

# Radioterapia del grupo ganglionar retrofaríngeo y retroestiloideo: ¿Cuándo y a quién? Una revisión de la literatura

## Radiotherapy for retropharyngeal and retrostyloid lymph node groups: When and who? A review of the literature

Mariana Alberdi G.<sup>1</sup>, Marcelo Torres M.<sup>1</sup>, Federico Lorenzo G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Académica Radioterápica, Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 28 de febrero de 2023. Aceptado el 08 de enero de 2024.

Correspondencia: Mariana Alberdi G. Maldonado 2341, Montevideo, Uruguay. Email: malberdig@udd.cl

### Resumen

La radioterapia de cabeza y cuello posee un rol central en el tratamiento de las neoplasias otorrinolaringológicas, ya sea como tratamiento adyuvante a la cirugía o como terapia definitiva. Dentro de este campo de estudio, un tópico aún poco explorado y motivo de debate, es la indicación de irradiación de los ganglios linfáticos retrofaríngeos, correspondientes a los niveles VIIa y VIIb de cuello. Hemos llevado a cabo una revisión sistemática con el objetivo de dilucidar criterios de irradiación electiva de estos grupos nodales y de emitir recomendaciones en cuanto a su inclusión en la práctica de la radio-oncología.

**Palabras clave:** carcinoma de cabeza y cuello, radioterapia, nivel ganglionar VII de cuello, ganglios linfáticos retrofaríngeos, ganglios linfáticos retroestiloideos.

### Abstract

*Radiation therapy has a central role in the management of head and neck malignancies, either as adjuvant treatment after surgery or as definitive therapy. Within this field of study, a still poorly explored and matter-of-debate topic is the indication for irradiation of retropharyngeal lymph nodes, corresponding to neck levels VIIa and VIIb. We have conducted a systematic review with the objective of elucidating elective irradiation criteria for these nodal groups and to issue recommendations about its inclusion in the practice of radiation oncology.*

**Keywords:** head and neck carcinoma, radiation therapy, neck lymph level VII, retropharyngeal lymph nodes, retrostyloid lymph nodes.

### Introducción

El cáncer de cabeza y cuello (CCyC) consiste en un grupo heterogéneo de neoplasias comprendidas entre la base del cráneo y las clavículas. Clásicamente, se han considerado dentro de este grupo a aquellos tumores procedentes de la naso, oro e hipofaringe, cavidad oral, laringe, glándulas salivales y senos paranasales. A nivel mundial, es un sitio frecuente de asentamiento de tumores primarios, dando cuenta aproximadamente de 900.000 (6%) y 400.000 (5%) de los nuevos casos y muertes al año, respectivamente<sup>1</sup>. La ponderación di-

ferencial de los factores de riesgo contribuye a la distribución heterogénea de la enfermedad en las distintas regiones del mundo.

Actualmente, la radioterapia (RT) definitiva junto con la cirugía son los pilares de los tratamientos oncológicos en etapas tempranas. La preferencia de una modalidad sobre la otra se basa en el subsitio anatómico del tumor, la accesibilidad quirúrgica, los resultados cosmético-funcionales y la morbilidad asociada a cada una, pudiendo ser combinadas en los casos de alto riesgo. En el caso de la RT, tanto la probabilidad de curación como la toxicidad dependen en gran medida de la técnica emplea-

da como de una adecuada selección de blancos ganglionares de riesgo. Estudios han reparado en la importancia de la correcta delimitación del volumen a irradiar, puesto que la omisión de áreas de riesgo ha implicado mayor recurrencia fuera de los márgenes considerados o en zonas infradosificadas<sup>2</sup>. Es por ello que, en un intento de reducir la variabilidad interindividual en la demarcación de estos volúmenes objetivos, ya sea tumoral macroscópico (GTV) o clínico con riesgo de diseminación microscópica (CTV), se han confeccionado guías unificadas de criterios de contorno<sup>3</sup>.

Un área que aún es motivo de debate corresponde a las indicaciones de irradiación del grupo ganglionar retrofaríngeo (RF) y retroestiloideo, correspondientes a los niveles VIIa y VIIb de Grégoire, respectivamente<sup>4</sup>. Debido a la no uniformidad en los criterios de tratamiento de estos grupos ganglionares, hemos formulado la siguiente pregunta de investigación: ¿sobre qué pacientes debería indicarse la radioterapia electiva de los niveles ganglionares VIIa y VIIb? Para responder esta pregunta hemos decidido realizar una revisión sistemática<sup>5</sup> con tal de definir los criterios de inclusión de estos grupos en los volúmenes electivos a irradiar.

Con ello se pretende sentar bases para futuras investigaciones y familiarizar al Radioterapeuta con la consideración del grupo VII en las distintas situaciones clínicas.

Se realizó una revisión sistemática siguiendo los criterios PRISMA 2020<sup>6</sup>. El objetivo de esta revisión fue definir los pacientes de CCyC en quienes debería indicarse radioterapia electiva a los niveles ganglionares VIIa y VIIb. La pregunta que centró la búsqueda fue: ¿cuáles son las indicaciones de radioterapia en los niveles restoestiloideos y retrofaríngeos? Se consultó en las bases de datos PubMed, Scopus, Epistemonikos, Scielo y Google Scholar por 2 investigadores independientes (M.A. y F.L.). La estrategia de búsqueda incluyó los términos de vocabulario controlado “node”, “lymph node”, “radiotherapy” y “radiation therapy”. También se utilizaron términos de vocabulario médico no controlado como “retropharyngeal”, “retrostyloid”, “post styloid”, “VIIa” y “VIIb”. Los algoritmos de búsqueda quedaron entonces de la siguiente forma: (1) ((retrostyloid) OR (post styloid) OR (VIIb)) AND ((lymph

node) OR (node)) AND ((radiation therapy) OR (radiotherapy)) y (2) ((retropharyngeal) OR (VIIa)) AND ((lymph node) or (node)) AND ((radiotherapy) OR (radiation therapy)).

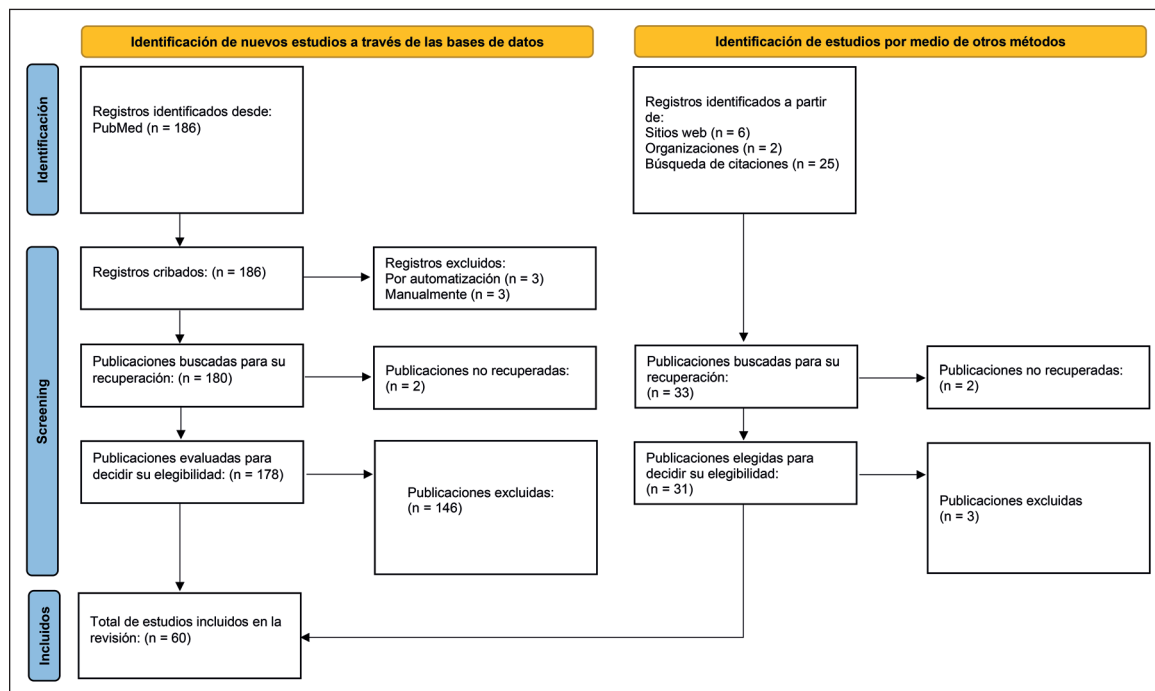
Se realizó una búsqueda exhaustiva de los estudios elegibles a partir del 1 enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2022. Se incluyeron todos los estudios controlados, observacionales retrospectivos y prospectivos que en el título o en el resumen se hiciera mención a los términos MeSH nombrados, sin discriminar por el idioma de publicación original. Se excluyeron informes de casos, notas técnicas, revisiones, cartas, resúmenes de conferencia y estudios duplicados y todos aquellos trabajos que no aludieran a probabilidad de metástasis ni a radioterapia RF en CCyC. Adicionalmente, se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos citados en las referencias de las primeras fuentes escrutadas, y que su contenido resultara relevante para la mayor comprensión sobre un determinado tema.

De lo anterior se desprende lo siguiente: desde PubMed se obtuvieron 183 resultados para el grupo VIIa y 8 resultados para el grupo VIIb. Para el primero se seleccionaron 29, junto con 1 desde Epistemonikos y 2 de Google Scholar y para el segundo se seleccionaron 2 artículos (**Figura 1**).

Paralelamente se realizó una revisión sobre la toxicidad asociada a la radioterapia en CCyC y sobre los grupos RF, consultando la base de datos PubMed. Fue empleado un algoritmo de búsqueda con los siguientes descriptores: (retropharyngeal) AND ((node) OR (lymph node)) AND ((toxicity) OR (quality of life) OR (sparing)). Se consultaron todas las fuentes primarias de investigación disponibles realizadas en seres humanos a partir del 1 enero de 1990 hasta el 1 de diciembre de 2022, que en el título o en el resumen se hiciera alusión a los términos nombrados, siendo seleccionados para su análisis 3 artículos de 24 comprendidos en la búsqueda original.

Cualquier discrepancia entre los 2 revisores (M.A. y F.L.) fue resuelta por discusión.

El objetivo de la presente revisión es otorgar una recomendación en torno a las indicaciones de irradiación de los grupos ganglionares ya mencionados, sopesando los beneficios del control sobre los riesgos de toxicidad inherentes.



**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA 2020 realizado para la presente revisión, que incluyó búsquedas en bases de datos, registros y otras fuentes.

### Rol de la estadificación

La 8ª edición de la estadificación TNM de la AJCC (2018), se utiliza para clasificar el CCyC. El estadio al momento del diagnóstico predice el pronóstico y guía la decisión terapéutica; en ello radica la importancia de una correcta estadificación local y regional. En un estudio retrospectivo se analizó la precisión de las distintas modalidades imagenológicas al comparar con los hallazgos histológicos de piezas quirúrgicas retrofaríngeas. En este se estableció la superioridad del PET vs la resonancia magnética y la tomografía computada<sup>7</sup>. Ensayos recientes han demostrado para el PET un valor predictivo negativo (VPN) de 94% en pacientes cN0 y un cambio de conducta terapéutica hasta en un 67,7% de los casos<sup>8</sup>. Por consenso, para considerarse patológicos los ganglios RF, deben cumplirse uno o más de los siguientes criterios radiológicos: diámetro del eje menor > 6 mm, necrosis central, agrupación nodal, adenopatías RF mediales, extensión extracapsular, infiltración grasa/músculo adyacente y realce capsular irregular<sup>9,10</sup>.

### Anatomía y contenidos

La primera obra que describe los ganglios retrofaríngeos fue realizada por el anatomista Henry Rouvière, en 1938<sup>11</sup>. Señala que este grupo se encuentra contenido en un espacio delimitado por la musculatura constrictora faríngea por anterior, prevertebral por posterior, vaina carotídea interna por lateral, extendiéndose desde la base del cráneo hasta el límite inferior del cuerpo vertebral C3 en el sentido céfalo-caudal (120, y comprendida entre 2 láminas de la fascia cervical profunda (alar por posterior y bucofaríngea por anterior). Yendo más allá, Rouvière subdividió este espacio entre RF lateral (los cuales llevan su epónimo) y medial. Se delimitan por una línea tangencial al borde lateral del músculo largo de la cabeza, conteniendo ambos grasa y linfonodos. Los ganglios laterales suelen ser 1-3 midiendo entre 2-5 mm, disminuyendo en número y calibre durante la adultez<sup>12</sup>. Son además más superiores al extenderse entre C1-C2. Los mediales son raramente vistos en la niñez, despreciables en la adultez, y son más inferiores

al comprenderse entre C2-C3<sup>13</sup>. Este último grupo al no tener casi representación, suele omitirse en la práctica clínica radioterápica.

En un intento de estandarizar los procedimientos en radioterapia, Grégoire et al. actualizaron las guías de referencia en la delimitación ganglionar en 2013 con técnicas altamente conformacionales<sup>4</sup>. Específicamente, se redefinió el nivel RF como grupo VII, apuntado originalmente como IX por el atlas TNM. Adicionalmente, se subdividió en 2 grupos: VIIa o retrofaríngeo y VIIb o retroestiloideo. Los límites de VIIa son prácticamente los mismos que los definidos por Róuviere, especificando que se extiende entre el límite superior del cuerpo C1 y borde superior del cuerpo del hioides, omitiendo el grupo RF medial por escasa relevancia en el adulto<sup>14</sup>. El nivel VIIb corresponde a la continuación céfalica del grupo II. Queda comprendido entre

el espacio parafaríngeo por anterior, cuerpo de C1 por posterior, glándula parótida y porción lateral del proceso estiloideo por lateral y borde medial de la carótida interna, hacia medial. Por céfalico colinda con la base del cráneo y por caudal se extiende hasta el borde inferior del proceso transversario C1. Contiene grasa, linfonodos retroestiloideos y los vasos yugulo-carotídeos internos.

A continuación, se presenta la tabla traducida y modificada del artículo de Grégoire et al.<sup>4</sup> con los límites anatómicos del nivel VII (Tabla 1) y la demarcación de los grupos sobre una TC de planificación con el software de planificación de radioterapia Eclipse™ (Figura 2).

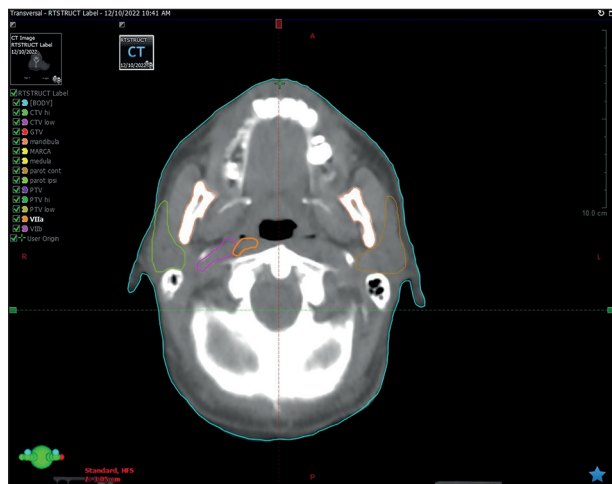
#### Indicaciones de irradiación electiva

La decisión para incluir ciertos volúmenes en la irradiación nodal electiva, como el volu-

**Tabla 1. Tabla extraída del artículo de Grégoire et al.<sup>15</sup>, modificada y traducida al español con los límites anatómicos de los niveles VIIa y VIIb.**

Sitio primario	Grupo VIIa		Grupo VIIb	
	Ipsilateral	Contralateral	Ipsilateral	Contralateral
Nasofaringe	Sí	Sí	Sí	Sí
Orofaringe	Paladar blando Pared faríngea posterior Extensión a línea media T3/T4 ≥ N2 GTV ≤ 1 cm del grupo	Paladar blando Pared faríngea posterior Extensión a línea media	Compromiso bulky porción superior nivel II  GTV ≤ 1 cm del grupo	No
Hipofaringe	Pared faríngea posterior Área postcricóidea T3/T4 ≥ N2b	Pared faríngea posterior Área postcricóidea T3/T4 ≥ N2b	Compromiso bulky porción superior nivel II	No
Cavidad nasal Senos paranasales	T3/T4 SNUC Estesioneuroblastoma	T3/T4 SNUC Estesioneuroblastoma	Compromiso bulky porción superior nivel II	No
Glándula salival	Dependiendo de su ubicación*	Dependiendo de su ubicación*	Compromiso bulky porción superior nivel II	No
Primario desconocido	VEB (+)	VEB (+)	Compromiso bulky porción superior nivel II	No
Laringe	No	No	Compromiso bulky porción superior nivel II	No
Cavidad oral	No	No	Compromiso bulky porción superior nivel II	No

\*Debe considerarse en carcinomas de glándulas salivales menores ubicadas en áreas de riesgo, por ejemplo pared faríngea posterior.



**Figura 2.** Figura de elaboración propia indicando la demarcación de los grupos VIIb y VIIa (lateral y medial, respectivamente) sobre un TC de simulación con el software de planificación de radioterapia Eclipse™

men blanco clínico ganglionar de bajo riesgo (CTVn-LR), se basa meramente en la probabilidad de metástasis oculta. Esta, a su vez, se ha calculado en base a piezas quirúrgicas, hallazgos clínicos y modelos matemáticos<sup>15,16</sup>. Por consenso, el umbral de riesgo que justificaría la irradiación nodal profiláctica de ciertas áreas, se sitúa en valores de probabilidad de afección  $\geq 10-15\%$ <sup>17</sup>.

Hoy en día, la única indicación irrefutable sobre la irradiación electiva del grupo VII, independiente del estadio, es en el cáncer de nasofaringe. Esta localización drena sus vasos linfáticos directamente y decusada en el grupo VII, y al ser el primer escalón se ha descrito su compromiso del 69-90% de los casos en diversos trabajos<sup>18,19</sup>.

Si se ven afectados, implican un peor pronóstico en cuanto a progresión y supervivencia cáncer específica, sobre todo si el compromiso es bilateral<sup>20</sup>. Consecuentemente, y de acuerdo con la última guía de Biau et al.<sup>17</sup>, este nivel (VIIa, VIIb) debe ser incluido en la irradiación nodal electiva en el primario de nasofaringe y de manera bilateral, sea cual sea el estadio.

En relación al carcinoma de orofaringe el riesgo de metástasis ganglionar VIIa es poco frecuente (16%). Analizado por subsitios, el mayor riesgo lo determina el paladar blando (56%) seguido de la pared faríngea posterior (38%) y región tonsilar (14%)<sup>21</sup>.

La afectación del grupo VIIb se ha encontrado en el 13% de los pacientes con cáncer de orofaringe. El único factor predictivo demostrado hasta la fecha es la afectación bulky de la porción superior del grupo ipsilateral II, estudios recientes han aumentado la ponderación del riesgo con ganglios mayores a 1,5 cm, sin riesgo en el grupo VIIb contralateral<sup>22</sup>. Asimismo, el compromiso de los ganglios RF en cáncer de orofaringe se asocia con un detrimento en el control oncológico<sup>23-25</sup>.

En un estudio de cohortes, se encontró que en 700 pacientes con CCyC tratados con RT definitiva con o sin quimioterapia concomitante, la recurrencia en ganglios RF se documentó en tan sólo 2 de estos, 1 con compromiso de pared faríngea posterior, a quién no se le incluyó el nivel VII superior al borde caudal de C1<sup>26</sup>. Siguiendo esta misma línea, un estudio retrospectivo, infirió la factibilidad de omitir la porción superior del grupo VIIa ipsilateral en el carcinoma de orofaringe, sin que esto repercuta en el control local conllevando un significativo menor riesgo de xerostomía. En una de las recurrencias del grupo VIIa respetado, se constató un GTV muy cercano al grupo RF, por lo que se sugiere que este podría ser otro motivo de indicación de irradiación nodal electiva ipsilateral<sup>27</sup>. Faltan más estudios para evaluar la factibilidad de la omisión de VII alto.

Con respecto a los subsitios de orofaringe con menor riesgo de diseminación RF, un reciente estudio retrospectivo estableció la factibilidad de omitir el grupo contralateral en primarios de base de lengua y tonsila palatina<sup>28</sup>. Aquellos con preservación del grupo VII contralateral, tuvieron las mismas tasas de control local y falla a distancia que aquellos en los que se incluyó dentro del CTV nodal electivo. Una crítica al trabajo es que no especifican los límites de marcado de dicho grupo. Otro estudio retrospectivo determinó seguridad en la omisión del grupo RF contralateral en primarios de orofaringe con cN0 contralateral. No se reportó falla en el grupo RF contralateral, sin embargo, una observación a los resultados a este estudio es que el grupo experimental se componía por primarios de bajo riesgo<sup>29</sup>.

Con todo esto, se desprende que la irradiación nodal electiva bilateral del grupo VIIa resulta razonable en los primarios de orofarin-

ge con riesgo de diseminación cruzada (pared faríngea posterior, paladar blando o cualquier primario que se extienda a la línea media)<sup>30</sup>. En el resto de los casos, es una opción segura incluir el nivel VII ipsilateral sólo en casos de alto riesgo de compromiso (T3/T4,  $\geq$  N2 para VIIa, bulky en II superior para VIIb y GTV ubicado a 1 cm o menos del grupo VII)<sup>31</sup>. Destacándose en los casos VPH(+) una mejor respuesta a los tratamientos, sería factible reducir los volúmenes blanco, mejorando así la calidad de vida<sup>32</sup>.

En el caso de la hipofaringe, series han calculado la incidencia de la afectación radiológica del grupo VII en 17% y patológica entre 17,7-62% siendo bilateral en  $>$  50% de los casos<sup>33-35</sup>. Este riesgo es significativamente atribuible al subsitio de pared faríngea posterior/área postcricoidea<sup>36</sup>. Factores de riesgo documentados para el compromiso RF son los siguientes: compromiso pared posterior/postcricoidea,  $\geq$  N2b y T3/T4 de seno piriforme<sup>37</sup>. En este último, un trabajo identificó bilateralidad en el compromiso RF en un 24% de los pacientes<sup>38</sup>.

Asimismo, se ha demostrado que el compromiso del grupo RF conlleva un peor pronóstico en términos de supervivencia<sup>33</sup>. La mayoría de estos estudios se basan en el abordaje quirúrgico de la disección nodal VII, que abarca los ganglios laterales de Rouvière (VIIa)<sup>39</sup>, y fueron publicados previamente a la actualización de las guías de Grégoire et al., por ende, no se señala al grupo VIIb como tal. Por extrapolación, sin embargo, un compromiso bulky de la porción superior del grupo II, evidentemente supone un mayor riesgo de metástasis RF, debido a la distorsión del drenaje linfático y mayor probabilidad de flujo retrógrado hacia la zona de interés. Por todo lo anterior, coincidimos con Biau y colegas<sup>17</sup> en su recomendación a irradiar el grupo VIIa bilateral en tumores primarios de pared posterior, postcricoideo, pero extendiendo la sugerencia a tumores avanzados de seno piriforme (T3/T4) y/o estatus ganglionar N2b o superior, por los motivos recientemente expuestos. Concordamos también con la irradiación nodal electiva ipsilateral del grupo VIIb para los casos con compromiso bulky superior de II en cáncer de orofaringe, pese a que hacen falta más estudios para dilucidar esta materia.

Si bien, el carcinoma de cavidad nasal y senos paranasales suponen una entidad menos frecuente, la proporción de casos con afectación del grupo VIIa no deja de ser menor. Algunas series han reportado una incidencia radiológica conjunta de hasta 30,6%, siendo el grupo más afectado después del nivel II. Del mismo modo, la bilateralidad asciende a un 27,3%<sup>40,41</sup>. Se ha descrito además un peor pronóstico en cuanto a control locoregional y supervivencia<sup>41</sup>. Analizado por subsitio, el cáncer de seno maxilar es el que mayor probabilidad tiene de desarrollar metástasis cervicales, reportándose cifras de hasta un 21% entre los tumores T3-T4<sup>42,43</sup>. Sin embargo, al analizar específicamente el compromiso del nivel VIIa en dicha localización, Anh et al reportan un compromiso del 1,1%<sup>42</sup>.

La histología que se ha visto más representada en estos casos es la del carcinoma escamoso y SNUC<sup>41,44</sup>.

Resulta interesante destacar que, en un estudio, ninguno de los pacientes que recibió RT nodal electiva RF (cN0) cursó con recaída en grupo VII, vs 1 paciente que no recibió cobertura de dicho volumen. Factores de riesgo para la recurrencia ganglionar en general fueron T avanzado (T3, T4) y pobre diferenciación<sup>40</sup>. En un reciente estudio retrospectivo<sup>45</sup>, se revisó la factibilidad de omitir la RT profiláctica sobre VIIa en el carcinoma adenoideo quístico. En este trabajo, se vio que la incidencia de metástasis RF era de 7,8% y que la RT electiva en casos cN0 no modificaba supervivencia global, progresión y metástasis libre de enfermedad.

En el caso de la cavidad nasal, el mayor riesgo de metástasis en el grupo VIIa lo supone el estesonuroblastoma, con cifras discrepantes según distintos autores, variando entre 5,5 a 22,7%<sup>46,47</sup>.

Con todos estos antecedentes, sugerimos RT nodal profiláctica bilateral al grupo VIIa en los casos de carcinoma nasal y de senos paranasales T3-T4, SNUC o estesonuroblastoma e ipsilateral VIIb para compromiso bulky del grupo II (según teoría expuesta de inversión en el flujo linfático)<sup>48</sup>, pudiendo ser obviado en histologías de comportamiento biológico distinto al carcinoma escamoso, como el adenoideo quístico.

El carcinoma de glándulas salivales representa un grupo heterogéneo de tumores que se

originan de diversas localizaciones anatómicas y diversas histologías. En general, las glándulas salivales mayores no exhiben riesgo de metástasis oculta RF, por tal la RT profiláctica se aboca a los grupos Ib-IV ipsilateral<sup>49</sup>. Lo mismo es aplicable para las glándulas salivales menores, con el reparo de considerar su ubicación dentro del tracto aerodigestivo superior, puesto que, de involucrar un área de riesgo como la mucosa faríngea posterior, debe añadirse el grupo VIIa al volumen radiante electivo. De la misma manera, una carga importante tumoral del nivel II en su porción superior, debe ser tomada en cuenta para incluir al grupo VIIb ipsilateral.

En el caso de tumores de laringe y cavidad oral, la incidencia de compromiso RF reportada en la literatura se reduce a un par de casos; 4% para laringe y 0,6% para cavidad oral<sup>50,51</sup>. En un estudio retrospectivo de 6 casos con compromiso RF en carcinomas de cavidad oral, todos los pacientes debutaron previamente con compromiso del nivel II superior<sup>52</sup>. Dicho antecedente nuevamente apoya la decisión de irradiar el nivel VIIb, según la presencia o no de compromiso bulky del nivel II superior.

Una mención especial requiere el primario desconocido de cabeza y cuello. Este se define como tal cuando tras un exhaustivo proceso diagnóstico no se ha logrado filiar el origen de metástasis ganglionares cervicales histológicamente confirmadas. En un estudio retrospectivo, se calculó que un 10,3% debutó con afectación nodal RF (7/68) y de estos, 1 con compromiso bilateral, no ensombreciendo el pronóstico su positividad. Quienes poseían mayor riesgo eran quienes tenían compromiso ganglionar cN2b o mayor<sup>53</sup>. Esto es esperable dado que la etiología más frecuente de los primarios desconocidos lo determinan el cáncer de amígdala palatina y base de lengua, los cuales tienen riesgo de afectación RF menor a 15%<sup>21</sup>. Referente al manejo de radioterapia en los carcinomas de primarios desconocidos, la misma es controversial y las decisiones basadas en la experiencia y destrezas del equipo multidisciplinario son fundamentales<sup>54</sup>.

### Toxicidad asociada

Las preguntas que centraron nuestra búsqueda referente a toxicidad fueron: ¿cuáles son

los riesgos inherentes a la integración del grupo VII dentro de los volúmenes de irradiación electivos en la práctica?, y, ¿hay alguna manera de evitarlos o atenuarlos? Se destaca hoy la necesidad de técnicas de intensidad modulada (IMRT) como estándar en calidad para el manejo CCyC. Esta técnica ha logrado disminuir significativamente el riesgo de toxicidades agudas y tardías relacionadas a la RT, tales como la xerostomía y disfagia<sup>55</sup>, aunque sin llegar a anularlas por completo. El hecho de que el CTV electivo cubre amplias áreas ganglionares, implica indistintamente una mayor entrega de dosis a tejido sano, aún con técnicas altamente conformacionales. El objetivo es ponderar un correcto balance en el índice terapéutico: considerar el mínimo volumen electivo posible capaz de evitar una recurrencia, pero respetando a su vez al máximo la tolerancia de los órganos de riesgo. Esto presenta una relevancia en la irradiación sobre el grupo ganglionar VII, cuya cercanía a parótida y musculatura constrictora faríngea (MCF). En un estudio prospectivo, se incluyeron pacientes con CCyC localmente avanzados y se compararon grupos con RT electiva del grupo VII bilateral vs ipsilateral. Se encontró que el grupo con RT electiva ipsilateral presentaban mejores resultados en todas las esferas de calidad de vida relacionadas a disfagia y no tuvieron recurrencias en el grupo VII contralateral<sup>56</sup>. Sin embargo, este estudio no especificaba las sublocalizaciones de los primarios.

Adicionalmente, un estudio realizado por Eisbruch et al., resalta la importancia de las técnicas modernas, al constatarse que en el 82% de sus pacientes recibiendo irradiación RF bilateral pero respetando el nivel VIIb contralateral, se logró respetar el límite de dosis parotídea contralateral estipulada ( $D_{mean} \leq 26$  Gy)<sup>57</sup>.

Por lo tanto, se debe considerar juiciosamente la indicación del grupo VIIa/b según el riesgo de metástasis oculta, e ipsilateral siempre que sea posible, delimitar los OAR según las guías disponibles y respetando las dosis límites establecidas.

### Discusión

Al presente, las situaciones clínicas acreedoras de la inclusión del grupo VII bajo el CTV

electivo siguen siendo un motivo de confusión. La poca noción de este grupo y sus límites debido a su escaso abordaje quirúrgico, junto con su relativo bajo riesgo de compromiso dentro de los cánceres de cabeza y cuello, determinan que la evidencia respecto a esta interrogante sea aún escuálida. Quedando su indicación supeditada a protocolos institucionales, comités oncológicos o a la discreción del radioterapeuta. Algunos trabajos han dado luces en cuanto a la efectividad de esta práctica ejecutada sistemáticamente. Uno de ellos, de naturaleza retrospectiva, analizó los patrones de recurrencia en 76 pacientes con CCyC localmente avanzados tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT)/ radioterapia guiada por imagen (IGRT) profiláctica a nivel RF, bilateral a dosis de 54-56 Gy. Estos pacientes exhiben mayor riesgo de enfermedad subclínica RF debido a la extensión tumoral, subsitio anatómico o estadio nodal. Como salvedad, el grupo VII contralateral se delimitó hasta el borde superior de C1 a diferencia del ipsilateral que se consideró hasta la base de cráneo, con tal de respetar la glándula parótida contraria. Ningún paciente manifestó recurrencia en el grupo VII con una mediana de seguimiento de 22 meses<sup>58</sup>. Previamente otro estudio nos mostró que con IMRT, 2 de 3 casos de falla local RF fueron por recurrencia marginal en áreas infradosificadas 15 al igual que otro trabajo que reportó una falla marginal RF con IMRT que paradójicamente no se vio en el grupo de comparación que se sometió a RT 3D<sup>59</sup>.

La presente revisión pretende reunir la evidencia disponible en cuanto al riesgo de compromiso, recurrencia y toxicidad, con tal de emitir una recomendación consistente en cuanto a los criterios de inclusión nodal RF en RT de cabeza y cuello. Hasta el momento las guías disponibles han aunado esfuerzos en la delimitación precisa del grupo VII para normalizar la práctica clínica y han forjado recomendaciones generales en cuanto a la incorporación de distintos niveles, sin pormenorizar en dicho grupo ni en la caracterización tumoral proclive a cambiar conducta (subsitio, tamaño y extensión del primario). Una herramienta novedosa ha sido desarrollada, en la cual, según las características del primario (sitio, subsitio, T, lateralidad, extensión) y estadio nodal (ipsi

y contralateral), otorga recomendaciones de los grupos electivos a irradiar. Destaca que se consideró un umbral de riesgo de metástasis microscópica del 5%<sup>60</sup>.

## Conclusión

En función de nuestra búsqueda y análisis recomendamos irradiar a dosis electivas el VIIa y VIIb en las situaciones que se expresan en la **Tabla 1**.

Esta propuesta enfatiza la importancia del análisis de este grupo ganglionar, concientizando a los oncólogos radioterapeutas en cuanto a la consideración en la práctica clínica habitual.

Se requieren más estudios abocados al tema, para aumentar la potencia de las recomendaciones planteadas en la presente revisión.

## Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(5):1333-1338. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.011
3. Jensen K, Friborg J, Hansen CR, et al. The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol.* 2020;151:149-151. doi:10.1016/j.radonc.2020.07.037
4. Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):172-181. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.010
5. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J.* 2009;26(2):91-108. doi:10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. Published 2021 Mar 29. doi:10.1136/bmj.n71
7. Kim JH, Choi KY, Lee SH, et al. The value of CT,

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

- MRI, and PET-CT in detecting retropharyngeal lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Med Imaging*. 2020;20(1):88. Published 2020 Jul 29. doi:10.1186/s12880-020-00487-y
8. Kandeel A, Saied M, Aldaly M, Darwish H, Alsayed Y. Impact of 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/computerized tomography on the initial staging and changing the management intent in head and neck squamous cell carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2021;42(2):216-224. doi:10.1097/MNM.0000000000001316
  9. Zhang GY, Liu LZ, Wei WH, Deng YM, Li YZ, Liu XW. Radiologic criteria of retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy [published correction appears in *Radiology*. 2011 May;259(2):617]. *Radiology*. 2010;255(2):605-612. doi:10.1148/radiol.10090289
  10. Mao YP, Liang SB, Liu LZ, et al. The N staging system in nasopharyngeal carcinoma with radiation therapy oncology group guidelines for lymph node levels based on magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res*. 2008;14(22):7497-7503. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0271
  11. Romero-Reverón R. Henri Rouvière (1876-1952) French anatomist. *Vesalius*. 2014;20(2):81-83.
  12. Coskun HH, Ferlito A, Medina JE, et al. Retropharyngeal lymph node metastases in head and neck malignancies. *Head Neck*. 2011;33(10):1520-1529. doi:10.1002/hed.21526
  13. Deng, F. Retropharyngeal lymph nodes. Reference article, *Radiopaedia.org*. (accessed on 17 Jul 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-69151>
  14. Wang XS, Yan C, Hu CS, et al. Study of the medial group retropharyngeal node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on 3100 newly diagnosed cases. *Oral Oncol*. 2014;50(11):1109-1113. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.007
  15. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12(3):238-249. doi:10.1053/srao.2002.32435
  16. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(7):699-702. doi:10.1001/archotol.1994.01880310005001
  17. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol*. 2019;134:1-9. doi:10.1016/j.radonc.2019.01.018
  18. Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer*. 2012;12:98. Published 2012 Mar 21. doi:10.1186/1471-2407-12-98
  19. Ng WT, Lee AW, Kan WK, et al. N-staging by magnetic resonance imaging for patients with nasopharyngeal carcinoma: pattern of nodal involvement by radiological levels. *Radiother Oncol*. 2007;82(1):70-75. doi:10.1016/j.radonc.2006.11.010
  20. Chen B, Zhan Z, Pan J, et al. Re-evaluation of the prognostic significance of retropharyngeal node metastasis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022;18(2):e173-e181. doi:10.1111/ajco.13589
  21. Bussels B, Hermans R, Reijnders A, Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Retropharyngeal nodes in squamous cell carcinoma of oropharynx: incidence, localization, and implications for target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):733-738. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.034
  22. Toya R, Saito T, Fukugawa Y, et al. Prevalence and risk factors of retro-styloid lymph node metastasis in oropharyngeal carcinoma. *Ann Med*. 2022;54(1):436-441. doi:10.1080/07853890.2022.2031270
  23. Dirix P, Nuyts S, Bussels B, Hermans R, Van den Bogaert W. Prognostic influence of retropharyngeal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):739-744. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.027
  24. Gross ND, Ellingson TW, Wax MK, Cohen JJ, Andersen PE. Impact of retropharyngeal lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(2):169-173. doi:10.1001/archotol.130.2.169
  25. Iyizoba-Ebozue Z, Murray LJ, Arunsingh M, et al. Retropharyngeal Lymph Node Involvement in Oropharyngeal Carcinoma: Impact upon Risk of Distant Metastases and Survival Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2019;12(1):83. Published 2019 Dec 29. doi:10.3390/cancers12010083
  26. Kjems J, Gothelf AB, Håkansson K, Specht L, Kristensen CA, Friborg J. Elective Nodal Irradiation and Patterns of Failure in Head and Neck Cancer After Primary Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 15;94(4):775-82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.380. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26972650.
  27. Kang BH, Eom KY, Song C, et al. Retropharyngeal lymph node-sparing radiotherapy in patients with oropharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol J*. 2021;39(2):99-106. doi:10.3857/roj.2021.00381
  28. Nagatsuka M, Hughes RT, Shenker RF, Frizzell BA, Greven KM. Omitting Elective Irradiation of the Contralateral Retropharyngeal Nodes in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treated with Intensity-modulated Radiotherapy. *Cureus*. 2019;11(1):e3825. Published 2019 Jan 4. doi:10.7759/cureus.3825
  29. Iyizoba-Ebozue Z, Murray LJ, Ramasamy S, et al.

- Radiotherapy for Oropharyngeal Carcinoma With an Uninvolved Contralateral Neck: The Safety of Omission of Contralateral High Level II and Retropharyngeal Lymph Nodes From Elective Target Volumes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021;33(5):331-339. doi:10.1016/j.clon.2020.12.007
30. Iyizoba-Ebozue Z, Murray LJ, Arunsingh M, Vaidyanathan S, Scarsbrook AF, Prestwich RJD. Incidence and patterns of retropharyngeal lymph node involvement in oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2020;142:92-99. doi:10.1016/j.radonc.2019.07.021
  31. Chung EJ, Oh JI, Choi KY, et al. Pattern of cervical lymph node metastasis in tonsil cancer: predictive factor analysis of contralateral and retropharyngeal lymph node metastasis. *Oral Oncol*. 2011;47(8):758-762. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.05.013
  32. Leeman JE, Gutiontov S, Romesser P, et al. Sparing of high retropharyngeal nodal basins in patients with unilateral oropharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(4):254-259. doi:10.1016/j.prro.2016.11.002
  33. An C, Sun Y, Miao S, et al. Retropharyngeal Lymph Node Metastasis Diagnosed by Magnetic Resonance Imaging in Hypopharyngeal Carcinoma: A Retrospective Analysis From Chinese Multi-Center Data. *Front Oncol*. 2021;11:649540. Published 2021 Jun 11. doi:10.3389/fonc.2021.649540
  34. Lyu ZH, Xu W, Sa N, et al. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. *Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery* 2018;53(5):359-363. doi:10.3760/cma.j.isn.1673-0860.2018.05.006
  35. Hasegawa Y, Matsuura H. Retropharyngeal node dissection in cancer of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1994;16(2):173-180. doi:10.1002/hed.2880160212
  36. Kamiyama R, Saikawa M, Kishimoto S. Significance of retropharyngeal lymph node dissection in hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(10):632-637. doi:10.1093/jcco/hyp080
  37. Wu Z, Deng XY, Zeng RF, et al. Analysis of risk factors for retropharyngeal lymph node metastasis in carcinoma of the hypopharynx. *Head Neck*. 2013;35(9):1274-1277. doi:10.1002/hed.23112
  38. Yoshimoto S, Kawabata K. Retropharyngeal node dissection during total pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2005;32(2):163-167. doi:10.1016/j.anl.2004.11.003
  39. Vasan NR, Medina JE. Retropharyngeal node dissection. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004 Sep 1;15(3):180-3. DOI:https://doi.org/10.1016/j.otot.2004.04.003
  40. Guan X, Wang X, Liu Y, Hu C, Zhu G. Lymph node metastasis in sinonasal squamous cell carcinoma treated with IMRT/3D-CRT. *Oral Oncol*. 2013;49(1):60-65. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.07.009
  41. Gangl K, Nemec S, Altorjai G, Pammer J, Grasl MC, Erovic BM. Prognostic survival value of retropharyngeal lymph node involvement in sinonasal tumors: A retrospective, descriptive, and exploratory study. *Head Neck*. 2017;39(7):1421-1427. doi:10.1002/hed.24782
  42. Ahn PH, Mitra N, Alonso-Basanta M, et al. Risk of lymph node metastasis and recommendations for elective nodal treatment in squamous cell carcinoma of the nasal cavity and maxillary sinus: a SEER analysis. *Acta Oncol*. 2016;55(9-10):1107-1114. doi:10.1080/0284186X.2016.1216656
  43. Snyers A, Janssens GO, Twickler MB, et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome and morbidity with emphasis on hypothalamic-pituitary deficiency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(5):1343-1351. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.07.040
  44. Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting--the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(3):691-702. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.023
  45. Song XM, Yang G, Tu ZW, Wang L. Is prophylactic neck irradiation indicated for patients with cN0 adenoid cystic carcinoma of the paranasal sinuses?. *Radiother Oncol*. 2022;173:292-298. doi:10.1016/j.radonc.2022.06.007
  46. Song X, Huang C, Wang S, Yan L, Wang J, Li Y. Neck management in patients with olfactory neuroblastoma. *Oral Oncol*. 2020;101:104505. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.104505
  47. Kikuchi M, Nakagawa T, Kitada Y, et al. Long-term survival outcomes and recurrence patterns of olfactory neuroblastoma: A 13-year experience at a single institution. *Auris Nasus Larynx*. 2023;50(4):550-557. doi:10.1016/j.anl.2022.12.003
  48. Koroulakis A, Jamal Z, Agarwal M. Anatomy, Head and Neck, Lymph Nodes. [Updated 2022 Dec 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2023 Jan
  49. Herman MP, Werning JW, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Mendenhall WM. Elective neck management for high-grade salivary gland carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2013;34(3):205-208. doi:10.1016/j.amjoto.2012.11.012
  50. McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso AA, et al. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 1995;17(3):190-198. doi:10.1002/hed.2880170304
  51. Nishida M, Yasuda S, Murakami K, Yamamura I, Nagata Y, Iizuka T. Retropharyngeal lymph node metastases from oral cancer: a report of 2

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(3):410-412. doi:10.1016/j.joms.2004.04.035
52. Liu Tian-Run, Wang Wei, Zhuang Shi-Min, et al. A clinical analysis of retropharyngeal lymph node metastasis from oral tongue carcinoma. *J Med Discov* 2017;2. DOI:10.24262/jmd.2.4.17047
  53. Horowitz G, Hosni A, Yu E, et al. Prevalence, prognosis, and treatment implications of retropharyngeal nodes in unknown primary head and neck carcinoma. *Oral Oncol.* 2018;82:162-167. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.05.023
  54. Rivero M, Lorenzo F, Torres M, Quarneti A. Primario desconocido de cabeza y cuello, una visión del oncólogo radioterapeuta. *Rev. Oncol. Ecu* 2021;31(3):234-242. DOI: <https://doi.org/10.33821/593>
  55. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127-136. doi:10.1016/S1470-2045(10)70290-4
  56. Spencer CR, Gay HA, Haughey BH, et al. Eliminating radiotherapy to the contralateral retropharyngeal and high level II lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma is safe and improves quality of life. *Cancer.* 2014;120(24):3994-4002. doi:10.1002/cncr.28938
  57. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(1):28-42. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.032
  58. Nguyen NP, Vock J, Vinh-Hung V, et al. Effectiveness of prophylactic retropharyngeal lymph node irradiation in patients with locally advanced head and neck cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:253. Published 2012 Jun 18. doi:10.1186/1471-2407-12-253
  59. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Chen LM, Vijayakumar S, Purdy JA. Misses and near-misses after postoperative radiation therapy for head and neck cancer: Comparison of IMRT and non-IMRT techniques in the CT-simulation era. *Head Neck.* 2010;32(11):1452-1459. doi:10.1002/hed.21343
  60. Kou J, Lin L, Jiao CY, et al. Individualized elective irradiation of the clinically node-negative neck in definitive radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Commun (Lond).* 2021;41(4):303-315. doi:10.1002/cac2.12145