

Manejo de las metástasis cervicales de origen desconocido

Management of cervical lymph node metastases from an unknown primary.

RESUMEN

Las metástasis cervicales de origen desconocido representan el 1-3% de todos los tumores de cabeza y cuello y entre el 2-10% de todas las metástasis cervicales. El manejo diagnóstico y tratamiento está aún hoy en entredicho.

Existen múltiples puntos de desacuerdo en el manejo de esta entidad, entre los diferentes profesionales médicos. Esta controversia se centra en: la realización de amigdalectomía unilateral o bilateral de forma sistemática, el uso del PET y del PET/TAC en esta patología, el papel de la Quimioterapia y la extensión de la Radioterapia.

Hemos elaborado un protocolo de actuación diagnóstico y terapéutico en base a la experiencia y actualización bibliográfica a lo largo de los años.

PALABRAS CLAVE:

Metástasis cervicales. Primario desconocido. Carcinoma células escamosas.

SUMMARY

Cervical lymph node metastases from an unknown primary account for 1-3% of all head and neck tumours and among 2-10% of all cervical lymph node metastases. Nowadays, diagnostic and therapeutic management is still by jury.

There are several disagreements in this entity protocol, among different experts. This controversy is centred in: role of unilateral or bilateral tonsillectomy, performance of PET and PET/CT, benefits of chemotherapy and diverse target volumes of radiotherapy.

We have developed a contemporary protocol of cervical lymph node metastases from an unknown primary squamous cell of carcinoma based on our experience and updated bibliography.

KEY WORDS:

Cervical metastases. Unknown primary. Squamous cell carcinoma.

Introducción

Las metástasis cervicales de origen desconocido se definen como la existencia de, al menos, un ganglio cervical con histología maligna confirmada, de carcinoma de células escamosas o indiferenciado, sin encontrar un tumor primario responsable tras exploración física y estudio radiológico exhaustivo¹.

En esta entidad, quedan excluidos los pacientes que hubieran padecido un tumor primario previo con la misma histología, aquellos en los que el tumor primario aparece durante el tratamiento o en un periodo inmediato y los que tienen una histología diferente de carcinoma de células escamosas o indiferenciadas^{2,3}.

Representan del 1 al 3% de todos los tumores de cabeza y cuello y entre el 2-10% de las metástasis cervicales^{4,5}. Tiene un claro predominio hacia el sexo masculino y se da en una edad media de 65 años. Está relacionado con hábitos tóxicos, sobre todo con el tabaco⁶.

La localización más frecuente del tumor primario, según la literatura, cuando aparece, es la base de lengua y la amígdala^{8,9,10}. La causa de mortalidad más importante es la recidiva regional.

El manejo diagnóstico y terapéutico de estos pacientes es complicado y hay muchos puntos en los que aún no hay consenso.

Protocolo diagnóstico

1. Historia clínica:
 - Filiación
 - Enfermedad actual: Fecha de inicio y evolución de la adenopatía; Síntomas asociados
 - Antecedentes patológicos: Generales y en el área ORL, cervical y Maxilofacial.
 - Antecedentes personales: alergias medicamentosas, medicaciones actuales, hábitos tóxicos
 - Antecedentes familiares
2. Exploración clínica:
 - Local: Inspección (fistulas, signos inflamatorios, etc); palpación del cuello (número, tamaño, localización, consistencia, movilidad y sensibilidad).
 - Exploración regional ORL y cervicofacial.
 - General (Adenopatías axilares, inguinales y palpación abdominal)
3. Exploraciones complementarias:
 - Generales: Bioquímica básica (hepática, metabólica, renal); Hemograma completo y VSG; Rx tórax y TC de tórax; serología (en casos seleccionados, Epstein Barr, VIH, CMV, VHB y VHC, luética, Rickettsias, Clamidas y Toxoplasmas), intradermoreacción a la tuberculina (en casos seleccionados).

- Locales: Ecografía cervical (si se sospecha quistes del cuello), TAC cervicofacial, RMN en casos específicos y a propuesta del radiólogo.

4. Conformación diagnóstica histológica: Ante la sospecha de una adenopatía cervical maligna:

- Búsqueda de tumor primario por el ORL en consulta y biopsia del mismo. En caso de no encontrarlo:
- PAAF de una de las adenopatías:
 - Si la PAAF es positiva:
 - I. Carcinoma escamoso o indiferenciado, búsqueda dirigida del tumor primaria: Panendoscopia bajo anestesia general y biopsia de áreas de sospecha, Broncoscopio y biopsia si procede, amigdalectomía homolateral diagnóstica si procede.
 - II. Linfoma o enfermedad hematológico: Adenectomía biopsica diagnóstica.
 - III. Otro tumor.
 - Si la PAAF es negativa o no concluyente:
 - I. Adenectomía diagnóstica: Si la adenectomía es negativa descarta malignidad de las adenopatías cervicales.

Si la adenectomía es positiva:

- a. Carcinoma escamoso o indiferenciado, se valora la realización en el mismo acto quirúrgico un vaciamiento cervical y búsqueda dirigida del tumor primario con Panendoscopia bajo anestesia general y biopsia de áreas sospechosas, Broncoscopio y biopsia, si procede, amigdalectomía homolateral si procede.
- b. Linfoma o enfermedad hematológica
- c. Otro tumor.

Si la búsqueda dirigida del tumor primario es negativa podremos hablar ya de metástasis cervicales de origen desconocido.

Se pedirá un PET y toma de biopsia de las zonas hiper-captantes.

Actualmente, hay nuevas líneas de investigación que se centran en estudios moleculares del VPH y VEB y el micro ARN de las células tumorales del ganglio para, según su ARN, filiar el origen tumoral.

Revisión bibliográfica del protocolo diagnóstico

En primer lugar, hablaremos sobre la amigdalectomía homolateral o bilateral de forma sistemática.

Unos de los autores^{7,8} revisados en sus estudios realizan amigdalectomía bilateral obteniendo tasas alrededor del 25% de neoplasia de amígdala.

Koch¹² y Kothari¹³ también con la realización de amigdalectomía bilateral obtienen una tasa de identificación de tumor primario de amígdala contralateral a la adenopatía de un 10% y 23%, respectivamente.

Otros autores abogan por la amigdalectomía homolateral durante la panendoscopia^{2,9,10,11,12}, ya que en sus estudios identificaron con esta técnica entre un 9% y un 18% de carcinomas primarios.

Waltonen¹⁴ compara las tasas de identificación de tumor primario tanto con biopsia amigdalar profunda con amigdalectomía unilateral. Los resultados son claros. Con la biopsia de amígdalas sólo logró encontrar un 3% de las neoplasias mientras que con la amigdalectomía unilateral la cifra ascendió a un 29%.

Nosotros no la utilizamos si no existe una sospecha de carcinoma de amígdala. En nuestra experiencia, la incidencia de esta localización es menor.

Respecto al uso del PET y del PET/TC, no se ha llegado a un acuerdo.

Rusthoven¹⁵ realizó un metaanálisis con 302 pacientes en el que se vio que el PET identificó un 25% de los tumores primarios que el TAC no pudo. Se consideró que el PET tenía una sensibilidad del 88% y una especificidad del 75%. También comenta que la amígdala era la zona donde más falsos positivos se producían (40%) y la base de la lengua donde menos sensibilidad tenía.

Kwee¹⁶ hizo otro metaanálisis con 433 pacientes en el que el PET/TC encontraba el 37% de la tasa total de los tumores primarios. Se observó la orofaringe como lugar donde existían más falsos positivos y se le atribuyó una sensibilidad y especificidad del 84%.

Rudmik¹⁷ compara el TAC con el PET/TC. El PET/TC aumenta la detección del tumor primario de forma significativa de un 25% del TC a un 55%. Estos datos son clínica y estadísticamente significativos.

Nassenstein¹⁸ encuentra tasas de detección del tumor primario similares entre el PET, el TC y el PET/TC. Esto también ocurre en otros estudios en los que se considera que la aportación del PET a esta patología no es mucha. Aunque sí contribuye a la detección de metástasis a distancia.

En nuestro caso, hemos consensuado que el PET/TAC lo solicitamos sólo en la última fase diagnóstica, una vez agotadas las posibilidades de exploración y la confirmación diagnóstica.

Protocolo terapéutico

No existe un claro consenso en el tratamiento a seguir en las metástasis cervicales de origen desconocido de carcinoma de células escamosas. Por ello, se tiene que optar por un tratamiento individualizado.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de estos pacientes cuando se diagnostican están en un estadio avanzado. Sólo un 6-10% son N1¹⁹.

La supervivencia global es igual a los carcinomas de cabeza y cuello con similar extensión ganglionar.

La primera opción terapéutica en todos los estadios, si es posible, es la cirugía. Posteriormente, se decidirá si añadir otros tratamientos y cuales.

En estadio N1, nosotros optamos por la cirugía. Algunos autores creen que la Radioterapia sólo también es un tratamiento correcto en este estadio.

En los estadios N2a, N2b y N2c, empezaremos con cirugía, posteriormente Radioterapia postquirúrgica y en la mayoría de estos casos damos Quimioterapia concomitante.

Los criterios de la administración de Quimioterapia son: enfermedad ganglionar avanzada, extensión extracapsular, afectación de niveles ganglios del cuello y la enfermedad residual tras cirugía.

Nosotros también estamos de acuerdo que con la Quimioterapia concomitante aumenta la supervivencia con RT intensificando el control locorregional y que la Quimioterapia de Inducción disminuye las metástasis a distancia.

En N3, comenzaríamos con cirugía si fuera resecable seguido de Radioterapia y Quimioterapia. En nuestro Hospital, se da Quimioterapia de inducción en todos los pacientes de este estadio.

Si N3 es irreseccable, tras Radioterapia y Quimioterapia realizaríamos cirugía aunque se hubiera objetivado remisión completa.

Los criterios de irreseccabilidad son la invasión de la fascia prevertebral o de la carótida, la afectación de niveles bajos del cuello de difícil acceso y cuando se cree que con la cirugía no se va a poder hacer un buen control de la enfermedad.

Hay que realizar cirugía de rescate si tras Radioterapia y Quimioterapia concomitante existe enfermedad residual.

Si aparece una recidiva tras Cirugía con Radioterapia y Quimioterapia se hará una Cirugía de rescate. Si sólo se hizo cirugía, se volverá a intervenir quirúrgicamente y si no se puede, se dará Radioterapia.

Revisión bibliográfica del protocolo terapéutico

Hay estudios en los que se ha visto que pacientes con esta patología fumadores VPH positivos responden muy bien al tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia, con un aumento de la supervivencia frente a pacientes de iguales estadios VPH negativo²⁰.

En el estudio de Braud²¹ que compara el tratamiento con Cirugía más Radioterapia con o sin Quimioterapia en N3, se ve como hay un aumento de la supervivencia media en meses y el intervalo del paciente en el que está libre de enfermedad.

En el de Schehade²², tiene el mismo planteamiento que el anterior y los resultados también añaden el aumento del control locorregional con la Quimioterapia.

Rödel²³ valora las metástasis a distancia con la Quimioterapia. Se observa una reducción del 59% al 36% con el uso de la terapia sistémica.

En cambio, en el estudio de Chen²⁴ no se encuentran diferencias significativas en los resultados con el uso o no de la Quimioterapia.

El mayor punto de discordia en la planificación terapéutica de estos pacientes es extensión de la Radioterapia.

La mayoría de los autores han llegado a un consenso en la no aplicación de Radioterapia profiláctica en la zona donde se cree que puede estar el tumor primario. Se pierde un arma terapéutica si aparece el tumor primario más tarde en zona irradiada, hay N sin T que proceden de lesiones infraclaviculares que no se beneficiarían de la irradiación, tiene su morbilidad (como xerostomía, disfagia...) y no existe ningún estudio prospectivo que demuestre la reducción de aparición del tumor primario con esta técnica¹⁹.

Sobre la si la irradiación cervical debe ser homolateral o bilateral se ha escrito mucho y sigue siendo un tema muy controvertido.

En nuestro Hospital, se realiza una irradiación cervical bilateral con una dosis mayor en Grays en el lado de la lesión.

Ligey²⁵ y Grau²⁶, en sus estudios, analizan los resultados obtenidos sobre la radioterapia homolateral y bilateral en referencia a la aparición de tumor primario y las recidivas. A pesar de que las tasas de las dos variables eran menores en la irradiación bilateral, las diferencias resultaron no significativas en ambos.

Dados estos datos, la mayoría de los Hospitales aplican su propio criterio a la hora de decidir el volumen de radiación en cada paciente.

Conclusiones

Las metástasis cervicales de origen desconocido de carcinoma de células escamosas es una entidad de difícil manejo.

A pesar de los múltiples estudios que se han realizado sobre las diferentes controversias que ha originado, no se ha conseguido un consenso generalizado ni en el diagnóstico ni en el tratamiento.

Lo más importante es realizar una estrategia diagnóstica adecuada e individualizar el tratamiento a cada paciente. Para ello, tiene un papel fundamental los Comités de Tumores de Cabeza y Cuello.

Hacen falta todavía muchos estudios prospectivos que nos puedan esclarecer algunas cuestiones como el uso de forma sistemática de la amigdalectomía, la utilización del PET/TAC y el volumen de radiación utilizado.

Bibliografía

- Evaluation and management of cervical metastases of occult origin. Susan A. Eicher. <http://www.bcm.tmc.edu/oto/grand/9993.html>
- Estudio sobre las metástasis cervicales de primario desconocido. P. Vaamonde, C. Martín Martín, M, del Río Valieras, T. Labella Caballero. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002.-53;601-606.
- Adenopatía cervicales malignas de origen desconocido. Estudio retrospectivo. Edusrado Bodte, Leandro Andreu. J. Carles Fortuny, Víctor Palomar. *O.R.L. – DIPS* 2002,29(1):12-16.
- Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-Glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. *Laryngoscope* 2002 Nov; 112(11):2009-14.
- The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor. Fogarty GB, Peters LJ, Stewart J, Scott C, Rischin D, Hicks RJ. *Head Neck* 2003 Feb; 25(2); 138-45.
- Maltrana Garcia JA, El Uali Abeida M, De Miguel Garcia F. Estrategia para el diagnóstico de las masas cervicofaciales. Metástasis de origen desconocido. Scola Yurrita B, Ortega del Álamo P. Libro virtual de formación en ORL. Sociedad española de otorrinolaringología y Patología cervicofacial.2007.p.1-19.
- Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Sep 1;39(2):291-6.
- McQuone SJ, Eisele DW, Lee DJ, Westra WH, Koch WM. Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. *Laryngoscope* 1998 Nov;108(11Pt):1605-10.
- Righi PD, Sofferman PA. Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. *Laryngoscope* 1995; 105 (5Pt 1): 548-50.
- Randall DA, Johnstoen PA, Foss RD, Martin PJ. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Jan;122(1):52-5.
- Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Springer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998 Dec;20(8):739-44.
- Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 331-333.
- Kothari P, Randhawa PS, Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from unknown primary in the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:283-287.
- Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *Laryngoscope* 2009;119:102-106.
- Rusthoven Ke, Kosky M, Paulino AC(2004) The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Cancer*.101:2641-2649.
- Kwee TC, Kwee RM (2009) Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumours: systemic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 19: 731-744.
- Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, Bosch JD, Kloiber R, Molnar CP et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck.* 2011 Jul;33(7):935-40. doi: 10.1002/hed.21566. Epub 2010 Nov 12.
- Nassenstein K, Veit-Haibach P, Stergar H, Gutzeit A, Freudenberg L, Kuehl H et al. Cervical lymph node metastases of unknown origin: primary tumor detection with whole-body positron emission tomography/computed tomography. *Acta Radiol.* 2007 Dec;48(10):1101-8.
- Suarez C, Gil Garcedo LM, Marco J et al. Tratado de otorrinolaringología y Cabeza y Cuello. Tomo IV. 2007: Metastasis ganglionares cervicales. Metastasis de origen desconocido. 252: 3923-3934
- Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, Woolgar JJ, Corry J, Rinaldo A et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: a review of therapeutic options. *Head&Neck*.2011.
- De Braud F, Heilbrun LK, Ahmed K et al. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck. Advantages of an aggressive treatment. *Cancer* 1989;64:510-515.
- Shehadeh NJ, Ensley JF, Kucuk O, et al. Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck* 2006;28:1090-1098.
- Rödel RM, Matthias C, Blomeyer BD, Wolff HA, Jung K, Christiansen H. Impact of distant metastases in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:662-669
- Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li BQ, Luu Q, Donald PJ. Radiation therapy in the management of head and neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affects the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Oct.
- Ligey A, Gentil J, Crehange G et al. Impact of target volumes and radiation technique on locoregional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother Oncol* 2009;93:483-487
- Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours: results from a national survey by Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 200; 55:121-129.

Correspondencia

Dra. Carmen Orte-Aldea
 Servicio de ORL
 Hospital Universitario Miguel Servet
 Zaragoza, España.
 E-mail: carmenorte@gmail.com