

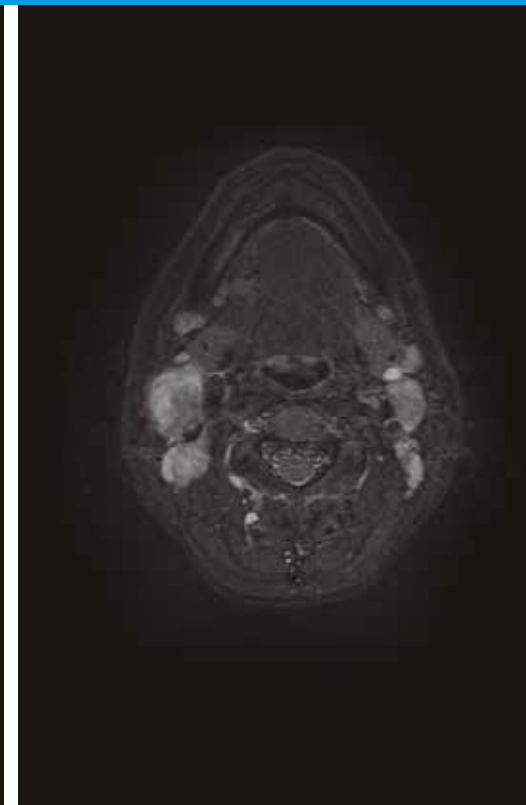
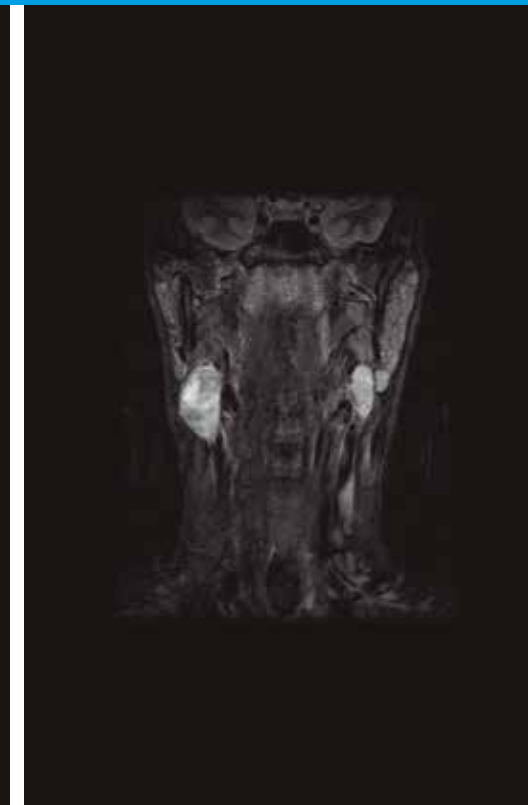
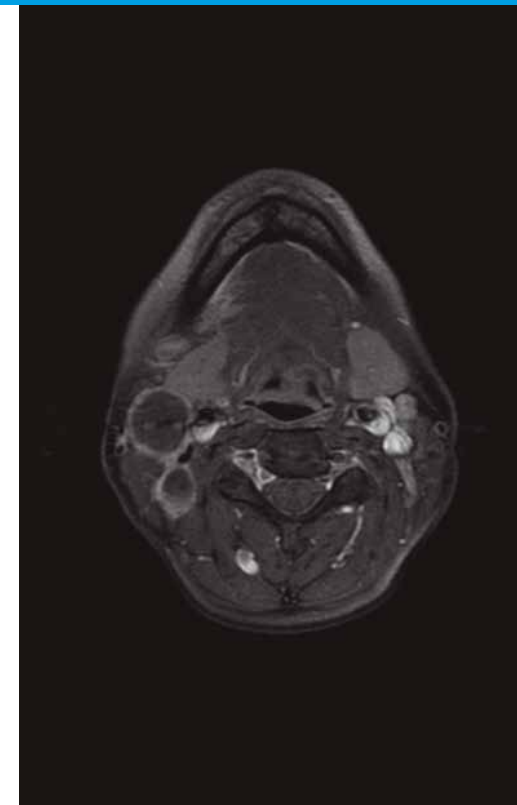
TUMOR PRIMARIO DE ORIGEN DESCONOCIDO CERVICAL



Impresión y distribución cortesía de:



Asociación Madrileña de Otorrinolaringología (AMORL)
Secretaría Técnica
Sede: C/Velázquez, 94, 1ª planta - 28006 Madrid
Teléfono: 91 781 56 93
Email: secretaria@amorl.es
www.amorl.es



© José Miguel Aparicio Fernández,
Asociación Madrileña de Otorrinolaringología
Edita: AMORL
ISBN: 978-84-608-9691-3
Primera edición impresa en Septiembre de 2016.
Tirada: 1.200 ejemplares.
Impresión: Indica

Monografía AMORL N° 7
Septiembre 2016

Monografía AMORL N° 1 2012/11:
PET-TAC en tumores de cabeza y cuello.

Monografía AMORL N° 2 2013/06:
Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la otitis seromucosa infantil.

Monografía AMORL N° 3 2014/06:
Cirugía de fosa nasal y senos paranasales: indicaciones de abordaje externo y endoscópico.

Monografía AMORL N° 4 2014/12:
Indicaciones de TC y RM en ORL, coste efectividad.

Monografía AMORL N° 5 2015/06:
El otorrinolaringólogo ante el profesional de la voz.

Monografía AMORL N° 6 2015/09:
Manejo del nódulo tiroideo. Evidencias y recomendaciones.

Autores

Almodóvar Álvarez C. Jefe de Servicio ORL.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Aparicio Fernández JM. Jefe de Servicio ORL.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Barberá Durbán R. Jefe de Sección ORL.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Brandáriz Castelo JA. Jefe de Sección ORL.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Caballero Perea B. Servicio Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario de Fuenlabrada.
Cabrera Martín MN. Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital Clínico San Carlos.
Calvo Pérez M. Servicio ORL.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Carrillo Gijón R. Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Castelo Fernández B. Servicio Oncología Médica.
Hospital Universitario La Paz.
Castro Calvo A. Servicio ORL.
Hospital Universitario La Paz.
Collazo Lorduy T. Servicio ORL.
Hospital Universitario Infanta Leonor.
Domingo Carrasco C. Jefe de Servicio ORL.
Hospital Universitario Infanta Leonor.
Fernández Fernández M. Jefe de Servicio ORL.
Hospital Universitario del Henares. Coslada.
Gallego Aranda I. Servicio ORL.
Hospital Universitario Infanta Leonor.
García Berrocal JR. Servicio ORL. Hospital
Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.
García Cañibano T. Servicio Oncología
Radioterápica. Hospital Universitario de
Fuenlabrada.
García Cosío M. Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Garcia Latorre R. Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
García López I. Servicio ORL.
Hospital Universitario Gregorio Marañón.
García Peces V. Servicio ORL.
Hospital Universitario de Fuenlabrada.
Gavilán Bouzas J. Jefe de Servicio ORL.
Hospital Universitario La Paz.
Gómez-Marino Martínez MA. Servicio ORL.
Hospital Universitario del Henares. Coslada.
Gonzalez-Peramato Gutiérrez P. Sección
de Citología. Servicio Anatomía Patológica.
Hospital Universitario La Paz.
Granell Navarro J. Servicio ORL.
Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles.
Gutiérrez Fonseca R. Jefe de Servicio ORL.
Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles.

Jiménez Munárriz B. Servicio Oncología Médica.
Hospital Universitario La Paz.
Lara Peinado A. Servicio ORL.
Hospital Sanitas La Zarzuela.
López Delgado I. Servicio ORL.
Hospital Universitario Gregorio Marañón.
López-Ferrer P. Sección de citología.
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario La Paz.
Ludeña Martínez B. Servicio Oncología
Radioterápica. Hospital Universitario de
Fuenlabrada.
Manzanares Soler R. Jefe de Sección de
Neuro-Radiología.
Hospital Universitario La Princesa.
Marcano Fernández JA. Servicio de
Radiodiagnóstico. Hospital Universitario
Ramón y Cajal.
Martínez San Millán JS. Jefe de Sección de Neuro-
Radiología. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital
Universitario Ramón y Cajal.
Martínez Salazar JM. Jefe de Servicio de ORL.
Hospital Universitario del Sureste. Arganda.
Mate Bayón MA. Servicio ORL.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Millás Gómez T. Servicio ORL.
Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles.
Montes-Jovellar González L. Servicio ORL.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Mucientes Rasilla J. Servicio Medicina Nuclear.
Hospital U. Puerta de Hierro Majadahonda.
Pasamontes Pingarrón JA. Servicio de ORL.
Hospital Universitario del Sureste. Arganda.
Plaza Mayor G. Jefe de Servicio ORL.
Hospital Universitario de Fuenlabrada.
Rodríguez Alfonso B. Servicio Medicina Nuclear.
Hospital U. Puerta de Hierro Majadahonda.
Rodríguez García AM. Sección de Citología.
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario La Paz.
Rodríguez Salas N. Servicio Oncología Médica.
Hospital Universitario La Paz.
Sánchez Fernández F. Servicio ORL.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Scola Yurrita B. Servicio ORL.
Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Silva Rodríguez A. Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Souvirón Encabo R. Servicio ORL.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Vicandi Plaza B. Jefa de sección de Citología.
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario La Paz.

Índice

1. Epidemiología del tumor primario de origen desconocido 6	10. Cirugía Robótica Transoral (TORS): Papel diagnóstico en el tumor primario cervical de origen desconocido 55
2. Drenaje Linfático Cervical 9	11. La exploración endoscópica con NBI en el diagnóstico del tumor primario de origen desconocido 64
3. Estrategia diagnóstica. Anamnesis y exploración en otorrinolaringología 13	12. Factores pronósticos en el tumor primario de origen desconocido (TPOD) 72
4. Metástasis de carcinoma epidermoide de origen desconocido en ganglios linfáticos cervicales. Papel del diagnóstico histológico y determinación del VPH en el manejo del paciente 17	13. Tratamiento quirúrgico del tumor primario de origen desconocido cervical (TPOD) 76
5. PAAF en el estudio de las adenopatías cervicales 22	14. Papel de la TORS (Cirugía robótica transoral) en el tratamiento del TPOD (Tumor primario de origen desconocido): Manejo de los tumores de orofaringe 86
6. Estudio del tumor primario de origen desconocido (TPOD) cervical: Métodos convencionales de imagen. 30	15. Radioterapia en el tratamiento del tumor primario de origen desconocido 91
7. Estudio de las adenopatías cervicales en el tumor primario de origen desconocido: Métodos convencionales de imagen 37	16. Quimioterapia en el tratamiento del tumor primario de origen desconocido 98
8. Papel de la PET-TC en el diagnóstico del tumor primario de origen desconocido 46	17. Seguimiento del paciente con tumores de origen desconocido tras el tratamiento 105
9. Panendoscopia quirúrgica en el diagnóstico del tumor primario de origen desconocido 50	18. Papel del PET-TAC en el seguimiento tras el tratamiento del tumor primario de origen desconocido 110

Introducción

El tumor primario de origen desconocido en cabeza y cuello es una entidad relativamente rara. En la mayoría de las ocasiones cuando existen adenopatías cervicales metastásicas el origen de la misma se encuentra en la mucosa del tracto aerodigestivo superior y es diagnosticado tras una exploración fibroscópica. Es en esas otras ocasiones cuando tras la exploración clínica y los estudios de imagen no identificamos la lesión primaria cuando nos hallamos ante una situación que supone un doble reto, diagnóstico y terapéutico, para el otorrinolaringólogo.

A lo largo de esta monografía, que se puede dividir en dos partes claramente diferenciadas, intentamos en primer lugar clarificar el estado actual de los procedimientos diagnósticos, comenzando con los estudios anatomo-patológicos de las adenopatías metastásicas y el análisis del virus del papiloma humano, el valor de la PAAF, las técnicas de imagen convencionales en el examen tanto de las posibles localizaciones primarias como en las adenopatías cervicales, la aportación de técnicas más modernas como el PET-TC y el NBI, el manejo de la panendoscopia y biopsias quirúrgicas, así como el valor en el diagnóstico de la cirugía robótica.

En un segundo bloque se aborda el manejo terapéutico del tumor primario de origen desconocido con las armas actualmente existentes, cirugía, radioterapia y quimioterapia. Para concluir con el seguimiento de los pacientes tras el tratamiento realizado y el valor del PET-TC y otras técnicas en el mismo.

Para todo ello hemos contado con un elenco de especialistas multidisciplinar de reconocido prestigio, que incluye expertos en Anatomía Patológica, Diagnóstico por Imagen, Medicina Nuclear, Oncología Médica, Radioterapia y Otorrinolaringología. Muchas gracias a todos por su colaboración.

Por último, agradecer a la Asociación Madrileña de Otorrinolaringología la confianza demostrada en el encargo de dirigir esta monografía, que espero sea de máxima utilidad para todos. Agradecer también a la empresa Amplifon su colaboración para la edición e impresión de la misma.

José Miguel Aparicio Fernández
Jefe de Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Quirón Madrid.

1.

Epidemiología del tumor primario de origen desconocido

García López I; López Delgado I; Scola Yurrita B.
Servicio ORL. Hospital Universitario Gregorio Marañón.

INCIDENCIA

El carcinoma de origen desconocido (COD) se define como “cáncer metastásico confirmado histológicamente sin identificación del tumor primario después de un protocolo diagnóstico estándar” (1). El Instituto Nacional de la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (National Institute for Health and Clinical Excellence) presenta una clasificación que distingue el COD en tres subtipos: aquellos COD no confirmados histológicamente, los COD confirmados por medio de citología y los COD con diagnóstico histopatológico, siendo este último subtipo el que realmente coincide con la descripción del COD (2). Sin embargo, los diferentes registros epidemiológicos muestran una importante heterogeneidad en la definición del COD, lo que supone un sesgo en la recogida de los datos, limitando la investigación y la mejora en la prevención del COD (3).

Los tumores de origen desconocido constituyen el 2-4% de los cánceres en ambos sexos, dependiendo de la definición, población de estudio y el periodo de diagnóstico (4, Tabla 1). Sin embargo, la proporción de COD en algunos países en desarrollo puede exceder el 10% (5). Se considera el séptimo u octavo cáncer más frecuente y la cuarta causa más común de muerte por cáncer (1).

Tabla 1. Proporción de COD entre todos los cánceres según el país		
PAÍS	PORCENTAJE DE COD	PERIODO ANALIZADO
USA (6)	2.3	1973-2008
Suiza (7)	2.3	1984-1993
Escocia (8)	3.9	1961-2010
Países Bajos (9)	4.0	1984-1992
Australia (3)	3.5	1977-2004

La incidencia anual ajustada por edad por cada 100.000 personas en los EEUU es de 7-12 casos, en Australia 18-19 casos y en Holanda 5,3-6,7 casos (1).

En los registros con periodo más prolongado se aprecia una proporción decreciente en el diagnóstico de COD durante las últimas décadas, observando un descenso en la incidencia del 30% desde 1973 a 2008. Se estima que <2% de los cánceres diagnosticados en la actualidad son COD (6, 10). Además, el pico de mayor incidencia en Estados Unidos se produce una década antes que en otras poblaciones como Australia o Suecia. Una razón probable que justifique esta disminución es la introducción de nuevos métodos diagnósticos para la detección del tumor primario, como el PET-TAC, las técnicas de inmunohistoquímica o las determinaciones del perfil genético (11). También podría explicarse por las diferencias poblaciones en cuanto a factores biológicos y de riesgo de cáncer, así como la disminución de la incidencia de cánceres primarios como el pulmón o páncreas (6, 8).

EDAD, SEXO Y FACTORES DE RIESGO

El pico máximo de frecuencia se produce en la década de los 70 años (12), siendo muy inusual por debajo de 40 años (8). Se ha estimado una proporción global ligeramente superior en mujeres (52,2%); sin embargo, si analizamos solo los carcinomas epidermoides el sexo masculino es predominante (67,4%).

En el 2010, varios centros europeos en coordinación con la Sociedad Sueca del Cáncer hicieron un estudio epidemiológico del COD con el objetivo de establecer una relación entre el COD del paciente principal, y tumores primarios presentes entre sus familiares directos, que pudieran sugerir y facilitar la búsqueda

del primario. Se concluyó que había una fuerte asociación genética entre pacientes diagnosticados de COD y familiares con tumores primarios localizados en el riñón, pulmón y región colorrectal (13).

Algunos factores de riesgo registrados (14) son el tabaco (RR 3,66% en comparación con pacientes no fumadores y hasta 5,12% en aquellos pacientes que fallecían en los primeros 12 meses) o las clases socioeconómicas bajas (3, 6). Según un estudio ocupacional del cáncer noruego, los médicos tienen la incidencia relativa más baja (15).

LOCALIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS Y TIPO HISTOLÓGICO

Más del 50% de los pacientes con COD están afectados por una diseminación metastásica múltiple al diagnóstico, y tienen una evolución que difiere considerablemente respecto a los pacientes con tumor primario conocido: diseminación temprana y con patrón impredecible, ausencia clínica de tumor primario y la agresividad de la propia enfermedad (1). El hígado es la localización más frecuente de metástasis única (26-28%) (8, 10).

El tumor primario es identificado en la autopsia en el 50-75% de los casos, siendo el pulmón y páncreas las localizaciones primarias más frecuentes (12).

Los COD se clasifican en 4 tipos principales de subtipos histológicos: adenocarcinoma (50%), carcinoma pobremente diferenciado (30%), carcinoma epidermoide (15%) y neoplasias indiferenciadas (5%). Dentro de este último grupo, los tumores neuroendocrinos son el tipo más frecuente, seguido de carcinomas no específicos, linfomas, tumores germinales, melanomas, sarcomas o carcinomas embrionarios (7).

Globalmente, la forma histológica más frecuente es el adenocarcinoma, siendo más de la mitad de los casos de COD con confirmación histológica. Según la localización de las metástasis, el tipo histológico varía de forma significativa. El adenocarcinoma fue la entidad más frecuente en los COD a nivel respiratorio/gastrointestinal (67,6%), otras localizaciones (43,8%) y en sitios inespecíficos (51,9%), pero sólo representaba el 23,4% de los tumores de COD nodales, cuya histología más frecuente es el carcinoma epidermoide (39,4%).

1. Metástasis cervicales

Las metástasis cervicales de carcinomas de origen desconocido constituyen un subgrupo con características epidemiológicas diferenciadas. La incidencia estimada es del 3.9% de los tumores de cabeza y cuello (16), siendo el carcinoma epidermoide la variante histológica predominante (53-77%). Afecta principalmente a hombres entre 55 y 60 años, con historia de abuso de tabaco y alcohol. Típicamente los ganglios metastásicos se localizan en el nivel II, con afectación bilateral en menos del 10% de los casos (17, Tabla 2).

Tabla 2. Incidencia de metástasis linfáticas cervicales según localización (18).	
Localización (cadena ganglionar)	Incidencia (%)
Yugulodigástrica	71
Yugular media	22
Supraclavicular	18
Submaxilar	12
Yugular baja	12
Submentoniana	8

SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS

La mediana de supervivencia global en los diferentes estudios es 8-11 meses, y la supervivencia a los 5 años no suele superar el 11% (3, 4). No obstante, se ha demostrado que la supervivencia es más favorable en pacientes jóvenes, con confirmación histológica del tumor, con carcinomas epidermoides o con metástasis de localización linfática (8).

En pacientes con carcinomas epidermoides de origen desconocido se ha demostrado una supervivencia global a los 5 años de 41,1% (4, 19). Esto podría deberse a que la mayor parte de las metástasis de estos tumores (56%) tienen una única localización en ganglios linfáticos de cabeza y cuello o inguinales y por tanto pueden recibir tratamiento inicial más agresivo con cirugía y/o radioterapia (4).



BIBLIOGRAFÍA

1. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet 2012;379:1428–35.

2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer, 2010 Jul.

3. Luke C, Koczwara B, Karapetis C, Pittman K, Price T, Kotasek D, et al. Exploring the epidemiological characteristics of cancers of unknown primary site in an Australian population: implications for research and clinical care. Aust NZJ Public Health 2008;32:383–9.

4. Urban D, Rao A, Bressel M, Lawrence YR, Mileshtkin L. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. Br J Cancer 2013;109:1318–24.

5. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M<E, eds. Cancer incidence in five continents, volume IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007.

6. Urban D, Rao A, Bressel M, Lawrence YR, Mileshtkin L. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. Br J Cancer. 2013 Sep 3;109(5):1318-24.

7. Levi F, Te VC, Erler G, Randimbison L, La Vecchia C. Epidemiology of unknown primary tumours. Eur J Cancer 2002;38:1810–2.

8. Brewster DH, Lang J, Bhatti LA, Thomson CS, Oien KA Descriptive epidemiology of cancer of unknown primary site in Scotland, 1961-2010. Cancer Epidemiol. 2014 Jun;38(3):227-34.

9. Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984–1992. Eur J Cancer 2002;38:409–13.

10. Randen M, Rutqvist LE, Johansson H: Cancer patients without a known primary: Incidence and survival trends in Sweden 1960-2007. Acta Oncol 2009;48:915-920.

11. Welch HG, Black WC: Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102:605-613.

12. Natoli C, Ramazzotti V, Nappi O, Giacomini P, Palmeri S, Salvatore M, et al. Unknown primary tumors. Biochim Biophys Acta 2011 Aug;1816(1):13-24.

13. Kari Hemminki, Jianguang Ji, Jan Sundquist, Xiaochen Shu. Familial Risks in Cancer of Unknown Primary: Tracking the Primary Sites.J Clin Oncol 2010;29:435-440.

14. Kaaks, R., Sookthai, D., Hemminki, K. Risk factors for cancers of unknown primary site: Results from the prospective EPIC cohort Int. J. Cancer 2014;135, 2475–2481.

15. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, et al: Occupation and cancer: Follow-up of 15 million people in five Nordic countries. Acta Oncol 2009;48:646-790.

16. Zhuang SM, Wu XF, Li JJ, Zhang GH. Management of lymph node metastases from an unknown primary site to the head and neck (Review). Mol Clin Oncol. Nov 2014;2(6):917-922.

17. Issing WJ, Taleban B and Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003;260: 436443.

18. F. de Braud and M. Al-Sarraf. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. Semin. Oncol 1993;20:273-278.

19. Kim C, Hannouf M, Brackstone M, Winkvist E, Zaric G. Identification of the occult tumor in cancer of unknown primary (CUP): a priority based on histology. J Clin Oncol. 2013;31:1-7.

2.

Drenaje Linfático Cervical

Fernández Fernández M; Montes-Jovellar González L⁽¹⁾; Gómez-Marino Martínez MA. Servicio de ORL. Hospital Universitario del Henares. Coslada. Madrid.

¹ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid.

ESTRUCTURA LINFÁTICA DEL CUELLO

Se divide en una red superficial, que drena la linfa de la piel, y una red profunda. Anatómicamente, los ganglios se dividen en 2 grandes grupos (1):

1. Ganglios cervicales superficiales

- 1.1. Cadena Yugular anterior.
- 1.2. Cadena a lo largo de las venas yugulares anteriores, y que drenan los músculos prelaríngeos y piel anterior del cuello.
- 1.3. Cadena Yugular externa.
- 1.4. Ganglios distribuidos a lo largo de la vena yugular externa.
- 1.5. Círculo ganglionar pericervical.
 - a. Occipitales.
 - b. Ganglios superficiales ubicados a nivel posterior a la inserción superior del esternocleidomastoideo y que drenan el cuero cabelludo y piel de la nuca. Un subgrupo profundo sigue el curso de la arteria occipital.
 - c. Mastoideos.
 - d. Pequeño grupo de ganglios sobre la apófisis mastoides que drena piel de mastoides, pabellón auricular, conducto auditivo externo y cuero cabelludo del área temporal.
 - e. Parotídeos.
 - f. Ganglios superficiales que drenan la piel de la cara, y los profundos, intraglandulares y extraglandulares, que drenan la trompa de Eustaquio y la glándula parótida.
 - g. Faciales.

- h. 4 subgrupos: *mandibular*, en el borde anterior del masetero, *buccinadores*, *infraorbitarios* o nasogenianos, y *malares*.

2. Cadena lateral cervical profunda

- 2.1. Submaxilares.

Debajo del borde de la mandíbula. La arteria facial y la glándula submaxilar los divide en *prevascular*, *preglandular*, *retrovascular* y *retroglandular*: Existe un grupo adicional *intracapsular*.
- 2.2. Sublinguales.

Subgrupo ganglionar situado a lo largo de la glándula sublingual.
- 2.3. Submentonianos.

Son los comprendidos entre los vientres anteriores de los dos digástricos.
- 2.4. Cadena lateral yugular interna.

Profundos al musculo esternocleidomastoideo:

 - a. Superiores (Subdigástricos), donde se encuentra el ganglio yugulodigástrico.
 - b. Medios (Supraomohioideo).
 - c. Inferiores (Yugulomohioideo), más inconstante.

Los ganglios del lado izdo drenan al conducto torácico.
- 2.5. Cadena del nervio espinal.

La constituyen los ganglios que acompañan al nervio espinal.
- 2.6. Cadena cervical transversa.

A lo largo de la arteria cervical transversa, desde la arteria subclavia hasta el trapecio. Esta cadena drena la piel del cuello y tórax.



2.7. Grupo visceral cervical profundo.

En este grupo se diferencian a su vez 3 subgrupos.

a. Grupo cervical profundo yuxtavisceral.

En el que se diferencian dos grupos:

- Retrofaríngeos: se dividen en un *grupo medial* en la parte posterior de la faringe, y un *grupo lateral*, más alto, y en relación con la arteria carótida interna.
- Prelaringeos: uno o dos ganglios delante de la membrana cricotiroides.

b. Pretraqueales.

Por delante de la tráquea inferiormente a la glándula tiroides.

c. Paratraqueales o Recurrentiales.

Cadena ganglionar en el recorrido de los nervios laríngeos inferiores o recurrentes, lateralmente a la tráquea.

Tabla 1. Cadenas ganglionares del cuello.

Círculo ganglionar pericervical
Occipitales
Mastoideos
Parotídeos
Submaxilares
Sublinguales
Faciales
Submentonianos
Cadena yugular anterior
Cadena yugular externa
Cadena lateral profunda
Cadena yugular interna
Superiores (Subdigástricos)
Medios (Supraomohioideo)
Inferiores (Yugulomohioideo)
Cadena del nervio espinal
Cadena cervical transversa
Grupo visceral profundo
Grupo cervical profundo yuxtavisceral
Retrofaríngeos
Prelaringeos
Pretraqueales
Paratraqueales o Recurrentiales

NIVELES GANGLIONARES CERVICALES

En el cuello existen 6 niveles ganglionares (3). (Figura 1).

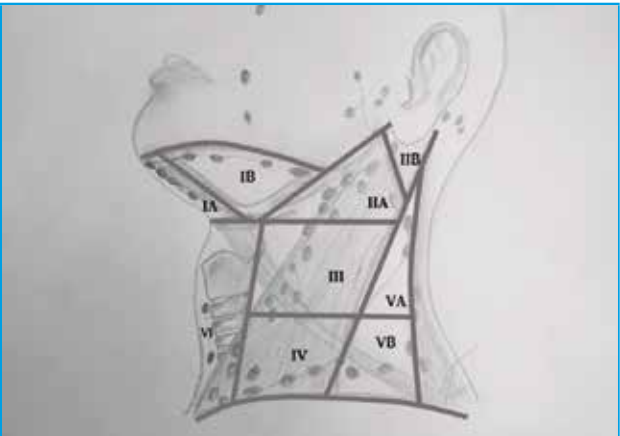


Figura 1. Exploración cervical mediante palpación.

Nivel I

Debajo del borde inferior de la mandíbula, y con 2 regiones: IA o **área submentoniana**, debajo del mentón, entre el vientre anterior del digástrico y el rafe medio; y nivel IB o **área submandibular**, entre los vientres anterior y posterior del digástrico.

Nivel II

El nivel II o **yugular alto**, por encima de la bifurcación carotídea. Está subdividida en área IIA, por debajo del plano del nervio espinal, y el área IIB, los situados por encima. Incluye los ganglios de cadena yugulodigástrica y espinal.

Nivel III

El nivel III o **yugular medio** es el área anterior al esternocleidomastoideo entre la salida de la arteria tiroidea superior y el cricoides. Incluye los ganglios yugulares medios.

Nivel IV

El nivel IV o **yugular inferior** se sitúa entre el cricoides y la clavícula, también anterior al esternocleidomastoideo. Incluye los ganglios yugulares inferiores.

Nivel V

El nivel V o **triángulo posterior** se subdivide en área Va, superior al plano del cartilago cricoides, y Vb, entre el plano del cricoides y la clavícula. Incluye la cadena espinal del triángulo posterior y cadena cervical transversa.

Nivel VI

El nivel VI o **compartimento central o visceral** se encuentra entre el hioides y el manubrio esternal e incluye ganglios *prelaringeos*, *peritiroideos*, *pretraqueales* y *paratraqueales o recurrentiales*.

DRENAJE DE LAS DIFERENTES ÁREAS ANATÓMICAS

A continuación, consideraremos el drenaje de las regiones anatómicas más importantes desde un punto de vista práctico (4, 5, 6).

1. Nasofaringe

La nasofaringe tiene un drenaje linfático bilateral a ganglios retrofaríngeos, cadenas ganglionares IIA y VA.

2. Cavidad oral

2.1. Suelo de boca.

El tercio anterior del suelo de la boca drena hacia las áreas I, mientras que los dos tercios posteriores lo hacen al área III.

2.2. Lengua oral.

El drenaje linfático suele ser bilateral. El tercio anterior drena a nivel III y menos frecuentemente a nivel I. El tercio anterior del dorso lo hace a niveles I, II y III. La parte central lo hace al área III, o bien al área I a través de un ganglio sublingual intermedio. Puede haber un drenaje linfático directo de la lengua al área IV.

3. Orofaringe.

3.1. Base de lengua.

La base de la lengua tiene 2 plexos linfáticos: uno superficial, y uno profundo que puede tener también drenaje contralateral. Ambos drenan a las áreas II y III.

3.2. Amígdalas.

Las amígdalas drenan a ganglios laterales retrofaríngeos, ipsilateralmente a área II, y menos frecuentemente a área III.

3.3. Paladar blando.

El paladar blando tiene el drenaje principal a través de los vasos linfáticos mediales a área II. En el 50-60% hay 2 plexos adicionales, *anterior*, que drena a área I, y *posterior*, que drena a ganglios laterales retrofaríngeos, ambos de forma bilateral en la mitad de los casos.

4. Laringe

4.1. Supraglotis.

A través de un pedículo linfático que atraviesa la membrana tirohioidea, un grupo se dirige al área II, otro grupo a áreas II y III, y a veces un tercer grupo que drena al área III.

4.2. Glotis.

La glotis es un área con escaso drenaje linfático, y por este motivo constituye una barrera natural entre la supraglotis y la subglotis.

4.3. Subglotis.

Drena al área VI a ganglios prelaringeos (ganglios del fano), pretraqueales, y paratraqueales.

5. Seno piriforme

El plexo linfático anterior se incorpora al drenaje de la supraglotis. El grupo posterior drena hacia ganglios laterales retrofaríngeos, paratraqueales y área IV, y cruzado a través de plexos posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prometeus. Texto y Atlas de anatomía. 2ª Ed. Tomo 3. Cabeza, cuello y neuroanatomía. Editorial médica Panamericana, 2011. p.94-95.
2. Rouvière H. Anatomie humaine descriptive et topographique. 6ème ed. Paris: Masson et Cie; 1948. p.226–230.
3. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensusstatement on the classification and terminology of neckdissection. Arch Otolaryngol Head NeckSurg. May 2008;134(5):536-8.
4. Lindberg R. Distribution of cervical lymphnodes metastases from squamouscell carcinoma of theupperrespiratory and digestivetracts. Cancer. 1972 Jun;29(6):1446-9.
5. Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamouscell carcinoma of the head and neck: what to expect. Head Neck. 2001 Nov;23(11):995-1005.
6. Vorwerk H, Hess CF, Guidelinesfordelineation of lymphaticclinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neckregion. Radiation Oncology 2011 6:97.doi:10.1186/1748-717X-6-97.

3.

Estrategia diagnóstica. Anamnesis y exploración en otorrinolaringología

Domingo Carrasco C; Gallego Aranda I; Collazo Lorduy T.
Servicio de ORL. Hospital Universitario Infanta Leonor.

Se define como metástasis cervical de origen desconocido, a la presencia de carcinoma en uno o varios ganglios cervicales sin hallarse tumor primario identificable, tras un estudio completo clínico y radiológico.

Esta definición, lleva implícita la búsqueda exhaustiva del posible origen primario con los métodos clínicos y radiológicos actuales, que han ido evolucionando según el desarrollo de las nuevas tecnologías, y la realización de panendoscopia exploratoria con toma de biopsias múltiples a “ciegas” y amigdalectomía uni o bilateral (1, 2).

Se estima una incidencia entre un 3-5% de todos los cánceres de cabeza y cuello diagnosticados (3).

Los pacientes que acuden a consulta a causa de una masa ganglionar cervical de aspecto maligno, o confirmada ya su malignidad previamente a nuestra exploración, se localizará un tumor en el área aereodigestiva superior, hasta en el 50% de los casos, con la exploración física inicial (4).

La identificación del primario no sólo es importante porque aumenta la supervivencia del paciente como se ha descrito ampliamente en la literatura (5, 6, 7) sino porque reduce la morbilidad del tratamiento, ya que disminuye las zonas a tratar (6, 8).

El estudio preliminar de un paciente con este cuadro clínico inicial, está fundamentado en dos pilares: la historia clínica y la exploración física.

HISTORIA CLÍNICA

De la historia clínica se obtienen datos que pueden orientarnos sobre el posible origen, así como la agresividad del tumor (si ha crecido más o menos lentamente, o si se acompaña de parálisis nerviosas).

La dividiremos en dos partes: los antecedentes personales y la clínica actual.

1. Antecedentes personales

Se debe interrogar al paciente sobre su historial clínico y quirúrgico, con especial incidencia en posibles tumores anteriores, así como tratamientos oncológicos ya recibidos, (es sabido que la radioterapia previa es un factor de riesgo para el desarrollo de tumores en la zona tratada). No conviene olvidar antecedentes dermatológicos, a veces minimizados por el paciente por ser cirugías de poca envergadura, y que pueden producir metástasis ganglionares diferidas, incluso sin existir una recidiva local.

Indagar sobre los antecedentes oncológicos familiares también es importante, para descartar posible predisposición a algunos tumores en los que está descrita su tendencia hereditaria.

Es importante reflejar los posibles factores de riesgo: consumo de tabaco y alcohol, conocida su relación sinérgica, así como los más recientemente descritos en relación a infección por virus.

En la última década se ha demostrado la relación causal del Virus del Papiloma Humano (VPH) con los tumores de cabeza y cuello, sobretudo en orofaringe (base de lengua y amígdalas), por lo que tendremos que recoger en la historia clínica las posibles conductas sexuales de riesgo o contactos con la enfermedad (4, 11, 12).

Y en algunos casos factores medio-ambientales: exposición a hidrocarburos policíclicos, nitrosaminas, polvo de madera y derivados del níquel o exposición a thorotrast...

2. Clínica actual

Los pacientes con el diagnóstico de metástasis cervical de origen desconocido, suelen acudir a nuestras consultas por la tumoración del cuello. Aproximadamente del 2% al 5% de los pacientes con carcinoma primario de células escamosas de la

cabeza y región del cuello, se presentarán con una adenopatía cervical como manifestación primaria de la enfermedad; cerca del 10% de este grupo, se presentará con adenopatías bilaterales.

Es importante establecer el tiempo de evolución de la masa cervical, del crecimiento o no de la misma y en que medida y si presenta dolor, o si tiene otras tumoraciones cervicales u otras áreas.

Se debe preguntar si hay clínica neurológica asociada, síntomas en otras localizaciones, manifestaciones generales como pérdida de peso, astenia, anorexia...

Se tiene que interrogar sobre posibles síntomas a otros niveles del área otorrinolaringológica, en los cuales podría estar ubicado con mayor probabilidad el tumor primario, y que puede orientar su posible localización:

- **Nasofaringe:** hipoacusia, tinnitus y otalgia por obstrucción por la masa de la trompa de Eustaquio, y obstrucción nasal.
- **Cavidad oral:** preguntar sobre la existencia de úlceras, o leucoplasias, alteraciones dentarias, si presenta disfagia, u odinofagia. Preguntar sobre la posible pérdida de peso, sangrado orales y otalgia refleja.
- **Orofaringe:** odinofagia, disartria y cambios en la voz ronquido y SAOS.

- **Hipofaringe:** suelen debutar con disfagia para sólidos, odinofagia, otalgia refleja, pérdida de peso, hemoptisis, y a veces disnea.
- **Laringe:** el síntoma clave suele ser la disfonía en las localizaciones glóticas, a veces tos y en casos avanzados puede aparecer disnea. En región supraglótica en cambio los síntomas iniciales suelen ser otros como la disfagia, odinofagia otalgia refleja, y a veces hemoptisis.
- **Fosas y senos Paranasales:** el síntoma de presentación suele ser o la epistaxis o la obstrucción nasal unilateral.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración de un paciente con la sospecha de una metástasis cervical ganglionar, debe ir orientada por un lado a la exploración y descripción de las características de la masa cervical, y a la posible existencia de otras (que determinará el N clínico); y por otro a la búsqueda de la lesión origen de la misma/s.

Cuello: la localización de la masa puede orientar al posible origen del primario, puesto que cada zona cervical es zona de drenaje más frecuente de una o varias regiones del área otorrinolaringológica (9), aunque en ocasiones estos tumores se “saltan” su primera estación ganglionar (Figura 1).

Una localización especial a destacar es la masa supraclavicular, por sus implicaciones clínicas ya que es mucho más probable que la lesión primaria se encuentre en alguna localización por debajo de las clavículas (tórax o abdomen) y en estos casos es significado de una enfermedad a distancia (M1) a diferencia de si el primario está en el área ORL (10).

Área ORL: se explorará de forma exhaustiva y metódica la cavidad oral y la orofaringe, con palpación de amígdalas, base de lengua y suelo de boca, puesto que se ha descrito que la localización más frecuente de un primario en una metástasis de origen desconocido suele ser la orofaringe, en un 90% base de lengua o amígdalas (13).

En la exploración de fosas nasales, por rinoscopia anterior, se observa la mucosa de las fosas en su tercio más anterior, y si existe una masa dentro de la fosa.

La realización de nasofibroscofia flexible, sistematizada, permite el estudio de las mucosas de fosas nasales, nasofaringe, hipofaringe y base de lengua, laringe y senos piriformes.

Conociendo las probabilidades de la localización del primario según la localización de las adenopatías (Figura 1), deberemos hacer hincapié en esas zonas para hacer una exploración muy exhaustiva. Incluso a veces en la primera exploración puede no detectarse una lesión pequeña que pasa inadvertida. Por ello, cuando las pruebas complementarias nos apuntan

a una zona determinada es conveniente reexplorar al paciente antes de seguir el protocolo hacia otras pruebas ya que a veces en esta segunda exploración es localizada dicha lesión y esto nos permite hacer una planificación del tratamiento del paciente más acertada y precoz.

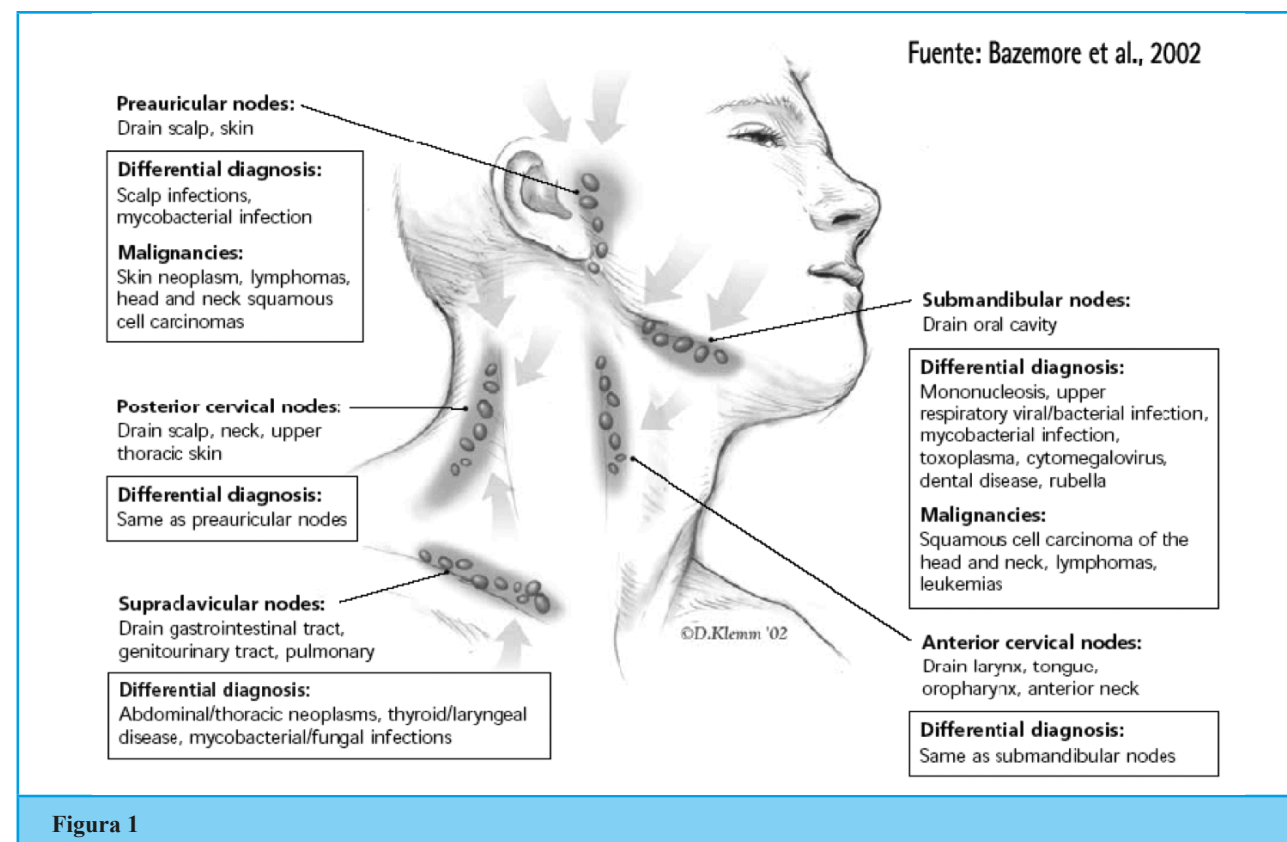
Incluso en muchos casos es recomendable se realice por más de un explorador para disminuir las posibilidades de que pudiera pasar inadvertida.

CONCLUSIONES

Se define como metástasis cervical de origen desconocido la existencia de carcinoma en uno o varios ganglios cervicales sin hallarse tumor primario identificable, tras la búsqueda exhaustiva del posible origen primario con los métodos clínicos y radiológicos actuales.

En estos casos se localizará un tumor en área aereodigestiva superior, hasta en el 50% de los casos, con la exploración física inicial (4).

Por lo que es muy importante que la historia clínica y exploración iniciales sean bien realizadas y exhaustivas ya que la identificación del primario no sólo es importante porque aumenta la supervivencia del paciente como se ha descrito, (5, 6, 7) sino porque reduce la morbilidad del tratamiento, ya que disminuye las zonas a tratar (6, 8).



BIBLIOGRAFÍA

1. Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA. Cancer of unknow primary: does treatment modality make a difference? Laryngoscope 2012;122: 1279.
2. Strojan P1, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, et cols Head Neck. Contemporary Management of lymph node metastases of an unknown primary to the neck: a review of therapeutic options. 2013; Feb;35(2): 286-93.
3. Joshua D.Waltonen, MD; Enver Ozer, MD; et cols. Tonsillectomy vs deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. Laryngoscope 2009;119:102.
4. Syrjänen S..N Eng J. Human papillomaviruses in head and neck carcinomas Med 2007; 357: 1993.
5. Haas I, HoffmannTK, Engers R et al.. Eur Arch. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of unknown primary (CUP). Otorhinolaryngol 2002; 259:325.
6. Issing WJ,Taleban B, Tauber S. Eur Arch. Diagnosis and management of carcinomas of unknown primary in the head and neck. Otorhinolaryngol 2003;260:436.
7. Davidson BJ, Spiro RH, Patel K, Shah JP. Am J Surg. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. 1994; 168:395.
8. Keller.F., Psychogios.G, Linke .R. et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck :comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. Head Neck 2011;33:1569.
9. Robert Linndberg, MD. Distribution of Cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tract. Cancer 1972,29:1446.
10. Mendelhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ et al. Am J. Squamous cell carcinoma metastasic to the neck from an unknow head and neck primary site. Otolaryngol 2001;22:261.
11. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al. J. Human papillomavirus and rising oropahryngeal cancer incidence in United States. ClinOncol 2011;29:4294.
12. Sivars L, Näsman A, Tertipis N et al. Human papillomavirus and P53 expression in cancer of unknown primary in the head and neck region in relation to clinical outcome. CancerMed 2014; 3(2):376.
13. Metha V, Johnson P, Tassler A et al. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck.: a role for transoral robotic surgery. Laryngoscope 2013, 123: 146.

4.

Metástasis de carcinoma epidermoide de origen desconocido en ganglios linfáticos cervicales. Papel del diagnóstico histológico y determinación del VPH en el manejo del paciente

Carrillo Gijón R; García Cosío M.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

ABREVIATURAS

VPH: Virus del papiloma humano.

CECC: Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

VEB: Virus de Epstein Barr.

COD: Carcinoma de origen desconocido.

PCR: Polimerasa chain reaction.

HIS: Hibridación in situ.

INTRODUCCIÓN

Con relativa frecuencia, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) se presenta clínicamente en forma de una masa cervical no dolorosa en el cuello, esto es, como metástasis ganglionar cervical.

La metodología estándar para encontrar el origen primario de estos carcinomas incluye una historia clínica completa junto a un examen clínico detallado de toda la mucosa oral, nasal y faringo-laríngea, además de inspección del cuero cabelludo y pruebas de imagen. En algunos casos es necesario recurrir a sofisticadas técnicas de imagen o biopsias ciegas de determinadas áreas de mucosa para descubrir un *carcinoma oculto* origen de la metástasis cervical (1). En un pequeño porcentaje de casos es imposible asegurar con certeza el lugar de origen del tumor primario, incluso después de exploraciones y pruebas exhaustivas, en esos casos hablamos de *carcinoma de origen desconocido* (COD). La incidencia de COD se considera de aproximadamente un 2% de todos los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (2). Aunque no hay un consenso global, po-

dríamos así distinguir entre carcinoma oculto el que acaba finalmente siendo encontrado y COD el que no se encuentra.

El diagnóstico del sitio primario de origen en la mucosa de un carcinoma oculto es de crucial importancia para el manejo quirúrgico y oncológico óptimo del paciente. De forma que, si se coordinan eficientemente el tratamiento del tumor primario y la metástasis cervical, la supervivencia de los pacientes puede alcanzar cifras cercanas al 100%.

En el diagnóstico y manejo de los pacientes con COD tiene una especial relevancia el papel del patólogo. El tema de esta revisión consistirá en detallar precisamente los datos que aporta la Anatomía Patológica, con sus ventajas y limitaciones y lo que añaden las actuales técnicas inmuno-histoquímicas y moleculares.

DIAGNÓSTICO INICIAL DE LA METÁSTASIS CERVICAL MEDIANTE PAAF

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) juega un papel fundamental en los primeros pasos del diagnóstico diferencial de una masa en el cuello. La citología por PAAF guiada por palpación o ecografía, permite generalmente discriminar de manera precisa entre procesos reactivos/inflamatorios, infecciosos y tumorales. También permite identificar los tumores como benignos o malignos, primarios o metastásicos (3).

De esta forma, los (CECC) metastásicos frecuentemente se diagnostican inicialmente a través de una

PAAF. En estos casos, las características citológicas permiten además establecer si se trata de un carcinoma queratinizante o no queratinizante. Este detalle citológico es muy importante, ya que los carcinomas de orofaringe relacionados con el virus del papiloma humano (VPH) suelen ser no queratinizantes y se presentan con frecuencia como carcinomas ocultos (3).

En los casos de carcinoma oculto o COD el material citológico de la PAAF puede constituir la única muestra tumoral disponible para el diagnóstico anatomo-patológico. Sobre estas muestras se pueden realizar estudios moleculares (PCR para identificación del genoma vírico, o HIS) y tinciones inmuno-histoquímicas para p16 (3) que demuestran la presencia del virus transcripcionalmente activo en las células del tumor.

De igual manera ocurre con el carcinoma de nasofaringe asociado al virus de Epstein-Barr (VEB), que suele presentarse como carcinoma oculto con metástasis cervicales y tiene unas características citológicas bien definidas que permiten su diagnóstico por PAAF. Este diagnóstico citológico se puede confirmar mediante técnicas moleculares con la sonda de EBER en HIS que detecta con seguridad el EBV en las células tumorales. Estas técnicas son fácilmente aplicables al material citológico obtenido por PAAF (3).

EL VPH EN EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE OCULTO/DESCONOCIDO METASTÁSICO EN GANGLIOS CERVICALES

El VPH, particularmente el tipo 16, participa en la etiopatogenia de un subgrupo de (CECC). Entre un 20-25% de los (CECC) y hasta un 60% de los de orofaringe son atribuidos a infección por VPH (4). El CECC asociado al VPH representa una entidad específica, diferente al CECC relacionado con el abuso de alcohol y tabaco, con un perfil molecular diferente. Actualmente la positividad para VPH representa un acontecimiento oncológico epidémico que va en aumento. Hay dos genes virales que son los principales responsables de la transformación maligna inducida por el VPH, los oncogenes E6 y E7 que codifican unas proteínas que son las principales responsables del comienzo y la persistencia del proceso maligno, tanto en cabeza y cuello como en la región ano-genital. Existen tres métodos comúnmente usados en la clínica para detectar la infección por VPH en tejidos: la Hibridación in situ (HIS) que detecta el ADN viral, la PCR a tiempo

real que detecta la carga viral y la expresión inmuno-histoquímica de p16 que detecta la acción del virus de forma indirecta (5, 6).

Los carcinomas asociados al VPH suponen el 20-23% de los COD (4) y tienen un pronóstico más favorable (7).

CARACTERÍSTICAS DEL CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE ORIGEN DESCONOCIDO

El origen más frecuente del CECC que se presenta como metástasis de origen desconocido es sin duda la orofaringe, especialmente el epitelio de las criptas amigdalinas palatinas, de la base de la lengua y de la amígdala lingual, donde se acaban encontrando aproximadamente el 90% de los tumores primarios (8). La nasofaringe e hipofaringe (seno piriforme) son otros puntos posibles, pero menos comunes para el origen de tumores ocultos.

En los tumores ocultos que acaban descubriéndose en orofaringe se detecta VPH con una elevada frecuencia, cercana al 80% (9), en revisiones recientes se ha observado una estrecha asociación entre positividad para VPH/p16 y localización primaria en orofaringe en estos tumores (7). Además, más de un tercio de los carcinomas epidermoides metastásicos a cuello en los que el primario permanece sin descubrir (verdaderos COD) están relacionados con VPH (9). Se supone que una mayoría de estos carcinomas relacionados con VPH que permanecen ocultos se originan en las amígdalas palatinas y base de lengua, pero su tamaño sería tan pequeño que no permite su detección histológica ni en las biopsias ni en las piezas de resección de estas localizaciones, o bien que el tumor primario simplemente regresa (9).

La gran prevalencia de VPH entre las metástasis de origen desconocido es de causa multifactorial. Un factor muy importante es el aumento general de la incidencia de carcinomas epidermoides relacionados con VPH. El carcinoma orofaríngeo relacionado con VPH ha aumentado su frecuencia de forma espectacular (225%) en relación con décadas anteriores (10), mientras que los carcinomas orofaríngeos no relacionados con VPH han ido disminuyendo (9). Además, el carcinoma epidermoide orofaríngeo relacionado con VPH tiene la peculiaridad de metastatizar precozmente al cuello, cuando el primario es todavía muy pequeño (7, 9). A pesar de la aparición temprana de metástasis, el pronóstico del carcinoma orofaríngeo

asociado a VPH es generalmente favorable (11) a diferencia del mal pronóstico general que tienen los COD (12).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Típicamente los carcinomas orofaríngeos que debutan como metástasis en cuello tienen un tamaño muy pequeño, a veces con apariencia de carcinoma “in situ”, esto unido a su predilección por las criptas amigdalinas, que son profundas invaginaciones del epitelio de superficie, no visibles al examen clínico, hacen que estos tumores sean especialmente difíciles de detectar (6, 9). Así pues, es relativamente frecuente que un paciente debute con una metástasis cervical y un pequeño primario que está oculto, es VPH+ y está localizado profundamente en el epitelio de las criptas (6, 9). Las razones de este peculiar comportamiento biológico no están totalmente claras, una de las más probables se basa en las características histológicas del epitelio de origen. El epitelio reticulado de las criptas amigdalinas (linfoepitelio) (Figura 1A y 1B) tiene una membrana basal discontinua y contiene pequeños vasos intraepiteliales (6, 9). Esto podría explicar cómo carcinomas originados en este epitelio son capaces de metastatizar muy precozmente, sin haber adquirido realmente las alteraciones oncogénicas necesarias para invadir la submucosa. Así se recomienda no diagnosticar histológicamente carcinoma “in situ” en las amígdalas pues, aún en los estadios más tempranos, estas lesiones tienen potencialidad metastásica. En estas situaciones es aconsejable para el patólogo diagnosticar simplemente carcinoma epidermoide, sin especificar si existe o no invasión del estroma (9).

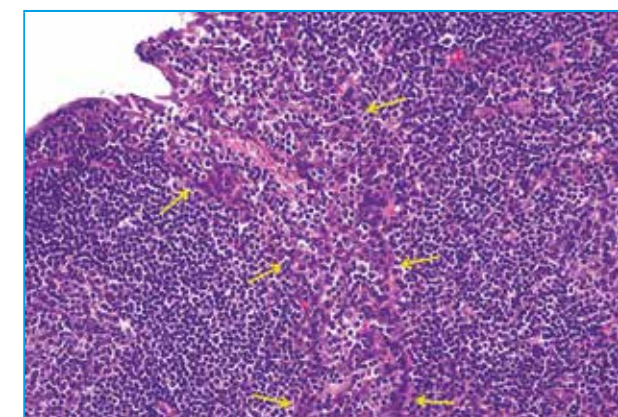


Figura 1A. Epitelio reticulado o linfoepitelio de una cripta amigdalina, las flechas amarillas señalan su contorno. Los límites celulares son muy poco definidos y el epitelio se encuentra atravesado por numerosos linfocitos que oscurecen el límite entre el epitelio y el estroma linfóide subyacente de la amígdala. Las células son de morfología basaloide y se encuentran agrupadas en nidos irregulares discontinuos (HE 200x).

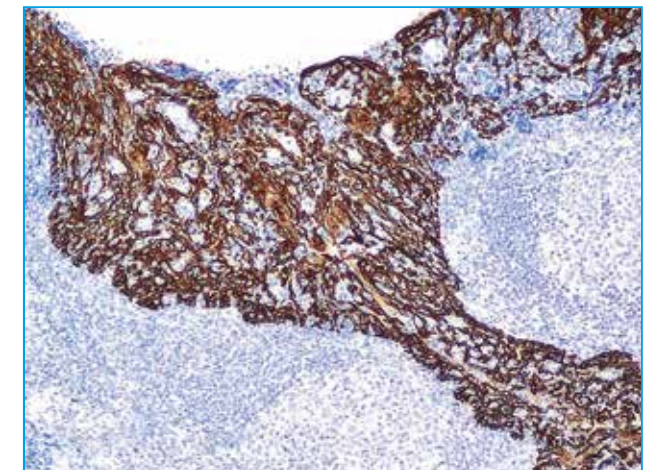


Figura 1B. Epitelio reticulado de una cripta amigdalina marcado con tinción inmuno-histoquímica para keratinas. La inmunotinción destaca el carácter reticulado del epitelio (Pan CK 200x).

Tanto el carcinoma epidermoide orofaríngeo relacionado con el VPH como sus metástasis tienen unas características histológicas peculiares (6, 13). La mayoría de ellos son no queratinizantes y tienen un patrón de crecimiento festoneado, en trabéculas (Figura 2) o en grandes nidos de bordes redondeados (Figura 3) con mínima desmoplasia en el estroma. Las células suelen tener bordes indistintos, núcleos grandes, ovales o fusiformes y numerosas mitosis. Algunos tumores tienen apariencia basaloide (Figura 4) y rara vez pueden ser de aspecto indiferenciado o escamoso convencional (Figura 5) (6, 13).

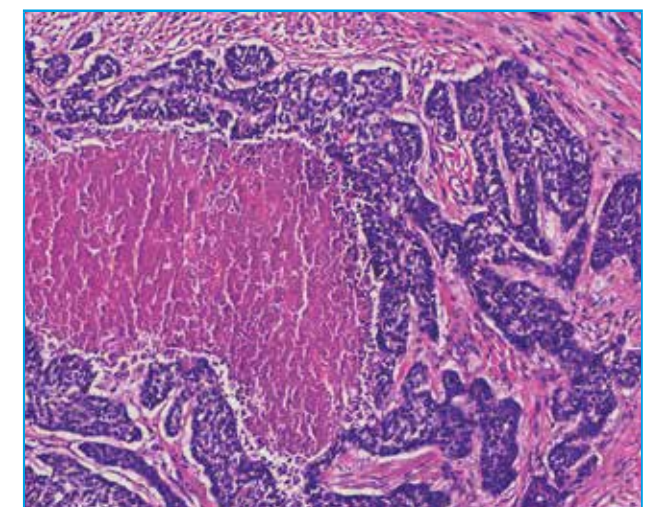


Figura 2. Carcinoma orofaríngeo relacionado con el VPH. Presenta un crecimiento peculiar formando trabéculas o festones (HE 100x).

Las metástasis ganglionares de estos carcinomas orofaríngeos suelen ser quísticas debido a degeneración de las zonas centrales. Una metástasis ganglionar cervical que muestre degeneración quística extensa tiene muchas posibilidades de tener el primario localizado en amígdalas o base de la lengua (7, 9).

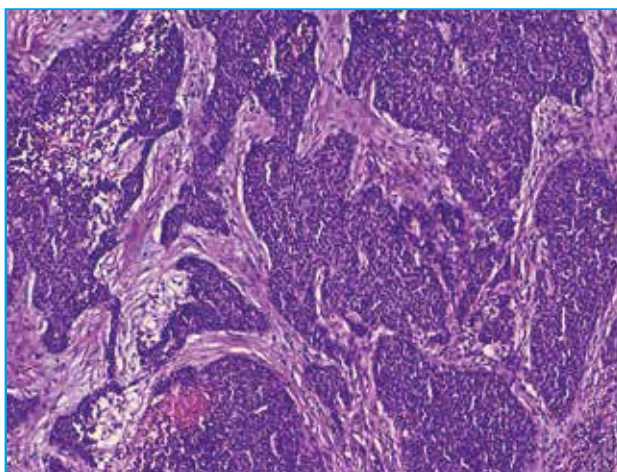


Figura 3. Carcinoma epidermoide no queratinizante relacionado con el VPH. Se observa un patrón de crecimiento en nidos grandes de bordes redondeados (HE 100x).

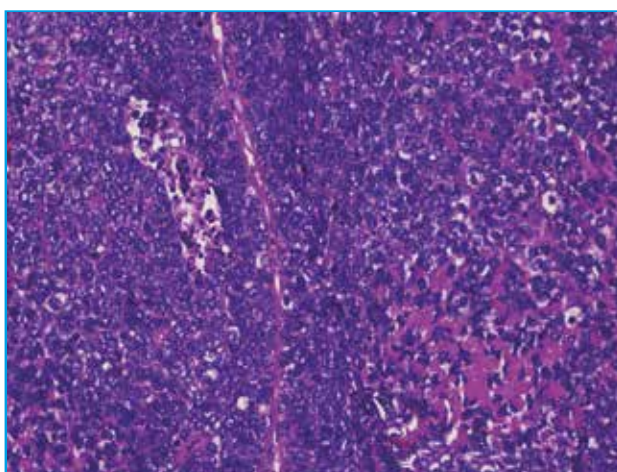


Figura 4. Carcinoma epidermoide no queratinizante relacionado con el VPH. En la imagen a gran aumento se observan células basaloideas de núcleos grandes atípicos y citoplasmas pequeños. Se aprecian además numerosas mitosis. Existe un material hialino intercelular de tipo membrana basal en algunas áreas (HE 400x).

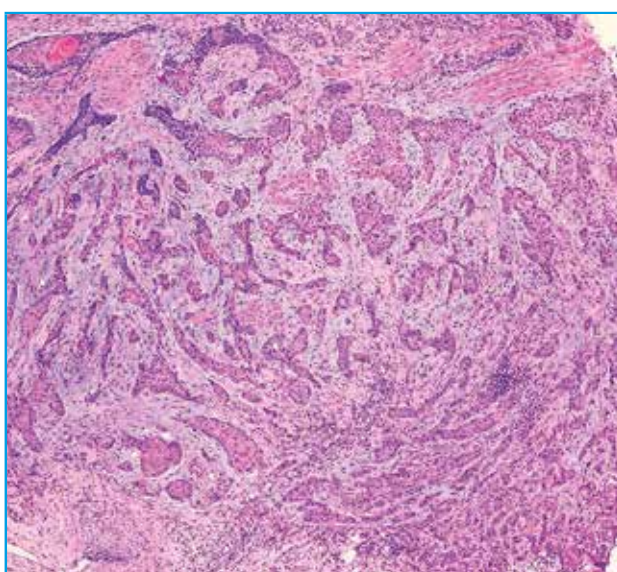


Figura 5. Carcinoma epidermoide no queratinizante relacionado con el VPH con morfología escamosa convencional (HE 40x).

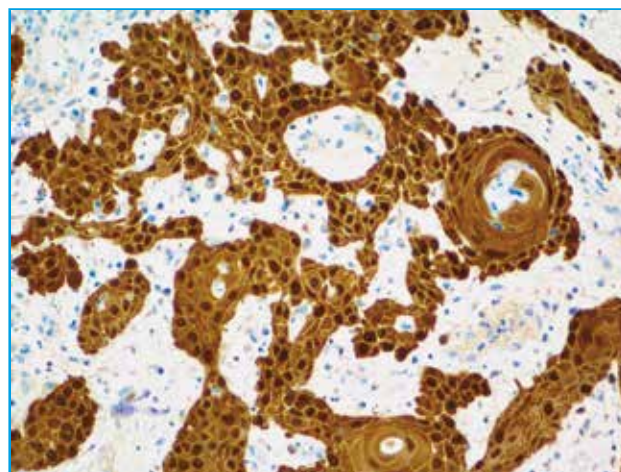


Figura 6. Carcinoma epidermoide no queratinizante relacionado con el VPH. Tinción immuno-histoquímica positiva para p16. Se observa una fuerte tinción marrón en núcleos y citoplasmas en más del 75% de las células tumorales (100x)

Aunque la orofaringe es el sitio más frecuente de primario oculto, no hay que olvidar que carcinomas relacionados con el VPH pueden originarse en otras localizaciones de cabeza y cuello. En esta situación se debe descartar especialmente un origen en nasofaringe, pues un escaso número de carcinomas de esta localización son VPH positivos y tienen características histológicas similares a los de origen orofaríngeo.

El diagnóstico diferencial histológico del carcinoma orofaríngeo relacionado con VPH es amplio (9), incluyendo en primer lugar el carcinoma nasofaríngeo relacionado con el virus de Epstein-Barr (linfopitelioma de cavum), este diagnóstico diferencial se resuelve con los test virales. También algunos carcinomas de origen salival (carcinoma basaloide, carcinoma adenoide –quístico) pueden tener histología similar. Las tinciones inmunohistoquímicas para p16 (Figura 6) son muy útiles para apoyar el diagnóstico, además de demostrar el papel oncogénico del VPH biológicamente activo (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Koivunen P, Bäck L, Larranne J et al. Unknown primary : diagnostic issues in the biological endoscopy and positron emission tomography scan era. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;23:121-126.
2. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish society for head and neck oncology. *Radiother Oncol* 2000;55:121-129.
3. Pusztaszeri MP, Faquin WC. Cytologic evaluation of cervical lymph node metastases from cancers of unknown primary origin. *Sem Diag Pathol* 2015;32:32-41.
4. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al. Human papilloma virus types in head and neck squamous cell carcinoma worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:467-47.
5. Kobayashi K, Saito Y, Omura G et al. Clinical features of human papilloma virus-related head and neck squamous cell carcinoma of an unknown primary site. *ORL* 2014;76:137-14610.
6. Westra WH. The pathology of HPV-related head and neck cancer: Implications for the diagnostic pathologist. *Sem Diag Pathol* 2015;32:42-53.
7. Fotopoulos G, Pavlidis N. The role of human papilloma virus and p16 in occult primary of the head and neck: A comprehensive review of the literature. *Oral Oncol* 2015;51:119-123.
8. Cianchetti M, Mancuso A, Amdur R et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009;119:2348-2354.
9. Chernock RD, Lewis JS. Approach to metastatic carcinoma of unknown primary in the head and neck: Squamous cell carcinoma and beyond. *Head and Neck Pathol* 2015;9:6-15.
10. Chaturvedi A, Engels E, Pfeiffer R et al. Human papilloma virus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294-4301.
11. Jensen DH, Hedback N, Specht L et al. Human papilloma virus in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary is a common event and a strong predictor of survival. *PLOS ONE* 2014;9(11):e110456.
12. Lanzer M, Bachna-Rotter S, Graupp M et al. Unknown primary of the head and neck: A long-term follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 2015, Mar PMID25841309.
13. El-Mofty S. Human papilloma virus-related head and neck squamous cell carcinoma variants. *Sem Diag Pathol* 2015;32:23-31.

5.

PAAF en el estudio de las adenopatías cervicales

Vicandi Plaza B; López-Ferrer P; Rodríguez García AM.; González-Peramato P.
Sección de Citología, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz.

INTRODUCCIÓN

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es el método diagnóstico de elección en la evaluación de las adenopatías cervicales (1), ya que es capaz de detectar tanto procesos primarios, reactivos o linfomas, como procesos metastásicos. La PAAF tiene una gran sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica en la identificación de las metástasis ganglionares, así como en determinar el tumor primario con la ayuda de la inmunocitoquímica (2). Por otro lado, la PAAF no está indicada en mínimas alteraciones, induraciones o aumentos difusos cervicales. La ingesta de anticoagulantes es una contraindicación relativa de la PAAF. Esta presenta limitaciones como puede ser la sospecha clínica de tumor del seno carotideo.

Ante un nódulo cervical realizamos como norma dos punciones y ocasionalmente tres. Para ello utilizamos agujas finas de 23 o 25 G (gauge) y longitud de 2,5 y 1,5 cm, aunque ocasionalmente se necesita una mayor longitud. En caso de nódulos profundos o lesiones no palpables podemos ayudarnos de técnicas de imagen como el TAC y la ecografía. En estos casos es el radiólogo el que punciona la lesión estando siempre acompañado por el patólogo para evaluar el material y decidir sobre su procesamiento. El material obtenido se tiñe con Diff-Quik y/o Papanicolaou. Es muy útil y recomendable la inclusión de parte del material en medio líquido para el estudio inmunocitoquímico y molecular. La experiencia del citopatólogo (3, 5) aumenta la precisión diagnóstica y disminuye el número de frotis no valorables.

Ante la punción de un nódulo cervical podemos encontrarnos con lesiones sólidas o quísticas:

1.1. Lesiones sólidas:

a. Benignas.

b. Malignas.

Carcinomas.

Linfomas.

Tumores de partes blandas.

Melanomas.

1.2. Lesiones quísticas:

a. Benignas.

Quiste branquial.

Quiste del conducto tirogloso.

b. Malignas.

Carcinoma epidermoide.

Metástasis quística de un carcinoma papilar de tiroides.

Después de aspirar una lesión quística se debe considerar la posibilidad de hacer una nueva punción si queda palpación residual.

El informe citológico debe contener resultados claros y específicos o, en su defecto, un diagnóstico descriptivo con varios diagnósticos diferenciales.

CARCINOMA EPIDERMOIDE

Actualmente está clínicamente aceptada (6, 8) la eficacia de la PAAF en el diagnóstico de metástasis de carcinoma en ganglios cervicales. El diagnóstico de malignidad más frecuente de PAAF de cabeza y cuello es el de metástasis de carcinoma epidermoide (CE) (>90% de los casos) (1), principalmente en ganglios linfáticos. El CE representa el 53-90% de los diagnósticos iniciales de carcinoma de origen desconocido en cabeza y cuello (9, 10). La localización primaria se determina mediante la historia clínica, la exploración física, nasofaringolaringoscopia y estudios de imagen radiológica. Recientemente se ha descrito en la literatura la frecuente asociación entre la metástasis quística cervical única de un subtipo de CE localizado en la orofaringe y el virus del papiloma

humano (HPV) (7, 11). Otros CE de cabeza y cuello, de localización en nasofaringe (12, 13) se asocian a otros virus oncogénicos como el virus de Epstein-Barr (EBV).

Las metástasis de CE provienen de localizaciones muy variadas como el labio, cavidad oral, laringe, hipofaringe, nasofaringe y orofaringe, frecuentemente son quísticas. Más del 90%, de los CE de cabeza y cuello son de tipo convencional, correspondiendo el resto a variantes de CE. El diagnóstico citológico de las metástasis de CE no ofrece dificultades, sobre todo en aquellos casos en que se identifica queratinización. En el material citológico se identifican grupos cohesivos de células neoplásicas y células sueltas de núcleo hiper cromático y amplio citoplasma denso en el que ocasionalmente se aprecia la característica eosinofilia de la queratinización (Figura 1). Puede haber necrosis y en ocasiones reacción granulomatosa. Algunos casos plantean problemas diagnósticos: la frecuente degeneración quística, los CE bien diferenciados, los CE indiferenciados y algunas variantes. Su diagnóstico diferencial con otras lesiones escamosas benignas como los quistes epidermoides cutáneos o los quistes branquiales puede ser un problema, aunque poco frecuente.

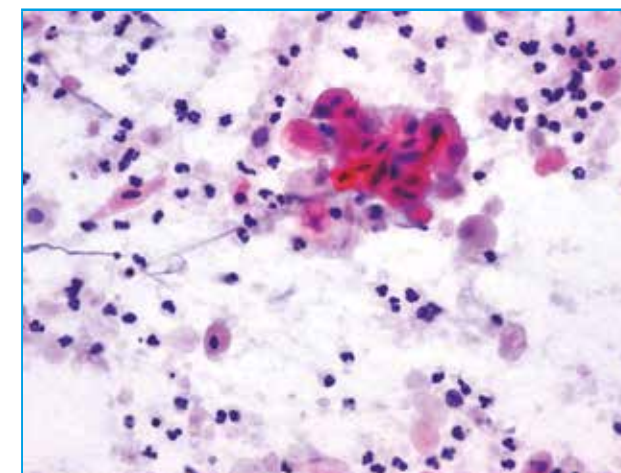


Figura 1. Técnica de Papanicolaou. Grupo de células de un carcinoma epidermoide con citoplasma marcadamente orangófilo, por queratinización.

La clínica del quiste branquial corresponde a un adulto joven, entre 20 y 40 años, que de forma súbita presenta un tumor cervical doloroso a la palpación. La PAAF muestra un fluido blanquecino que contiene epitelio escamoso maduro y escamas anucleadas, frecuentemente con componente inflamatorio agudo. Nosotros aconsejamos la realización de la tinción de Papanicolaou, ya que esta técnica identifica mejor los detalles nucleares y la queratina.

Las metástasis quísticas de un CE queratinizante aparecen en adultos de mayor edad con factores clínicos de riesgo como alcohol y tabaco. La punción nos dará un líquido espeso, también blanquecino, con células escamosas inmaduras, núcleos atípicos, necrosis y pleomorfismo celular (Figura 2 y 3). Sin embargo, algunos CE pueden simular quistes congénitos y mostrar solo características de una lesión benigna, y por otra parte en el quiste branquial puede identificarse atipia escamosa (14) (Figura 4). Además, los quistes branquiales pueden darse en pacientes de 60 años y los carcinomas en pacientes jóvenes.

La sensibilidad de la PAAF en el diagnóstico de las metástasis quísticas del CE ha sido muy debatida entre los distintos autores y varía desde un 35 a un 75% (15, 16). Sheahan y cols (16) describen una

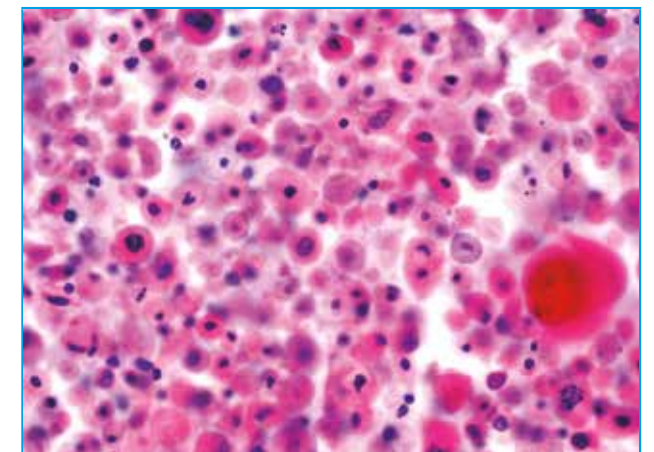


Figura 2. Técnica de Papanicolaou. Metástasis quística de un carcinoma epidermoide con células queratinizadas de citoplasma intensamente orangófilo y núcleos picnóticos e irregulares con alguna perla córnea.

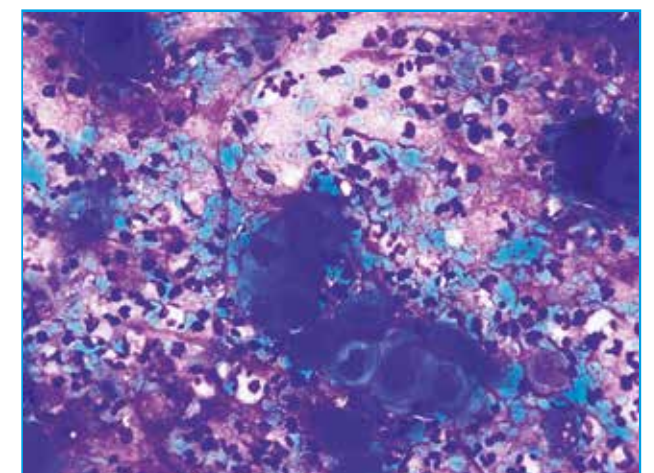


Figura 3. Técnica de Diff-Quik. Metástasis quística de un carcinoma epidermoide. Fondo intensamente inflamatorio con leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y presencia de células grandes con intensa atipia y citoplasmas densos basófilos de bordes bien definidos.

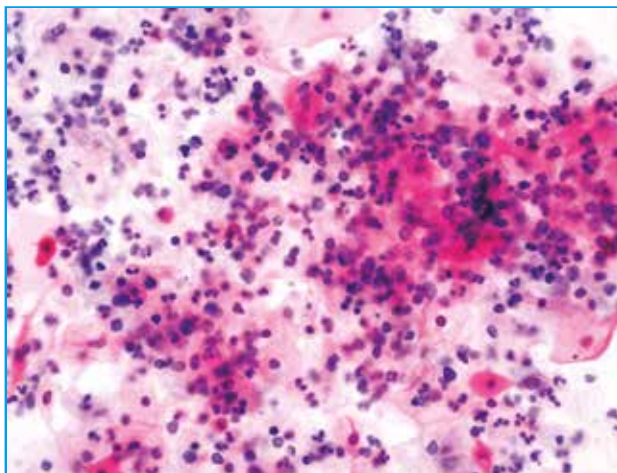


Figura 4. Técnica de Papanicolaou. Varón de 11 años con diagnóstico por PAAF de quiste branquial. Fondo inflamatorio con células escamosas algunas de ellas con disqueratosis y discreta atipia nuclear.

sensibilidad en sus casos del 75% en el diagnóstico de las metástasis quísticas del CE y apuntan que la baja sensibilidad en otros estudios se debe al bajo número de pacientes estudiados, entre 3 y 9.

Nosotros, en los pocos casos en donde ni la clínica ni el análisis morfológico de los frotis nos permiten llegar a un diagnóstico, recomendamos la realización de biopsia.

En los casos de CE pobremente diferenciado el problema diagnóstico no estará en establecer la malignidad del proceso, ni su naturaleza metastásica, sino en identificar la diferenciación escamosa del tumor (Figura 5). En este sentido, la inmunotinción positiva para la p40 o la CK5/6 puede ayudarnos a identificar el carcinoma como escamoso (Figura 6).

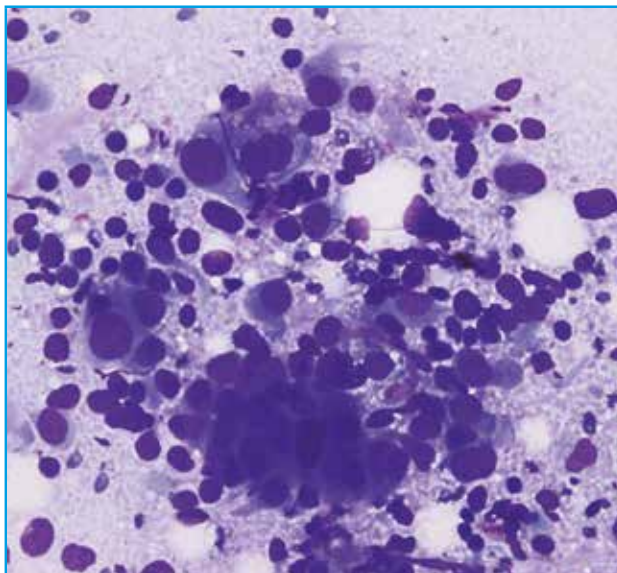


Figura 5. Técnica de Diff-Quick. Metástasis de carcinoma epidermoide. Grupo de células poligonales de citoplasma amplio y denso. Núcleos redondeados hiper cromáticos.

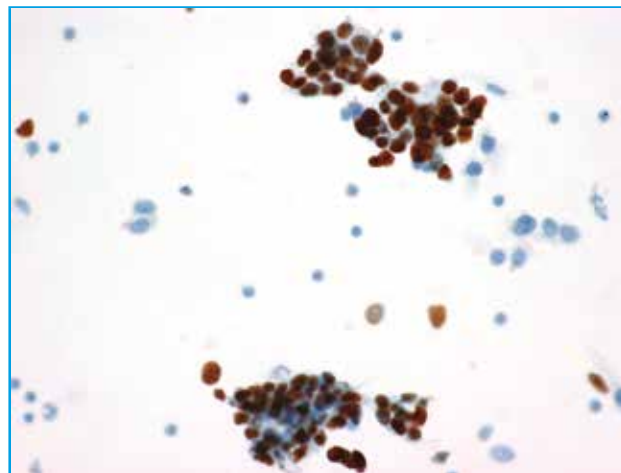


Figura 6. Técnica de inmunocitoquímica para p63 (citoqueratina de alto peso molecular). Se observa intensa positividad nuclear en los grupos de células tumorales de la metástasis de un carcinoma pobremente diferenciado. Esta positividad apoya la diferenciación escamosa del tumor.

En la nasofaringe los CE no queratinizantes, antes llamados linfopiteliomas, son los más frecuentes (85% de los casos), mientras que los queratinizantes y los basaloideos suponen un 14% y 1% respectivamente. El carcinoma nasofaríngeo se presenta con gran frecuencia como metástasis cervicales, mientras que el tumor nasofaríngeo primario es asintomático o produce sintomatología inespecífica. Las características citológicas que ayudan a identificar las metástasis del linfopitelioma son: abundante celularidad, patrón arquitectural mixto con células en grupos sincitiales y/o disociadas, núcleos desnudos, voluminosos, redondeados o fusiformes, de cromatina clara y nucléolos visibles y múltiples, población linfoide, granulomas en el 5,6% e infiltrados de eosinófilos en el 7,4%. Los citoplasmas de las células tumorales son frágiles y poco visibles (17) (Figura 7).

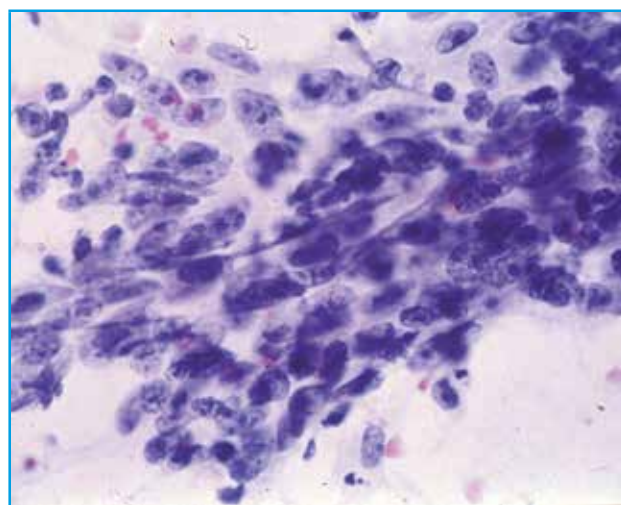


Figura 7. Técnica de Papanicolaou. Metástasis de carcinoma nasofaríngeo, carcinoma epidermoide no queratinizante indiferenciado. Placa de células formando un sincitio con bordes citoplasmáticos poco definidos. Los núcleos son grandes con nucléolo prominente. No se identifica queratinización.

Estos hallazgos son similares a los encontrados por otros autores (18, 19).

Son muy escasas las descripciones citológicas de metástasis cervicales de variantes de CE (20) y plantean un reto al citopatólogo. Las variantes son: verrucoso, papilar, basaloide, sarcomatoide, adenoescamoso, adenoide (acantolítico) e indiferenciado (linfopitelioma-like). Estas variantes se asocian a diferentes contextos clínicos, distintos factores etiológicos y conllevan diferente pronóstico.

El subtipo de CE asociado al VPH y de localización en orofaringe se da en pacientes más jóvenes que el CE convencional. Son CE no queratinizantes de morfología basaloide, y tienen mejor pronóstico. Como ocurre en el carcinoma de cérvix, los carcinomas de la orofaringe asociados al HPV se piensa que resultan de la integración del genoma viral en el genoma del huésped, y esto conduce a un aumento en la expresión de los oncogenes E6 y E7. La proteína oncogénica E7 inactiva a la proteína del retinoblastoma (RB), resultando en un aumento de la producción de CDKN2A (p16^{INK4A}), un gen supresor tumoral involucrado en el control del ciclo celular. Por lo que el aumento de la proteína p16^{INK4A} puede ser un marcador sustitutivo para detectar la presencia del virus del HPV en estos carcinomas. Pai y cols (21) han estudiado el comportamiento de la p16^{INK4A} en casos de diagnóstico diferencial difícil entre la metástasis quísticas de los CE y el quiste branquial. Es preciso resaltar que estos autores demuestran positividad con la p16 en la capa más superficial del epitelio escamoso en las biopsias de los quistes branquiales y negatividad en los 4 casos de PAAF de quiste branquial. Así mismo, demostraron positividad con la p16 en 4 casos de PAAF de CE no queratinizante de orofaringe y negatividad en los CE queratinizantes tanto de origen en orofaringe como laringe y cavidad oral. Otros autores también han identificado en material obtenido por PAAF la p16 (6, 22, 23). Guo y cols (24) han estudiado en PAAF la validez de la técnica Cervista en la detección de HPV de alto riesgo.

El CAP (College of American Pathologists) propugna la realización de la p16 en PAAF en la evaluación de las metástasis cervicales de carcinoma de origen desconocido (25).

METÁSTASIS DE OTROS CARCINOMAS

Los ganglios linfáticos cervicales presentan frecuentemente metástasis de carcinomas, en ocasiones como

diagnóstico inicial. Como ya se ha mencionado, el carcinoma epidermoide es el más frecuente, seguido por el carcinoma papilar de tiroides, el melanoma y el carcinoma nasofaríngeo (1).

Con respecto a las adenopatías supraclaviculares, las metástasis son más frecuentes en el lado izquierdo y es conocido como nódulo de Virchow (26). Como norma general los tumores infradiafragmáticos tienden a metastatizar en ganglios de la región supraclavicular izquierda y los tumores supradiafragmáticos en la derecha. Los tumores metastásicos más frecuentes son los carcinomas de pulmón, mama, tiroides y tracto gastrointestinal (27).

Otros tumores mucho menos frecuentes que pueden metastatizar en ganglios cervicales y supraclaviculares son los tumores de células germinales y los sarcomas.

La morfología y la inmunocitoquímica nos permiten orientar el origen del tumor primario cuando este es desconocido. En el 3-10% de los pacientes no se llega a identificar, después de una búsqueda clínica y radiológica, el origen del tumor (28).

1. Adenocarcinomas

En líneas generales, los adenocarcinomas pueden tener un origen en tracto digestivo, pulmón, mama, riñón, páncreas, etc (29). Si la necrosis es abundante con presencia de glándulas con núcleos en empalizada nos plantearemos un origen colorectal de la metástasis. Las técnicas de inmunocitoquímica CDX-2, CK7 y CK 20 nos ayudaran en el diagnóstico. En lo que respecta a las metástasis de los adenocarcinomas de origen pulmonar la imagen morfológica puede ser muy variable y la inmunexpresión del TTF1 y CK7 nos podrán orientar sobre su origen. Si las células tienen morfología en anillo de sello, el origen más probable del tumor es el estómago o la mama. Si las células son claras pensaremos en origen renal (CD10, vimentina y carboanhidrasa IX) u ovárico (WT1). Las inclusiones nucleares no son patognomónicas de ningún tumor pero orientan a tiroides y melanoma fundamentalmente. Ante un adenocarcinoma de patrón acinar el origen más probable puede estar en pulmón o próstata (Figura 8). La utilización de TTF-1 y PSA o fosfatasa ácida prostática (PAP), para los casos de metástasis de adenocarcinomas de próstata tratados, nos ayudaran en el diagnóstico (30).

2. Carcinoma papilar de tiroides

La mayor parte de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides se presentan como nódulo tiroideo,

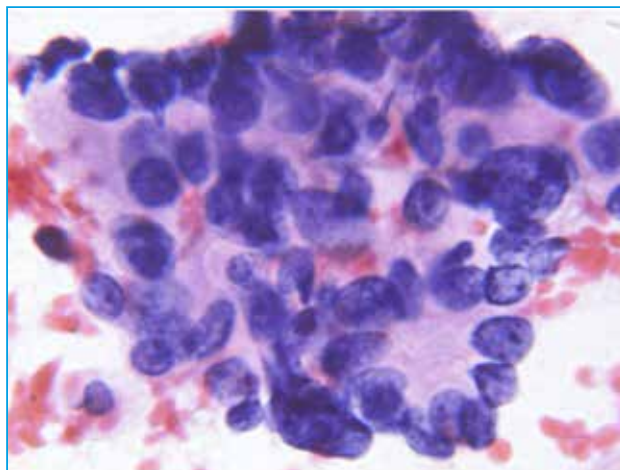


Figura 8. Técnica de Papanicolaou. Metástasis de adenocarcinoma de pulmón con patrón acinar.

con o sin afectación de ganglios linfáticos cervicales regionales. Sin embargo, en hasta un 10% de los casos, la presentación inicial consiste en un ganglio linfático cervical único, que se puede diagnosticar por PAAF. En la mayoría de los casos, el diagnóstico citológico de metástasis de carcinoma papilar de tiroides es fácil (31). Los criterios diagnósticos citológicos son, entre otros: núcleos aumentados de tamaño con pseudoinclusiones nucleares, núcleos en grano de café (solo visibles con la técnica de Papanicolaou) y placas con aspecto epidermizado (Figura 9). En casos difíciles el TTF1, tiroglobulina o PAX-8 pueden confirmar el origen tiroideo.

Hasta un 10% de los carcinomas papilares de tiroides pueden presentarse como metástasis quísticas con tumor primario desconocido. El aspecto macroscópico del fluido es característico. Se trata de un líquido de color marrón, en cuyo centrifugado veremos un fondo quístico con macrófagos con hemosiderina, ausencia de componente inflamatorio y fragmentos de células

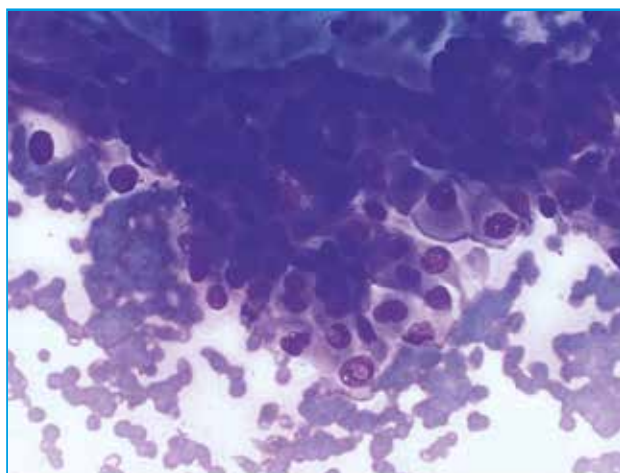


Figura 9. Técnica de Diff-Quick. Metástasis cervical de carcinoma papilar de tiroides. Se observa una placa de aspecto epidermizado con núcleos aumentados de tamaño y pseudoinclusiones.

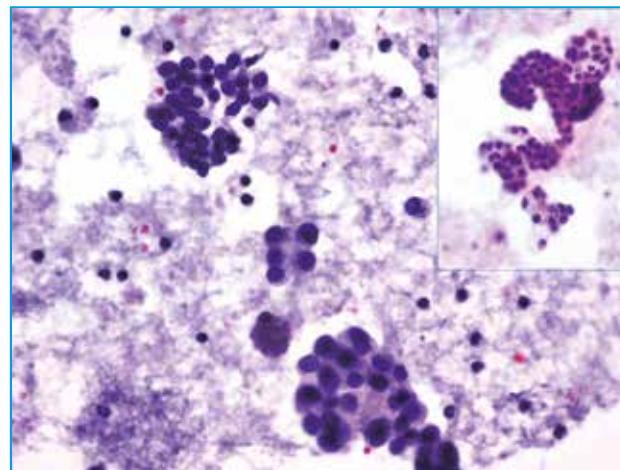


Figura 10. Técnica de Papanicolaou. Metástasis quística de un carcinoma papilar de tiroides. Fondo proteináceo quístico, con macrófagos algunos de ellos con hemosiderina y presencia de grupos epiteliales uno de ellos moruliforme con núcleos atípicos. Detalle: estructura papilar con borde común.

epiteliales en ocasiones formando papilas o como placas monoplano (Figura 10). También podremos identificar estructuras foliculares y en ocasiones cuerpos de psamoma. Los núcleos pueden mostrar perforaciones.

3. Carcinomas neuroendocrinos

El carcinoma neuroendocrino de célula pequeña muestra moldeamiento nuclear, hilos cromáticos, necrosis, mitosis y apoptosis. Las técnicas de cromogranina, sinaptofisina, un alto índice de proliferación (Ki67) y TTF-1 permiten confirmar la naturaleza neuroendocrina del tumor, su agresividad y probable origen pulmonar.

El carcinoma medular de tiroides presenta frecuentemente metástasis en ganglios linfáticos cervicales, que en ocasiones representan la manifestación inicial. El hallazgo citológico más frecuente de este tumor es la disposición de las células tumorales en sábana, de morfología plasmocitoide o fusocelular, con cromatina blanda y granular, en sal y pimienta. El principal diagnóstico diferencial es con otros tumores neuroendocrinos. El panel inmunocitoquímico de calcitonina, TTF-1 y PAX-8 confirmará el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides (12).

4. Melanoma

El melanoma es un tumor que metastatiza frecuentemente en los ganglios cervicales. Generalmente se origina en piel expuesta, pero también proviene de mucosas que habitualmente no provocan síntomas. Se le denomina el gran simulador porque su aparien-

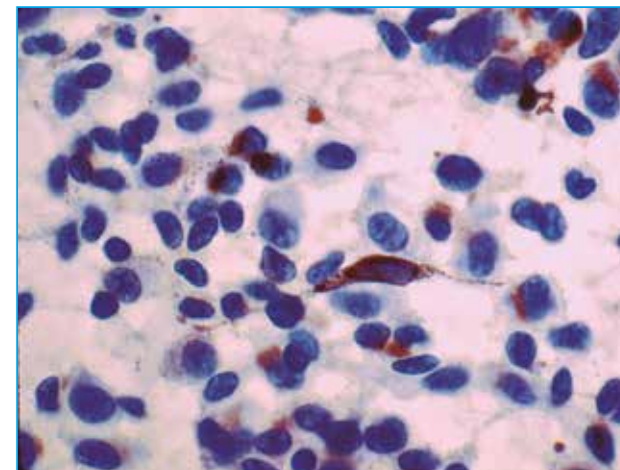


Figura 11. Técnica de Papanicolaou. Metástasis de melanoma en adenopatía supraclavicular. Células con disposición suelta, de morfología fusocelular y epitelioide, con abundante pigmento melánico.

cia citológica es muy variable y solo en el 50% de los casos tiene pigmento melánico (Figura 11). Las células pueden ser epiteloides, fusiformes, pequeñas, plasmocitoides, rabdoides, en anillo de sello, gigantes o una combinación de varios tipos. Estas se disponen sueltas o en grupos poco cohesivos. Las células tienen citoplasmas densos, en ocasiones con vacuolas, y los núcleos son excéntricos, con macronucleolos y pseudoinclusiones. Los marcadores melanocíticos S100, HMB-45 y Melan-A nos ayudan a resolver problemas diagnósticos (12).

5. Tumores germinales

Es poco frecuente que los tumores germinales metastatizen en ganglios cervicales o supraclaviculares. Es importante conocer su morfología para establecer el diagnóstico diferencial con otros tumores como los linfomas, el carcinoma nasofaríngeo y otros carcinomas.

El seminoma muestra células grandes sueltas, con núcleos desprovistos de citoplasma y macronucleolos. Se acompaña de cuerpos linfoglandulares, linfocitos maduros y granulomas. El fondo tigroide, reflejo del alto contenido en glucógeno, no es específico pero puede ayudar en su diagnóstico (Figura 12).

Otros tumores germinales como el coriocarcinoma pueden simular un carcinoma de célula no pequeña (32). Alguno de los otros tipos muestran hallazgos característicos como la aparición de globos hialinos en el tumor del saco vitelino.

El panel inmunocitoquímico que se usa en el diagnóstico diferencial de estos tumores debe incluir: PLAP, CD117 y D2-40 en el seminoma, CD30 en el

carcinoma embrionario, alfa-feto proteína y glypican3 en el tumor del saco vitelino, y otros marcadores más novedosos para los tumores de células germinales como OCT 3/4 y SALL 4 (33).

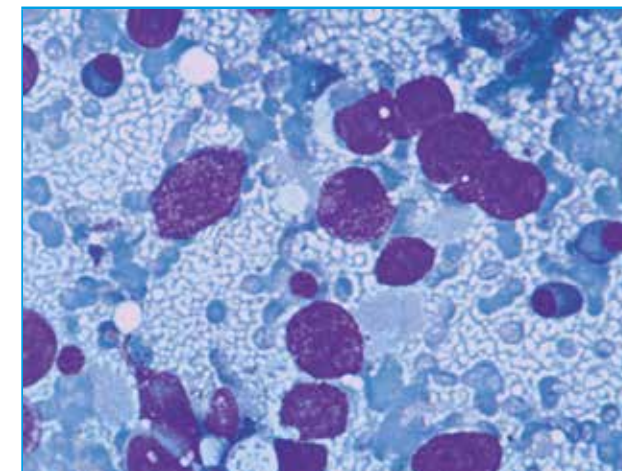


Figura 12. Técnica de Diff-Quick. Metástasis de seminoma. Se identifican células grandes sueltas y componente linfóide sobre un fondo tigroide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tandon S, Shahab R, Benton JI, Ghosh SK, Sheard J, Jones TM. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: Comparison with a systematic review and meta-analysis. Eisele DW, editor. *Head Neck*. 2008;30:1246–52.
2. Casimiro Onofre AS, Pomjanski N, Buckstegge B, Böcking A. Immunocytochemical typing of primary tumors on fine-needle aspiration cytologies of lymph nodes. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:207–15.
3. Jandu M, Webster K. The role of operator experience in fine needle aspiration cytology of head and neck masses. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999;28:441–4.
4. Florentine BD, Staymates B, Rabadi M, Barstis J, Black A. The reliability of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses. *Cancer*. 2006;107:406–16.
5. Draper MR, Pflieger AG, Smith W. Assessment of a cytology grading system for head and neck masses. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003;28:34–8.
6. Begum S, Gillison ML, Nicol TL, Westra WH. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2007;13:1186–91.
7. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Sciubba J, Pai SI, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck*. 2008;30:898–903.
8. Roy-Chowdhuri S, Krishnamurthy S. The role of cytology in the era of HPV-related head and neck carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. Elsevier; 2014;1–8.
9. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260:436–43.
10. Schmalbach CE, Miller FR. Occult primary head and neck carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2007;9:139–46.
11. McHugh JB. Association of cystic neck metastases and human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1798–803.
12. Pusztaszeri MP, Faquin WC. Cytologic evaluation of cervical lymph node metastases from cancers of unknown primary origin. *Semin Diagn Pathol*. Elsevier; 2015;32:32–41.
13. El-Mofty SK. Human papillomavirus-related head and neck squamous cell carcinoma variants. *Semin Diagn Pathol*. Elsevier; 2015;32:23–31.
14. Layfield LJ. Fine-needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 2007;35:798–805.
15. Granström G, Edström S. The relationship between cervical cysts and tonsillar carcinoma in adults. *J Oral Maxillofac Surg*. 1989;47:16–20.
16. Sheahan P, O'Leary G, Lee G, Fitzgibbon J. Cystic cervical metastases: Incidence and diagnosis using fine needle aspiration biopsy. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2002;127:294–8.
17. Viguer JM, Jiménez-Heffernan JA, López-Ferrer P, Banaclocha M, Vicandi B. Fine-needle aspiration cytology of metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2005;32:233–7.
18. Mohanty SK, Dey P, Ghoshal S, Saikia UN. Cytologic features of metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2002;27:340–2.
19. Kollur SM, El Hag IA. Fine-needle aspiration cytology of metastatic nasopharyngeal carcinoma in cervical lymph nodes: comparison with metastatic squamous-cell carcinoma, and Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Diagn Cytopathol*. 2003;28:18–22.
20. Chute DJ, Stelow EB. Cytology of head and neck squamous cell carcinoma variants. *Diagn Cytopathol*. 2010;38:65–80.
21. Pai RK, Erickson J, Pourmand N, Kong CS. p16^{INK4A} immunohistochemical staining may be helpful in distinguishing branchial cleft cysts from cystic squamous cell carcinomas originating in the oropharynx. *Cancer Cytopathol*. 2009;117:108–19.
22. Grimes R, Garcia-Buitrago MT, Jorda M, Ganjei-Azar P, Ferrell A, Gomez-Fernandez C. P16INKa immunocytochemistry in fine-needle aspiration cytology smears of metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Cytol*. 2013;57:33–7.
23. Jakscha J, Zlobec I, Storck C, Obermann EC, Tornillo L, Terracciano LM, et al. The clinical impact of p16 status in fine-needle aspirates of cervical lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;661–7.
24. Guo M, Khanna A, Dhillon J, Patel SJ, Feng J, Williams MD, et al. Cervista HPV assays for fine-needle aspiration specimens are a valid option for human papillomavirus testing in patients with oropharyngeal carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2014;122:96–103.
25. Seethala R, Weinreb I, Carlson D, McHugh J, Harrison L, Richardson M, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinomas of the Pharynx. 2013.
26. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: a study of 218 cases. *Cytopathology*. 2003;14:201–7.
27. Mitra S, Ray S, Mitra PK. Fine needle aspiration cytology of supraclavicular lymph nodes: Our experience over a three-year period. *J Cytol*. 2011;28:108–10.
28. Gupta N, Rajwanshi A, Srinivasan R, Nijhawan R. Pathology of supraclavicular lymphadenopathy in Chandigarh, north India: an audit of 200 cases diagnosed by needle aspiration. *Cytopathology*. 2006;17:94–6.
29. Van Overhagen H, Brakel K, Heijenbrok MW, van Kasteren JHLM, van de Moosdijk CNF, Roldaan AC, et al. Metastases in supraclavicular lymph nodes in lung cancer: assessment with palpation, US, and CT. *Radiology*. 2004;232:75–80.
30. Kumaran M, Benamore RE, Vaidhyanath R, Muller S, Richards CJ, Peake MD, et al. Ultrasound guided cytological aspiration of supraclavicular lymph nodes in patients with suspected lung cancer. *Thorax*. 2005;60:229–33.
31. Tseng F-Y, Hsiao Y-L, Chang T-C. Cytologic features of metastatic papillary thyroid carcinoma in cervical lymph nodes. *Acta Cytol*. 2002;46:1043–8.
32. Senkal HA, Yılmaz T, Sözeri AB. Metastatic choriocarcinoma: a rare presentation as a neck mass. *Ear Nose Throat J*. 2013;92:E42.
33. Preda O, Dulcey I, Nogales F. Papel de los nuevos marcadores inmuno-histoquímicos en los tumores de células germinales malignos gonadales. *Rev Española Patol*. 2012;45:195–203.

6.

Estudio del tumor primario de origen desconocido (TPOD) cervical: métodos convencionales de imagen.

Martínez San Millán JS; Marcano Fernández JA; García Latorre R.
Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Los tumores primarios de origen desconocido (TPOD) son las lesiones neoforativas malignas primarias no localizadas por protocolo alguno de exploración, en pacientes sin historia previa de enfermedad maligna que debutan como metástasis a distancia o, más frecuentemente, como ganglio linfático metastásico (1).

Es relativamente frecuente que el cáncer de cabeza y cuello se presente clínicamente como metástasis en los ganglios linfáticos cervicales. A pesar de los importantes avances experimentados en metodología de imagen, en técnicas de detección molecular, y de la realización de un proceso diagnóstico adecuado, un porcentaje variable de los tumores primarios que debutan de esta forma siguen sin ser detectados en la actualidad (2). La incidencia de TPOD registrada en la literatura es muy variable (0.8-21%), según la serie consultada. Las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales desde tumores primarios ocultos son frecuentes y representan la manifestación clínica inicial de un 5-10% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. De hecho, constituyen uno de los problemas más complejos a los que se pueden enfrentar los especialistas en ORL y Radiodiagnóstico en la práctica diaria, como consecuencia de la dificultad para localizarlos y para manejar una enfermedad oncológica sin foco primario tratable (3, 4).

Una vez confirmada la existencia de metástasis ganglionares cervicales de origen desconocido, deberemos intentar localizar el tumor primario oculto que las ocasionó, con la finalidad de facilitar un manejo terapéutico adecuado del mismo, con intención curativa, evitando en lo posible un tratamiento genérico con radioterapia de campo amplio, de intención en principio no curativa, aplicable cuando no se localiza la lesión primaria. Esto se debe a que la supervivencia media viene a ser de unos 6-9 meses en el segundo caso, mientras que se incrementa en los casos en que se localiza el

tumor primario y se realiza tratamiento adecuado del mismo. Debemos recordar también que los pacientes en los que se hace evidente el tumor primario una vez instaurado el tratamiento genérico, presentan aún peores tasas de supervivencia que aquellos en los que el tumor primario continúa siendo de origen desconocido, independientemente de los conocidos efectos secundarios de la radioterapia de campo amplio (5).

La principal dificultad de los estudios de imagen y de los métodos de exploración clínica en la búsqueda de los TPOD estriba en el pequeño tamaño de muchas de estas lesiones, muy frecuentemente por debajo de los 5 mm de diámetro, que dificulta su demostración mediante métodos de imagen, y en su localización oculta a los métodos de visualización directa, habitualmente en el fondo de las criptas del anillo de Waldeyer. También influye la complejidad anatómica regional (2). Sin embargo, el uso de endoscopia de fibra óptica y métodos avanzados de imagen ha conseguido aumentar el número de diagnósticos, a expensas sobre todo de los tumores localizados en nasofaringe, seno piriforme y laringe, con la consiguiente disminución del número de casos de enfermedad oculta (2).

Una vez completada la exploración clínica, se pueden aplicar diversas técnicas de imagen para intentar localizar el TPOD: TC, RM y métodos de imagen metabólica son los principales hoy en día (1, 2, 6).

Debido a su accesibilidad y fiabilidad diagnóstica, el primer método de imagen que usamos en la práctica diaria es la TC, que nos permite determinar el número de ganglios afectados, si son unilaterales o bilaterales, su tamaño y localización, además de definir la presencia o ausencia de extensión extracapsular, con la finalidad de establecer el pronóstico y adoptar un tratamiento adecuado. Es frecuente que se demuestren adenopatías silentes, no identificadas en

la exploración física, pero esto no necesariamente implica sobreestadaje, por lo que el impacto de su detección no siempre es importante. Por otra parte, la identificación de adenopatías en localizaciones atípicas puede ayudar a decidir una ampliación del campo terapéutico, con la finalidad de intentar mejorar el pronóstico (1, 2, 7).

La TC es un método muy anatómico, con una resolución de contraste limitada, muy útil para estudiar la extensión del tumor primario y la diseminación regional y sistémica, pero muy limitado para la localización de TPOD. En un porcentaje variable de casos (10-30%) puede detectar la lesión sospechosa y dirigir la biopsia a puntos concretos, aumentando así de forma importante el rendimiento diagnóstico. Estos hallazgos consisten fundamentalmente en áreas de engrosamiento franco o asimetrías en la superficie mucosa (1, 2, 8, 9). Aunque las publicaciones iniciales anunciaron una capacidad importante de este método para localizar TPOD (10, 11), en la actualidad sabemos que presenta importantes limitaciones con respecto a otros métodos de imagen. Además, las imágenes sospechosas de neoformación pueden ser simuladas por otras patologías, por lo que son inespecíficas (Figura 1) (1, 2).

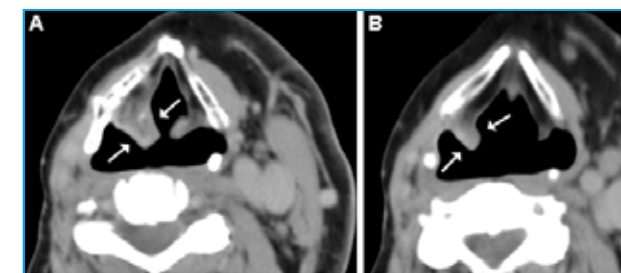


Figura 1. Varón de 48 años de edad, intervenido de vaciamiento radical derecho y radiado por TPOD 8 años antes, que acude por disfagia. La TC realizada (imágenes 1A y 1B) demuestra un claro engrosamiento mucoso, altamente sospechoso de neoformación, del repliegue ariepiglótico y del seno piriforme izquierdos (flechas). La visualización con fibroscopia y el posterior cultivo del material obtenido arrojaron como resultado sobreinfección por *Candida albicans* y no se demostró la presencia de tumor.

La relación entre el tamaño del tumor primario y el riesgo de metástasis ganglionar cervical es directa en las lesiones primarias de cavidad oral, senos paranasales, fosas nasales, paladar blando y cuerda vocal verdadera, pero no ocurre así en el caso de otras lesiones localizadas en el tracto aerodigestivo superior. Los tumores que se localizan en el anillo de Waldeyer son los que más probablemente producen metástasis bilaterales y en el triángulo posterior (2, 6).

Partiendo de la premisa de pacientes con el diagnóstico de metástasis ganglionar cervical de carcinoma escamoso y, con la finalidad de localizar los TPOD causantes, se sabe que cualquier tumor tiende a metastatizar en lugares predeterminados por el drenaje linfático propio del lugar de origen. A grosso modo, se asume que las metástasis ganglionares en los niveles I a III y VA (Figuras 2 a 8) proceden de tumores de la cabeza y del cuello, mientras que los de los niveles IV y VB se originan muy mayoritariamente en niveles infraclaviculares (Figura 9). De hecho, si tenemos ganglios positivos en esos niveles, sin afectación en los niveles II y III, se debe buscar el tumor primario en otras localizaciones (esófago, pulmón, tráquea y otros) (1, 6, 12).

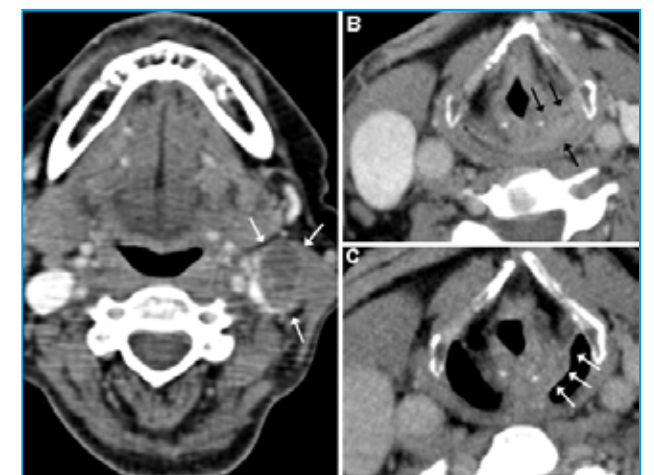


Figura 2. Varón de 47 años de edad cuya manifestación clínica inicial fue debida a una adenopatía en nivel IIA izquierda con TPOD. En la imagen 2A se aprecia la adenopatía con necrosis central (flechas blancas). En la imagen 2B se ve un engrosamiento difícil de localizar en la zona correspondiente al seno piriforme derecho (flechas negras). En la imagen 2C, realizada durante maniobra de Valsalva doble, se aprecia cómo la lesión es mucho menor de lo que aparentaba en 2B (flechas blancas).

Debido al avance del conocimiento acerca de la evolución natural de los tumores de distintas regiones anatómicas, se conocen perfectamente los lugares iniciales preferentes de depósitos secundarios ganglionares para los tumores de cada área concreta (ganglio centinela). Por lo tanto, en pacientes que debutan con enfermedad ganglionar metastásica y localización desconocida del tumor primario, el conocimiento de estas áreas de drenaje ganglionar de las distintas regiones anatómicas nos ayudará a prestar mayor atención directa inicial a las áreas más probables de origen de la lesión primaria. Por lo tanto, el siguiente paso consiste en **mapear** el tumor primario en el mismo estudio inicial de imagen, dada la relación existente entre la localización de

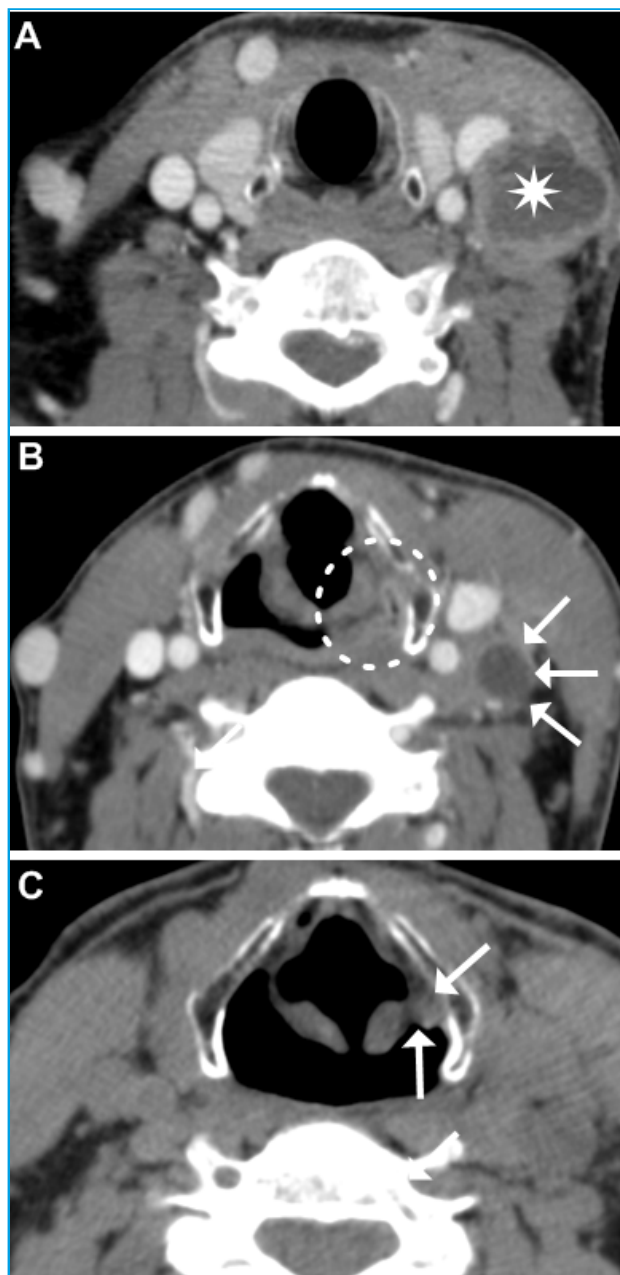


Figura 3. Mujer de 52 años de edad que se manifiesta inicialmente con bultoma laterocervical izquierdo en nivel III, sin que se localice tumor primario. En la Figura 3A se evidencia una voluminosa adenopatía necrosada (estrella) que comprime y desplaza la vena yugular interna y podría infiltrar el músculo esternocleidomastoideo. En la Figura 3B se visualiza el polo superior de la lesión (flechas blancas) y un seno piriforme izquierdo de aspecto abigarrado (círculo). En la Figura 3C, obtenida durante maniobra de Valsalva, se visualiza un pequeño tumor nodular en el seno piriforme (flechas) y una dilatación normal del mismo, por lo que el aspecto abigarrado de 3B se debía a ocupación por saliva, que probablemente impedía ver la lesión en la exploración clínica.

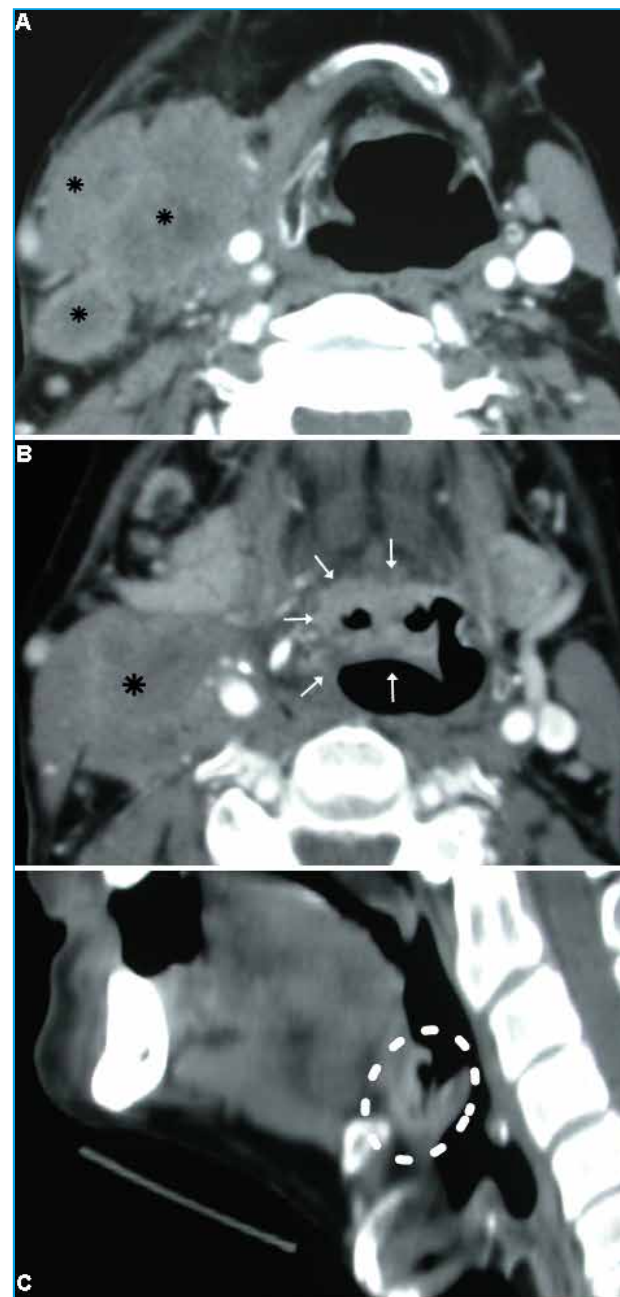


Figura 4. Varón de 67 años con gran bultoma laterocervical derecho que se debía a un gran conglomerado adenopático en los niveles IIA y III, con ganglios rotos (Figura 4A, estrellas negras) de TPOD. La Figura 4B es un corte axial a la altura de las valléculas glosopigloticas, que demuestran el tumor primario con necrosis (flechas blancas). La imagen 4C es una reconstrucción sagital, que demuestra también la lesión causante de las adenopatías (círculo).

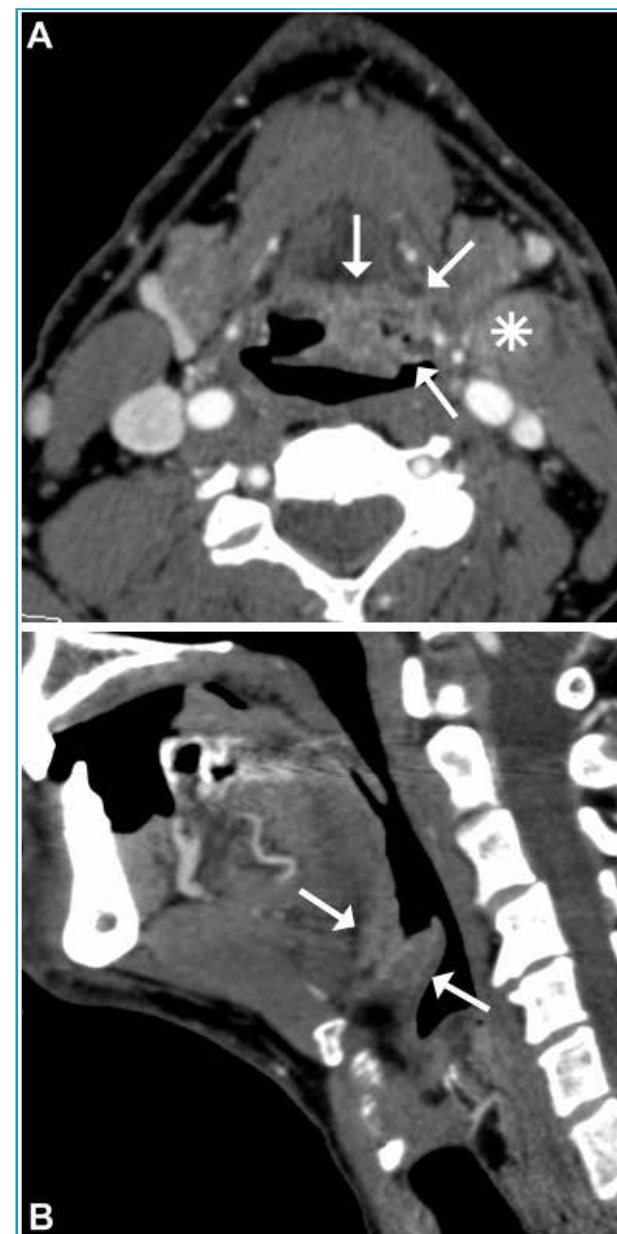


Figura 5. Mujer de 38 años de edad, que debuta con una adenopatía en nivel IIA izquierdo (estrella blanca), correspondiente a metástasis de carcinoma epidermoide de origen indeterminado en la exploración clínica (Figura 5A). La TC demostró una lesión sospechosa (flechas blancas), posteriormente confirmada mediante biopsia, en la vallécula glosopiglotica ipsilateral (Figuras 5A y 5B).

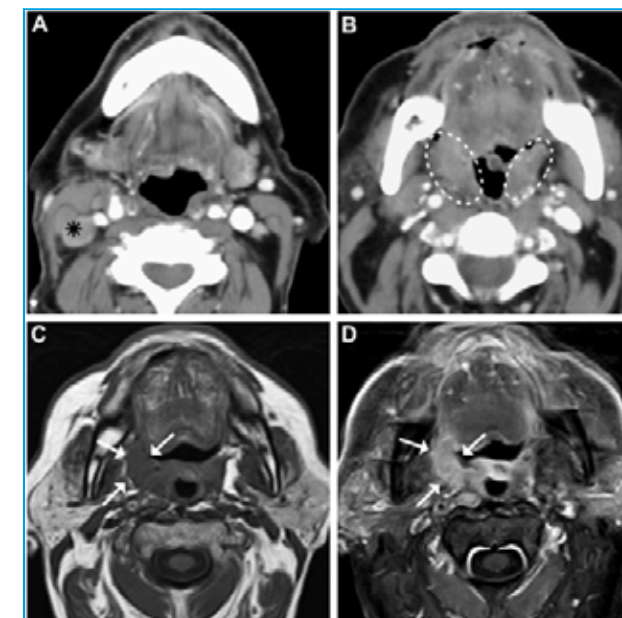


Figura 6. Mujer de 63 años de edad, que se presenta con una adenopatía en nivel IIA posterior derecho, secundaria a metástasis de TPOD en la exploración clínica (estrella negra en Figura 6A, correspondiente a TC con contraste intravenoso). En otra sección axial superior del mismo estudio, se aprecia un llamativo engrosamiento de ambas amígdalas palatinas (círculos), sin claras lesiones focales (Figura 6B). Las Figuras 6C y 6D corresponden respectivamente a cortes axiales en secuencias T1 sin contraste y T1 con supresión grasa y administración de gadolinio intravenoso, y demuestran claramente la lesión tumoral en la amígdala palatina derecha (flechas blancas), mucho más evidente en las imágenes obtenidas tras la administración de contraste paramagnético.

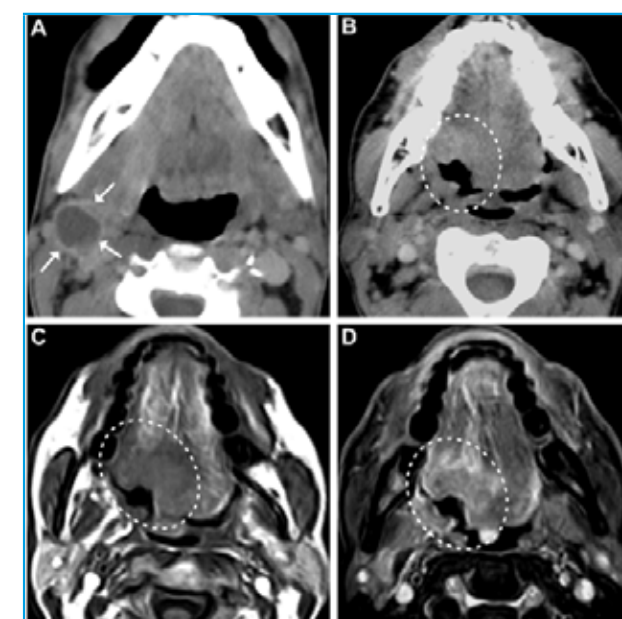


Figura 7. Varón de 58 años de edad, que debuta con una adenopatía en nivel IIA izquierdo, correspondiente a metástasis de carcinoma epidermoide de origen indeterminado (Figura 7A: corte axial de TC que nos demuestra una adenopatía ampliamente necrosada [flechas blancas]). La Figura 7B es un corte axial a la altura de la base de la lengua y demuestra una voluminosa tumoración primitiva necrosada en su mitad derecha (círculo). Las Figuras 7C y 7D corresponden respectivamente a cortes axiales en secuencias T1 sin contraste y T1 con supresión grasa y administración de gadolinio intravenoso, y demuestran claramente la lesión tumoral en la mitad derecha de la base de la lengua (círculos).

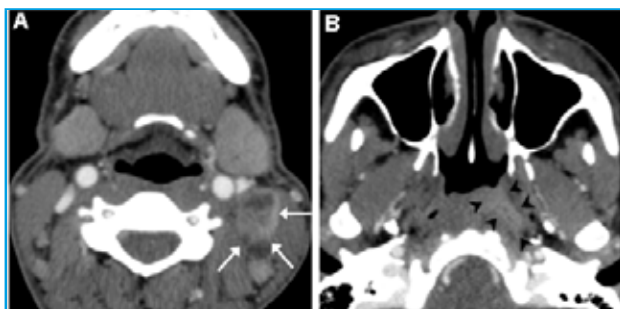


Figura 8. Mujer de 42 años de edad que debuta con adenopatías necrosadas de carcinoma epidermoide en los niveles IIA y IIB izquierdos, sin clara lesión causante en la exploración, demostradas en TC realizado inmediatamente tras la administración de contraste intravenoso (flechas blancas en Figura 8A). La Figura 8B, que es una sección del mismo estudio en el nivel correspondiente al cavum, demuestra una posible lesión en su mitad izquierda (cabezas de flecha negras), confirmada mediante biopsia.

los distintos tumores primarios y la frecuencia y localización de las metástasis ganglionares cervicales. Las principales localizaciones a investigar en casos de metástasis ganglionar cervical de TPOD en función de la cadena/nivel colonizados se resumen en la Tabla 1 (12).

Tabla 1. Origen más probable del tumor primario en función de la localización del ganglio linfático o grupo ganglionar metastásico.

SUBMENTONIANOS	Boca anterior, labio inferior, mentón
SUBMANDIBULARES	Mejilla, nariz, labios, suelo de boca, párpados mediales, glándula submandibular
PREAURICULARES	Cuero cabelludo, oído externo, párpados laterales, mejilla, parótida, glándula lagrimal, mucosa bucal, amígdala palatina, encía
RETROAURICULARES	Cuero cabelludo, oído externo
YUGULODIGASTRICOS	Faringe, amígdala palatina, lengua, glándula parótida, laringe supraglótica
YUGULOMOHIOIDEOS	Lengua, faringe, laringe supraglótica
YUGULARES BAJOS	Laringe subglótica, esófago, tiroides
TRIANGULO POSTERIOR	Faringe, base de lengua, amígdala palatina, tiroides
SUPRACLAVICULARES	Pulmón, mama, esófago cervical, riñón, estómago, páncreas, abdomen en general

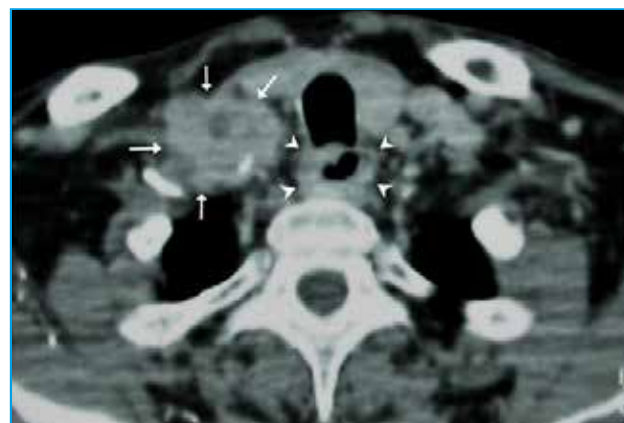


Figura 9. Varón de 55 años de edad que debuta con bultoma en nivel IV derecho que correspondió en biopsia a un carcinoma escamoso bien diferenciado. En la TC se objetiva una voluminosa adenopatía con extensión extracapsular (bordes espiculados, mal definidos) (flechas blancas) y un llamativo engrosamiento irregular de las paredes del esófago (cabezas de flecha negras) cervical debido a un carcinoma epidermoide.

La RM es un método que se ha usado menos para este cometido, debido a su menor disponibilidad y accesibilidad. Las secuencias convencionales pueden demostrar anomalías anatómicas de forma similar a la TC, pero presentan una mayor capacidad de resolución de contraste y, en consecuencia, mejor discriminación tisular (Figuras 6 y 7). Aunque en algunas series han demostrado que es capaz de localizar pequeñas lesiones obviadas en TC (Figura 6), también tiene desventajas importantes (artefactos de movimiento, problemas para cubrir extensas regiones, larga duración y coste elevado) que limitan su utilidad. Su uso ha sido escaso e irregular, y no se ha probado científicamente que sea superior a la TC. Por otra parte, al igual que ocurría en la TC, las imágenes sospechosas son también inespecíficas (1, 2, 6). No obstante, recientemente han comenzado a aplicarse las secuencias de perfusión y difusión con intención pronóstica en los tumores de cuello y se ha visto que pueden usarse en la búsqueda de TPOD, pero son técnicas aún por optimizar y necesitan una demostración científica de su utilidad en grandes series (13, 14).

Aún sabiendo que la inmensa mayoría de estas lesiones ocultas se localiza en el anillo de Waldeyer, la búsqueda del tumor primario de origen desconocido suele implicar la realización de múltiples pruebas diagnósticas que incluyen una exploración física exhaustiva, una radiografía de tórax, TC de cuello, cavidad oral y toracoabdominal, RM de localizaciones concretas, panendoscopia, biopsias dirigidas, tonsilectomía bilateral y PET/PET-TAC entre otros, dada la dificultad para su localización. La obtención

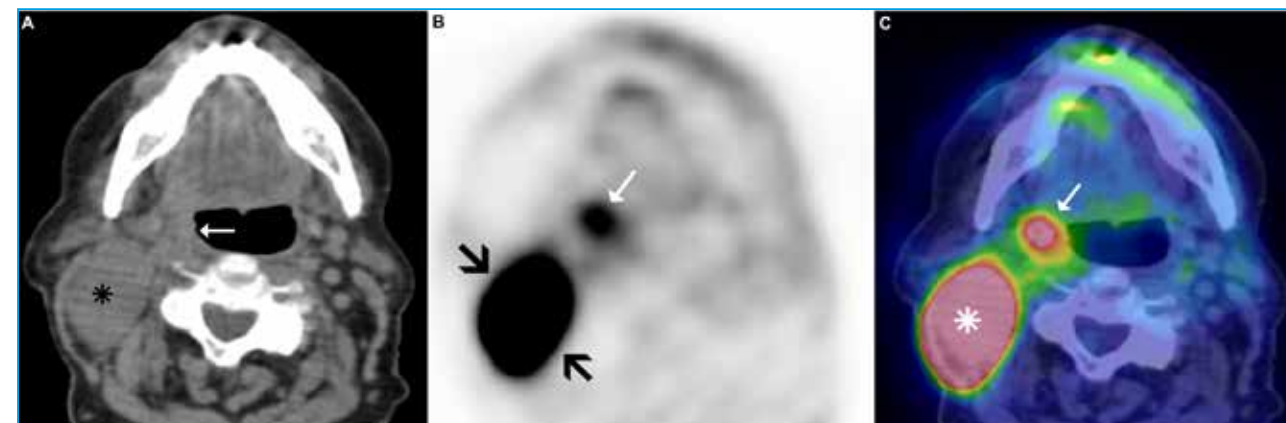


Figura 10. Varón de 57 años de edad que debuta con bultoma positivo para carcinoma epidermoide en el nivel ganglionar IIA derecho, con exploración clínica negativa y TC post contraste (no mostrado) informado como normal. La Figura 10B corresponde a un PET-FDG, que demuestra la hipercaptación típica de la adenopatía (flechas negras) y localiza el tumor en la amígdala palatina ipsilateral (flecha blanca), al igual que la imagen híbrida (asterisco y flecha blancas, respectivamente) (Figura 10C). Sin embargo, si revisamos la imagen de TC sin contraste intravenoso (Figura 10A), obtenida a la vez que la PET, se aprecia claramente el engrosamiento de la amígdala palatina derecha (flecha blanca), adyacente a la adenopatía (estrella negra). [Cortesía del Dr Luis Gorospe Sarasúa (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Ramón y Cajal. Madrid)].

de biopsias positivas es más frecuente en los casos en que se localizan lesiones sospechosas mediante exploración física y/o imagen, aunque persiste un importante porcentaje de lesiones ocultas, que es mucho mayor en caso de que imagen y exploración clínica sean negativas (1, 2, 6, 13, 14).

En la actualidad, cuando se han agotado sin éxito todos los métodos disponibles para localizar un TPOD que ha debutado como adenopatía, en última instancia se recurre a la PET-TAC, un método de uso limitado en nuestro medio como consecuencia de su escasa disponibilidad (Figura 10) (1, 2, 6, 15).

La PET ha mejorado los resultados en función de su mayor sensibilidad, pero no así en lo referente a especificidad y seguridad diagnóstica, que no resultan especialmente elevadas. Además, es un método muy poco anatómico y requiere del apoyo de otros métodos para una correcta ubicación de la lesión demostrada (1, 2, 16).

El uso de PET-TAC con 18-FDG ha disparado el diagnóstico de tumores primarios de pulmón y orofaringe, con un 15% de falsos positivos. Aunque se presupone que es un método superior al PET, no

parece mejorar su especificidad y siguen apareciendo abundantes falsos negativos. Como no elimina aproximaciones diagnósticas invasivas, hay autores que opinan que solo debería usarse como complemento de los métodos convencionales (EF, TC, RM) si éstos son negativos para localizar el TPOD (7).

Estos estudios deben ser programados de una forma adecuada y realizados e interpretados por personal experto, dedicado y muy cualificado, con la finalidad de obtener los mejores resultados posibles, con un conocimiento profundo de la anatomía local, variantes anatómicas, patología y artefactos que puedan alterar los resultados del estudio. Esto implica la realización de cortes finos, la obtención de una buena resolución de contraste, evitar artefactos en lo posible, la realización de maniobras específicas para valorar determinadas regiones (senos piriformes, ventrículos laríngeos, mucosa yugal y trigono retromolar, amígdalas linguales) consistentes en fonación, Valsalva (Figuras 1 a 3) y “soplado con retención de aire”, a pesar de todo lo cual, por las causas y limitaciones mencionadas, los resultados no dejan de ser pobres en el mejor de los casos (1, 2, 7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hermans R. Imaging in cervical nodal metastases of unknown primary. *Cancer Imaging* 2011; 11: S9-S14.
2. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *The Laryngoscope* 2009; 119: 2348-2354.
3. Lonneux M, Hamoir M, Reychler J et al. Positron emission tomography with [18-F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1190-1195.
4. Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with head and neck cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008; 49:1593-1600.
5. Erkal HS, Mendelhall WM, Amdur RJ et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 55-63.
6. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC et al. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1024-1029.
7. Kostakoglu L. The unknown primary carcinoma. In: Som PM, Curtin HD, editors. *Head and Neck Imaging*. Fifth edition. St Louis, Missouri: Elsevier-Mosby; 2011: 2837-2838.
8. Donta TS and Smoker WR. Head and neck cancer: carcinoma of unknown primary. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18: 281-292.
9. Weber AL, Romo L and Hashmi S. Malignant tumors of the oral cavity and oropharynx: clinical, pathologic and radiologic evaluation. *Neuroimaging Clin North Am* 2003; 13: 443-464.
10. Muraki AS, Mancuso AA and Harnsberger HR. Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. *Radiology* 1984; 152: 749-753.
11. Harwick RD. Cervical metastases from an occult primary site. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 2-8.
12. Som PM and Brandwein-Gensler MS. Lymph nodes of the neck. In: Som PM, Curtin HD, editors. *Head and Neck Imaging*. Fifth edition. St Louis, Missouri: Elsevier-Mosby; 2011: 2287-2316.
13. Fong D, Bathia KSS, Yeung D and King AD. Diagnostic accuracy diffusion-weighted MR imaging for nasopharyngeal carcinoma, head and neck lymphoma and squamous cell carcinoma at the primary site. *Oral Oncology* 2010; 46: 603-606.
14. Herborn CU, Unkel K, Vogt FM et al. Whole-body MRI for staging patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oto-Laryngologica* 2005; 125: 1224-1229.
15. Mohindra S, Bhattacharya A, Goshal S and Gupta B. Incremental role of positron emission tomography/computed tomography in clinically unknown primary patients with neck metastases. *Indian Journal of Cancer* 2014; 51: 142-144.
16. Regelink G, Brower J, de Bree R et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *European Journal of Nuclear Medicine* 2002; 29: 1024-1030.

7.

Estudio de las adenopatías cervicales en el tumor primario de origen desconocido: métodos convencionales de imagen

Martínez San Millán JS; Silva Rodríguez A; García Latorre R; Manzanares Soler R. ⁽¹⁾ Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

¹ Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital La Princesa. Madrid.

El tratamiento de las enfermedades oncológicas del cuello precisa del conocimiento preciso de su extensión local, regional y sistémica, que ayudará a realizar su estadiaje, con lo que podremos definir el tipo de terapia adecuado para cada caso.

El cuello posee una rica red linfática. De hecho, de los 800 ganglios linfáticos del cuerpo humano, unos 300 se localizan en esta región anatómica. Esto quiere decir que el 40% de los ganglios linfáticos del cuerpo se encuentra en menos de un 20% de su volumen (1).

El carcinoma epidermoide representa el 5% de los cánceres y es el tumor más frecuente de cabeza y cuello (1). Aunque puede extenderse por múltiples mecanismos, la vía más frecuente de diseminación se dirige a los ganglios linfáticos del cuello. La presencia de adenopatías metastásicas es el principal factor pronóstico, porque se asocia a riesgo de metástasis a distancia, presentes en el 7% de los pacientes sin metástasis ganglionares y en el 50% de los que presentan tres o más ganglios colonizados en el cuello (2), disminuyendo los índices de supervivencia (3). El estadio T, en los casos en que se pueda encontrar el tumor primario, es un buen predictor del riesgo de adenopatías regionales (3). Además, se encuentran micrometástasis en el 25% de los cuellos clínicamente N0 (1).

Por otra parte, el tratamiento mediante disección radical del cuello es un procedimiento muy invasivo, con complicaciones no aceptables en cuellos sin metástasis, en los que podría resultar adecuada una disección selectiva. Sin embargo, dejar metástasis ganglionares no detectadas empeora drásticamente

el pronóstico. En nuestra capacidad para detectar ganglios linfáticos patológicos descansan la elección terapéutica (tratamiento conservador, quirúrgico o combinado) y el pronóstico (1, 4, 5). Es más importante detectar su presencia en niveles concretos que determinar su número exacto en cada nivel, ya que aunque solo uno esté infiltrado, el nivel entero debe ser resecado (1). El pronóstico depende del estadio exacto de la enfermedad y el principal problema que encontramos es la sobre/subestadificación (6-8).

Por lo tanto, el conocimiento de la extensión ganglionar es básico para el manejo adecuado de la enfermedad y hay un acuerdo generalizado en los cuellos claramente metastásicos, pero hay controversia en pacientes con cuello clínicamente negativo (N0), por lo que necesitamos métodos de exploración sensibles y fiables, con bajo riesgo de metástasis ocultas (9).

La palpación es un método muy limitado, con falsos positivos y, sobre todo, falsos negativos. Se asume que un cuello con palpación negativa tiene riesgo de alojar metástasis ganglionares (50-70% en tumores de cavum, 30-40% en tumores T1 y T2 de orofaringe y cavidad oral) (5).

Hoy en día disponemos de múltiples métodos de imagen capaces de estudiar la afectación metastásica regional (TC, RM, US y PET). En un meta-análisis, todos estos métodos ofrecen resultados similares (9). Otros autores aceptan una mayor sensibilidad para la TC y una mayor especificidad para la RM (10). La identificación de un mayor número de adenopatías no necesariamente se refleja en sobreestadificación, ya

que muchas de estas resultarán negativas en los estudios histológicos. De hecho, aunque varios trabajos inciden en la capacidad de estos métodos para identificar hasta un 7.5-19% de metástasis ganglionares silentes (8, 11), otros reflejan abundantes sobreestadiajes (10, 12).

La evolución tecnológica experimentada por la TC permite realizar estudios volumétricos en muy poco tiempo, con pocos artefactos y la posibilidad de reconstrucciones de alta calidad en múltiples planos. La exploración del cuello debe extenderse entre la base del cráneo y el mediastino superior, incluyendo ambos, y debe realizarse siempre con contraste intravenoso, que mejora el detalle anatómico y la información sobre la enfermedad (4, 5).

La RM aporta una capacidad de discriminación tisular muy superior a la que produce la TC, por lo que permite una evaluación más fiable de la arquitectura interna de los ganglios linfáticos. Sin embargo, presenta limitaciones en cuanto a la extensión anatómica a explorar y su duración es prolongada, por lo que resulta susceptible a artefactos debidos a movimientos voluntarios e involuntarios de los pacientes (4, 5). Los contrastes superparamagnéticos (USPIO), se usan con secuencias T2 y se supone que son capaces de demostrar micrometástasis, pero son caros y poco disponibles (1). El último avance consiste en la aplicación de las secuencias de difusión y difusión no EPI para definir la naturaleza tumoral de los ganglios linfáticos, pero aún choca con dificultades por su baja calidad (1, 13).

Ambos métodos pueden, además de definir la extensión ganglionar, ayudar a localizar el TPOD, aunque con limitaciones, tal como ya se expresó en el capítulo “Imagen convencional: estudio del tumor primario de origen desconocido” de esta monografía, pero puede ser útil dedicar especial atención a las áreas mucosas que drenan en los ganglios linfáticos claramente patológicos o en la zona de mayor concentración de éstos, a pesar de lo cual resulta complicado encontrarlo (4, 5).

La ultrasonografía sin/con contraste intravenoso, en manos experimentadas, asociada a PAAF y con la colaboración de citólogos expertos, es considerada por algunos autores como el método más fiable para el estudio de extensión de estos procesos. Sin embargo, difícilmente va a ayudarnos a localizar tumores primarios de origen desconocido (TPOD) por sus claras limitaciones para este cometido (9, 12).

CRITERIOS DE INFILTRACIÓN Y DE BENIGNIDAD

Los **ganglios linfáticos normales** son tan pequeños que no se suelen encontrar en el campo quirúrgico ni en los estudios de imagen. Una vez expuestos a patología, aumenta su tamaño. Los ganglios linfáticos de las áreas más estimuladas (niveles IB y II) son más grandes. Son los denominados **ganglios reactivos** (Figura 1), que se presentan en los estudios de imagen con densidad/señal homogénea, márgenes bien definidos e hilio graso. Su densidad (TC) es similar a la de los músculos, mientras que su intensidad de señal (RM) es baja/intermedia en T1 y ligeramente alta en T2 (14).

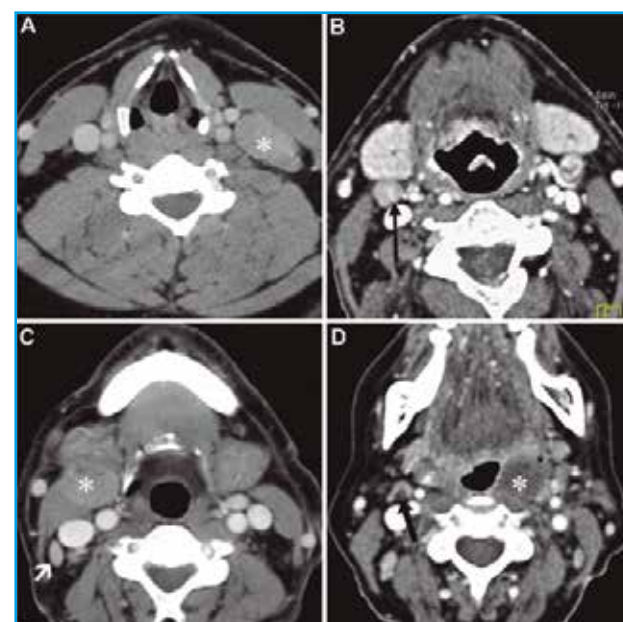


Figura 1. Las cuatro imágenes corresponden a TC con cortes axiales de pacientes con **adenopatías reactivas**: (A) un voluminoso ganglio de densidad intermedia y homogénea (estrella) en el nivel III izquierdo, (B) un pequeño ganglio con vasos hiliares (flecha larga) en el nivel IIA derecho, (C) un ganglio homogéneamente denso (flecha corta) en el nivel IIB derecho, asociado a otro claramente patológico en el nivel IIA (estrella), correspondientes a un paciente con un tumor primario de origen desconocido, (D) un pequeño ganglio con hilio graso (flecha larga fina) en el nivel IIA derecho de un paciente con un tumor de orofaringe izquierda (estrella).

Se han propuesto varios criterios para identificar los **ganglios metastásicos** y ayudar a diferenciarlos de los ganglios reactivos. Si se identifican en estudios de imagen, el tratamiento será modificado, algo especialmente importante en cuellos N0 en la exploración clínica (1, 4, 5).

El primer criterio es el **tamaño**: la probabilidad de metástasis se incrementa conforme aumenta el tamaño de los ganglios, pero la interpretación varía de tal forma que, según situemos la línea de corte, variamos

los falsos positivos y los falsos negativos. Se consideran patológicos ganglios con un diámetro mayor de 15 mm en los niveles I y II, y de 10 mm en los demás niveles, en pacientes portadores de cáncer de cabeza y cuello. También se han usado otros criterios, tales como la relación entre los ejes de las adenopatías, considerándose infiltrados si la relación entre los ejes longitudinal y transversal del ganglio es menor de 2, y reactivos si la relación es mayor. La tasa de falsos positivos y negativos correspondientes a este criterio aislado resultan inaceptables (1, 4, 5) (Figura 2). Ocasionalmente, varios ganglios vecinos se fusionan y forman los denominados “**conglomerados ganglionares**” (Figura 3), que deben medirse como si se tratara de un solo ganglio (1, 4, 5).



Figura 2. Varón de 58 años de edad con carcinoma epidermoide de origen desconocido. Reconstrucciones axiales de TC volumétrico de cuello, realizado tras la administración de contraste intravenoso, en las que se demuestran adenopatías bilaterales (flechas) de tamaño variable en los niveles IB, IIA y IIB, algunas de ellas con necrosis central (estrellas) (A). La reconstrucción sagital (B) se expone para comprender mejor el cálculo del cociente entre los ejes mayor y menor de las adenopatías, que sirve para separar los ganglios reactivos de los infiltrados.

La presencia de **necrosis ganglionar**, parece un criterio más fiable que el anterior, dada la tendencia de las metástasis, más habitual en los tumores escamosos, a desarrollar compromiso vascular y necrosis. En TC se ve como áreas de muy baja densidad en el centro de la adenopatía, con captación marginal/periférica, la mayoría de las veces irregular (Figura 4). En RM se manifiesta como baja intensidad de señal central en T1, muy alta en T2 y frecuente heterogeneidad, además de un patrón de realce similar al presente en TC cuando se administra gadolinio intravenoso (Figura 5). Sin embargo, este hallazgo es también inespecífico y semejante al presente en la tuberculosis y otros procesos infecciosos e inflamatorios (1, 4, 5).

Ocasionalmente, se descubren pequeños focos nodulares correspondientes a depósitos metastásicos ganglionares subcapsulares (Figura 6) o hiliares

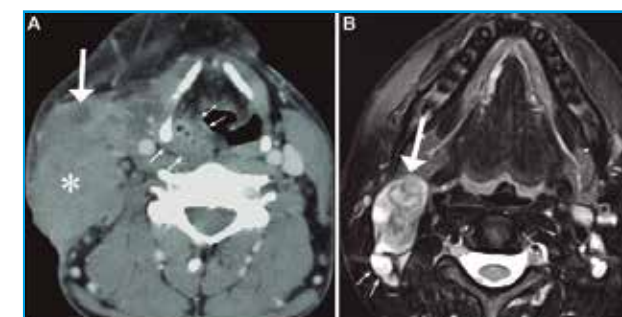


Figura 3. (A) Imagen axial correspondiente a TC de paciente de 59 años, portador de un carcinoma epidermoide de origen desconocido, localizado posteriormente en el seno piriforme derecho (flechas pequeñas), que asocia un voluminoso conglomerado ganglionar en el nivel III ipsilateral (asterisco) con un pequeño foco de necrosis (flecha grande). (B) Corte axial de secuencia ponderada en T2, en RM de paciente de 53 años de edad con tumor primario de origen desconocido, en la que se aprecia un conglomerado adenopático con señal heterogénea (flecha grande), además de otras pequeñas adenopatías bilaterales y con señal homogéneamente alta, posiblemente correspondientes a ganglios reactivos (flechas pequeñas).



Figura 4. TC volumétrico de cuello con reconstrucciones en los planos axial (A), coronal (B) y sagital (C), realizado tras la administración de contraste intravenoso a un varón de 45 años, portador de un carcinoma escamoso de amígdala palatina que sólo fue encontrado tras amigdalectomía bilateral, que demuestran una voluminosa adenopatía necrosada en el nivel IB izquierdo, adyacente a la glándula submandibular (flecha blanca). La necrosis (estrella) se manifiesta como baja densidad central, sin captación, mientras que la periferia de la lesión capta de forma irregular (flechas pequeñas).

(Figura 7), también conocidos como **micrometástasis**. Se trata de un hallazgo muy sugestivo cuando se encuentra, aunque muy poco frecuente, por lo que resulta poco útil en general (1, 4, 5).

La **extensión extraganglionar** o **extracapsular**, demostrable principalmente en TC, se manifiesta como irregularidad o borrosidad de los contornos ganglionares, o en forma de corona de tejido anómalo en torno al ganglio afecto (Figura 8). Significa rotura de la adenopatía y extensión de la metástasis

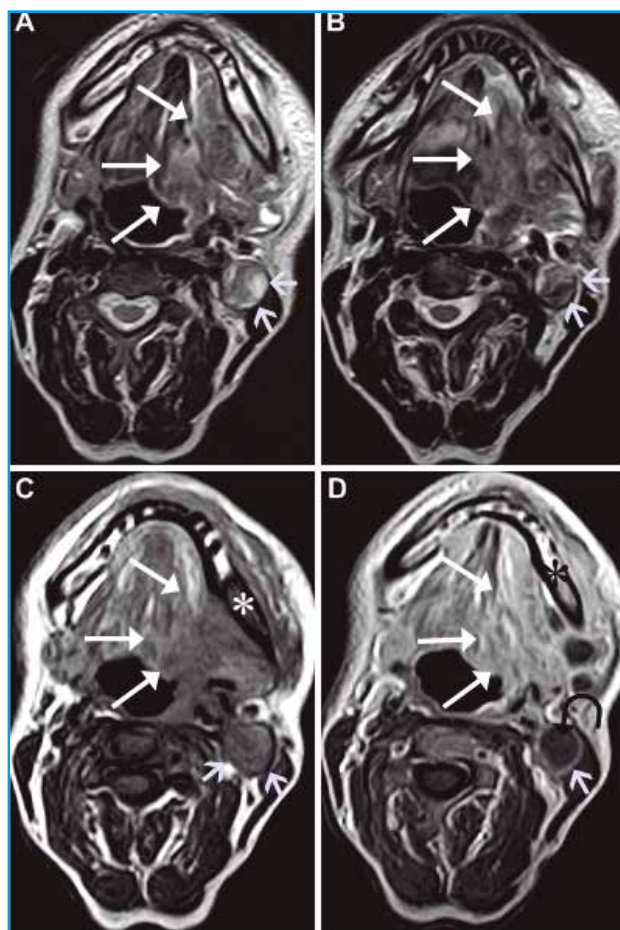


Figura 5. RM de región cervico-facial en varón de 52 años, portador de un carcinoma epidermoide bien diferenciado del trigono retromolar izquierdo, extendido a suelo de boca y lengua. La señal del tumor primario (flechas grandes) y de las adenopatías (flechas pequeñas) es muy heterogénea en las secuencias ponderadas en T2 (A,B). En T1 sin gadolinio (C) se aprecia infiltración de la mandíbula (estrella) y una señal más homogénea, tanto en el tumor como en la metástasis ganglionar que se objetiva en el nivel IIA (flecha curva). Tras la administración de gadolinio intravenoso (D), se observa realce homogéneo en el tumor (flechas grandes) y en la infiltración mandibular (estrella), sin realce en las áreas de **necrosis** de las distintas adenopatías (flecha curva).

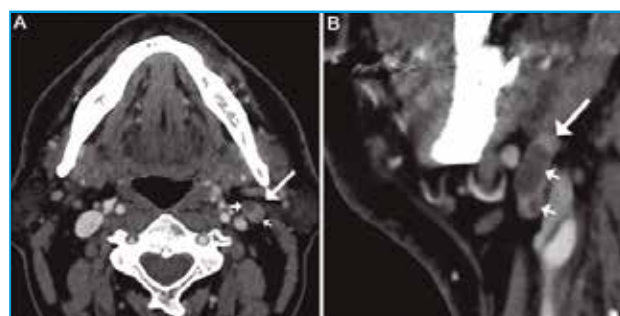


Figura 6. TC volumétrico de cuello, realizado después de la administración de contraste, completado con reconstrucciones en los planos axial (A) y sagital (B), a un varón de 54 años de edad, portador de un carcinoma epidermoide de origen desconocido, en el que se objetivan pequeños focos hipocaptantes subcapsulares (flechas pequeñas) en una adenopatía (flecha grande) localizada por palpación en el nivel IIA izquierdo, que corresponden a **micrometástasis** posiblemente llegadas por vía linfática.



Figura 7. TC de cuello, realizado tras la administración de contraste iv y completado con reconstrucciones en el plano axial, correspondiente a un varón de 51 años de edad, portador de un carcinoma epidermoide del espacio mucoso faríngeo izquierdo (flecha gruesa), con una adenopatía en el nivel IIA ipsilateral (flecha grande) en la que se aprecia una clara sustitución de la grasa del hilio ganglionar (flecha pequeña), compatible con una **micrometástasis** posiblemente llegada al ganglio linfático por vía hematógica.

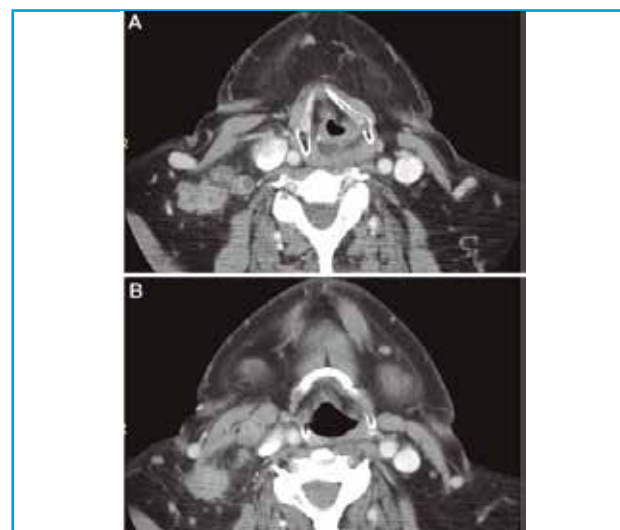


Figura 8. Reconstrucciones axiales correspondientes a TC de cuello con contraste intravenoso en varón de 63 años con un carcinoma epidermoide de origen desconocido, posteriormente localizado en cavum mediante PET, en el que se aprecian múltiples adenopatías en los niveles IIA, IIB, III y VA en muchas de las cuales resulta llamativo un contorno irregular, espiculado, con aumento de la densidad de la grasa que los envuelve, compatible con **rotura capsular** del ganglio e invasión de los tejidos periganglionares, un dato que empeora drásticamente el pronóstico.

fuera de ella. Se identifica con mayor frecuencia en adenopatías grandes, pero también se puede ver en ganglios de menor tamaño. Su presencia implica un incremento muy importante de la tasa de recurrencias y, de hecho, empeora drásticamente el pronóstico. Sin embargo, puede observarse también en casos de infección ganglionar, su principal diagnóstico diferencial. Se identifica menos en RM porque

se confunde con la señal de la grasa en todas las secuencias, antes y después del uso de contraste (1, 4, 5). Los llamados “conglomerados ganglionares” se forman por la confluencia de varias adenopatías tras la extensión extracapsular de una o varias, y es otro signo de **extensión extraganglionar** (Figura 3) (1, 4, 5).

Otro criterio poco sensible por su baja frecuencia, aunque considerado como altamente específico, son los “**agrupamientos ganglionares**” (Figura 9). Algunos autores consideran positivo el hallazgo cuando se identifican tres o más ganglios próximos entre sí, que superen los 9-10 mm de diámetro transversal en el nivel II y 8-9 mm en los demás, pero su tasa de falsos positivos y negativos es del 15-20%. Otros los consideran positivos incluso cuando se trate de ganglios de muy pequeño tamaño. También se ven agrupamientos ganglionares, incluso con mayor frecuencia, en los procesos infecciosos e inflamatorios (15).

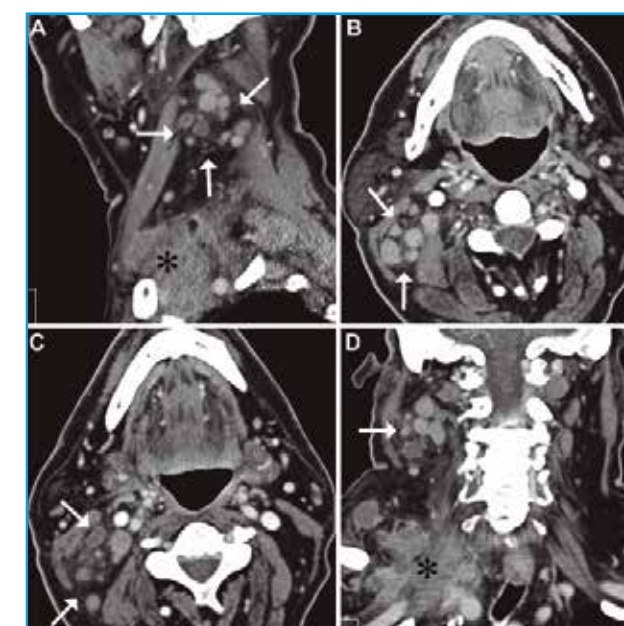


Figura 9. TC de cuello, realizado con contraste intravenoso y completado con reconstrucciones en los planos sagital (A), axial (B,C) y coronal (D), a una mujer de 48 años de edad con un carcinoma escamoso de origen desconocido, que asocia un conglomerado ganglionar supraclavicular (asteriscos) y múltiples adenopatías en el nivel IIB (flechas), muy próximas entre ellas, algunas rotas y otras necrosadas, que reúnen criterios del denominado “**agrupamiento ganglionar**”.

La **invasión de la pared arterial** (Figura 10) es un factor pronóstico muy grave. Aunque difícil de demostrar y de precisar con exactitud, se considera que el englobamiento completo (360°) es un hallazgo seguro de **invasión**, pero también se considera un dato seguro en contactos mayores de 270° de la circunferencia arterial. Sin embargo, pequeños contactos pueden acompañarse de invasión de la pared vascular (1, 4, 5).

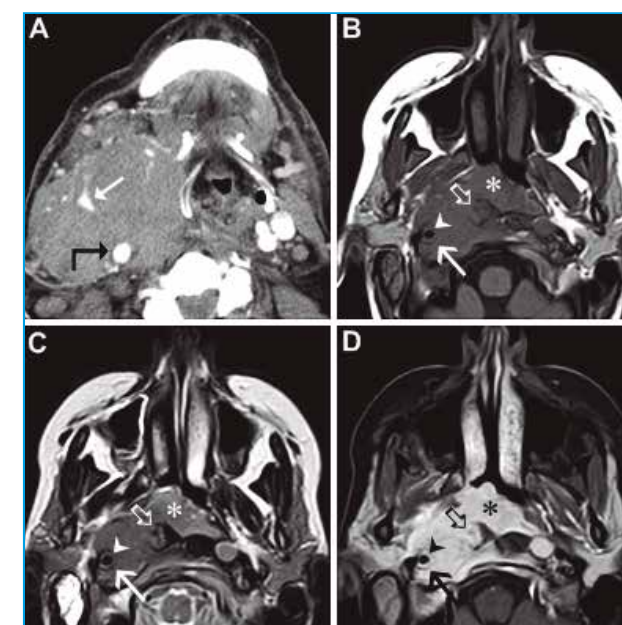


Figura 10. Corte axial de TC de cuello (A), realizado con contraste intravenoso, de un varón de 57 años de edad con un carcinoma escamoso de hipofaringe que daba origen a un gran conglomerado ganglionar que englobaba completamente la vena yugular interna (flecha recta) y la arteria carótida común (flecha curva). RM de cuello en varón de 39 años de edad con un extenso carcinoma epidermoide de cavum (estrella) que invade el músculo largo de la cabeza (flecha corta hueca) y voluminosas adenopatías retrofaringeas derechas que engloban la arteria carótida interna (flecha larga). Cortes axiales en secuencias T1 previo a la administración de contraste paramagnético (B), T2 (C) y T1 con gadolinio intravenoso (D), que demuestran invasión de la pared arterial por tejido tumoral (cabeza de flecha), que cambia la señal normal y realza tras la administración de contraste. Se aprecian pequeñas adenopatías retrofaringeas contralaterales.

La **invasión de la vena yugular interna** es otro factor que empeora el pronóstico, porque se complica con frecuencia con el desarrollo de metástasis pulmonares, y se puede demostrar tan bien con TC (Figura 11) como con RM (Figura 12) (1, 4, 5).

Entre los últimos avances se encuentra la utilización, en estudios de RM, de las secuencias ponderadas en difusión (Figura 13), que demuestran fiablemente la naturaleza metastásica de la ocupación de los ganglios porque alteran y restringen la difusión del agua en los tejidos infiltrados (Figuras 13C y 13D). Además, permite diferenciar entre distintos procesos infiltrativos (carcinoma epidermoide, linfoma...) midiendo el llamado coeficiente de difusión aparente (1, 13).

Estos signos deben ser usados de forma juiciosa y complementaria para obtener mejores resultados interpretativos, una mejor correlación patológica y una mayor utilidad real.

Una vez determinada la presencia de ganglios linfáticos sospechosos, se debe proceder a definir las

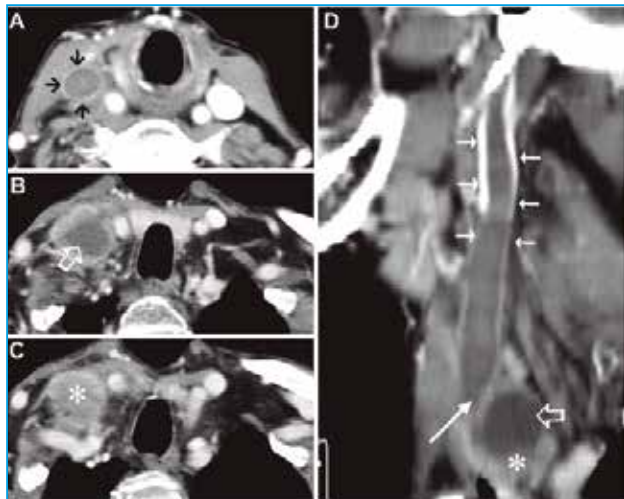


Figura 11. Varón de 47 años de edad con carcinoma epidermoide de origen desconocido que debuta con una voluminosa tumoración en el hueso supraclavicular derecho. TC: cortes axiales de cuello (A,B,C) en varios niveles que demuestran la masa supraclavicular (estrella), la invasión de la vena yugular interna (flecha larga) y un trombo proximal (flechas cortas) que se ha formado como consecuencia de la oclusión del vaso. Presenta área de necrosis central (flecha gruesa hueca). En la reconstrucción sagital (D) se aprecian hallazgos similares.

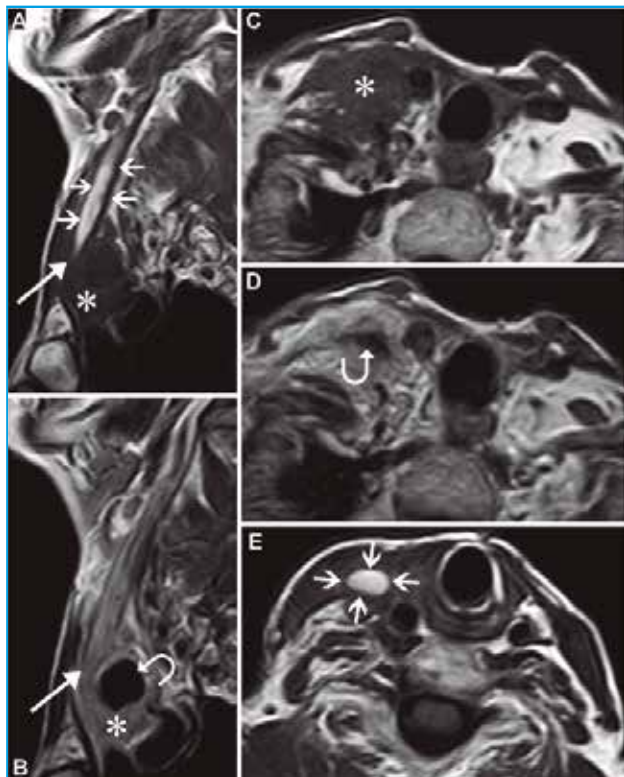


Figura 12. RM correspondiente al mismo paciente de la imagen anterior. Imágenes sagitales (A,B) y axiales (C,D,E) en secuencias ponderadas en T1, antes (A,C,E), y después de la administración de gadolinio intravenoso (B,D), que demuestran el conglomerado adenopático (estrella) con necrosis (flecha curva), la invasión de la estructura venosa (flecha larga) y el trombo intraluminal (flechas cortas) con su característica señal hiperintensa en las secuencias ponderadas en T1 sin contraste.

regiones afectas, el tamaño y la lateralidad, con la finalidad de establecer la clasificación N, básica para

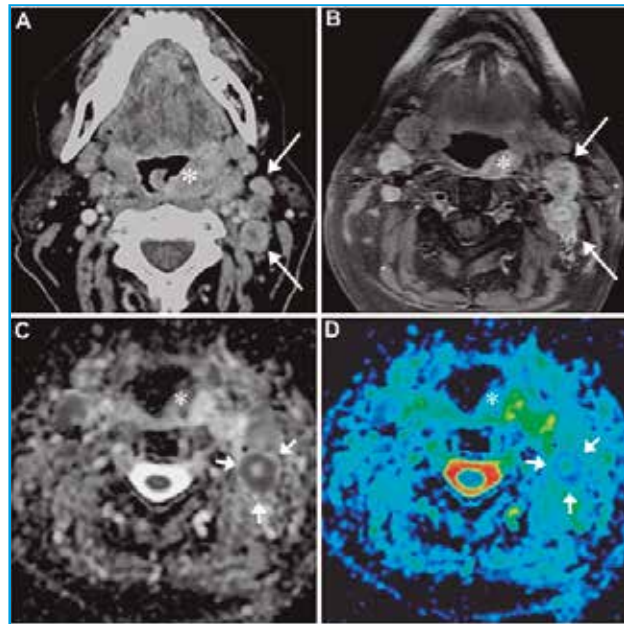


Figura 13. Varón de 73 años de edad con tumor primario del lado izquierdo de la orofaringe (asteriscos). Reconstrucción axial de TC de cuello, realizado tras la administración de contraste (A), que demuestra el tumor primario y dos adenopatías (flechas largas) con necrosis central en el nivel IIA ipsilateral. La secuencia T1 con gadolinio y supresión grasa (B) demuestra hallazgos similares (flechas largas). El coeficiente de difusión aparente [blanco y negro (C), color (D)], demuestra restricción de la difusión en el anillo de la adenopatía (flechas cortas), pero no en el área necrosada, como corresponde a las metástasis.

estadificación, pronóstico y elección del tratamiento más adecuado.

Son varios los métodos que se han usado a lo largo de la historia para clasificar los ganglios linfáticos. En la actualidad, los radiólogos usamos la clasificación por niveles propuesta por PM Som (16), que es claramente más funcional que anatómica, y se trata de una adaptación a los métodos de imagen de los sistemas propuestos por el AJCC (17) y por la AAO-HNS (18) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los ganglios linfáticos por niveles y basada en imagen.	
NIVEL	DESCRIPCIÓN
I.	Anteriores al borde posterior de la glándula submandibular, por encima del hioides y por debajo del músculo milohioideo.
IA	Entre los bordes mediales de los vientres anteriores de los músculos digástricos.
IB	Entre el vientre anterior del músculo digástrico y el cuerpo mandibular, por delante del borde posterior de la glándula submandibular.
II.	Desde la base del cráneo al borde inferior del hioides. Posteriores a la glándula submaxilar y anteriores al borde posterior del músculo esternocleidomastoideo (MEC).

IIA	Anteriores, mediales, laterales y posteriores a la vena yugular interna si no existe plano graso de separación en los últimos.
IIB	Posteriores a la vena yugular interna con plano de separación graso de la misma.
III.	Desde el borde inferior del hioides hasta el borde inferior del cricoides, anteriores al borde posterior del MEC.
IV.	Desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula, laterales a la carótida y anteriores a una línea que conecta el borde posterior del MEC y el borde posterolateral del músculo escaleno anterior.
V.	Posteriores al MEC y anteriores al borde anterior del músculo trapecio, desde la base del cráneo hasta el borde inferior del cricoides y posteriores a una línea que conecta el borde posterior del MEC y el borde posterolateral del músculo escaleno anterior, desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula.
VA	Desde la base del cráneo al borde inferior del cricoides.
VB	Desde el borde inferior del cricoides a la clavícula.
VI.	Entre las dos carótidas, desde el borde inferior del hioides hasta el borde superior del manubrio esternal.
VII.	Medial a las carótidas, desde el borde superior del manubrio esternal a la vena innominada.

Nota: no incluimos los ganglios retrofaríngeos, los supraclaviculares, ni los correspondientes a las cadenas superficiales de cara y base del cráneo.

Por último, se debe establecer la clasificación TNM del tumor y el estadio de la enfermedad, para lo cual se define la extensión del tumor primario (T), el número, uni/bilateralidad y tamaño de las adenopatías (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) (19) (Tablas 2-4).

Tabla 2. Ca de cavidad oral.	
N0	No metástasis ganglionares.
N1	Afectación ganglionar única ipsilateral con diámetro igual o inferior a 3 cm.
N2	Afectación ganglionar única ipsilateral, mayor de 3 cm y menor de 6 cm de diámetro máximo; múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm; o ganglios contralaterales/bilaterales ninguno mayor de 6 cm.
N2a	Afectación de único ganglio ipsilateral de 3 a 6 cm.
N2b	Afectación ganglionar múltiple ipsilateral sin ganglios mayores de 6 cm.

N2c	Afectación bilateral o contralateral sin ganglios mayores de 6 cm.
N3	Afectación ganglionar con diámetro máximo mayor de 6 cm.

Tabla 3. Ca de nasofaringe.	
N0	No metástasis ganglionares.
N1	Afectación ganglionar unilateral, menor o igual a 6 cm, por encima de fosa supraclavicular. Ganglios retrofaríngeos uni/bilaterales menores de 6 cm.
N2	Afectación bilateral, con eje mayor menor o igual a 6 cm, por encima de la fosa supraclavicular.
N3	Afectación ganglionar mayor de 6 cm y/o extensión a la fosa supraclavicular.
N3a	Ganglios con diámetro máximo mayor de 6 cm.
N3b	Extensión a la fosa supraclavicular.

Tabla 4. Ca de orofaringe, hipofaringe y laringe.	
N0	No metástasis ganglionares.
N1	Afectación ganglionar única ipsilateral, con diámetro máximo menor o igual a 3 cm.
N2	Afectación ganglionar única ipsilateral, con diámetro máximo mayor de 3 cm y menor de 6; afectación ganglionar múltiple ipsilateral con todos los ganglios afectados menores de 6 cm de diámetro máximo; afectación ganglionar bilateral o contralateral, con ningún ganglio mayor de 6 cm.
N2a	Afectación ganglionar única ipsilateral, con diámetro máximo mayor de 3 cm a 6 cm.
N2b	Afectación ganglionar múltiple ipsilateral, con todos los ganglios afectados de menos de 6 cm de diámetro máximo.
N2c	Afectación bilateral/contralateral, con ganglios no mayores de 6 cm.
N3	Afectación ganglionar con ganglios mayores de 6 cm de diámetro máximo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Procesos infecciosos (Figura 14A) e inflamatorios y adenopatías reactivas se prestan a confusión con las metástasis ganglionares, pero no así el estudio histológico que se realizaría en pacientes que debutan con adenopatías en el contexto clínico de tumor primario de origen desconocido (14).

Las metástasis de cáncer folicular y papilar de tiroides (Figura 14B-D) pueden ser confundidas con metástasis de carcinoma escamoso, ya que pueden manifestarse como lesiones quísticas y pueden

simular la necrosis propia de las metástasis del carcinoma epidermoide. Pueden presentar también calcificaciones finas, alta densidad y realce intenso debido a su composición histológica. Un problema añadido es la limitación de TC y RM para valorar la patología de la glándula tiroides (14).

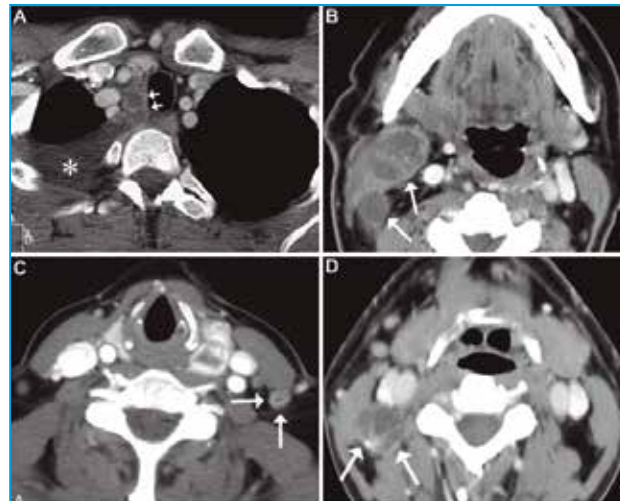


Figura 14. Las imágenes expuestas corresponden a TC con cortes axiales de pacientes con tuberculosis ganglionar (flechas cortas) y derrame pleural en el vértice pulmonar (asterisco) (A), y tres casos de lesiones ganglionares de tamaño variable (flechas), correspondientes a metástasis característicamente hipodensas de carcinoma papilar de tiroides (B,C,D).

DIFICULTADES

Son numerosos los métodos de imagen que nos pueden ayudar a definir la infiltración de los ganglios linfáticos por tumor. Su carestía y limitado acceso obliga, sin embargo, a la elección y uso juiciosos de los mismos.

Los estudios de imagen deben preceder, de forma ideal, a biopsias y PAAF, ya que estos procedimientos pueden artefactar los resultados de aquellos. Esto, sin embargo, no siempre ocurre en los TPOD.

A pesar de la apariencia reactiva de un ganglio en los estudios de imagen, puede estar colonizado por metástasis. En estos casos, el diagnóstico definitivo se obtiene mediante análisis histológico.

Incluso cuando las adenopatías cumplan los distintos criterios de colonización tumoral, éstas pueden ser reactivas, estar infectadas o infiltradas por neoformaciones de otra naturaleza.

Es absolutamente necesario correlacionar los hallazgos de los estudios de imagen con los obtenidos en la exploración clínica, análisis de laboratorio y otras exploraciones complementarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mack MG, Rieger J, Baghi M, et al. Cervical lymph nodes. *European Journal of Radiology* 2008; 66:493-500.
2. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, et al. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1993; 71:452-456.
3. Ghoury AF, Zamora RL, Harvey JE, et al. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108:225-232.
4. Krestan C, Herneth AM, Formanek M, Czerny C. Modern imaging lymph node staging of the head and neck region. *European Journal of Radiology* 2006; 58:360-366.
5. Van den Brekel MWM. Lymph node metastases: CT and MRI. *European Journal of Radiology* 2000; 33:230-238.
6. Connor SE, Olliff JF. Imaging of malignant cervical lymphadenopathy. *Dentomaxillofac Radiol* 2000; 29:133-143.
7. Sarvanan K, Bapuraj JR, Sharma SC, et al. Computed Tomography and ultrasonographic evaluation of metastatic cervical lymph nodes with surgicoclinicopathologic correlation. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 194-199.
8. Van den Brekel MWM, Stel HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph nodes metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology* 1990; 177:379-384.
9. Liao LJ, Lo WCh, Hsu WL, et al. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck. A meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer* 2012; 12: 236-242.
10. Sun J, Li B, Li CJ, et al. Computed Tomography versus Magnetic Resonance Imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy* 2015; 8:1291-1313.
11. Som PM. Lymph nodes of the neck. *Radiology* 1987; 165:593-600.
12. De Bondt RBJ, Nelemans PJ, Hofman PAM, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *European Journal of Radiology* 2007; 64:266-272.
13. Pekçevik Y, Çukurova I, Arslan IB. Apparent diffusion coefficient for discriminating metastatic lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21: 397-402.
14. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes. CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR* 1992; 158:961-969.
15. Harnsberger HR: "Squamous cell carcinoma: nodal staging", in Harnsberger HR: "Head and Neck Imaging", capítulo 11, páginas 241-255. Primera edición. 1990. Year Book Medical Publishers. Chicago.
16. Som PM, Curtin H, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classification. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 388-396.
17. Fleming I, Cooper J, Henson D et al. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1997.
18. Robbins K. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31:639-655.
19. Compton CC, Byrd DR, García-Aguilar J, et al. *American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Atlas*. 2nd ed. New York, Heidelberg, Dordrecht, London. Springer, 2012.

8.

Papel de la PET-TC en el diagnóstico del tumor primario de origen desconocido

Pasamontes Pingarrón JA ¹; Cabrera Martín MN ²; Martínez Salazar JM ¹.

¹ Servicio de ORL. Hospital Universitario del Sureste. Madrid.

² Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

El diagnóstico del Tumor de Origen Desconocido (TOD) supone un verdadero reto. Los procedimientos diagnósticos convencionales permiten localizar el tumor primario en menos del 25% de los casos (1, 2, 3). Habitualmente el diagnóstico se basa en una completa exploración física de cabeza y cuello, complementada con pruebas de diagnóstico por imagen convencional (TC, RM, Rx, ecografía, etc.) de cabeza y cuello y tórax. La panendoscopia bajo anestesia general, con toma de biopsias, completa el proceso diagnóstico. Sin embargo, el rendimiento de estas biopsias “a ciegas” es verdaderamente bajo.

La detección del tumor primario es importante, ya que permite realizar un tratamiento más específico, lo que implica un impacto sobre el pronóstico del paciente.

La tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) se presenta como una herramienta diagnóstica útil en el TOD. Cada vez son más los trabajos que muestran unas tasas de detección del tumor primario mayores que las conseguidas con los métodos diagnósticos convencionales (MDC). En el trabajo publicado por Chen en 2012, la PET-TC alcanzó una sensibilidad del 91,7%, especificidad del 86,7% y exactitud diagnóstica del 88,9%. La localización más frecuente fue la nasofaringe (4) (Figura 1).

El trabajo de Fülöp, incluyó a 440 pacientes con metástasis cervicales de origen desconocido, de los cuales fueron seleccionados los 77 casos en los que ningún método diagnóstico (exploración física, panendoscopia, biopsia y métodos diagnósticos convencionales) pudo detectar el tumor primario. En el 27% de estos pacientes, la PET-TC fue capaz de localizar el tumor primario (5).

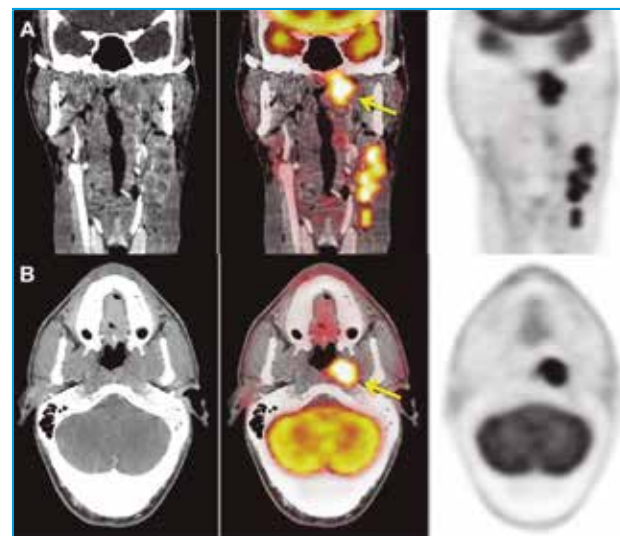


Figura 1. Paciente varón de 37 años con metástasis de carcinoma pobremente diferenciado en masa laterocervical izquierda. La PET-TC detectó captación patológica de FDG en región nasofaríngea izquierda sugerente de tumor primario (flecha amarilla), con afectación adenopática cervical ipsilateral. Tras confirmación anatomopatológica, se inició tratamiento quimiorradioterápico.

Dong et al (6) y Rusthoven et al (7) realizaron meta-análisis sobre la utilidad de la PET y la PET-TC en la localización del primario de metástasis cervicales de carcinoma epidermoide. La PET y la PET-TC identificaron un 24% y un 31,5% respectivamente, de tumores primarios adicionales tras una evaluación que incluía exploración física y TC o RM.

En el trabajo más reciente publicado al respecto, la sensibilidad de la PET-TC en la detección del tumor primario fue claramente superior (69%) a la de la TC con contraste intravenoso (16%) y a la TC/RM con contraste (41%), con una especificidad similar. La PET-TC detectó el tumor primario en 8/16 (50%) de los pacientes con TC/RM normales (8).

Un aspecto también reseñable lo constituye el hecho de que, al tratarse la PET-TC de un estudio de cuerpo completo, permite detectar nueva enfermedad no sospechada previamente, tanto a nivel regional como a distancia en un 27% de los casos. Estos hallazgos son especialmente importantes, ya que supone un cambio tanto en el manejo terapéutico como en el pronóstico del paciente (9, 10).

Sin embargo, a pesar de los resultados prometedores de la PET-TC, existe una amplia variabilidad en los criterios de inclusión empleados en los diferentes trabajos (tras exploración ORL normal, tras TC y/o RM y/o examen endoscópico con toma de biopsias randomizadas), por tanto, la definición de tumor de origen desconocido difiere de unos estudios a otros.

Por otra parte, la definición de sensibilidad también es diferente. La mayor parte de los trabajos emplean los resultados de todas las técnicas diagnósticas durante el seguimiento clínico como patrón oro (1). En principio, debe existir un tumor primario en todos los pacientes (excepto en casos de regresión completa espontánea), pero en algunos pacientes esos tumores no serán detectados. Estos casos en los que no se detecta el tumor deberían ser considerados como falsos negativos, por tanto, la sensibilidad real sería inferior a la reportada (70-100%) (10, 5, 11, 12). En estos casos, resulta de mayor utilidad el cálculo de la tasa de detección del tumor primario.

Otro dato a tener en cuenta es el valor de la especificidad, que es baja por los resultados falsos positivos. Las localizaciones más frecuentes de falsos positivos son las amígdalas y la base de la lengua, debido a cierta asimetría en las captaciones fisiológicas; es fundamental la evaluación del estudio por un especialista con experiencia en el área ORL (Figura 2).

Estas limitaciones diagnósticas de la PET-TC fundamentalmente en las estructuras del anillo linfático de Waldeyer, siguen haciendo indispensable la práctica de panendoscopia con toma de biopsia a dichos niveles. La realización de la PET-TC previamente, permite guiar las biopsias a determinadas localizaciones más probables. Esto es especialmente útil en el caso de lesiones submucosas, difíciles de valorar macroscópicamente (10, 13).

Es interesante destacar que cuando la PET-TC se realiza después de la biopsias, la tasa de falsos positivos es mayor (14).

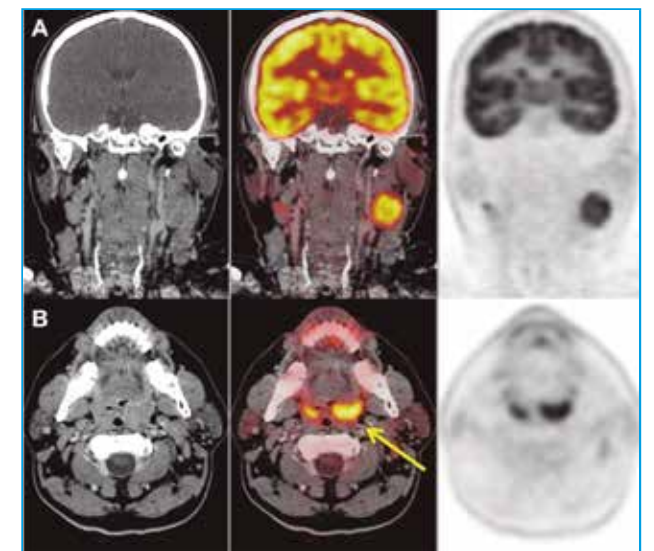


Figura 2. Paciente varón de 42 años con metástasis cervical izquierda de carcinoma epidermoide. La PET-TC detectó captación patológica de FDG en pliegue glosomigdalino izquierdo (corte axial, B), sugerente de tumor primario (flecha amarilla), con afectación adenopática cervical bilateral (corte coronal, A). Tras confirmación anatomopatológica, recibió tratamiento con quimioterapia de inducción, seguido de quimiorradioterapia.

Para finalizar, un aspecto de enorme interés que es aún controvertido, es el momento óptimo de realización de la PET-TC. Cada vez son más los trabajos que muestran la utilidad de la PET-TC, así como su coste-efectividad, cuando ésta se utiliza en estadios más iniciales del algoritmo diagnóstico (8), y más aún con los nuevos equipos PET-TC que permiten la adquisición de TC diagnósticas con administración de contraste intravenoso. De esta forma se puede incrementar el rendimiento diagnóstico, acortar los tiempos hasta la detección del tumor primario y el inicio de tratamiento, y minimizar las dosis de radiación. Waltonen et al. mostraron que el mayor rendimiento en la detección del tumor primario (60%) se obtuvo en aquellos pacientes a los que se les realizó inicialmente PET-TC, seguida de panendoscopia con biopsias dirigidas (13) (Figura 3).

En conclusión, la PET-TC constituye una herramienta diagnóstica útil en el TOD, con tasas de detección superiores a los MDC, tanto del tumor primario como de enfermedad no conocida a nivel regional y a distancia. Su realización en etapas iniciales del estudio, permite guiar las biopsias durante la panendoscopia y con ello mejorar el rendimiento diagnóstico y el manejo terapéutico del paciente.

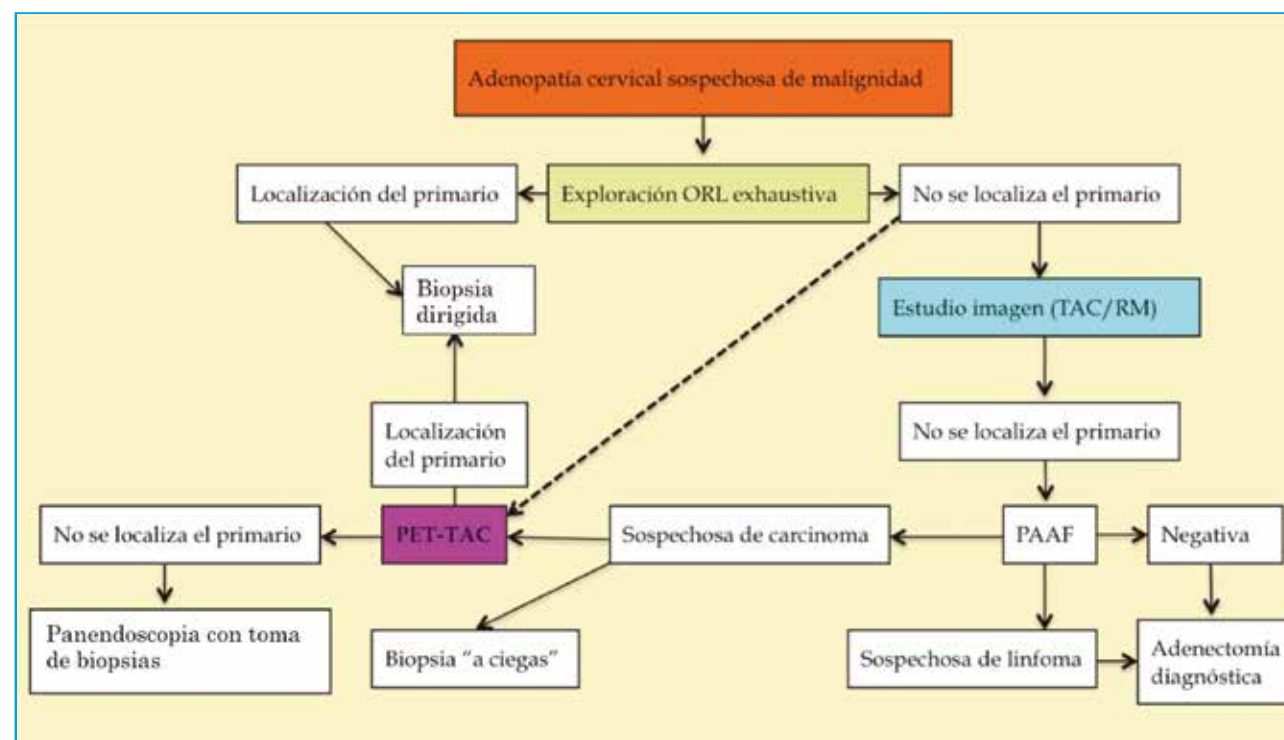


Figura 3. Esquema de la secuencia diagnóstica ante la presencia de adenopatías cervicales metastásicas; cada vez son más los trabajos que recomiendan la realización de la PET-TC en una etapa más inicial del algoritmo, cuando tras una exploración ORL exhaustiva no se evidencia el tumor primario (flecha discontinua) (15).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nanni C, Rubello D, Castellucci P, Farsad M, Franchi R, Toso S, et al. Role of 18F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown Primary tumor: preliminary results in 21 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32: 589-92.
2. Padovani D, Aimoni C, Zucchetta P, Paluzzi A, Pastore A. 18F-FDG PET in the diagnosis of laterocervical metastases from occult carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266: 267-71.
3. Kaya AO, Coskun U, Unlu M, Akdemir UO, Ozdemir NY, Zengin N, et al. Whole body 18F-FDG PET/CT imaging in the detection of Primary tumours in patients with metastatic carcinoma of unknown origin. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2008; 9: 683-6.
4. Chen YH, Yang XM, Li SS, Wang YH, He JJ, Yang YD, et al. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56:66-74.
5. Fülöp M, Kásler M, Remenár E, Lengyel Z, Borbély K. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases. *Magy Onkol*. 2012;56:84-92.
6. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nucl Med Commun*. 2008;29:791-802.
7. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 2004;101:2641-9.
8. Lee JR, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Baek JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of 18F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. *Radiology*. 2015;274:764-71.
9. Jong- Lyel R, Jae Seung K, Jeong Hyun L, Kyung-Ja C, Seung-Ho C, Soon Yuhl N, et al. Utility of combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown Primary tumors. *Oral Oncology*. 2009;45:218-24.
10. Johansen J, Petersen H, Godballe C, Loft A, Grau C. FDG-PET/CT for detection of the unknown primary head and neck tumor. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55:500-8.
11. Yabiki K, Tsukuda M, Horiuchi C, Taguchi T, Nishimura G. Role of 18F-FDG PET in detecting primary site in the patient with primary unknown carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267: 1785-92.
12. Regelink G, Brouwer J, De Bree R, Pruim J, van der Laan BF, Vaalburg W, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med*. 2012; 29: 1024-30.
13. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic Carcinoma of the Neck of Unknown Primary Origin. Evolution and efficacy of the Modern Workup. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2009; 135:1024-29.
14. Wong WL, Sonoda LI, Gharpurhy A, Gollub F, Wellsted D, Goodchil K, et al. 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Occult Primary Head and Neck Cancers – An audit and Review of Published Studies. *Clinical Oncology*. 2012;24:190-5.
15. Pasamontes JA, Cabrera MN. Tumor de origen desconocido. En: Plaza G, Domingo C, editores. PET-TAC en tumores de cabeza y cuello. Monografía AMORL nº 1. Madrid: Grupo Merydeis SL: 2012. P. 17-8. ISBN: 978-84-616-1631-2.

Panendoscopia quirúrgica en el diagnóstico del tumor primario de origen desconocido

Castro Calvo A; Gavilan Bouzas J.
Servicio de ORL. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

PAPEL ACTUAL DE LA PANENDOSCOPIA QUIRÚRGICA

El término metástasis cervical de origen desconocido (MCO) hace referencia a la existencia de células malignas en lesiones cervicales sin que una exploración otorrinolaringológica completa en consulta sea capaz de localizar el tumor primario (1). Se deben realizar todos los esfuerzos posibles para localizarlo, ya que esto permite dirigir el tratamiento a la zona enferma protegiendo de la irradiación a las áreas sanas, y evita la posibilidad de dejar sin tratar el primario, lo que reduce el riesgo de su aparición tardía. Una evaluación diagnóstica correcta consigue descubrir al tumor primario en un 25-50% de los pacientes.

El carcinoma epidermoide supone hasta el 80% de las MCO, especialmente de las que se localizan en los dos tercios superiores del cuello. En estos casos, el primario se encuentra casi siempre en la mucosa de la vía aerodigestiva superior (2-4), y la panendoscopia bajo anestesia general ha sido clásicamente el pilar fundamental en su búsqueda (2, 5, 6). El papel diagnóstico de la panendoscopia es secundario cuando la histología sea diferente (carcinoma papilar de tiroides, melanoma, adenocarcinoma,...), o cuando la metástasis se sitúe en la zona baja del cuello, porque la probabilidad de que el primario se localice por debajo de las clavículas aumenta (3).

La aparición de los fibroscopios ha permitido detectar numerosos primarios que antes pasaban ocultos hasta la exploración bajo anestesia general, especialmente en la nasofaringe y la hipofaringe (2-6). Sin embargo, las peculiaridades anatómicas de las amígdalas palatinas y la base de la lengua hacen que los primarios de estas regiones puedan pasar desapercibidos durante la exploración en consulta.

Las modernas técnicas de imagen han supuesto un avance importante en el estudio diagnóstico de las MCO, aunque su capacidad de detección de lesiones pequeñas y superficiales es insuficiente (1). La capacidad de la panendoscopia para diagnosticar el primario puede llegar al 25-30% tras un TAC o RNM negativos (7, 8), y al 10-15% tras un PET-TAC negativo (9-12). En efecto, la resolución del PET-TAC se sitúa en alrededor de 5 mm y la captación fisiológica del anillo de Waldeyer puede dar lugar a falsos positivos y negativos (1). Por tanto, la panendoscopia quirúrgica continúa siendo imprescindible tanto para confirmar los hallazgos de las pruebas de imagen como para detectar las lesiones que hayan pasado desapercibidas durante las mismas.

MOMENTO DE REALIZACIÓN DE LA PANENDOSCOPIA QUIRÚRGICA

Realizar la panendoscopia en primer lugar puede permitir diagnosticar un 20-35% de primarios ahorrando múltiples estudios de imagen (4, 8, 13). Sin embargo, esta secuencia diagnóstica tiene varios inconvenientes. Por una parte, la manipulación quirúrgica altera los resultados de los estudios de imagen posteriores, especialmente del PET-TAC, dificultando su interpretación y favoreciendo los falsos positivos (1, 14). Por otra parte, la anestesia general habrá de repetirse para la toma de biopsias cuando las pruebas de imagen señalen alguna lesión sospechosa que haya pasado desapercibida en la primera panendoscopia.

Actualmente está claramente admitido que la panendoscopia quirúrgica debe realizarse cuando ya se hayan completado todos los estudios de imagen. De esta forma, los hallazgos sospechosos en la exploración física y en las pruebas de imagen guiarán

la toma de biopsias durante la panendoscopia. En un estudio retrospectivo de 236 pacientes con MCO (7) la panendoscopia fue capaz de hallar el primario en alrededor del 60% de los pacientes en los que existía una sospecha clínica o radiológica previa y en tan solo el 30% de los pacientes sin lesión sospechosa. El análisis multivariante demostró que tanto los hallazgos sospechosos en la exploración física como en las pruebas de imagen se asociaban significativamente con una mayor probabilidad de diagnosticar el primario en la panendoscopia.

CÓMO DEBE REALIZARSE UNA PANENDOSCOPIA QUIRÚRGICA

La panendoscopia supone la exploración bajo anestesia general de toda la vía aerodigestiva superior. A continuación proponemos una secuencia diagnóstica, si bien ésta debe ser modificada si existe alguna sospecha en los estudios preoperatorios.

Recomendamos iniciar la exploración con un examen cuidadoso de la cavidad oral y la orofaringe, ya que la mayor parte de los primarios cervicales ocultos se localizan en las amígdalas o la base de la lengua (1, 7). Se debe realizar una visualización directa ayudados por un abrebocas, sin olvidar la palpación de las fosas amigdalinas, de la base de la lengua y del área de los tres repliegues, pues la complejidad anatómica de estas regiones puede hacer que lesiones pequeñas y fundamentalmente submucosas pasen inadvertidas a la inspección visual.

Continuamos la prueba con una laringoscopia directa para evaluar la laringe y los senos piriformes. La esofagoscopia rígida nos permitirá completar la exploración del área retrocricóidea y del esófago cervical.

Dejamos la exploración de las fosas nasales y el cavum para el final por dos motivos: si bien décadas atrás la nasofaringe era un origen frecuente de MCO (2), con los medios diagnósticos actuales es poco frecuente que un primario de estas regiones pase desapercibido durante la exploración fibroscópica en consulta y las técnicas de imagen que se habrán realizado previamente a la panendoscopia. Además, la hemorragia que puede originarse con la exploración y posible biopsia de estas zonas puede estorbarnos para la evaluación de regiones más distales.

Se deben biopsiar todas aquellas lesiones que resulten sospechosas clínica o radiológicamente. La realización de biopsias ciegas de múltiples localizaciones tiene una rentabilidad muy baja

y no parece justificada. Dado que con los medios diagnósticos actuales hasta el 80-90% de los primarios que permanecen inadvertidos al llegar a la panendoscopia se localizan en las amígdalas o la base de la lengua (1, 8, 15), existe controversia sobre si se debe realizar de forma sistemática una amigdalectomía y extirpación de la base de la lengua cuando no se haya localizado el primario durante la panendoscopia. El tema de la amigdalectomía lo tratamos a continuación. Las biopsias de la base de la lengua serán abordadas en el siguiente capítulo.

AMIGDALECTOMÍA

Existe evidencia de que la realización de una amigdalectomía es significativamente superior a la obtención de biopsias ciegas profundas del tejido amigdalino (detección del primario en 29,5% vs 3,2%, $p=0.0002$) (15, 16). Por tanto, en aquellos casos en los que exista tejido linfóide amigdalino evidente y haya sospecha radiológica o clínica de primario amigdalino, la amigdalectomía es el procedimiento indicado para su confirmación, llegándose al diagnóstico hasta en el 45% de las amigdalectomías realizadas en este contexto (7, 8).

La sensibilidad del PET-TAC para la detección de primarios amigdalares se cifra entre el 70% y el 85% (17, 18). Existe por tanto un porcentaje significativo de primarios ocultos amigdalinos que dejarían de diagnosticarse si se utilizaran las pruebas de imagen como única guía diagnóstica. La detección del primario mediante amigdalectomía se ha asociado a una menor incidencia de recidivas (16). Por ello, se recomienda la amigdalectomía ipsilateral en todos los casos en los que exista tejido linfóide amigdalino evidente y las exploraciones radiológicas y la panendoscopia no localicen el primario. Aunque algunos autores no encuentran ventajas significativas (7), la mayor parte de los estudios apoyan esta actitud, detectando el primario en el 10-40% de las amigdalectomías (8, 15, 16, 19-22). El valor de la amigdalectomía es aún mayor en los casos en los que la adenopatía sea quística, porque su origen se localiza con más frecuencia en el tejido amigdalino (23, 24).

Algunos autores proponen la realización de amigdalectomías bilaterales basándose en tasas de detección de carcinomas en la amígdala contralateral o bilaterales del 10-20% (25, 27). Sin embargo, estos artículos tratan casos aislados o series retrospectivas pequeñas. Además, no se especifica el TNM, lo que deja la incógnita de si se trata de estadios N2c con carcinomas amigdalares bilaterales sincrónicos cada

uno de ellos metastatizando a su cuello ipsilateral. Por tanto creemos que hoy en día no existe evidencia suficiente como para recomendar la amigdalectomía bilateral de forma rutinaria.

Recientemente se han descrito diversos métodos para determinar en el material de la PAAF si el tumor

está relacionado con el HPV. Se trata de técnicas no estandarizadas que aún no pueden aplicarse en la práctica diaria. Sin embargo, en un futuro pueden ser un método fiable para seleccionar aquellos pacientes que con más probabilidad se beneficien de la amigdalectomía (21).

BIBLIOGRAFÍA

1. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck*. 2013;35(1):123-32.
2. Jones AS, Cook JA, Phillips DE, Roland NR. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer*. 1993;72(5):1756-61.
3. Batsakis JG. The pathology of head and neck tumors: the occult primary and metastases to the head and neck, Part 10. *Head Neck Surg*. 1981;3(5):409-23.
4. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002;259(6):325-33.
5. Gluckman JL, Robbins KT, Fried MP. Cervical metastatic squamous carcinoma of unknown or occult primary source. *Head Neck*. 1990;12(5):440-3.
6. MacComb WS. Diagnosis and treatment of metastatic cervical cancerous nodes from an unknown primary site. *Am J Surg*. 1972;124(4):441-9.
7. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope*. 2009;119(12):2348-54.
8. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer 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;20(8):739-44.
9. Pattani KM, Goodier M, Lilien D, Kupferman T, Caldito G, Nathan CO. Utility of panendoscopy for the detection of unknown primary head and neck cancer in patients with a negative PET/CT scan. *Ear Nose Throat J*. 2011;90(8):E16-20.
10. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nucl Med Commun*. 2008;29(9):791-802.
11. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(10):1024-9.
12. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, Stan McGuff H, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck*. 2008;30(1):28-34.
13. Vaamonde P, Martin Martin C, del Rio Valeiras M, Labella Caballero T. [Estudio sobre las metástasis cervicales de primario desconocido]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002;53(8):601-6.
14. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(4):e33-66.
15. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *Laryngoscope*. 2009;119(1):102-6.
16. McQuone SJ, Eisele DW, Lee DJ, Westra WH, Koch WM. Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. *Laryngoscope*. 1998;108(11 Pt 1):1605-10.
17. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 2004;101(11):2641-9.

18. Lee JR, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Baek JH, Cho KJ, et al. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18)F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. *Radiology*. 2015;274(3):764-71.
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;39(2):291-6.
20. Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, Martin PJ. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(1):52-5.
21. Berta E, Atallah I, Reyt E, Boyer E, Karkas A, Righini CA. The role of tonsillectomy in the initial diagnostic work-up of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131(5):305-8.
22. Righi PD, Sofferman RA. Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. *Laryngoscope*. 1995;105(5 Pt 1):548-50.
23. Thompson LD, Heffner DK. The clinical importance of cystic squamous cell carcinomas in the neck: a study of 136 cases. *Cancer*. 1998;82(5):944-56.
24. Devaney KO, Rinaldo A, Ferlito A, Silver CE, Fagan JJ, Bradley PJ, et al. Squamous carcinoma arising in a branchial cleft cyst: have you ever treated one? Will you? *J Laryngol Otol*. 2008;122(6):547-50.
25. 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(3):331-3.
26. Kothari P, Randhawa PS, Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(4):283-7.
27. Kazak I, Haisch A, Jovanovic S. Bilateral synchronous tonsillar carcinoma in cervical cancer of unknown primary site (CUPS). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260(9):490-3.

10.

Cirugía Robótica Transoral (TORS): Papel diagnóstico en el tumor primario cervical de origen desconocido

Plaza Mayor G ^{1,2}; García Peces V ^{1,2}; Lara Peinado A ².

¹ Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos.

² Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Sanitas La Zarzuela.

INTRODUCCIÓN

En el diagnóstico de las adenopatías metastásicas cervicales, se consideran de origen desconocido aquellas que, una vez confirmadas histológica y/o citológicamente como malignas, tras la realización de las oportunas exploraciones y exámenes complementarios, no se ha encontrado el cáncer primitivo inductor de las mismas. El primario desconocido cervical se trata pues de un diagnóstico por exclusión al que hay que llegar tras agotar todas las pruebas, y cuyo abordaje debe ser por tanto multidisciplinar (1).

En términos generales, se admite que los ganglios linfáticos metastásicos de la mitad superior del cuello se originarán con mayor probabilidad de una localización de primario en la cabeza y en el cuello. En cambio, los situados en la parte inferior del cuello pueden proceder de una localización primaria en la cabeza y el cuello, pero también de otras localizaciones como el tracto esofágico, pulmonar o genitourinario. Así, en un 60% de los casos el tumor primario está localizado por encima de la cintura escapular.

Dentro de los tumores que metastatizan en el cuello, los que tienen su origen en la orofaringe, incluyendo base de lengua y fosa amigdalina, suponen hasta el 80-90% de los tumores primarios, ya que son los que pueden permanecer ocultos por más tiempo que los de otras localizaciones, debido a que su sintomatología es menos expresiva (2). Otros tumores antes más frecuentes como causa de primario desconocido, como los naso o hipofaríngeos, lo son ahora menos debido a los avances en fibroscopia y pruebas de imagen que han permitido su diagnóstico más precoz.

En la biología tumoral, está comprobado que los tumores pueden dar metástasis a distancia a pesar

de ser tan pequeños que no puedan ser reconocidos. Las metástasis suelen producirse entre los 25 y 40 doblamientos celulares desde la aparición de la primera célula tumoral, cuando, sin embargo, el tumor no puede ser detectado hasta que mide un cm, alrededor de 30 doblamientos celulares. Por tanto, muchos tumores dan metástasis antes de que el tumor primario sea diagnosticado por la clínica o pruebas de imagen, lo que puede ser debido a que habitualmente las metástasis tienen una fracción de crecimiento mayor y proliferan más rápidamente que el tumor primario.

Es por ello que resulta fundamental la búsqueda del tumor primario causante de la adenopatía cervical metastásica (2, 3).

BIOPSIAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL PRIMARIO DESCONOCIDO DE CABEZA Y CUELLO

Tal como han descrito Davis y col. (4), la detección del tumor primario causante de las adenopatías cervicales por primario desconocido es fundamental, ya que determina el pronóstico del caso. Así, en su serie, la supervivencia es significativamente mayor cuando se halla el tumor primario que cuando no se encuentra (10,1 años versus 8,8 años).

Por ello, cuando el resultado de la exploración clínica y de las pruebas de imagen, incluyendo PET-TC, es positivo, nos dirige hacia una localización del tumor primitivo que deberá ser biopsiada de forma dirigida (5). De hecho, cuando las biopsias son dirigidas, su rentabilidad es del 60%, frente al 20-30% cuando son ciegas (6).

No obstante, cuando el resultado de todas las exploraciones clínicas y de imagen ha sido negativo,

y esto sucede en un 45-60% de los pacientes, a pesar del uso de la PET-TC, la mayor parte de los autores proponen realizar una panendoscopia con biopsias aleatorias ciegas de las localizaciones más frecuentes: nasofaringe, base de lengua, amígdalas (en caso de no haber amígdala, biopsia de la fosa amigdalina) y seno piriforme (3, 7, 8).

Recientemente, se ha criticado la realización de biopsias ciegas, dada su baja rentabilidad. Tanzler y col. (9), en una serie de 156 pacientes, una vez realizado el estudio completo con pruebas de imagen, la tasa de biopsias positivas fue del 0% en nasofaringe e hipofaringe, mientras que se hallaron en amígdala ipsilateral en 39% y en la contralateral en 6%, y en base de lengua en 18% de los casos.

De hecho, la mayoría de los autores abogan por la amigdalectomía ipsilateral durante la panendoscopia (10-15) ya que en sus estudios identificaron con esta técnica entre un 9% y un 18% de tumores primarios. Koch y col. (16) y Kothari y col. (17), con la realización de amigdalectomía bilateral, obtuvieron una tasa de identificación de tumor primario de amígdala contralateral a la adenopatía de un 10% y 25%, respectivamente. Por otro lado, Waltonen y col. (18) compararon las tasas de identificación de tumor primario tanto con biopsia amigdal profunda como con amigdalectomía unilateral. Con la biopsia de amígdalas sólo lograron encontrar un 3% de las neoplasias, mientras que con la amigdalectomía unilateral la cifra ascendió a un 29%.

Más recientemente, Straetman y col. (19) compararon dos protocolos europeos en los que se hacen biopsias de base de lengua y, en Alemania, amigdalectomía bilateral, mientras que en Holanda se hace amigdalectomía ipsilateral. En esta serie de pacientes europeos, la prevalencia de VPH fue muy baja, en 7% en Alemania y 0% en Holanda. En ambos grupos no se encontraron tumores primarios en orofaringe, quizás por no ser casos VPH positivos (Tabla 1).

Además, Vent y col. (20) han observado que si, hay VPH en los ganglios metastásicos, la probabilidad de que el origen sea orofaríngeo es significativamente mayor, y la supervivencia también es mayor. Esto también ha sido corroborado por Yasui y col. (21) que confirmaron la correlación del estado de p16/VPH entre el tumor primario y metástasis cervical, de forma que, si la metástasis cervical es VPH positiva, el primario probablemente se localizara en orofaringe.

Por tanto, la indicación de biopsias de orofaringe, incluyendo amigdalectomía ipsi o bilateral, como se destaca en recientes revisiones (3, 22) estará determinada por la biología molecular de la adenopatía cervical metastásica:

- Si en la PAAF del ganglio se halla p16/VPH, es muy probable el origen orofaríngeo dada su relación con el VPH, y las biopsias de orofaringe (base de lengua y amígdalas) son cruciales (20, 21).
- Si en la PAAF se halla VEB, mediante marcado EBERS, el origen es casi seguro en nasofaringe, orientando hacia esa área las biopsias (23-27).

Tabla 1. Positividad de biopsias ciegas en estudio de adenopatías cervicales por carcinoma de primario desconocido con estudios de imagen negativos. Modificada de Tanzler y col. *Casos bilaterales (carcinoma en ambas amígdalas).					
	Nasofaringe	Amígdala Ipsilateral	Amígdala Contralateral	Base de lengua	Seno Piriforme
Righi & Sofferman ¹²	-	32% (6/19)	-	-	-
Lapeyre y col. ¹⁰	-	26% (23/87)	-	-	-
McQuone y col. ¹¹	0% (0/34)	32% (11/34)	6% (1/16)*	-	0% (0/34)
Koch y col. ¹⁶	.	88% (14/16)	25% (4/16)*	-	-
Haas y col. ⁷	9% (5/53)	11% (6/53)	-	4/53 (8%)	-
Kothari y col. ¹⁷	-	-	23% (5/22)*	-	-
Tanzler y col. ⁹	0% (0/77)	31% (61/194)	2% (2/85)	18% (10/85)	0% (0/53)
Straetmans y col. ¹⁹	-	0%	0%	0%	-
Berta y col. ¹⁵	-	20% (4/20)	-	-	-

INTERÉS DE LA TORS EN EL DIAGNÓSTICO DEL PRIMARIO DESCONOCIDO DE CABEZA Y CUELLO

Como se ha comentado, debido a que la orofaringe, especialmente la base de lengua y amígdala, es una de las localizaciones más probables para el tumor primitivo, las biopsias ciegas de la base de lengua han sido habituales en el diagnóstico del primario desconocido.

Sin embargo, por su capacidad de magnificación e iluminación, el microscopio facilita la detección de lesiones sutiles, a veces sólo caracterizadas por su friabilidad o hipervascularización (Figura 1). Si se hallan lesiones, pueden remitirse para estudio intraoperatorio. Sin embargo, lo más habitual es realizar a continuación una amigdalectomía lingual y palatina ipsilateral o bilateral, sea de forma tradicional o con el apoyo del microscopio.

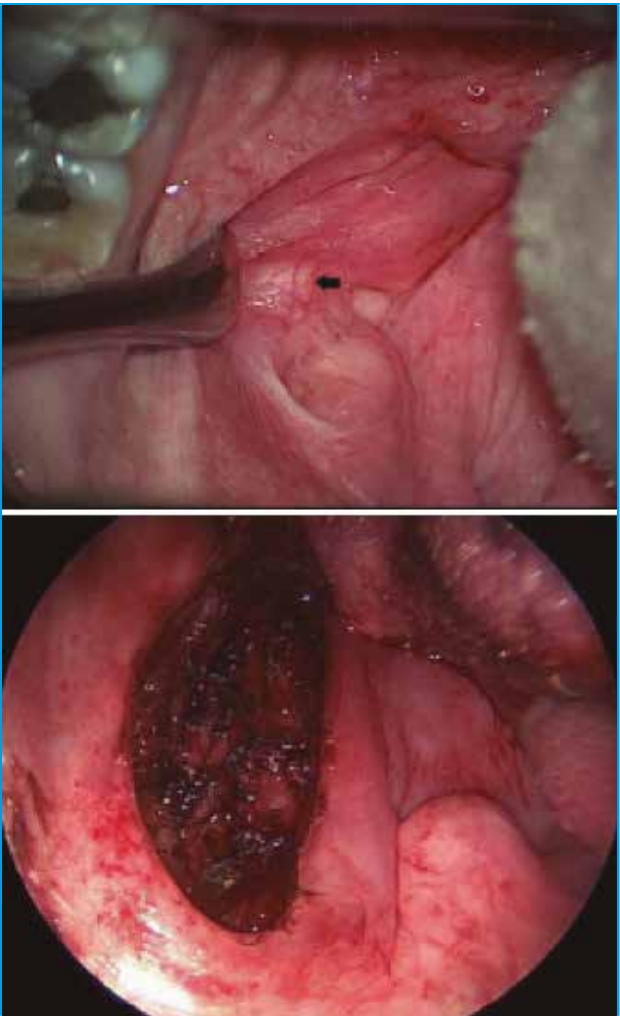


Figura 1. Ejemplo de tumor primario muy pequeño en fosa amigdal detectado (A) y resecado (B) mediante cirugía transoral láser (TLM). Tomada de Graboyes y col.³⁰

Recientemente, la microcirugía laser transoral (TLM o transoral laser microsurgery) ha sido utilizada con este fin por varios autores como Karni

y col. (28) quienes reportaron una positividad del 94%, frente al 23% del examen convencional bajo anestesia general. En su serie, de 20 pacientes, en 19 se halló el tumor oculto: 12 en base de lengua y 7 en amígdala palatina. Para estos autores, la técnica descrita consiste en una inspección de las amígdalas palatinas y linguales con microscopio o endoscopio, para, a continuación, biopsiar cualquier lesión sospechosa con laser CO2 de forma intraoperatoria. Si el resultado es negativo, amigdalectomía palatina ipsilateral y resección de la base de la lengua mediante microcirugía transoral láser.

Así mismo, Nagel y col. (29), de una serie de 52 casos que consultaron por adenopatía sin primario conocido, hallaron el tumor primario durante la exploración clínica en 13 casos (2 en amígdala palatina, dos en nasofaringe y 5 en hipofaringe). De los restantes, encontraron el tumor primario en 86% (31 de 36) mediante microcirugía laser transoral, frente al 50% (8 de 16 casos) con abordaje convencional. En este caso, además del microscopio y el laser CO2, se apoyaron en el láser de contacto para obtener mayor precisión en la cirugía.

Siguiendo este mismo protocolo, si además se seleccionan los casos de primario desconocido cuyas PAAF han sido positivas para VPH p16, como reportan Graboyes y col. (30), en su serie, 89% de los primarios fueron localizados en la orofaringe (58 de 65 casos).

Más recientemente, la cirugía oral transrobótica (TORS) ha surgido como una herramienta quirúrgica muy válida en la el tratamiento quirúrgico de los tumores de la orofaringe, debido a su mejor visualización 3D y a los grados de libertad de los brazos del robot, que posibilitan una cirugía más precisa. La eficacia de la TORS para el diagnóstico de los pacientes con primarios desconocidos ha sido documentada en varias publicaciones (Tabla 2).

Abuzeid y col. (31) en 2013 reportaron el primer caso (publicado online en diciembre de 2011) en el que la TORS fue de gran ayuda para encontrar el tumor primario en un paciente con adenopatía cervical de primario desconocido. Además, plantearon un algoritmo diagnóstico para estos pacientes que incorpora la TORS de forma rutinaria, que también ha sido incorporado por otros autores (Figura 2).

Mehta y col. (32) presentaron la experiencia de la Universidad de Pittsburg sobre una serie de 10 pacientes con primario desconocido cervical con PET-TC negativo en todos ellos, e incluso biopsias

convencionales de base de lengua negativas en 4 casos. En estos 10 casos, la TORS consiguió detectar el tumor primario en base de lengua en 9 de ellos, con una efectividad del 90%, estableciendo ésta como nuevo paradigma en el diagnóstico de los primarios desconocidos.

Tabla 2. Positividad de biopsias en estudio de adenopatía cervical por carcinoma de primario desconocido mediante cirugía transoral microscópica láser (TLM) o robótica (TORS). *Naget y col. no separan los tumores hallados en amígdalas o base de lengua por TLM.

	Amígdalas	Base de lengua
Karni y col. ²⁸ Biopsias convencionales Biopsias por TLM	8% (1/12) 33% (6/18)	8% (1/12) 61% (11/18)
Naget y col. ²⁹ Biopsias convencionales Biopsias por TLM	-*	50% (8/16) 86% (31/36)
Graboyes y col. ³⁰ TLM en N=65	52% (34/65)	42% (27/65)
Mehta y col. ³² TORS N=10 de 114 TORS en total	-	90% (9/10)
Patel al. ³³ TORS N=47 multicéntrico	59% (20/47)	38% (13/47)
Durmus y col. ³⁴ TORS N= 22 de 181 TORS en total	59% (13/22)	18% (4/22)

Patel y col. (33) publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico, incluyendo varios hospitales norteamericanos, en el que la TORS logró identificar el tumor primario en 34 de los 47 casos (72%): 20 en base de lengua, 13 en amígdala palatina y uno en ambas. El tamaño de los tumores primarios hallados fue de 0,3 a 3 cm, con una media de 1,2 cm. Tras la resección de estos tumores primarios, se logró un margen negativo en 85% de los casos; por tanto, en la mayoría pudo realizarse una resección completa con márgenes durante el procedimiento permitiendo aunar el diagnóstico con el tratamiento, evitando la radioterapia posterior y reduciendo la morbilidad asociada. Analizando los casos en los que las pruebas de imagen eran totalmente negativas, que suponían 18 pacientes del total, la TORS consiguió identificar el tumor primario en 13 casos (72%). Además, en 18 casos se habían realizado previamente biopsias ciegas bajo anestesia general que fueron negativas, siendo diagnosticado el tumor primario mediante TORS en 10 de ellos (61%).

Durmus y col. (34), de un total de 181 pacientes tratados mediante TORS, 22 casos correspondían a primarios desconocidos cervicales. En ellos, que eran VPH positivos en el 80% de los casos, tras estudio completo incluyendo PET-TC, se completó la panendoscopia con TORS incluyendo biopsias de base de lengua y amígdalas bilaterales, seguida de resección de toda la amígdala lingual y de las amígdalas palatinas. Se consiguió identificar el tumor primario

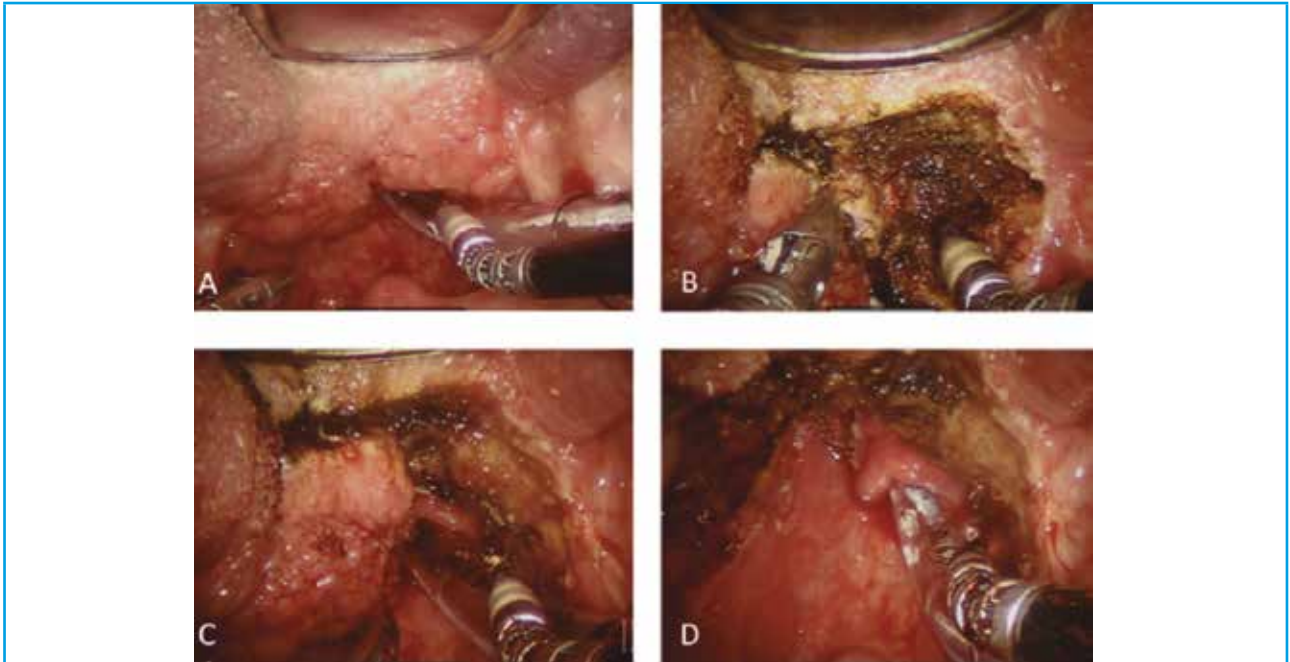


Figura 3. Ejemplo de resección de tumor primario en base de lengua mediante cirugía robótica transoral (TORS). A: Exposición de la base de lengua mediante retractor. B: Incisión media para exéresis de la mitad derecha de la amígdala lingual. C: Resecada la mucosa y tejido linfóide linguales derechos, queda expuesta la musculatura lingual. D: Resección completa de la mucosa lingual de ambos lados hasta exponer la epiglotis, como límite de la resección completa de la amígdala lingual. Tomada de Mehta y col.³²

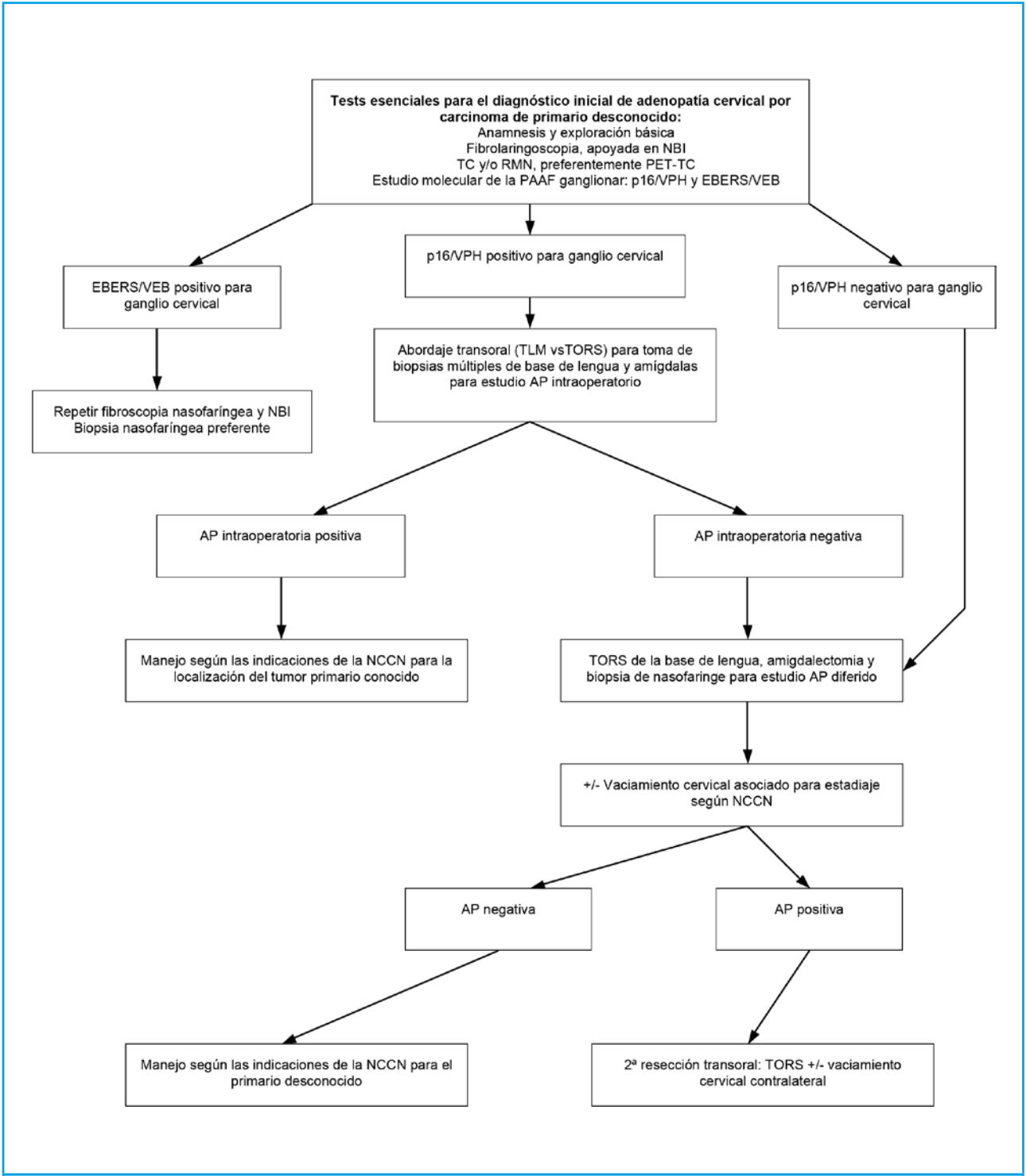


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la adenopatía cervical metastásica por carcinoma de primario desconocido apoyándose en la biología molecular para diagnóstico de VPH y VEB, y en el uso de la cirugía robótica transoral (TORS). Modificado de Patel y col.³³ y de Graboyes y col.³⁰

en 17 pacientes (77%): 7 en biopsias de amígdala palatina y lingual, 7 en la pieza de amigdalectomía palatina y 3 en la pieza de amigdalectomía lingual. En 76% de los casos se consiguió una resección del primario con márgenes libres.

Respecto a la calidad de vida, Durmus y col. (35) destacaron que, en su serie de 22 casos, la TORS supuso una pérdida transitoria de calidad de vida, que se recuperó a los tres meses de forma significativa.

En cuanto al coste, la TORS es un procedimiento caro, por lo que se ha cuestionado su coste-efectividad en el diagnóstico del primario desconocido. Sin embargo, Byrd y col. (36) revisaron 22 casos en los que la TORS localizó el primario en 19 pacientes (86,4%), cuyo coste adicional frente al examen convencional mediante panendoscopia bajo anestesia general fue de más de 6.000 dólares por caso diagnosticado. Aunque puede parecer un coste elevado, el ahorro que obtiene al encontrar el primario en orofaringe

y poder tratarlo quirúrgicamente en el mismo acto, evitando la radioterapia sobre áreas de mucosa sana, probablemente supera al coste mencionado.

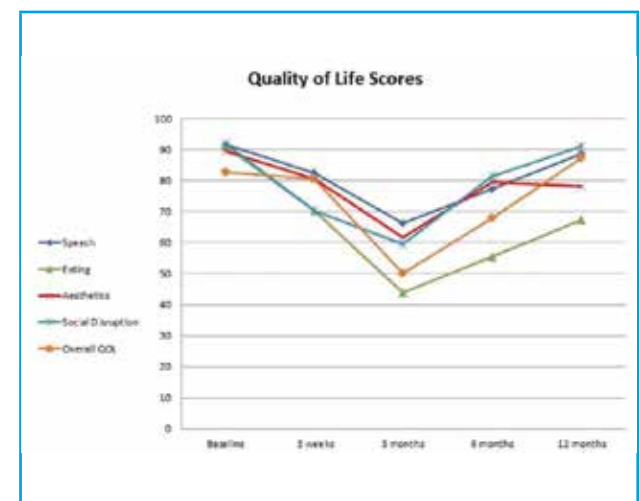


Figura 4. Cambios en calidad de vida tras TORS en el diagnóstico y tratamiento del primario desconocido: mejora a los 3 meses hasta niveles basales. Tomada de Durmus y col.³⁵

Tanto en la serie de Channir y cols. (37), como en la reciente revisión de Kang y cols. (38), se reafirma el necesario papel de la amigdalectomía lingual y palatina en el estudio diagnóstico del primario cervical de origen desconocido. Finalmente, en el meta-análisis publicado por Fu y cols. (39), sobre un total de 139 pacientes de 8 estudios seleccionados, la TORS o la TLM fue capaz de hallar el tumor primario en 80% de los casos, que no habían sido detectados previamente, ni tan siquiera mediante PET-TC o biopsias dirigidas previas.

CONCLUSIONES

En el estudio del primario desconocido cervical, aunque no haya un resultado concluyente en las pruebas de imagen incluyendo PET-TC, lo recomendable actualmente es realizar amigdalectomía palatina ipsilateral (para algunos autores, bilateral y amigdalectomía lingual, especialmente si la PAAF del ganglio es p16/VPH positiva).

Esta cirugía puede realizarse de forma transoral por microcirugía, si bien la TORS es el método más preciso y seguro para la cirugía de la orofaringe en la actualidad, especialmente en base de lengua.

De esta manera, se conseguirá el diagnóstico del tumor primario en orofaringe en un elevado porcentaje de casos, mucho mayor que mediante panendoscopia y biopsias ciegas convencionales, lo que evitará el sobreuso de la radioterapia sobre áreas de mucosa sana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerezo L, Raboso E, Ballesteros AI. Unknown primary cancer of the head and neck: a multidisciplinary approach. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 88-97.
2. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, y col. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck* 2013; 35: 123-32.
3. Koivunen P, Bäck L, Laranne J, Irjala H. Unknown primary: diagnostic issues in the biological endoscopy and positron emission tomography scan era. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 23: 121-6.
4. Davis KS, Byrd JK, Mehta V, y col. Occult Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Utility of Discovering Primary Lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151: 272-278.
5. Vaamonde P, Martín Martín C, del Río Valieras M, Labella Caballero T. Estudio sobre las metástasis cervicales de primario desconocido. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 601-606.
6. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, y col. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009; 119: 2348-54.
7. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 325-33.
8. Guntinas-Lichius O, Peter Klussman J, Dihn S, y col. Diagnostic workup and outcome of cervical metastases from an unknown primary. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 536-44.
9. Tanzler ED, Amdur RJ, Morris CG, y col. Challenging the need for random directed biopsies of the nasopharynx, pyriform sinus, and contralateral tonsil in the work up of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2016;38:578-81.
10. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, y col. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 291-6.
11. McQuone SJ, Eisele DW, Lee DJ, y col. Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. *Laryngoscope* 1998; 108: 1605-10.
12. Righi PD, Sofferman PA. Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. *Laryngoscope* 1995; 105: 548-50.
13. 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; 122: 52-5.
14. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, y col. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998; 20: 739-44.
15. Berta E, Atallah I, Rey E, y col. The role of tonsillectomy in the initial diagnostic work-up of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014; 131: 305-8.
16. 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: 331-3.
17. 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: 283-7.

18. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *Laryngoscope* 2009; 119: 102-6.
19. Straetmans J, Vent J, Lacko M, y col. Management of neck metastases of unknown primary origin united in two European centers. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 195-205.
20. Vent J, Haidle B, Wedemeyer I, y col. p16 expression in carcinoma of unknown primary: diagnostic indicator and prognostic marker. *Head Neck* 2013; 35: 1521-6.
21. Yasui T, Morii E, Yamamoto Y, y col. Human papillomavirus and cystic node metastases in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. *PLoS One* 2014; 9: e95364.
22. Park JM, Jung CK, Choi YJ, y col. The use of an immunohistochemical diagnostic panel to determine the primary site of cervical lymph node metastases of occult squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2010; 41: 431-7.
23. Chao TY, Chow KC, Chang JY, y col. Expression of Epstein-Barr virus-encoded RNAs as a marker for metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 24-9.
24. Plaza G, Santón A, Fogué L, y col. Metástasis ganglionares cervicales de origen desconocido: origen nasofaríngeo y VEB (virus de Epstein-Barr). *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 623-9.
25. Lee WY, Hsiao JR, Jin YT, Tsia ST. Epstein-Barr virus detection in neck metastases by in situ hybridization in fine needle aspiration cytologic studies: an aid for differentiating the primary site. *Head Neck* 2000; 22: 336-40.
26. Nakao K, Yuge T, Mochiki M, y col. Detection of Epstein-Barr virus in metastatic lymph nodes of patients with nasopharyngeal carcinoma and a primary unknown carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 338-40.
27. Zhuang SM, Wu XF, Li JJ, Zhang GH. Management of lymph node metastases from an unknown primary site to the head and neck (Review). *Mol Clin Oncol*. 2014; 2: 917-922.
28. Karni R, Rich J, Sinha P, Haughey B. Transoral laser microsurgery: a new approach for unknown primaries of the head and neck. *Laryngoscope* 2011; 121: 1194-201.
29. Nagel TH, Hinni ML, Hayden RE, Lott DG. Transoral laser microsurgery for the unknown primary: role for lingual tonsillectomy. *Head Neck* 2014; 36:942-946.
30. Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL, y col. Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach. *Head Neck* 2015; 37: 1603-11.
31. Abuzeid WM, Bradford CR, Divi V. Transoral robotic biopsy of the tongue base: A novel paradigm in the evaluation of unknown primary tumors of the head and neck. *Head Neck* 2013; 35: E126-30.
32. Mehta V, Johnson P, Tassler A, y col. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck: a role for transoral robotic surgery. *Laryngoscope* 2013; 123: 146-51.
33. Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC, y col. Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 1203-11.
34. Durmus K, Rangarajan SV, Old MO, y col. Transoral robotic approach to carcinoma of unknown primary. *Head Neck* 2014; 36: 848-52.
35. Durmus K, Patwa HS, Gokozan HN, y col. Functional and quality-of-life outcomes of transoral robotic surgery for carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope* 2014; 124: 2089-95.
36. Byrd JK, Smith KJ, de Almeida JR, y col. Transoral Robotic Surgery and the Unknown Primary: A Cost-Effectiveness Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150:976-982.
37. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 45: 28.
38. Kang SY, Dziegielewski PT, Old MO, Ozer E. Transoral robotic surgery for carcinoma of unknown primary in the head and neck. *J Surg Oncol*. 2015; 112: 697-701.
39. Channir HI, Rubek N, Nielsen HU, y cols. Transoral robotic surgery for the management of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Acta Otolaryngol*. 2015; 135: 1051-7.

La exploración endoscópica con NBI en el diagnóstico del tumor primario de origen desconocido

Barberá Durbán R; Sánchez Fernández F; Montes-Jovellar González L.
Servicio de ORL. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los carcinomas epidermoides del territorio de cabeza y cuello se originan en la mucosa de la vía aerodigestiva superior (VADS) o en la piel. La endoscopia de la VADS es una exploración imprescindible cuando buscamos el tumor primario que ha originado una metástasis en el territorio de cabeza y cuello. Además de la endoscopia, la TC, el FDG-PET/TC y las biopsias seriadas son las herramientas más útiles en la búsqueda del tumor de origen desconocido (TPOD).

La TC asociada o no a la RM detecta el TPOD entre el 9% y el 23% de los casos (1-3). La utilización del FDG-PET/TC en el diagnóstico del TPOD sigue siendo motivo de estudio. En diversos meta-análisis publicados, el porcentaje de detección se sitúa entre el 24,5% y el 37%. (4-6) La capacidad de detección está limitada a tumores mayores de 5 mm y se ve dificultada por la captación basal fisiológica de FDG por el tejido del anillo de Waldeyer y la excreción por las glándulas salivares. La capacidad de diagnóstico de la fusión entre PET y TC es mayor que la de solo el PET. (7) Se calcula que la posibilidad de detectar el primario con biopsias seriadas después de un PET negativo es baja, en torno al 6%.

La endoscopia con imagen de banda estrecha (NBI) utiliza una tecnología que modifica la imagen óptica permitiendo mejorar la visualización de los vasos de la superficie de la mucosa y los patrones de vascularización que indican alteraciones epiteliales premalignas o malignas. Es una técnica que mejora la capacidad diagnóstica de la luz blanca en el carcinoma epidermoide de la superficie de la mucosa de la VADS. Además, la exploración con NBI podría detectar pequeñas lesiones superficiales cuyo volumen tumoral está fuera del alcance de la

resolución del PET-TC. La endoscopia con NBI podría ser, por tanto, una herramienta de gran ayuda en la búsqueda del TPOD.

EVOLUCIÓN DE LA ENDOSCOPIA DE VADS

La mayoría de los TPOD son carcinomas epidermoides y tienen su origen en la mucosa de la VADS. Las causas por las que no son detectados en un primer momento pueden ser: el pequeño tamaño de la lesión, el crecimiento predominantemente submucoso, carecer de características morfológicas que contrasten con la mucosa de alrededor, estar localizados en zonas de difícil exploración o haber desaparecido.

La endoscopia es la exploración fundamental utilizada en el diagnóstico de las lesiones malignas de la VADS, de manera que las mejoras en las técnicas endoscópicas permiten detectar mejor las lesiones en la superficie de la mucosa. Sin considerar el factor humano, donde la experiencia del explorador juega un papel muy importante, estas mejoras principalmente recaen en los instrumentos y los medios técnicos utilizados. En este punto, estas mejoras están focalizadas en dos aspectos: la calidad imagen y el desarrollo de técnicas de contraste de tejidos.

Un siglo más tarde de que el tenor y profesor de canto Manuel García utilizara los espejillos laríngeos para explorar la laringe, se empezaron a desarrollar otros instrumentos para intentar visualizar la VADS con mejor resolución, mayor iluminación y menor molestia para el paciente (8). En 1927, el británico Baird describe la transmisión de la luz mediante fibras de vidrio jugando con fibras de diferentes índices de refracción. Esto fue el germen de la

transmisión de la imagen por fibra óptica. En 1959, Harold Hopkins patenta la tecnología de las lentes de varilla que permiten visualizar objetos en diversos ángulos. Posteriormente Kart Storz combina dichas lentes con la transmisión de luz, dando lugar a las lentes telescópicas de Hopkins.

Simultáneamente se fueron desarrollando los métodos de iluminación así como el fibroscopio. En los años 60, en Japón, se desarrolla el fibroscopio flexible con un diámetro que permite su introducción a través de la nariz. Este acceso tiene la ventaja de que disminuye los reflejos nauseosos y permite observar la laringe y la faringe desde una posición más fisiológica que la exploración transoral. La resolución del fibroscopio inicialmente no era tan buena como la de las ópticas rígidas pero permitía observar mejor los movimientos de las cuerdas y la estructura en general de la laringe y faringe. Este método de exploración supuso un gran avance en el diagnóstico de los lesiones de la VADS.

La exploración con imagen transmitida por fibroscopio se está reemplazando actualmente por la tecnología computerizada del chip en la punta. Esta tecnología mejora el binomio de la transmisión de luz por fibra óptica y la adquisición y transmisión de la imagen digital. La VADS es iluminada por un sistema de luz de fibra óptica y la imagen es capturada por una cámara miniaturizada alojada en la punta del dispositivo flexible y transmitida electrónicamente por cable (CCD: Charge Couple Device). La degradación de la imagen es mínima, la calidad y resolución de la imagen dependen principalmente de las características del chip de la cámara situada en la punta y de la calidad de la luz que llega a través de los haces de fibra óptica flexibles. Esta imagen posee una calidad muy superior a la producida por los fibroscopios ópticos y es más estable puesto que la transmisión por cables se deteriora menos con el uso repetido que la transmisión por fibra óptica. Por otro lado, el tamaño reducido de la cámara en la punta permite alojar un mayor número de fibras que transmitan la luz. Este sistema de chip en la punta consigue unas imágenes próximas a las obtenidas por las ópticas rígidas y permite la utilización del estroboscopio vía transnasal.

En el 2002 se inicia la endoscopia de alta definición utilizando imágenes de HDTV con una resolución de 1080 líneas, esto supone una definición superior en más de cuatro veces a la de la televisión estándar. Este sistema permite disponer de una gran cantidad de información en la pantalla y obtener una mejor definición de los detalles.

DESARROLLO Y FUNDAMENTOS DE LA ENDOSCOPIA CON NBI

La alta incidencia del cáncer gástrico en Japón favoreció el desarrollo de la exploración endoscópica (9). En este país, en 1950, se empezó a utilizar un dispositivo denominado gastrocámara con el objetivo de detectar los tumores gástricos en estadios iniciales sólo con la toma de fotografías dentro del estómago sin poder visualizar la cavidad al mismo tiempo. Posteriormente, en 1964, se utilizó la gastrocámara con fibroscopio flexible que permitió la visualización en tiempo real. Como ayuda para el diagnóstico precoz se describen los patrones endoscópicos, se utilizan tinciones y se realizan biopsias dirigidas. Posteriormente estas técnicas se aplicarán para detectar patología tumoral en otras localizaciones, como la esofágica y la colorectal.

Las patologías malignas inicialmente se muestran como pequeños cambios en la mucosa, al progresar estas adquieren los aspectos morfológicos de ulceración o pólipo. El diagnóstico más precoz se realiza detectando lesiones en la mucosa que, o bien son susceptibles de malignizarse, o bien son ya lesiones malignas pero en un estadio muy inicial con poca capacidad de infiltración. En ambos casos los cambios en la mucosa pueden ser muy sutiles. El desarrollo tecnológico en la endoscopia está dirigido a mejorar la calidad de la imagen y aportar nuevos recursos que diferencien la mucosa normal de la patológica, sobre todo la maligna.

La técnica de la endoscopia con NBI, añadida a instrumentos con gran definición, mejora tanto la calidad que se obtiene de la imagen de la mucosa como el contraste que permite visualizar los vasos de la superficie de la mucosa. La identificación de patrones de vascularización nos pueden orientar sobre la naturaleza benigna o maligna de las lesiones. En diciembre de 1999 Yoshida después de investigar con los espectros de luz, obtiene la primera imagen clínica utilizando el NBI (10). Fue tomada inicialmente en blanco y negro en el estómago y posteriormente evolucionaría al color. La técnica se expandió rápidamente para el diagnóstico de tumores y enfermedades inflamatorias en el colon, esófago, faringe y otras localizaciones del intestino. En diciembre de 2005 Olympus, que es propietaria de la patente de esta técnica, comercializa el sistema EXERA II® equipado con NBI y HDTV.

El sistema consta de una fuente de luz blanca delante de la cual se sitúa un filtro móvil de doble

banda (415 y 540 nm). Cuando queremos explorar con la luz de banda estrecha se aplica el filtro. La mucosa es iluminada con esas dos longitudes de onda y la imagen es recogida por la cámara de color del videoendoscopio y a través de un videoprocador se representa en un monitor. La endoscopia con NBI utiliza una tecnología para la observación de los tejidos biológicos vivos obteniendo una mayor resolución gracias a la HDTV y un mejor contraste gracias al NBI, el resultado es una imagen de alta calidad de los vasos sanguíneos de la mucosa.

La endoscopia con NBI mejora el contraste de la imagen resaltando las estructuras vasculares de la mucosa que se ven de color oscuro al absorber la hemoglobina de la sangre las longitudes de onda seleccionadas. Los capilares mas finos de la superficie de la mucosa se ven nítidos de color marrón, otros vasos más gruesos de las capas profundas poseen una tonalidad azul. El sangrado es un enemigo para esta exploración debido a que ennegrece la imagen. Cuando el vaso es muy fino y sobrepasa la capacidad de la CCD, aparece como un punto difuminado. En lesiones malignas o premalignas, la densidad de vasos en la capa superficial de la mucosa es muy alta y desde cierta distancia se aprecian manchas marrónceas. En la exploración mas cercana se aprecia cómo dentro de estas manchas existe un aumento de vasos con una irregularidades en su disposición o en sus contornos y formas (Figura 1).



Figura 1. Carcinoma epidermoide supraglótico. Exploración con LB (superior izquierda). Con NBI se observa una mancha marróncea bien delimitada (superior derecha). En la exploración más cercana se identifican las alteraciones vasculares (inferior izquierda y derecha).

El proceso de angiogénesis que aparece en los tumores es clave para entender las imágenes obtenidas con NBI. Los capilares de la mucosa se distribuyen cerca de la superficie de la mucosa mediante unas formaciones denominadas

asas capilares intrapapilares (IPCL). La densa proliferación microvascular causada por las dilataciones y ramificaciones irregulares de las asas capilares intrapapilares, el desplazamiento hacia la superficie y el engrosamiento de las IPCL componen la base histopatológica de las irregularidades en la vascularización de la mucosa que son detectadas por el NBI (11) (Figura 2).

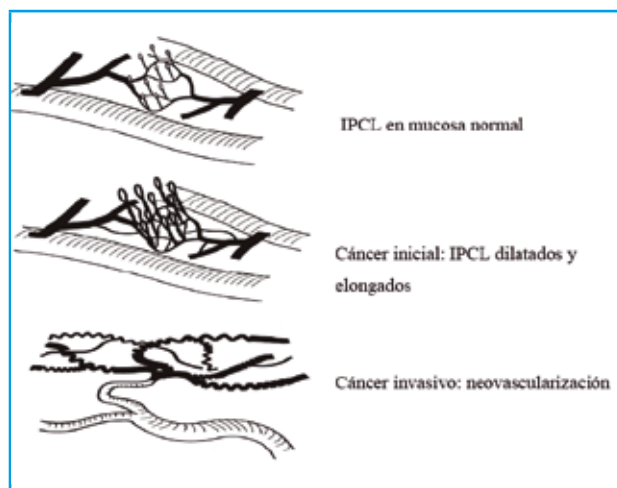


Figura 2. Alteraciones en la vascularización de la mucosa del esófago. Figura tomada de Kumagai Y, Toi M, Inoue H. Dynamics of tumour vasculature in the early phase of cancer progression: outcomes from oesophageal cancer research. *Lancet Oncol* 2002; 3: 604–10.

En las lesiones inflamatorias de la mucosa las IPCL presentan una arquitectura normal y regular. En el NBI la lesión se presenta como un área mucosa oscurecida sin una delimitación clara y con una tendencia a mayor proliferación de las IPCL, pero sin irregularidades. En las lesiones displásicas las IPCL están dilatadas y presentan ramificaciones, así como un desplazamiento hacia la superficie del epitelio (12). La imagen con NBI es de una mancha marróncea bien delimitada (Figura 3). A medida que la displasia es más severa, las dilataciones y ramificaciones de las IPCL aumentan, así como el diámetro de las mismas. En el carcinoma in situ las IPCL se dilatan más y se reconocen mejor con NBI, ramificándose en forma de pétalos dentro de la mancha marróncea. En el carcinoma invasivo las áreas marrónceas son más voluminosas y gruesas, y las alteraciones de las IPCL son mayores (11). El tumor induce la neoformación de nuevos vasos que presentan dilataciones y tortuosidades en sus paredes (Figura 4).



Figura 3. Lesión circunscrita en el borde de resección de una laringectomía supraglótica. En la imagen inferior la exploración con NBI presenta una mancha marróncea con cierta homogeneidad en los vasos. El resultado histológico fue de displasia moderada-severa.

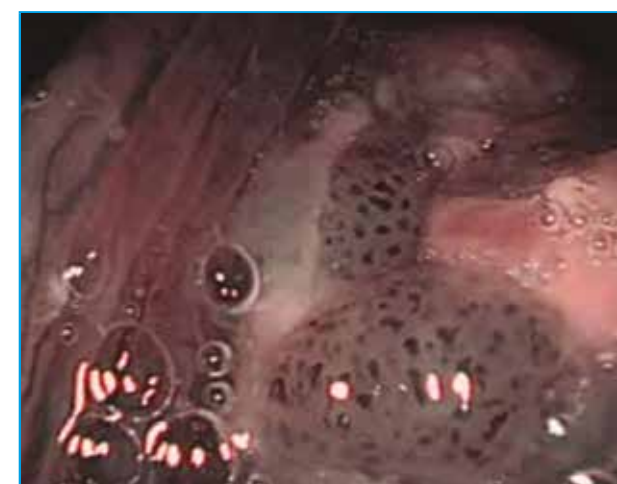


Figura 4. Imagen con NBI de un carcinoma epidermoide infiltrante de laringe.

TÉCNICA DE LA EXPLORACIÓN CON NBI

La exploración se inicia con la luz blanca y después se cambia a NBI pulsando el botón en la empuñadura del nasovideoendoscopio flexible (NVEF). Esta exploración no se demora mucho más que con luz blanca, aunque al observar cambios en los patrones puede que dediquemos más tiempo para explorarlos de cerca. Existe una curva de aprendizaje difícil de cuantificar, para algunos se sitúa alrededor de los seis meses. Indudablemente se precisa de un tiempo para aprender cómo visualizar las imágenes y, sobre todo, para interpretarlas.

La exploración en la consulta se realiza con el paciente sentado en el sillón de exploración. Para la exploración de la cavidad oral se introduce por la boca el NVEF o se utiliza una óptica rígida. Para el resto de la VADS se introduce el NVEF por la nariz. La mucosa debe estar lo más limpia posible de mucosidad y detritus. Para ello el sujeto puede realizar un aclaramiento con agua en la propia consulta. En el caso de exploraciones de las fosas nasales y la nasofaringe recomendamos al paciente que realice irrigaciones nasales los días previos a la exploración. La fina capa de moco que pueden tener algunos pacientes tapizando la mucosa dificulta la buena visualización de los vasos. Se deben evitar roces que pueden provocar eritema o sangrado que artefactan la exploración. No utilizamos vasoconstrictor para evitar disminuir la vascularización de la mucosa. En algunos casos utilizamos anestesia tópica (lidocaína al 1 ó 2%) para poder aproximarnos a las lesiones de la mucosa y obtener mejores imágenes. Esta exploración puede durar entre 2 y 10 minutos. Si es necesario biopsiar, se hace al final del proceso mediante el NVEF de canal y la micropinza (13). La luz de banda estrecha puede ayudar a seleccionar la superficie de la mucosa con peor aspecto para dirigir sobre ella la biopsia.

Con estos dispositivos podemos explorar toda la superficie mucosa de la VADS excepto de la de los senos paranasales. Existen zonas de difícil exploración debido a que sus paredes suelen estar colapsadas como las valléculas, los senos piriformes y la región retrocricóidea. Para visualizar bien la base de lengua y las valléculas el paciente debe colaborar mediante la fonación, sacando la lengua o realizando la maniobra de Valsalva. Para facilitar la visión del seno piriforme se pueden realizar algunas maniobras como el Valsalva, la torsión o giro de la cabeza y la flexión del cuello o maniobra de Killian (14). La exploración de la laringe también debe ser en reposo, en fonación y en Valsalva valorando bien todas sus paredes y su movilidad. Si queremos explorar la subglotis o tomar biopsias puede ser necesario anestesiarse la superficie de la mucosa. En muchos pacientes podemos progresar al esófago y explorar la mitad superior, dependiendo de la longitud del mismo.

NBI EN EL TUMOR PRIMARIO DE ORIGEN DESCONOCIDO

En los años 90, el fibroscopio mejoró substancialmente el diagnóstico de estos tumores disminuyendo

el número de exploraciones en quirófano bajo anestesia general. La evolución tecnológica ha permitido mejorar la capacidad de resolución gracias NVEF con chip en la punta y disminuido las molestias al paciente al reducir el diámetro. Actualmente existe un NVEF de 2,6 mm de diámetro que suministra imágenes de alta definición. Gracias a la técnica NBI podemos detectar patrones de microvascularización sospechosos de malignidad en la mucosa sin utilizar tinciones.

Diversos autores han publicado sus resultados de la exploración con NBI en el estudio del TPOD (14-18) (Tabla 1). En sus estudios han utilizado el endoscopio gastrointestinal (EGI) con y sin magnificación dotado de NBI. Este endoscopio, utilizado para la exploración del tracto digestivo, es de mayor diámetro (5,4 mm de frente a los 3,2 ó 3,9 mm de los NLEF) y se inserta a través de la cavidad oral, no permitiendo la exploración de la nasofaringe. Para estos autores el grado de recomendación de la utilidad de la endoscopia con NBI en el estudio del TPOD va creciendo, aunque se precisan más estudios. Refieren que la endoscopia con NBI es más fácil para principiantes que la luz blanca al poder identificar mejor lesiones en la mucosa. Así mismo es más barato que los otros métodos como el PET o las biopsias en quirófano. La magnificación, posible en los EGI, puede ayudar a detectar mejor las pequeñas lesiones.

En el Servicio de ORL del Hospital Universitario Ramón y Cajal se inicia un protocolo diagnóstico para estudio del TPOD cuando la exploración convencional, incluyendo NVEF con luz blanca convencional y la TC, no localiza el tumor primario (Figura 5). Actualmente en la consulta incluimos en la exploración inicial la NVEF con NBI porque hemos comprobado que mejora la rentabilidad diagnóstica y porque no supone ninguna molestia adicional al paciente. La exploración con NVEF con NBI nos permite detectar lesiones con patrón sospechoso donde dirigir las biopsias. En la mayoría

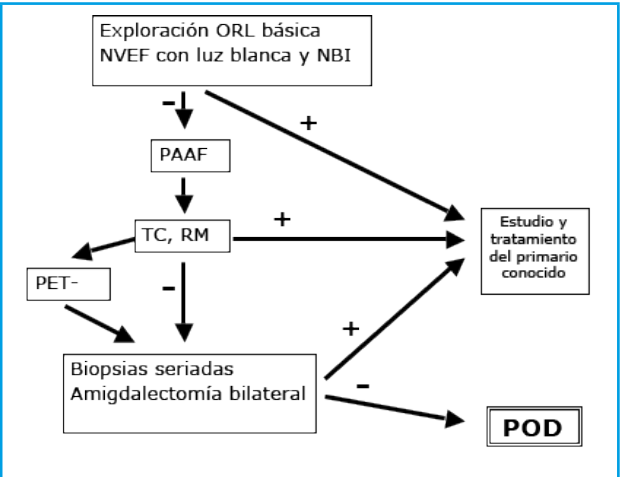


Figura 5. Diagrama diagnóstico del primario de origen desconocido en HURyC.

de los casos la biopsia la realizamos en la consulta utilizando un NVEF con canal. Si el resultado de la biopsia es negativo y existe una alta sospecha en una localización detectada por NBI o por PET-TC, repetimos la biopsia en quirófano bajo anestesia general. El PET-TC lo solicitamos cuando no localizamos el primario con endoscopia ni con TC. En los casos donde la NVEF y el PET no localizan el tumor, indicamos la amigdalectomía bilateral y toma de biopsias seriadas en quirófano, incluyendo ambos lados de la nasofaringe, base de lengua y senos piriformes.

En el 2013 realizamos en nuestro centro un estudio comparando los resultados para la detección del tumor primario con NBI y con PET-TC (Tabla 1). En una serie de diez pacientes solicitamos ambas pruebas durante el protocolo diagnóstico del TPOD. La tasa de detección en nuestra serie se puede considerar alta ya que se logra identificar el tumor primario con alguna de las exploraciones en un 60%. A diferencia de otras series publicadas, nosotros utilizamos el NVEF por vía nasal que permite explorar la nasofaringe, lo cual no es posible con los EGI. A pesar de no tener la magnificación del EGI (15) la definición del NVEF es muy buena, generando imágenes de alta calidad y

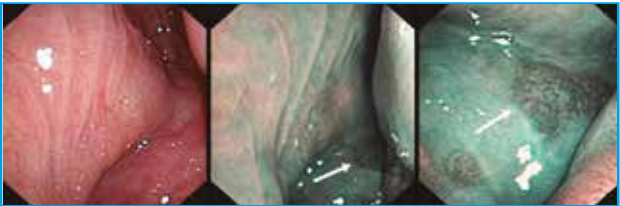


Figura 6. Carcinoma epidermoide de hipofaringe detectado con NBI: NVEF con luz blanca (izda.), NVEF con NBI (centro) y visión más cercana. Las flechas señalan manchas oscuras con vasos irregulares.

también en HD (Figura 6). En nuestra serie en cuatro pacientes no se localizó el primario con NBI ni con PET-TC y fueron candidatos a realizar biopsias seriadas en quirófano. En un paciente no se realizó debido a lo avanzado de la enfermedad, iniciándose el tratamiento directamente. En ninguno de los tres casos donde se realizaron las biopsias seriadas se localiza el tumor primario. En dos casos de diez (20%) se detecta un tumor con el PET sin observar lesión sospechosa en la NVEF con NBI. Ambos fueron tumores submucosos localizados en la base de la lengua y en el interior de una amígdala palatina. En dos casos (20,0%) se podría haber evitado el PET gracias al NBI, con el consiguiente ahorro de tiempo y recursos. En estos casos la biopsia dirigida a la zona

confirmó el diagnóstico. En nuestra serie, en periodos anteriores cuando se carecía de PET y NBI, en lugar de cuatro hubieran sido siete pacientes los candidatos a realizar biopsias seriadas y amigdalectomía.

La principal limitación de la técnica NBI en el estudio del TPOD corresponde a los tumores submucosos, incapaces de ser detectados en la superficie de la mucosa. La existencia de abundante tejido linfoide en la nasofaringe también dificulta el estudio con NBI de esa localización. La exploración con NBI no es posible realizarla de forma óptima si existe sangre, moco, detritus o una hiperqueratosis muy marcada.

CONCLUSIÓN

Aunque existen aún pocos estudios al respecto, la exploración con NVEF con NBI puede ser una herramienta útil para la búsqueda del primario en pacientes con TPOD. Puede mejorar el rendimiento de la exploración con luz blanca convencional sin aumentar las molestias para el paciente y, en algunos casos, ahorrar la realización de otras pruebas como el PET-TC o las biopsias en quirófano.

Tabla 1. EGI, endoscopio gastrointestinal; NVEF, nasovideoendoscopio flexible				
	Detecta primario	Detectado por PET-TC	Detectado por NBI	Endoscopio
Hayashi ¹⁵ 2010	16/46 (35%)	-	16 (35%)	EGI
Shinozaki ¹⁶ 2012	5/28 (17,8%)	2 (7,1%)	3 (10,7%)	EGI
Masaki ¹⁷ 2012	8/11 (72,7%)	-	6 (54,5%)	EGI
Ryu ¹⁸ 2013	10/30(33,3%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)	EGI
HURyC 2013	6/10 (60,0%)	4 (40,0%)	2 (20,0%)	NVEF



BIBLIOGRAFÍA

1. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evaluation and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1024–1029.
2. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck* 2013 ;35:123-32.
3. Muraki AS, Mancuso AA, Harnsberger HR. Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. *Radiology* 1984;152:749–753.
4. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucosen positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004;101:2641–2649.
5. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009;19:731–744.
6. Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger N. Clinical applications of FDG PET and PET/CT in head and neck cancer. *J Oncol* 2009;2009:208725.
7. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 2007;43:2026–2036
8. Rosen C, Amin M, Sulica L, Simpson C, Merati A, Courey M, Johns M, Postma G Advances in Office-Based Diagnosis and Treatment in Laryngology *Laryngoscope* 2009;119:S185–S214.
9. Yoshida S. Narrowband imaging: historical background and basis for its development. En: Cohen J. *Advanced Digestive Endoscopy Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging*. 1a edición. Blackwell publishing; 2007.p.3-8.
10. Gono K. An introduction to high-resolution endoscopy and narrowband imaging. En: Cohen J. *Advanced Digestive Endoscopy Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging*. 1a edición. Blackwell publishing; 2007.p.9-22.
11. Fujii S, Yamazaki M, Muto M, Ochiai A. Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesions and correlate with subepithelial invasion of superficial-type pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2010;56:510–522.
12. Kumagai Y, Inoue H, Nagai K, Kawano T, Iwai T. Magnify- 28. ing endoscopy, stereoscopic microscopy and the micro- vascular architecture superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2002; 34:369–75.
13. Castillo F, Cobeta I, Souvirón R, Barberá R, Mora E, Benito A, Royuela A. In-office cup biopsias and laringuela cytology versus operating room biopsias for the diagnosis of pharyngolaryngeal tumors: Efficacy and cost-effectiveness. *Head and Neck* 2014 Jun 2 doi: 10.1002/hed.23781
14. Sakai A, Okami K, Ebisumoto K, Sugimoto R, Maki D, Iida M. New techniques to detect unknown primaries in cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 2010;120:1779-1783.
15. Hayashi T, Muto M, Hayashi R, et al. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:537-541.
16. Shinokazi T, Hayashi R, Ebihara M, et al. Narrow band imaging endoscopy for unknown primary tumor sites of the neck. *Head Neck* 2012;34:826-829.
17. Masaki T, Katada C, Nakayama M, et al. Usefulness and pitfall of Narrow band imaging combined with magnifying endoscopy for detecting an unknown head and neck primary site with cervical lymph node metastasis. *Auris Nasus Larynx* 2012;39:502–506.
18. Ryu IS, Choi Sh, Kim Dh, et al. Detection of the primary lesion in patients with cervical metastases from unknown primary tumors with narrow band imaging endoscopy: Preliminary report. *Head Neck* 2013;35:10-14.

12.

Factores pronósticos en el tumor primario de origen desconocido (TPOD)

Aparicio Fernández JM; Mate Bayón MA.
Servicio de ORL. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

El objetivo del tratamiento en pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello de origen desconocido es conseguir el control locorregional de la enfermedad, esto es, controlar la lesión cervical (adenopatías) y conseguir que el cáncer primario no se desarrolle en los potenciales lugares de origen (evitar la emergencia del tumor primario).

La alta tasa de desarrollo de **segundos tumores primarios** (STP) en los tumores de cabeza y cuello puede confundir la interpretación de los resultados sobre el control de la emergencia del primario. El riesgo de desarrollar un STP es elevado durante al menos 10 años.

La aparición de STP es menos prevalente en los pacientes que desarrollan tumores de orofaringe relacionados con el virus del papiloma humano (VPH). El desarrollo de estos STP en todos los pacientes es una situación seria, de mal pronóstico, estando limitadas en muchas ocasiones las opciones de tratamiento.

El concepto de campo de cancerización (el epitelio mas allá de los límites del tumor presenta cambios histológicos) hipotetiza que áreas extensas de la mucosa de cabeza y cuello están afectadas por la exposición carcinogénica, provocando un extenso campo de enfermedad pre-maligna que puede conducir a múltiples tumores primarios independientes.

Diferenciar entre STP, recurrencia locorregional y metástasis a distancia no es siempre posible con los estudios clínicos y anatomo-patológicos. Para ello han surgido nuevas técnicas moleculares que pueden permitir determinar las relaciones clonales entre los dos tumores.

El tratamiento óptimo de los pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello de origen desconocido es incierto. El factor que más afecta el pronóstico es el **estadiaje clínico en el momento del diagnóstico** Tabla 1 (1, 2).

Tabla 1. Clasificación de las adenopatías regionales cervicales. Sistema TNM de la American Join Commitee on Cancer (AJC) (1) y la International Union for Cancer Control (UICC) (2).	
	Nódulos linfáticos regionales (N)
NX	Los nódulos linfáticos regionales no pueden ser valorados.
N0	No hay metástasis a los nódulos linfáticos regionales.
N1	Metástasis en único nódulo linfático regional de 3 cm. o menos en su dimensión mayor.
N2	Metástasis en un único nódulo linfático regional, mayor de 3 cm. y menor de 6 cm. en su dimensión mayor, o en múltiples nódulos linfáticos regionales, ninguno mayor de 6 cm. en su dimensión mayor, o en bilaterales o contralaterales nódulos linfoides, ninguno mayor de 6 cm. de dimensión mayor.
N2a	Metástasis en un único nódulo linfoide ipsilateral, mayor de 3 cm. y menos de 6 cm. en su dimensión mayor.
N2b	Metástasis en múltiples nódulos linfoides ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm. en su dimensión mayor.
N2c	Metástasis en nódulos linfoides bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm. en su dimensión mayor.
N3	Metástasis en un nódulo linfoide mayor de 6 cm. en su dimensión mayor.

En una reciente revisión sistemática de la literatura Balaker y col (3) incluyen 18 estudios y 1726 pacientes. Los resultados del meta-análisis no muestran diferencias significativas en la supervivencia media de los pacientes que fueron tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria y los tratados con radioterapia o quimio-radioterapia primaria. Todos los estudios revisados incluyen resultados de supervivencia a los 5 años. Trece refieren supervivencia basada en el estadio N y seis en la presencia de extensión extracapsular de las adenopatías.

Tabla 2. Supervivencia a los 5 años según estadio N y existencia de extensión extracapsular. Tomado de Balaker AE (3).

TABLE II.			
N Stage and Extracapsular Extension.			
Stage	Patients, No.	5-Year Survival, %	P Value
Overall	1,726	48.8	<.001
TxN1	218	61.2	
TxN2	874	52.5	
TxN2a	339	63.9	
TxN2b	344	43.2	
TxN2c	68	38.3	.07
TxN3	455	26.6	
TxNx	179	NR	
EC present	396/785 (50.4%)	55.8	
EC absent	389/785 (49.6%)	72.8	

EC = extracapsular extension; NR = not reported.

Tabla 3. Supervivencia a los 5 años en los distintos grupos de tratamiento. Tomado de Balaker AE (3).			
TABLE III. 5-Year Overall Survival in Treatment Groups.			
	Patients, No.	5-Year Overall Survival, %	P Value
Primary XRT/CRT	673	46.6 ± 18.9	.55
Surgery + XRT/CRT (all)	941	52.4 ± 9.2	
Surgery + XRT/CRT excluding salvage surgery	846	59.8 ± 6.2	.21
XRT = radiation therapy; CRT = chemoradiation therapy.			

TASA DE SUPERVIVENCIA BASADA EN EL ESTADIO N

La supervivencia global a los 5 años para el grupo completo fue del 48,8% (95% intervalo de confianza). La supervivencia a los 5 años basada en el estadio N fue para N1 = 61,2 % , todos los N2 = 52,5%, N2a = 63,9%, N2b = 43,2%, N2c = 38,3% y N3 =26,6%, con p< 0,001 en el análisis multivariante (Tabla 2).

EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR

Los pacientes con extensión extracapsular tenían una supervivencia específica de la enfermedad del 55,8% comparada con el 72,8% de aquellos sin extensión extracapsular (p = 0,07). Los datos de extensión extracapsular sólo estaban disponibles en aquellos pacientes que fueron tratados con disección cervical (Tabla 2).

TASA DE SUPERVIVENCIA BASADA EN EL TRATAMIENTO

En el meta-análisis los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico con radioterapia o quimio-

radioterapia postquirúrgica tuvieron una supervivencia a los 5 años del 52,4% comparado con el 46,6 % de aquellos tratados con radioterapia o quimio-radioterapia primaria, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,55) (Tabla 3).

Cuando se excluyen los dos estudios que utilizan la cirugía sólo como tratamiento de rescate tras fracaso de la radioterapia primaria, Grau y col. (4) y Hauswald y col. (5), la tasa de supervivencia a los 5 años para los pacientes tratados con cirugía y radioterapia o quimio-radioterapia adyuvante fue del 59,8 % (p= 0, 21) (Tabla 3).

No hubo suficientes datos disponibles para comparar tasas de supervivencia en los pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria frente a los que la recibieron postoperatoria.

En el año 1998 se publicaron tres estudios independientes, Medici y col. (6), Strojan y col. (7) y Colletier y col. (8). En estos estudios el tratamiento predominante era la cirugía (disección cervical) seguida de radioterapia. La supervivencia a los 5 años era similar en los grupos de cirugía primaria y radioterapia primaria con un rango del 54 al 64 %.

Aslani y col. (9) en el año 2007 comunicaron tasas similares de supervivencia en pacientes tratados con cirugía seguida por radioterapia (79%) y los tratados con radioterapia primaria (78%).

Beldi y col. (10) tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre cirugía primaria y radioterapia primaria, sin embargo, sí hubo una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia de los pacientes que recibieron radioterapia en la mucosa orofaríngea además de en el cuello. También la extensión extracapsular fue una variable significativa en los resultados de supervivencia a los 5 años.

En el año 2008 Hauswald (5) comunicó una revisión retrospectiva de 84 pacientes, la mayoría con estadio N avanzado. La tasa de supervivencia a los 5 años en este grupo fue lógicamente más baja que en otros estudios. Además el 63% tenía evidencia de extensión extracapsular en el estudio anatomo-patológico. En este grupo tampoco hubo diferencia significativa de supervivencia a los 5 años entre los tratados con cirugía y radioterapia (32%) y radioterapia sola (20%).

Dada la naturaleza heterogénea de los algoritmos de tratamiento utilizados en los últimos 30 años, es difícil obtener conclusiones con los datos disponibles.

La información sobre las técnicas de radioterapia y los protocolos de quimioterapia utilizados no están detallados en muchos de los estudios. Los campos de radioterapia utilizados fueron heterogéneos, en algunos estudios se incluye la sospecha del primario y el cuello y en otros sólo el cuello. Los pacientes con enfermedad estadio N avanzado que eran quirúrgicamente irresecables sólo recibieron radioterapia o quimio-radioterapia. Esto puede sesgar los resultados, ya que esta población de pacientes tiene una esperada menor supervivencia. Existen muy pocos estudios con cirugía sola, por tanto no se puede comparar los resultados con otras modalidades de tratamiento.

Lo que queda claro en todos los trabajos es la significación para predecir la supervivencia del **estadio N en el momento del diagnóstico**.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. (VPH)

La positividad del tumor a VPH puede ser interpretada como un marcador de sensibilidad intrínseca a la radioterapia (11). Diversos estudios retrospectivos (12, 13) y un análisis prospectivo de datos de un ensayo clínico (14) confirman que la positividad a VPH confiere una reducción en el riesgo de muerte relativo al cáncer del 60 al 80 % respecto a los tumores VPH negativos.

Ang y col. (15) publicaron en el año 2010 la relación entre estado VPH del tumor y supervivencia en carcinomas epidermoides de orofaringe estadios III y IV tratados con radioterapia. El estado VPH fue identificado como el mayor determinante en la supervivencia, seguido de la cantidad de tabaco consumido y del estadio N. De acuerdo con esto los pacientes fueron clasificados en tres categorías en relación con el riesgo de muerte. Los tumores VPH positivos fueron clasificados en el grupo de bajo riesgo con la excepción de los fumadores con estadios N2b-N3 que se consideraron de riesgo intermedio.

En muchos centros la positividad VPH, sobretudo en no fumadores, se considera una buena indicación para radioterapia sola o en combinación con quimioterapia concurrente. La cirugía se reserva para los pacientes sin respuesta clínica o metabólica completa en PET-TAC postratamiento (16).

El estado VPH es también un signo pronóstico favorable para pacientes tratados primariamente con cirugía (17). Está pendiente la realización de un estudio randomizado prospectivo sobre el resultado

de la cirugía sola o tratamientos no quirúrgicos menos intensos para poder recomendar los mismos de forma rutinaria (11).

CONCLUSIONES

El objetivo del tratamiento en pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello de origen desconocido es conseguir el control locorregional de la enfermedad y evitar la emergencia del tumor primario.

El factor que más afecta el pronóstico es el estadiaje clínico N en el momento del diagnóstico.

La supervivencia de los pacientes que presentan extensión extracapsular es menor.

No existe diferencia en la tasa de supervivencia basada en la modalidad terapéutica utilizada: cirugía primaria con radioterapia adyuvante versus radioterapia primaria.

Los tumores VPH positivos tienen mejor pronóstico y son más sensibles a la radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC. (Eds). New York: Springer; 2010.
2. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Major salivary glands. In: Sobin L, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. UICC TNM classification of malignant tumours, 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009; 54-7.
3. Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA. Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? Laryngoscope 2012; 122:1279.
4. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiother Oncol 2000; 55:121.
5. Hauswald H, Lindel K, Rochet N, Debus J, Harms W. Surgery with complete resection improves survival in radiooncologically treated patients with cervical lymph node metastases from cancer of unknown primary. Strahlenther Onkol 2008;184:150–156.
6. Medini E, Medini AM, Lee CK, Gapany M, Levitt SH. The management of Metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. Am J Clin Oncol 1998;21:121–125.
7. Strojan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. Radiother Oncol 1998;49:33–40.
8. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. Head Neck 1998;20:674–681.
9. Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? Head Neck 2007;29: 585–590.
10. Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D’Onofrio A, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1051–1058.
11. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options. Head Neck 2013;35:123–132. Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D’Onofrio A, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1051–1058.
12. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. Int J Cancer 2007;121:1813–1820.
13. Marur S, D’souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol 2010;11: 781–789.
14. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008; 100:261–269.
15. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363:24–35.
16. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo) radiotherapy in head and neck cancer. Head Neck 2006;27:175–181.
17. Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:5630–5636.

13.

Tratamiento quirúrgico del tumor primario de origen desconocido cervical (TPOD).

Aparicio Fernández JM.

Servicio de ORL. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

El tratamiento óptimo de los pacientes con TPOD es incierto. Habitualmente se realiza un manejo multidisciplinar con las tres armas terapéuticas existentes: cirugía (QX), radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).

Los dos abordajes terapéuticos incluyen:

- Cirugía primaria, generalmente seguida de RT ó RT+QT.
- Radioterapia radical primaria sola o en combinación con QT.

No existen estudios prospectivos que comparen estos abordajes. Las recomendaciones, datos y resultados en relación con el control loco-regional y la supervivencia libre de enfermedad se obtienen de estudios observacionales.

ESTADIOS PRECOCES DE AFECTACIÓN GANGLIONAR CERVICAL

En la enfermedad cervical precoz, N1 y N2a sin extensión extracapsular (ECE) (Figuras 1-5), diversos estudios refieren excelente control locorregional con cirugía o radioterapia solas. Colletier y col. (1) no encuentran recurrencia cervical en su serie de 16 pacientes con N1 sin ECE en los que una biopsia excisional precedió a la radioterapia. Del mismo modo Aslani y col. (2) no comunican ningún fallo en 12 pacientes que tras PAAF o biopsia excisional recibieron radioterapia sola. Después de realizar disección cervical como único tratamiento en tumores N1 Coster y col. (3) refieren recurrencia en 2 de 13 pacientes, ambos pacientes presentaban ECE. Miller y col. (4) tuvieron 1 recurrencia cervical en los 7 pacientes con enfermedad N1 tratados con disección selectiva cervical (el paciente que recurrió tenía ECE). Ipanej y col. (5) refieren control del 81% (13 de 16) en pacientes tratados quirúrgicamente con

N1 y N2a sin ECE y un 89% (8 de 9) en pacientes con abordaje terapéutico combinado.

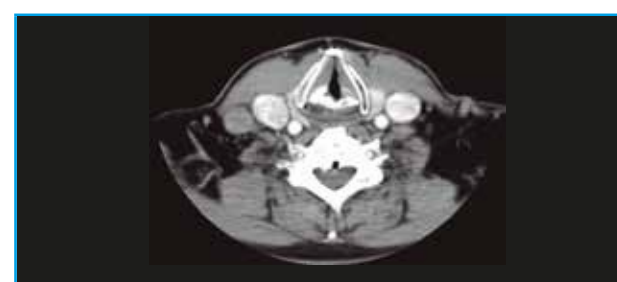


Figura 1. TC axial de adenopatía con poca captación de contraste de menos de 3 cm en nivel cervical IV derecho en TPOD. Cuello N1.

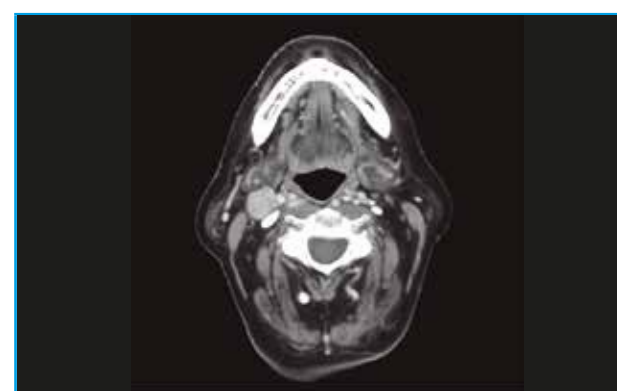


Figura 2. TC axial de adenopatía derecha que muestra gran captación de contraste en nivel cervical II menor de 3 cm en TPOD. Cuello N1.

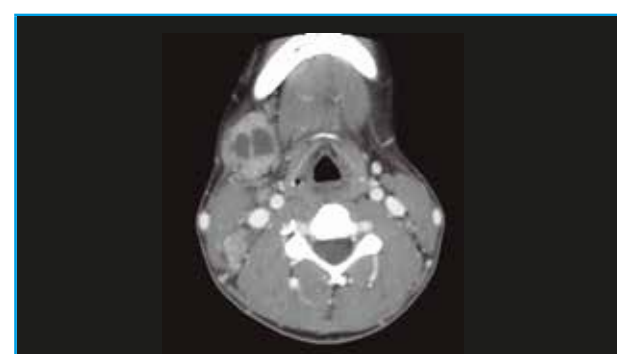


Figura 3. TC axial de adenopatía cervical derecha con necrosis en su interior en nivel II en TPOD. La adenopatía es mayor de 3 cm y menor de 6 cm. Cuello N2a.

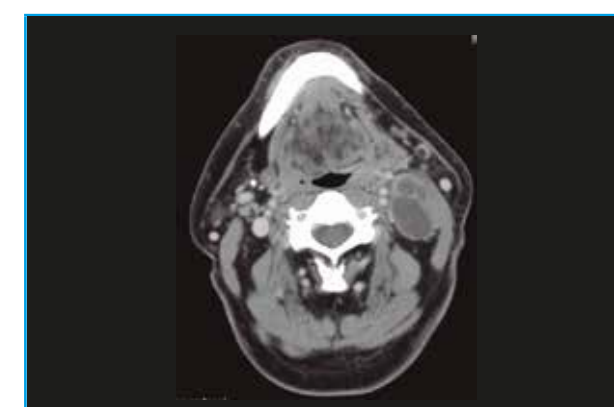


Figura 4. TC axial adenopatía cervical izquierda con necrosis en su interior y signos de extensión extracapsular con infiltración de musculo esternocleidomastoideo. Adenopatía única mayor de 3cm y menor de 6 cm en TPOD. Cuello N2a con ECE.

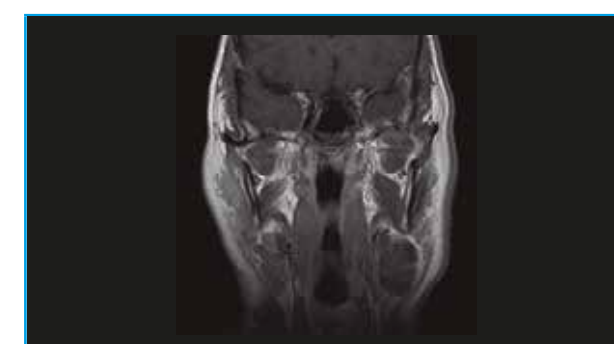


Figura 5. RM coronal en secuencia T1 SE que muestra adenopatía única en nivel II izquierdo mayor de 3 cm y menor de 6 cm en TPOD. Cuello N2a.

Basado en estos resultados obtenidos de estudios con pequeños grupos de pacientes está claro que el abordaje terapéutico con una única modalidad terapéutica será muy selectivo.

La extirpación sin más de una adenopatía aunque sea la única afectada y sin ECE es claramente insuficiente. Debe acompañarse siempre de disección de los niveles cervicales ganglionares adecuados o de RT. La RT puede tener la ventaja de que, dependiendo del campo de radiación, un posible tumor primario localizado lateralmente en la orofaringe puede recibir una dosis suficiente para ser eliminado. Si bien es cierto que, si hemos realizado una exhaustiva búsqueda del tumor primario con medios de imagen y biopsias/amigdalectomía y ha resultado negativa la posibilidad de que este emerja es baja, con lo que la disección cervical es un tratamiento altamente eficaz y coste-efectivo. Así sucede en los tumores N1 con tumor primario conocido donde el tratamiento con QX como única modalidad terapéutica proporciona buenas tasas de control local (6) (Figuras 6 y 7).

Un hecho muy importante es que en muchos casos, sólo la cirugía es un método definitivo y fiable para diagnosticar ECE. En otros casos los métodos de



Figura 6. Disección cervical funcional selectiva lado izquierdo niveles II,III,IV y Va (ganglios retroespinales).



Figura 7. Disección cervical funcional selectiva derecha niveles II,III,IV y Va.

imagen serán suficientes (Figuras 4, 13-15). En el caso de ECE la RT ó RT+QT post QX es fundamental para aumentar las tasas de control local. Sin ECE se ha demostrado que la RT postQX no incrementa el control locorregional ni la supervivencia de pacientes con tumores de cabeza y cuello completamente resecados pN1 y pN2a. La disección cervical selectiva es una técnica con tasas muy bajas de complicaciones postquirúrgicas y es más barata que la radioterapia.

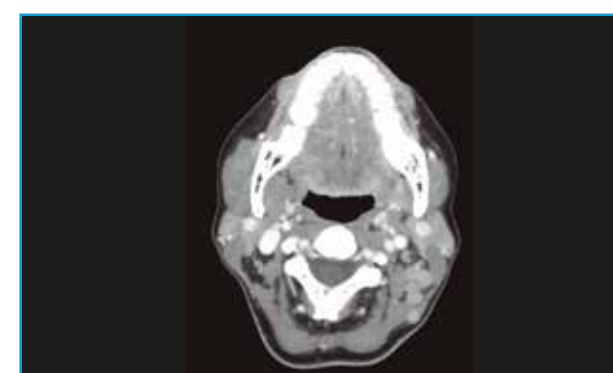


Figura 8. CT axial. Adenopatías múltiples unilaterales izquierdas menores de 6 cm en TPOD. Cuello N2b.

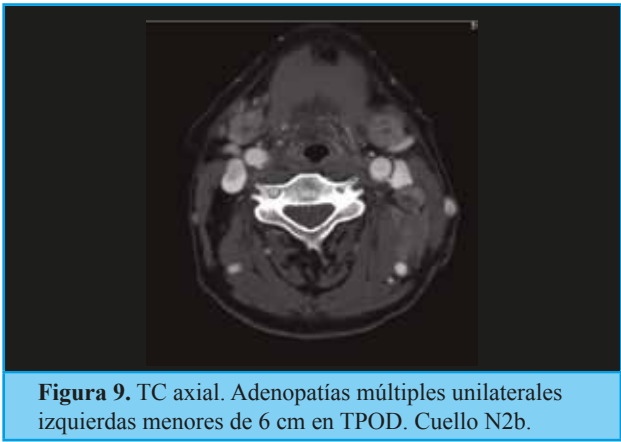


Figura 9. TC axial. Adenopatías múltiples unilaterales izquierdas menores de 6 cm en TPOD. Cuello N2b.

ESTADIOS AVANZADOS DE ENFERMEDAD GANGLIONAR CERVICAL

La terapia combinada con QX, RT y QT está indicada en estos pacientes. En el caso de utilizar la cirugía como tratamiento primario ésta debe ser completada con RT ó RT+QT.

Coster y col. (3) en su publicación revisan la literatura comparando tres grupos de series cuyo tratamiento consiste en cirugía sólo, radioterapia del cuello ipsilateral con/sin cirugía y radioterapia de ambos lados del cuello y mucosa de naso-oro-hipofaringe con/sin cirugía. Comparando los resultados de estas series concluye que no hay evidencia de que la irradiación de la mucosa del tracto aero-digestivo superior disminuya la tasa de desarrollar un tumor primario. Basado en los resultados de su serie retrospectiva (117 pacientes) identifica a los pacientes con riesgo más elevado de recurrencia, que tiene como hallazgos anatómo-patológicos (AP) la presencia de ECE y más de una adenopatía afectada, si bien sólo la ECE tiene significación estadística en el resultado. El riesgo de recurrencia cervical contralateral o de desarrollar un tumor primario es bajo.

Iganej y col. (5) realizan unas recomendaciones de tratamiento basadas en su análisis retrospectivo de 106 pacientes. Indican disección cervical en todos los pacientes candidatos a cirugía. El tipo de disección depende de la extensión de la enfermedad cervical. Tras el análisis AP los pacientes N1 y N2a sin ECE son seguidos de forma estrecha. El resto de pacientes reciben RT postQX de ambos lados del cuello y de la mucosa de naso-oro e hipofaringe. Los pacientes con enfermedad irresecable serán tratados con RT+QT. Si es posible tras la misma se realizará disección radical de cuello.

El riesgo de recurrencia tras el tratamiento selectivo es ilustrado por series como la de Patel y col. (7) donde

analizan retrospectivamente 70 pacientes tratados con QX primaria, bien con disección cervical sola en pacientes con N1 o con QX y radioterapia adyuvante unilateral postQX en el resto (>N2 o ECE). La tasa de control regional a los 5 años fue del 84% ipsilateral y del 93% contralateral. El control de la enfermedad ipsilateral fue logrado en todos los pacientes N1. La emergencia del tumor primario fue del 11% y una supervivencia específica de la enfermedad a los 5 años del 62%. La ECE fue el único factor pronóstico adverso estadísticamente significativo.

La mayoría de los pacientes que son tratados con QX primaria reciben RT adyuvante (8, 9, 10). Existe controversia sobre la extensión óptima de la cirugía y de la radioterapia. Los estándares franceses recomiendan QX seguida de RT en todos los pacientes operables, reservando la radioterapia para cuellos no resecables o pacientes inoperables (11).

Una revisión de la literatura entre 1990 y 2003 realizada por Jereczek-Fossa y col. (12) recoge tasas de recidiva ganglionar entre el 0% y 20% y una media de supervivencia a los 5 años entre el 22% y 67% con un tratamiento con QX (disección cervical) y RT adyuvante (RT ipsilateral ó RT bilateral y mucosa del tracto aéreo-digestivo superior) (Tabla 1). Series más recientes mejoran estas cifras consiguiendo control del cuello del 67,3% al 93% y una media de supervivencia a los 5 años del 40,9% al 78,9% (2, 13-15).

Wallace y col. (15) comparan la terapia combinada (QX + RT) frente a la RT sola (111 vs 70 pacientes). Refiere mejores tasas de control del cuello en los pacientes que se realizó disección cervical: pre-RT (93%), post-RT (82%) y sin disección del cuello (73%). Por el contrario en una serie más pequeña (21 QX y RT postQX vs 40 RT sólo) Aslani y col. (2) no encuentran beneficio en la QX y RT postQX.

Nieder y col. (16) realizan una revisión sistemática hasta el año 2000 encontrando una tasa media de emergencia de tumor primario en los estudios con QX sola (25%), disección cervical y RT adyuvante (8-10%) y RT primaria (12-16%). Cuando analiza la supervivencia a los 5 años con QX sola (66%), disección cervical y RT adyuvante (35-63%) y RT primaria (37-48%).

La terapia combinada es recomendada para los pacientes N2b, N2c y N3 (Figuras 8-15). En algunos centros la mayoría de los pacientes son manejados con RT primaria sola (1, 5, 17). Otros sólo recomiendan esta estrategia en pacientes no aptos para cirugía y/o

Outcome	Surgery alone (mainly neck dissection) (%)	Surgery and ipsilateral neck irradiation (%)	Surgery and bilateral neck/mucosal irradiation (%)	Radiotherapy alone (%)
Primary emergence rate	32 ²³ 44 ⁷⁶ 54 ^{25a} 66 ⁶²	7 ⁷⁹ 12 ²⁷ 44 ⁷⁶	2 ⁷⁹ 32 ²³ 47 ⁷³ 87 ⁶ 9 ⁶ 10 ²⁵	
Nodal relapse	24 ⁷⁷ 50 ⁶⁹	20 ^{76c}	0 ^{76c} 9 ²⁵ 14 ⁷⁷ 17 ⁷³ 18 ⁶	21 ⁷⁷ 43 ⁷³
Distant metastases			11 ⁶ 16 ⁷³ 18 ²⁵ 20 ⁹⁰ 21 ⁶⁰ 25 ⁷³ 33 ⁷²	
Five-year disease free survival			54 ⁷⁷ 66 ⁶ 74 ²⁵	28-45 ^{26a, b}
Five-year overall survival	47 ⁷⁶	41 ⁷⁷ 37 ⁷⁹	22 ⁷⁸ 48 ⁷⁹ 60 ²⁵ 52 ³¹ 53 ⁷⁶ 67 ⁶	0 ⁶

Tabla 1. Tomada de Jereczek-Fossa (12). Revisión de la literatura que recoge tasas de recidiva ganglionar y supervivencia a los 5 años con distintas modalidades terapéuticas.

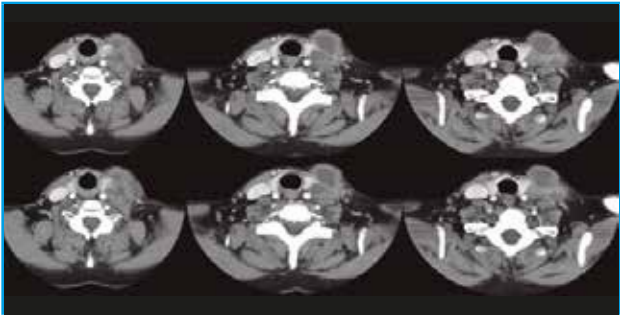


Figura 10. TC axial y coronal con adenopatías múltiples unilaterales izquierdas mayores de 3 cm y menores de 6 cm en TPOD. Cuello N2b.

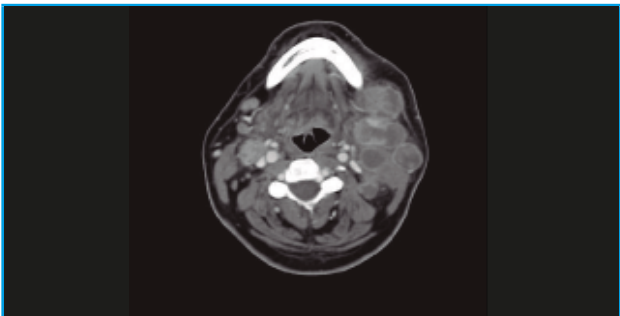


Figura 11. TC axial. Múltiples adenopatías cervicales en lado izquierdo con gran componente de necrosis y adenopatía contralateral en nivel II derecho hipercaptante. Cuello N2c.

enfermedad ganglionar avanzada (adherencia a planos profundos, invasión carotídea...). En el estudio Nacional multicéntrico danés la supervivencia observada tras tratamiento con RT sola es comparable a la de la mayoría de estudios de la década 1990-2000 (18).

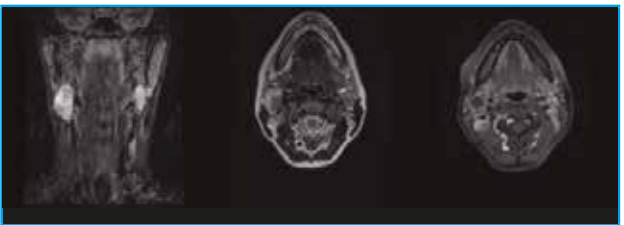


Figura 12. RM en secuencias coronal STIR, axial T2 y axial FSE con saturación grasa y contraste intravenoso que demuestran adenopatías bilaterales menores de 6 cm en TPOD. Cuello N2c..

El campo de RT tras la QX puede incluir el cuello ipsilateral ó el cuello bilateral y la mucosa del eje faríngeo como potencial lugar del tumor primario. En la mayoría de las series los pacientes reciben RT de ambos lados del cuello y mucosa faríngea (1, 18, 19, 20, 21, 22). El riesgo estimado de emergencia del primario después de RT extensa es hasta del 20 % en 10 años. La efectividad de la RT queda ilustrada por el hecho de que el riesgo de aparición de un tumor primario tras la RT es similar a la aparición de un segundo tumor primario en un paciente con antecedente previo de un tumor de cabeza y cuello (16, 18, 21, 24, 26). El lugar predominante de recidiva tras el tratamiento es el cuello seguido por las metástasis a distancia (1, 16, 18, 23, 25). El riesgo crudo de recurrencia ganglionar o metástasis a distancia es al menos el doble que el de desarrollar un primario en la mucosa (16).

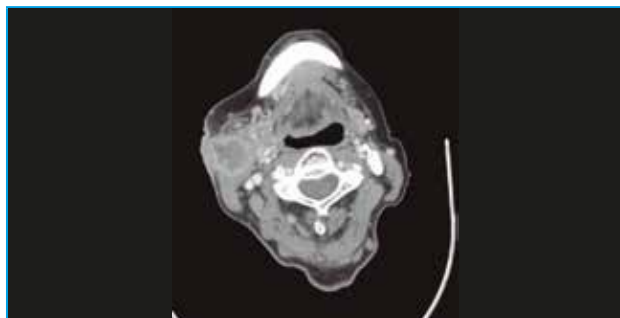


Figura 13. TC axial. Adenopatía derecha mayor de 6 cm con signos de ECE infiltrando músculo esternocleidomastoideo y piel. Cuello N3.

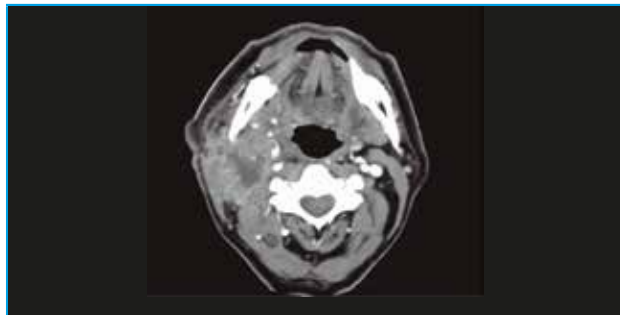


Figura 14. TC axial. Adenopatía derecha mayor de 6 cm con signos de ECE infiltrando músculo esternocleidomastoideo, músculos profundos del cuello y vena yugular interna. Cuello N3.



Figura 15. TC axial y coronal. Adenopatía mayor de 6 cm derecha en TPOD con necrosis, ECE e infiltración de músculo esternocleidomastoideo y vena yugular interna. TC axial a la izquierda cinco años después de la cirugía primaria y de la RT+QT adyuvante.

Algunos autores basados en análisis retrospectivos concluyen que la RT ipsilateral del cuello se correlaciona con tasas de recurrencia del primario similares a las observadas tras RT extensa (25-27). Aunque en otras series la RT ipsilateral se asocia con riesgo más elevado de recidiva cervical contralateral y/o emergencia del primario, la media de supervivencia no se afecta (25, 27, 28).

En definitiva la extensión del tratamiento quirúrgico (disección cervical) (Figuras 16-20) y de la RT adyuvante dependen de la extensión de la enfermedad ganglionar. Así metástasis ganglionares bilaterales necesitan tratamiento de ambos lados del cuello. Los pacientes con mal estado general, afectación ganglionar muy extensa o metástasis a distancia son tratados habitualmente con RT paliativa (29-31).

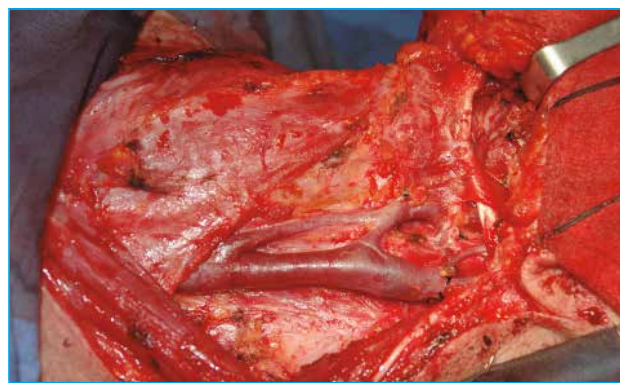


Figura 16. Disección cervical funcional izquierda de niveles ganglionares I al V por afectación ganglionar extensa.



Figura 17. Disección cervical funcional izquierda de niveles ganglionares I-V e incluyendo Parotidectomía superficial por afectación ganglionar extensa.

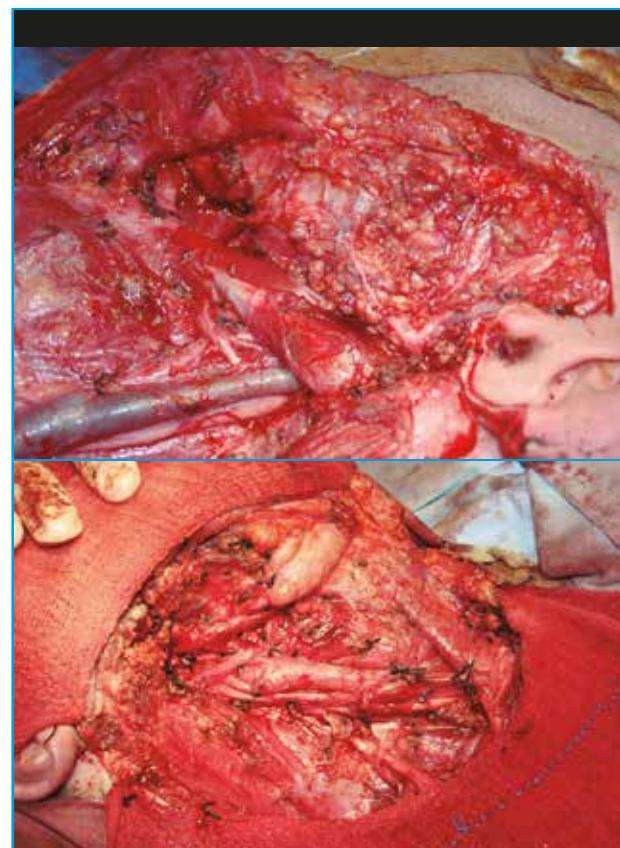


Figura 18. Disección radical modificada derecha que incluye vena yugular interna, infiltrada por la adenopatía (arriba previo a la sección de la misma). Se conserva músculo ECLM, nervio espinal, hipogloso y vago.

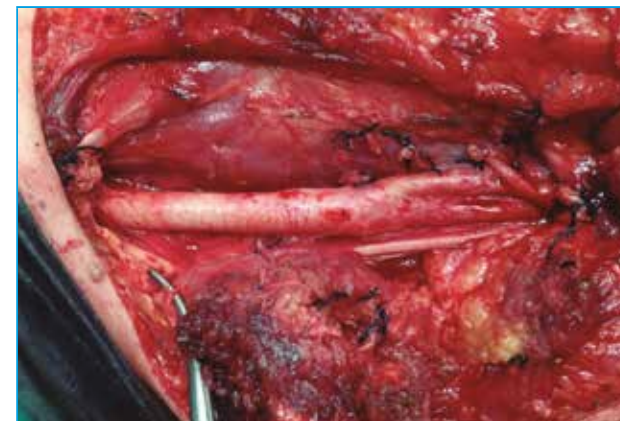


Figura 19. Disección radical izquierda por adenopatía de TPOD que infiltraba vena yugular interna y se adhería a nervio vago.

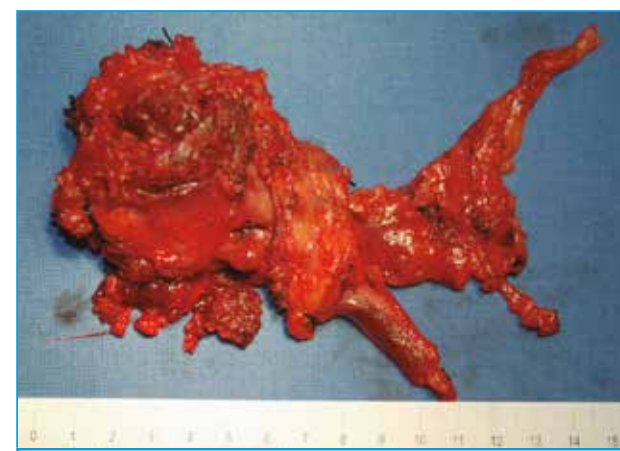


Figura 20. Pieza de Disección cervical radical modificada incluyendo vena yugular interna y los cinco niveles ganglionares (I-V).

No hay estudios randomizados que comparen RT adyuvante con concurrente RT+QT adyuvante. Datos observacionales sugieren que la RT+QT es mas efectiva. Argiris y col. (32) tratan 22 pacientes N2 ó N3 con QX seguida de RT+QT con una supervivencia a los 5 años del 75% sin emergencia de primario. En otro estudio (33) 37 pacientes N2 y N3 tratados con QX con RT+QT adyuvante el 89% están vivos a los 42 meses, sin emergencia de primario. Estos estudios están en concordancia con los ensayos en los que la RT+QT simultanea mejoran el control locoregional de los pacientes con carcinomas localmente avanzados de cabeza y cuello. Sin embargo la RT+QT se asocia con una significativa toxicidad (estenosis esofágica, alimentación enteral, etc.).

EXTENSIÓN DE LA CIRUGÍA CERVICAL

La decisión sobre el tipo de disección cervical debe ser individualizada y depende de la extensión de la enfermedad ganglionar (Figuras 16-20). Por lo general se prefieren **disecciones selectivas de cuello**

ya que los cinco niveles ganglionares raramente se encuentran en riesgo. No existe un carcinoma epidermoide primario de cabeza y cuello que exponga con suficiente alto riesgo simultáneamente a los niveles IA/IB y VB (6). Además cuando existe una amplia afectación de la cadena yugular, que es habitual en los TPOD, la disección del nivel IA puede ser omitida (34, 35). Por todo ello la disección radical clásica cervical está raramente indicada, al igual que las disecciones exhaustivas de los niveles I-V.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

El estado VPH del tumor puede ser usado como un marcador de sensibilidad intrínseca a la radioterapia. Estudios retrospectivos (36, 37) y un ensayo clínico (38) confirman que los tumores VPH positivos tienen una reducción del riesgo de muerte del 60-80% en relación con los tumores VPH negativos.

Ang y col. (39) analizaron retrospectivamente la asociación entre estado VPH del tumor y supervivencia en pacientes con carcinomas epidermoides de orofaringe estadios III y IV. Los pacientes fueron clasificados en tres categorías pronósticas en relación con el riesgo de muerte. Los pacientes con tumores VPH positivos fueron clasificados de bajo riesgo, con la excepción de los fumadores con enfermedad N2b - N3 que se consideraron de riesgo intermedio.

En muchos centros la positividad VPH, sobretudo en no fumadores, se considera una buena indicación para RT sola o RT+QT concurrente. La cirugía se reserva para los pacientes sin control completo clínico o con respuesta metabólica en el PET-TAC pos-tratamiento (40). Otro argumento para elegir en estos pacientes la RT frente a la QX es el menor riesgo de desarrollar tumores metacrónicos relacionados con el tabaco.

La positividad VPH es también un dato pronóstico favorable para los pacientes tratados con QX primaria (41). Queda por determinar con ensayos clínicos prospectivos si la QX sola o tratamientos no quirúrgicos menos intensos son suficientemente eficaces para los tumores VPH positivos. Estas evaluaciones deben incluir datos de resultados funcionales y calidad de vida.

CONCLUSIONES

A pesar de múltiples estudios el tratamiento óptimo del TPOD no está establecido. Las recomendaciones de tratamiento se basan en el análisis de estudios retrospectivos. El abordaje terapéutico debe ser individualizado y adaptado al escenario clínico.

Sólo se beneficiarán de la “esterilización” de un tumor primario oculto los pacientes que consigamos controlar su enfermedad ganglionar cervical.

La tasa de emergencia de lesiones primarias ocultas en pacientes con TPOD es similar al riesgo de desarrollar un segundo tumor primario metacrónico.

Tras un completo protocolo diagnóstico el riesgo de no encontrar un tumor primario oculto es pequeño. Debe sopesarse por tanto la morbilidad asociada con el tratamiento de lugares primarios sospechosos.

La RT extensa (contralateral y eje mucoso faringo-laríngeo completo) consigue una tasa menor de recidiva ganglionar y/o emergencia del tumor primario pero NO mejora la tasa de supervivencia.

Raramente los cinco niveles ganglionares cervicales están en riesgo, por tanto las disecciones selectivas cervicales deben preferirse a disecciones minuciosas más extensas o radicales.

Los tumores VPH positivos parecen más sensibles a la RT que los negativos.

Los tumores N1 sin ECE (para algunos también los N2a sin ECE) se pueden tratar con una modalidad única de tratamiento (disección selectiva cervical ó RT ipsilateral cervical).

En los tumores N1 con ECE y N2-N3 está indicado el abordaje terapéutico combinado. QX (disección cervical) y RT adyuvante postoperatoria ó RT / RT+QT con cirugía de rescate para los pacientes que no se consigue el control completo clínico o metabólico en la imagen pos-tratamiento. Ambas terapias parecen igual de eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998;20:674–681.
2. Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007;29:585–590.
3. Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM, Schaid DJ, DeSanto LW. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;23:743–749.
4. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, McGuff HS, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008;30:28–34.
5. Iganej S, Kagan R, Anderson P, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck* 2002;24:236–246.
6. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options. *Head Neck* 2013;35:123–132.
7. Patel RS, Clark J, Wyten R, Gao K, O’Brien CJ. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site: a “selective treatment” approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1282–1287.
8. Vaamonde P, Martin Martin C, del Rio Valeiras M, Labella Caballero T. A study of cervical metastases from unknown primary tumor. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:601–6.
9. Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, Patel K, Shah JP. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg* 1994;168:395–9.
10. Talmi YP, Wolf GT, Hazuka M, Krause CJ. Unknown primary of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1996;110: 353–6.
11. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, et al. Standards, Options and Recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. *Bull Cancer* 2002;89:869–75 .
12. Jereczek–Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004;30:153–164.
13. Rödel RM, Matthias C, Blomeyer BD, Wolff HA, Jung K, Christiansen H. Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:662–669.
14. Beldi` D, Jereczek–Fossa BA, D’Onofrio A, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1051–1058.
15. Wallace A, Richards GM, Harari PM, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from unknown primary site. *Am J Otolaryngol* 2011;32:286–290.
16. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:727–733.
17. Berker JL, Zhen WK, Hoffman HT, McCulloch TM, Buatti JM. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from unknown primary: a changing disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(suppl): 320.

18. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000;55:121–9.
19. Strojan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Radiother Oncol* 1998;49:33–40.
20. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260(8):436–43.
21. Yalin Y, Pingzhang T, Smith GI, Hankovan V. Management and outcome of cervical lymph node metastases from unknown primary sites: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:484–7.
22. Medini E, Medini AM, Lee CK, Gapany M, Levitt SH. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 1998;21:121–5.
23. Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9:322–9.
24. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50: 55–63.
25. Marcial-Vega VA, Cardenes H, Perez CA, et al. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:919–28.
26. Glynne-Jones RG, Anand AK, Young TE, Berry RJ. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:289–94.
27. Weir L, Keane T, Cummings B, et al. radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995;35:206–11.
28. Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:797–802.
29. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. The unknown primary. In: Million RR, Cassisi NJ, editors. *Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 311–21.
30. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy with palliative intent. *Radiother Oncol* 2001;59:319–21.
31. Carlson LS, Fletcher GH, Oswald MJ. Guidelines for radiotherapeutic techniques for cervical metastases from an unknown primary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2101–10.
32. Argiris A, Smith SM, Stenson K, et al. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Ann Oncol* 2003; 14:1306.
33. 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 Neck* 2006; 28:1090.
34. Ferlito A, Kowalski LP, Silver CE, Shaha AR, Rinaldo A, Byers RM. The use and misuse of level IA dissection for head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 2002;122:553–555.
35. Ferlito A, Rinaldo A. Is radical neck dissection a current option for neck disease? *Laryngoscope* 2008;118:1717–1718.
36. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:1813–1820.
37. Marur S, D'souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11: 781–789.
38. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:261–269.
39. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
40. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo) radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck* 2006;27:175–181.
41. Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:5630–5636.

Papel de la TORS (Cirugía robótica transoral) en el tratamiento del TPOD (Tumor primario de origen desconocido): Manejo de los tumores de orofaringe

Gutiérrez Fonseca R; Granell Navarro J; Millás Gómez T.
Servicio de ORL. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles.

En el manejo de la metástasis ganglionar cervical de carcinoma epidermoide de origen desconocido se plantea una estrategia diagnóstica que emplea diferentes tecnologías para la búsqueda del tumor primario. En los casos en que la estrategia convencional no ofrezca resultados satisfactorios se plantea en muchos casos la necesidad de realizar estudios histológicos de diferentes localizaciones frecuentemente implicadas en el origen primario de esas lesiones. Estas localizaciones se suelen presentar a nivel de amígdala lingual o surco glosoamigdalino. Se puede afirmar que la supervivencia mejora en mas de 50% si se identifica el origen primario del tumor, con una menor morbilidad al poder desintensificar el tratamiento radioterápico con campos de irradiación mas limitados y menor tasa de efectos secundarios.

Existen múltiples protocolos para protocolizar esta búsqueda, siguiendo a un nutrido grupo de autores que publican una revisión clínica en 2013(1), se puede sistematizar en 4 pasos, Anamnesis, con exploración clínica estudios por imagen con contraste, incluido FDG-PET o FDG-PET/CT, en segundo lugar estudio histológico mediante PAAF de la masa o en ocasiones biopsia excisional de la misma, posteriormente panendoscopia bajo anestesia general con biopsias dirigidas y amigdalectomía asociada y finalmente estudios moleculares. Con protocolos de este tipo se alcanzan un 17 y el 40% de los casos en las mejores series (2).

Karni (3) propone en estos pacientes un abordaje transoral endoscópico y microscópico para explorar oro e hipofaringe y laringe, buscando anormalidades, incluso menores, como neovascularización, palidez de mucosa, formación de patrones de vascularización teleangiectásica, zonas de crecimiento papilomatoso, lesiones establecidas, etc. Se usa el LASER CO₂ para la resección de las mucosas y tejido directamente afecto creando un corte de 3-5 mm adyacente de la mucosa afecta, ofreciendo una superficie de corte de la submucosa que permita al cirujano identificar pequeñas lesiones mucosas o submucosas, diferenciando las características del tejido enfermo respecto al normal, con posterior análisis histológico.

En caso de no identificar el tumor se procede a amigdalectomía palatina con plano de disección entre la cápsula amigdalina y el plano de los constrictores y amigdalectomía lingual ipsilateral, entre el tejido linfoide lingual y el músculo basilingual subyacente (4), iniciando el corte a nivel anterior y extendiéndose lateralmente a lo largo de las papilas circunvaladas a la pared lateral de la faringe a nivel de la “V” lingual, en el límite posterior se realiza el corte a nivel de la vallécula. De esa forma se extrae todo el tejido linfoide de la hemibase de lengua. Si el análisis intraoperatorio no indica la existencia de tumor se puede realizar la resección de la hemibase de lengua contralateral, así como biopsia dirigida de la nasofaringe. En caso de identificar el tumor se procede a la resección del tumor con margen libre.

Con esta consideración, en el año 2013 se publican dos artículos que mencionan el papel de la TORS como un nuevo paradigma en el diagnóstico y tratamiento del primario de origen desconocido por parte de Abuzeid (5) y Mehta (6) para amigdalectomía lingual con finalidad de identificación de el origen primario con la característica de optimizar la visualización y la disección del tejido extirpado, respecto de la técnica convencional de faringoscopia Laser transoral.

Los resultados en el diagnóstico del origen primario del tumor varían según series pero en general son mayores al 70% de diagnósticos de localización (7)(8).

Antes de plantear la cirugía robótica transoral de la orofaringe en los tumores de origen desconocido deberemos plantear la idoneidad de los candidatos a esta técnica, paso fundamental para obtener unos resultados adecuados (9). Se valorarán:

- Comorbilidades: Se ha de considerar que el campo quirúrgico en esta técnica cura por segunda intención, lo que puede tener un cierto riesgo de sangrado o de dolor, causante de odinofagia y por tanto mas riesgo de desnutrición y deshidratación. Si bien es cierto que este proceso tiene una corta duración, ante la rápida cicatrización que suele producirse, indica seleccionar los pacientes candidatos, para ello se intentará evitar pacientes con inmunosupresión, demencia, coagulopatías, fallo cardiaco, diabetes, malnutrición y otras situaciones de mal estado de salud.
- Consideraciones anatómicas: La cirugía robótica transoral tiene un punto crítico que es el acceso a través de la boca a la orofaringe para permitir el paso de los brazos robóticos. Aunque la experiencia del cirujano permite minimizar los efectos de una anatomía desfavorable, así como una valoración clínica de la viabilidad anatómica, se aconseja realizar una exploración previa de dicha viabilidad con el abrebocas que se utilizará en cirugía robótica, bien el sistema de Crowe-Davis o el FK-WO, según las preferencias del equipo. En general se considera que los factores de mal pronóstico de abordaje para TORS son trismus (<1,5 cm de apertura oral), mandíbula estrecha, retrognatia, macroglosia, inflexibilidad columna cervical, alteraciones dentarias, tori mandibulares, etc. Debemos considerar que estas “contraindicaciones” anatómicas han de ser valoradas de forma conjunta, pues pueden presentarse aisladas o asociadas, empeorando el acceso, aunque en función de la experiencia del cirujano se pueden superar estas dificultades.

- Características de la lesión: El objetivo de la cirugía es la exéresis total de la lesión con margen sano. Para determinar la indicación para esta técnica debemos considerar las características de la lesión sospechosa, su correcta delimitación de los bordes y el estudio de imagen (TC y RM), donde se apreciará la relación con estructuras como son el paquete vasculonervioso del cuello, así como el hueso mandibular y la base del craneo, que puede considerarse una contraindicación para este procedimiento.

La técnica quirúrgica puede incluir dos procedimientos básicos que se pueden asociar y combinar entre si, se trata de la orofaringectomía lateral (también denominada amigdalectomía radical) o la resección de la base de lengua (amigdalectomía lingual). Ambos procedimientos se realizan con el sistema robótico da Vinci (en este momento el único en el mercado). Dicha cirugía se basa en electrodissección con espátula monopolar y con pinza de Maryland, ambos con brazos de 5 mm (Endowrist).

La orofaringectomía lateral (10, 11, 12) se realiza por fuera del plano de clivaje de los constrictores faríngeos, de forma que se accede a este plano craneal respecto del plano de la ojiva amigdalina y lateral en relación al rafe pterigomandibular (Figura 1a y 1b).

Se atraviesa el constrictor y la fascia bucofaríngea llegando a la grasa parafaríngea, donde, mediante disección roma y electrodissección de esta grasa en el espacio preestileo (Figura 1c) se desciende caudalmente hasta el músculo estilodigno, a la vez que se progresa dorsalmente hasta despegar la fascia prevertebral, delimitando el límite posterior de la disección.

Se progresa tras seccionar el ramillete de Riolo, en concreto el estilodigno y continuando hacia la base de lengua en función de la extensión de la extirpación.

A nivel craneal, el límite descrito para la técnica implica la sección del paladar blando en función de la extensión de la lesión, descendiendo por la pared posterior de la faringe, (Figura 1d y 1e) pudiendo ser mas conservador si se trata de un procedimiento con finalidad de biopsia.

A nivel de la base de lengua se realiza la sección inferior (Figura 1f) donde podemos encontrarnos con las ramas de la arteria lingual que requerirán disección y ligadura mediante varios clips vasculares previamente a su sección.

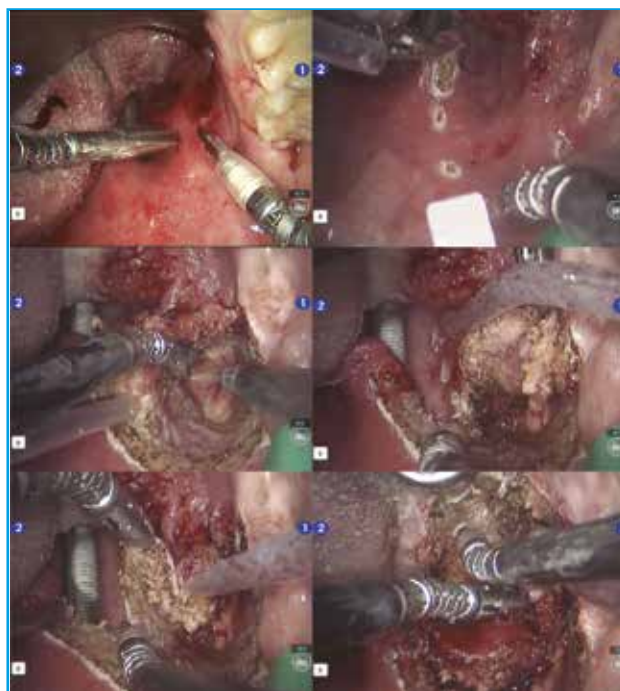


Figura 1. Cirugía robótica transoral de la pared lateral de la orofaringe (orofaringectomía lateral ó amigdalectomía radical). **a.** La exposición es la misma que para una amigdalectomía convencional. En este caso, para abordar la amígdala derecha se ha montado el disector de Maryland en el brazo izquierdo (número 2) para permitir la tracción medial, y la coagulación monopolar con punta de espátula en el brazo derecho (número 1). **b.** La incisión se extiende superiormente para incluir el polo superior de la amígdala y lateralmente para incidir la musculatura constrictora a nivel del rafe pterigomandibular. **d.** Limite medial. **e.** Sección de espesor total en el paladar blando. **f.** Límite inferior.

En caso de precisar resección de base de lengua se procederá a la sección de la base de lengua a nivel de la línea media desde la zona del foramen caecum hasta la vallécula profundizando en función de la extensión en profundidad de la lesión. Así si se trata de una biopsia en busca de un primario de origen desconocido se aconseja que el límite profundo sea la interlínea con la musculatura lingual, mientras que en caso de confirmación de la existencia de tumor a este nivel profundizaremos en función de dicha extensión.

Se emplea el retractor FK-WO (Feyh-Kastenbauer Weinstein-O'Malley) (Figura 2a). Se puede iniciar la sección por el límite lateral a nivel de surco glosamigdalino, dependiendo del caso (Figura 2b). El límite anterior de la resección se sitúa a nivel de la "V" lingual lateralizándonos hasta el surco glosamigdalino, que se superará en caso de que la extensión del tumor o la extensión del tejido a biopsiar exceda de este límite, como puede suceder en caso de primario de origen desconocido y búsqueda del mismo.

A nivel posterior el límite se situará en la vallécula, respetando, si la extensión del tumor lo permite la epiglotis suprahioidea. El límite profundo, como se ha mencionado, depende de la finalidad y extensión del procedimiento, siendo la musculatura en caso de biopsia y pudiendo llegar hasta el hioides y espacio tirohioepiglótico en caso de confirmación del tumor a ese nivel.

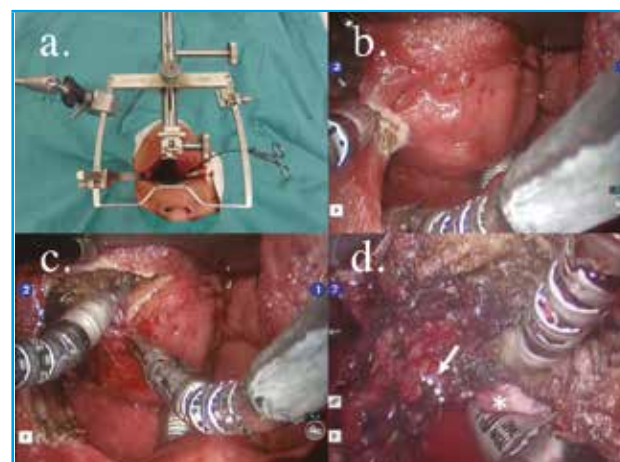


Figura 2. Cirugía robótica transoral de la base de la lengua. **a.** Exposición con el faringolaringoscopio FKWO. **b.** Inicio de la resección en el polo inferior de la amígdala palatina. **c.** Límite anterior en la "V" lingual con el objeto de extirpar sólo el tejido amigdalino, que en este caso aparece marcadamente hipertrófico. **d.** La hemostasia de los vasos de mayor calibre se realiza con clips vasculares, que en la figura están clampingando la arteria dorsal de la lengua (flecha). El asterisco indica la epiglotis en el límite distal de la resección.

En la resección transoral de la base de lengua se plantea la hemostasia de las ramas dorsales de la arteria lingual y de la misma arteria lingual y en ciertas resecciones podemos llegar hasta el nivel del trayecto proximal de la arteria facial. La hemostasia de las ramas arteriales menores puede realizarse con electrocauterización, mientras que las ramas de mayor presión, como puede ser la arteria lingual o ciertas ramas mayores, requieren el uso de clips vasculares para su hemostasia (Figura 2d).

En general la cicatrización se realiza mediante granulación por segunda intención, si bien en caso de resecciones importantes se puede plantear la reconstrucción con un colgajo. En resecciones de celda amigdalina puede usarse la bola grasa de Bichat, que se puede extraer mediante el propio abordaje robótico transoral y que se superpone sobre la superficie cruenta de la orofaringectomía para guiar y acelerar el proceso de granulación.

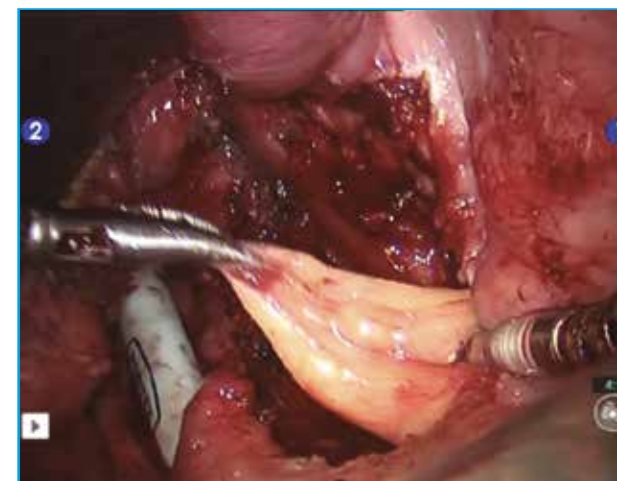


Figura 3. La bola adiposa de Bichat se encuentra inmediatamente superficial al músculo bucinador y es rápida y fácilmente accesible desde la incisión de amigdalectomía radical. La utilizamos para cubrir el lecho quirúrgico en situaciones que lo precisan, por ejemplo si hemos expuesto la arteria carótida interna.

El procedimiento se realiza habitualmente sin necesidad de traqueotomía, quedando generalmente el paciente en UCI en observación para prevenir complicaciones las primeras 24 horas.

El periodo postoperatorio cursa con inicio precoz de la tolerancia tras estudio mediante videoendoscopia de deglución y aprendizaje de maniobras deglutorias (maniobra supraglótica, lateroflexión, etc) y dieta adaptada inicialmente. Se mantiene sonda nasogástrica para evitar la desnutrición y facilitar la función intestinal y se retira cuando se obtiene ingesta oral de suficiente aporte hídrico y nutricional con seguridad deglutoria.

Las posibles complicaciones son el sangrado, la infección, la lesión dentaria y el dolor.

El sangrado se previene mediante una adecuada selección de pacientes y mediante una técnica quirúrgica sistemática con hemostasia cuidadosa. En caso de presentar sangrado, este suele corresponder a ramas de la arteria lingual que requieren revisión quirúrgica, en general con abordaje endoscópico transoral para su correspondiente hemostasia.

La infección es excepcional, pero se previene con el uso de una adecuada profilaxis antibiótica según los protocolos existentes en cada centro y el uso de antibióticos que cubran la flora bacteriana mas habitual a nivel orofaríngeo, de igual forma a cualquier otra cirugía de la zona.

La lesión dentaria se puede producir, generalmente en casos de dentición defectuosa, en relación con el uso del sistema abre bocas, se previene con el uso de protectores y una técnica cuidadosa, no obstante, el paciente ha de estar informado adecuadamente de tal eventualidad.

El dolor presenta un umbral muy variable según los pacientes, de forma que puede ser tolerable con analgesia convencional o precisar una escala mas intensa de tratamiento analgésico. En caso de dolor excesivo es importante revisar el estado del lecho quirúrgico para comprobar la ausencia de otros datos de complicación y una vez descartados estos, aumentar la pauta analgésica, si es preciso en colaboración con la Unidad del Dolor del centro.

Además de existir evidencia de que la introducción de la cirugía robótica en los protocolos de diagnóstico del primario desconocido es útil para identificar el origen en número relevante de casos (13), esta estrategia, al contrario de lo que se pudiera pensar a priori, es también mejor desde un punto de vista de coste-efectividad (14).

BIBLIOGRAFÍA

1. Strojan, P.; Ferlito A.; Medina, JE.; Woolgar, JA.; Rinaldo, A.; Robbins, KT. et al. Contemporary management of lymph node metastases from unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. Head Neck. 2013 Jan;35(1):123-32.
2. Haas, I.; Hoffmann, TK.; Engers, R.; Ganzer, U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2002; 259(6): 325-333.
3. Karni, RJ.; Rich, JT.; Sinha, P.; Haughey, BH. Transoral Laser Microsurgery: A new approach for unknown primaries of the head and neck. Laryngoscope. 2011; 121(6): 1194-1201.
4. Nagel, TH.; Hinni, ML.; Hayden, RE.; Lott, DG. Transoral Laser microsurgery for the unknown primary: A role for lingual tonsillectomy. Head Neck. 2013, Jul; 36(7): 942-6.
5. Abuzeid, WM.; Bradford, CR.; Divi, V. Transoral robotic biopsy of the tongue base: a novel paradigm in the evaluation of unknown primary tumors of the head and neck. Head Neck. 2013; 35(4): E126-E130.
6. Mehta, V.; Johnson, P.; Tassler, A.; Kim, S.; Ferris, R.; Nance, M. et al. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck: a role for transoral robotic surgery. Laryngoscope 2013. 123 (1): 146-151.
7. Durmus, K.; Rangarajan, SV.; Old, M.; Agrawal, A.; Teknos, T.; Ozer, E. Transoral Robotic approach to carcinoma of unknown primary. Head Neck 2014 June; 36(6) 848-852. Doi:10-1002/hed.23385.
8. Patel, S.; Magnuson, S.; Holsinger, C.; Karni, RJ.; Richmon, J.; Gross, N. et al. Robotic Surgery for Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown site. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2013; 139(11): 1203-1211. Doi:10.1001/jamaoto.2013.5189.
9. Moore, E. Robotic surgery in the management of Oropharyngeal Malignancies. En: Grillone, GA.; Jalisi, S. Editores. Robotic Surgery of the Head and Neck: A Comprehensive Guide, DOI 10.1007/978-1-4939-1547-7, Springer Science + Business Media New York 2015. Pp: 61-82.
10. Granell-Navarro, J.; Méndez-Benegassi, I.; Millás, T.; Garrido, L.; Gutiérrez-Fonseca, R. Case Report: Transoral Robotic Surgery: Step-by-Step Radical Tonsillectomy. Case Reports in Otolaryngology 2014, Article ID 497528, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/497528>.
11. Granell-Navarro, J.; Gutiérrez-Fonseca, R. Aplicación Clínica de la Cirugía Robótica Transoral en Cáncer de cabeza y cuello. Rev. Sociedad Otorrinolaringol Castilla León Cantabria La Rioja. 2015. Jun 6 (supl): S1-18.
12. Weinstein, G.; O'Malley, B. Transoral Robotic Surgery. Plural Publishing 2006 ISBN13:978-1-59756-074-0.
13. Channir HI, Rubek N, Nielsen HU, Kiss K, Charabi BW, Lajer CB, von Buchwald C. Transoral robotic surgery for the management of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. Acta Otolaryngol. 2015 Jun 13:1-7. [Epub ahead of print]
14. Byrd JK, Smith KJ, de Almeida JR, Albergotti WG, Davis KS, Kim SW, Johnson JT, Ferris RL, Duvvuri U. Transoral Robotic Surgery and the Unknown Primary: A Cost-Effectiveness Analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Mar 21. [Epub ahead of print]

15.

Radioterapia en el tratamiento del tumor primario de origen desconocido

Ludeña Martínez B; García Cañibano T; Caballero Perea B.
Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis ganglionares cervicales de un tumor cuyo origen primario se desconoce (TPOD), suponen un 3-9% de los tumores de cabeza y cuello (TCC), siendo el carcinoma de células escamosas el más frecuente (75%). La incidencia de estos tumores ha descendido en los últimos años debido al avance en los medios diagnósticos. La edad media de diagnóstico es de 55-65 años, siendo más frecuente en varones (1) con historia de abuso de alcohol y tabaco, aunque una parte de los casos tiene relación con la infección crónica por el virus del papiloma humano (HPV).

La localización más frecuente donde puede asentar el tumor primario es la orofaringe. La localización de la adenopatía o adenopatías cervicales nos puede dar una aproximación sobre su origen. Atendiendo a la distribución según niveles ganglionares afectos, los más frecuentes son el nivel II (71%) y nivel III (22%) seguidos por los niveles IV y I. En cuanto a la afectación unilateral o bilateral, solo el 10% se presentan bilateralmente.

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de los TPOD continúa siendo controvertido, ya que dada su baja incidencia, no existen estudios randomizados que comparen las distintas opciones de tratamiento. Debe ser un abordaje multidisciplinar que **puede incluir** la cirugía (QX), la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT).

Las opciones terapéuticas variarán en función del estado y la edad del paciente, la histología ó la extensión de la enfermedad ganglionar. Incluyen cirugía seguida en la mayoría de los casos de RT ó de QT-RT ó RT radical sola ó con QT asociada (2, 3). (Figura 1).

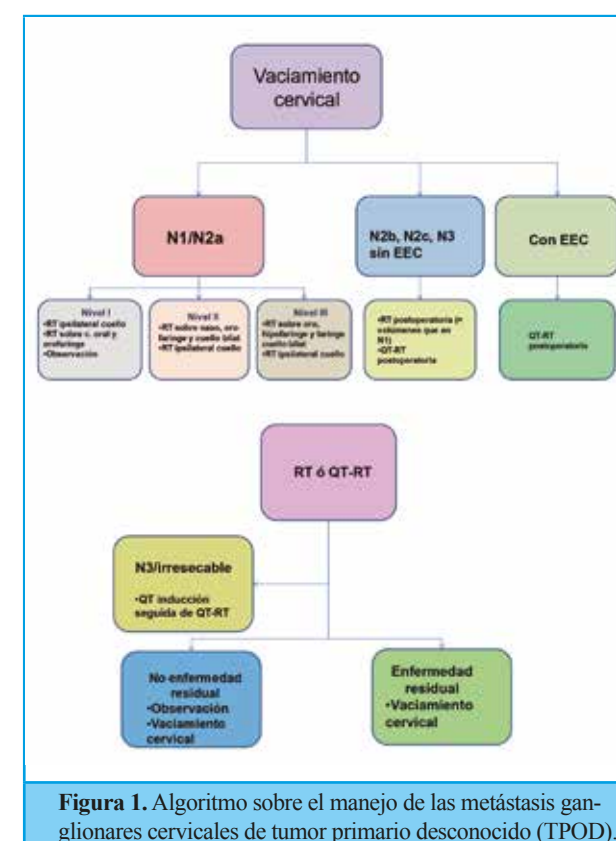


Figura 1. Algoritmo sobre el manejo de las metástasis ganglionares cervicales de tumor primario desconocido (TPOD).

1. Cirugía

Cuando se opta por la QX, sólo se recomienda cirugía sin RT en aquellos pacientes N1 ó N2a en el nivel I, sin que existan factores de mal pronóstico como la extensión extracapsular (ECE); en estos pacientes, el control locorregional (CLR) es de 80-90% a los 5 años, con una supervivencia global (SG) de 66% a los 5 años. La cirugía que se debe realizar sería como mínimo un vaciamento cervical selectivo de las adenopatías afectas, evitando las biopsias abiertas porque aumentan el riesgo de diseminación tumoral en los carcinomas epidermoides. En estos pacientes la RT se reservaría para el tratamiento de rescate (4, 5).

2. Radioterapia

En el resto de los pacientes (ECE ó >N2a), se ha demostrado que es preciso administrar un tratamiento con RT adyuvante, ya que aumenta el control local y la SG (6). En el estudio de la universidad de Padua (7), se analizan 90 pacientes, 65 % con estadio > pN2b, tratados con QX y RT adyuvante y registra una SG a los 5 años del 59.5 %, un control ganglionar del 80% y una aparición del tumor primario en un 8.9 % de los pacientes.

La RT como tratamiento radical, es un tratamiento eficaz (8), principalmente por poder incluir en el campo de tratamiento el origen del tumor primario. Cuando tras finalizar el tratamiento con RT, queda enfermedad ganglionar residual tras realizar TC ó PET-TC de control, está indicada la extirpación de dichas adenopatías (9). (Tabla 1).

3. Quimioterapia

La QT se emplea de manera concomitante a la RT:

- con intención radical en aquellos pacientes con enfermedad avanzada (cN2 con múltiples ganglios ó cN3). Se puede valorar QT de inducción en cN3.
- como tratamiento adyuvante en los pacientes operados en los que existen factores de riesgo como la ECE. La serie de Shehadeh (10), con 37 pacientes (68% con ECE) se observa un CLR y una SG del 95 % y 89 % respectivamente tras 42 meses de seguimiento.

Tabla 1. Revisión de la literatura del tratamiento radioterápico de las metástasis ganglionares cervicales de un tumor de origen desconocido (TPOD). Abreviaturas: preop= preoperatoria, postop=postoperatoria, IMRT= radioterapia de intensidad modulada, SLE= supervivencia libre de enfermedad, SG= supervivencia global, CSS= supervivencia causa específica.

Primer autor	Pacientes (n)	RT: Preop vs postop	RT convencional vs IMRT	QT	SLE a 5 años
Shehadeh	37	RT postop 100%	Convencional	100%	93% 1 año
Colletier	136	RT postop 100%	Convencional	1%	74%
Reddy	52	RT preop 60%	Convencional	No reseña	51%
Beldi	113 total 91intención curativa	RT postop 52.2%	Convencional	18.5%	27%
Grau	352 total 277 intención curativa	QX de rescate	Convencional	0%	45%
Issing	167	RT postop 70.7%	Convencional	9%	42.7% SG
Erkal	126	RT postop 40% RT preop 16%	Convencional	3%	67% CSS
Klem	21	RT preop 76.2%	IMRT	66.6%	85% SG 2 años
Madani	23	RT postop 83%	IMRT	13%	74.8% SG 2 años
Frank	52	RT preop 25.4% RT posop 25.4%	IMRT	27%	88% 5 años
Shousthari	27	RT postop 59.2% RT preop 14.8%	IMRT	29.6%	83.9% 3 años

TÉCNICA DE RADIOTERAPIA

1. Irradiación cervical ipsilateral vs irradiación cervical bilateral extensa

Existen dos estrategias en el tratamiento de RT de los TPOD: la irradiación cervical bilateral extensa (RTCBE) y la irradiación ipsilateral del cuello afecto (RTCI). La RTCBE incluye las cadenas ganglionares bilaterales y la mucosa faríngea completa y la laringe (Figura 2); este tratamiento produce xerostomía en un porcentaje de pacientes no despreciable, así como fibrosis y en las series más antiguas estenosis esofágicas. Debido a esto, se ha intentado reducir el tamaño del campo de irradiación, realizando en aquellos casos en los que sea posible, la irradiación ipsilateral del cuello afecto (RTCI).

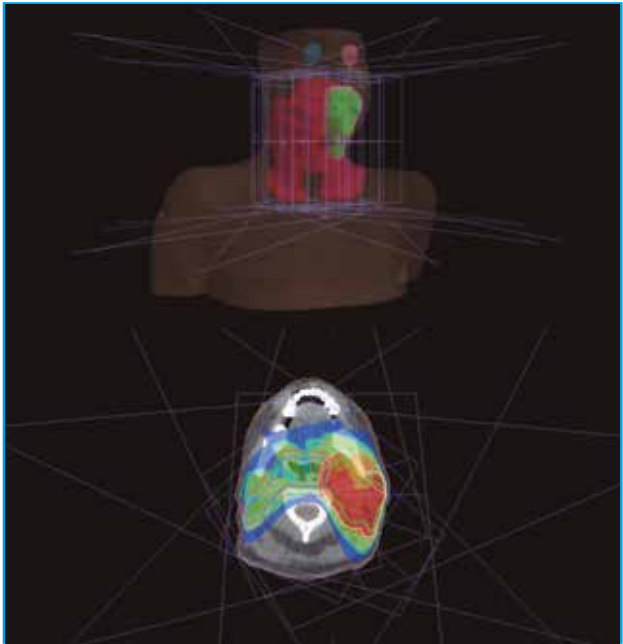


Figura 2. Planificación del tratamiento de radioterapia: ejemplo de técnica de irradiación cervical bilateral extensa en un paciente con tumor primario de origen desconocido (TPOD).

Con la RTCBE se consigue mayor control del tumor primario original, así como un aumento del CLR en el lado contralateral. En el estudio de Reddy (11), en el que se analizan 52 pacientes tratados con cirugía y RT adyuvante, se observó que en el 44% de los pacientes tratados con RTCI reaparecía la enfermedad en la localización del tumor primario frente a un 8% de los pacientes tratados con RTCBE (p =0.0005). En cuanto al control local del lado afecto, no existen diferencias en cuanto a emplear una técnica u otra.

Weir (12) comparó los resultados obtenidos en 85 pacientes tratados con RTCI frente a 59 pacientes en los que el tratamiento fue RTCBE. No hubo

diferencias en la SG a 5 años en ambos grupos aunque reaparecieron más tumores primarios (6 vs 1) en el grupo de RTCI.

En el estudio del grupo danés publicado en 2000 (13), 26 pacientes recibieron solo RTCI frente a 277 pacientes que recibieron RTCBE. El análisis multivariante, no mostró diferencias significativas en las cifras de control del tumor primario (87 vs 77%), control a nivel del cuello afecto (52 vs 43%), CLR (48 vs 31%), supervivencia causa específica (42 vs 32%) y SG (34 vs 22%). Los pacientes tratados con RTCI presentaban un riesgo relativo de recurrencia en la región de cabeza y cuello de 1.9 (p=0.05) comparado con los tratados con RTCBE.

En otro estudio, Lige y (14) también obtuvo resultados similares de SG a 5 años después de RT postoperatoria RTCI frente a RTCBE (22% vs 23%) en un grupo de 95 pacientes (59 unilateral/36 bilateral). El fracaso a nivel ganglionar fue de 34% después de RTCI frente a 25% después de RTCBE, sin obtenerse diferencias significativas (p=0.21). El tumor primario reapareció en el 12% después de la RTCI y en el 6% tras la RTCBE.

En base a los resultados de estos estudios retrospectivos, la cuestión sobre si se debe incluir en el campo de radioterapia la mucosa faríngea sigue siendo un tema de debate. Los factores a tener en cuenta a la hora de indicar la irradiación ipsilateral o bilateral del cuello, son la extensión inicial de la enfermedad, el nivel ganglionar, la presencia de extensión extracapsular, el estado general del paciente y sus comorbilidades, así como la presencia o no de enfermedad a distancia. Además el beneficio de la irradiación extensa debe ser sopesada teniendo en cuenta la toxicidad potencial tanto aguda como crónica y las dificultades futuras en casos de reirradiación por recidiva locoregional.

En líneas generales, en pacientes jóvenes con un buen estado general, se debe considerar la irradiación cervical bilateral y de la mucosa, empleando una técnica de RT precisa. En pacientes de edad avanzada pluripatológicos, se debe realizar la irradiación ipsilateral (Figura 3).

2. Volumen de tratamiento

Existe discrepancia acerca de cuánta mucosa incluir en el tratamiento de los TPOD. La tendencia actual es a limitar la mucosa a irradiar en función del nivel ganglionar afecto inicialmente.



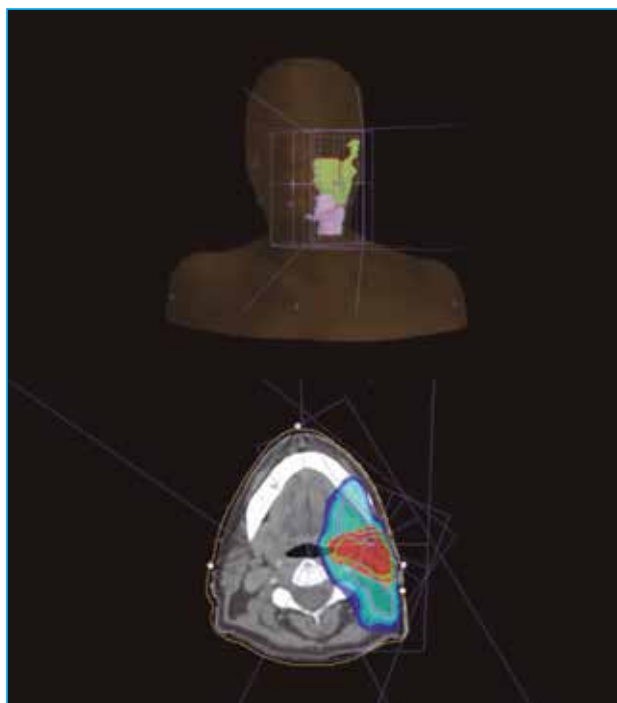


Figura 3. Planificación del tratamiento de radioterapia: ejemplo de técnica de irradiación cervical unilateral en un paciente con tumor primario de origen desconocido (TPOD).

Cuando la enfermedad inicial asiente en los niveles II ó V, la mayoría de los primarios ocultos deberían estar localizados en el tejido linfático del anillo de Waldeyer, por lo tanto, el volumen debería incluir la nasofaringe y la orofaringe. La hipofaringe y laringe podrían excluirse, ya que es raro que el primario asiente en estas localizaciones.

No es necesario irradiar la cavidad oral a menos que el paciente presente una adenopatía submandibular (nivel I). En esos casos se debe incluir la cavidad oral y orofaringe pero no la nasofaringe.

Los ganglios afectados en el nivel III son más frecuentes en tumores que asientan en la laringe e hipofaringe. En pacientes con afectación del nivel III, se recomienda incluir la nasofaringe, orofaringe e hipofaringe, así como la laringe.

En el caso de que la afectación sea en la fosa supraclavicular, existe actualmente acuerdo en hacer RTCI sin incluir la mucosa faríngea, ya que es poco probable que el origen del tumor primario oculto sea la esfera de cabeza y cuello y habría que pensar en un primario pulmonar.

3. Papel de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

Hasta hace pocos años, la técnica de radioterapia que más se ha empleado en el tratamiento de los TCC ha sido la radioterapia conformada tridimensional (RTC3D). Esta forma de irradiación, al concentrar la dosis en la zona del tumor, reduce los efectos secundarios y permite la escalada de dosis, mejorando los resultados terapéuticos. Una técnica de radioterapia aún más avanzada, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), permite administrar altas dosis de radiación y al mismo tiempo reducir la dosis en los tejidos normales, disminuyendo por tanto la incidencia de efectos secundarios (15) (Figura 4).

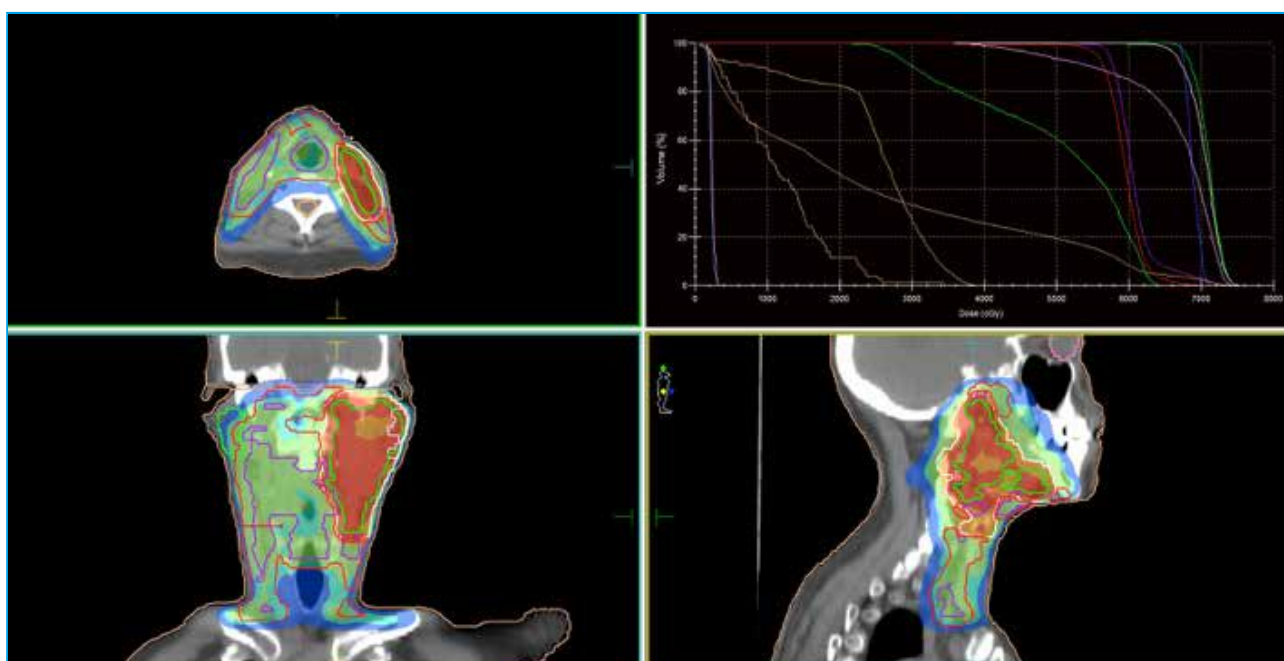


Figura 4. Mapa de distribución de dosis del tratamiento de radioterapia de paciente con TPOD empleando técnica de IMRT.

Varios estudios retrospectivos observacionales sugieren que la IMRT puede proporcionar un control locoregional efectivo de la enfermedad, limitando la toxicidad tardía y potencialmente mejorando a largo plazo la calidad de vida de los pacientes (16, 17, 18, 19), especialmente en aquellos casos en los que se decide RTCBE. En el estudio de Madani (20), 23 pacientes tratados con IMRT se comparan con 18 tratados con RT convencional. La incidencia de disfagia aguda grado III fue significativamente menor en el grupo de IMRT (4.5% vs 50%, $p=0.03$) así como de xerostomía tardía grado III (11.8% vs 53.4%, $p=0.03$), mientras la eficacia en términos de SG y supervivencia libre de enfermedad a distancia fue la misma en ambos grupos. En el estudio del MD Anderson (21), se analizan 52 pacientes tratados con IMRT, 27 de ellos tratados con intención adyuvante y 25 con intención radical, se consigue un CL en la mucosa del 98.1 % a los 5 años, CL ganglionar del 94.2% a los 5 años y una SG a los 5 años del 81%; las complicaciones descritas son xerostomía grado I en 6 pacientes, xerostomía e hipotiroidismo grado II en 3 y 1 paciente respectivamente y esofagitis grado III en 2 pacientes.

La precisión de la técnica de RT puede influir positivamente en los resultados de los pacientes con TPOD. Así en el estudio de Ligey, describen un mejor CLR empleando técnicas de RTC3D ó IMRT comparado con RT 2D en 95 pacientes tratados entre 1990 y 2007 (40% vs 78%, $p=0.026$). Se debe tener en consideración que los pacientes que recibieron RT 2D, se trataron hace más de 20 años, siendo los procedimientos diagnósticos menos sofisticados que en la actualidad.

Las nuevas técnicas de radioterapia como la IMRT, que permite tratamientos de alta conformación de la dosis, junto con la incorporación de RT guiada por la imagen (IGRT) que aporta exactitud en la administración del tratamiento, abren paso a la RT adaptativa que corrige las variaciones del paciente y del tumor a lo largo del tratamiento. Estos avances permitirán una mejor calidad de vida de los pacientes y podrán conducir a una mejora de los resultados terapéuticos.

4. Dosis del tratamiento de RT

La dosis de prescripción en un tratamiento de RT con intención radical varía según las series entre 65-70 Gy con fraccionamiento convencional de 1.8-2 Gy sobre el o los ganglios afectados no resecaados, 50-56 Gy sobre el cuello no afecto y la mucosa. Si existe una alta sospecha de localizar el tumor primario en

una zona concreta de la mucosa, tras realizar PET/TC, se recomienda una dosis de 60-66 Gy (22) en la zona de captación.

En el caso de tratamiento de RT adyuvante, la dosis sobre el lecho quirúrgico recomendada es de 54-60 Gy, con fraccionamiento convencional, mientras si existe extensión extracapsular, se recomienda una dosis de 64-66 Gy.

Cuando se emplea la IMRT, el fraccionamiento puede variar en las diferentes áreas y según el protocolo de cada centro. Así la dosis en los ganglios afectados puede ser de 69.96 Gy con fraccionamiento de 2.12 Gy por fracción, sobre la mucosa de 59.4 Gy con 1.8 Gy por fracción y sobre el cuello no afecto de 54.12 Gy con fraccionamiento de 1.64 Gy por sesión.

En RT adyuvante, la dosis sobre el lecho quirúrgico sería 66 Gy con fraccionamiento de 2 Gy por fracción y la dosis sobre el cuello no afecto 54.12 Gy con un fraccionamiento de 1.64 Gy por fracción.

CONCLUSIONES

El manejo terapéutico de los TPOD sigue siendo controvertido, por lo que debe ser un abordaje multidisciplinar e individualizado en cada paciente.

Sólo se recomienda cirugía exclusiva en pacientes N1 ó N2a en nivel I sin factores de mal pronóstico. El resto deben realizar RT adyuvante.

La RT radical es eficaz por la capacidad de tratar el posible origen del tumor primario. En caso de objetivarse enfermedad residual tras el tratamiento se puede realizar cirugía de rescate.

La QT se emplea junto a la RT en pacientes N2 con factores de mal pronóstico como la ECE y en N3.

Existen dos estrategias en el tratamiento con RT: la RTCBE y la RTCI. En ambas la SG y el CLR son similares, existiendo diferencias en cuanto al control del origen del tumor primario y del cuello contralateral a favor de la RTCBE y en cuanto a la toxicidad a favor de la RTCI. Se debe valorar de manera individualizada, pero en general en pacientes con buen estado general y jóvenes se recomienda la RTCBE y en ancianos con comorbilidades la RTCI.

Técnicas como la IMRT han demostrado reducir toxicidad aguda y crónica sobre todo en aquellos pacientes en los que se emplea RTCBE sin afectar al CLR y SG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Issing WJ, Taleban B, Tauber S y col. Diagnosis and management of Carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaringol* 2003; 260:436-443.
2. Colletier PJ, Garden AS y col. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head and neck* 1998; 20: 674-681.
3. Beldi D, Jerecek-Fosa BA y col. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1051-1058.
4. Coster JR, Foote RL, Olsen KD y col. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:743-749.
5. Nieder C, Gregoire V, Ang K y col. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an Apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:727-733.
6. Jerecek-Fossa BA y col. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Reviews* 2004; 30: 153-64.
7. Boscolo -Rizzo P y col. Carcinoma metastatic of cervical lymph nodes from an occult primary tumor: the outcome after combined modality therapy. *Ann of Surg Oncol* 2007; 14: 1575-82.
8. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ y col. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:55-63.
9. Lopez M, Cerezo L, Martin M y col. Neck dissection after radiochemotherapy in patients with locoregionally advanced head and neck cancer. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 812-816.
10. Shehadeh NJ, Ensley JF, Kucuk O y col. Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck* 2006; 10: 1090-1098.
11. Reddy SP y col. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck mucosal irradiation vs ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:797-802.
12. Weir L, Keane T, Cummings B y col. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognosis factors. *Radiother Oncol* 1995; 35: 206-211.
13. Grau C, Johansen LV, Jacobsen J y col. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours: Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000; 55:121-129.
14. Ligey A, Gentil J y col. 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.
15. Gupta T1, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Dinshaw K, Prabhash K, Chaturvedi P, D'Cruz A. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2012 Sep; 104(3): 343-8. doi: 10.1016/j.radonc.2012.07.001. Epub 2012 Jul 30.
16. Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL y col. Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:1100.
17. Villeneuve H, Despres P, Fortin B y col. Cervical lymph node metastases from unknown primary cancer: a single institution experience with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1866-1871.
18. Shoushtari A, Saylor D, Kerr KL y col. Outcomes of patients with head and neck cancer of unknown primary origin treated with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:e83-e91.
19. Janssen S, Glanzmann, Huber G y col. Individualized IMRT treatment approach for cervical lymph node metastases of unknown primary. *Strahlentherapie und Onkologie* 2014; 190: 386-393.
20. Madani I, Vakaet L, Bonte K y col. Intensity modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1158-1166.
21. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J y col. Intensity modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head and neck primary site: MD Anderson cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:1005-1010.
22. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers. Versión 2.2014. Disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

Quimioterapia en el tratamiento del tumor primario de origen desconocido.

Rodríguez Salas N; Castelo Fernández B; Jiménez Munárriz B.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz.

El carcinoma de origen desconocido del área ORL debe ser considerado una entidad potencialmente curable, siempre que la enfermedad no sea metastásica al diagnóstico. Aquí todos los esfuerzos de los tratamientos quirúrgico, radioterápico, quimioterápico, sea de inducción, concomitante o secuencial, deben ser aplicados de la misma forma que en las neoplasias del área ORL con primario conocido. Igualmente la preservación de órgano y función con la menor de las morbilidades debe ser el objetivo del abordaje, asegurando las posibilidades de curación del paciente.

El objetivo del tratamiento quimioterápico (QT) en los pacientes con carcinoma de origen desconocido avanzado, recurrente o metastático es prolongar la supervivencia y controlar la sintomatología, sin empeorar la calidad de vida de los pacientes, con los tratamientos y procedimientos a aplicar.

Los estudios realizados en los años 80 y 90 se basaban en regímenes que contenían QT basadas en 5-Fluorouracilo o Cisplatino. En estos estudios, la mayoría de los casos eran adenocarcinomas. Las tasas globales de respuesta estaban en torno al 20-30% con unas medianas de supervivencia de 5- 10 meses. En general, la posterior incorporación de taxanos al arsenal terapéutico mejoró estos resultados, con un discreto aumento en la mediana de supervivencia global (9,6 meses frente a 8,3 meses en los regímenes sin taxanos), que se mantenía a los 2 años de seguimiento (21% vs 16% respectivamente), tal como muestra un metanálisis publicado en 2013 (1). Estos regímenes fueron diseñados de forma empírica, con las drogas entonces disponibles.

Con objeto de conseguir una mayor individualización de la terapéutica, es preciso tener una orientación del posible origen de la enfermedad lo más aproximada posible con las técnicas diagnósticas, histopatológicas y moleculares. Aquí entran en juego los estudios

de perfiles de expresión génicos, así como las nuevas técnicas y marcadores de inmunohistoquímica que son capaces de predecir el lugar probable del tumor primario en un 89 y 83% respectivamente.

En el cáncer de origen desconocido seleccionar los tratamientos oncológicos orientados al posible origen primario de la enfermedad, sus características moleculares y mutacionales, incrementa la supervivencia global, que, suele estar en torno a los 10-12 meses (2).

Los avances actuales en las técnicas de next generation sequencing (NGS) pueden explorar targets a los que dirigir los tratamientos en función de alteraciones moleculares (mutaciones, amplificaciones, etc) (3), que junto con el resto de estudios puedan permitir terapias específicas dirigidas a ellas; si bien este campo todavía es un abordaje investigacional (4, 5).

Los pacientes diagnosticados de carcinoma de origen desconocido van a ser clasificados, con objeto de orientar la terapéutica en función de la histopatología, en cuatro categorías: adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma neuroendocrino y carcinoma pobremente diferenciado. Posteriormente nos aproximaremos en función de la presentación clínica.

BÚSQUEDA DEL TUMOR PRIMARIO

La primera aproximación diagnóstica, cuando las metástasis cervicales son de un carcinoma epidermoide, es una exhaustiva exploración del área ORL. El origen en el área ORL suele ocasionar adenopatías cervicales superiores o medias y hasta en un 25% de los casos están asociados a la infección por el virus del papiloma humano (6). Las adenopatías cervicales inferiores o supraclaviculares tienen como origen más frecuente el pulmonar.

En pocas ocasiones la histología muestra un carcinoma indiferenciado, en cuyo caso, especialmente si son pacientes jóvenes hay que descartar que se trate de un linfopitelioma de cavum, sarcomas....

MANEJO TERAPÉUTICO DE METÁSTASIS CERVICALES DE ORIGEN DESCONOCIDO

1. Metástasis cervicales de carcinoma epidermoide

La afectación clínica ganglionar al diagnóstico constituye el factor más importante a la hora de diseñar el tratamiento y a la hora de establecer un pronóstico; así un reciente análisis sistemático de la literatura muestra una supervivencia a 5 años del 61% en estadio N1 y del 26% si es N3 (6).

1.1. Quimioradioterapia adyuvante

En aquellos casos con enfermedad resecable el abordaje suele ser cirugía seguida de radioterapia o radioquimioterapia (RT/QT), si existen factores de riesgo. No existen estudios prospectivos que comparen estos abordajes, por lo que los datos de eficacia y supervivencia derivan de estudios observacionales. Así, en dos trabajos tanto la radioquimioterapia concomitante como la adyuvante a la cirugía en casos N2 o N3 demuestran supervivencias prolongadas en el 89% de los pacientes, si bien dada la toxicidad considerable en términos de mucositis severa y necesidad de hospitalización, el abordaje de RT/QT postoperatoria debe ser restringido a casos de alto riesgo, con cirugías con márgenes positivos o bien con afectación ganglionar, con extensión extracapsular, al menos N2 (7, 8).

El régimen óptimo de tratamiento en los tratamientos combinados de RT y QT debe ser individualizado. El metanálisis MACH-NC mostró un incremento de un 10% en la supervivencia global a 5 años, con los esquemas de RT/QT basados en platino, si bien este beneficio no era significativo en el paciente anciano (>70 años) o en aquel con peor estado general (ECOG ≥ 2) (9).

Podemos, en pacientes con muy buen estado general, utilizar quimioterapia basada en Cisplatino a dosis de 100mg/m² de superficie corporal cada 21 días, en combinación con el esquema convencional de RT que incluye una dosis total de 70Gy con fraccionamiento de 1.8-2Gy por dosis/día adminis-

trados en 6-7 semanas (10, 11, 12, 13). El número de ciclos de cisplatino dependerá del esquema de fraccionamiento utilizado en la RT, suelen ser 2 o 3 ciclos cada 21 días. Otros regímenes alternativos incluyen el Cisplatino o Carboplatino semanal, si el estado general no es bueno o existen.

Cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor de factor de crecimiento epidérmico, sobre-expresado en la mayoría de neoplasias de cabeza y cuello, ha sido evaluado en combinación con RT frente a RT sola, con mejora de la supervivencia global. No ha sido comparado de forma directa con el tratamiento estándar de RT/QT basada en platinos, por lo que esta estrategia debe ser considerada en casos donde los platinos estén contraindicados o en recaídas locales o regionales que puedan ser reirradiadas (14, 15).

Independientemente de cualquier esquema de tratamiento RT/QT escogido, se debe tener especial interés en la vigilancia de la posible toxicidad generada, así como mantener un buen apoyo en domicilio para minimizar los efectos secundarios y garantizar el cumplimiento del tratamiento.

1.2. Quimioterapia de inducción

La estrategia de quimioterapia de inducción previa a cirugía, a RT y/o RT/QT concurrente radical en neoplasias de cabeza y cuello comenzó a explorarse, en la década de los 90, a raíz de los buenos resultados obtenidos, en términos de tasas de respuestas y mejor supervivencia, en ensayos que usaban combinaciones de Cisplatino y 5-Fluorouracilo en infusión de 5 días. Posteriormente se desarrollaron ensayos en los que se añadía un taxano a la combinación previamente referida. El estudio TAX 324 incluyó 501 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello irresecable, que se randomizaban a recibir tres ciclos de Docetaxel+Cisplatino+5-FU (TPF) frente a Cisplatino+5-FU seguido de QT-RT concurrente con carboplatino semanal. La supervivencia global fue significativamente mayor en la rama de TPF: 52 vs 42% de supervivencia a 5 años. Sin embargo, la toxicidad fue importante, con una tasa no despreciable de mielosupresión y mucositis severa (16, 17).

El otro gran estudio de la estrategia de QT de inducción es el ensayo EORTC-24971/TAX 323 que randomizó 358 pacientes a recibir 4

ciclos de TPF a dosis inferiores a las utilizadas en el TAX 323 con posterior tratamiento de RT. El 35% tenían enfermedad irresesable.

El resto eran tumores localmente avanzados resecables. Nuevamente la adición de taxanos mejoró la mediana de supervivencia: 18,8 meses vs 14,5 meses y con menor toxicidad (7).

La publicación de un meta-análisis que incorpora un total de 1772 pacientes provenientes de 5 ensayos confirman que la adición de taxanos al esquema de QT de inducción se asocia a una reducción significativa del riesgo de muerte (42 vs 35% a 5 años, con un Hazard ratio de 0.79, 95% CI 0.70-0.89) y a un menor riesgo de recaída locoregional (44 vs 52%, HR 0.79, 95% CI 0.66-0.95) (18).

La estrategia de QT de inducción en neoplasias del área ORL debe ser individualizada y ofrecida a aquellos pacientes con buen estado general y enfermedad locoregional extensa no susceptible a cirugías efectivas o bien a aquellos con intención de preservación de órganos o en los que se prevé un elevado riesgo de recurrencia locoregional. Este abordaje precisa de un adecuado soporte de factores estimulantes de colonias de granulocitos y antibioterapia empírica para minimizar el riesgo de mielosupresión e infección severa.

Los ensayos DeCIDE (20) y PARADIGM (21) son dos fases III diseñados para comparar el esquema de inducción TPF con el estándar de tratamiento (RT/QT radical basada en platino). No demostraron superioridad de la inducción, pero el cierre precoz de ambos estudios, por falta de reclutamiento, y los esquemas de quimioterapia que se emplearon en combinación con la RT, diferentes a los habituales, sigue dejando sin responder el verdadero papel de la inducción en el manejo de estos tumores localmente avanzados.

1.3. Quimioterapia para la enfermedad avanzada o metastásica

Las combinaciones basadas en platinos son las más usadas en carcinomas escamosos de origen desconocido. Las combinaciones de Cisplatino con 5-Fluorouracilo son las que tradicionalmente más se han recomendado (19). Recientemente se ha revisado la

eficacia de este esquema en un metaanálisis, con tasas de respuestas globales del 54,5% y de supervivencia global de 10 meses (20).

Otras combinaciones recomendadas incluyen: Carboplatino +Paclitaxel, Carboplatino +Docetaxel (21) con tasas de respuesta del 32% y supervivencia global en torno a 16 meses, Cisplatino+Paclitaxel con datos similares a la combinación de Cisplatino-5FU (2). Los resultados de un estudio en Fase II en neoplasias de origen desconocido muestra unas tasas de respuestas globales del 42% y supervivencia global de 11 meses, con este último esquema (23).

Algo mejores son los datos de las combinaciones de Docetaxel +Cisplatino con tasas de respuestas globales en tumores de origen desconocido de diversas histologías en torno al 60 % y tasas de supervivencia global de 16 meses (24). La combinación Cisplatino+Gemcitabina ha sido explorada en un pequeño Fase II de origen desconocido con una supervivencia global de 11 meses (25).

Las combinaciones de tres fármacos, Docetaxel, Cisplatino y 5-Fluorouracilo ha sido ampliamente estudiada en neoplasias escamosas de cabeza y cuello, con tasas de respuesta que superan el 70%, tal como ha sido expuesto en el apartado de QT de inducción, a expensas de mayor toxicidad (13, 14, 15).

En pacientes con buen estado general y funcional pueden ofrecerse combinaciones con el anticuerpo monoclonal Cetuximab. Estudios en Fase II demostraron actividad de Cetuximab en monoterapia en pacientes platino-resistentes del 12 al 14%. Un estudio Fase III posterior demostró tasa de respuesta de Cisplatino+Cetuximab frente a Cisplatino+Placebo de 26 frente a 10% (26). Los resultados del ensayo en Fase III EXTREME que incluyó a 442 pacientes que recibían Cetuximab en combinación con Cisplatino/5FU o Carboplatino/5FU vs QT estándar con los mismos dobles, muestran tasas de respuesta del 36% vs 20% y, lo que es más importante, ha sido el único ensayo en demostrar un impacto significativo en supervivencia global de 10,1 frente a 7,4 meses (27).

Otras combinaciones de nueva generación son Cisplatino +Docetaxel +Cetuximab (28) o Cisplatino +Paclitaxel +Cetuximab (29).

2. Metástasis cervicales de histología no epidermoide

2.1. Metástasis cervicales de adenocarcinoma de origen desconocido

Si la histología es adenocarcinoma debe descartarse un origen en las glándulas salivares. En esta situación, si la enfermedad es abordable quirúrgicamente, debe intervenir, aplicando los tratamientos de RT o RT/QT concomitante adyuvante en casos de enfermedad nodal extensa o extensión extracapsular. Si la enfermedad es recurrente o metastásica se deben plantear tratamientos basados en las drogas activas, como son: cisplatino, ciclofosfamida, antraciclinas, carboplatino, vinorelbina, entre otras.

2.2. Metástasis cervicales de carcinoma indiferenciado

Si la histología es de carcinoma pobremente diferenciado o con rasgos neuroendocrinos debe descartarse una carcinoma de origen en la nasofaringe. El tratamiento de la enfermedad localizada sería RT exclusiva y en casos de enfermedad localmente avanzada RT/QT concurrente con Cisplatino trisemanal, seguida de QT adyuvante a base de Cisplatino-5FU. Los esquemas de inducción no han demostrado superioridad frente a la administración de QT adyuvante, los esquemas más empleados como QT de inducción en carcinoma de nasofaringe incluyen combinaciones de platinos y taxanos: Docetaxel+cisplatino+5FU, Docetaxel+Cisplatino, Cisplatino+5FU o Cisplatino+Epirrubicina+Paclitaxel (30, 31, 32). Si la enfermedad es metastásica o recurrente las combinaciones más útiles son: Carboplatino+Cetuximab, Cisplatino+Gemcitabina o Gemcitabina+ Vinorelbina (33, 34, 35).

2.3. Metástasis cervicales de histologías poco frecuentes

Si los estudios histopatológicos y analíticos son coherentes con otros orígenes como tiroides, paratiroides, melanoma o linfoma, deben realizarse los tratamientos acorde a estas específicas etiologías.

QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

La segunda línea de tratamiento de la enfermedad metastásica deben plantearse en aquellos pacientes con adecuada situación funcional. La elección de esquemas de poliquimioterapia o de monoterapia variará en función de los recibidos previamente, incorporando fármacos no recibidos con anterioridad como Cetuximab, Vinorelbina, Metotrexate, etc. (Tabla 1).

Tabla 1. Esquemas de quimioterapia para tumores de origen desconocidos.	
ESQUEMA	DOSIS
Paclitaxel Carboplatino	200mg/m2 IV en 3 hr, día 1 AUC=6 IV, día 1 Cada 21 días
Cisplatino Gemcitabina	100mg/m2 IV, día 1 1250 mg/m2 IV, día 1 y 8 Cada 21 días
Oxaliplatino Leucovorin 5-FU	85mg/m2 IV en 2 hrs, día 1 400mg/m2 IV en 2 hrs, día 1 400mg&m2 IV en bolo, día 1 y posteriormente 2400mg/m2 en infusión continua de 46-48 hrs
(mFOLFOX)	
Docetaxel Cisplatino 5-FU	75mg/m2 IV, día 1 75mg/m2 IV, día 1 750mg/m2/día IV en infusión continua día 1-5 Cada 21 días
Paclitaxel Cisplatino	175mg/m2 IV, día 1 60mg/m2 IV, día 1 Cada 21 días
Docetaxel Carboplatino	75mg/m2 IV, día 1 AUC 5 IV, día 1 Cada 21 días
Docetaxel Cisplatino	(opción 1) 60mg/m2 IV, día 1. 80mg/m2 IV, día 1 (opción 2) 75mg/m2 IV, día 1. 75mg/m2 IV, día 1 Cada 21 días
Cisplatino Fluorouracilo	20mg/m2 IV, día 1-5 700mg/m2 IV en infusión continua de 24 hrs, día 1-5 Cada 28 días

La combinación Taxol-Cetuximab (estudio Erbitax) ha sido evaluada tanto en primera como en segunda línea de tratamiento siendo eficaz y muy bien tolerada (36).

SEGUIMIENTO

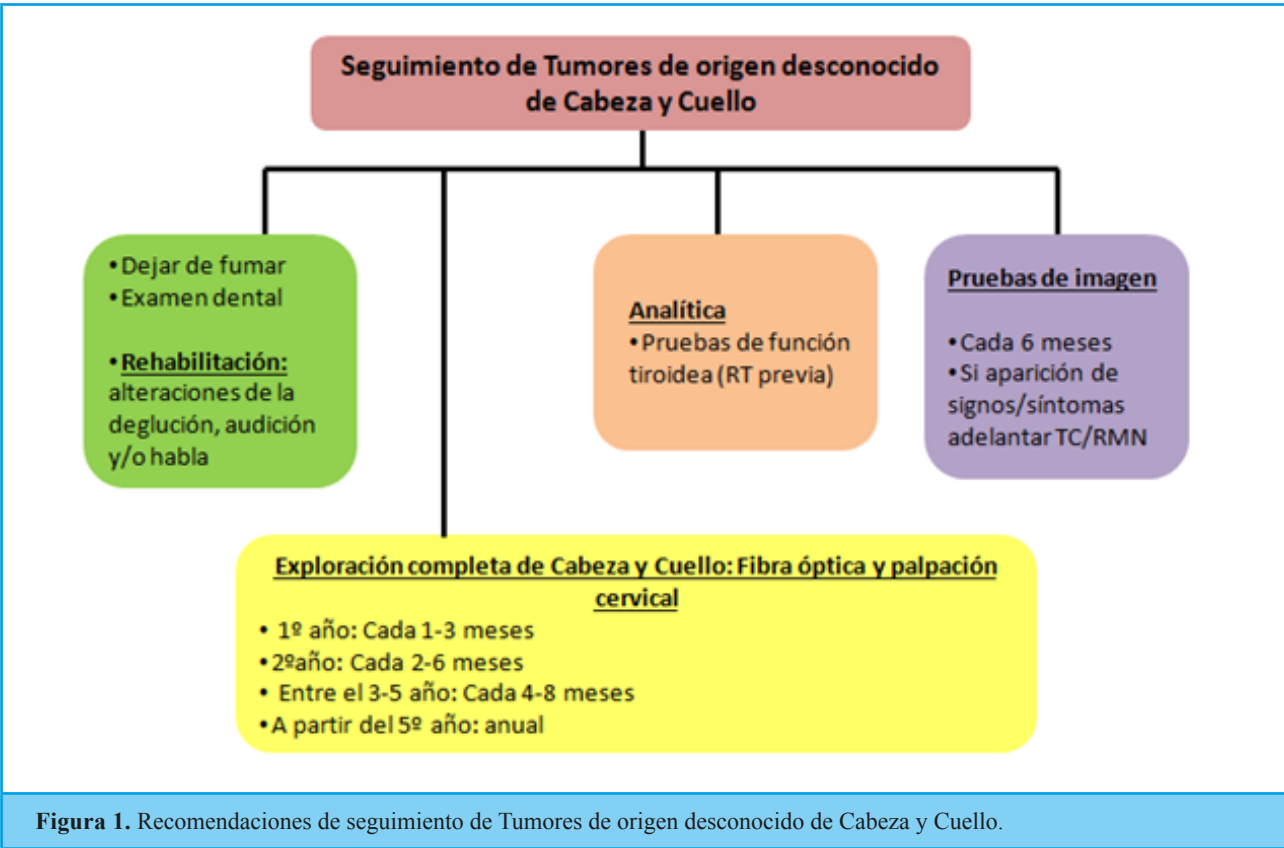
El seguimiento de estos pacientes consiste principalmente en la exploración directa y completa del cuello con periodicidad más o menos variable en función de los hallazgos: en el primer año cada 1-3 meses, el segundo año cada 2-6 meses, a partir del tercer hasta el 5 año cada 4-8 meses. A partir del 5to año se realizará anual.

Con respecto a las pruebas de imagen se realizaran cada 6 meses y la periodicidad puede verse reducida por la aparición de síntomas o signos.



Dado que la mayoría de estos pacientes tiene antecedente de tabaquismo, se debe insistir en dejar de fumar y realizar pruebas de imagen que incluyan también la valoración del tórax.

Otras medidas de seguimiento incluyen la evaluación de problemas dentales, medición de TSH, así como valoración de las posibles secuelas auditivas y problemas para la deglución, especialmente importantes si ha recibido RT como parte del tratamiento. En la Figura 1 se describen las recomendaciones de seguimiento para estos pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

1. Lee J, Hahn S, Kim DW, et al. Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108:39-48.
2. Green AC. Cancer of unknown primary: does the key lie in molecular diagnostics?. Cytopathology 2015; 26, 61-63
3. Greco A. Cancer of unknown primary site: still an entity, a biological mystery and metastatic model. Nat Rev Cancer 2014; 14: 3-4.
4. Tothill RW, Li J, Mileskin L et al. Massively- parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown pri- mary. J Pathol 2013;231:413-23.
5. Varadhachary G and Raber N. Cancer of unknown primary site. N Eng J Med 2014; 371; 8: 757-765.
6. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil as induction chemotherapy in unresectable head and neck cancer. N Eng J Med 2007; 357: 1695.
7. Forastiere AA, Maor M, Weber RS, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx. induction Cisplatin/5FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. J Clin Oncol 2006; 24: 284s.
8. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Eng J Med 2003; 349: 2091.
9. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009; 92: 4.
10. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.
11. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.
12. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.
13. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys.
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locally advanced head and neck cancer: a 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010; 11: 21.
15. Ang KK; Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized Phase III Trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma. RTOG 0522. J Clin Oncol 2014; 32(27):2940-50.
16. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Eng J Med 2007; 357: 8636.
17. Lorch JH1, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011; 12: 153.
18. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol 2013; 31: 2854.

19. Khansur T, Allred C, Little D, Anand V. Cisplatin and 5-fluorouracil for metastatic squamous cell carcinoma from unknown primary. *Cancer Invest* 1995;13:263-266
20. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:681-685.
21. Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Med Oncol* 2007;24:259-264.
22. Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2007;25:182- 188.
23. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:681-685.
24. Mukai H, Katsumata N, Ando M, Watanabe T. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33:32-35.
25. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial. *Eur J Cancer* 2012;48:721-727.
26. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-8654.
27. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2008;359:1116-1127.
28. Guigay J, Fayette J, Dillies A-F, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEx) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03 [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 15):Abstract 5505.
29. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5578-5587.
30. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705-1715.
31. Bae WK, Hwang JE, Shim HJ, et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin and 5FU induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locoregionally advanced npc. *Cancer Chem other Pharmacol* 2010; 65:589-595.
32. Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:242-249.
33. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3568-3576.
34. Jin Y, Cai XY, Shi YX, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Oct;138(10):1717-25.
35. Chen C, Wang FH, Wang ZQ, et al. Salvage gemcitabine-vinorelbine chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinumbased chemotherapy. *Oral Oncol* 2012;48:1146-1151.
36. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ; Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):1016-22.

17.

Seguimiento del paciente con tumores de origen desconocido tras el tratamiento

Brandáriz Castelo JA; Almodóvar Álvarez C; Calvo Pérez M.
Servicio de ORL. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Los tumores de origen desconocidos representan del 1 al 3% de todos los tumores de cabeza y cuello, y entre el 2 y el 10% de las metástasis cervicales (1, 2, 3).

El seguimiento pos-tratamiento tiene varios objetivos:

- Detectar el tumor primario o las recidivas cervicales.
- Disminuir y paliar los efectos secundarios de los tratamientos recibidos.
- Dar apoyo psicosocial.
- Realizar registros de datos para valorar eficacia de tratamiento.
- Tratar el tumor primario o recidiva loco-regional.

Para llevar a cabo este seguimiento es preciso una unidad multidisciplinar (29) (servicio de medicina nuclear, radioterapia, oncología, radiología, máxilofacial).

SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO

1. Examen clínico y fibroscópico

La endoscopia es parte esencial en el examen clínico de todos los pacientes, en lesiones de pequeño tamaño es más eficaz que las pruebas de imagen (4, 5).

Las alteraciones tisulares como el edema, fibrosis, necrosis y crecimiento submucoso y multicéntrico, limitan su eficacia (6).

Los síntomas posteriores al tratamiento con QT-RT son frecuentes y se consideran alertas cuando aumentan de intensidad o aparecen nuevos síntomas, y esto hace posible solicitar estudios más específicos.

2. Endoscopia directa bajo anestesia general más biopsia

La dificultad de la exploración en consulta puede hacer necesario realizar endoscopia bajo anestesia general.

La sospecha de recidiva o presencia de tumor primario precisa de confirmación patológica y para ello se realizan biopsias.

La negatividad de las biopsias con alta sospecha no descarta tumor, mas del 50% de las biopsias iniciales son negativas y con un 30% de falsos negativos (7).

Las pruebas radiológicas (TC, PET, RM), pueden mejorar la localización de las lesiones y disminuir las biopsias falsas negativas.

3. Dirigir la búsqueda según la localización de las metástasis cervicales

Entre el 10 y el 15% de los pacientes desarrollarán tumor primario en la mucosa aerodigestiva o recidiva cervical durante los 5 años de seguimiento (8, 9, 10).

La orofaringe, en particular la base de lengua es la localización más común (11, 12, 13).

Otros lugares de aparición del tumor primario son: nasofaringe lengua y seno piriforme.

Muchos autores (9, 30, 31) consideran los tumores primarios que aparecen después de los 5 años del diagnóstico como segundos tumores.

La radioterapia disminuye la aparición de tumores primarios (9, 15).

Se han publicado comparaciones entre pacientes tratados exclusivamente con cirugía y otros con

radioterapia, que evidencian la disminución de la incidencia de lesiones submucosas primaria en pacientes irradiados (16, 17).

La localización de las metástasis cervicales puede orientar a la búsqueda del tumor primario (Tabla 1).

Tabla 1. Localización de metástasis cervicales y posible tumor primario.		
Nivel	Nódulos linfáticos cervicales	Posible localización tumor primario
I	Submandibular, Submentoniano	Suelo de boca, labios, parte anterior de la lengua
II	Yugulodigástrico - Yugular superior	Orofaringe, base de lengua, amígdala, laringe y rinofaringe
III	Yugular media	Laringe supraglótica, seno periforme, región retrocricóidea
IV	Yugular inferior	Hipofaringe, subglotis, tiroides, esófago
V	Supraclavicular	Pulmón, tiroides, esófago

4. Programa de seguimiento-calendario

Según la NCCN (18) se recomienda la realización de historia y examen físico exhaustivo según el siguiente esquema:

- Primer año: cada 1-3 meses.
- Segundo año: cada 2-4 meses.
- Hasta el quinto año: cada 4-6 meses.
- Después del quinto año: cada 6-12 meses.

Los esquemas de seguimiento presentan gran variabilidad y suelen ser adoptados sin valorar su eficacia y sin soporte de evidencia clínica.

El seguimiento debería programarse de forma individual para cada paciente de la misma forma que se decide el tratamiento.

La propuesta de seguimiento oncológico en la unidad multidisciplinar que funciona en el Hospital 12 de Octubre puede resumirse en el siguiente recuadro (19).

- El esquema de seguimiento debe ajustarse a las características de cada caso.
- Priorizar las revisiones a demanda de síntomas sobre las programadas.
- Las revisiones programadas pueden suspenderse a los 2-3 años de seguimiento, quedando a demanda del paciente.
- Programa de revisiones básicas:
 - 1er año: cada 3 meses alternando los servicios implicados.
 - 2º año: cada 4 meses alternando los servicios implicados.
 - 3er año: cada 6 meses alternando los servicios implicados.
 - 4º año en adelante: a demanda del paciente.
- Las revisiones programadas serán clínicas sin pruebas de imagen
- Las pruebas de imagen se solicitarán ante una sospecha de recidiva.

5. Pruebas radiológicas

Las recomendaciones de la NCCN es disponer de una prueba basal antes de los 6 meses del tratamiento y realizar pruebas de imagen posteriores sólo en base de síntomas o signos, sin indicación rutinaria en pacientes asintomáticos (18).

Las pruebas de imagen nos pueden dar información anatómica (TC, RM, ecografía) o funcional (PET, RM con difusión o PET-TC).

Los seguimientos con PET-TC cada 3-4 meses han mostrado utilidad dentro de los primeros 24 meses tras tratamiento, a partir de los cuales no se justifica su uso prolongado (solo el 8% del total del PET-TAC detectan lesión o metástasis en enfermedad asintomática) (20, 21).

La radiografía de tórax para el diagnóstico de metástasis pulmonares es controvertido, frente al uso de TC de tórax.

El uso de ecografía cervical es útil en manos de radiólogos con experiencia para detectar nódulos de hasta 3 mm y es útil para dirigir la biopsia (PAAF) (22). Los cambios fisiológicos y metabólicos pueden aparecer antes que los cambios

estructurales por ello el PET es de gran utilidad para su detección. Sin embargo, se ha demostrado una alta tasa de falsos positivos.

La combinación de PET-TC aumenta la exactitud de la localización anatómica de las lesiones funcionales detectadas por el PET (23, 24).

6. Estudios moleculares

La detección de VEB puede hacernos pensar en los tumores de origen nasofaríngeo así como la de VPH en la orofaríngeo (25, 2).

DISMINUIR O PALIAR LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS

Los tipos de toxicidad después del tratamiento vienen determinados por los órganos y tejidos sanos incluidos en los campos de irradiación o cirugía realizada. Los más frecuentes son la mucositis, la xerostomía, disfagia, disfonía, hombro doloroso y el hipotiroidismo. La disminución del volumen de saliva y la disminución del Ph está directamente relacionado con un cambio en la composición de la saliva y en el cambio de la flora oral.

- Síndrome de XEROSTOMÍA-DISFAGIA incluye:
 - Alteración del gusto.
 - Dificultad en la masticación y deglución.
 - Predisposición a grietas y ulceraciones de la mucosa.
 - Cambios en la flora oral que ocasionan caries e infecciones.
 - Osteoradionecrosis mandibular.
 - Alteraciones esofágicas por acidificación del Ph salivar.

El manejo de la xerostomía incluye la prevención, la estimulación y el tratamiento sintomático (28).

La prevención no siempre es posible, aunque la radioterapia de intensidad modulada ha disminuido los síntomas.

- Hipotiroidismo:

Existe una incidencia elevada de hipotiroidismo primario tras la radioterapia, es recomendable iniciar el cribado mediante determinación de

TSH durante el primer año después de RT y mantenerlo durante un largo periodo de tiempo, dado que su efecto sobre el tiroides puede manifestarse tardíamente.

- Hombro doloroso:

Las complicaciones de la cirugía radical del cuello incluyen: linfedema facial, infección, lesión de pares craneales VII, X y XII. El nervio espinal accesorio junto a ramas CIII, IV, y V del plexo cervical, inervan el músculo trapecio que es el que realiza la rotación ascendente del hombro. Su afectación produce hombro caído que además de ser antiestético es doloroso y produce limitación funcional.

Es importante valorarlo y derivarlo a rehabilitación para evitar contracturas cervicales y rigidez articular.

EVALUACIÓN PSICOSOCIAL

Los programas psicoeducativos a pacientes y familiares tienen como objetivo facilitar la comprensión de la enfermedad oncológica y la toma de decisión en el tratamiento y seguimiento médico.

Es preciso valorar los cambios de estado de ánimo, percepción de la realidad, deterioro cognitivo, o problemas económicos; para ello contamos con el equipo de psico-oncólogos.

Ayudar e incidir en el abandono de los hábitos tóxicos

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO O RECIDIVA LOCOREGIONAL

En el caso de aparecer el tumor primario o recurrencia cervical hay que valorar las posibilidades terapéuticas: cirugía o la reirradiación con quimioterapia.

En los tumores nasofaríngeos, en pacientes irradiados previamente, se puede utilizar braquiterapia o radio cirugía estereotáxica, en pocos casos seleccionados se puede emplear cirugía de rescate.

Cuando no existe esta posibilidad, será preciso el uso de quimioterapia paliativa.



BIBLIOGRAFÍA

1. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J(2003) Diagnostic and therapeutic Management of cancer of unknown primary. *Eur J Cancer* 39:1990-2005.
2. StrojanP,Ferlito A, Medina JE, et al.Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck:I, A review of diagnostic approaches.*Head Neck* 2013; 35: 123-132.
3. Hamoir M,Troussier I. Les adenopathies metastatiques d'un carcinoma epidermoïde sans porte d'entrée. Quelle est l'attitude actuelle? *Bull Cancer* 2014; 101:455-60.
4. Karni RJ, Rich JT Sinha P. Transoral laser microsurgery: a new approach for unknown primary to the neck:a review of diagnostic approaches.*Head Neck.* 2013;35:123-132.
5. Metha V, Johnson P, Tassler A. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck: a role for transoral robotic surgery.*Laryngoscope*.2013; 123:146-151.
6. Zbären P,Weidner s, Thoeny HC.Laryngeal and hypopharyngeal carcinomas after chemo radiotherapy:a diagnostic dilemma.*Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 16: 147-153, 2008.
7. Brouwer j, Bodar EJ de Bree R. Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy : room for improvement? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261:417-422,2004.
8. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. (2003). Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck.*Eur Arch Otorhinolaryngol* 260:436-443.
9. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J (2000). Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours.Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology.*Radiother Oncol*.55:121-129.
10. Suarez C , Rodrigo JP, Rinaldo A (2010) Current treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:1811-1824.
11. Kothari P, Randhawa PS , Farrel R ; Role of tonsillectomy in the search for squamous cell carcinoma from unknown primary in the head and neck.*Br J Oral Maxillofac Surg* 46:283-287,2008.
12. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE : Tonsillectomy vs deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *Laryngoscope*119:102-106,2009.
13. Koch WM, Bhatti N, Williams MF; Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head neck Surg* 124:331-333, 2001.
14. Iganej S, Kagan R: Metastatic squamous cell carcinoma of the neck an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck* 24: 236-246,2002
15. Beldi D, Jereczek-Fosa BA DÓnofrio A(2007)Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site : retrospective analysis of 113 patients . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1051-1058.
16. Huang CC , Teseng FY, Yehe TH (2008) Prognostic factors of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma.*Otolaryngol Head Neck surg* 139:429-435.
17. Jereczek-Fossa BA, Jasse J, Orecchia R (2004) Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from unknown primary.*Cancer Treat Rev* 30:153-164.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. National Comprehensive Cancer Network.2007.
19. Brandáriz JA. Algoritmo de seguimiento de los tumores de Cabeza y Cuello. Monográfica AMORL (2014).
20. Dunksky KA, Wehrmann DJ,Osman MM.PET_CT and the detection of the asymptomatic recurrence or second primary lesions in the treated head and neck Cancer patients. *Laryngoscope*,2002;112:2009-14.
21. Kao J, Vu HL,Genden EM.the diagnostic and prognostic utility of positron emission tomography-computed tomography-based follow-up after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer* 115:4586-94,2009.
22. Wojciech K, mydlarz Md. Transcervical Ultrasound Identifies Primary tumor site of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma.*Otol Head Neck surgery* .Vol 151(6) 1090-1092, 2014.
23. Isles MG,McConkey C.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* 33: 210-22,2008.
24. Klabbers bM, Lammerts AA.,The value of positron emission tomography for monitoring response to radiotherapy in head and neck cancer. *Mol Imaging Biol* 5:257-70,2003.
25. Kara S, Davis MD, Kenneth B.Occult primary head and neck squamous cell carcinoma :Utility of discovering primary lesions. *Otol Head and Neck Surgery* 2014, vol 151(2) 272-278.
26. Rietbergen MM, Braakhuis BJM. No evidence for active human papillomavirus (HPV) in fields surrounding HPV –positive oropharyngeal tumors.*JOral pathol Med* . 2014;43:137-142.
27. Madani I, Vakaet L.(2008). Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 71;1158-1166.
28. Cerezo L, Martin M, Lopez M. Xerostomia post-Radiation therapy. Efficacy of treatments based on olive oil, betaine and xylitol. *Avances en Odontostomatologia* . Vol 30- Num 3-2014.
29. Cerezo L, Raboso E, Ballesteros AI, Unknown primary cancer of the head and neck: a multidisciplinary approach. *Clin Transl Oncol* (2011) 13:88-97.
30. Colletier PJ, Garden As, Morrison WH: Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure.*Head Neck* 20:674-681,1998.
31. Shi M, Xi_Fu W Jing-Jia L, Management of lymph node metastases from an unknown primary site site to the head and neck(review) *Molecular and clinical Oncology* 2:917-922. 2014.

Papel del PET-TAC en el seguimiento tras el tratamiento del tumor primario de origen desconocido

Mucientes Rasilla J ¹; Rodríguez Alfonso B ¹; García Berrocal JR ².
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

¹Servicio de Medicina Nuclear. ²Servicio de Otorrinolaringología.

INTRODUCCIÓN

En las guías clínicas existen pocas recomendaciones específicas sobre valoración de respuesta al tratamiento y seguimiento de los tumores de origen desconocido (1, 2, 3). Actualmente el PET-TC con 18F-FDG no tiene un papel en la evaluación de la respuesta durante la quimio o radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. No obstante, una vez completada la terapia, el PET-TC está desempeñando un importante papel en la valoración de respuesta, la estratificación del riesgo y la indicación de terapias adicionales. Estos buenos resultados pueden ser aplicados a pacientes con tumor de origen desconocido cervical según recomendación de las principales guías y protocolos internacionales (1-3).

Tampoco existe consenso sobre la utilización de técnicas de imagen durante el seguimiento y, aunque su uso suele limitarse a la valoración de hallazgos sospechosos de recidiva, podría tener un papel en determinados subgrupos de pacientes.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A LA TERAPIA

En los últimos años ha aumentado mucho el uso del PET-TC para valorar la respuesta a la terapia. El objetivo es evaluar de la forma más exacta y precoz los cambios debidos al tratamiento, y modificar la actitud terapéutica dependiendo de los resultados del estudio (4) (Figura 1A y 1B).

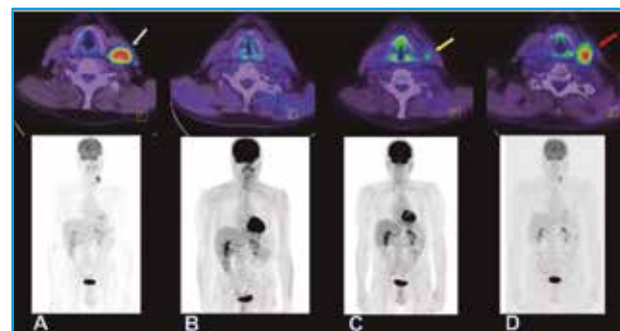


Figura 1. Varón de 60 años remitido para búsqueda de tumor primario y estudio de extensión tras el hallazgo de una adenopatía cervical patológica con biopsia positiva para metástasis de carcinoma epidermoide. a) El estudio PET-TC confirma captación patológica en nivel IV laterocervical izquierdo (flecha azul) y no se visualiza tumor primario. El paciente recibe tratamiento con quimio-radioterapia y se realiza reevaluación con PET-TC a las 10 semanas de completado el tratamiento. B) El estudio muestra ausencia de captación patológica en territorios ganglionares cervicales compatible con respuesta completa al tratamiento. C) Se realiza un nuevo PET-TC como parte del seguimiento tras 12 meses de completado el tratamiento, en el que se objetiva un leve incremento de la captación de nueva aparición en nivel laterocervical III izquierdo (Flecha amarilla). Estos hallazgos no se confirman mediante exploraciones complementarias que incluyen PAAF ganglionar por lo que se decide seguimiento. D) 6 meses después se realiza un nuevo estudio que demuestra clara progresión de los hallazgos descritos en el estudio previo (flecha roja) posteriormente confirmados mediante histología como recidiva ganglionar de carcinoma epidermoide.

La valoración de la respuesta con técnicas convencionales es compleja debido a que la cirugía y la radioterapia provocan inflamación, fibrosis y distorsión morfológica que dificulta la diferenciación entre la presencia de tumor residual o la respuesta completa (5).

Existe evidencia en la literatura que justifica el uso del PET-TC en esta indicación. El PET-TC ha demostrado tener un alto valor predictivo negativo (VPN) una vez completada la terapia. En el primer meta-análisis disponible (6), publicado en 2008, se alcanza un VPN 96% en la valoración de las adenopatías cervicales. Estos resultados han sido confirmados posteriormente en otro meta-análisis, donde obtienen un VPN del 94,5% (7). El valor predictivo positivo (VPP) es muy inferior, en torno al 50%, aunque demuestran que este parámetro mejora si el PET-TC se realiza 10 o más semanas tras finalizar la radioterapia (6).

• ¿Cuál es el mejor momento para realizar un PET tras completar la terapia?

Es necesario conocer la persistencia de enfermedad lo más pronto posible para poder realizar una cirugía de rescate si fuera posible, ya que una cirugía de rescate realizada de forma precoz puede mejorar el control local y la supervivencia (8), y retrasarla puede aumentar las complicaciones (9).

Por otro lado, realizar este estudio demasiado pronto aumenta el número de falsos positivos, indicando por tanto cirugías innecesarias.

En un paciente tratado con intención radical de un tumor de origen desconocido cervical, si existe sospecha clínica o radiológica de persistencia o progresión durante o inmediatamente después de finalizar la terapia, el PET-TC con FDG puede ser realizado de forma inmediata (10). En caso de ser negativo se debería realizar otro estudio PET-TC según el protocolo que estuviera previsto. A pesar de que tras finalizar la terapia el VPP del PET-TC es bajo, en este subgrupo de pacientes es más probable un verdadero positivo por lo que el PET-TC alcanza un VPP por encima del 90% (10).

En caso de no existir sospecha de persistencia o recidiva, la valoración de respuesta por PET-TC debe posponerse por encima de ocho semanas tras completar la radioterapia o cuatro tras la cirugía. Recientemente se ha demostrado que los PET-TC realizados en un intervalo menor de 7 semanas tienen menor exactitud que los realizados con un intervalo mayor. Si bien es cierto que no encuentran diferencias significativas entre los realizados entre las semanas 7-11 y los realizados en las semanas 11-14, la verdad es que el VPN es mayor en el grupo 11-14, (96% frente a 92%) y también lo es el VPP (87% frente a 84%). Por tanto parece adecuado posponer la evaluación entre la semana 7 y 14, tal como lo

hace la mayor parte de los grupos (7) que realiza el PET-TC adecuándolo al momento sugerido en las guías clínicas que recomiendan realizarlo a las 12 semanas (1).

• Interpretación de los estudios de respuesta a la terapia

La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) estableció unos criterios de respuesta de PET en 1999 (11). Posteriormente se publicaron los criterios *Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors* (PERCIST)(12) donde una respuesta metabólica completa se define como la desaparición de la captación patológica de FDG en todas las lesiones. No hay criterios de respuesta establecidos para la valoración de los tumores de cabeza y cuello. En algunos estudios (13) se ha intentado utilizar un umbral de SUV por debajo del cual los estudios podrían ser considerados como negativos. No obstante el SUV (*Standardized Uptake Value*) es un parámetro que está influenciado por multitud de factores técnicos y humanos (14), por lo que no es adecuado utilizar un valor absoluto para determinar la presencia o ausencia de enfermedad.

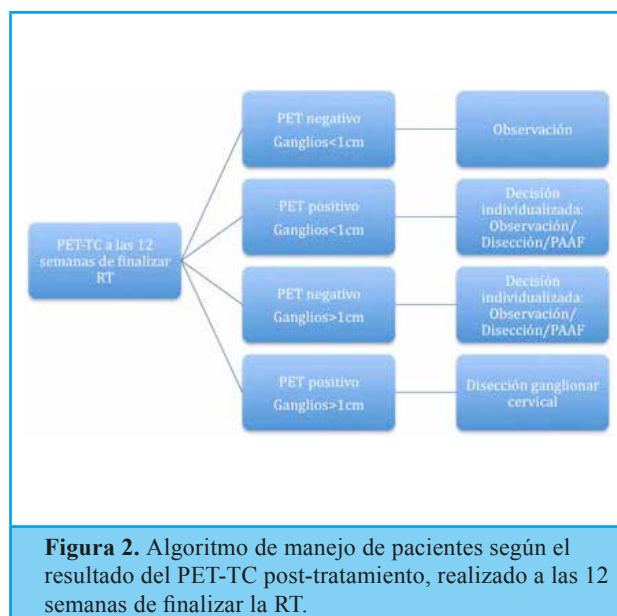
Recientemente se han intentado aplicar criterios de respuesta específicos (15). Su objetivo es disminuir la variabilidad inter e intraobservador. Se utiliza una escala con cinco categorías dependiendo de si la captación de las lesiones es (1) menor que la yugular interna, (2) mayor que la yugular pero menor que el hígado, (3) captación difusa mayor que el hígado, (4) captación focal mayor que el hígado, o (5) captación focal intensa. Las tres primeras categorías son consideradas como respuesta metabólica completa. Al contrario que en otros tumores, en los tumores de cabeza y cuello, se considera negativa una captación de mayor intensidad que el parénquima hepático siempre que sea difusa, teniendo en cuenta que estos pacientes pueden presentar intensos fenómenos inflamatorios secundarios a la radioterapia.

De momento estos criterios se han introducido escasamente en la práctica clínica.

• Implicaciones clínicas de la valoración de respuesta con PET-TC

Teniendo en cuenta su homogéneamente alto VPN, un PET-TC negativo implica con mucha seguridad ausencia de enfermedad. Esto permite modificar la terapia dependiendo de los resultados del PET-TC.

En pacientes tratados con quimiorradioterapia o con radioterapia exclusiva, un PET-TC realizado a las 12 semanas metabólicamente negativo, en el que tampoco existan adenopatías mayores de un centímetro se recomienda observación. En los estudios metabólicamente positivos y con adenopatías mayores de un centímetro se recomienda linfadenectomía. Si alguno de los dos estudios es positivo (adenopatías mayores de un centímetro sin captación patológica o adenopatías hipermetabólicas menores de un centímetro) se aconseja individualizar la decisión entre observación, punción de la adenopatía o linfadenectomía (1) (Figura 2).



UTILIDAD DEL PET-TC EN EL SEGUIMIENTO

No está recomendado utilizar de rutina métodos de imagen en el seguimiento de pacientes asintomáticos curados de un tumor de cabeza y cuello (1, 3). No existen estudios prospectivos que comparen el seguimiento con PET-TC con el seguimiento convencional. La evidencia se basa en estudios retrospectivos que, aunque muestran un beneficio diagnóstico, no han demostrado un impacto clínico (16, 17). No hay diferencia en la supervivencia entre las recidivas encontradas con PET-TC o las encontradas clínicamente o con otros métodos de imagen (18). No obstante, un aumento en la supervivencia puede no ser la única razón para recomendar un estudio de imagen en el seguimiento. Por un lado los pacientes y sus médicos obtienen información pronóstica muy relevante y una mayor sensación de control de su enfermedad, por otro lado el paciente recibe mayor radiación y se genera más gasto.

Los estudios disponibles que utilizan el PET-TC en el seguimiento encuentran un VPP y especificidad moderadas con una alta sensibilidad y VPN (19). Dos estudios PET-TC negativos realizados en el seguimiento podrían eliminar la necesidad de realizar estudios de imagen hasta que exista sospecha de recidiva clínica (20). Algunos grupos recomiendan realizar seguimiento con PET-TC al menos los primeros 12 meses tras finalizar la terapia (17), un estudio a los 3-4 meses y después cada 6 meses. Probablemente un subgrupo de pacientes se podría beneficiar de un seguimiento activo con PET-TC, aunque este subgrupo no está definido hasta la fecha (19) (Figura 1C y 1D).

En resumen, en pacientes tratados de un TOD cervical, el PET-TC permite descartar razonablemente persistencia de enfermedad debido a su alto VPN y, si bien no existe consenso sobre el momento más adecuado para su realización, en la mayor parte de los casos se recomienda esperar entre 8 y 12 semanas tras finalizar la radioterapia. En cuanto a la utilidad del PET-TC en el seguimiento, dada la falta de evidencia a favor o en contra, debe tenerse en cuenta los riesgos-beneficios de manera individualizada en el contexto de los comités interdisciplinarios de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN guidelines in Head and Neck Cancers. Consultado el 20/04/2015 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
2. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21:v184-v186.
3. Fizazi K., Greco F. A., Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22:vi64-vi68.
4. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006;354:496-507. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N, et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995; 36: 1747-1757.
5. 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;33:210-22.
6. Gupta T, Master Z, Kannan S, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S, Rangarajan V, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2083-2095.
7. Yom SS, Machtay M, Biel MA, Sinard RJ, El-Naggar AK, Weber RS et al. Survival impact of planned restaging and early surgical salvage following definitive chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx and hypopharynx. *Am J Clin Oncol*. 2005;28:385-392.
8. Keski-Säntti H, Mustonen T, Schildt J, Saarilahti K, Mäkitie AA. FDG-PET/CT in the Assessment of Treatment Response after Oncologic Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2014;7:25-9.
9. Nakamura S, Toriihara A, Okochi K, Watanabe H, Shibuya H, Kurabayashi T. Optimal timing of post-treatment [18F]fluorodeoxyglucose-PET/CT for patients with head and neck malignancy. *Nucl Med Commun* 2013; 34: 162-167.
10. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-82.
11. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122S-50S.
12. Moeller BJ, Rana V, Cannon BA, Williams MD, Sturgis EM, Ginsberg LE et al. Prospective risk-adjusted [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography assessment of radiation response in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2509-2515.
13. Boellaard R. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *J Nucl Med*. 2009;50:11S-20S.
14. Marcus C, Ciarallo A, Tahari AK, Mena E, Koch W, Wahl RL, et al. Head and Neck PET/CT: Therapy Response Interpretation Criteria (Hopkins Criteria)—Interreader Reliability, Accuracy, and Survival Outcomes. *J Nucl Med*. 2014; 55: 1411-1416.
15. Schwartz DL, Barker Jr J, Chansky K, Yueh B, Raminfar L, Drago P et al. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma—too much for too little? *Head Neck* 2003;25:990-999.

16. Kostakoglu L, Fardanesh R, Posner M. Early detection of recurrent disease by FDG-PET/CT leads to management changes in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Oncologist*. 2013;18:1108–1117.
17. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, Shen T, Kaplan MJ, Colevas AD et al. Impact of positron emission tomography /computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. *Cancer* 2013;119:1349-1356.
18. Roman BR, Goldenberg D, Givi B; Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS). Guideline recommended follow-up and surveillance of head and neck cancer survivors. *Head Neck*. 2015. doi: 10.1002/hed.24100. [Epub ahead of print].
19. McDermott M, Hughes M, Rath T, Johnson JT, Heron DE, Kubicek GJ, et al. Negative predictive value of surveillance PET/CT in head and neck squamous cell cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1632-1636.