

EL PAPEL DE LA IMAGEN EN LA METÁSTASIS LINFÁTICA CERVICAL DE ORIGEN DESCONOCIDO

Chiara Santini¹, David Román Moya¹, Clara Inés Ruiz¹, Eva Maria Briceño García¹, Elena Espinosa Muñoz¹, Almudena Pérez Lara¹

¹ Hospital Regional Universitario de Málaga

OBJETIVO DOCENTE

“Qué hacer cuando nos encontramos antes una metástasis ganglionar cervical de primario desconocido?”

El objetivo de este trabajo es valorar el papel de la **imagen** en la detección del tumor primario cuando encontramos una metástasis **cervical** de origen desconocido, valorando la **localización** y las **características** de las metástasis linfáticas cervicales para identificar el tumor **primario** y conseguir un adecuado **manejo** terapéutico.



REVISIÓN DEL TEMA

Revisaremos

- las vías de **diseminación** linfática en el cuello, ya que la localización de adenopatías puede facilitar la identificación del tumor primario.
- las distintas modalidades de **imagen** disponibles para la localización y diagnóstico del tumor primario
- los hallazgos **esperables** en función de los grupos y niveles ganglionares afectados.

Se aportan factores **clave** para identificar el tumor primario con diferentes técnicas de imagen.



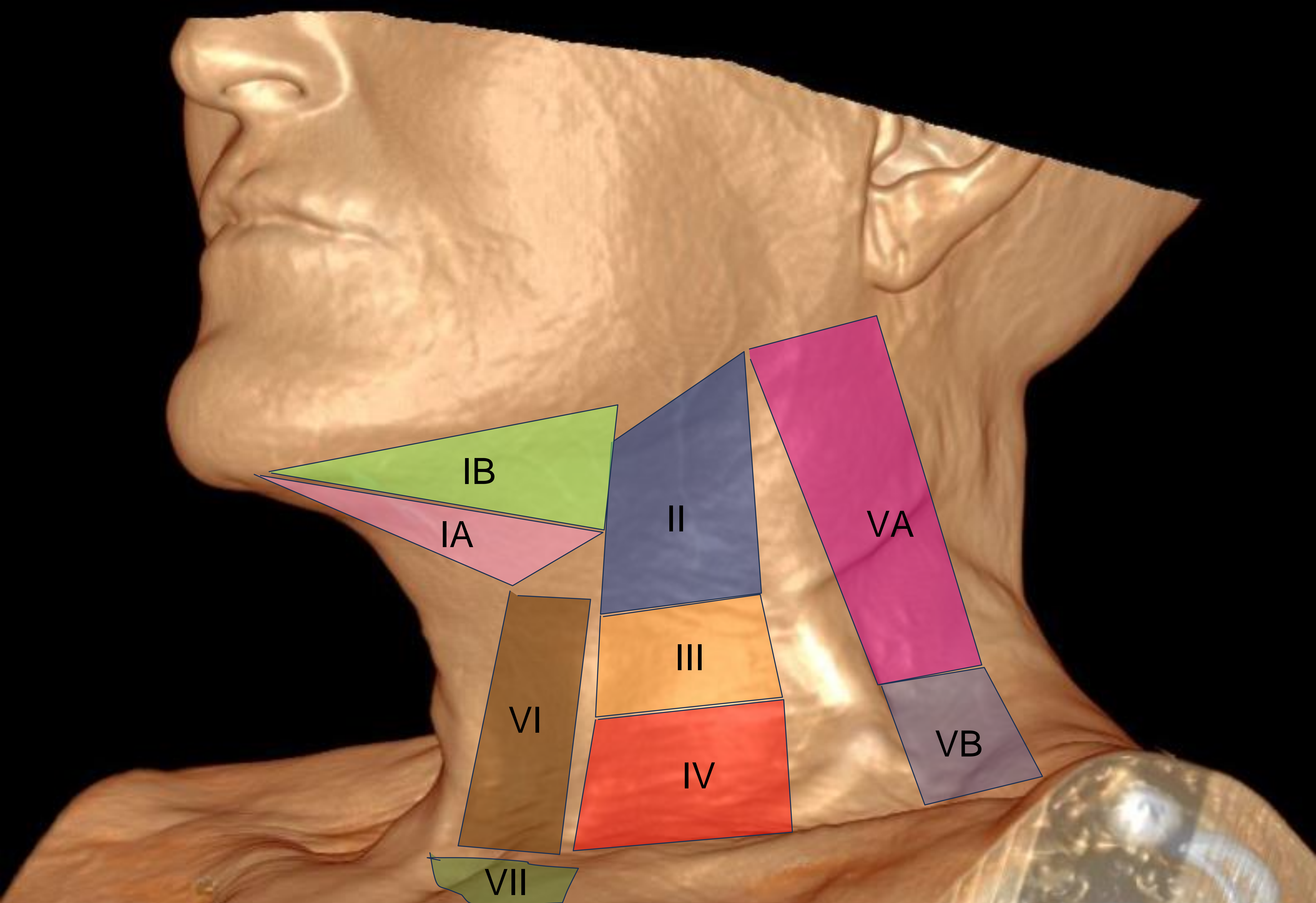
INTRODUCCIÓN

Las metástasis ganglionares cervicales únicas de primario desconocido representan el **2-9%** de los cánceres de cabeza y cuello y son un desafío clínico importante en la práctica médica. Estas metástasis se caracterizan por la presencia de ganglios linfáticos cervicales infiltrados sin que se haya identificado un tumor primario en la región.

El diagnóstico adecuado es crucial para guiar el tratamiento y mejorar el pronóstico del paciente. En este trabajo, exploraremos en detalle las estrategias de diagnóstico utilizadas en el manejo de las metástasis ganglionares cervicales de primario desconocido.



NIVELES GANGLIONARES



NIVELES GANGLIONARES

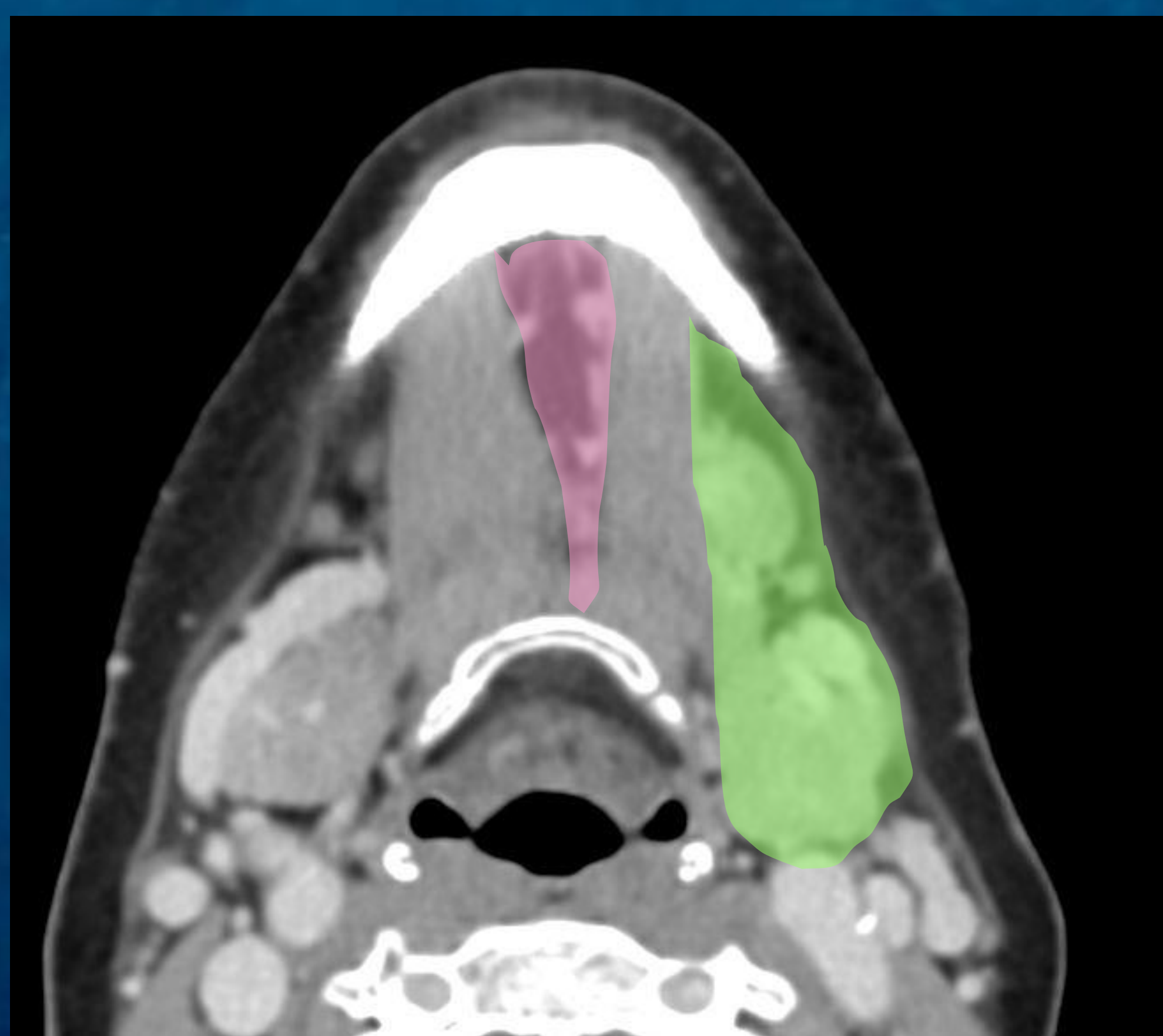
NIVEL I: ganglios por debajo de los músculos **milohioideos** y por encima del borde inferior del cuerpo del **hioides**, anteriores a una línea que pasa por el borde posterior de la glándula **submandibular** en el plano axial.

IA

Entre ambos vientres anteriores del músculo **digástrico** y el hueso **hioides**

IB

Entre el cuerpo de la **mandíbula**, el vientre anterior del músculo **digástrico** y el músculo **estilohioideo** (su correlación radiológica es el borde posterior de la glándula **submaxilar**).



IA

maxilar inferior
mejilla
labio
encías (ant)
suelo de la boca
punta de la lengua.

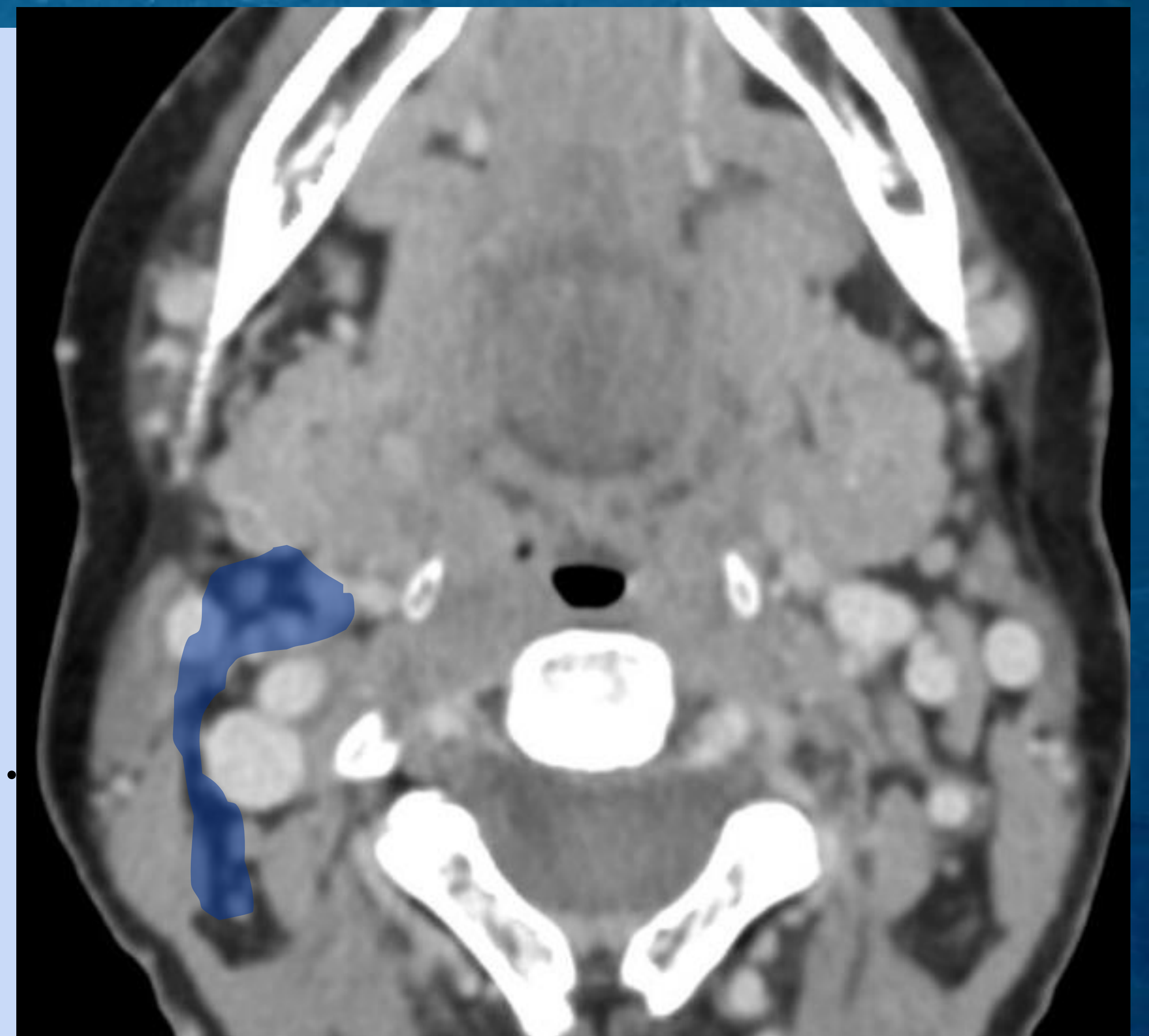
IB

maxilar inferior lateral
labio
mejilla
nariz
paladar
lengua anterior
suelo de la boca
glándulas submandibular
y sublingual

NIVELES GANGLIONARES

NIVEL II: rodean a la vena yugular interna (tercio superior).

- Límite **superior**: margen óseo inferior de la fosa yugular en la base del cráneo.
- Límite **inferior**: borde inferior del hueso hioides.
- Límite **posterior**: línea imaginaria que pasa por el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo en el plano axial.
- Límite **anterior**: línea imaginaria trazada por el borde posterior de las glándulas submandibulares en el plano axial.



IIA

Nódulos anteriores, laterales o mediales a la vena yugular interna y aquellos posteriores a la misma inseparables de su pared.

IIB

Nódulos posteriores a la vena yugular interna separados de su pared por un plano graso.

Recogen el drenaje linfático de

- cara
- glándula parótida
- ganglios submandibulares, submentales y retrofaríngeos
- cavidad nasal
- faringe
- laringe
- conducto auditivo externo y oído medio
- glándulas sublinguales y submandibulares

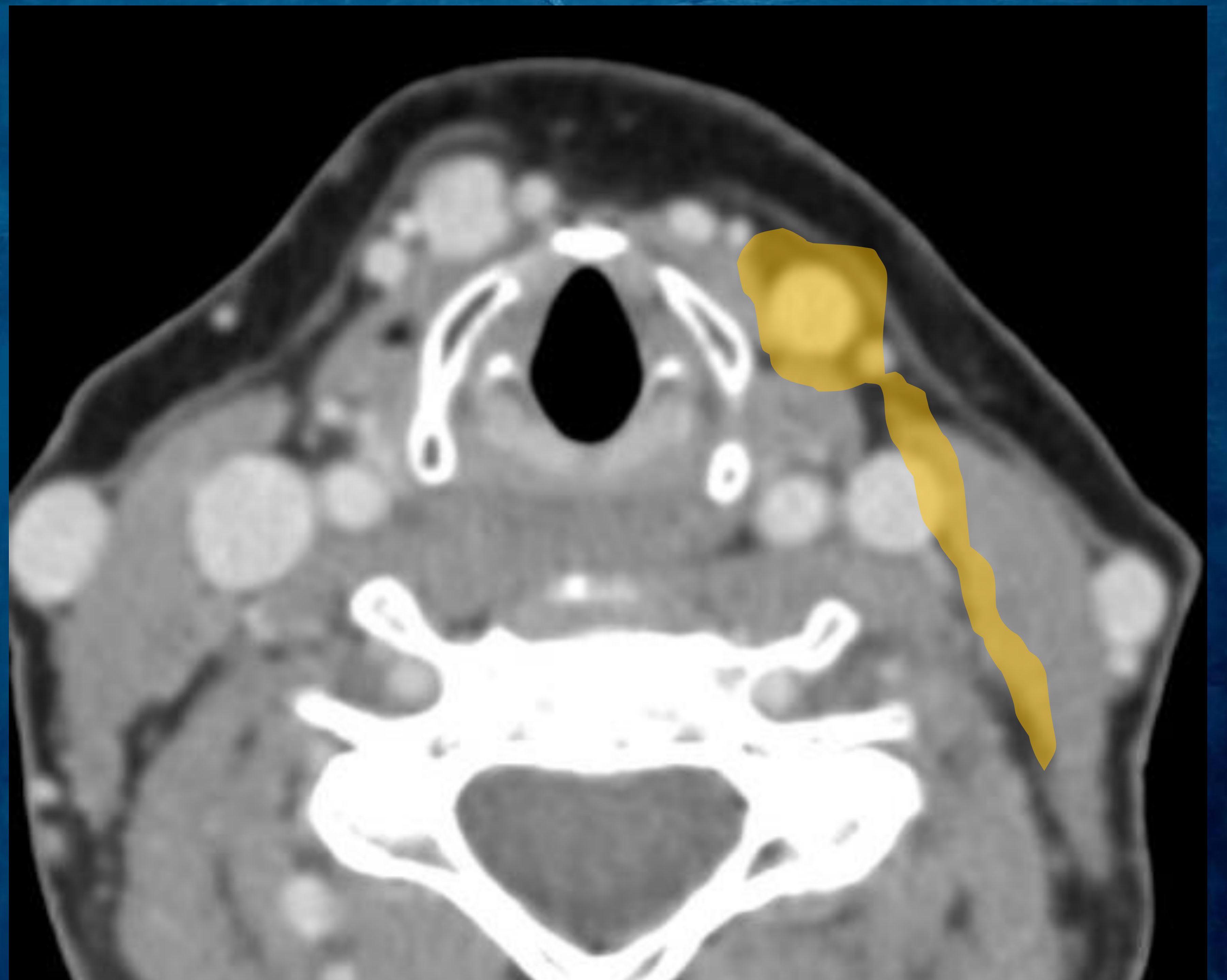
NIVELES GANGLIONARES

III

Entre los bordes anterior y posterior del **ECM**, desde el borde inferior del **hioides** hasta el borde inferior del **cricoides**

NIVEL III: ganglios que rodean a la vena yugular interna (tercio medio).

- Límite superior: borde inferior del hioides.
- Límite inferior: borde inferior del cartílago cricoides.
- Límite posterior: línea imaginaria que pasa por el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo en el plano axial.
- Límite medial: borde medial de la arteria carótida interna.



Recibe linfáticos eferentes de niveles II y V,

algunos linfáticos eferentes de los ganglios retrofaríngeos, pretraqueales y laríngeos recurrentes, la base de la lengua, las amígdalas, la laringe, la hipofaringe y la glándula tiroides.

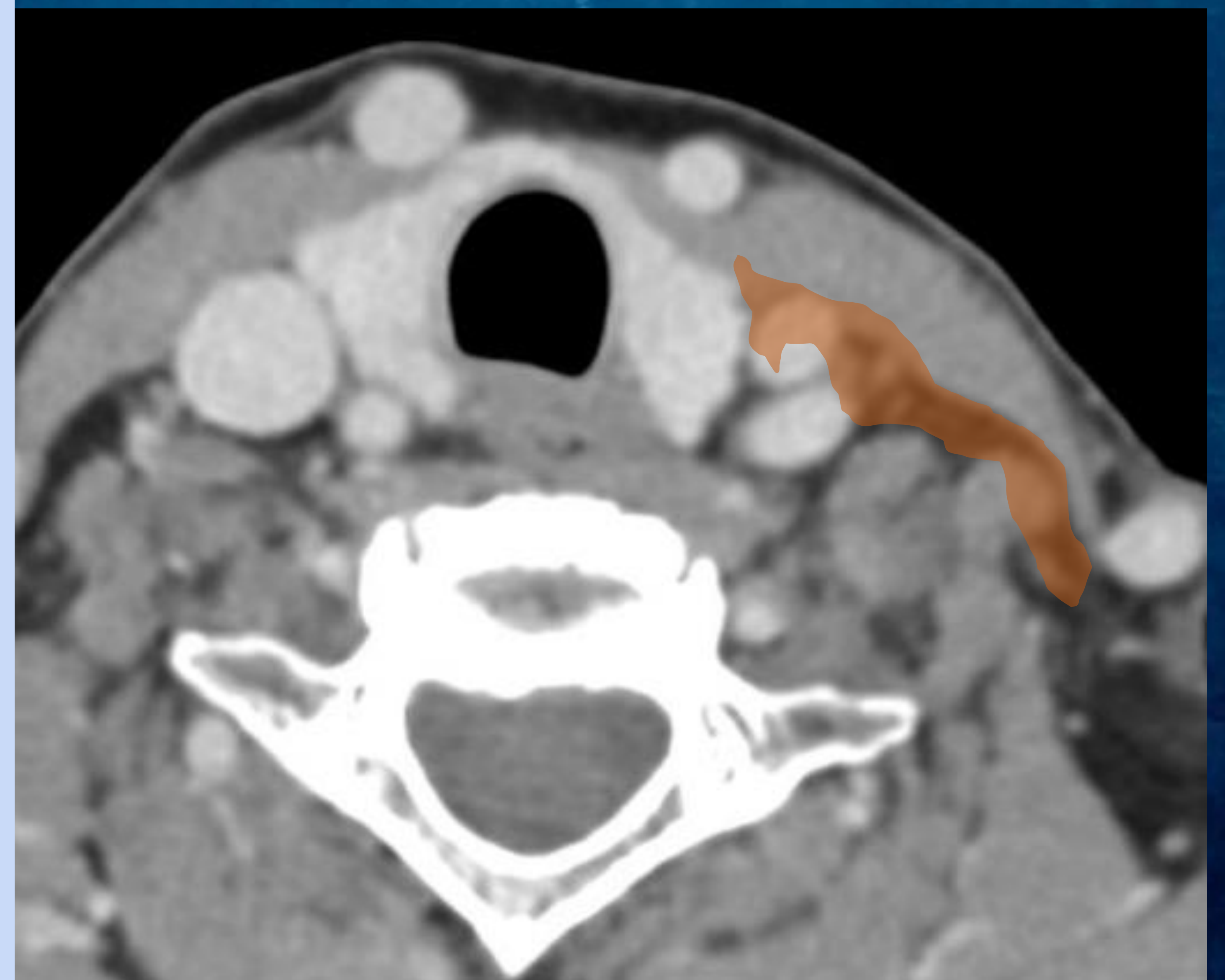
NIVELES GANGLIONARES

IV

Adyacente a la VVI ubicados entre los bordes anterior y posterior del **ECM**, bajo el borde inferior del **cricoides** y sobre la **clavícula**.

NIVEL IV: ganglios que rodean a la vena yugular interna (tercio inferior).

- Límite superior: borde inferior del arco del cricoides.
- Límite inferior: nivel del borde superior del manubrio esternal.
- Límites posterior y lateral: una línea imaginaria que pasa por el borde posterior del esternocleidomastoideo y el borde lateral posterior del músculo escaleno anterior.
- Límite medial: margen medial de la arteria carótida común.



Puede albergar metástasis de cánceres de hipofaringe, laringe, tiroides y esófago cervical.

En raras ocasiones, las metástasis de la cavidad oral anterior pueden manifestarse en esta ubicación con una enfermedad ganglionar proximal mínima o nula.

NIVELES GANGLIONARES

V

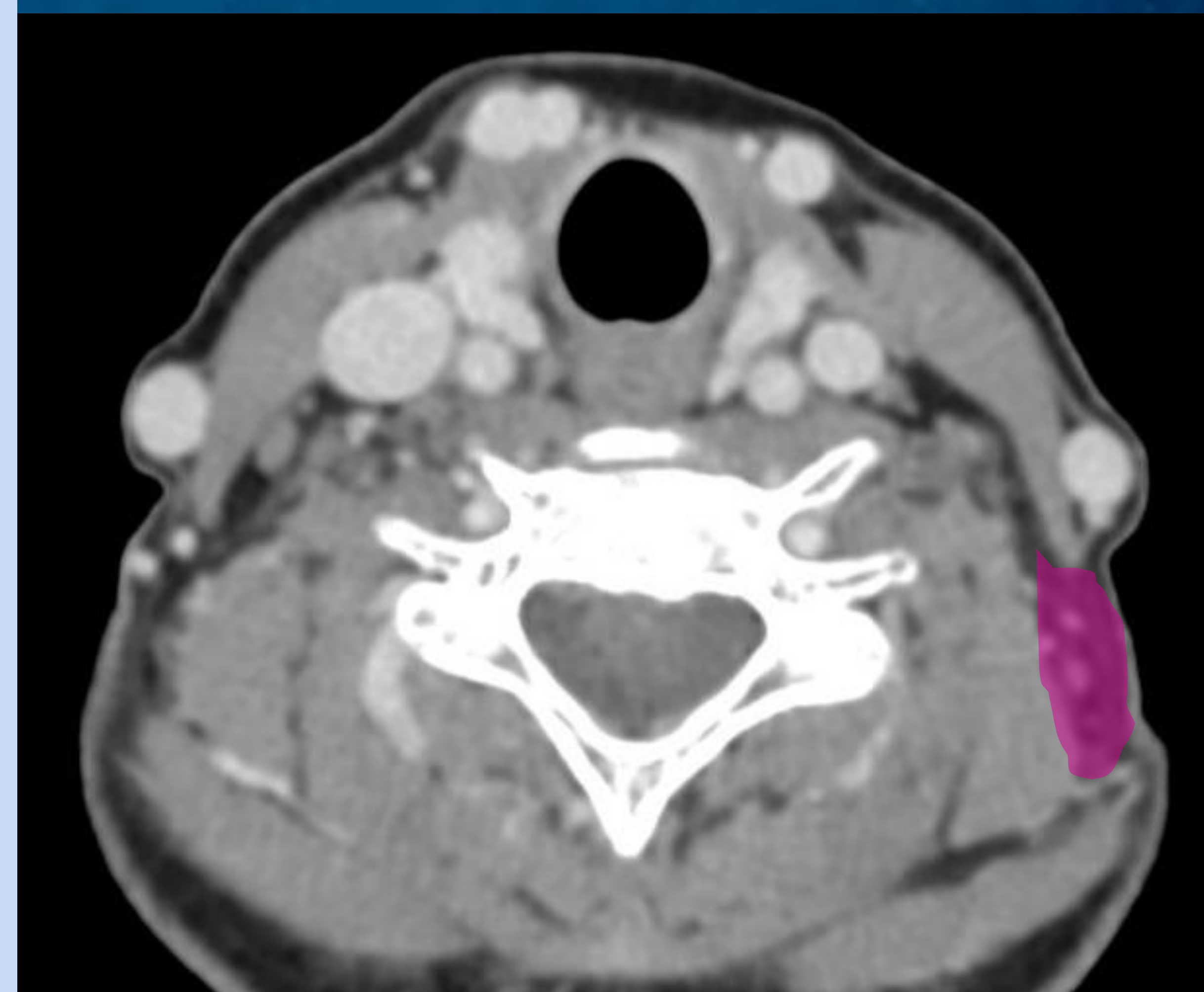
Detrás del borde posterior del **ECM** y por delante del borde anterior del **trapecio**, entre la confluencia de estos músculos hasta la **clavícula**.

NIVEL V.

- Límite **superior**: Borde posterior de la inserción del esternocleidomastoideo a la base del cráneo.
- Límite inferior: Nivel de la clavícula en el plano axial.
- Límite **posterior**: línea transversa trazada por el borde anterior del músculo trapecio en el plano axial.
- Límite **anterior**: hasta el nivel del borde inferior del cricoides, línea transversa que pasa por el borde posterior del esternocleidomastoideo en el plano axial; caudalmente al borde inferior del cricoides y hasta el nivel del manubrio estenal, línea oblicua trazada por el borde posterior del esternocleidomastoideo y el borde posterolateral del músculo escaleno anterior.

Nivel **VA**: Nódulos entre la base del cráneo y borde inferior del cartílago cricoides, (por delante del borde posterior del esternocleidomastoideo).

Nivel **VB**: Nódulos entre el margen inferior del cricoides y nivel de la clavícula en axial. (Por delante de la línea que pasa por el borde posterior del esternocleidomastoideo y el borde posterolateral del músculo escaleno anterior).



Los ganglios en el nivel **V** se asocian con mayor frecuencia con cánceres primarios de nasofaringe, orofaringe, estructuras cutáneas del cuero cabelludo posterior y glándula tiroideas.

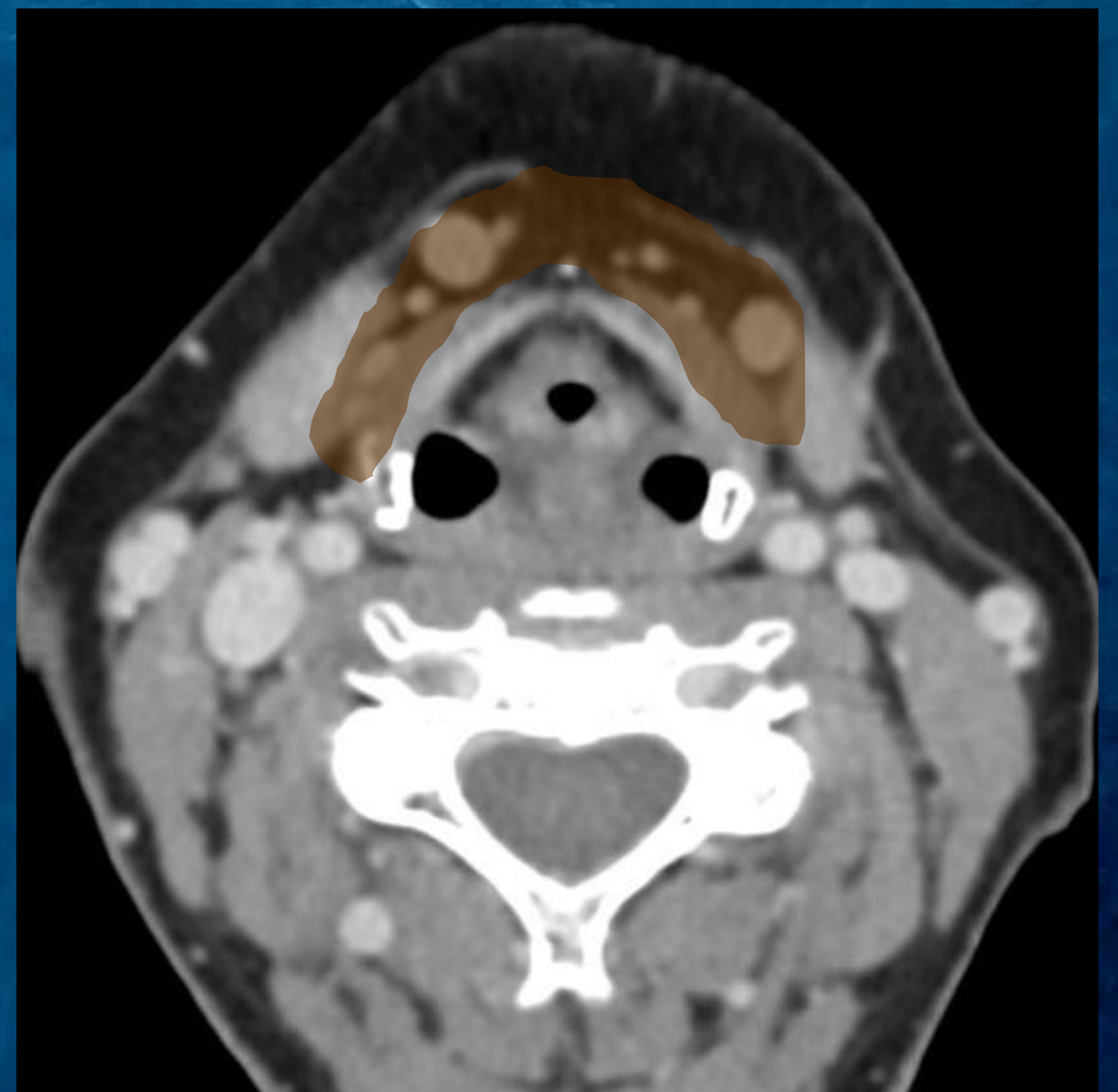
NIVELES GANGLIONARES

VI

entre ambas arterias **carótidas**, en un espacio que se extiende desde el **hioides** por arriba hasta el **esternón** por abajo. Incluye los ganglios **prelaringeos**, **pre-** y **paratraqueales**, **precricoideos** y **peritiroideo**.

NIVEL **VI**: ganglios viscerales.
localizados entre los bordes
mediales de ambas carótidas
internas.

- Límite superior: borde inferior del hioides.
- Límite inferior: nivel del borde superior del manubrio esternal.



Recibe drenaje de:
laringe
seno piriforme
tiroides
tráquea
esófago

NIVELES GANGLIONARES

VII

Ganglios mediastínicos superiores, caudales a nivel IV y VI.

NIVEL VII: Ganglios en la región subesternal.

- Límite superior: borde superior del manubrio.
- Límite inferior: borde superior vena innominada.



Reciben linfáticos de la mucosa de la tráquea, tiroides, esófago.

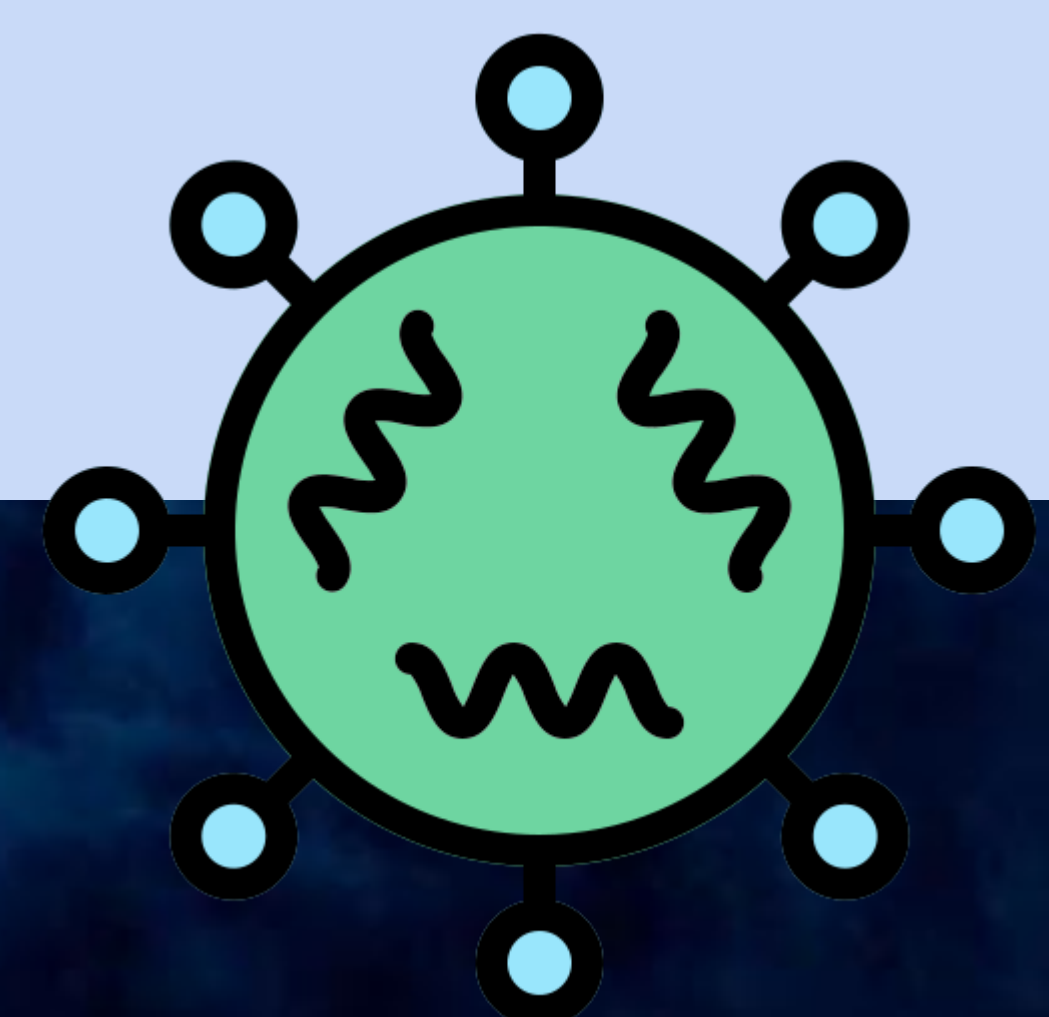
La ubicación del ganglio linfático metastásico indica el posible sitio primario. Los niveles de los ganglios linfáticos principalmente afectados por metástasis de carcinoma de origen desconocido cervical son, en orden decreciente de frecuencia, **II, III y IV**. La afectación unilateral de los ganglios linfáticos es más común; La adenopatía **bilateral** está presente en aproximadamente el **10%** de los pacientes y sugiere un tumor en la **línea media**: suelo de la boca, nasofaringe, base de la lengua , laringe. Las metástasis del carcinoma **nasofaríngeo** se localizan principalmente en los niveles **IIb o V**, y las de cáncer de **tiroides** oculto principalmente en el nivel **IV**. En caso de afectación del nivel **IV o Vb**, sobre todo si izquierdos, se debe de sospechar un primitivo digestivo, pulmonar o mamario.

TIPOS HISTOLÓGICOS

Los tipos histológicos de carcinoma de cabeza y cuello comprenden

- carcinoma de células **escamosas**,
- carcinoma de **tiroides**,
- **adenocarcinoma**,
- carcinoma **neuroendocrino**,
- carcinoma **indiferenciado**.

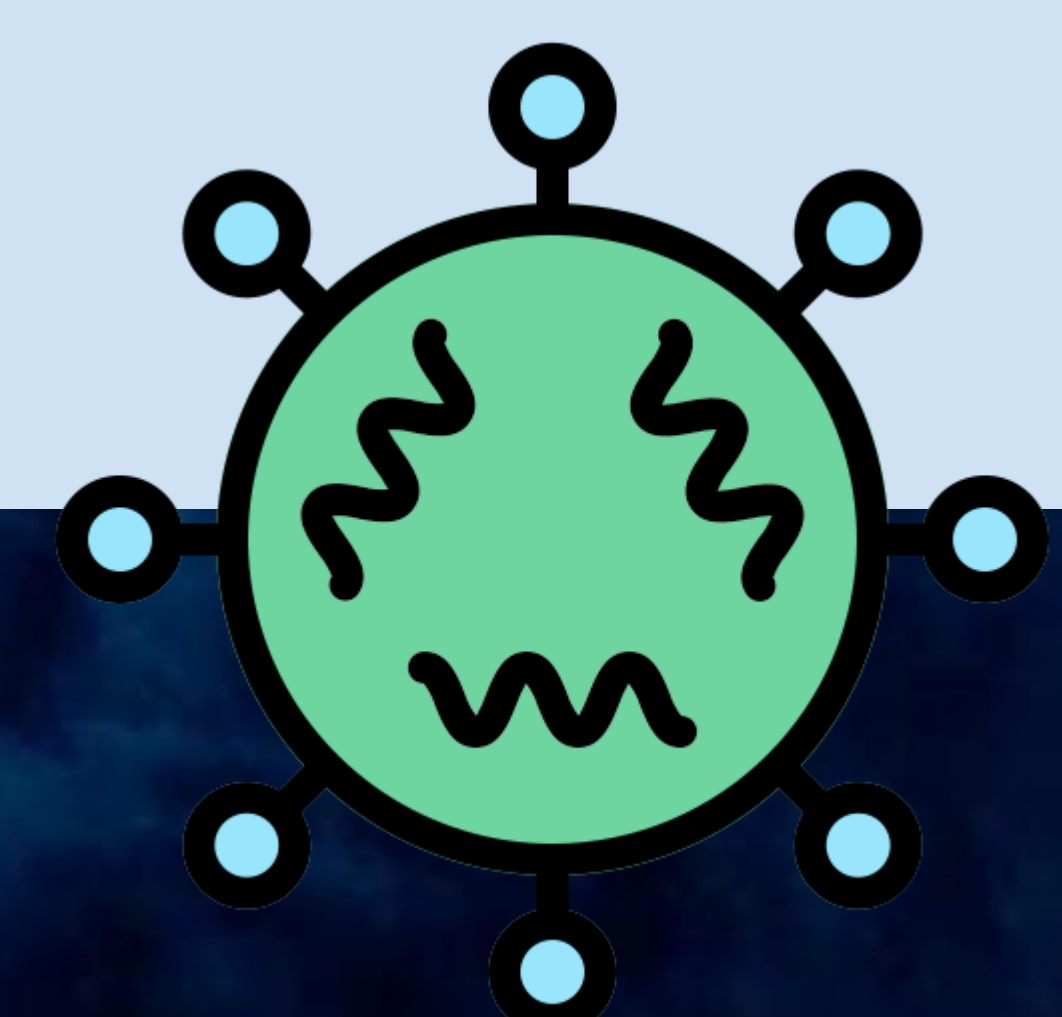
A veces se encuentra asociación con el virus del **papiloma humano** o el virus de **Epstein Barr**, lo que guía el tratamiento.



CARCINOMA ESCAMOSO

El carcinoma de células escamosas representa del **53% al 77%** de los tumores cervicales de primarios desconocido. La forma más frecuente es el carcinoma escamoso **común**, que representa el 58% de los casos; otro 15% son variantes: **verrugoso, papilar**, de células **fusiformes, adenoescamoso, indiferenciado o basal**.

Algunos estudios han establecido una asociación de entre el 27 y el 90% entre la infección por **VPH** y carcinoma escamoso de primario desconocido.



CARCINOMA ESCAMOSO

Se trató de explicar porque el cáncer de **orofaringe** se manifieste como metástasis ganglionar de primario desconocido.

El epitelio superficial en continuidad con la mucosa de la orofaringe está diseminado de **criptas** involucradas en la función inmunológica de las amígdalas. Durante la infección por **VPH** con alto riesgo oncogénico, el virus que infecta las células basales del epitelio malpighiano induce transformación en el suelo de la cripta. El epitelio criptal de las amígdalas se encuentra sobre una **membrana basal** discontinua bordeada por **vasos sanguíneos intraepiteliales**, lo que permite que los tumores de tamaño milimétrico hagan metástasis sin adquirir las alteraciones genéticas necesarias para la invasión estromal (por lo tanto, el término "carcinoma in situ" no es apropiado para el tumor localizado en las amígdalas linguales o palatinas).

Este tejido metastásico poco diferenciado migra al sistema linfático en una etapa temprana, a menudo acompañado de remodelación **necrótica** que lleva a la formación de **quistes**.



La metástasis quística del carcinoma de células escamosas inducido por el VPH se puede confirmar mediante una biopsia con aguja fina de los ganglios linfáticos.

CARCINOMA ESCAMOSO

El carcinoma de células escamosas **nasofaríngeo** comprende formas **queratinizantes, no queratinizantes y basaloides**.

La forma no queratinizante se subdivide en diferenciada y no diferenciada, y se asocia casi sistemáticamente con el **virus de Epstein Barr (VEB)**.

Por lo tanto, un ganglio metastásico de células escamosas asociado con EBV debe considerarse como un primario nasofaríngeo oculto.



CARCINOMA ESCAMOSO

Cáncer escamoso de origen primario desconocido asociado al VPH
clasificación **TNM AJCC/UICC 2017**, considerado como **OROFARÍNGEO**

Tumor (T)

T0: No se identificó ningún primario, pero se encontró asociación con el virus del papiloma en el ganglio linfático.

Ganglios linfáticos cervicales (N)

Clasificación **clínica** (cN)

Para pacientes tratados **sin disección** del cuello.

cNx: Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar

cN0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos

cN1: Uno o más ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm.

cN2: Ganglios linfáticos contralaterales o bilaterales, ninguno mayor de 6 cm

cN3: Ganglios linfáticos mayores de 6 cm.

Clasificación **patológica** (pN)

Para pacientes tratados con disección del cuello y análisis histológico.

pNx: Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar

pN0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos

pN1: Metástasis en 4 o menos ganglios linfáticos

pN2: Metástasis en más de 4 ganglios linfáticos.

Metástasis a distancia (M)

MX: Metástasis a distancia no evaluadas

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis distante

CARCINOMA ESCAMOSO

Cáncer escamoso de origen primario desconocido asociado al EBV
clasificación **TNM AJCC/UICC 2017**, considerado como **NASOFARÍNGEO**

Tumor (T)

T0: No se identificó ningún primario, pero se encontró asociación con el virus de Epstein Barr en el ganglio linfático.

Ganglios linfáticos cervicales (N)

Nx: Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar

N0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos

N1: Metástasis unilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es) y/o metástasis unilateral o bilateral en ganglio(s) linfático(s) retrofaríngeo(s), de 6 cm o menos en su dimensión mayor, por encima del borde caudal del cartílago cricoides

N2: Metástasis bilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es), de 6 cm o menos en su dimensión mayor, por encima del borde caudal del cartílago cricoides

N3: Metástasis unilateral o bilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es), mayor de 6 cm en su dimensión mayor y/o extensión por debajo del borde caudal del cartílago cricoides.

Metástasis a distancia (M)

MX: Metástasis a distancia no evaluadas

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis distante

CARCINOMA ESCAMOSO

Cáncer escamoso de origen primario desconocido **no** asociado a **HPV** o **EBV**
clasificación **TNM** AJCC/UICC **2017**

Tumor (T)

T0: No se identificó ningún primario, ni asociación con HVP o EBV.

Clasificación clínica (cN)

Para pacientes tratados sin disección del cuello.

cnx: Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar

cN1: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENEc(-)

cN2a: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, ≤ 6 cm, ENEc (-)

cN2b: Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENEc (-)

cN2c: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENEc (-)

cN3a: Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENEc (-)

cN3b: Metástasis en cualquier ganglio y ENEc clínicamente manifiesta (+)

La **rotura clínica** de la cápsula (ENEc) se define por lesión cutánea, fijación a estructuras musculares o vasculares subyacentes, signos clínicos de afectación neural (nervios craneales, plexo braquial, nervio frénico, tronco nervioso simpático).

Metástasis a distancia (M)

MX: Metástasis a distancia no evaluadas

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis distante

Clasificación patológica (pN)

Para pacientes tratados con disección del cuello y análisis histológico.

pNx: Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar

pN0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos

pN1: Metástasis ganglionar ipsilateral ≤ 3 cm y ENEp (-)

pN2a: Metástasis única en ganglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm y ENEp(+)

Metástasis única en ganglio linfático ipsilateral > 3 cm, ≤ 6 cm, ENEp (-)

pN2b: Metástasis ganglionar ipsilateral ≤ 6 cm, ENEp (-)

pN2c: Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ≤ 6 cm, ENEp (-)

pN3a: Metástasis ganglionares >6 cm, ENEp (-)

pN3b: Metástasis única en ganglio linfático ipsilateral > 3 cm y ENEp (+)

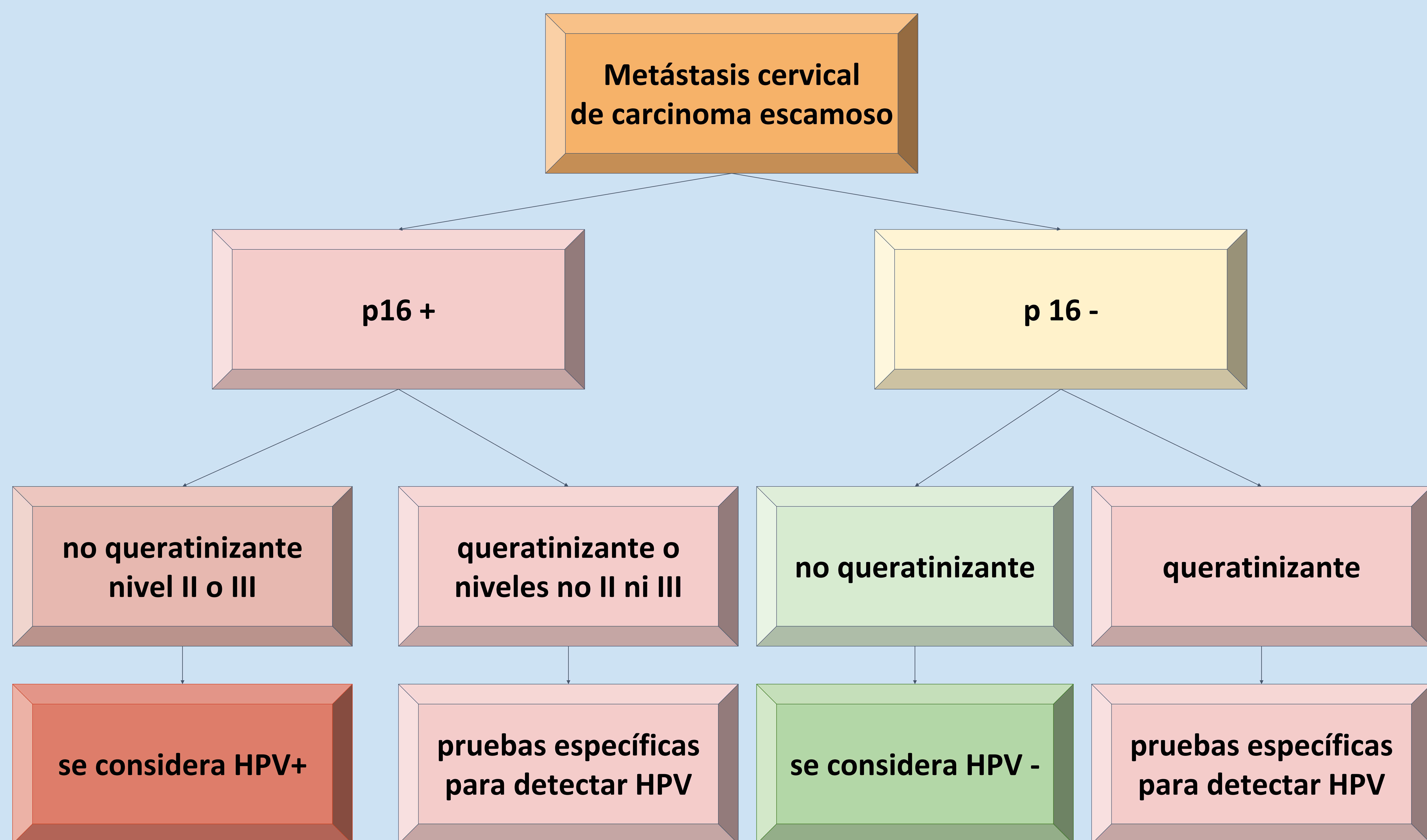
Metástasis única en ganglio linfático contralateral ≤ 3 cm y ENEp (+)

Metástasis múltiple en ganglios linfáticos ipsi, contra o bilaterales con ENEp (+) independientemente del tamaño

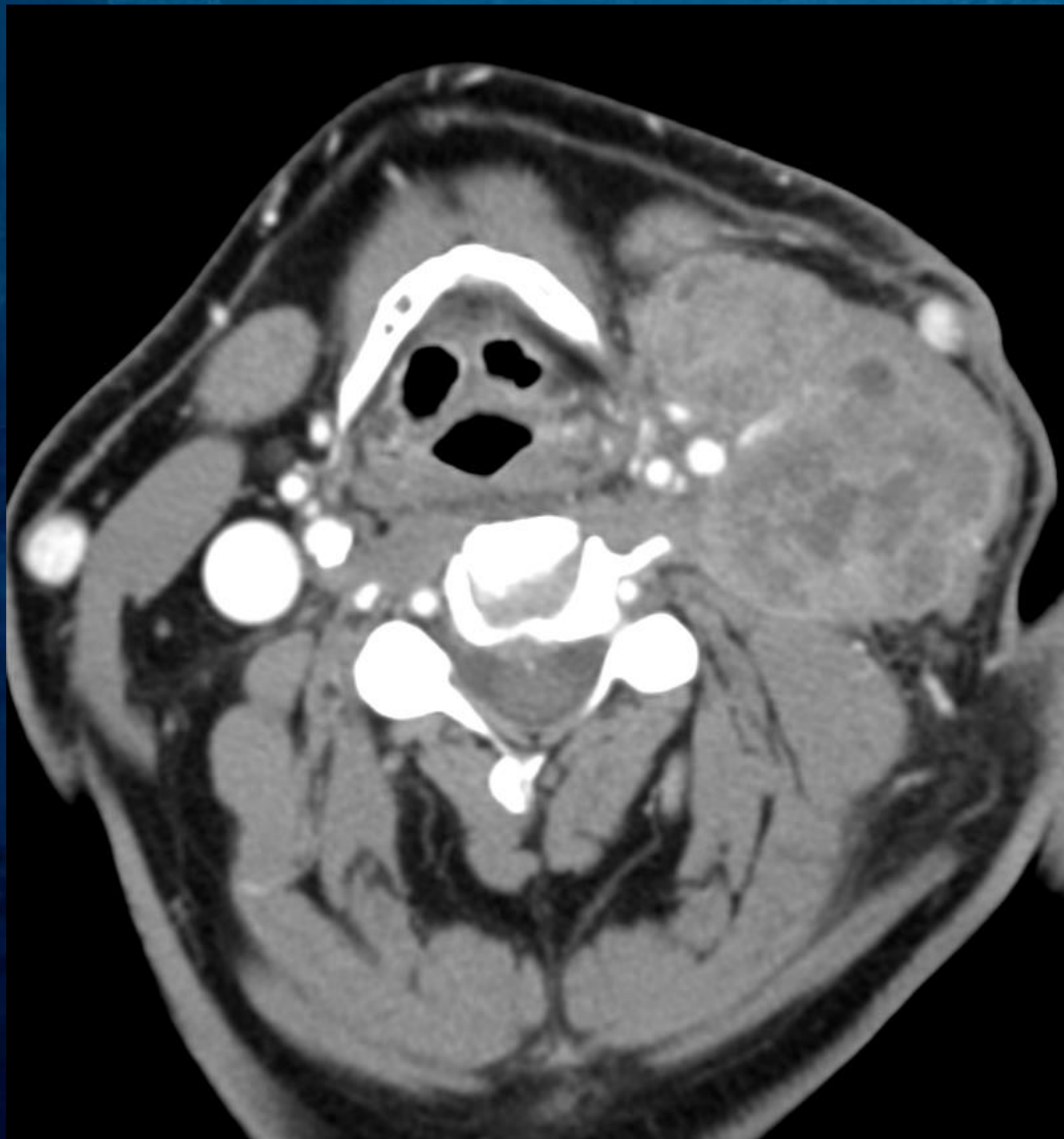
La **rotura** de la cápsula **histológicamente** (ENEp) se clasifica como menor (ENEmi) para una extensión ≤ 2 mm o mayor para > 2 mm. ENEmi y ENEMA se consideran ENE(+) en la clasificación pN

CARCINOMA ESCAMOSO

ÁRBOL DECISIONAL PARA EL CRIBADO DEL ESTADO HPV +/-



CARCINOMA ESCAMOSO

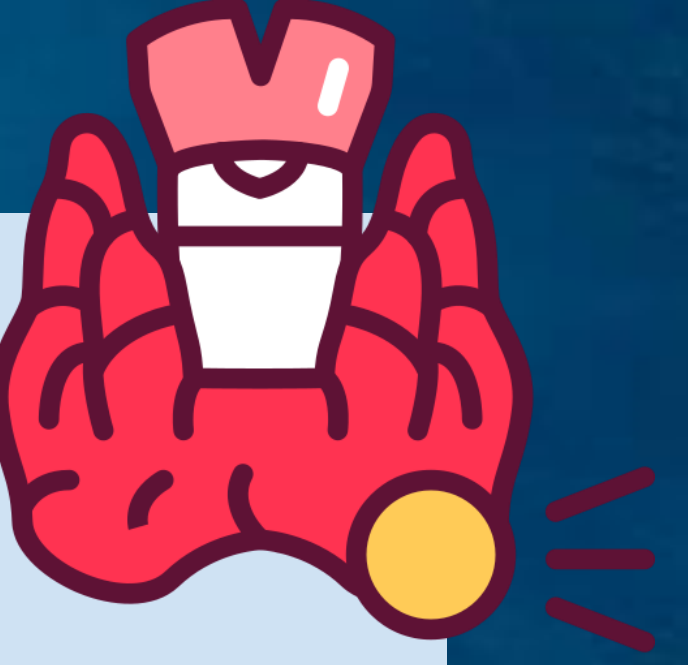


Metástasis ganglionar de carcinoma escamocelular de orofaringe, p16 +. Lesión de aspecto heterogéneo localizada en nivel II-III izquierdo, con signos de extensión extranodal, invasión de músculo esternocleidomastoideo izquierdo e invasión de vena yugular. Se observan cambios quísticos dentro de la lesión, característico de las lesiones p16+.



Metástasis ganglionar de carcinoma escamocelular de lengua oral. Se identifican múltiples adenopatías en nivel IIA y IIB derecho, homogéneas, aumentadas de tamaño de densidad homogénea.

CA DESDIFERENCIADO DE TIROIDES



El carcinoma diferenciado de tiroides comprende principalmente el carcinoma **papilar**, donde las metástasis a ganglios linfáticos son más frecuentes.

El diagnóstico se confirma mediante la detección de células papilares en la biopsia por **aspiración** de ganglios linfáticos o niveles elevados de **tiroglobulina** en el líquido de lavado de la aguja de biopsia.

También se debe realizar la detección del carcinoma medular de tiroides; medir la calcitonina sérica puede ayudar, pero debe tener en cuenta una tasa de falsos positivos que llegó al 69% en algunas series.

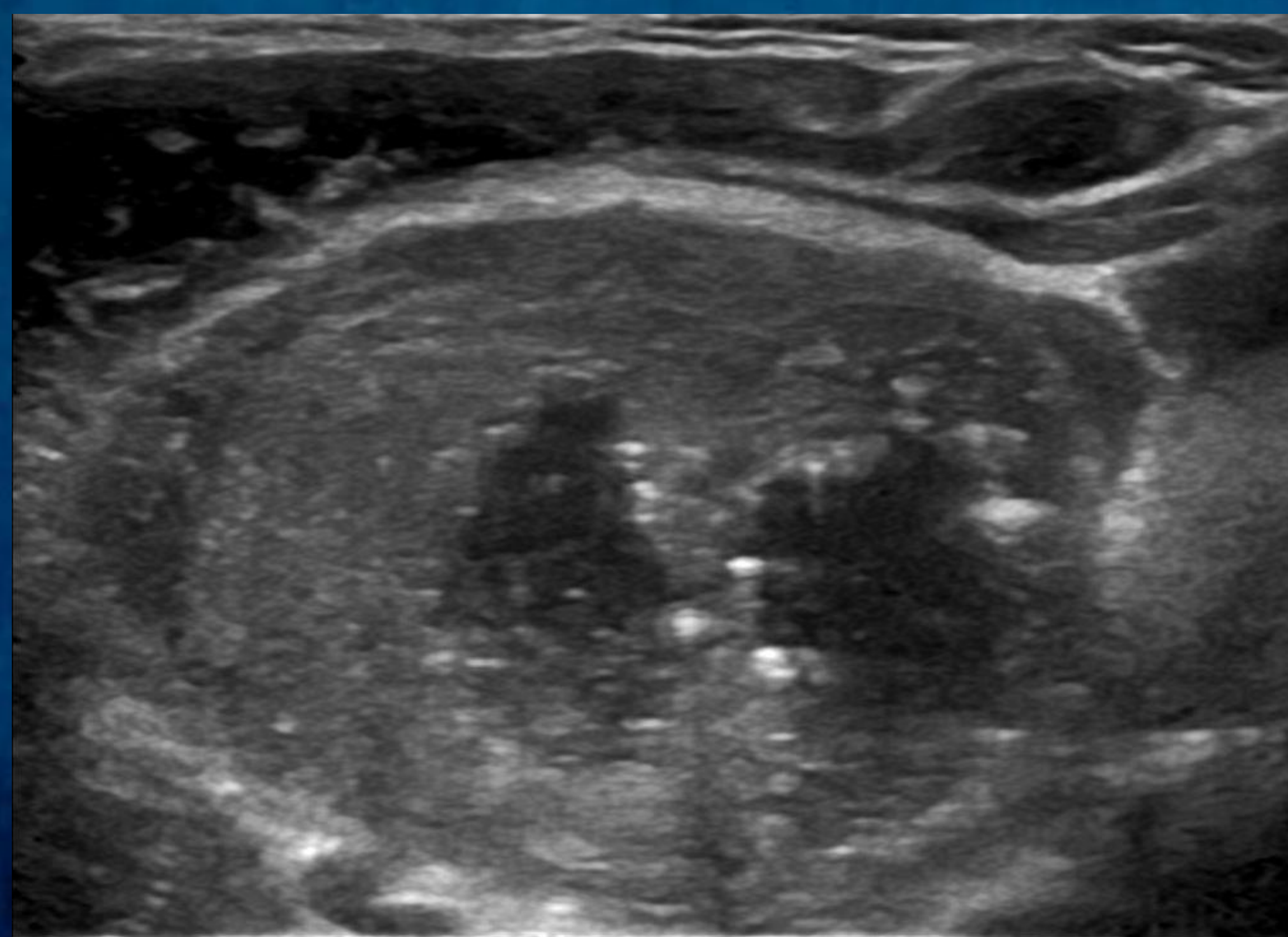


CARCINOMA NEUROENDOCRINO

Los criterios histológicos morfológicos asociados con la expresión de cromogranina A y sinaptofisina sugieren un carcinoma neuroendocrino. La localización más común en cabeza y cuello es la **laringe supraglótica**, donde la progresión puede ser **submucosa**.

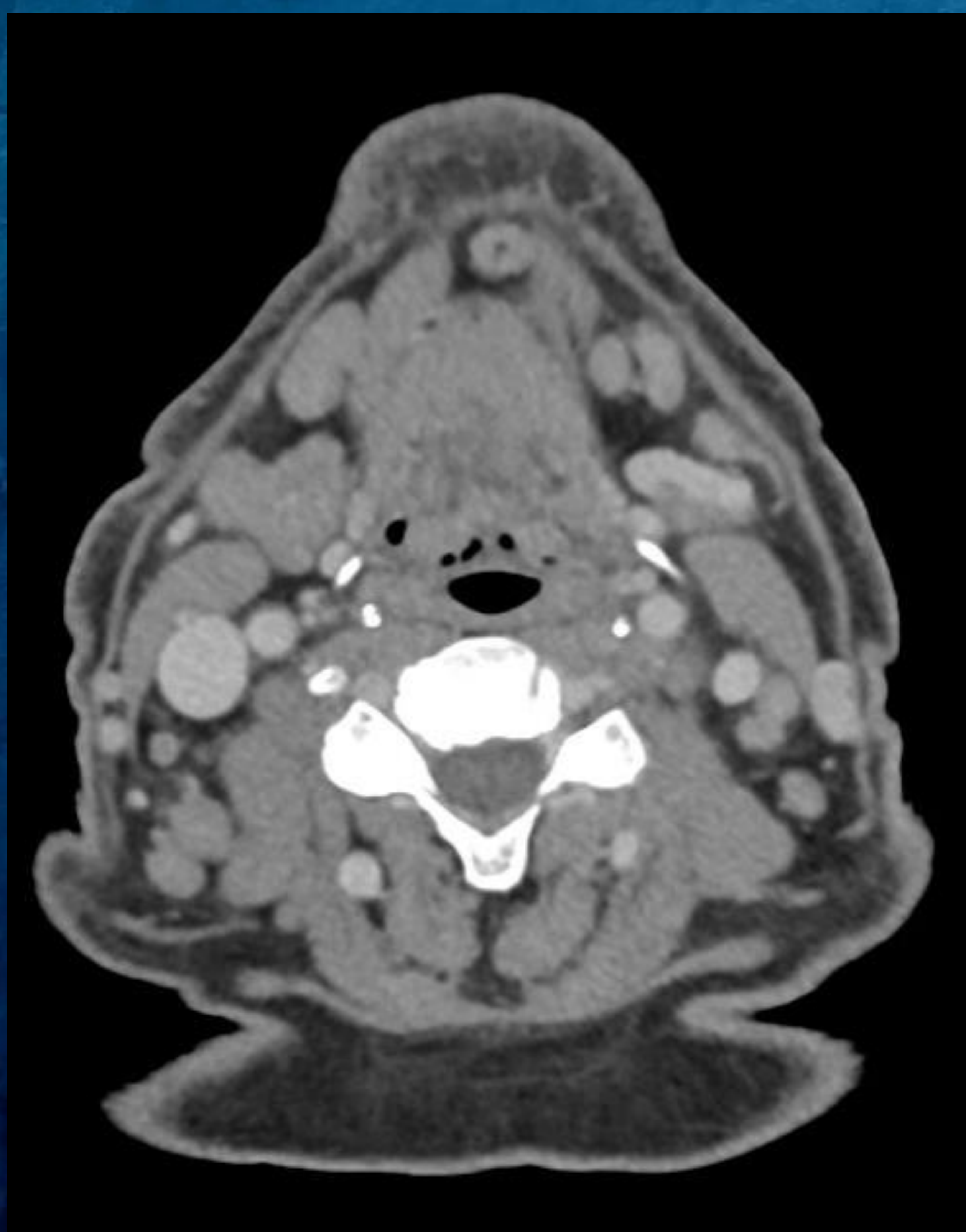
Se debe sospechar carcinoma de **Merkel** en el carcinoma neuroendocrino positivo para citoqueratina 20, lo que sugiere metástasis de un primario **cutáneo** oculto o que regresa espontáneamente.

CANCER PAPILAR DE TIROIDES



Metástasis ganglionar de carcinoma papilar de tiroides en nivel III-IV derecho. Se identifican ganglios aumentados de tamaño con realce heterogéneo, cambios quísticos y focos de calcificación, confirmados en ecografía. Estos hallazgos son característicos de las metástasis de carcinoma papilar.

LINFOMA



Paciente de 62 años con adenopatías laterocervicales bilaterales de reciente aparición.

Se identifican múltiples ganglios levemente aumentados de tamaño en nivel I, II, III y IV bilaterales, así como algunos ganglios nivel V. Muestran escaso realce tras la administración de contraste, característico de linfoma. No se aprecian cambios quísticos ni otras alteraciones.

En caso de sospecha de linfoma se recomienda realizar BAG para obtener muestra histológica que permita realizar el diagnóstico.

ADENOCA DE GLÁNDULAS SALIVALES

En las metástasis a ganglios linfáticos de adenocarcinoma de **nivel I, II o III**, se debe investigar una glándula **salival primaria**.



CA de origen SUBCLAVICULAR

En el **1%** de los casos las metástasis cervicales pueden implicar un tumor primario no de cabeza y cuello, principalmente **adenocarcinomas**. Las localizaciones, en orden decreciente de frecuencia, comprenden la **mama**, los **pulmones**, los **riñones**, los **testículos** y el **útero**.

MODALIDADES de ESTUDIO

Cuando nos enfrentamos a una metástasis de primario desconocido “clínico”, lo estudiaremos con las siguientes modalidades:

ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA

para valoración citológica: se usa generalmente para diferenciar entre orígenes escamosos, tiroideos, salivales, mamarios o bronquiales. Investigaciones más específicas, como la identificación del virus de Epstein-Barr (**VEB**), pueden correlacionarse altamente con un origen nasofaríngeo. El virus del papiloma humano es un factor etiológico importante en el cáncer de orofaringe, por lo que la identificación del **VPH** 16 y 18 en una muestra de ganglios linfáticos sugeriría fuertemente un origen orofaríngeo. La positividad de **P16** es altamente predictiva de la sobreexpresión del VPH y puede usarse como marcador sustituto para indicar el estado del VPH.

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

desde la base del cráneo hasta el diafragma: evalúa la extensión de la linfadenopatía y si hay un segundo primario o metástasis en el pulmón. Las imágenes por tomografía computarizada pueden mostrar evidencia de un posible sitio primario, aunque en general, rara vez tiene un valor significativo en el diagnóstico de tumores de bajo volumen en la cabeza y el cuello.

RESONANCIA MAGNÉTICA

de la orofaringe, y en particular de la base de la lengua y las amígdalas: si la enfermedad se presenta a nivel II o III.

MODALIDADES de ESTUDIO

PET-TC

actualmente es la técnica de referencia. La resolución de PET/PET-CT encuentra un límite para tumores de menos de **8 a 10 mm**. El tejido linfoepitelial del anillo de Waldeyer y las glándulas salivales son lugares de fijación **fisiológica** de la FDG, provocando falsos positivos. La actividad hipermetabólica se detecta en el sitio quirúrgico hasta 6 semanas después de la biopsia o amigdalectomía.

Panendoscopia - amigdalectomía - biopsia

se utiliza en el caso de metástasis de primario desconocido de estirpe **escamosa**. La panendoscopia de cabeza y cuello, incluida la endoscopia nasofaríngea bajo anestesia general detecta lesiones submucosas a veces de tamaño milimétrico, especialmente en las regiones de las amígdalas y la base de la lengua, con la ayuda de la palpación de los dedos. Si la panendoscopia y la PET-CT no logran guiar la biopsia, se realiza una amigdalectomía palatina ipsilateral al ganglio linfático metastásico y una biopsia de la base de la lengua. El objetivo es detectar cáncer submucoso o cáncer en las criptas linfoepiteliales de amígdala palatina y lingual.

CONCLUSIONES

Las pruebas de imagen son fundamentales en la valoración del paciente con metástasis linfática cervical de origen **desconocido**, porque determinadas características pueden orientar a un origen y patología concretos.

El conocimiento de la **anatomía** del sistema linfático y de los **hallazgos** por imagen es fundamental para orientar el manejo de estos pacientes de forma adecuada.



BIBLIOGRAFÍA

1) T. Kennel, R. Garrel, V. Costes, P. Boisselier, L. Crampette, V. Favier; Head and neck carcinoma of unknown primary; European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases; Volume 136, Issue 3; 2019; Pages 185-192; ISSN 1879-7296;

2) Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R, Chiesa F. Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2005 Feb;25(1):2-12. PMID: 16080309; PMCID: PMC2639847.

3) Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, Bhide S, Simo R. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 May;130(S2):S170-S175. doi: 10.1017/S0022215116000591. PMID: 27841129; PMCID: PMC4873921.

