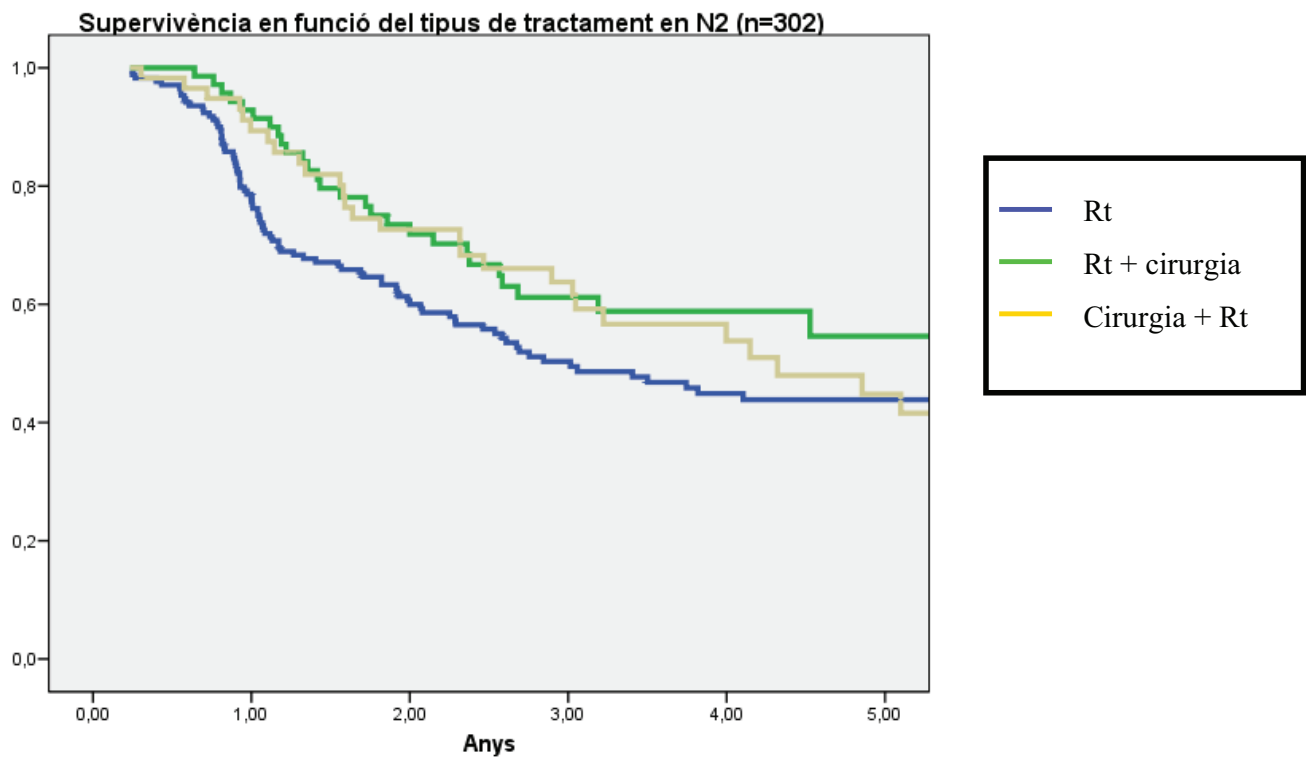


Figura 56: Supervivència actuarial en pacient N2 segons el tipus de tractament.

3. Control regional obtingut en els malalts estadiats com N3 inicialment segons el tipus de tractament emprat

Finalment, amb l'estadiatge inicial regional N3 es van codificar 103 malalts. D'aquests el 35.9% (n=37) es van tractar amb radioteràpia, el 28.2% amb radioteràpia seguida de cirurgia (n=29), i el 35.9% amb cirurgia i radioteràpia (n=37). Amb aquest estadiatge regional van requerir tractament quirúrgic el 64.1% dels malalts.

Es va trobar recidiva regional en el 46.6% dels malalts (n=48): el 73 % dels que havien fet radioteràpia (n=27), el 17.3% (n=5) dels que havien rebut radioteràpia i cirurgia posterior, i el 43.2% (n=16) dels malalts sotmesos a cirurgia i radioteràpia posterior.

La mitjana de supervivència lliure de recidiva regional en els malalts N3 segons els diferents tipus de tractaments fou la següent:

Tractament	Sup 5 anys	IC al 95%
Rt	17.9	2.1-33.7
Rt + IQ	79.2	62-96.4
IQ + Rt	52.2	34.6-69.4

Taula 24: Supervivència als 5 anys lliure de recidiva regional en malalts N3 en funció del tractament realitzat.

Els resultats varen presentar diferències significatives ($p < 0.001$) entre els tres tipus de tractaments. El tractament que va oferir una millor supervivència lliure de recidiva regional pels malalts N3 fou la radioteràpia seguida de cirurgia, seguit per la cirurgia seguida de radioteràpia, i per últim la radioteràpia aïllada, que va tenir la capacitat de controlar la malaltia a nivell regional en menys del 20% dels pacients.

La següent gràfica mostra els resultats del control regional en els malalts N3 segons els diferents tipus de tractament:

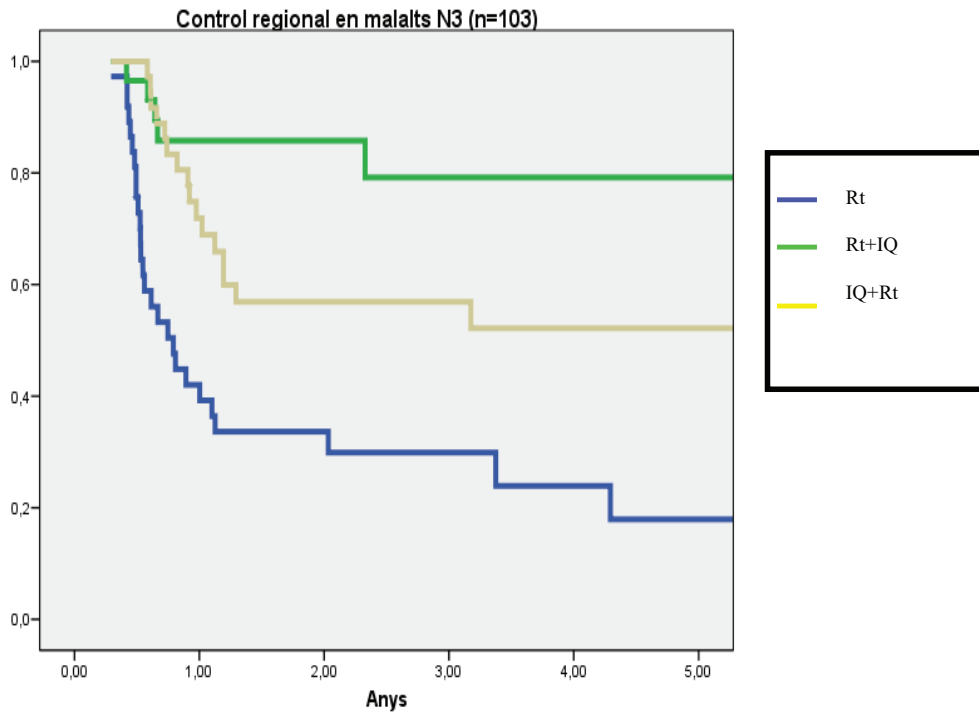


Figura 57:Supervivència lliure de recidiva regional en pacients N3 segons el tipus de tractament.

Les diferències en el control regional en funció del tipus de tractament realitzat sobre les àrees ganglionars per als pacients N3 es van reflectir en la supervivència ajustada. Es van trobar diferències estadísticament significatives ($p=0.001$) en la supervivència ajustada entre els pacients tractats de forma exclusiva amb radioteràpia o quimioradioteràpia i aquells sotmesos a cirurgia en la seqüència de tractament.

La següent figura mostra les corbes de supervivència actuarial ajustada corresponents als malalts N3 en funció del tipus de tractament utilitzat a nivell ganglionar.

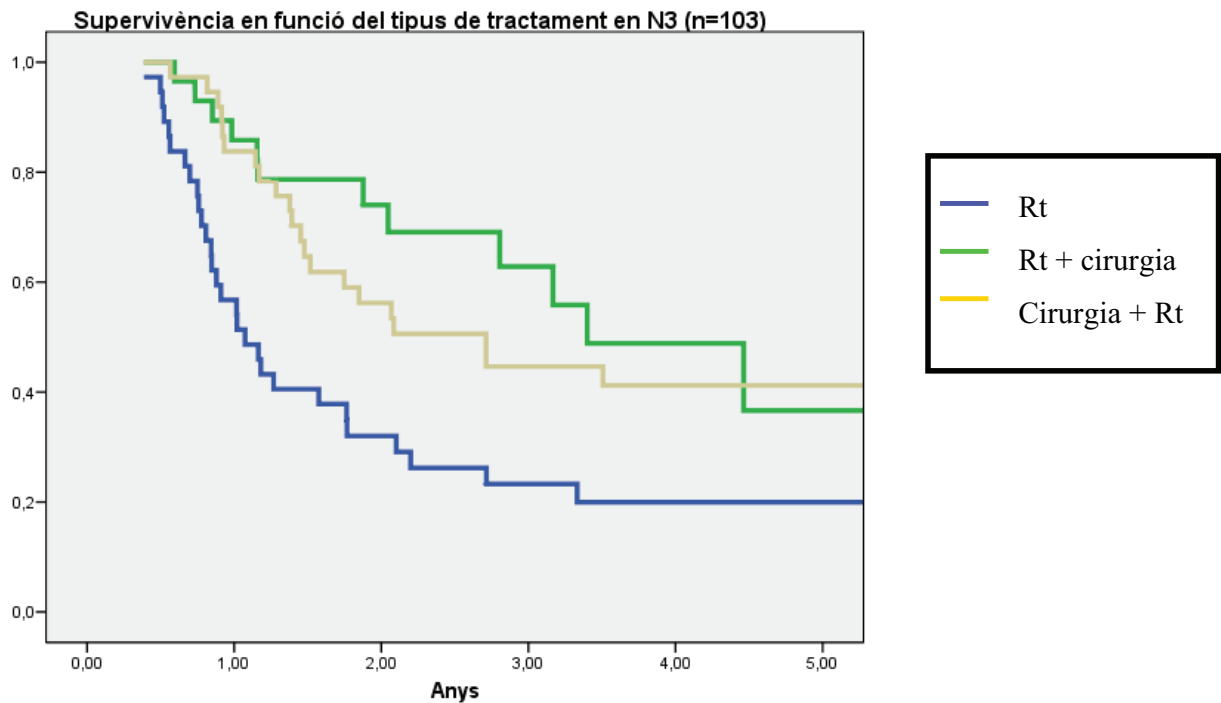


Figura 58: Supervivència actuarial en pacient N1 segons el tipus de tractament.

Per al conjunt de pacients tractats amb cirurgia i radioteràpia, el resultat del control regional en funció de la cronologia en la realització del buidament cervical va ser diferent segons l'extensió de la malaltia a nivell cervical: els malalts amb tumors N1 van obtenir un millor control regional amb la cirurgia duta a terme abans de la radioteràpia, mentre que els malalts amb tumors regionalment més avançats (N2-N3) van obtenir uns millors resultats en el grup que va dur a terme els buidaments posteriorment a la realització de la radioteràpia.

La següent taula mostra les xifres de supervivència actuarial lliure de malaltia regional als 5 anys per aquells pacients tractats amb cirurgia i radioteràpia en funció de la seqüència terapèutica utilitzada:

	Tractament	n	Sup 5 anys	P
N1	RT + cirurgia	32	68.9 (IC 95%: 49.9-87.9)	0.22
	Cirurgia + RT	14	83.5 (IC 95%: 62.6-100)	
N2-N3	RT + cirurgia	100	76.0 (IC 95%: 67-85)	0.07
	Cirurgia + RT	95	60.5 (IC 95%: 49.2-71.8)	

Taula 25: Supervivència als 5 anys lliure de recidiva regional en pacients tractats amb cirurgia i radioteràpia en funció de la seqüència terapèutica.

Les següents figures mostren les corbes de la supervivència actuarial lliure de recidiva regional per als pacients tractats conjuntament amb cirurgia i radioteràpia en funció de la seqüència terapèutica utilitzada en relació amb l'extensió de la patologia ganglionar.

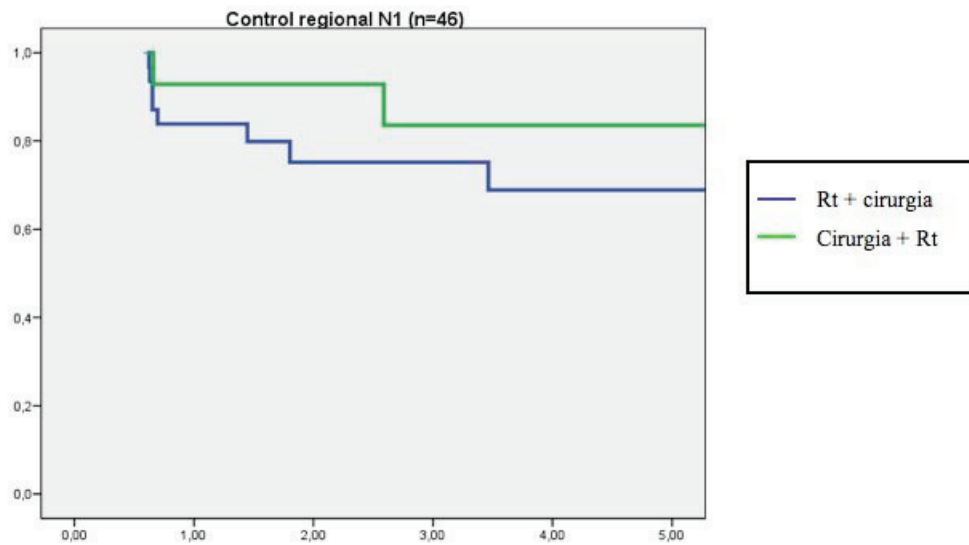


Figura 59:Supervivència lliure de recidiva regional en pacients N1 tractats amb radioteràpia i cirurgia segons la seqüència terapèutica.

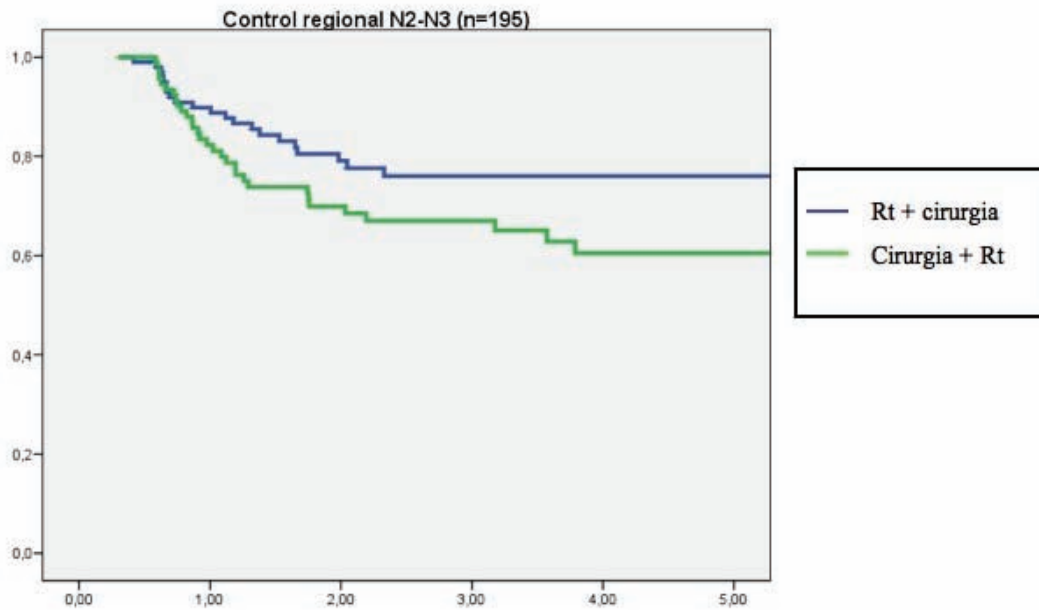


Figura 60:Supervivència lliure de recidiva regional en pacients N2-3 tractats amb radioteràpia i cirurgia segons la seqüència terapèutica.

Ja que la cronologia en la realització de la cirurgia ganglionar es va mostrar com un factor pronòstic marginal en aquells malalts amb tumors regionalment més avançats (N2-N3), es va fer un estudi on es va avaluar si existien diferències a nivell de la distribució de les categories d'extensió regional N entre els diferents tipus de tractament. La següent taula mostra la distribució corresponent a la cronologia en la realització del buidament segons la categoria N.

	N2	N3
RT + cirurgia	n=71 (55.0%)	n=29 (43.9%)
Cirurgia + RT	n=58 (45.0%)	n=37 (56.1%)
Total	129 (100%)	66 (100%)

Taula 26: Distribució poblacional corresponent a la seqüència terapèutica en pacients tractats amb cirurgia i radioteràpia segons la categoria N.

No van aparèixer diferències significatives en la distribució dels malalts en relació amb la seva categoria d'extensió regional en la cronologia de realització dels buidaments cervicals ($p=0.142$), tot i que els pacients N3 van presentar una certa tendència a rebre tractament amb cirurgia seguit de radioteràpia.

• **Relació de la resposta a QT d'inducció a nivell regional amb el control regional**

Un percentatge elevat de pacients amb metàstasis ganglionars cervicals al moment del diagnòstic inicial (76%) van iniciar tractament amb quimioteràpia d'inducció (n=499).

Es va disposar d'informació referent a la resposta ganglionar en 394 malalts.

A la valoració d'aquests malalts una vegada finalitzada la quimioteràpia d'inducció, el 34.8% (n=137) va presentar resposta completa a la quimioteràpia d'inducció a nivell cervical, el 40.1% (n=158) va presentar una resposta parcial major del 50%, el 18.8% (n=74) va presentar resposta parcial menor del 50% i finalment el 6.3% (n=25) va comptar amb una estabilització i/o progressió de la malaltia. Per a simplificar aquest càlcul així com els posteriors relacionats, es van agrupar aquells malalts que presentaren una resposta inferior al 50%, estabilització i progressió de la malaltia. Així doncs, en el grup d'estudi la resposta a la quimioteràpia d'inducció va ser en el 34.8% completa, el 40.1% major al 50% i el 25.1% inferior al 50%.

La següent taula analitza el grau de resposta en funció de la categoria d'extensió ganglionar inicial (N).

		Categoria N inicial			Total
		N1	N2	N3	
Resposta Qt	100%	n=61 (53.5%)	n=70 (33.0%)	n=6 (8.8%)	n=137 (34.8%)
	>50%	n=43 (37.7%)	n=84 (39.6%)	n=31 (45.6%)	n=158 (40.1%)
	<50%	n=10 (8.8%)	n=58 (27.4%)	n=31 (45.6%)	n=99 (25.1%)
Total		n=114 (100%)	n=212 (100%)	n=68 (100%)	n=394 (100%)

Taula 27: Resposta a la quimioteràpia d'inducció segons la categoria N.

Es va trobar una relació lineal entre el grau de resposta aconseguit a nivell ganglionar i l'extensió cervical del tumor ($p < 0.001$). Més de la meitat dels pacients N1 van tenir una resposta completa del tumor ganglionar després del tractament amb la quimioteràpia d'inducció, enfront d'un 33% pels pacients amb una categoria d'extensió regional N2 i menys del 10% inicialment catalogats com a N3.

Es va valorar a continuació el tractament realitzat en funció de la resposta ganglionar aconseguida després de la quimioteràpia d'inducció:

		Tractament			Total
		RT	RT + cirurgia	cirurgia + RT	RT
Resposta Qt	100%	n=127 92.7%	n=7 5.1%	n=3 2.2%	n=137 100%
	>50%	n=81 51.3%	n=41 25.9%	n=36 22.8%	n=158 100%
	<50%	n=37 37.4%	n=23 23.2%	n=39 39.4%	n=99 100%
Total		n=245 62.2%	n=71 18%	n=78 19.8%	n=394 100%

Taula 28: Tractament realitzat en funció de la resposta a la quimioteràpia d'inducció.

Una majoria dels pacients amb resposta completa en l'àrea cervical després del tractament amb quimioteràpia d'inducció (93%) van seguir tractament només amb radioteràpia. Pels pacients amb una resposta parcial superior al 50%, la meitat van seguir un tractament conservador només amb radioteràpia, i l'altra meitat van fer un tractament combinat de cirurgia i radioteràpia. Finalment, el grup de pacients amb una resposta inferior al 50% va ser el que va seguir un tractament quirúrgic amb més freqüència: aproximadament dues tercers parts dels pacients amb una resposta limitada al tractament amb quimioteràpia d'inducció van seguir un tractament quirúrgic.

1. Control regional en funció del tipus de tractament en aquells malalts que presenten resposta completa amb la quimioteràpia d'inducció

Dels 137 malalts que van presentar resposta completa al tractament amb quimioteràpia d'inducció el 92.7% (n=127) va ser tractat amb radioteràpia posterior, el 5.1% (n=7) amb radioteràpia i cirurgia, i el 2.2% (n=3) amb cirurgia i radioteràpia. D'aquest malalts van presentar recidiva regional 19.0% (n=26). Si analitzem el control regional en relació amb el tractament postquimioteràpia d'inducció, van presentar una recidiva ganglionar el 18.9% (n=24) dels malalts que havien fet radioteràpia, el 28.6% (n=2) dels que van fer radioteràpia i cirurgia posterior, i cap dels que havien realitzat cirurgia i radioteràpia posterior.

La següent taula mostra els valors corresponents a la supervivència actuarial als 5 anys lliure de recidiva regional en funció del tipus de tractament.

Tractament	Sup 5 anys	IC al 95%
Rt	78.6	71-86.2
Rt + IQ	68.6	32.2-100
IQ + Rt	100%	

Taula 29: Supervivència actuarial lliure de recidiva ganglionar en funció del tractament emprat.

Tenint en compte l'escàs nombre de pacients tractats amb cirurgia, no van aparèixer diferències significatives en funció del tipus de tractament. Destaquen els dos pacients tractats amb cirurgia després d'aconseguir una resposta completa a nivell regional amb la quimioteràpia d'inducció i que va patir una recidiva regional. En un cas es tractava d'un pacient amb un T3N2b de supraglotis al qual es va decidir fer un buidament després del tractament conservador. El buidament va resultar negatiu (ypN0). El pacient va patir una recidiva regional a l'any al coll contralateral, que es va tractar amb un nou buidament. L'altre cas corresponia a un pacient amb un T3N2b de si piriforme al qual es va fer un buidament unilateral després del tractament amb la radioteràpia, que en aquest cas sí que va confirmar la persistència de malaltia a nivell regional. Aquest pacient va patir una recidiva del tumor local amb afectació contralateral al coll prèviament dissecat.

No es va produir una recidiva regional al costat del coll tractat quirúrgicament en cap dels buidaments realitzats després d'aconseguir-se una resposta completa en l'àrea cervical amb el tractament amb quimioteràpia d'inducció.

L'altre element a considerar és el resultat histològic obtingut en els pacients tractats quirúrgicament en la zona cervical després d'obtenir-se una resposta aparentment completa de l'àrea cervical amb el tractament amb la quimioteràpia d'inducció. Es tractava d'onze pacients, la majoria amb malaltia regional avançada (1 N1, 9 N2 i 1 N3). El resultat histològic va mostrar persistència de malaltia en la peça del buidament només en 3 casos (27%), en tant que per la majoria de pacients el buidament va confirmar la resposta completa a nivell cervical.

En la següent gràfica es mostra el control regional de la malaltia als 5 anys en el grup que ha presentat resposta completa al tractament d'inducció amb quimioteràpia.

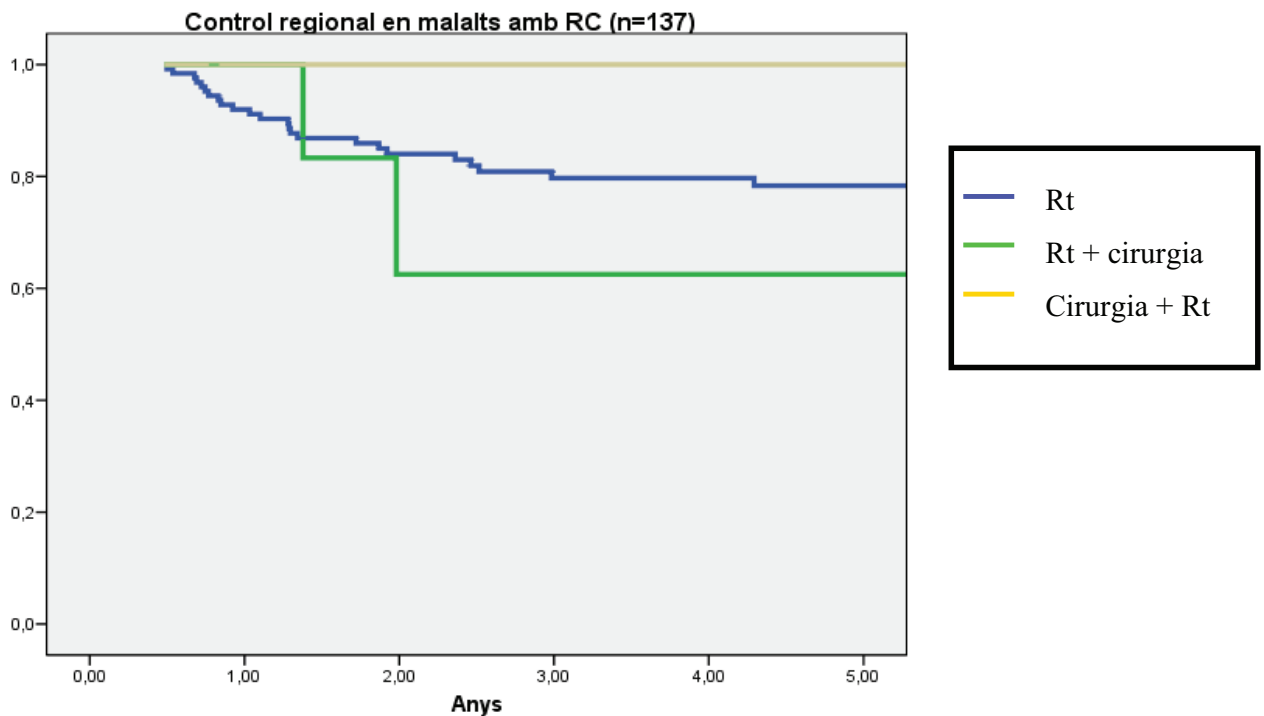


Figura 61: Supervivència lliure de recidiva regional en malalts amb RC després de la quimioteràpia d'inducció en funció del tipus de tractament rebut.

L'altre aspecte rellevant en aquest grup de pacients fa referència als resultats aconseguits amb el tractament exclusiu amb radioteràpia després d'una resposta completa.

La següent figura mostra la supervivència actuarial lliure de recidiva regional en funció de la categoria N pels 127 pacients amb resposta completa a nivell regional i tractats de forma exclusiva amb radioteràpia.

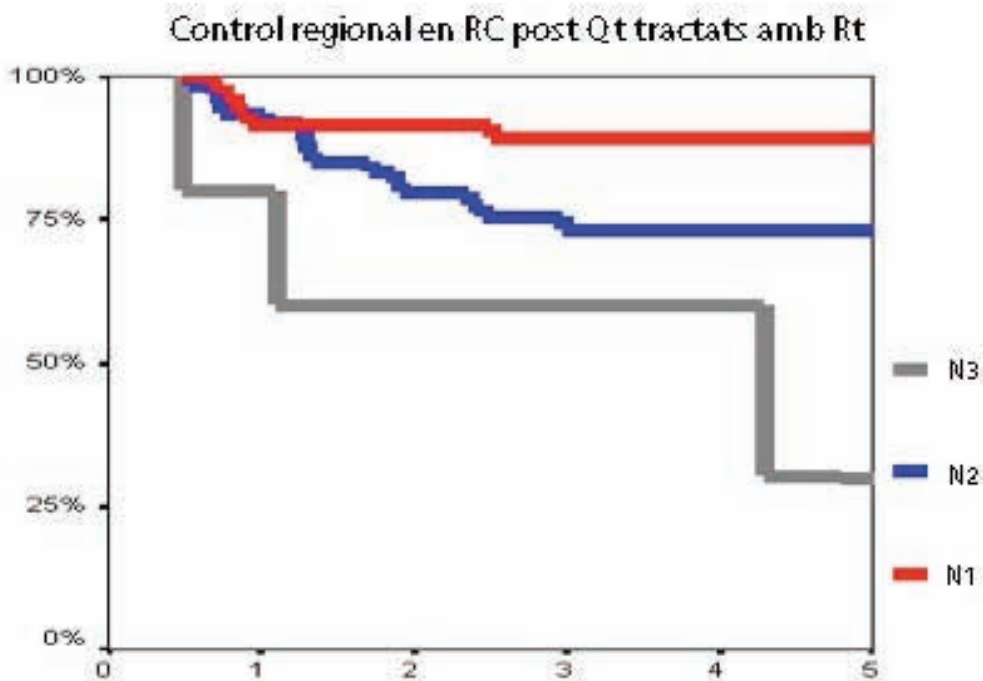


Figura 62:Supervivència lliure de recidiva regional en malalts amb RC després de la quimioteràpia d'inducció i tractats amb radioteràpia exclusiva en funció de la categoria N inicial.

D'acord amb els resultats, el control local aconseguit amb la radioteràpia en aquests pacients es relacionava significativament amb l'extensió inicial del tumor, independentment que s'hagués assolit una resposta completa. La supervivència lliure de recidiva regional als 5 anys pels pacients N1 (n=60) era del 89.2% (IC 95%: 81-97.4%), pels pacients N2 (n=63) del 72.5% (IC 95%: 60.55-84.45%), i pels pacients N3 (n=5) va ser tal sols del 30% (IC 95%: 0-76.8%). Van existir diferències significatives en el control regional per als pacients tractats de forma conservadora després d'aconseguir

resposta completa en la zona cervical amb el tractament de quimioteràpia d'inducció (P=0.005).

2. Control regional en funció del tipus de tractament en aquells malalts que no presenten resposta completa amb la quimioteràpia d'inducció

Com ja s'ha comentat prèviament, un 40.1% dels pacients que van iniciar tractament amb quimioteràpia d'inducció van presentar una resposta parcial superior al 50% (n=158) i un 25.1% va presentar una resposta inferior al 50% o estabilització de la malaltia (n=99). El comportament clínic en relació amb el control regional per a ambdós grups de pacients va presentar una tendència similar. Així doncs per a simplificar la presentació dels resultats, aquests es presenten de forma conjunta per a aquests dos grups de pacients.

Dels 257 pacients que no van aconseguir una resposta completa a nivell cervical després del tractament amb la quimioteràpia d'inducció, el 45.9% (n=118) va ser tractat amb radioteràpia exclusiva, el 24.9% (n=64) amb radioteràpia i cirurgia, i el 29.2% (n=75) amb cirurgia i radioteràpia. D'aquests malalts van presentar recidiva regional el 35% (n=90).

Si analitzem la presència de recidiva regional en relació amb el tractament postquimioteràpia d'inducció realitzat, trobem que la van presentar el 45.8% (n=54) dels malalts que havien fet radioteràpia exclusiva, el 17.2% (n=11) dels que van fer radioteràpia i cirurgia posterior, i el 33.3% (n=25) dels que havien realitzat cirurgia i radioteràpia posterior.

Es va analitzar la supervivència lliure de recidiva regional en aquest grup de malalts segons el tractament rebut; els resultats es mostren en la següent taula:

Tractament	Sup 5 anys	IC al 95%
Rt	47.2	36.3-58.1
Rt + IQ	80.9	69.9-91.9
IQ + Rt	61.5	49-74

Taula 30: Supervivència lliure de recidiva ganglionar en funció del tractament emprat.

En aquest grup de pacients es van trobar diferències significatives en el control regional en funció del tipus de tractament realitzat ($P < 0.0001$).

Els resultats del control regional en aquest grup es mostren en la següent gràfica.

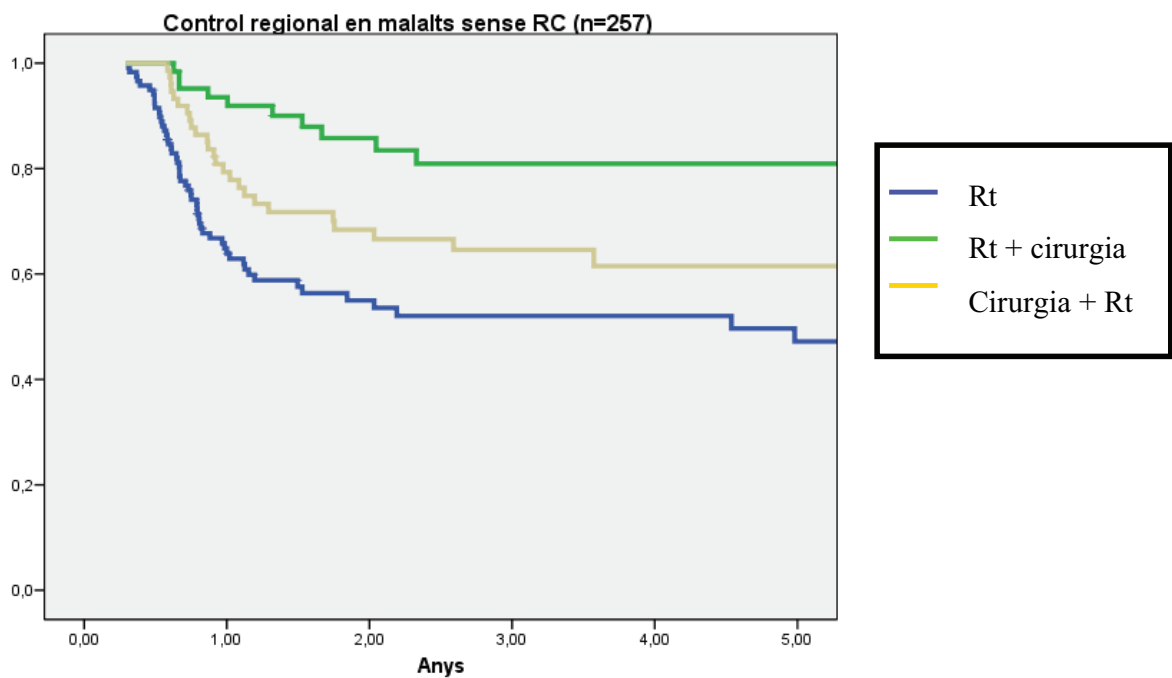


Figura 63: Supervivència lliure de recidiva regional en malalts sense resposta completa després de la quimioteràpia d'inducció en funció del tipus de tractament rebut.

Pels pacients tractats de forma exclusiva amb radioteràpia o quimioradioteràpia, es va analitzar el risc de recidiva regional en funció de l'extensió del tumor en l'àrea cervical en el moment del diagnòstic. La següent figura mostra les corbes de supervivència lliure de malaltia regional per aquest grup de pacients en funció de la categoria N.

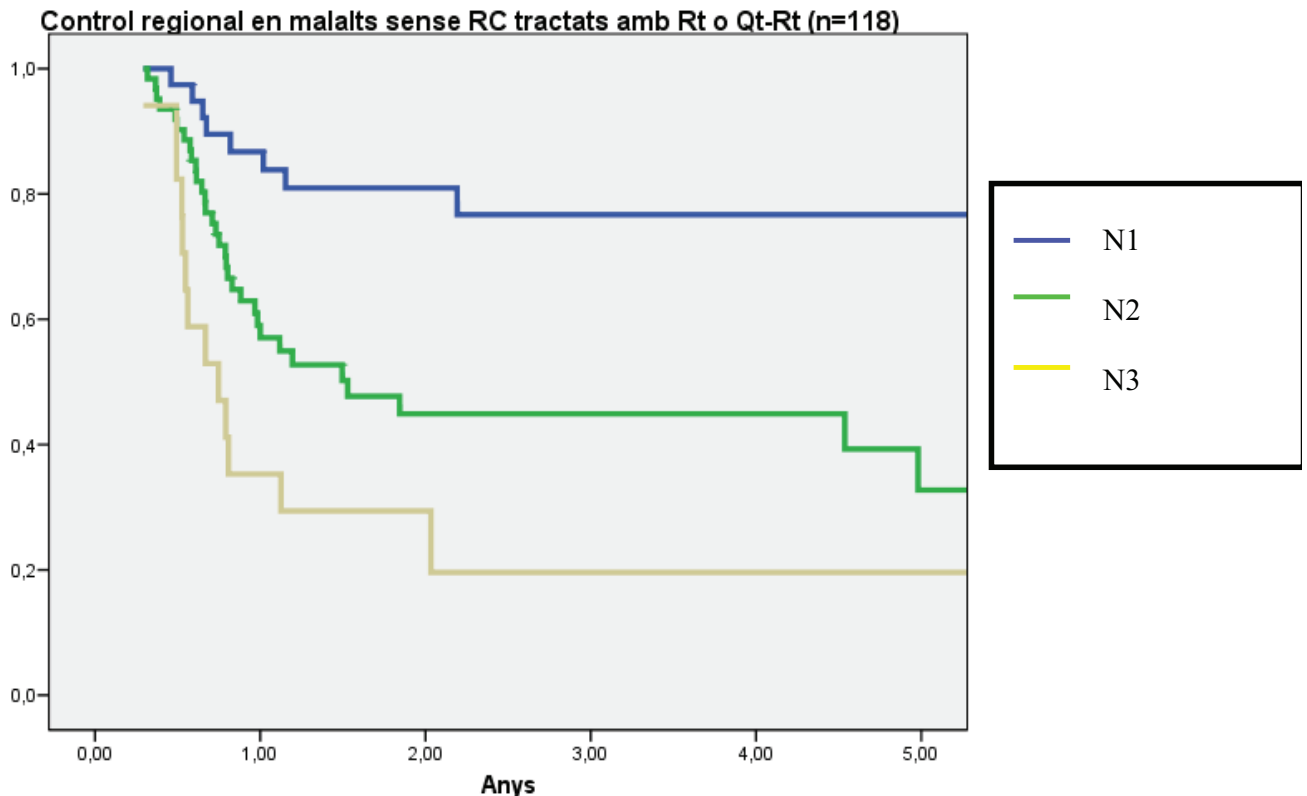


Figura 64:Supervivència lliure de recidiva regional en malalts sense RC després de la quimioteràpia d'inducció i tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia en funció de la categoria N inicial.

La supervivència actuarial als 5 anys lliure de malaltia regional pels pacients inicialment N1 va ser del 76.7% (IC 95%: 62.2-91.2); pels pacients N2, del 32.7% (IC 95%: 15.1-50.3), i pels pacients N3, del 10.6% (IC 95%: 0-31.9). Van existir diferències significatives en la supervivència lliure de recidiva regional per als pacients tractats de forma conservadora en funció de l'extensió regional inicial del tumor ($p < 0.0001$).

Tenint en compte les diferències respecte al resultat pels pacients tractats quirúrgicament en funció de la cronologia en la realització dels buidaments, es va fer una valoració de la categoria d'extensió regional (N) del pacients tractats quirúrgicament en funció del tractament realitzat.

Categoria N		Cronologia tractament		Total
		RT + cirurgia	cirurgia + RT	
N	1	n=7 (50%)	n=7 (50%)	n=14 (100%)
	2	n=42 (52.5%)	n=38 (47.5%)	n=80 (100%)
	3	n=15 (33.3%)	n=30 (66.7%)	n=45 (100%)
Total		n=64 (46.0%)	n=75 (54%)	n=139 (100%)

Taula 31: Cronologia de tractament emprada segons categoria N inicial.

Tot i que no es van arribar a assolir diferències significatives quant a la distribució de l'extensió regional en funció del tipus de tractament ($P=0.113$), els pacients N3 van tenir una major tendència a rebre la cirurgia de forma prèvia al tractament conservador, fet que podria justificar el pitjor resultat obtingut amb aquesta seqüència de tractament.

3. Variables relacionades amb el control regional dels pacients tractats amb quimioteràpia d'inducció: estudi multivariant

Tenint en compte la possibilitat d'interacció entre les diferents variables amb capacitat pronòstica en la consecució d'una resposta adequada del tumor cervical, es va realitzar un estudi multivariant amb una regressió de Cox. Es van incloure com a variables independents la categoria d'extensió regional (N), el grau de resposta a la QT d'inducció i el tipus de tractament, i com a variable dependent la supervivència lliure de malaltia regional.

La següent taula mostra els resultats corresponents a l'estudi multivariant.

		p	RR	IC 95%	
Categoria N	N1	0.000	1		
	N2	0.000	2.757	1.600	4.750
	N3	0.000	4.834	2.555	9.147
Resposta a QT	Completa	0.000	1		
	RP>50%	0.000	2.594	1.567	4.294
	RP<50%	0.000	4.728	2.769	8.075
Tractament	Rt + Cir	0.000	1		
	Cir + Rt	0.180	1.587	0.808	3.116
	Rt	0.000	0.606	2.478	8.440

Taula 32: Anàlisi multivariant sobre la supervivència lliure de malaltia regional.

Les tres variables analitzades es van relacionar de forma independent amb el control regional de la malaltia. Tenint com a categoria de referència el pacients amb tumors N1, el pacients N2 van tenir un risc relatiu 2.8 vegades superior de tenir una recidiva regional, i els pacients N3 un risc relatiu 4.8 vegades superior. Per altra banda, considerant com a categoria de referència els pacients que van assolir una resposta completa a nivell regional després del tractament amb la quimioteràpia d'inducció, els

pacients amb una resposta parcial superior al 50% van tenir un risc relatiu de recidiva regional 2.6 vegades superior, i els pacients amb una resposta inferior al 50% un risc relatiu 4.7 vegades superior. Finalment, considerant com a categoria de referència els pacients tractats amb radioteràpia seguida pels buidaments, els pacients tractats només amb radioteràpia van tenir un risc de recidiva 4.6 vegades superior. Els pacients tractats amb cirurgia seguida per la radioteràpia van tenir un risc de recidiva regional superior al dels pacients considerats com a categoria de referència, si bé les diferències entre les dues seqüències de tractament quirúrgic no van assolir significació estadística.

- **Control regional de la malaltia en funció de la tècnica de tractament: radioteràpia davant quimioradioteràpia**

Al llarg del període d'estudi es van anar modificant les tècniques de tractament. En el camp del tractament conservador, la novetat més important va ser la introducció del tractament amb quimioradioteràpia concomitant, que es van anar introduint de forma progressiva pel tractament dels pacients amb tumors avançats de cap i coll a partir de finals de la dècada dels 90.

De la cohort de pacients inclosos a l'estudi i que va rebre tractament conservador en la zona local, 552 pacients (84%) van seguir tractament amb radioteràpia, i 105 (16%) tractament amb quimioradioteràpia concomitant.

La següent taula mostra la supervivència lliure de malaltia regional als 5 anys pels pacients en funció que el tractament conservador consistís en radioteràpia o quimioradioteràpia, independentment de l'addició o no d'un tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars.

Tractament	Sup 5 anys	IC al 95%
Rt	63.6	59.1-68.1
Qt-Rt	72.1	59.2-85

Taula 33: Supervivència lliure de malaltia regional en funció del tractament no quirúrgic.

La figura mostra les corbes de supervivència actuarial lliure de malaltia regional en funció del tipus de tractament conservador: radioteràpia (Rt) davant quimioradioteràpia (Qt-Rt).

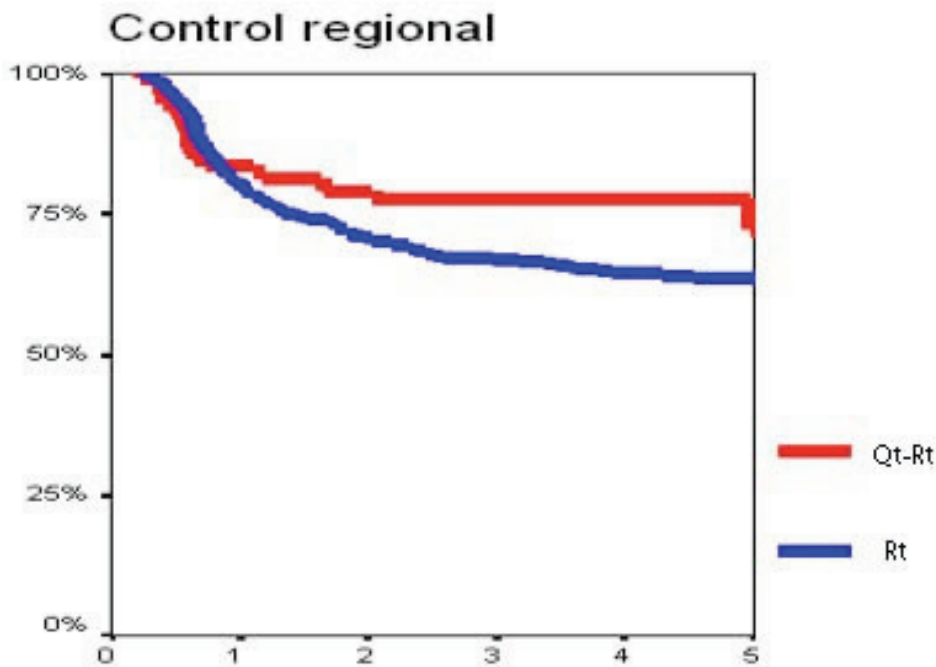


Figura 65: Supervivència actuarial lliure de malaltia regional en funció del tipus de tractament conservador.

D'acord amb els nostres resultats, el tractament amb quimioradioteràpia va aconseguir un millor control de la malaltia a nivell regional, però sense que les diferències en relació amb el control aconseguit amb el tractament amb radioteràpia arribessin a valors significatius ($P=0.16$).

Tenint en compte la interacció entre les diferents variables que intervenen en el maneig terapèutic d'aquests pacients, es va fer un estudi multivariant (regressió de Cox) considerant com a variable dependent la supervivència lliure de malaltia regional i com a variables independents el tipus de tractament conservador (radioteràpia davant quimioradioteràpia), la utilització de tractament amb quimioteràpia d'inducció, i la

inclusió de buidaments quirúrgics en la seqüència de tractament, tot estratificat en funció de la categoria d'extensió regional de la malaltia en el moment del diagnòstic (N).

La següent taula mostra els resultats corresponents a aquest estudi multivariant.

		p	RR	IC 95%	
Cirurgia	Sí		1		
	No	0.0001	2.05	1.47	2.80
QT-RT	Sí		1		
	No	0.078	1.49	0.96	2.31
QT inducció	Sí				
	No	0.82	0.96	0.65	1.41

Taula 34: Estudi multivariant segons la supervivència lliure de recidiva regional.

Una vegada ajustats els resultats en funció de la categoria d'extensió regional de la malaltia (N), la variable terapèutica més relacionada amb el resultat a nivell cervical va ser la inclusió de la cirurgia en la seqüència terapèutica. Considerant com a categoria de referència els pacients als quals se'ls va fer un buidament cervical, els pacients que no van ser tractats quirúrgicament sobre les àrees ganglionars van tenir el doble de risc de patir una recidiva ganglionar. El tipus de tractament conservador es va relacionar de forma marginal amb el resultat. D'acord amb els nostres resultats, les probabilitats de recidiva a nivell cervical pels pacients tractats amb radioteràpia van ser 1.5 vegades superiors que el risc corresponent als pacients tractats amb quimioradioteràpia. Finalment, el tractament amb la quimioteràpia d'inducció no va modificar de forma significativa els resultats en relació amb el control regional de la malaltia.

- **Resultats dels malalts tractats amb buidament cervical**

Es van tractar amb buidament cervical 241 pacients, dels quals vam disposar del resultat anatomopatològic de la peça del buidament en 230 ocasions.

El 34.8% (n=80) van presentar un buidament sense restes tumorals a l'anàlisi histopatològica (pN0), mentre que el 65.2% (n=150) van presentar cèl.lules tumorals (pN+). El grup ypN+ van ser estadiats com pN1 el 24% (n=36), pN2 el 52% (n=78), i pN3 el 24% (n=36).

Vam relacionar l'estadiatge regional inicial de la malaltia amb l'aparició de cèl.lules tumorals en l'anàlisi del buidament ganglionar cervical. Aquesta relació es mostra en la següent taula:

		pN		Total
		0	+	
N	N1	n=19 (42.2%)	n=26 (57.8%)	n=45 (100%)
	N2	n=44 (37%)	n=75 (63%)	n=119 (100%)
	N3	n=17 (25.8%)	n=49 (74.2%)	n=66 (100%)
Total		n=80 (34.8%)	n=150 (65.2%)	n=230 (100%)

Taula 35: Resultat de l'anàlisi histopatològic del buidament cervical segons l'extensió regional inicial (N).

Es va trobar una tendència a presentar buidaments pN+ en aquells malalts amb una extensió regional inicial del tumor més elevada, però sense arribar a diferències estadísticament significatives (P=0.25).

A continuació es va fer aquesta anàlisi en funció que el pacient hagués rebut tractament quirúrgic de forma prèvia o posterior al tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia.

La següent taula mostra els resultats corresponents al resultat del buidament cervical segons l'extensió inicial del tumor en aquells pacients en els quals el buidament es va realitzar de forma prèvia al tractament conservador.

		pN		Total
		0	+	0
Estadi	N1	n=4 (28.6%)	n=10 (71.4%)	n=14 (100%)
	N2	n=13 (22.4%)	n=45 (77.6%)	n=58 (100%)
	N3	n=6 (16.2%)	n=31 (83.8%)	n=37 (100%)
Total		n=23 (21.1%)	n=86 (78.9%)	n=109 (100%)

Taula 36: Resultat de l'anàlisi histopatològic del buidament cervical segons l'extensió regional inicial (N) en pacients sotmesos a cirurgia prèvia al tractament conservador.

Com es pot observar, un 80% dels pacients presentaven malaltia viable cervical en el moment de la cirurgia. Dels 23 pacients en els quals el buidament no va mostrar evidència de malaltia, 20 (87%) havien iniciat tractament amb quimioteràpia d'inducció. És possible que la quimioteràpia hagués aconseguit l'esterilització de la malaltia cervical. Únicament 3 pacients pN0 no havien rebut un tractament previ en l'àrea cervical. Aquests casos es poden interpretar com falsos positius en l'estadiatge tumoral inicial.

La següent taula mostra els resultats corresponents a l'estudi anatomopatològic de la peça del buidament en el grup de pacients en què el buidament es va realitzar posteriorment al tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia.

		pN		Total
		0	+	0
Estadi	N1	n=16 (50%)	n=16 (50%)	n=32 (100%)
	N2	n=41 (57.7%)	n=30 (42.3%)	n=71 (100%)
	N3	n=11 (37.9%)	n=18 (62.1%)	n=29 (100%)
Total		n=68 (51.5%)	n=64 (48.5%)	n=132 (100%)

Taula 37: Resultat de l'anàlisi histopatològic del buidament cervical segons l'extensió regional inicial (N) en pacients sotmesos a cirurgia posterior al tractament conservador

En aquest cas, tan sols un 48% dels pacients van mostrar restes tumorals viables en la peça del buidament cervical.

Es va valorar el control regional de la malaltia en funció del resultat del buidament ganglionar cervical. La següent taula mostra la supervivència actuarial lliure de malaltia regional als 5 anys en funció dels resultats anatomopatològics.

pN	Sup 5 anys	IC al 95%
pN0	88.0	80.6-95.4
pN1	82.2	69.3-95.1
pN2	54.2	37.6-70.8
pN3	42.0	24.3-59.7

Taula 38: Supervivència lliure de malaltia regional en funció del resultat anatomopatològic del buidament cervical.

No hi havia diferències en relació amb el control regional entre els pacients pN0 i pN1, en tant que els pacients amb malaltia regional més avançada a l'estudi anatomopatològic van tenir una supervivència lliure de malaltia regional significativament inferior ($P > 0.001$).

Els resultats d'aquesta supervivència lliure de malaltia regional en funció de l'estudi histològic dels buidaments cervicals realitzats es mostren en la següent gràfica:

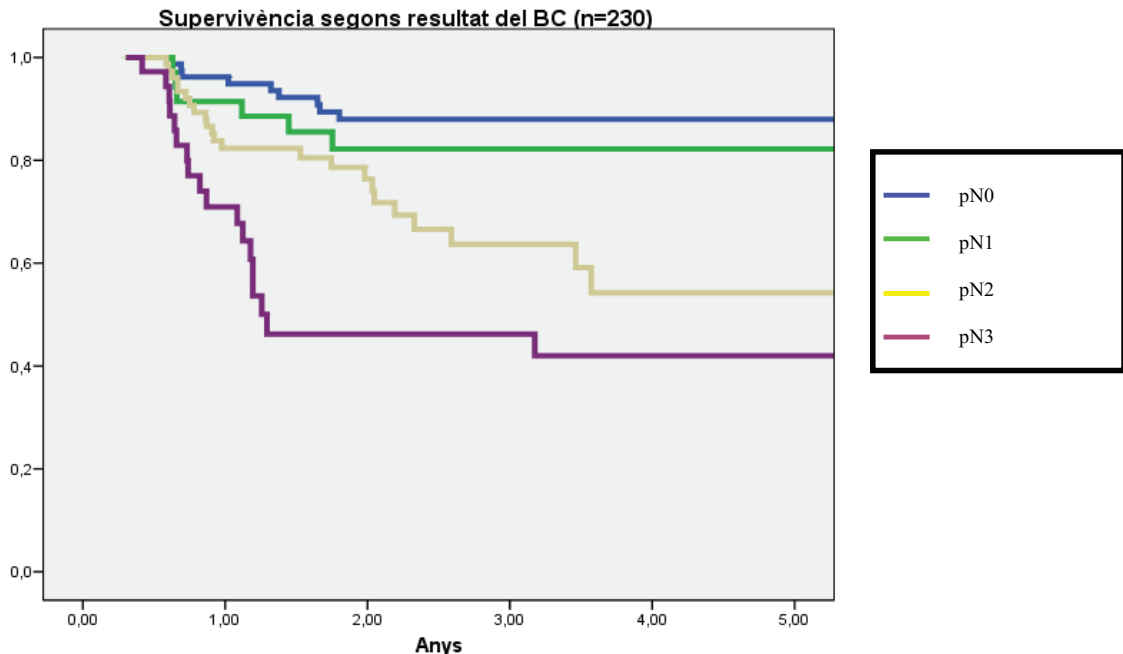


Figura 66: Supervivència lliure de malaltia regional en funció del resultat anatomopatològic del buidament cervical.

Es va analitzar l'impacte de la presència de restes tumorals viables en la peça del buidament cervical en la supervivència ajustada. La supervivència actuarial ajustada als 5 anys pel grup de pacients pN0 va ser del 60.4% (IC95% : 48.6-72), i per als pacients pN+ va ser del 38.7% (IC 95%: 29.5-47.9). Van existir diferències estadísticament significatives en la supervivència ajustada en funció del resultat histològic de la peça del buidament cervical ($p=0.001$).

En analitzar l'impacte del resultat histològic segons la cronologia en la realització dels buidaments cervicals, no van aparèixer diferències importants en el patró de supervivència lliure de recidiva regional en funció del resultat histològic segons la

realització de la cirurgia de forma prèvia o posterior al tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia.

La següent figura mostra les corbes de supervivència lliure de recidiva regional per al grup de pacients en els quals es va dur a terme el buidament de forma prèvia al tractament conservador en funció del resultat histològic.

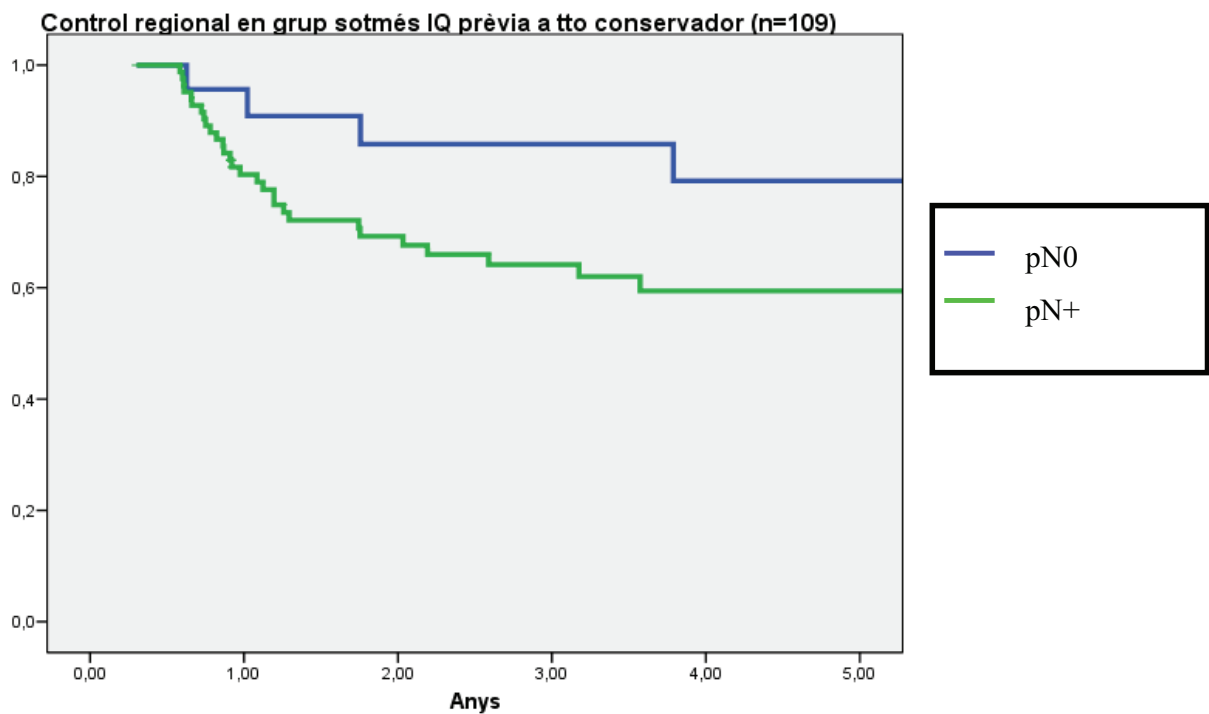


Figura 67: Supervivència lliure de malaltia regional en funció del resultat anatomopatològic del buidament cervical en malalts sotmesos a cirurgia prèvia al tractament conservador.

En la següent figura es mostren les corbes de supervivència lliure de recidiva regional per al grup de pacients en els quals es va dur a terme el buidament posteriorment al tractament conservador en funció del resultat histològic.

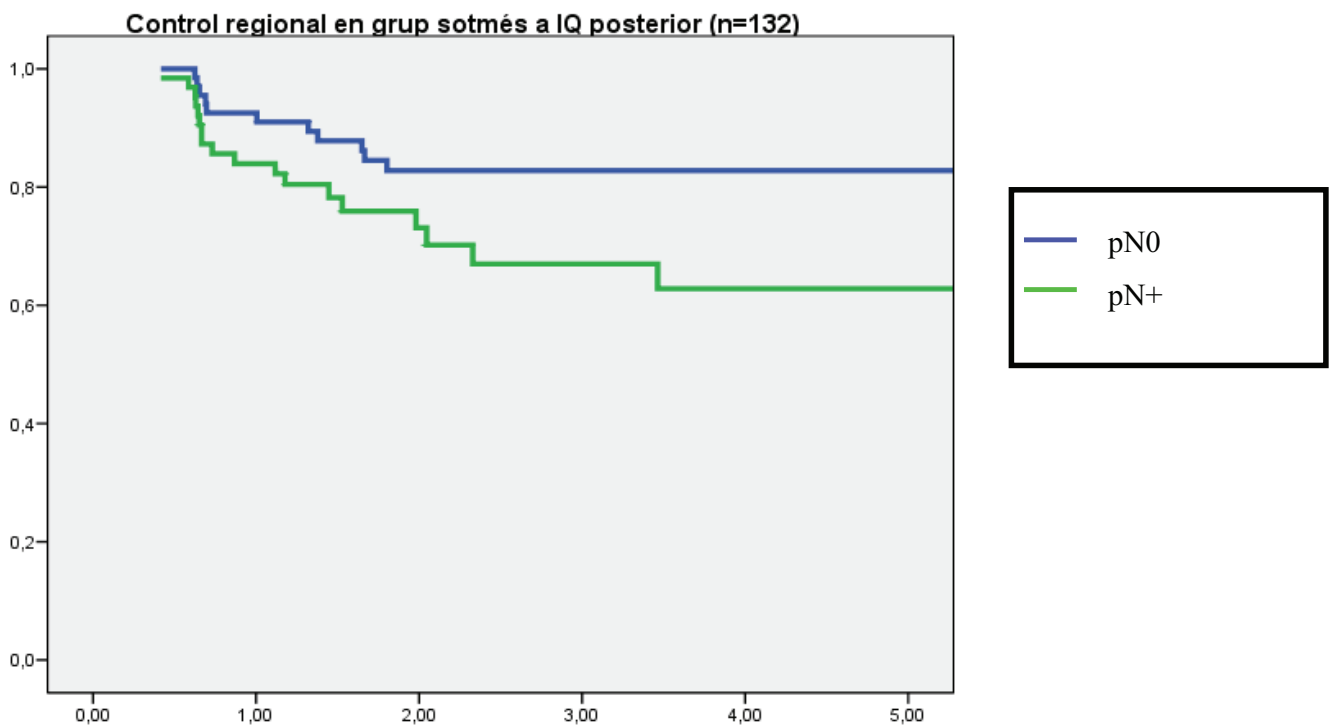


Figura 68: Supervivència lliure de malaltia regional en funció del resultat anatomopatològic del buidament cervical en malalts sotmesos a cirurgia posterior al tractament conservador.

Un factor pronòstic important en relació amb l'estudi histològic dels buidaments cervicals és l'existència d'adenopaties metastàsiques amb ruptura capsular. Es va valorar la supervivència lliure de recidiva regional en aquells malalts en què l'anàlisi

histopatològic de la peça demostrava la presència de ruptura capsular enfront d'aquells que no la presentaven.

Dels malalts que varen presentar restes tumorals en el buidament (pN+) i disposàvem d'aquesta informació en l'informe anatomopatològic (n=102), el 57.8% (n=59) van mostrar ruptura capsular, mentre que el 42.2% (n=43) no en van mostrar.

Vam calcular la supervivència lliure de recidiva regional als 5 anys en funció de la presència o absència de ruptura capsular. Aquells malalts pN+ que no presentaven ruptura capsular presentaven una supervivència lliure de tumor regional als 5 anys del 84.5% (IC 95%:69.8- 99.2%), en tant que els pacients amb ruptura capsular van tenir una supervivència lliure de malaltia regional del 51.2% (39.2-63.2%). Aquestes diferències foren estadísticament significatives ($p < 0.001$).

En la següent gràfica es mostra la supervivència lliure de recidiva regional als 5 anys segons l'existència de ruptura capsular:

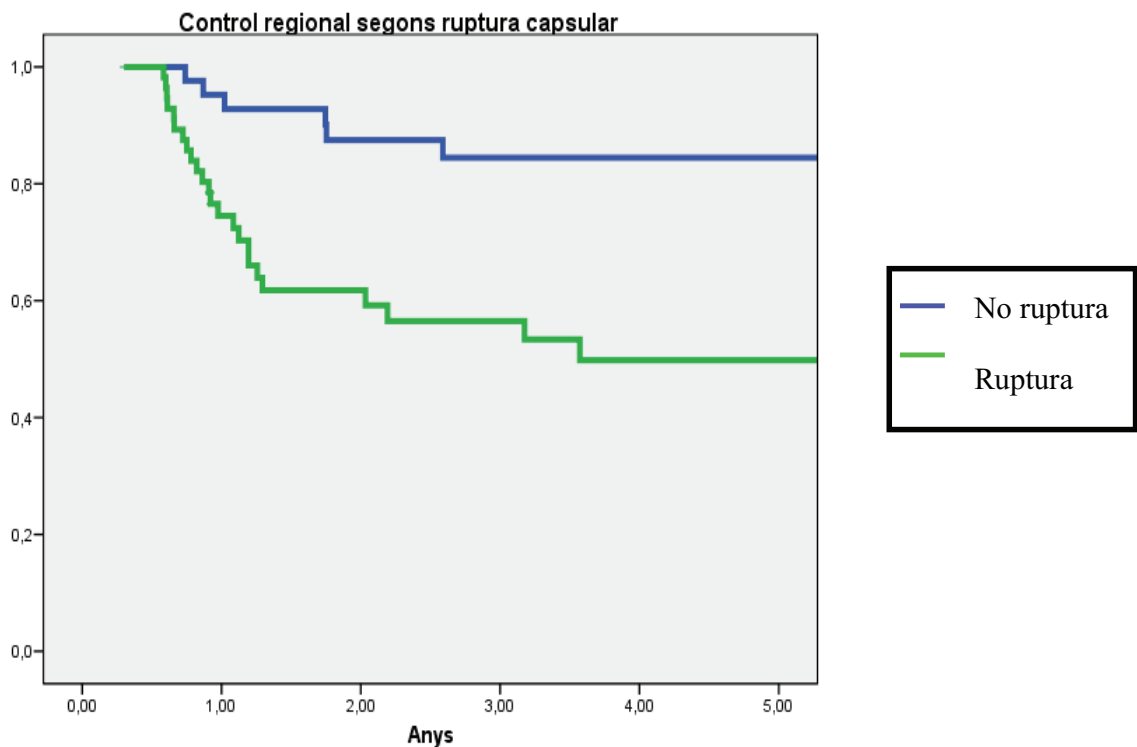


Figura 69: Supervivència lliure de malaltia regional en funció de l'existència de ruptura capsular.

A continuació, en aquest mateix apartat, es va analitzar el control regional en funció del tipus de buidament realitzat. Un total de 161 pacients (70%) van rebre com a tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars un buidament radical, mentre que en 70 pacients (30%) la tècnica quirúrgica va consistir en un buidament funcional o selectiu.

Com es podia preveure, van existir diferències significatives en el tipus de buidament realitzat en funció de l'extensió del tumor a nivell cervical, amb una tendència a emprar buidaments radicals en aquells pacients amb patologia cervical més avançada.

La següent figura mostra les corbes de supervivència actuarial lliure de recidiva regional corresponent als pacients tractats quirúrgicament en funció del tipus de buidament emprat.

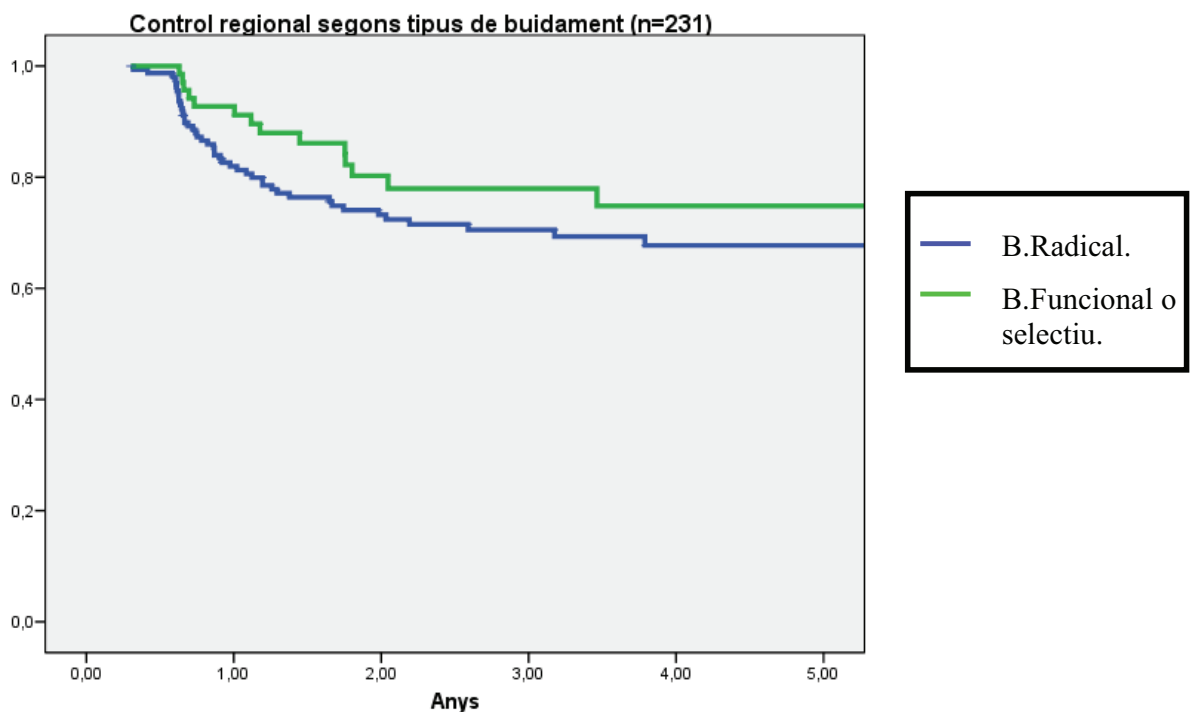


Figura 70: Supervivència lliure de malaltia regional segons el tipus de buidament cervical realitzat.

No es van trobar diferències significatives en la supervivència lliure de recidiva regional en funció del tipus de buidament realitzat ($p=0.271$). El control regional aconseguit amb els buidaments funcionals o selectius va ser superior al corresponent als pacients que van rebre un buidament radical.

- **Regressió logística respecte al control regional**

Finalment, es va realitzar un estudi multivariant amb un model de riscos proporcionals de Cox, considerant com a variable dependent la supervivència lliure de recidiva regional, i com a variables independents es van incloure al model tan variables epidemiològiques (sexe, antecedents en consum de tabac i alcohol), relacionades amb l'estat general del pacients (índex de Karnofsky), relacionades amb el tumor (localització primària del tumor, grau de diferenciació histològica, categoria d'extensió local i regional), així com variables relacionades amb el tractament utilitzat (ús o no de quimioteràpia d'inducció, tipus de tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia, i tractament realitzat sobre les àrees ganglionars).

Els resultats corresponents a la regressió logística es mostren a la pàgina següent. D'acord amb aquest resultat, les variables que de manera més important es van relacionar de forma independent amb el control regional de la malaltia van ser la categoria d'extensió regional del tumor en el moment del diagnòstic i el tipus de tractament utilitzat en la zona cervical. Considerant com a categoria de referència els pacients amb tumor N1, el risc de recidiva regional pels pacients amb un tumor originalment N2 va ser 2.2 vegades superior, i pels pacients amb un tumor N3 va ser 3.8 vegades superior. Per altra banda, considerant com a categoria de referència els pacients tractats a nivell cervical amb radioteràpia seguida de un buidament cervical, les possibilitats de recidiva ganglionar pels pacients tractats de forma exclusiva amb radioteràpia van ser 1.9 vegades superiors. No es van trobar diferències significatives entre els pacients tractats amb un buidament cervical en funció que aquest es realitzés abans o després del tractament amb la radioteràpia.

		p	RR	IC 95%	
				Inf.	Sup.
Sexe	Home		1		
	Dona	0.404	0.732	0.352	1.523
Tabac	No		1		
	1-20 cig/día	0.779	1.137	0.464	2.786
	> 20 cig/día	0.675	.835	0.358	1.944
Alcohol	No		1		
	1-80 gr/día	0.353	1.349	0.717	2.539
	> 80 gr/día	0.031	1.977	1.065	3.671
Karnofsky	90%		1		
	80%	0.102	1.614	0.909	2.865
	<80%	0.830	1.046	0.697	1.569
Histologia	Ben diferenciat		1		
	Moderadament dif.	0.762	1.094	0.612	1.957
	Mal diferenciat	0.554	1.217	0.635	2.333
Localització	Cavitat oral		1		
	Orofaringe	0.820	1.065	0.618	1.837
	Hipofaringe	0.484	0.796	0.420	1.508
	Supraglotis	0.782	1.090	0.593	2.002
	Glòtis	0.337	0.625	0.240	1.630
	Sincrònics	0.092	2.031	0.891	4.630
T	T1		1		
	T2	0.914	1.041	0.502	2.158
	T3	0.275	1.494	0.726	3.075
	T4	0.025	2.307	1.111	4.791
N	N1		1		
	N2	0.000	2.213	1.534	3.193
	N3	0.000	3.824	2.423	6.033
QT-RT	Sí		1		
	No	0.092	1.493	0.936	2.380
QT inducció	Sí	1	1		
	No	0.427	1.192	0.773	1.837
Tractament	RT + cirurgia		1		
	Cirurgia + RT	0.486	1.205	0.713	2.038
	RT	0.002	1.950	1.278	2.974

Taula 39: Estudi multivariant segons la supervivència lliure de malaltia regional.

Amb una relació menys intensa amb el resultat, es va trobar que els pacients amb antecedents d'enolisme important també presentaven un risc superior de recidiva regional. Finalment, el tipus de tractament conservador es va relacionar de forma marginal amb el control ganglionar de la malaltia. El risc de recidiva regional pels pacients tractats amb radioteràpia va ser 1.5 vegades superior al corresponent als pacients tractats amb quimioradioteràpia, si bé en aquest cas l'interval de confiança corresponent en aquest risc relatiu no va arribar a assolir nivell de significació estadística ($P=0.092$).

- **Possibilitats de rescat després de recidiva regional**

El darrer element a considerar en aquest apartat és la possibilitat que tenen els malalts que han patit una recidiva de la seva malaltia a nivell cervical d'obtenir un tractament de rescat efectiu.

La següent figura mostra la corba de supervivència actuarial ajustada per als pacients que van patir una recidiva del tumor cervical des del moment del diagnòstic de la recidiva.

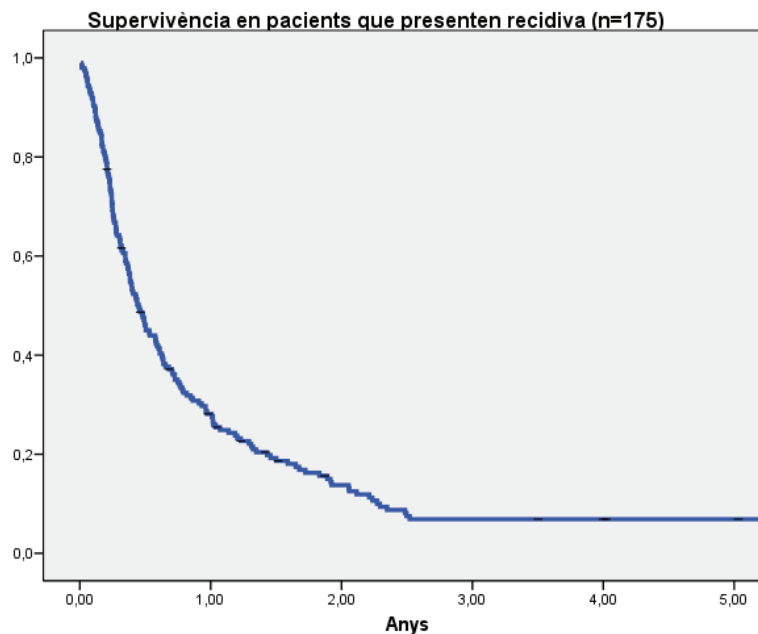


Figura 71: Supervivència actuarial en pacients que pateixen recidiva cervical.

La supervivència actuarial ajustada als 5 anys per aquest grup de pacients va ser tan sols del 7%. Un altre element a tenir en compte és la ràpida caiguda de la corba de supervivència; als 6 mesos del diagnòstic de la recidiva, tan sols sobreviuen un 46% dels pacients amb recidiva ganglionar, i a l'any el 28%.

En cas de patir una recidiva regional, el pronòstic va ser dolent independentment de les variables considerades.

La següent figura mostra la supervivència ajustada per als pacients amb recidiva regional en funció d'haver rebut de forma prèvia o no un tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars.

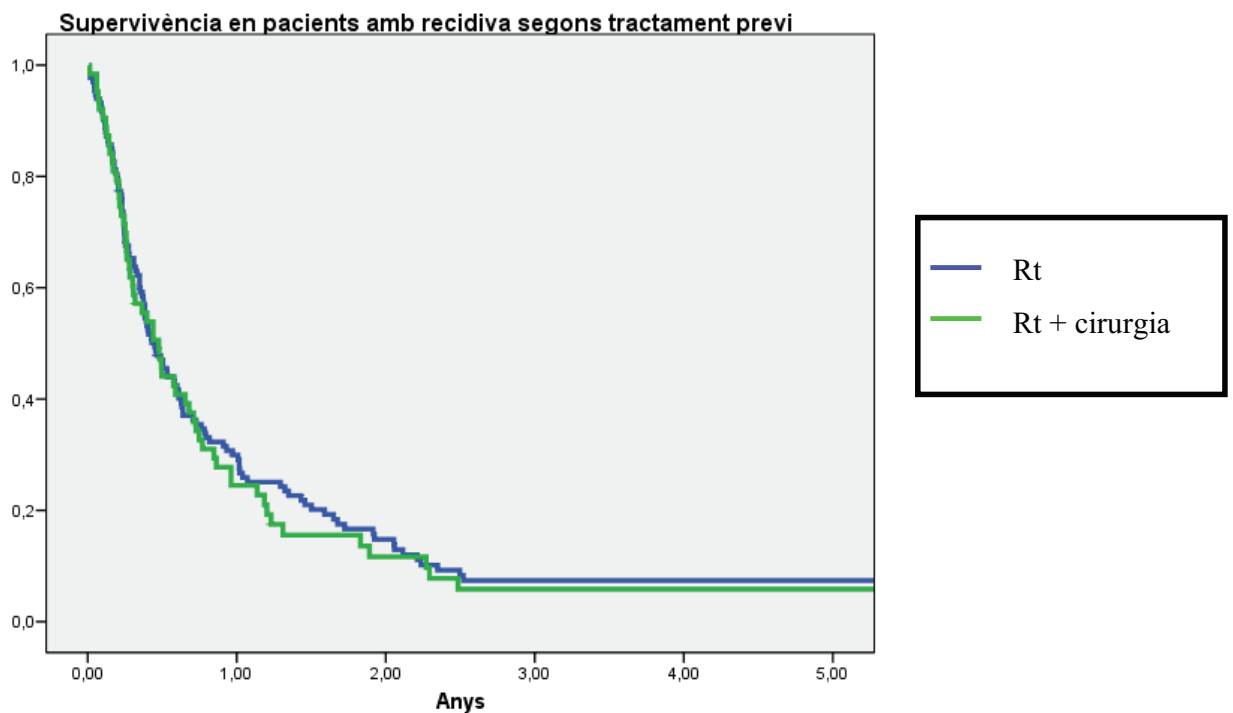


Figura 72: Supervivència en pacients que pateixen recidiva cervical en funció del tractament previ rebut.

No van existir diferències significatives en la supervivència dels pacients amb recidiva regional en relació amb el tractament realitzat ($p=0.6$)

Es van trobar diferències respecte a l'extensió inicial del tumor en el moment del diagnòstic ($P=0.003$). La següent figura mostra la supervivència ajustada per als pacients amb recidiva regional en funció de la categoria extensió regional N.

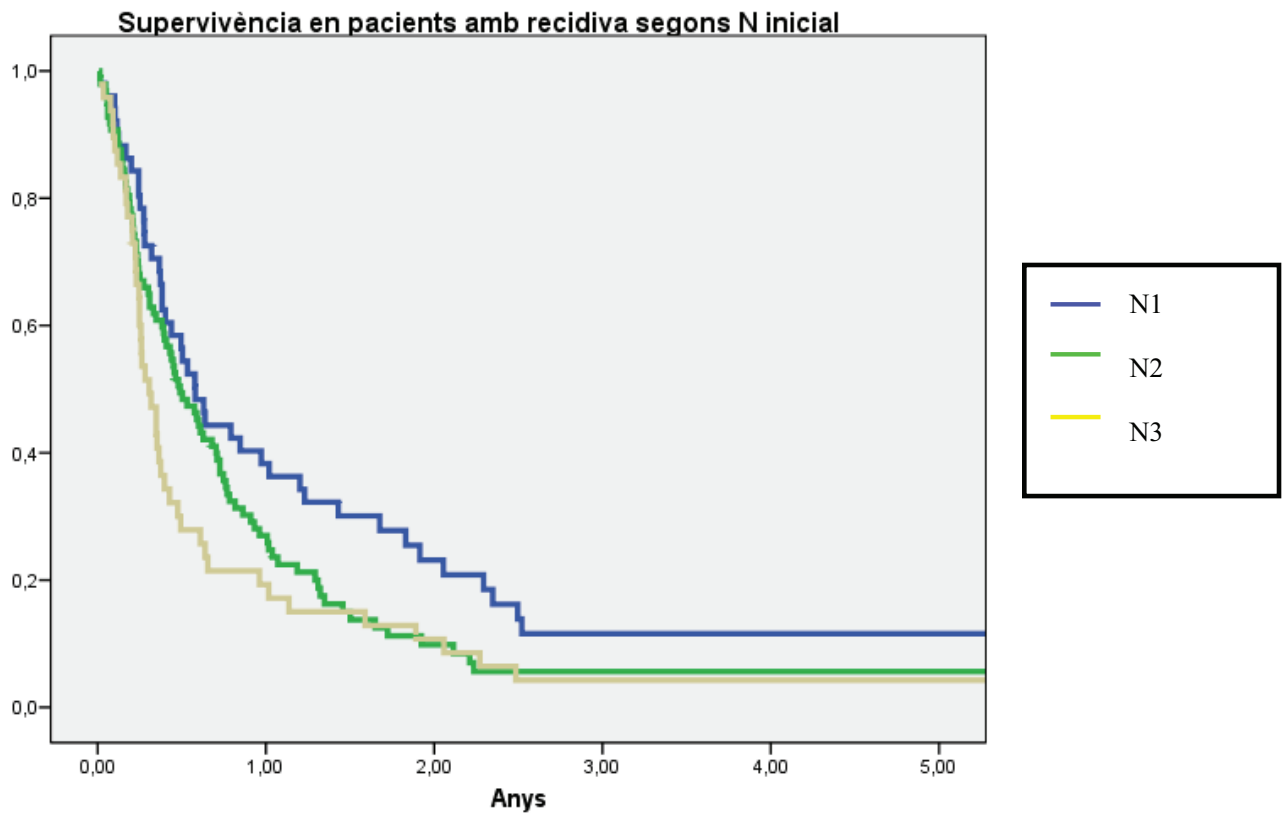


Figura 73: Supervivència en pacients que pateixen recidiva cervical en funció de la categoria N inicial.

La supervivència per als pacients estadiats inicialment N1 va ser lleugerament millor que per als malalts amb malaltia més avançada a nivell regional. Tot i això tan sols va arribar al 12% als 5 anys.

5b.Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervical després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes escatosos de cap i coll

La segona qüestió avaluada en el nostre estudi analitzava la possible relació entre la persistència de restes tumorals a les peces de buidament cervical realitzats després d'un tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia, i el control local de la malaltia.

Aquesta part de l'estudi es va avaluar a partir de l'anàlisi d'una cohort de 134 pacients N+, tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia administrades sobre la localització primària del tumor i de les àrees cervicals, que van aconseguir una aparent resposta completa del tumor a nivell local, i en els quals es va realitzar un buidament cervical dins de la seqüència terapèutica una vegada finalitzat en tractament conservador. El període mitjà d'interval entre la finalització de la radioteràpia i la realització del buidament cervical va ser de 7 setmanes (rang 4-13 setmanes).

El buidament va mostrar restes tumorals (ypN+) en el 51% dels malalts (n=68), en tant que en un 49% dels pacients (n=67) l'estudi histològic no va evidenciar tumor viable.

La següent taula mostra la distribució dels pacients en relació amb la presència o no de restes tumorals en l'estudi histològic de la peça de buidament en funció de diferents variables, com la localització primària del tumor, les categories d'extensió local (T) i regional (N) en el moment del diagnòstic, si el pacient va iniciar tractament amb quimioteràpia d'inducció, i el tipus de tractament conservador utilitzat (radioteràpia davant quimioradioteràpia).

		ypN0	ypN+	p
Localització	Cavitat Oral	40% (n=8)	60% (n=12)	0.198
	Orofaringe	50% (n=31)	50% (n=31)	
	Hipofaringe	40% (n=8)	60% (n=12)	
	Laringe	68% (n=17)	32% (n=8)	
	Múltiples	29% (n=2)	71% (n=5)	
T	1	63% (n=5)	37% (n=3)	0.038
	2	62% (n=31)	38% (n=18)	
	3	45% (n=22)	55% (n=17)	
	4	30% (n=8)	70% (n=19)	
N	1	45% (n=14)	55% (n=17)	0.24
	2	55% (n=41)	45% (n=33)	
	3	38% (n=11)	62% (n=18)	
Qt inducció	No	64% (n=27)	36% (n=15)	0.019
	Sí	42% (n=39)	58% (n=53)	
Tractament	Rt	44% (n=43)	56% (n=55)	0.040
	Qt-Rt	64% (n=23)	36% (n=13)	

Taula 40: Estudi multivariant segons la supervivència lliure de malaltia regional.

Així es va observar com el percentatge de malalts amb presència de tumor viable en el buidament era significativament superior en aquells malalts amb càncers localment avançats, aquells que varen iniciar la seqüència terapèutica amb quimioteràpia

d'inducció i aquells que es van tractar amb radioteràpia aïllada sense quimioteràpia concomitant. La localització inicial del tumor i l'extensió regional en el moment del diagnòstic no van presentar diferències significatives, tot i que la categoria d'extensió regional N3 va presentar una tendència a una major freqüència a presentar restes tumorals en el buidament.

Durant el període de seguiment el 33% dels pacients (n=44) van patir una recidiva local i el 22% (n=30) una recidiva regional del tumor. Van patir una recidiva conjunta local i regional el 10,7% dels pacients (n=14). La següent taula mostra la recidiva local, regional i a distància en funció del resultat del buidament cervical:

	ypN0	ypN+	P
Recidiva Local	21%	44%	0.005
Recidiva Regional	12%	32%	0.005
Recidiva a distància	12%	19%	0.27

Taula 41: Recidiva local, regional, i a distància segons el resultat de l'anàlisi del buidament cervical.

Els pacients ypN+ van patir un percentatge significativament superior de recidives locals i regionals que els ypN0. No es van trobar diferències significatives quant a la incidència d'aparició de metàstasis a distància en funció de l'estatus histològic dels buidaments realitzats després del tractament conservador.

La supervivència actuarial lliure de recidiva local als 5 anys per a tots els malalts a estudi fou del 62%. La següent figura mostra les corbes de supervivència lliure de recidiva local en funció de la persistència histològica de cèl.lules tumorals en el buidament (ypN).

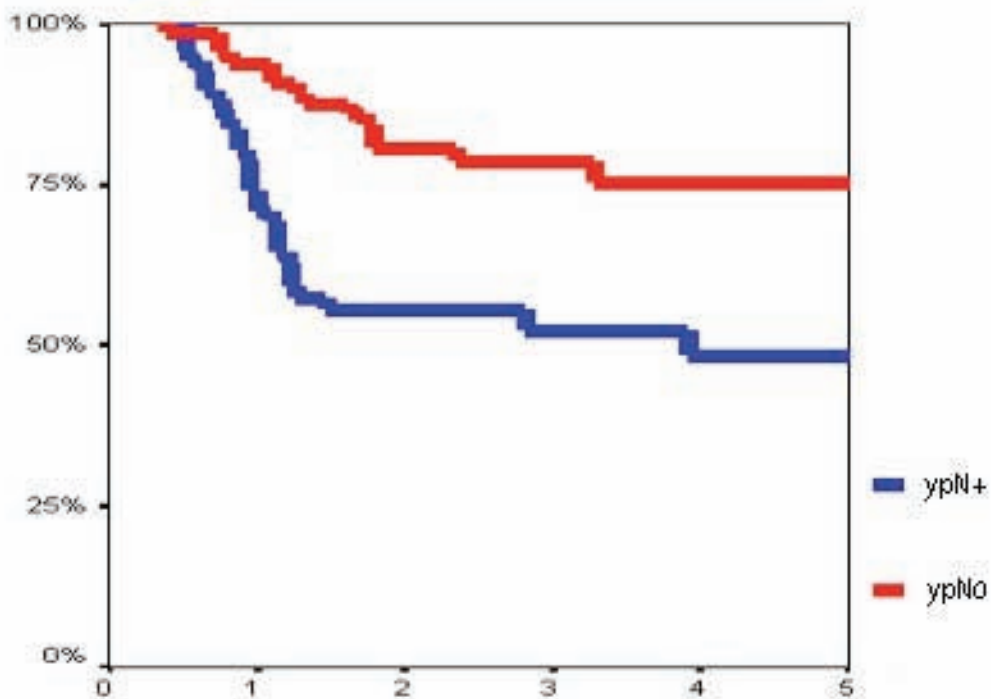


Figura 74: Supervivència lliure de recidiva local segons el resultat de l'anàlisi del buidament cervical.

La supervivència actuarial lliure de recidiva local als 5 anys per malalts ypN0 va ser del 75% (IC 95% 87-63%), i per malalts ypN+ del 48% (IC 95% 62-34 %). Es van trobar diferències estadísticament significatives en la supervivència lliure de recidiva local en funció de les troballes al buidament cervical ($p=0.0009$).

A continuació es va analitzar la supervivència lliure de recidiva local en funció del tipus de tractament conservador emprat. El grup de malalts tractats amb radioteràpia presentava una supervivència lliure de recidiva local als 5 anys pels malalts ypN0 del 65%, mentre que pels ypN+ va ser del 48% ($p=0.01$). Per al grup tractat amb quimioradioteràpia va ser del 95% pels malalts ypN0 i del 53% pels ypN+ ($p=0.04$). Les següents figures mostren les corbes de supervivència lliure de malaltia local en funció del tipus de tractament conservador utilitzat.

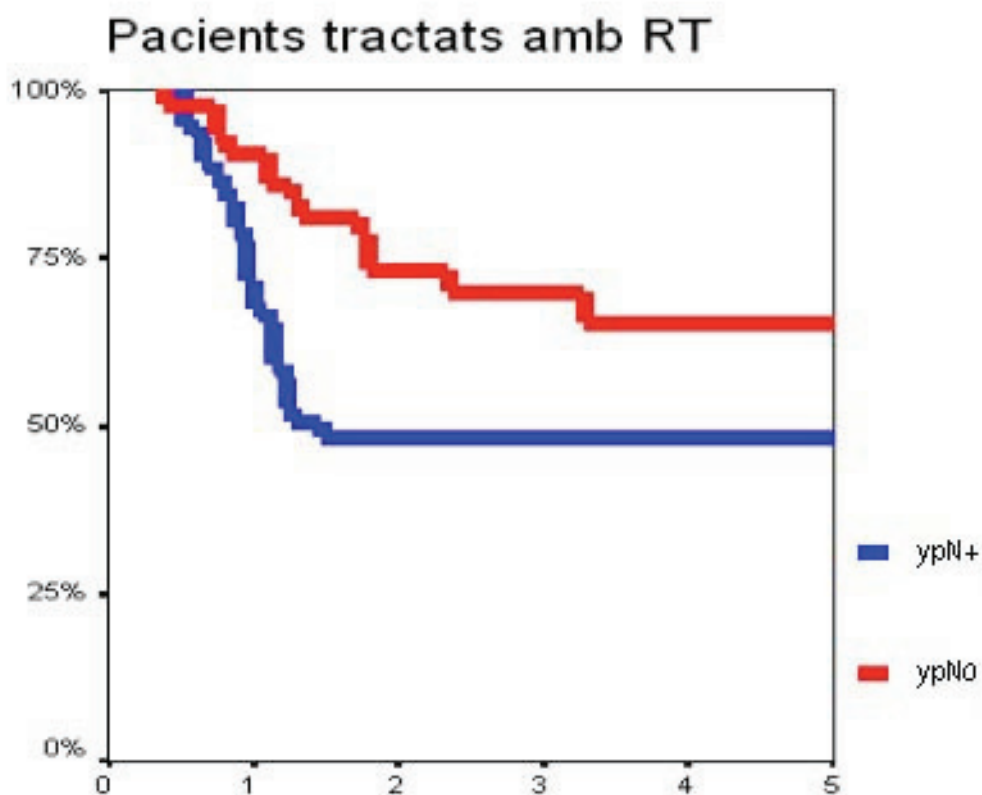


Figura 75: Supervivència lliure de recidiva local en pacients tractats amb radioteràpia segons el resultat de l'anàlisi del buidament cervical.

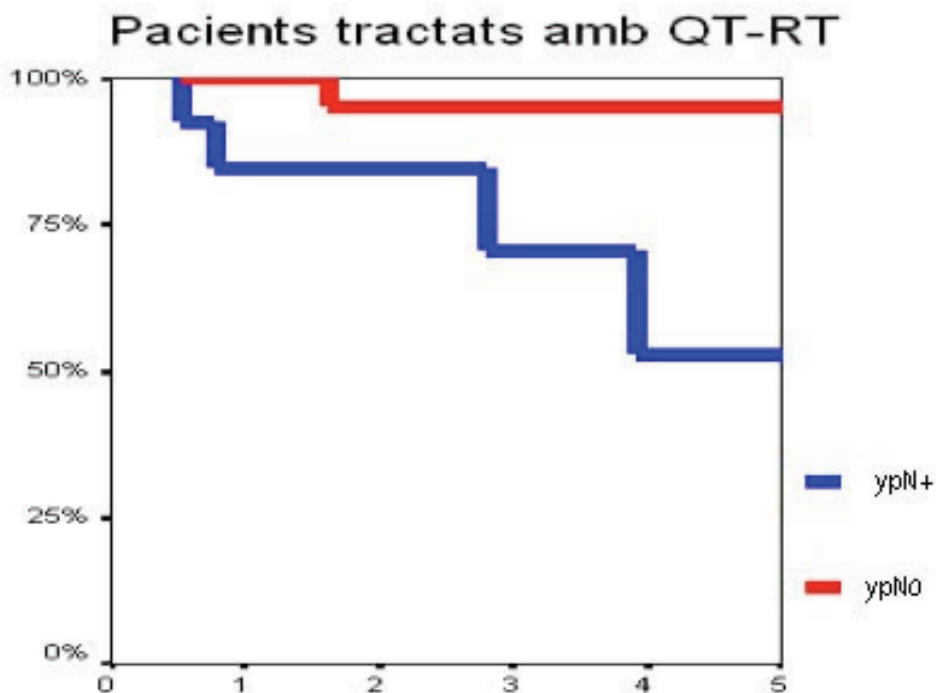


Figura 76: Supervivència lliure de recidiva local en pacients tractats amb quimioradioteràpia segons el resultat de l'anàlisi del buidament cervical.

Les diferències en el control local i regional de la malaltia segons el resultat histològic del buidament van tenir la seva repercussió en la supervivència. Així doncs la supervivència ajustada als 5 anys pel grup de malalts ypN0 va ser del 54% (IC 95% 36-72%) mentre que en els malalts ypN+ va ser del 29% (IC95% 15-43%) ($p=0.0006$).

Es va realitzar una anàlisi multivariant mitjançant una regressió de Cox on es va considerar la supervivència lliure de recidiva local com a variable dependent, i com a variables independents es van incloure la localització primària del tumor, les categories d'extensió local i regional, la realització de quimioteràpia d'inducció com a tractament inicial, el tipus de tractament conservador (radioteràpia davant quimioradioteràpia) i el resultat histològic dels buidaments cervicals (ypN0 davant ypN+).

La següent taula mostra els resultats corresponents a l'anàlisi multivariant.

		RR (IC 95%)	p
Localització	Cavitat Oral	1	
	Orofaringe	0.55 (0.24-1.27)	0.16
	Hipofaringe	0.79 (0.25-2.44)	0.68
	Laringe	0.60 (0.18-2.00)	0.41
	Múltiples	1.64 (0.44-6.15)	0.46
T	1	1	
	2	1.76 (0.21-14.98)	0.60
	3	2.74 (0.31-24.33)	0.37
	4	5.55 (0.59-52.08)	0.13
N	1	1	
	2	0.89 (0.40-1.99)	0.79
	3	0.61 (0.40-1.23)	0.12
Qt inducció	Sí	1	
	No	0.85 (0.35-2.07)	0.72
Tractament	Rt	1	
	Qt.Rt	0.42 (0.15-1.18)	0.10
ypN	ypN0	1	
	ypN+	2.47 (1.26-4.81)	0.008

Taula 42:Estudi multivariant que analitza la supervivència lliure de recidiva local.

De les variables analitzades, l'única que es va relacionar de forma significativa amb el control de la malaltia local va ser l'estatus histològic del buidament. Prenent com a referència els malalts sense restes tumorals en el buidament (ypN0), el risc de patir recidiva local en els malalts ypN+ va ser 2.5 cops major (IC 95%: 1.3-4.8). Dins l'estudi multivariant es va trobar una relació entre l'extensió de la malaltia en la localització primària (T) i el risc de recidiva local, però les diferències no van assolir significació estadística. També va aparèixer una tendència a presentar un menor risc de recidiva local en aquells malalts tractats amb quimioradioteràpia però sense arribar a la significació estadística.

Discussió

a. Revisió del maneig terapèutic de les àrees ganglionars en els tumors amb afectació ganglionar de cap i coll.

- Anàlisi de la supervivència
- Anàlisi del control regional en funció del tractament ganglionar
- Cronologia en la realització dels buidaments
- Paper de la quimioteràpia d'inducció
- Influència de la tècnica de preservació en el control regional: radioteràpia davant quimioradioteràpia
- Anàlisi dels pacients tractats amb buidament cervical
- Regressió logística respecte al control regional
- Conveniència de la realització dels buidaments cervicals en funció de la resposta aconseguida amb el tractament conservador
- Proposta de maneig de les àrees ganglionars en base als nostres resultats

b. Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervicals després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes de cap i coll.

6. Discussió del treball

6.a. Revisió del maneig terapèutic de les àrees ganglionars en els tumors amb afectació ganglionar de cap i coll.

- **Anàlisi de la supervivència:**

- 1. Supervivència ajustada**

El primer punt a analitzar fa referència a la supervivència en funció de la categoria d'extensió regional i a les possibilitats de control regional de la malaltia en funció de les diferents variables dels pacients inclosos en l'estudi.

La supervivència actuarial ajustada als 5 anys corresponent al conjunt de la població estudiada va ser d'un 48%. S'ha de tenir en consideració que es tractava de pacients amb presència d'adenopaties metastàsiques, fet que suposa que es va analitzar un grup de pacients de mal pronòstic. La presència de metàstasis regionals s'ha comprovat com un factor de mal pronòstic per als pacients amb carcinomes escatosos de cap i coll.

En analitzar la supervivència ajustada en funció de les categories d'extensió local i regional de la malaltia, destaca la pèrdua de capacitat de pronòstic de l'extensió local de la malaltia per als estadis inicials. La supervivència actuarial per als pacients T1 i T2 no va diferir de manera significativa, tal com pot comprovar-se a la següent figura.

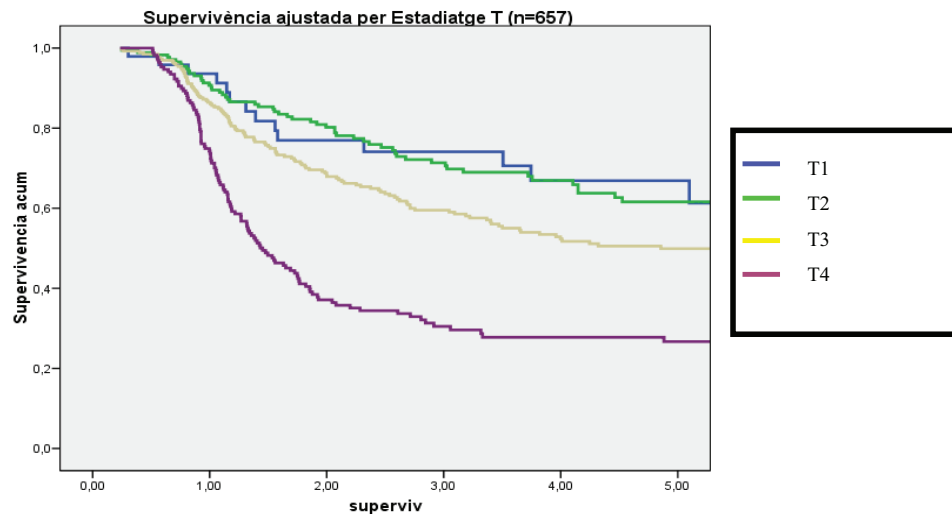


Figura 77:Supervivència actuarial ajustada per categoria d'extensió local (T).

Pensem que aquesta pèrdua en la capacitat de pronòstic de l'extensió local del tumor als estadis inicials es relaciona amb l'associació entre les categories d'extensió local i regional en els pacients inclosos en el present estudi. El percentatge de pacients T1 amb una càrrega tumoral cervical limitada (N1) va ser només del 23%, en tant que el 77% restant presentava una extensió regional avançada (N2-N3) de la malaltia. Al contrari, per als pacients amb tumors T2, la desproporció entre categoria regional limitada (N1) i avançada (N2-3) no va ser tan elevada, amb un percentatge de pacients del 44% i 56% respectivament. Pensem que aquestes diferències en la distribució de les categories d'extensió regional de la malaltia en els pacients amb tumors localment limitats justifica l'absència de capacitat pronòstica de la categoria d'extensió local (T), i destaca la importància de l'afectació ganglionar com a element pronòstic en els pacients amb carcinomes escatosos de cap i coll.

La categoria d'extensió local per als pacients amb tumors localment avançats (T3-T4), així com la categoria d'extensió regional per a la totalitat dels pacients, va aparèixer com un factor pronòstic significatiu en relació amb la supervivència ajustada.

2. Control regional

Un altre element a considerar abans d'entrar a analitzar els resultats en funció del tractament realitzat sobre les àrees ganglionars, és el control regional de la malaltia. Per al global de pacients inclosos en l'estudi la supervivència actuarial als 5 anys lliure de recidiva regional de la malaltia va ser del 66%. En analitzar la corba de supervivència corresponent destaca que en cas de produir-se una recidiva regional, en més del 80% dels casos aquesta apareix dins dels dos primers anys de seguiment. Aquesta dada correspon amb la història natural d'aquest tipus de tumors. Hi va haver diferències en el control regional de la malaltia en funció de la categoria d'extensió local (T) i d'extensió regional (N).

Existeix la possibilitat de diferenciar dins de la categoria N2 diferents subcategories. Es va fer una anàlisi de la capacitat pronòstica en relació amb el control regional de la malaltia per a aquestes subcategories. La divisió en subcategories dels pacients N2 no va afegir capacitat de discriminació pronòstica, amb una absència d'heterogeneïtat en la supervivència lliure de recidiva regional. Els resultats foren pitjors per a l'estadiatge N2a en relació amb l'N2b i N2c. Aquesta troballa creiem que és deguda al pitjor pronòstic que pot conferir una massa tumoral gran en un gangli (N2a), enfront a diverses masses tumorals de mida inferior ja siguin ipsilaterals al tumor (N2b) o contralaterals (N2c). Així doncs considerem que el subestadiatge d'N2 té interès com una classificació topogràfica de la malaltia a nivell cervical, però que no aporta

significació pronòstica en els seus diferents nivells. L'agrupació per categories d'extensió regional d'acord amb la proposta del sistema TNM manté la seva vigència, i la divisió en subcategories no afegeix capacitat pronòstica en un estudi com el que estem realitzant.

Donada l'existència d'una interacció entre variables en relació amb la supervivència, es va realitzar un estudi multivariant, en el qual es van incloure com a variables independents les característiques epidemiològiques dels pacients, així com variables relacionades amb la neoplàsia com són la localització del tumor primar i l'extensió local i regional de la malaltia. Dels resultats de l'estudi multivariant destaca l'extensió regional del tumor en el moment del diagnòstic com la variable amb una major capacitat pronòstica independent. En relació amb els pacients N1, considerats com a categoria de referència, el risc relatiu de fracàs regional per als pacients N2 va ser 1.9 vegades superior, i per als pacients N3 va ser 2.8 vegades superior. La localització primària del tumor i les variables epidemiològiques incloses en l'estudi multivariant, amb l'excepció dels pacients amb un pitjor estat general mesurat d'acord amb l'índex de Karnofsky, no van comptar amb capacitat pronòstica en relació amb la possibilitat de control regional de la malaltia.

Tampoc van aparèixer diferències en el control regional de la malaltia entre els pacients amb tumors amb extensió local T1-T2-T3. D'altra banda, els pacients amb tumors T4 van tenir amb un risc de fracàs 2.5 vegades superior al corresponent a la categoria de referència, amb un interval de confiança que assoleix valors estadísticament significatius ($P=0.01$). Les possibles raons que justificarien el major fracàs regional dels tumors T4 localment avançats podrien ser que aquests pacients tinguessin amb neoplàsies biològicament més agressives, o amb un major percentatge de fracàs local que pugués comportar de forma secundària una recidiva regional.

3. Control local

Tot i que l'objectiu del present estudi no va ser dur a terme un anàlisi del control local de la malaltia, es va realitzar una avaluació dels factors pronòstics més rellevants, especialment de la possible influència de l'extensió regional en relació amb el control local de la malaltia.

La supervivència actuarial als 5 anys lliure de malaltia local per al conjunt de la població inclosa en l'estudi va ser del 56.6%. Tal com es podia preveure, la categoria d'extensió local (T) es va comprovar com un factor d'elevada capacitat pronòstica en relació amb el control local del tumor. D'altra banda, no van aparèixer diferències significatives en el control local de la malaltia en funció de l'extensió regional. Aquesta absència de capacitat pronòstica de la categoria d'extensió regional (N) en el moment del diagnòstic és un element a tenir present en el moment d'analitzar la influència del resultat histològic dels buidaments realitzats després de completar la seqüència terapèutica (ypN) pel control local de la malaltia.

4. Control a distància

Finalment, es va dur a terme una avaluació de l'aparició de metàstasi a distància. Al moment de tancar l'estudi un 14.5% dels pacients havien presentat l'aparició de metàstasis a distància, fet que es va correspondre amb una supervivència actuarial lliure de metàstasi a distància als 5 anys del 81.3%.

La categoria d'extensió local (T) no es va relacionar amb la possibilitat d'aparició de metàstasi a distància. Al contrari, sí que van existir diferències significatives en relació amb les metàstasis en funció de l'extensió regional. La possibilitat de metàstasis va ser superior per als pacients N3 en relació amb els pacients N1-N2.

- **Anàlisi del control regional en funció del tractament ganglionar**

En la nostra població a estudi un 63% dels pacients van realitzar un tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia de forma exclusiva sobre les àrees ganglionars, mentre que en el 37% restant, aquest tractament es va completar amb un buidament cervical. El control regional no va assolir diferències significatives en funció del tractament realitzat. El percentatge de control regional per als pacients sense cirurgia va ser del 63%, i per als pacients en els quals es va realitzar cirurgia ganglionar va arribar al 69%. De tota manera, es tractava de grups no comparables, ja que va existir la tendència que els pacients amb una malaltia ganglionar més extensa rebessin un tractament quirúrgic. Així, la proporció de pacients sotmesos a cirurgia va ser del 18% per als pacients N1, del 47% per als pacients N2 i del 64% per als pacients N3.

Els pacients de pitjor pronòstic, amb una malaltia més extensa van tendir a rebre tractament quirúrgic, i aquest grup de pacients va tenir amb una major probabilitat de control regional de la malaltia. Tot això indica el paper favorable de la cirurgia en la consecució del control regional de la malaltia.

Aquesta millora en el control regional de la malaltia va tenir la seva traducció en la supervivència dels pacients. La supervivència ajustada per als pacients que van rebre un tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars, malgrat que es tractava d'un grup de pacients amb malaltia més avançada en la zona cervical i en conseqüència *a priori* amb un pitjor pronòstic, va ser significativament superior que la corresponent als pacients tractats a nivell cervical de forma exclusiva amb radioteràpia o quimioradioteràpia. La supervivència actuarial ajustada als 5 anys per als pacients tractats quirúrgicament va ser del 83%, en tant que per als pacients que no van rebre un tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars va ser del 72% ($p=0.001$).

A continuació es va procedir a analitzar els resultats corresponents al control regional de la malaltia en funció de l'extensió del tumor en el moment del diagnòstic.

La supervivència actuarial lliure de recidiva regional als 5 anys per als pacients N1 va ser del 77%. Destaca que el control regional per als pacients N1 tractats amb cirurgia realitzada posteriorment al tractament conservador fos inferior a l'aconseguit amb la radioteràpia, fet que no es donà en pacients amb malaltia ganglionar més avançada.

Pensem que l'explicació d'aquesta troballa resideix en la indicació de buidaments cervicals postradioteràpia en els pacients N1. Tal com queda establert en la introducció i en l'apartat de material i mètodes, s'accepta que un tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia té la capacitat d'aconseguir el control del tumor cervical en casos de càrrega tumoral limitada, com correspon als pacients amb una categoria cervical N1. En aquests pacients només es planteja la realització de buidaments per a aquells casos en els quals hi hagi una sospita clínica o radiològica del tumor en la zona cervical una vegada completat el tractament conservador. Per aquesta raó, els buidaments en pacients N1 es van dur a terme de forma exclusiva en pacients amb sospita de persistència tumoral, corresponent a tumor biològicament agressiu i que ha resistit el tractament conservador. Això també justificaria l'elevat percentatge de pacients amb colls N1 als quals el buidament cervical realitzat posteriorment al tractament conservador va resultar positiu en l'estudi histològic (pN+). En un 50% dels pacients N1 en aquesta situació va aparèixer malaltia residual en l'estudi histològic del buidament, davant del 42% de pN+ en el cas dels pacients N2.

Per als pacients amb malaltia avançada a nivell cervical N2 i N3 les xifres de supervivència actuarial lliures de recidiva regional als 5 anys van ser del 62% i 46% respectivament. En aquests pacients amb malaltia ganglionar avançada, el subgrup que

va presentar un pitjor control de la malaltia va ser aquell en el qual no es va incloure un tractament quirúrgic de les àrees ganglionars, i això malgrat que va existir un biaix en incloure en el grup en què s'estalviava la cirurgia ganglionar aquells pacients amb un pronòstic més favorable. El grup de pacients quirúrgics estava format per un major percentatge de pacients N3 i de pacients N2 amb adenopaties de gran volum (N2a) que el grup de pacients no quirúrgics. A més, va existir la tendència a incloure en el grup no quirúrgic els pacients amb una millor resposta als tractaments amb quimioteràpia d'inducció i al tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia.

El fet que el tractament conservador, malgrat que *a priori* es va realitzar sobre un grup de pacients amb millor pronòstic, obtingués amb pitjors resultats a nivell regional, seria un dels arguments a favor de la utilització de buidaments de forma sistemàtica en el grup de pacients amb malaltia cervical avançada. La majoria d'autors van trobar un resultat similar, amb una millora en el control regional de la malaltia per a aquells pacients N2-N3 en els quals el tractament de les àrees cervicals va incloure la cirurgia^{11,13,61,94,98,106}.

Alguns autors utilitzen com argument en contra de la conveniència de dur a terme buidaments sistemàtics en els pacients N2-N3 que, si bé la inclusió de cirurgia aconsegueix una millora en el control regional de la malaltia, això no es veu reflectit de forma paral·lela en la supervivència final^{2,33,55,46}.

D'acord amb els nostres resultats, la realització d'un buidament cervical va millorar les expectatives de supervivència per als pacients N2-N3. La supervivència actuarial ajustada als 5 anys per als pacients N2-N3 tractats amb cirurgia ganglionar en el nostre grup de pacients va ser del 46.3% (IC 95%: 37.9-54.7%), significativament superior (P=0.004) a la corresponent als pacients en els quals el tractament de les àrees ganglionars no va incloure la cirurgia, que va ser del 39.4% (IC 95%: 32.2-46.6%).

- **Cronologia en la realització dels buidaments**

En la valoració de la cronologia en el moment de realització del buidament cervical en pacients en els quals el tumor local és tractat de forma conservadora hem de diferenciar dues situacions: pacients que inicien la seqüència terapèutica amb quimioteràpia d'inducció seguida del tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia, i pacients en què la teràpia consisteix directament a administrar el tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia.

En els pacients amb adenopaties metastàsiques que van iniciar la seqüència terapèutica amb quimioteràpia d'inducció es va fer una valoració de la resposta cervical una vegada completat els cicles de tractament. En cas de plantejar buidaments en aquest grup de pacients, existeixen dues alternatives: dur-los a terme en l'interval entre la quimioteràpia d'inducció i el tractament amb RT o QT-RT, o completar el tractament conservador i valorar aleshores la necessitat de cirurgia ganglionar.

Un dels avantatges de realitzar els buidaments en l'interval entre la quimioteràpia d'inducció i el tractament amb RT o QT-RT és que la cirurgia es fa sobre un camp no irradiat, fet que afavoreix tècnicament la seva realització i redueix les complicacions postoperatòries. El principal inconvenient és que es retarda l'inici del tractament radical amb RT o QT-RT, fet que afavoreix la repoblació cel·lular en la localització primària del tumor.

Per als pacients que de forma directa van iniciar el tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia o bé en els quals després de la quimioteràpia d'inducció es va optar per diferir els buidaments cervicals després de completar el tractament conservador, s'aconsella fer el buidament en un període comprès entre les 4 i 12 setmanes posteriors a la finalització del tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia¹⁰⁶. Abans de les 4

setmanes persisteixen els fenòmens d'inflamació aguda associats al tractament amb radioteràpia, en tant que a partir de les 12 setmanes s'inicien els processos de fibrosi tisular secundaris a l'esmentat tractament; situacions que afavoreixen l'aparició de complicacions postoperatòries.

En el nostre centre s'utilitza des de 1985 la quimioteràpia d'inducció en un esquema de preservació d'òrgan per als càncers de cap i coll localment avançats. Durant els primers anys d'implantació d'aquest tractament, a causa del temor de dur a terme cirurgia sobre terreny irradiat, la tendència va ser realitzar els buidaments en l'interval entre la quimioteràpia d'inducció i la radioteràpia. Posteriorment, es va poder comprovar la viabilitat de realitzar els buidaments després de la radioteràpia, per la qual cosa a partir de mitjan la dècada dels 90 es va passar a realitzar la cirurgia ganglionar de forma preferent una vegada finalitzat el tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia⁵⁴. Dels 241 pacients que van rebre un tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars, en un total de 109 (45%) la cirurgia ganglionar es va realitzar de forma prèvia al tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia, i en 132 (55%) un cop finalitzat el tractament conservador. La realització del buidament cervical posterior a la radioteràpia o a la quimioradioteràpia es va fer una mitjana de 7-8 setmanes després d'haver finalitzat el tractament conservador.

En els pacients N1 les possibilitats de control regional de la malaltia eren pitjors en aquells pacients en els quals el buidament es va fer posteriorment al tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia. Tal com s'ha explicat anteriorment, és possible que aquesta troballa sigui conseqüència d'una selecció de pacients amb tumors biològicament més agressius que van resistir al tractament conservador, essent candidats a un tractament quirúrgic.

En el cas dels pacients amb tumors avançats a nivell regional, la influència en l'ordre en la realització dels tractaments en el control regional de la malaltia es va invertir i van tenir millor pronòstic aquells pacients en qui el buidament es va efectuar posteriorment a la realització del tractament conservador. És possible que la reducció en el volum tumoral aconseguida amb el tractament conservador pugui influir en la millora del control regional en els pacients en què el tractament es realitza després de la radioteràpia o la quimioradioteràpia.

- **Paper de la quimioteràpia d'inducció**

En el nostre centre s'ha utilitzat de forma habitual la quimioteràpia d'inducció com element que ajuda a discriminar la maniobra terapèutica radical a què és candidat el pacient. Aquest fet justifica que un elevat percentatge dels pacients amb carcinomes escatosos de cap i coll inclosos en el present estudi, i que van rebre un tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia sobre la localització primària del tumor iniciessin la seva seqüència terapèutica amb quimioteràpia d'inducció.

Per aquells pacients en els quals la quimioteràpia d'inducció aconsegueix una resposta adequada sobre la localització primària del tumor i una resposta completa en la zona cervical no es considera necessari el tractament quirúrgic de les àrees ganglionars, essent aquests pacients candidats a completar la seqüència terapèutica amb radioteràpia o quimioradioteràpia. Armstrong i cols⁶ en pacients amb carcinomes de la laringe, i Clayman i cols¹⁸ en pacients amb carcinomes de l'orofaringe van evidenciar que l'obtenció d'una resposta completa a nivell cervical després de l'administració de quimioteràpia d'inducció va permetre un control adequat de la malaltia sense necessitat de buidaments, en tant que els pacients que no van assolir l'esmentada resposta completa són els que es beneficiarien de la cirurgia ganglionar.

En la nostra població es va apreciar una tendència a aconseguir una major resposta si la càrrega tumoral present cervical era menor. Aquesta tendència va justificar el tipus de tractament seguit pels pacients després de la realització de la quimioteràpia d'inducció. Dels pacients que van aconseguir una resposta completa a nivell cervical, la gran majoria no van rebre un tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars. La supervivència lliure de recidiva regional als 5 anys per a aquest grup de pacients va ser del 79%.

En el grup de pacients amb resposta completa sotmesos a cirurgia, limitat a 11 pacients, es van produir dos casos de recidiva regional en ambdues ocasions en el costat contralateral al coll tractat quirúrgicament. La cirurgia ganglionar feta després d'una resposta clínica completa en l'àrea cervical va aconseguir el control regional al 100% de les zones tractades. L'anàlisi anatomopatològic de la peça de buidament no va demostrar malaltia residual en el 72% dels buidaments realitzats (8/11).

Es pot considerar la possibilitat que, malgrat que l'anàlisi histològic de la peça de buidament no mostri evidència de restes tumorals viables, l'acte quirúrgic tingui un efecte terapèutic fins i tot en aquest grup de pacients amb resposta completa.

La probabilitat de fracàs en el grup de pacients que van aconseguir una resposta completa a nivell cervical i que van rebre un tractament exclusiu amb radioteràpia o quimioradioteràpia es va relacionar amb l'extensió inicial del tumor a nivell cervical en el moment del diagnòstic. La supervivència lliure de recidiva regional als 5 anys pels pacients N1 (n=60) va ser del 89%, pels pacients N2 (n=63) del 73%, i pels pacients N3 (n=5) del 30% (P=0.005).

Segons els resultats obtinguts en el nostre estudi, sembla que la realització de buidaments cervicals en pacients que van presentar una resposta completa a nivell cervical després de l'administració de quimioteràpia d'inducció estaria plenament justificada per tots els pacients N3, independentment del grau de resposta aconseguit amb el tractament d'inducció, i pels pacients N2 que no van arribar a assolir la resposta completa. La cirurgia ganglionar no sembla en cap cas justificada pels pacients N1 amb resposta completa amb el tractament amb quimioteràpia d'inducció, i seria discutible per als pacients N1 amb una resposta no completa i els pacients N2 amb resposta completa.

En el cas dels pacients que no van aconseguir una resposta completa després de la realització de la quimioteràpia d'inducció, especialment en cas de malaltia ganglionar avançada, sembla indubtable el paper terapèutic de la cirurgia. Analitzats de forma global, el control regional per als pacients que no van aconseguir una resposta completa després de l'administració de la quimioteràpia d'inducció i van rebre un tractament exclusiu amb radioteràpia o quimioradioteràpia va ser del 47.2% (IC 95%: 36.3-58.1%), en tant que per al grup de pacients tractats quirúrgicament va arribar al 70.4% (IC 95%:59.8-81.0%).

La següent figura mostra les corbes de supervivència lliure de recidiva regional dels pacients que no van aconseguir una resposta completa a nivell cervical després de la quimioteràpia d'inducció en funció del tipus de tractament emprat.

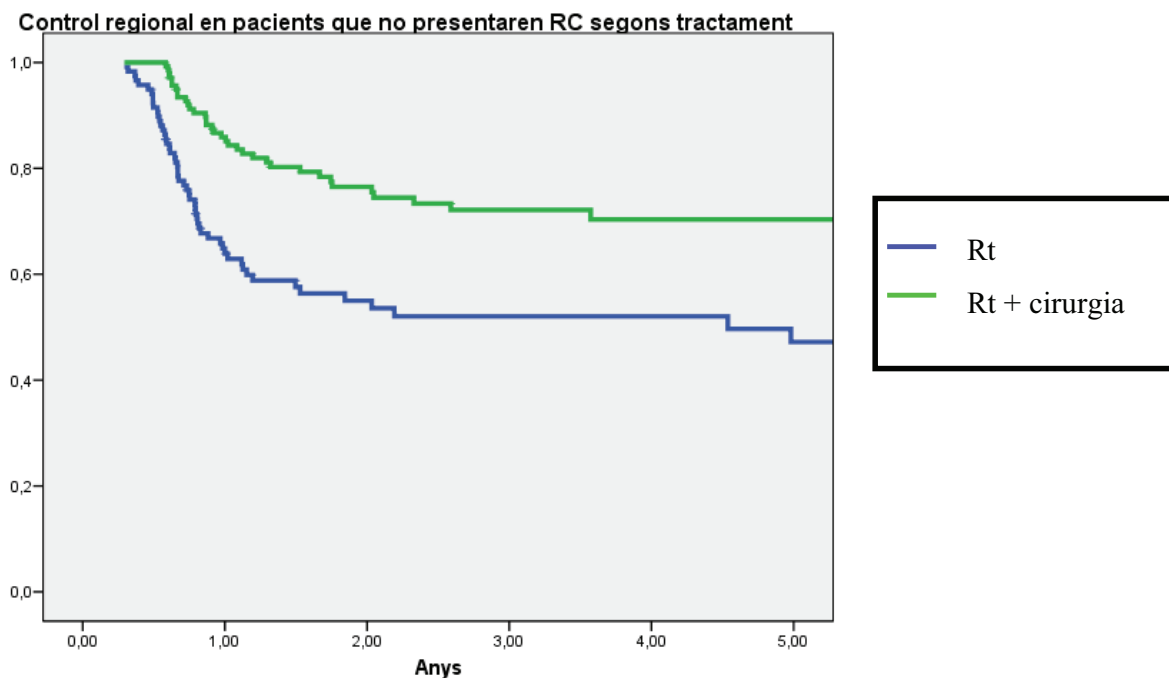


Figura 78:Control regional en aquells pacients que no presentaren RC a la quimioteràpia d'inducció..

Hi va haver diferències significatives en les corbes de supervivència lliure de recidiva regional en funció del tipus de tractament cervical emprat per a aquest grup de pacients ($P < 0.0001$).

La cronologia en la realització dels buidaments cervicals que més va afavorir el control regional de la malaltia va ser la realització de la cirurgia després de completat el tractament amb radioteràpia. De tota manera, va existir una tendència segons la qual els pacients amb malaltia més extensa (N3) van tenir més probabilitat de ser tractats quirúrgicament de forma prèvia al tractament conservador, la qual cosa justificaria en part aquest resultat.

En realitzar un estudi multivariant, l'extensió inicial del tumor en la zona cervical en el moment del diagnòstic, el grau de resposta aconseguit amb l'administració de la quimioteràpia i el tipus de tractament realitzat van aparèixer com a variables amb capacitat pronòstica independent en relació amb la possibilitat de control regional de la malaltia. Si bé des d'un punt de vista clínic no podem actuar sobre l'extensió del tumor o sobre el seu grau de resposta després de l'administració de la quimioteràpia d'inducció, ja que són variables que vénen determinades biològicament, sí que tenim possibilitat de modificar l'actitud terapèutica. D'acord amb els resultats de l'estudi multivariant, i ajustades les variables d'extensió tumoral i grau de resposta, el risc relatiu de presentar una recidiva regional de la malaltia per als pacients tractats de forma exclusiva amb un tractament conservador era quatre cops superior al corresponent als pacients sotmesos a cirurgia ganglionar. D'altra banda, sembla que la seqüència de tractament més efectiva va ser la de realitzar els buidaments posteriorment al tractament conservador, si bé no es van assolir diferències significatives en el control regional en funció de l'ordre en la realització dels tractaments.

La quimioteràpia d'inducció s'aplica amb l'objectiu de seleccionar aquells malalts que presentaran una bona resposta a la radioteràpia^{23,87}. En un estudi prèviament publicat pel nostre departament⁵² que avaluava els resultats del protocol de preservació d'òrgan en la laringe es va demostrar com la resposta a la quimioteràpia d'inducció era el factor més influent en l'obtenció d'una resposta completa al tractament no quirúrgic.

S'han realitzat diferents estudis que busquen marcadors biològics i moleculars que tinguin la capacitat de predir la resposta del tumor al tractament amb quimioteràpia i/o radioteràpia en pacients amb tumors avançats de cap i coll^{42,78,109}. Fins a l'actualitat cap d'aquests ha presentat la suficient especificitat i sensibilitat per a ser utilitzat en la pràctica clínica habitual.

Urba i cols¹¹¹ va presentar un estudi en malalts amb carcinoma escatós de laringe sotmesos a un únic cicle de quimioteràpia d'inducció. El següent tractament quimioradioteràpia o cirurgia, es decidia en funció del grau de resposta obtingut amb aquest únic cicle de quimioteràpia. D'acord amb els resultats d'aquest treball, la resposta a un cicle de quimioteràpia tenia la capacitat de discriminar els pacients candidats a un tractament conservador de manera similar al tractament d'inducció habitual, que requereix l'aplicació de diversos cicles de quimioteràpia. D'aquest estudi es pot deduir que la velocitat amb què es produeix la resposta a la quimioteràpia pot ser valorada com un marcador de preservació. Si es validessin aquests resultats, es podrien aplicar esquemes terapèutics amb menys toxicitat i reduir el temps de tractament.

Sembla clar que existeix una base genètica i biològica que diferencia els carcinomes escatosos de cap i coll segons la seva resposta tant local com regional als tractaments antitumorals actuals, i que aquest fet pot ser utilitzat per a decidir actituds terapèutiques posteriors.

- **Influència de la tècnica de preservació en el control regional: radioteràpia davant quimioradioteràpia**

Un estudi longitudinal amb un període ampli d'avaluació com el que presentem es veu influenciat sens dubte per les modificacions i millores en el tractament que van apareixent al llarg del temps. Una de les modificacions terapèutiques més rellevants aparegudes és la introducció de la quimioradioteràpia concomitant com a tècnica d'elecció en el tractament conservador en els pacients amb carcinomes avançats de cap i coll.

A partir de la realització de diferents assaigs clínics, existeixen suficients evidències que demostren que el tractament amb quimioradioteràpia té una major capacitat en el control de la malaltia que el tractament amb radioteràpia exclusiva^{37,82,83}.

En aquesta mateixa línia, els resultats d'un assaig clínic realitzat en pacients amb carcinomes de la laringe candidats a una laringectomia total per Forastiere i cols²⁶ varen concloure que el tractament amb quimioradioteràpia va aparèixer com a més eficaç en el control de la malaltia que els tractaments basats en la quimioteràpia d'inducció o la radioteràpia exclusiva.

Si bé és evident que el nostre estudi no és un assaig clínic, i que l'assignació dels diferents tractaments no va ser assignada aleatòriament, considerem interessant comparar els resultats corresponents a la utilització de la radioteràpia i la quimioradioteràpia com a tractament conservador en relació amb el control obtingut a nivell de les àrees cervicals.

La supervivència actuarial lliure de recidiva regional als 5 anys per als pacients que van seguir tractament amb radioteràpia va ser del 64%, i per als pacients tractats amb quimioradioteràpia del 72%. Si bé la quimioradioteràpia va obtenir millors resultats,

aquestes diferències no van ser estadísticament significatives ($P=0.16$). De tota manera, tal com s'esmenta anteriorment, el tractament amb quimioradioteràpia es va introduir de forma més tardana en el període d'estudi, i seria possible l'existència de biaixos en la seva indicació, amb una tendència al seu ús en pacients de pitjor pronòstic o amb malaltia més avançada.

En un intent d'aclarir el paper de la quimioradioteràpia en el control regional de la malaltia es va realitzar un estudi multivariant. Es van introduir les variables que van intervenir en el maneig terapèutic dels pacients: ús de quimioteràpia d'inducció, realització de buidaments cervicals i tècnica de tractament conservador (radioteràpia davant quimioradioteràpia) en la mostra ajustada segons l'extensió regional inicial de la malaltia.

La variable pronòstica més potent, tal com era d'esperar d'acord amb els resultats obtinguts prèviament, va ser la realització de cirurgia ganglionar. En relació amb els pacients tractats amb un buidament, el risc relatiu de patir una recidiva cervical per als pacients no tractats quirúrgicament va ser dues vegades superior. D'altra banda, els pacients tractats amb radioteràpia van tenir un risc de patir una recidiva cervical 1.5 vegades superior al dels pacients tractats amb quimioradioteràpia, si bé en aquest cas l'estudi estadístic va quedar proper al límit de la significació ($p=0.078$).

Dels nostres resultats podem deduir que existeix una tendència a obtenir millors resultats amb el tractament amb quimioradioteràpia.

- **Anàlisi dels pacients tractats amb buidament cervical**

Un 65% dels pacients en els quals es va realitzar un buidament cervical van comptar amb la presència de restes tumorals a la peça del buidament. Aquest percentatge va ser del 80% per als pacients en els quals el buidament es va fer de forma prèvia al tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia, i es va reduir al 49% per als pacients en els quals els buidaments es van realitzar amb posterioritat al tractament conservador.

Un element a tenir en compte és la relació existent entre el control regional de la malaltia i el resultat histològic. Hi va haver diferències significatives en la supervivència lliure de recidiva regional en funció de la categoria d'extensió regional patològica (pN) que va donar lloc a dos subgrups: els pacients pN0 i pN1, que van obtenir unes xifres de control regional similars, al voltant del 85%, i els pacients pN2 i pN3, en els quals el control regional es va reduir de forma substancial fins a uns nivells al voltant del 50%. Una de les conclusions és que la malaltia ganglionar limitada (pN1) no va suposar un deteriorament notable en les possibilitats de control regional de la malaltia, mentre que aquesta sí que es veia afectada en cas de malaltia més avançada (pN2-N3). Aquests pacients serien potencialment candidats a tractament adjuvant en un intent de millorar les possibilitats de control de la malaltia.

L'altre element amb capacitat d'aportar informació pronòstica en l'avaluació histològica dels buidaments cervicals va ser l'existència d'adenopaties metastàsiques amb ruptura capsular. Hi ha evidències en la literatura que la presència de ganglis amb ruptura capsular empitjora de forma significativa el pronòstic ^{8,103}.

Els resultats obtinguts en el nostre grup de pacients confirma la transcendència pronòstica de l'existència de ganglis amb ruptura capsular. Un percentatge elevat, el

58%, dels pacients sotmesos a cirurgia presentaren ruptura capsular. És possible que aquest elevat percentatge sigui conseqüència de la selecció de pacients sobre els quals es va fer un tractament quirúrgic: pacients N+ que no responien al tractament amb quimioteràpia d'inducció, i pacients amb malaltia ganglionar avançada amb restes tumorals després del tractament conservador.

Considerant tan sols els pacients que van presentar adenopaties metastàsiques (pN+), van existir diferències significatives respecte al control regional en funció de l'existència d'un o diversos ganglis amb ruptura capsular. La supervivència actuarial lliure de recidiva regional per als pacients amb adenopaties positives sense ruptura capsular (pN+/R-) va ser del 85%, i es va reduir al 51% per als pacients amb adenopaties amb ruptura capsular (pN+/R+).

Aquests resultats són similars als d'altres estudis^{69,119} on es troba la ruptura capsular com a factor de risc de recurrència regional i d'aparició de metàstasi a distància de la malaltia, amb la conseqüent disminució de la supervivència ajustada.

Així doncs, l'existència de ruptura capsular també podria ser considerada un element a tenir en compte en el moment d'avaluar la possibilitat de fer algun tipus de tractament adjuvant en aquest grup de pacients.

- **Control regional en funció del tipus de buidament realitzat**

El tractament quirúrgic dels pacients amb adenopaties metastàsiques després de tractament conservador ha evolucionat de forma similar al maneig ganglionar en pacients que no han rebut tractament previ i ha presentat una tendència a la limitació en l'extensió de la cirurgia.

La filosofia dels buidaments selectius després de radioteràpia o quimioradioteràpia resideix no només en l'existència d'unes àrees de drenatge limfàtic preferent en funció de la localització primària del tumor, i en què els buidaments selectius s'han demostrat eficaços en casos seleccionats de pacients N+ sense tractament previ^{4,51}, sinó també en el fet que el tractament conservador es mostra molt efectiu en el control de la malaltia ganglionar microscòpica. És poc probable que dur a terme l'exèresi d'àrees ganglionars que en el moment del diagnòstic inicial no mostraven evidència d'afectació ganglionar macroscòpica i que han rebut el tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia, contribueixi al control de la malaltia. Aquest concepte justifica la pràctica dels buidaments supraseductius, terme adaptat per Robbins i cols⁸⁹, que consisteix a intervenir només sobre aquelles àrees que han tingut malaltia tumoral macroscòpica prèvia al tractament.

Tots els autors revisats coincideixen que en casos seleccionats és possible restringir l'extensió dels buidaments, i que limiten la resecció a aquelles àrees ganglionars afectades o en risc de tenir la presència de malaltia metastàsica^{61,67,75,89,122}. En un estudi en el qual es va analitzar la distribució dels ganglis amb malaltia residual en 65 pacients N+ tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia, Lango i cols⁴⁵ va trobar malaltia fora de les àrees inicialment afectades pel tumor en 4 ocasions (6%), dos casos amb malaltia residual en l'àrea I, i dos casos en l'àrea V.

La principal condició per acceptar els buidaments selectius en aquests pacients és que no suposin un deteriorament en la capacitat de control de la malaltia respecte a buidaments més extensos. Si bé no s'ha realitzat cap estudi aleatoritzat avaluant aquesta qüestió, diversos estudis retrospectius i observacionals no han detectat diferències significatives quant als resultats, en funció del tipus de buidament utilitzat^{67,112,122}.

La realització d'una cirurgia funcional a un coll que ha rebut un tractament amb radioteràpia a dosis altes augmenta la dificultat tècnica de l'acte quirúrgic secundària a l'estat dels teixits. El principal avantatge en la limitació de l'extensió del buidament és la reducció de la morbiditat associada al procediment^{75,122}.

Els nostres resultats són compatibles amb els obtinguts per la resta d'autors. Si bé a partir de la informació continguda en la base de dades no podem individualitzar les àrees ganglionars ressecades en cada cas particular de buidament, sí que vam poder constatar que els pacients als quals es va realitzar un buidament funcional o selectiu el control regional no era inferior a l'obtingut en pacients sotmesos a un buidament radical. En realitat vam trobar el contrari, el control regional obtingut pels buidaments funcionals i selectius van ser superior a l'aconseguit en els pacients tractats amb un buidament radical. S'ha de tenir en compte, de tota manera, que els buidaments funcionals i selectius es van realitzar en pacients amb malaltia ganglionar més limitada, fet que justificaria la troballa.

La conclusió dels nostres resultats, contrastada amb l'evidència existent en la literatura, és que la realització de cirurgies limitades, adaptades a la càrrega tumoral del pacient a nivell cervical, no suposa un perjudici respecte a la possibilitat de control regional de la malaltia, i pot minimitzar les complicacions i seqüeles dels buidaments cervicals.

- **Regressió logística respecte al control regional**

Per finalitzar l'anàlisi de resultats de la valoració del tractament de les àrees ganglionars en pacients amb carcinomes de cap i coll N+ tractats a nivell local amb radioteràpia o quimioradioteràpia es va fer un estudi multivariant en el qual es van incloure com a variables independents antecedents epidemiològics dels pacients, característiques del tumor, així com variables associades al tractament realitzat sobre les àrees ganglionars. Entre els resultats a considerar, destaca que la variable amb major influència pronòstica en relació amb el control regional de la malaltia va ser l'extensió del tumor cervical en el moment del diagnòstic. En relació amb els pacients N1, els pacients N2 van tenir un risc 2.2 vegades superior de patir una recidiva a nivell regional, i els pacients N3 un risc 3.8 vegades superior.

L'altre resultat rellevant va ser la transcendència del tractament utilitzat sobre les àrees ganglionars. La possibilitat de recidiva per als pacients que no van rebre cirurgia en la zona regional va ser pràcticament el doble que per als pacients en els quals es va realitzar un buidament. No es van trobar diferències significatives en l'estudi multivariant en funció de la cronologia en la realització dels buidaments per als pacients que van rebre un tractament quirúrgic.

Finalment, es pot destacar que, si bé sense assolir un nivell de significació estadística ($p=0.092$), va aparèixer una tendència a favor de la quimioradioteràpia davant la radioteràpia exclusiva com a tractament conservador. En relació amb els pacients tractats amb quimioradioteràpia, els pacients que van rebre exclusivament radioteràpia com a tractament conservador van tenir amb un risc 1.5 vegades superior de patir una recidiva regional.

- **Conveniència de la realització dels buidaments cervicals en funció de la resposta aconseguida amb el tractament conservador**

Així com es descriu en la introducció, en els pacients amb malaltia ganglionar limitada (N1), el tractament habitual consisteix a incloure la regió cervical afectada en el camp de tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia, i assolint a aquest nivell una dosi de tractament radical (70-74 Gy) semblant a la utilitzada sobre la localització primària del tumor. En el cas en què el tractament conservador hagi aconseguit una resposta clínica i radiològica completa de l'adenopatia, es considera que el tractament conservador presenta la capacitat d'aconseguir la curació de la malaltia a nivell cervical, i el pacient seria candidat a observació. En cas de dubte clínic o radiològic respecte a l'existència d'una resposta completa, estaria indicat un buidament cervical.

Per als pacients amb malaltia regional avançada (N2-3), hi ha consens en la necessitat de fer un buidament en aquells pacients amb sospita de persistència de la malaltia a nivell ganglionar després del tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia. La polèmica sorgeix respecte quin és el millor tractament per als pacients N2-N3 en els quals el tractament conservador aconsegueix una resposta completa del tumor en l'àrea cervical.

S'ha de tenir en compte que entre els factors que determinen la persistència de malaltia a nivell cervical, alguns estan directament relacionats amb el tractament realitzat. Per una part, la nostra experiència i la d'altres autors⁶⁵ és que la quimioradioteràpia presenta una major capacitat d'aconseguir l'esterilització de la malaltia cervical que el tractament exclusiu amb radioteràpia. D'altra banda, influeix la dosi de radioteràpia, i augmenten

les probabilitats de resposta completa a mesura que s'incrementa la dosi sobre les àrees ganglionars¹⁰⁶.

En la nostra revisió, no s'ha trobat cap assaig clínic que proporcioni informació amb un nivell d'evidència suficient que permeti resoldre aquesta polèmica. La informació existent prové majoritàriament d'estudis descriptius retrospectius, sense aleatorització en l'assignació de tractament, heterogenis en el tipus de pacients i tractaments realitzats, de casuística limitada, i que extreuen conclusions en ocasions contradictòries.

Una de les principals limitacions del nostre estudi és que no es va disposar de la valoració de la resposta del tumor a nivell cervical en els pacients que prèviament no havien estat sotmesos a un tractament quirúrgic després de finalitzar el tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia. A diferència de la resposta aconseguida amb el tractament de quimioteràpia d'inducció, aquesta dada no es va incloure de forma prospectiva en la base de dades utilitzada per a la realització del present treball.

Es va fer una prospecció per intentar aconseguir aquesta informació de forma retrospectiva a partir de la revisió de la història clínica dels pacients. Va poder verificar-se que en molts casos aquesta valoració no es va realitzar de forma explícita o apareixia una informació ambigua. Es va considerar que la informació obtinguda no tindria una validesa suficient i podrien introduir-se biaixos que afectarien els resultats obtinguts.

És per això que vam decidir avaluar els resultats en el tractament de les àrees ganglionars per als pacients N+ de forma exclusiva a partir de la informació prospectiva inclosa en la base de dades del nostre servei, i extrapolar aquesta experiència amb la informació de la literatura respecte de la necessitat de dur a terme buidaments sistemàtics en els pacients N2-N3.

1. Buidament planificat en N2-N3 independentment del grau de resposta

El principal argument utilitzat pels autors que preconitzen la realització sistemàtica de buidaments en tots els pacients N2-N3, independentment de la resposta aconseguida després del tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia, és que no existeix cap tècnica diagnòstica tingui la suficient sensibilitat per descartar l'existència de malaltia residual malgrat l'aparent resposta completa en l'àrea cervical. A més, com a raons a favor d'aquesta posició, aquests autors al·leguen l'elevat control regional aconseguït en els pacients tractats quirúrgicament, la dificultat en un diagnòstic precoç d'una recidiva ganglionar a un coll que ha rebut prèviament un tractament amb radioteràpia i les escasses possibilitats de controlar la malaltia en cas de produir-se tal recidiva.

Els resultats d'una revisió elaborada per Stenson i cols¹⁰⁶ en 69 pacients amb carcinoma de cap i coll N2-N3 tractats amb quimioradioteràpia i un buidament cervical realitzat en un temps mig de vuit setmanes després, no van mostrar una concordança significativa entre el grau de resposta obtinguda amb el tractament conservador avaluada mitjançant TC, i el resultat anatomopatològic. Un 23% dels pacients amb una resposta completa a nivell cervical van presentar malaltia residual en l'estudi anatomopatològic (7/30 pacients).

Roy i cols⁹⁴ van analitzar un grup de 36 de pacients amb carcinomes d'orofaringe N2-N3 tractats amb intenció radical amb radioteràpia i estudiats a les sis setmanes de finalitzar el tractament mitjançant una exploració clínica i TC, realitzant a continuació un buidament cervical en la totalitat dels pacients. Dels 9 pacients amb una resposta clínica i radiològica completa a nivell cervical, 3 (33%) van presentar malaltia residual en l'anàlisi histològic de la peça de buidament. El percentatge de buidaments positius

per al grup de pacients que no van assolir una resposta completa després de la radioteràpia va ser del 48% (13 de 27 pacients).

Per la seva banda, McHam i cols⁶¹ van analitzar els resultats en 109 pacients amb carcinomes escatosos de cap i coll N2-N3 tractats amb quimioradioteràpia. A les 6-12 setmanes d'haver completat el tractament conservador es va efectuar una avaluació clínica dels pacients. En aquells amb palpació cervical no suggestiva de restes tumorals es va realitzar un estudi amb TC. Si l'estudi era negatiu per a persistència tumoral els pacients passaven a observació. Tot i això un 50% dels malalts candidats a observació foren sotmesos a buidament cervical. Un 25% dels pacients amb una resposta completa a nivell cervical i que van ser sotmesos a buidament van tenir malaltia residual. D'altra banda, un 12% dels pacients amb aparent resposta cervical completa després del tractament conservador i que van ser candidats a observació van experimentar una recidiva del tumor a nivell ganglionar.

Brizel i cols¹¹ van presentar uns resultats similars en un estudi sobre 108 pacients N+ dels quals 27 pacients presentaren tumors amb categoria regional inicial N2-N3 que havien assolit una resposta clínica i radiogràfica completa després del tractament conservador. Aquests van ser sotmesos a un buidament cervical a les 6-8 setmanes d'haver completat un tractament amb quimioradioteràpia. Un 26% dels pacients va presentar malaltia residual en l'estudi patològic. Hi va haver diferències significatives en la supervivència per als pacients N2-N3 que van aconseguir una resposta completa a nivell cervical després del tractament conservador en funció de la realització de buidaments cervicals. La supervivència global als 4 anys per als pacients tractats amb buidaments va ser del 77%, i va descendre al 50% en un grup de 16 pacients de característiques similars sense cirurgia ($p=0.04$).

Frank i cols²⁵ van avaluar 51 buidaments a colls N+ (86% de casos N2-N3) realitzats 4-6 setmanes després d'haver completat un tractament amb quimioradioteràpia. En tots els pacients es va fer un estudi clínic i radiològic (TC) de la resposta a la quimioradioteràpia previ a la realització del buidament. El 16% dels pacients amb una resposta completa (4/25) van presentar malaltia residual patològica davant el 53% dels pacients amb una resposta parcial (14/26).

Cannady i cols¹³ van presentar un anàlisi sobre 241 pacients afectats de carcinoma escatós de cap i coll amb categoria regional N2-3 i tractats amb quimioradioteràpia. Els autors van analitzar un total de 482 cadenes laterocervicals, 329 amb presència de malaltia metastàsica ganglionar. Es va aconseguir resposta completa, des del punt de vista clínic, en 210 dels 329 colls positius (64%), i existia sospita clínic de persistència tumoral cervical en els 119 colls restants (36%). Es va fer un buidament cervical en 161 colls, en 65 dels 210 colls amb resposta clínic completa i en 96 dels 119 colls amb sospita de persistència d'afectació ganglionar. El percentatge de persistència d'afectació ganglionar en l'anàlisi histològic del buidament va ser del 14% (9/65) per als pacients amb resposta clínic completa, i del 40% (38/96) per als pacients amb resposta clínic no completa.

La següent taula mostra el percentatge de pacients N+ tractats amb radioteràpia o radioquimioteràpia i buidament posterior que van presentar malaltia residual en l'anàlisi patològica en els estudis que defensen la realització sistemàtica de buidaments. Es presenten els resultats en funció del grau de resposta aconseguit després del tractament conservador.

Autor	Pacients	Tractament	Resposta completa	Resposta parcial
Lavertu i cols ⁴⁸	35 N2-3 CiC	RT, QT-RT	22% (4/18)	47% (8/17)
Stenson i cols ¹⁰⁶	63 N+ CiC	QT-RT	23% (7/30)	32% (13/33)
Roy i cols ⁹⁴	36 N2-3orofaringe	RT	33% (3/9)	48% (13/27)
McHam i cols ⁶¹	109 N2-3 CiC	QT-RT	25% (8/32)	39% (14/44)
Brizel i cols ¹¹	52 N2-3 CiC	QT-RT	26% (7/27)	44% (11/25)
Argiris i cols ⁵	61 N2-3 CiC	QT-RT	39% (17/44)	12% (2/16)
Frank i cols ²⁵	39 N+ CiC	QT-RT	16% (4/25)	54% (14/26)
Dequanter i cols ²²	28 N2-3 CiC	QT-RT	25% (5/20)	100% (3/3)
Cannady i cols ¹³	161 N2-3 CiC	QT-RT	14% (9/65)	40% (38/96)
Total			24%(64/270)	40% (116/287)

Avaluats en conjunt, el percentatge de pacients amb resposta completa a nivell cervical que van presentar restes tumorals en l'estudi anatomopatològic va ser del 24%, mentre que per als pacients amb sospita de malaltia residual, aquesta es va confirmar en el 40% del casos.

Els resultats corresponents als pacients inclosos en aquests estudis indiquen que la valoració clínica i per mitjà de tècniques d'imatge tenia un percentatge de falsos negatius del 24%, i de falsos positius del 60%. La conclusió final dels autors que defensen l'actitud de dur a terme buidaments sistemàtics en pacients N2-N3 és que el nivell actual de valoració de la resposta a nivell cervical després d'un tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia no té un nivell de sensibilitat i especificitat suficients, pel que es considera més apropiat fer un tractament quirúrgic.

Tal com s'ha mostrat a la introducció, existeixen discrepàncies en la utilitat real en l'ús sistemàtic del PET en l'avaluació d'aquests pacients, en autors que consideren que la seva utilització no ofereix beneficis respecte als mètodes de valoració habituals³¹.

2. Buidament cervical en pacients N2-N3 amb malaltia residual després de radioteràpia o quimioradioteràpia, i observació en cas de resposta completa

Altres autors defensen la conveniència de fer buidaments en els pacients N2-N3 només en cas de sospita de persistència de la malaltia, en tant que els pacients amb una resposta completa serien candidats a observació. El principal argument a favor d'aquesta actitud resideix en l'elevat percentatge de control regional en els pacients que van assolir una resposta completa mantinguts en observació. D'acord amb aquests autors, els buidaments sistemàtics en pacients amb resposta completa suposen la realització de cirurgies sense benefici clínic en un percentatge elevat de pacients, i s'afegeix morbiditat i possibilitat de complicacions.

En un grup de 113 colls majoritàriament N+ (96%N+) tractats amb radioteràpia i buidament posterior, Ojiri i cols⁷⁶ van evidenciar una correspondència absoluta entre la resposta completa radiològica en un estudi amb TC realitzat una vegada completat el tractament amb radioteràpia i les troballes anatomopatològiques. Els resultats en un estudi de disseny similar dut a terme per Liauw i cols⁵⁵ en pacients amb carcinoma escatós de cap i coll N+ tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia van ser comparables. En els pacients amb una resposta completa i sotmesos a buidament, l'estudi histològic de la peça de buidament va confirmar l'absència de malaltia residual en el 94% dels casos (32/34). Dels pacients mantinguts en observació després de l'obtenció d'una resposta completa amb el tractament conservador, només en el 3% de casos (1/32) es va produir una recidiva regional, i va poder ser rescatat el pacient recidivat amb una cirurgia ganglionar, pel que el control regional final per a aquest grup de pacients va assolir el 100%.

Robbins i cols⁹² van fer un estudi de 52 pacients N2-N3 tractats amb quimioradioteràpia entre els quals es van valorar 60 cadenes laterocervicals. En 33

casos van trobar resposta completa, dels quals es va realitzar buidament en 16 casos. En cap cas es va trobar patologia residual. En els restants 17 casos sotmesos a observació no es va presentar recidiva cervical de la patologia. En 21 casos no es va aconseguir resposta completa després del tractament amb quimioradioteràpia. En aquest grup es van fer 18 buidaments, i es va trobar malaltia residual en 14 casos (78%). Tot i els resultats en aquest estudi no es defineix de forma específica la manera en què es va realitzar l'avaluació de la resposta després del tractament conservador.

Lau i cols⁴⁶ van presentar un treball en un grup de 54 pacients amb carcinoma escatós de cap i coll N2-N3 tractats amb quimioradioteràpia. Es va obtenir una resposta completa a nivell cervical en el 85% dels casos (46/54), i es va mantenir aquests pacients en observació. Es va produir una recidiva a nivell ganglionar en el 7% dels pacients (3/46), amb una mitjana d'aparició de la recidiva de 15 mesos (rang 7 a 24 mesos). Un dels punts febles d'aquest treball va ser que l'avaluació de la resposta a nivell cervical no va incloure de forma sistemàtica la realització de proves d'imatge. Es pot destacar que en cap dels 3 pacients en els quals es va produir la recidiva, l'avaluació de la resposta després del tractament conservador no va incloure un estudi per imatge, per la qual cosa és possible que el fracàs del tractament fos conseqüència d'una avaluació insuficient del grau de resposta.

Forest i cols²⁷ van presentar els resultats d'un grup de 184 pacients amb carcinoma escatós de cap i coll N+ (87% N2-N3) tractats amb quimioradioteràpia, avaluats a les 6-8 setmanes una vegada finalitzat el tractament amb una exploració física i un TC. En cas de resposta completa en la zona cervical es va mantenir el pacient en observació. Els pacients amb una resposta parcial van ser candidats a cirurgia ganglionar 6-12 setmanes després de finalitzar el tractament conservador. El percentatge de control ganglionar corresponent als pacients amb resposta completa mantinguts en observació va ser del

95% (117/123), similar al 93% de control regional aconseguit en el grup de pacients amb remissió parcial tractats amb cirurgia (42/43).

Corry i cols¹⁹ van analitzar els resultats obtinguts a nivell ganglionar en un grup de 102 pacients amb carcinoma escatós de cap i coll N2-N3 inclosos en un assaig clínic en el qual s'analitzaven diferents pautes de quimioradioteràpia. Es va fer una avaluació clínic i radiològica de la resposta a les 12 i 26 setmanes d'haver-se completat el protocol amb la quimioradioteràpia. Els pacients que van aconseguir una resposta completa del tumor local van ser candidats a seguiment. Cap dels 56 pacients que van aconseguir una resposta clínic i radiològica completa del tumor local i de les àrees ganglionars després de completar el tractament conservador no va patir una recidiva regional aïllada. L'única recidiva ganglionar en aquest grup de pacients es va produir associada a una recidiva local del tumor. En 11 pacients l'avaluació a les 12 setmanes després de la quimioradioteràpia va mantenir la sospita de malaltia a nivell cervical, però amb un volum residual de malaltia escàs (10-15 mm). Es va optar per un tractament conservador amb observació. En la totalitat d'ocasions, l'estudi a les 26 setmanes va evidenciar una resposta completa, sense que es produís recidiva regional en cap d'aquests pacients.

Examinats en conjunt, aquests estudis troben raonable l'actitud de mantenir en observació els pacients que van assolir una resposta clínic i radiològica completa a nivell cervical després de completar la seqüència de tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia, i es va minimitzar la morbiditat associada al tractament, i sense un deteriorament significatiu en el control de la malaltia.

3. Buidament cervical en pacients N2-N3 amb malaltia residual després de radioteràpia o quimioradioteràpia, en N3 amb resposta completa, i observació en cas de resposta completa en N2

Com a darrera opció existeixen autors que defensen una posició intermèdia, consistent a realitzar buidaments de forma sistemàtica en els pacients que inicialment presentaven una càrrega tumoral més important en l'àrea cervical (N3), en tant que per a la resta només estaria indicat el tractament quirúrgic en cas que el tractament conservador no aconseguís una resposta completa de les àrees ganglionars^{5,33,96}.

Sanguineti i cols⁹⁶ van presentar un estudi retrospectiu amb 43 pacients amb carcinoma escatós de cap i coll N+ (84% N2-N3) tractats amb quimioradioteràpia, i van avaluar la resposta a les 6-8 setmanes d'haver finalitzat el tractament, incloent un estudi per imatge. Es van considerar candidats a buidament aquells pacients que no van assolir una resposta completa. En cas de resposta completa, només un dels pacients N1-N2 va patir una recidiva regional del tumor, fet que va suposar un percentatge de control regional del 92% (1/21). Al contrari, no es va aconseguir el control a nivell cervical en cap dels 4 pacients inicialment N3 mantinguts en observació després d'haver aconseguit una resposta completa.

Argiris i cols⁵ van revisar els resultats obtinguts en 131 pacients amb carcinoma de cap i coll N2-N3 tractats amb diversos esquemes de quimioradioteràpia. El maneig ganglionar va incloure la realització de buidaments de forma prèvia (23%) o posterior (47%) al tractament conservador, i pacients que no van rebre tractament quirúrgic sobre les àrees ganglionars (30%). La supervivència actuarial lliure de malaltia locoregional va afavorir al grup de pacients als quals es va realitzar cirurgia ganglionar: 88% per als

pacients amb buidament davant el 74% per als pacients sense buidament ($P=0.02$). Dels pacients que van assolir una resposta completa després del tractament conservador i van ser mantinguts en observació, el percentatge de recidiva regional va ser del 17% (4/24) per als pacients N2 i del 50% (3/6) per als N3.

D'altra banda, les conclusions assolides per Goguen i cols³³ després d'analitzar un grup de 55 pacients N2-N3 tractats amb quimioteràpia d'inducció seguida de quimioradioteràpia van ser que el risc de malaltia residual després del tractament conservador era molt elevat per als pacients N3, en tant que els pacients N2 que van aconseguir una resposta completa no es beneficiaven de la realització de cirurgia ganglionar.

Forest i cols²⁷ i Lau i cols⁴⁶ són autors que defensen la conveniència de mantenir en observació els pacients que arriben a una resposta completa després d'un tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia, si bé reconeixen la falta d'evidència clínica per prendre aquesta decisió en el grup de malalts amb malaltia ganglionar més avançada N3.

- **Proposta de maneig de les àrees ganglionars en base als nostres resultats**

Tal com vam descriure a l'inici d'aquest apartat de discussió, no disposem d'informació referent al grau de resposta aconseguit a nivell cervical després de l'administració d'un tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia en la nostra cohort de pacients. De tota manera, a partir dels elements obtinguts del nostre estudi podem definir la nostra posició a favor de la realització de buidaments sistemàtics per als pacients N2-N3 partint d'una sèrie d'arguments:

- Millor control regional i supervivència ajustada dels pacients als quals se'ls va practicar un buidament cervical, malgrat que en general es tractava de pacients de pitjor pronòstic.
- Els mals resultats en el control de la malaltia en aquells pacients tractats de forma conservadora que van patir una recidiva regional de la seva malaltia, fet que indica que les possibilitats de tractament de rescat en aquest grup de pacients són molt limitades.
- En l'estudi multivariant, la realització de tractament quirúrgic es va comprovar com l'única variable terapèutica amb capacitat pronòstica. Els pacients que no van rebre tractament amb cirurgia van tenir gairebé el doble de possibilitats de patir una recidiva regional que els pacients que van ser tractats amb un buidament cervical.
- Pensem que la morbiditat dels buidaments, especialment en els casos en els quals és factible la realització de buidaments selectius, és assumible des d'un punt de vista d'impacte funcional per part dels pacients.
- Les dades existents en la literatura assenyalen l'existència d'una controvèrsia no resolta en relació amb el maneig dels pacients amb malaltia ganglionar

avançada inclosos en protocols de conservació, amb resultats contradictoris obtinguts a partir d'estudis de disseny similar.

- De la literatura es pot extreure que el risc de recidiva-persistència ganglionar pels pacients N+ mantinguts en observació després d'assolir una resposta completa amb un tractament conservador amb radioteràpia o quimioradioteràpia es pot xifrar entre un 10-15%.

Partint de tots aquests arguments, mantenim l'actitud de dur a terme buidaments cervicals de forma sistemàtica en pacients N2-N3 inclosos en protocols de preservació. En un intent de minimitzar l'impacte de la cirurgia i la morbiditat, la tendència actual és dur a terme buidaments selectius, incloent les àrees cervicals inicialment afectes i una àrea distal, adaptant el tipus de cirurgia a les característiques de les adenopaties prèvies al tractament i a les troballes intraoperatòries.

6.b. Relació entre la resposta histològica en els buidaments cervical després de tractament no quirúrgic i el control local en els carcinomes escatosos de cap i coll

Aquells malalts amb carcinomes escatosos de cap i coll amb metàstasis ganglionars al diagnòstic inicial, tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia amb resposta completa del tumor local, però restes tumorals en el buidament cervical (ypN+), presenten una supervivència inferior a la d'aquells malalts ypN0^{20,39,47,55,70,75,85,89,106}. Entre les causes que justifiquen la caiguda de la supervivència en els malalts ypN+ s'han citat un risc major de recidiva local^{55,72,106}, de recidiva regional^{20,39,47,61,85,89,106}, i l'aparició de metàstasis a distància^{20,25,55} enfront els malalts ypN0.

Des d'un punt de vista teòric, resulta atractiu el concepte de considerar la resposta histològica a nivell ganglionar en pacients que han rebut prèviament un tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia com un marcador subrogat de la resposta aconseguida per l'esmentat tractament sobre la localització primària del tumor. En cas que el tractament conservador hagués aconseguit l'esterilització de la malaltia en l'àrea ganglionar, és raonable pensar que també ho hagi aconseguit en la localització primària del tumor. Al contrari, en aquells casos en els quals apareguin restes histològiques del tumor en el buidament, la qual cosa indica la capacitat biològica del tumor a nivell ganglionar de resistir al tractament conservador, és raonable considerar que el tumor primari també pugui tenir aquesta resistència al tractament conservador, i en conseqüència que el risc de persistència-recidiva del tumor a nivell local també sigui més elevat.

Diferents autors han trobat que existeix una relació entre els resultats histològics dels buidaments realitzats després d'un tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia en pacients inclosos en protocols de preservació i el control local de la malaltia. En la majoria d'ocasions, es tracta de troballes comunicades per aquests autors sense que es tracti de treballs específicament dissenyats per avaluar l'associació entre la resposta histològica a nivell ganglionar i el control local de la malaltia. Així, Newkirk i cols⁷² van trobar diferències significatives en el control local de la malaltia en 33 pacients N+ tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia i buidament cervical. Cap dels pacients ypN0 no va patir una recidiva local de la malaltia, en tant que el risc de recidiva local corresponent als pacients ypN+ va ser del 33%. Per la seva banda, en un estudi de disseny similar en un grup de 56 malalts amb carcinomes de cavitat oral, orofaringe i hipofaringe, Grabenbauer i cols³⁴ van trobar que el risc de recidiva local corresponent als pacients ypN+ (n=13) va ser del 46% mentre que per als malalts ypN0 (n=43) va ser del 18%.

L'únic autor que va realitzar un estudi en el qual l'objectiu era avaluar la relació entre el grau de resposta histològica aconseguit després de l'administració d'un tractament amb radioteràpia i el control local de la malaltia va ser realitzat per Simon i cols¹⁰¹ en 35 pacients amb carcinomes d'orofaringe N+. D'acord amb els seus resultats, el percentatge de recidiva local corresponent als pacients amb restes tumorals a la peça del buidament va ser del 42% (10/24), mentre que per als pacients ypN0 va quedar limitada a un 9% (1/11). Aquesta diferència, juntament amb un major risc de recidiva regional de la malaltia corresponent als pacients ypN+ va justificar l'existència de diferències significatives en la supervivència ajustada en funció de l'estatus histològic cervical. Les principals limitacions d'aquest estudi són que analitza un nombre limitat de pacients, d'una sola localització, i que no es va dur a terme un estudi multivariant en el

qual, a més del resultat histològic ganglionar, s'avaluessin altres variables que podrien haver influït en el resultat final com l'extensió local i regional del tumor

D'altra banda, no tots els autors han trobat aquesta relació entre la persistència de cèl·lules tumorals en el buidament postradioteràpia o quimioradioteràpia i el control local de la malaltia. En un estudi sobre 41 malalts amb carcinoma escatós de base de llengua i metàstasis cervicals tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia i posteriorment buidament ganglionar, Hitchcock i cols³⁸ no van trobar diferències estadísticament significatives en el control local de la malaltia entre els malalts ypN+ (87%) i ypN0 (95%) (p=0.39).

En el nostre estudi s'ha avaluat la relació entre el resultat histopatològic de la peça del buidament i el control local de la malaltia, en un grup de malalts amb carcinomes escatosos de cap i coll i metàstasis cervicals ganglionars en el moment del diagnòstic, tractats amb radioteràpia o quimioradioteràpia i buidament cervical posterior a la radioteràpia. D'acord amb els resultats obtinguts, es va trobar una relació significativa entre l'aparició o no de restes tumorals al buidament cervical i el control local de la malaltia. La supervivència actuarial lliure de recidiva local als 5 anys per al grup de malalts ypN0 va ser del 75%, mentre que en el grup de pacients ypN+ va ser del 48%.

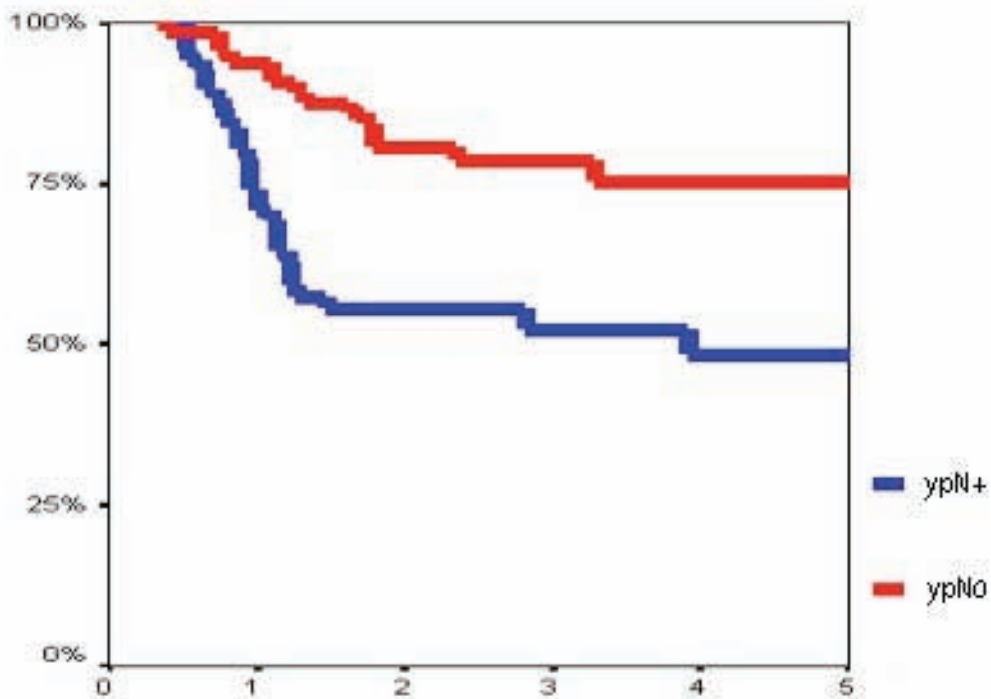


Figura 79:Supervivència lliure de recidiva local segons resultat del buidament cervical.

Hi va haver diferències estadísticament significatives en el percentatge de control local de la malaltia en funció del grau de resposta histològic assolit en els buidaments cervicals realitzats posteriorment al tractament conservador ($p=0,0009$).

En l'anàlisi del tipus de tractament es va trobar que el tractament amb quimioradioteràpia va mostrar una major capacitat que la radioteràpia sola per aconseguir l'esterilització completa de les àrees ganglionars cervicals, aquests resultats concorden amb l'estudi de Moore i cols⁶⁵. El nostre estudi va mostrar que un 64% dels malalts tractats amb quimioradioteràpia no van presentar restes tumorals en el buidament cervical, mentre que tan sols un 44% dels malalts tractats amb radioteràpia va presentar un buidament sense cèl·lules tumorals.

La intensitat de la relació entre l'estatus histològic del buidament i el control local de la malaltia es va modificar segon el tipus de tractament emprat. Així aquesta va ser més aparent en el grup tractat amb quimioradioteràpia. La supervivència actuarial lliure de recidiva local per als malalts ypN+ va ser molt similar per als malalts tractats amb radioteràpia (48%) i quimioradioteràpia (53%), mentre que en els malalts ypN0 la supervivència lliure de recidiva local als 5 anys presenta diferències segons el tipus de tractament, que és del 65% per als tractats amb radioteràpia i del 95% per als tractats amb quimioradioteràpia.

Hem de tenir en compte que els malalts tractats amb quimioradioteràpia són més recents, però el seguiment mínim de dos anys ens fa considerar poc probable que es produeixi una modificació del control local, donat que més del 80% de fracassos a nivell local apareixen dins els 2 primers anys de seguiment.

Els resultats de l'estudi multivariant van mostrar que l'única variable que es va relacionar de forma significativa amb el control local de la malaltia va ser l'estatus histològic del buidament cervical. El risc de recidiva per a malalts ypN+ va ser 2,5 vegades superior que en malalts ypN0. Va aparèixer una tendència per la qual aquells malalts amb major extensió local del tumor presentaren un major risc de recidiva local, així com el tractament amb quimioradioteràpia va aconseguir millor control local, però sense que aquestes dues variables arribessin a ser factors pronòstics independents en l'estudi multivariant.

A més de la relació amb el control local de la malaltia, els resultats del nostre estudi van mostrar que l'estatus histològic del buidament cervical es relacionava amb el control regional de la malaltia, tal com es mostra en la següent taula:

	ypN0	ypN+	P
Recidiva local	21%	44%	0.005
Recidiva regional	12%	32%	0.005
Recidiva a distància	12%	19%	0.27

Van aparèixer diferències importants en la supervivència en funció del resultat histopatològic del buidament cervical. La supervivència actuarial ajustada als 5 anys pel grup de malalts ypN0 va ser del 54%, mentre que pel grup de pacients ypN+ fou del 29% ($p=0,0006$). Robbins i cols⁸⁹ presentaren un estudi multivariant en un grup de 84 pacients amb carcinomes avançats de cap i coll sotmesos a buidament cervical després de quimioradioteràpia en què la seva variable més significativa en la supervivència va ser la presència de restes tumorals en el buidament cervical (risc relatiu d'1,9).

Els resultats d'aquest estudi semblen confirmar la hipòtesi de l'existència d'una relació entre el resultat aconseguit a nivell local i regional per la radioteràpia o la quimioradioteràpia. Així doncs, la informació obtinguda de l'anàlisi histopatològic dels buidaments cervicals efectuats un cop s'ha completat el tractament amb radioteràpia o quimioradioteràpia, a més de donar un valor pronòstic, identificaria un grup de pacients amb un alt risc de recidiva a nivell local. Aquests pacients podrien beneficiar-se d'un seguiment més intensiu amb la finalitat d'aconseguir un diagnòstic més precoç de la recidiva, o ser candidats a teràpies adjuvants amb l'objectiu de disminuir el risc de recidives locals.

Conclusions

Conclusions:

1. Per als pacients amb carcinomes escatosos de cap i coll inclosos en protocols de preservació amb radioteràpia o quimio-radioteràpia, el millor tractament a nivell ganglionar en cas de malaltia cervical avançada (N2-N3) inclou la realització de buidaments cervicals.
2. El risc de recidiva a nivell de la localització primària del tumor en pacients inclosos en protocols de preservació amb radioteràpia o quimio-radioteràpia va ser significativament superior per als pacients que van comptar amb malaltia residual en l'estudi histològic dels buidaments duts a terme després del tractament conservador.
3. La supervivència actuarial ajustada als 5 anys corresponent al conjunt de la població estudiada va ser d'un 48%, la supervivència actuarial als 5 anys lliure de recidiva regional de la malaltia va ser del 66%. La supervivència actuarial lliure de recidiva regional als 5 anys per als pacients N1 va ser del 77%, per als N2 del 62% i per als N3 del 46%.
4. Per als pacients tractats quirúrgicament a nivell cervical, si bé va aparèixer una tendència a favor dels pacients en els quals es van dur a terme els buidaments cervicals posteriorment al tractament conservador, no van aparèixer diferències significatives en el control regional de la malaltia en funció de la cronologia de realització dels buidaments realitzats de forma prèvia o posterior a la radioteràpia o quimio-radioteràpia.

5. El grau de resposta a nivell ganglionar aconseguit després de l'administració de quimioteràpia d'inducció va aparèixer com un factor pronòstic significatiu en relació amb el control regional de la malaltia. Aquells pacients que van obtenir resposta completa a la quimioteràpia d'inducció no es van considerar candidats a tractament quirúrgic obtenint un control regional del 79% als 5 anys.

6. Convenientment indicats, els buidaments cervicals funcionals i selectius van comptar amb una eficàcia similar a la demostrada per formes més extenses de cirurgia cervical.

7. Les variables amb capacitat pronòstica independent en relació al control regional de la malaltia van ser l'extensió regional de tumor en el moment del diagnòstic, i el tipus de tractament realitzat. En relació amb els pacients N1, els pacients N2 van comptar amb un risc relatiu 2.2 vegades superior, i els pacients N3 amb un risc relatiu 3.8 vegades superior de patir una recidiva del tumor a nivell cervical. En relació amb els pacients sotmesos a tractament quirúrgic, els pacients que no van rebre buidaments cervicals van comptar amb el doble de risc de patir una recidiva del tumor a nivell ganglionar.

Per als pacients sotmesos a tractament quirúrgic, la presència de restes tumorals a la peça de buidament (pN+) i l'existència d'adenopaties amb ruptura capsular van ser variables relacionades amb el control regional de la malaltia.

8. En cas de recidiva a nivell cervical, les possibilitats de rescat són mínimes. La supervivència actuarial als 5 anys corresponent als pacients que van patir una recidiva regional del tumor va ser tan sols del 7%.

Bibliografia

Bibliografia:

1. Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, et al. Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1064-1071.
2. Alexander A, Magnus L, Lewin F, Friesland S, Lundgren J. Clinical outcome following radiotherapy and planned neck dissection in N+ head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2008 Jun 2:1-7.
3. Allal AS, Dulguerov P, Allaoua M, Haenggeli CA, El Ghazi el A, Lehmann W, et al. Standardized uptake value of 2-(18)F] fluoro-2-deoxy-d-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:1398-404.
4. Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, Wax MK, et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1180-1184.
5. Argiris A, Stenson KM, Brockstein BE, Mittal BB, Pelzer H, Kies MS, Jayaram P, Portugal L, Wenig BL, Rosen FR, Haraf DJ, Vokes EE. Neck dissection in the combined-modality therapy of patients with locoregionally advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2004 May;26(5):447-55.
6. Armstrong J, Pfister D, Strong E, Heimann R, Kraus D, Polishook A, Zelefsky M, Bosl G, Shah J, Spiro R, et al. The management of the clinically positive neck as part of a larynx preservation approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Aug 1;26(5):759-65.
7. Beasley NJ, Prevo R, Banerji S, et al.: Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer. *Cancer Res* 2002, 62:1315–1320.

8. Bennett SH, Futrell JW, Roth JA, et al.: Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. *Cancer* 1971, 28:1255–1265.
9. Bernier J, Bataini JP. Regional outcome in oropharyngeal and pharyngolaryngeal cancer treated with high dose per fraction radiotherapy. Analysis of neck disease response in 1646 cases. *Radiother Oncol.* 1986 Jun;6(2):87-103.
10. Bourhis J, Etessami A, Wilbault P, et al. Altered fractionated radiotherapy in the management of head and neck carcinomas: advantages and limitations. *Curr Opin Oncol.* 2004;16:215-9.
11. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, Fisher SR, Clough RL, Downey MA, Scher RL. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Apr 1;58(5):1418-23.
12. Brkovich VS, Miller FR, Karnad AB, Hussey DH, McGuff HS, Otto RA. The role of positron emission tomography scans in the management of the N-positive neck in head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy. *Laryngoscope.* 2006 Jun;116(6):855-8.
13. Cannady SB, Lee WT, Scharpf J, Lorenz RR, Wood BG, Strome M, Lavertu P, Esclamado RM, Saxton JP, Adelstein DJ. Extent of neck dissection required after concurrent chemoradiation for stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2009 Aug 11.
14. Canning CA, Gubbels S, Chinn C, Wax M, Holland JM. Positron emission tomography scan to determine the need for neck dissection after chemoradiation for head and neck cancer: timing is everything. *Laryngoscope.* 2005 Dec;115(12):2206-8.

15. Chan AW, Ancukiewicz M, Carballo N, Montgomery W, Wang CC. The role of postradiotherapy neck dissection in supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jun 1;50(2):367-75.
16. Chen AY, Vilaseca I., Hudgins PA, Schuster D, Halkar R. PET-CT vs Contrast-enhanced CT: What is the role for each after chemoradiation for advanced oropharyngeal cancer? *Head Neck* 2006. 28: 487–495.
17. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 853-63.
18. Clayman GL, Johnson CJ II, Morrison W, Ginsberg L, Lippman SM. The role of neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with advanced nodal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:135–139.
19. Corry J, Peters L, Fisher R, Macann A, Jackson M, McClure B, Rischin D. N2-N3 neck nodal control without planned neck dissection for clinical/radiologic complete responders-results of Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *Head Neck.* 2008 Jun;30(6):737-42.
20. Dagum P, Pinto HA, Newman JP, Higgins JP, Terris DJ, Goffinet DR, Fee WE Jr. Management of the clinically positive neck in organ preservation for advanced head and neck cancer. *Am J Surg.* 1998 Nov;176(5):448-52.
21. Davidson BJ, Newkirk KA, Harter KW, Picken CA, Cullen KJ, Sessions RB. Complications from planned, posttreatment neck dissections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Apr;125(4):401-5.
22. Dequanter D, Lothaire P, Awada A, Lalami Y, Nguyen TH, Lemort M, et al. Does clinical and radiological response predict complete tumor control in N2-N3 squamous

- cell head and neck cancer after non-operative management of the neck? *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126:1225-1228.
23. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, et al. Correlation between response to cisplatinum-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer*. 1984;54:811-4.
24. Flier JS, Mueckler MM, Usher P, et al. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987; 235:1492-1495.
25. Frank DK, Hu KS, Culliney BE, Persky MS, Nussbaum M, Schantz SP, Malamud SC, Holliday RA, Khorsandi AS, Sessions RB, Harrison LB. Planned neck dissection after concomitant radiochemotherapy for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2005 Jun;115(6):1015-20.
26. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:2091-8.
27. Forest VI, Nguyen-Tan PF, Tabet JC, Olivier MJ, Larochelle D, Fortin B, Gélinas M, Soulières D, Charpentier D, Guertin L. Role of neck dissection following concurrent chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Head Neck*. 2006 Dec;28(12):1099-105.
28. Garden AS, Glisson BS, Ang KK, Morrison WH, Lippman SM, Byers RM, Geara F, Clayman GL, Shin DM, Callender DL, Khuri FR, Goepfert H, Hong WK, Peters LJ. Phase I/II trial of radiation with chemotherapy "boost" for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck: toxicities and responses. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2390-5.

29. Gavilán J, Gavilán C, Herranz J. Functional neck dissection: Three decades of controversy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:339-41.
30. Giannopoulou C. The role of SPET and PET in monitoring tumor response to therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1173-1200.
31. Gourin CG, Boyce BJ, Williams HT, Herdman AV, Bilodeau PA, Coleman TA. Revisiting the role of positron-emission tomography/computed tomography in determining the need for planned neck dissection following chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2009 Jun 18.
32. Gourin CG, Williams HT, Seabolt WN, Herdman AV, Howington JW, Terris DJ. Utility of positron emission tomography-computed tomography in identification of residual nodal disease after chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2006 May;116(5):705-10.
33. Goguen LA, Posner MR, Tishler RB, Wirth LJ, Norris CM, Annino DJ, Sullivan CA, Li Y, Haddad RI. Examining the need for neck dissection in the era of chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;132(5):526-31.
34. Grabenbauer GG, Rödel C, Ernst-Stecken A, Brunner T, Hornung J, Kittel K, Steinhart H, Iro H, Sauer R, Schultze-Mosgau S. Neck dissection following radiochemotherapy of advanced head and neck cancer--for selected cases only? *Radiother Oncol*. 2003 Jan;66(1):57-63.
35. Greene FL. *Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer-Verlag 2002.
36. Greven KM, Williams III, DW McGuirt WF Sr, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001;23:942-946.

37. Hanna E, Alexiou M, Morgan J, Badley J, Maddox AM, Penagaricano J, Fan CY, Breau R, Suen J. Intensive chemoradiotherapy as a primary treatment for organ preservation in patients with advanced cancer of the head and neck: efficacy, toxic effects, and limitations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jul;130(7):861-7.
38. Hitchcock YJ, Bentz BG, Sharma PK, Fang C, Tward JD, Pappas L, Chen J, Hayes JK, Shrieve DC. Planned neck dissection after definitive radiotherapy or chemoradiation for base of tongue cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Sep;137(3):422-7.
39. Homma A, Furuta Y, Oridate N, Suzuki F, Higuchi E, Nishioka T, Shirato H, Nagahashi T, Yagi K, Fukuda S. "Watch-and-see" policy for the clinically positive neck in head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2006 Dec;11(6):441-8.
40. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol.* 2008 Jun;33(3):210-22.
41. Johnson CR, Silverman LN, Clay LB, Schmidt-Ullrich R. Radiotherapeutic management of bulky cervical lymphadenopathy in squamous cell carcinoma of the head and neck: is postradiotherapy neck dissection necessary? *Radiat Oncol Investig* 1998; 6: 52-57.
42. Kumar B, Cordell KG, D'Silva N, Prince ME, Adams ME, Fisher SG, et al. Expression of p53 and Bcl-xL as predictive markers for larynx preservation in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134:363-9.
43. Kuntz AL, Weymuller EA Jr. Impact of neck dissection on quality of life. *Laryngoscope.* 1999 Aug;109(8):1334-8.

44. Kutler DI, Patel SG, Shah JP. The role of neck dissection following definitive chemoradiation. *Oncology*. 2004 Jul;18(8):993-8.
45. Lango MN, Andrews GA, Ahmad S, Feigenberg S, Tuluc M, Gaughan J, et al. Postradiotherapy neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma: pattern of pathologic residual carcinoma and prognosis. *Head Neck*. 2009;31:328-337.
46. Lau H, Phan T, Mackinnon J, Matthews TW. Absence of planned neck dissection for the N2-N3 neck after chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Mar;134(3):257-61.
47. Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Wanamaker JR, Eliachar I, Wood BG, Strome M. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. *Head Neck*. 1997 Oct;19(7):559-66.
48. Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein DJ, Saxton JP, Strome M, Wanamaker JR, Eliachar I, Wood BG. Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Apr;124(4):401-6.
49. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope*. 2005 Apr;115(4):629-39.
50. Leemans C, Tiwari R, van der Waal I, et al. The efficacy of comprehensive neck dissection with and without radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Laryngoscope* 1990;100:1194–1198.

51. León X, de Juan J, Costey M, Orús C, Venegas MP, Quer M. Vaciamientos selectivos en pacientes con metástasis ganglionares clínicas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55:73-80.
52. León X, López M, García J, Quer M. Resultados de un protocolo de preservación de órgano en pacientes con tumores localmente avanzados de la laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009 May;60(3):176-85.
53. León X, Orús C, Quer M. Diseño, mantenimiento y explotación de una base oncológica para pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002 Mar;53(3):185-90.
54. León X, Quer M, Orús C, de Dios E, Recher K. Treatment of neck nodes after induction chemotherapy in patients with primary advanced tumours. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000 Nov;257(9):521-5.
55. Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Werning JW, Mendenhall WM. Postradiotherapy neck dissection for lymph node-positive head and neck cancer: the use of computed tomography to manage the neck. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 20;24(9):1421-7.
56. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, Martin D, Stack BC Jr, Hollenbeak C, Fletcher JW. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2000 Feb;18(3):651-8.
57. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:494-498.
58. Martin HE, De Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer* 1951 4: 441-449.

59. Mau T, Oh Y, Bucci MK, Eisele DW. Management of cervical metastases in advanced squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa following radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jul;131(7):600-4.
60. McGuirt WF, Greven K, Williams D 3rd, Keyes JW Jr, Watson N, Cappellari JO, Geisinger KR. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck.* 1998 May;20(3):208-15.
61. McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2–N3 squamous cell head and neck cancer? *Head Neck* 2003;25:791–798.
62. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 2000.
63. Mendenhall WM, Parsons JT, Amdur RJ, Cassisi NJ, Million RR. Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: does planned neck dissection reduce the chance for successful surgical management of subsequent local recurrence? *Head Neck Surg* 1988;10:302–304.
64. Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Moore-Higgs GJ, Cassisi NJ. Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? *J Clin Oncol* 2000.
65. Moore MG, Bhattacharyya N. Effectiveness of chemotherapy and radiotherapy in sterilizing cervical nodal disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2005 Apr;115(4):570-3.
66. Mukheri SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck : What to expect. *Head Neck* 2001; 23:995-1005.

67. Mukhija V, Gupta S, Jacobson AS, Anderson Eloy J, Genden EM. Selective neck dissection following adjuvant therapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck*. 2009 Feb;31(2):183-8.
68. Murthy AK, Taylor SG 4th, Showel J, Caldarelli DD, Hutchinson JC Jr, Holinger LD, Witt TR, Hoover S. Treatment of advanced head and neck cancer with concomitant radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Dec;13(12):1807-13.
69. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, et al.: Extracapsular spread: a significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001, 92:3030–3036.
70. Narayan K, Crane CH, Kleid S, Hughes PG, Peters LJ. Planned neck dissection as an adjunct to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: for some or for all? *Head Neck*. 1999 Oct;21(7):606-13.
71. Nayak JV, Walvekar RR, Andrade RS, Daamen N, Lai SY, Argiris A, Smith RP, Heron DE, Ferris RL, Johnson JT, Branstetter BF 4th. Deferring Planned Neck Dissection Following Chemoradiation for Stage IV Head and Neck Cancer: The Utility of PET-CT. *Laryngoscope*. 2007 Dec;117(12):2129-2134.
72. Newkirk KA, Cullen KJ, Harter KW, Picken CA, Sessions RB, Davidson BJ. Planned neck dissection for advanced primary head and neck malignancy treated with organ preservation therapy: disease control and survival outcomes. *Head Neck*. 2001 Feb;23(2):73-9.
73. Newman JP, Terris DJ, Pinto HA, Fee WE Jr, Goode RL, Goffinet DR. Surgical morbidity of neck dissection after chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997 Feb;106(2):117-22.

74. Niibe Y, Karasawa K, Mitsuhashi T, Tanaka Y. Hyperfractionated radiation therapy for hypopharyngeal carcinoma compared with conventional radiation therapy: local control, laryngeal preservation and overall survival. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33:450-5.
75. Nouraei SA, Upile T, Al-Yaghchi C, Sandhu GS, Stewart S, Clarke PM, Sandison A. Role of planned postchemoradiotherapy selective neck dissection in the multimodality management of head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2008 May;118(5):797-803.
76. Ojiri H, Mendenhall WM, Stringer SP, Johnson PL, Mancuso AA. Post-RT CT as a predictive model for the necessity of planned post-RT neck dissection in patients with cervical metastatic disease from squamous cell carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2002;52:420-428.
77. Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, Stringer SP, Million RR. Neck dissection after twice-a-day radiotherapy: morbidity and recurrence rates. *Head Neck* 1989; 11: 400-404.
78. Pavón MA, Parreño M, León X, Sancho FJ, Céspedes MV, Casanova I, et al. Ku70 predicts response and primary tumor recurrence after therapy in locally advanced head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2008;123:1068-79.
79. Pasamontes JA, Cabrera MN, Delgado RC, Fernández C, Carreras JL, Scola B. Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET in Suspected Recurrent Head and Neck Cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008; 59(4): 190-7.
80. Pellitteri PK, Ferlito A, Rinaldo A, Shah JP, Weber RS, Lowry J, Medina JE, Gourin CG, Robbins KT, Suárez C, Shaha AR, Genden EM, Leemans CR, Lefebvre JL, Kowalski LP, Wei WI. Planned neck dissection following chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: is it necessary for all? *Head Neck*. 2006 Feb;28(2):166-75.

81. Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Byers RM, Garden AS, Goepfert H. Neck surgery in patients with primary oropharyngeal cancer treated by radiotherapy. *Head Neck*. 1996;18:552-559.
82. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. *Lancet*. 2000 Mar 18;355(9208):949-55.
83. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009 Jul;92(1):4-14. Epub 2009 May 14.
84. Pletcher SD, Kaplan MJ, Eisele DW, Singer MI, Uivey JM, Lee N. Management of cervical metastases in advanced squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:983-896.
85. Puc MM, Chrzanowski FA Jr, Tran HS, Liu L, Glicksman AS, Landman C, Slotman GJ. Preoperative chemotherapy-sensitized radiation therapy for cervical metastases in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Mar;126(3):337-42.
86. Quer M, León X. VI curso sobre cáncer de laringe e hipofaringe. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona. 2005.
87. Quer M, León X. Organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007 Dec;58(10):476-82.
88. Rengan R, Pfister DG, Lee NY, et al. Long-term neck control rates after complete response to chemoradiation in patients with advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 465-469.

89. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Jul;128(7):751-8.
89. Robbins KT, Doweck I, Samant S, Vieira F. Effectiveness of superselective and selective neck dissection for advanced nodal metastases after chemoradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Nov;131(11):965-9.
90. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pret CW. Standardizing neck dissection terminology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991. 117: 601-605.
91. Robbins KT, Shannon K., Vieira F. Superselective Neck Dissection After Chemoradiation Feasibility Based on Clinical and Pathologic Comparisons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:486-489.
92. Robbins KT, Wong FS, Kumar P, Hartsell WF, Vieira F, Mullins B, Niell HB. Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Jun;125(6):670-5.
93. Rouviere H, Delmas A. Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 1: Cabeza y Cuello. 11ª edición. 2005 Ed. Masson.
94. Roy S, Tibesar RJ, Daly K, Pambucian S, Lee HK, Gapany M, Adams GL. Role of planned neck dissection for advanced metastatic disease in tongue base or tonsil squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Head Neck*. 2002 May;24(5):474-81.

95. Ryan WR, Fee Jr, WE Le QT, Pinto HA. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2005;115:645–650.
96. Sanguineti G, Corvo R, Benasso M, Margarino G, Sormani M, Roncallo F, et al. Management of the neck after alternating chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck*.1999;21:223-228.
97. Sellers A.H. The clinical classification of malignant tumours: The TNM system. *C.M.A. journal* 1971; vol 105.
98. Sewall GK, Palazzi-Churas KL, Richards GM, Hartig GK, Harari PM. Planned postradiotherapy neck dissection: Rationale and clinical outcomes. *Laryngoscope*. 2007 Jan;117(1):121-8.
99. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*. 1990;160:405-409.
100. Shah J, Johnson N, Batsakis J. *Oral Cancer*. London: Martin Dunitz-Taylor and Francis Group: 2003.
101. Simon C, Goepfert H, Rosenthal DI, Roberts D, El-Naggar A, Old M, Diaz EM Jr, Myers JN. Presence of malignant tumor cells in persistent neck disease after radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx is associated with poor survival. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 Apr;263(4):313-8.
102. Slotman GJ, Doolittle CH, Glicksman AS. Preoperative combined chemotherapy and radiation therapy plus radical surgery in advanced head and neck cancer. Five-year results with impressive complete response rates and high survival. *Cancer*. 1992 Jun 1;69(11):2736-43.
103. Snow GB, Annyas AA, Van Slooten EA, Bartelink H, Hart AM (1982) Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol* 7:185 - 192.

104. Sobin LH. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. *Cancer*. 2001 Apr 15;91(8 Suppl):1589-92.
105. Stenson KM, Huo D, Blair E, Cohen EE, Argiris A, Haraf DJ, Vokes EE. Planned post-chemoradiation neck dissection: significance of radiation dose. *Laryngoscope*. 2006 Jan;116(1):33-6.
106. Stenson KM, Haraf DJ, Pelzer H, Recant W, Kies MS, Weichselbaum RR, Vokes EE. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy: the feasibility of selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Aug;126(8):950-6.
107. Strasser MD, Gleich LL, Miller MA, Saavedra HI, Gluckman JL. Management implications of evaluating the N2 and N3 neck after organ preservation therapy. *Laryngoscope* 1999;109:1776-1780.
108. Suárez Fernández JP, Maldonado Suárez A, Domínguez Grande M, Santos Ortega M, Rodríguez Villalba S, García Camañaque L, Resino MC, Pozo García MA. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en la patología oncológica de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004; 55: 303-309.
109. Teknos TN, Cox C, Barrios MA, Chepeha DB, Bradford CR, Fisher SG, et al. Tumor angiogenesis as a predictive marker for organ preservation in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;112:844-51.
110. Thariat J, Ahamad A, Garden AS, et al. Prediction of neck dissection (ND) requirement following definitive radiotherapy (RT) for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (Suppl 1): S17-S18.
111. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, Worden F, Lee J, Bradford C, et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: A new treatment paradigm. *J Clin Oncol*. 2006;24:593-8.

112. van der Putten L, van den Broek GB, de Bree R, van den Brekel MW, Balm AJ, Hoebbers FJ, Doornaert P, Leemans CR, Rasch CR. Effectiveness of salvage selective and modified radical neck dissection for regional pathologic lymphadenopathy after chemoradiation. *Head Neck*. 2009 May;31(5):593-603.
113. Vedrine PO, Thariat J, Hitier M, Janot F, Kaminsky MC, Makeieff M, De Raucourt D, Lapeyre M, Toussaint B; French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou Group. Need for neck dissection after radiochemotherapy? A study of the French GETTEC Group. *Laryngoscope*. 2008 Oct;118(10):1775-80.
114. Velazquez RA, McGuff HS, Sycamore D, Miller FR. The role of computed tomographic scans in the management of the N-positive neck in head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:74-77.
115. Vongtama R, Lee M, Kim B, et al. Early nodal response as a predictor for necessity of functional neck dissection after chemoradiation. *Cancer J* 2004;10:339-342.
116. Wanebo H, Chougule P, Ready N, Safran H, Ackerley W, Koness RJ, McRae R, Nigri P, Leone L, Radie-Keane K, Reiss P, Kennedy T. Surgical resection is necessary to maximize tumor control in function-preserving, aggressive chemoradiation protocols for advanced squamous cancer of the head and neck (stage III and IV). *Ann Surg Oncol*. 2001 Sep;8(8):644-50.
117. Wang SJ, Wang MB, Yip H, Calcaterra TC. Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases. *Laryngoscope* 2000. Nov;110(11):1794-7.
118. Wang SJ, Wang MB, Calcaterra TC. Radiotherapy followed by neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999 Feb;108(2):128-31.

119. Wenzel S, Sagowski C, Kehrl W, Metternich FU. The prognostic impact of metastatic pattern of lymph nodes in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004 May;261(5):270-5.
120. Yao M, Hoffman HT, Chang K, Funk GF, Smith RB, Tan H, Clamon GH, Dornfeld K, Buatti JM. Is planned neck dissection necessary for head and neck cancer after intensity-modulated radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 1;68(3):707-81.
121. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the karnofsky Performance status. *Cancer* 1980; 45: 2220-2224.
122. Yeung AR, Liauw SL, Amdur RJ, Mancuso AA, Hinerman RW, Morris CG. Lymph node-positive head and neck cancer treated with definitive radiotherapy. Can treatment response determine the extent of neck disease? *Cancer.* 2008;112:1076-1082.
123. Zanaret M., Paris J., Duflo S. Évidements ganglionnaires cervicaux. EMC (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Tête et cou, 46-470, 2005.