

ISSN: 2340-3438

Edita: Sociedad Gallega de
Otorrinolaringología.

Periodicidad: continuada.

Web: [www: sgorl.org/revista](http://www.sgorl.org/revista)

Correo electrónico:

actaorlgallega@gmail.com

SGORL PCF
Sociedad Gallega de Otorrinolaringología
y Patología Cervicofacial



Acta Otorrinolaringológica Gallega

Artículo original

Proposta de protocolo para a abordagem de metástase ganglionar cervical no carcinoma primário oculto baseado num estudo retrospectivo

Proposal of a protocol to management of cervical metastasis of unknown primary tumor based on a retrospective study

Clara Magalhães; Nuno Oliveira; Roberto Nakamura; Delfim Duarte
Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Recibido: 8/12/2014 Aceptado: 3/2/2015

Resumen

Objetivos: Estudar a abordagem dos doentes com metástase ganglionar cervical no Carcinoma Primário Oculto (CPO), e conceber um protocolo de atuação no Hospital Pedro Hispano (HPH).

Material e Métodos: Estudo retrospectivo, descritivo e crítico dos doentes com diagnóstico de metástase ganglionar cervical com CPO no HPH, desde 2000 a 2010.

Resultados: Na nossa amostra, a realização de biópsias por ORL, de amigdalectomia e da *Positron Emission Tomography* (PET) confirmaram-se úteis na localização do tumor primário. Determinamos um tempo médio de referenciação a Otorrinolaringologia (ORL) de 6 meses, tempo superior revisto na literatura. Este facto condicionou estadiamentos mais avançados, pelo que, a primeira abordagem terapêutica foi Radioquimioterapia em 67% dos casos.

Conclusões: Os resultados obtidos incentivaram a formulação de um protocolo de abordagem diagnóstica no HPH.

Palabras clave: metástases ganglionares cervicais, carcinoma primário oculto, protocolo.

Correspondencia: Clara Sofia Magalhães Mota
Serviço ORL do Hospital Pedro Hispano.
Email: mota.clara@gmail.com

Abstract

Purpose: Study the approach of patients with cervical lymph node metastases from unknown primary tumor, and conceive a protocol in HPH.

Material and Methods: Retrospective, descriptive and critical, study of HPH patients with cervical lymph node metastases from unknown primary tumor, since 2000 to 2010.

Results: In the review of the cases and about the diagnostic investigations: the ENT biopsy, tonsillectomy and PET showed a fundamental importance in the diagnostic of primary tumor site. The median time to refer the patient for ENT was 6 months, superior to the literature review. This reflect a late traceability. Therefore, the patients had advanced stages, resulting in a first therapeutic approach with Radiochemotherapy in 67% of the cases.

Conclusions: The results obtained, encouraged the formulation of a protocol for diagnostic management in HPH.

Keywords: cervical lymph node metastases, unknown primary tumor, protocol.

Introducción

Apesar da maioría dos tumores primários da cabeza e do pescoço serem identificados ao exame objetivo, estima-se que cerca de 2 a 9% apresentam-se sob a forma de metástase ganglionar cervical com CPO¹. O CPO apresenta uma disseminação metastática precoce, regional e à distância, sem lesão primária visível. Sugerindo que, o aparecimento e progressão do CPO, possam ser realizados através de mecanismos envolvendo vias moleculares e bioquímicas².

O tipo histológico mais frequente do CPO é o espinocelular (75%), seguido por adenocarcinoma, indiferenciado e outros tipos de tumores mais raros, tais como: linfoma ou melanoma³. O nível cervical mais frequente é o nível II, seguido pelo nível III, e menos frequentemente os níveis I, IV e V^{1,4}. O envolvimento unilateral é o mais frequente (90%), e o tamanho médio da metástase ganglionar é de 5 cm (no caso do carcinoma espinocelular)⁵, com prevalência do estadio N2 da classificação TNM^{1,4,6}. A maioria é do género masculino, com idade média de 50 anos^{4,7}.

O tempo médio de referenciação a ORL é de 3 meses⁶.

Nos últimos anos, observou-se uma diminuição da incidência de CPO, devido a uma maior eficácia dos exames de diagnóstico na deteção do tumor primário, tais como a nasofaringolaringoscopia flexível, laringoscopia em suspensão sob anestesia geral com biópsias cegas e amigdalectomia¹. O desenvolvimento mais recente na endoscopia [*narrow band imaging combined with magnifying endoscopy* (NBI-ME)] e imagiologia [*positron emission tomography with fluorodeoxyglucose*

(PET-FDG)] têm vindo a modificar o rumo da avaliação diagnóstica. Ainda assim, há tumores pequenos que podem estar em áreas que pela sua complexidade anatómica ou por limitações nas técnicas diagnósticas não são detetados, como no caso de tumores nas criptas profundas da amígdala ou na base da língua².

A avaliação destes doentes por ORL, com exame cuidado e completo da cabeça e pescoço, com visualização direta por nasofaringolaringoscopia flexível ou laringoscopia em suspensão sob anestesia geral e biópsia de lesão suspeita ou biópsias cegas, é essencial na abordagem do CPO.

Já no estudo da metástase cervical, este é realizado por biópsia por punção aspirativa (PBA), que apresenta uma eficácia de 95%⁸. A repetição da PBA em alguns casos é necessária, bem como biópsia aberta. A biópsia aberta será o último recurso, dado a controvérsia no seu uso por aumento da recorrência local, e poderá ser ponderada nos casos de suspeita elevada de linfoma, sarcoma, melanoma ou adenocarcinoma. Os doentes deverão estar preparados para a possibilidade de esvaziamento ganglionar cervical durante a biópsia aberta⁵.

A identificação do tumor primário permite um tratamento mais dirigido, que no caso da Radio-terapia (RT) é de extrema importância na redução de efeitos secundários, condicionando morbidade mais reduzida. Permite ainda melhor deteção em caso de recorrência ou emergência do tumor primário. Na maioria dos doentes é realizada cirurgia seguida de RT. No entanto, a abordagem terapêutica é ainda controversa. A cirurgia é apenas recomendada em doentes selecionados, particularmente pN1 sem extensão extracapsular. A RT da área ganglio-

nar cervical ipsilateral é ainda inferior à irradiação extensa ganglionar cervical bilateral e da mucosa do eixo faringolaríngeo¹¹. Se esta irradiação intensa prolonga de facto a sobrevida, é ainda incerto.

Embora o papel da Quimioterapia permaneça igualmente incerto, parece ser benéfica nos doentes com doença ganglionar N2 e N3⁹.

Não há estudos randomizados ou prospetivos que suportem nenhuma das abordagens anteriormente descritas^{5,10}.

A sobrevida aos 5 anos varia entre 35 a 50% com doença livre documentada e nível 3 de evidência⁹.

Apesar de vários estudos, as abordagens, diagnóstica e terapêutica, não foram estabelecidas, existindo apenas linhas orientadoras com base em estudos retrospectivos, nem sempre consensuais, permanecendo assim um desafio para ORL. Os autores realizaram um estudo retrospectivo de análise descritiva e crítica dos doentes com CPO na sua instituição, e propuseram-se à realização de um protocolo de atuação na abordagem diagnóstica destes casos.

Material y Métodos

O trabalho de análise estatística que se apresenta foi realizado com recurso ao *software* SPSS 17.0 e os dados foram avaliados com recurso a métodos estatísticos descritivos (mínimo, máximo, média, mediana, desvio-padrão e percentagem).

Os autores apresentam um estudo retrospectivo, através de consulta de processo clínico, de todos os doentes com diagnóstico de metástase ganglionar cervical com CPO, tipos histológicos espinocelular e indiferenciado, da sua instituição, desde 2000 a 2010. Foram revistos 47 processos clínicos e incluídos 30 doentes. Definiu-se como critérios de exclusão: outros tipos histológicos, metástase envolvendo apenas a área supraclavicular ou infraclavicular na altura do diagnóstico e neoplasia prévia com menos de 5 anos de *follow-up*.

A base de dados realizada incluiu: características da amostra (género, idade); tempo de referência a ORL e tempo de *follow-up*; características da metástase cervical (tipo histológico, tamanho, níveis atingidos, estadio N da classificação TNM); exames complementares de diagnóstico para estudo da metástase cervical (PBA, biópsia excisional ou esvaziamento ganglionar cervical) e para estudo do tumor primário [exame objetivo ORL, biópsia de lesão suspeita ou biópsias múltiplas se lesão não visível (nasofaringe, amígdalas, base da língua e seios piriformes), TC e/ou RM, Endoscopia Digestiva Alta (EDA), broncoscopia e PET]; metástases à distância; em caso de óbito a sua causa e tipo de terapêutica instituída.

Resultados

Na tabela 1 apresentam-se as características da amostra. O tempo médio de referência a ORL foi de 6 meses. O tempo de *follow-up* incluiu doentes entre 36 a 156 meses.

Na tabela 2 mostra-se o tipo histológico e como foi realizado o seu diagnóstico (tabela 3). Assim como, os doentes que no momento de referência a ORL já apresentavam metástases à distância (tabela 4).

Tabela 1: Caracterização da amostra.

Género	N	%
Masculino	27	90
Feminino	3	10
Idade		
Mínimo = 33; Máximo = 73; Média = 55,2		

Tabela 2: Caracterização da metástase ganglionar cervical quanto ao tipo de exame para diagnóstico e tipo histológico.

	Tipo de exame	N	%
Diagnóstico	1ª PBA	17	56,7
	2ª PBA	7	23,3
	biópsia excisional	5	16,7
	biópsia incisional	1	3,3
Tipo histológico	espinocelular	21	70,0
	indiferenciado	9	30,0

Tabela 3: Caracterização da metástase ganglionar cervical (nível, estadio e tamanho) segundo o tipo histológico.

		Tipo Histológico			
		Espinocelular		Indiferenciado	
		N	%	N	%
Nível	I	6	17,1	0	0,0
	II	14	40,0	7	58,3
	III	8	22,9	1	8,3
	IV	3	8,6	1	8,3
	V	4	11,4	3	25
Estadio	N1	3	14,3	1	11,1
	N2a	5	23,8	2	22,2
	N2b	7	33,3	4	44,4
	N2c	2	9,5	0	0
	N3	4	19,0	2	22,2
Tamanho	Média em cm	6.3		4	

Tabela 4: Metástases à distância segundo tipo histológico.

Metástases	Tipo Histológico			
	Espinocelular		Indiferenciado	
	N	%	N	%
Ausentes	15	71,4	4	44,4
Pulmonares	2	9,5	3	33,3
Hepáticas	4	19	2	22,2

Quanto à avaliação diagnóstica todos os doentes realizaram TC ou RM. A biópsia ORL foi efetuada em 26 doentes e foi positiva em 16 casos, com cerca de 31% dos doentes ($n = 8$) permanecendo como ocultos (tabela 5). É de salientar que, o diagnóstico foi positivo com repetição da biópsia em 3 espinocelulares (1 na base da língua e 2 na hipofaringe), e uma terceira biópsia em 1 espinocelular na base da língua e 1 indiferenciado na nasofaringe, estes últimos corresponderam a emergência

do tumor primário, após o qual os doentes já tinham iniciado terapêutica. Na biópsia ORL, o local mais frequente do tumor primário foi amígdala e base da língua no carcinoma espinocelular, e a nasofaringe no indiferenciado (gráfico 1). A amigdalectomia bilateral foi realizada em 14 doentes (50%), com 4 positivos (28%). Foi realizada PET em 10 doentes, com 3 falsos positivos, 3 negativos e 4 com confirmação do diagnóstico. A PET foi realizada previamente às biópsias cegas

apenas em 2 doentes e demonstrou ser útil para biópsia de área mais suspeita, que confirmou o diagnóstico.

De seguida apresenta-se a terapêutica que foi instituída (gráfico 2).

Aos 3 anos de *follow-up* verificou-se 63,3% de óbitos (19 doentes): 7 por causa locorregional, 5 por metástases à distância, 2 por AVC do tronco e 5 não foi possível determinar a causa por falta de registo clínico.

Tabela 5: Exames auxiliares de diagnóstico realizados para estudo dos doentes.

Avaliação diagnóstica N° doentes		
TC e/ou RM	30	100%
Biópsia ORL:	26	87%
1	21	80%
2	3	12%
3	2	8%
Amigdalectomia	14	50%
PET	10	33%
EDA	4	13%
Broncoscopia	4	13%



Gráfico 1: Resultado da biópsia ORL segundo tipo histológico.

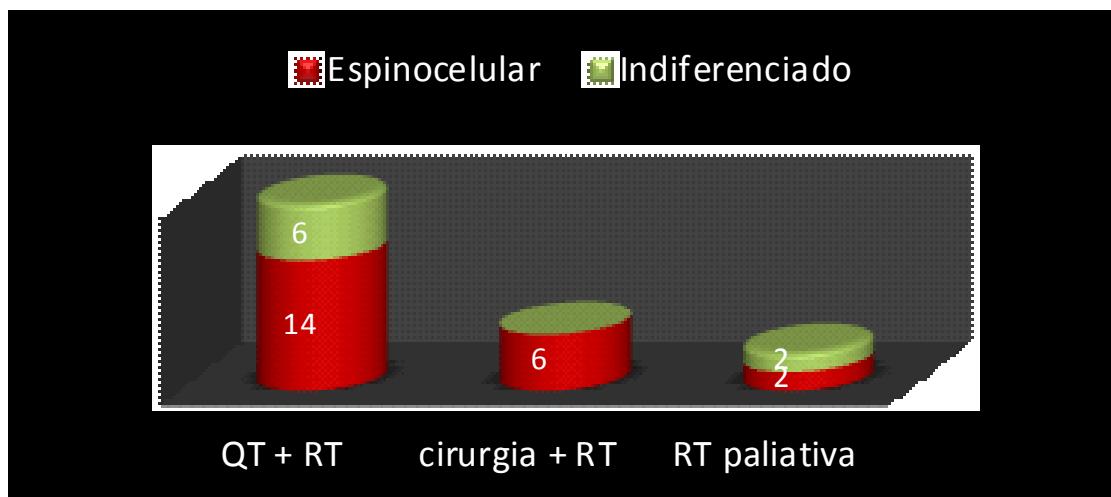


Gráfico 2: Abordagem terapêutica inicial segundo tipo histológico.

Discusión

Com base num estudo retrospectivo e com uma amostra reduzida, os autores propuseram-se a uma análise descritiva e crítica.

As características dos doentes estão de acordo com a revisão da literatura¹, assim como as características histológicas, que mostram uma prevalência do carcinoma espinocelular. O tamanho ganglionar médio no caso dos tumores espinocelulares foi de 6,3 cm, na maioria dos estudos a média é de 5 cm⁴.

Relativamente à disseminação metastática dos tumores da cabeça e pescoço aos gânglios linfáticos cervicais segue geralmente uma via previsível, em doentes sem cirurgia ou RT prévia. Assim sendo, o local do tumor primário pode ser suspeito segundo a área ganglionar envolvida e o padrão de drenagem. E embora a amostra seja pequena, é possível apercebermo-nos que, os tumores de tipo espinocelular tiveram mais frequentemente um envolvimento ganglionar II e III, mas também a área I. Este dado sugere um provável tumor primário ao nível da orofaringe, onde 6 dos doentes tiveram a localização da lesão primária.

No caso da localização na orofaringe a via de drenagem é feita através dos gânglios linfáticos cervicais profundos médios e superiores, ou via gânglios linfáticos retrofaríngeos ou submandibulares, atingindo sobretudo as áreas II e III, a área I é atingida em aproximadamente 10% dos casos¹². No que diz respeito, ao tumor de tipo indiferenciado foi possível verificar a existência igualmente da área II como mais frequente, provavelmente por atingimento do subgrupo IIb. E foi também possível observar que 3 doentes tinham um atingimento da área V isoladamente, o que é favor de um tumor primário ao nível da nasofaringe. A nasofaringe drena via gânglios juncionais para os gânglios cervicais profundos superiores (áreas II e III), passando pelo gânglios retrofaríngeos¹².

No futuro, será possível predizer esta relação de uma forma mais eficaz, sendo que a análise molecular e bioquímica terá um papel relevante, como foi descrito anteriormente, na criação de painéis imunohistoquímicos para diagnóstico de CPO.

Quanto à avaliação clínica, é possível verificar que 4 doentes com metástase ganglionar cer-

vical não foram observados por ORL, e que o tempo médio de referência a ORL é superior ao da literatura, o que reflete a referência tardia destes doentes.

Relativamente à abordagem ganglionar, a PBA será o exame de eleição, e se inconclusiva deverá ser repetida, como foi o caso em 7 doentes. É de salientar a existência de 6 doentes com diagnóstico por biópsia aberta, o que é controverso, dada a incidência elevada de recorrência local nestes casos.

No que diz respeito, aos exames auxiliares de diagnóstico, nos doentes com atingimento das áreas IV e V foi realizada TC toracoabdominopélvica. As biópsias foram realizadas em caso de lesão suspeita no exame objetivo ou imagiológico, ou no caso de ausência de lesão suspeita foram realizadas biópsias cegas e múltiplas da nasofaringe, base da língua, seios piriformes, assim como amigdalectomia. A amigdalectomia deverá ser bilateral, dado a existência de cerca de 10% com tumor primário contralateral⁶. A EDA foi realizada em 4 doentes, pelo que nem todos os doentes com atingimento das áreas IV ou V realizaram este exame. A broncoscopia foi apenas realizada nos doentes com TC torácica suspeita de lesão pulmonar primária ou metastática. A PET foi realizada em apenas 10 doentes. Verificou-se que este exame foi usado após biópsias cegas, resultando em 3 falsos positivos, e que nos 2 casos em que foi realizada previamente à biópsia cega contribuiu para o diagnóstico da lesão primária. A PET permite a deteção de lesões pequenas ou superficiais não detetáveis na TC e RM, vários são os estudos a acrescentar o valor deste exame nos doentes com

CPO, com valores de deteção entre 27 a 57%, o que faz com que a PET seja incluída nas mais recentes guidelines de avaliação diagnóstica nos doentes com CPO⁸. Embora seja um exame dispendioso, será uma mais valia o uso rotineiro da PET previamente à laringoscopia em suspensão para biópsias cegas, se nos permitir a deteção de alguns doentes, que de outra forma se manteriam ocultos.

A referência tardia dos doentes resultou num estadio ganglionar mais avançado, com percentagem elevada de lesões cervicais irressecáveis, cuja primeira abordagem terapêutica foi Radioquimioterapia em 67% dos casos. Para este facto contribuiu a inclusão de doentes com metástases à distância, doentes estes habitualmente excluídos dos estudos de CPO, criando neste estudo um viés na taxa de sobrevida. A inclusão do CPO de tipo indiferenciado também contribuiu para este facto, já que metastiza mais à distância e não foram abordados cirurgicamente, mas sim com esquema de Radioquimioterapia.

Bibliografía

- 1- Grau C, Johansen V, Jakobsen J, Geertsen P 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.
- 2- van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF et al. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Ann Oncol* 2003; 14:191-6.
- 3- Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Hainsworth J. Diagnostic and therapeutic management of cancer of unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39:1990-2005.
- 4- Tong CC, Luk MY, Chow SM. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head and Neck* 2002; 24(4):361-9.
- 5- Cerezo L, Raboso E, Ballesteros A. Unknown primary cancer of the head and neck: a multidisciplinary approach. *Clin Transl Oncol* 2011; 13:88-97.
- 6- Jerecek-Fossa B, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from unknown primary. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30:153-64.
- 7- 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.
- 8- Varadchary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004; 100:1776-85.
- 9- Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; 54:243-50.
- 10- Koch W, Bhatti N, Williams M, Eisele D. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source 2001; 124:331-3.
- 11- ESMO Guidelines Task Force: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP). *Ann Oncol.* 2001; 12:1057-8.
- 12- Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Neck dissection: present and future? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:621-6