

Protocolul terapeutic pentru metastazele limfoganglionare laterocervicale de carcinom spinocelular cu punct de plecare neprecizat

Therapeutic approach of cervical lymph nodes metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary tumors

Dr. Anca Ruxandra MOȘOIU¹, Asist. Univ. Dr. Alina Lavinia OANCEA²,
Asist. Univ. Dr. Roxana Mihaela MATEI², Dr. Marian STAMATE¹, Prof. Dr. Cristian Radu POPESCU¹,
Șef Lucr. Dr. Șerban Vifor Gabriel BERTEȘTEANU¹

¹Otorinolaringologie, Spitalul Clinic „Colțea”, București

²Otorinolaringologie, Spitalul Clinic „Colțea”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Metastazele limfoganglionare laterocervicale oculte de carcinom spinocelular reprezintă 3-5% din toate carcinoamele cu punct de plecare neprecizat (CPPN).

Identificarea subgrupurilor de CPPN, favorabile din punct de vedere al prognosticului, are un rol decisiv pentru aplicarea terapiei corespunzătoare și obținerea unor rezultate bune în urma tratamentului. Pacienții cu metastaze limfoganglionare laterocervicale de CPPN au prognostic similar cu cei care prezintă alte tipuri de neoplasme în sfera ORL.

Tratamentul pacienților cu metastaze laterocervicale oculte de carcinom scuamos trebuie să fie asemănător cu cel al pacienților care prezintă cancere de cap și gât avansate locoregionale.

Protocolul terapeutic cuprinde tratamentul chirurgical (excizie ganglionară sau eviscerare ganglionară laterocervicală) cu sau fără radioterapie postoperatorie, radioterapia folosită ca unic tratament sau urmată de intervenția chirurgicală.

În stadiile incipiente (N1), eviscerarea ganglionară și radioterapia par să aibă aceeași eficiență, în timp ce stadiile avansate (N2-3) necesită terapii combinate. Alegerea tipului de iradiere (iradierea laterocervicală bilaterală care să includă și mucoasa versus iradierea ipsilaterală) rămâne un subiect controversat. Beneficiile radioterapiei extensive trebuie puse în balanță cu morbiditatea acută și latentă și dificultățile de completare a iradierii în cazul apariției ulterioare a tumorii primare.

Importanța terapeutică a altor terapii, chimioterapia sau hipertermia, rămâne să fie demonstrată.

Cuvinte cheie: tumoră cu punct de plecare neprecizat, neoplasm de cap și gât, carcinom spinocelular, metastaze limfoganglionare, eviscerare ganglionară laterocervicală, radioterapie, chimioterapie

Adresa de corespondență:

Dr. Anca Ruxandra Moșoiu, Spitalul Clinic „Colțea”, Str. Valea Doftanei nr. 47-51, bl. T2, sc. 2, ap. 46, sector 6, București
E-mail: mosoiu.anca@yahoo.com

ABSTRACT

Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from occult primary constitute about 3-5% of all patients with carcinoma of unknown primary site (CUP).

Identification of subgroups with favorable prognosis is of decisive importance for the therapy of patients with CUP syndrome, including prolonged survival from directed treatment.

The patients with neck node metastases from occult head and neck cancer have clinical features and prognosis similar to other head and neck malignancies.

Treatment of patients with metastatic squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes of an unknown primary origin should be similar to that of patients with locally advanced carcinoma of the head and neck.

Therapeutic approaches include surgery (lymph node excision or neck dissection), with or without post-operative radiotherapy, radiotherapy alone and radiotherapy followed by surgery.

In early stages (N1), neck dissection and radiotherapy seem to have similar efficacy, whereas more advanced cases (N2, N3) necessitate combined approaches. The extent of radiotherapy (irradiation of bilateral neck and mucosa versus ipsilateral neck radiotherapy) remains debatable.

A potential benefit from extensive radiotherapy should be weighted against its acute and late morbidity and difficulties in re-irradiation in the case of subsequent primary emergence. The role of other methods, such as chemotherapy and hyperthermia, remains to be determined.

Keywords: unknown primary, head and neck cancer, squamous cell carcinoma, lymph node metastases, neck dissection, radiotherapy, chemotherapy

Termenul de CPPN (cancer cu punct de plecare neprecizat) este folosit pentru a descrie sindroame neoplazice în care chiar și după un protocol de diagnostic amănunțit sunt evidențiate doar tumorile metastatice, nu și tumora primară. (1)

Metastazele ganglionare laterocervicale de carcinom spinocelular reprezintă 3-5% din toate neoplazmele de cap și gât, sunt mai frecvente la bărbați (80%), vârsta medie de apariție este de 60 de ani, afecțiunea aflându-se printre primele 10 cele mai frecvente neoplazme în Europa. Incidența anuală la nivel mondial este de 4-19 cazuri/100.000 de locuitori, cea mai mică valoare de 0,34/100.000 aparținând studiului danez. (2-4)

Majoritatea pacienților diagnosticați cu CPPN au un prognostic prost, cu o speranță de viață de aproximativ 12 luni.

În cadrul CPPN s-au identificat subgrupuri clinice pentru care, printr-un tratament specific, se poate obține supraviețuirea pe termen lung sau chiar vindecarea. (5) Acestea reprezintă doar 20-30% din CPPN și includ următoarele entități clinice: (6-7)

1. metastazele limfoganglionare laterocervicale de carcinom scuamos
2. metastazele limfoganglionare axilare de adenocarcinom, la femei
3. carcinomatoza peritoneală de adenocarcinom papilar seros, la femei
4. metastazele limfoganglionare inghinale de carcinom scuamos

5. metastaze de carcinom nediferențiat cu trăsături neuroendocrine

6. carcinoamele slab diferențiate localizate pe linia mediană, la bărbați

7. metastazele solitare

Obiectivele protocolului terapeutic sunt următoarele: controlul local al metastazelor ganglionare ipsilaterale, al metastazelor oculute controlaterale, precum și al posibilului situs al tumorii primare. (8)

Până în momentul de față nu s-a ajuns la un consens în ceea ce privește abordarea terapeutică în cazul carcinoamelor cu punct de plecare neprecizat, astfel încât sunt folosite diferite metode: ablația exclusivă a adenopatiei metastatice, evidarea ganglionară laterocervicală, ablația ganglionară sau evidare ganglionară urmată de radioterapie postoperatorie, radioterapie folosită ca tratament unic, radioterapie urmată de evidare ganglionară. (5,9-10)

Tratamentul chirurgical constă în biopsie excizională sau evidare ganglionară. Sunt studii care arată că tratamentul exclusiv chirurgical asigură o rată de supraviețuire similară cu al chirurgiei urmată de radioterapie. (11)

Compararea studiilor în acest domeniu arată că rata de apariție a tumorii primare după tratamentul chirurgical a fost de 25%, recurența metastazei ganglionare de 34%, iar rata de supraviețuire la 5 ani de 66%. (9)

Stadializarea N este cel mai important factor de care depinde răspunsul la tratament și în cele din urmă supraviețuirea. (11)

TABELUL 1. Stadializarea CPPN (12)

NX – ganglionii regionali nu pot fi evaluați	Stadiul III - N1
N0 – fără metastaze ganglionare regionale	
N1 – metastază ganglionară ipsilaterală unică, având cel mult 3 cm în cea mai mare dimensiune	Stadiul IVA - N2
N2a – metastază ganglionară ipsilaterală unică, între 3 și 6 cm în cea mai mare dimensiune	
N2b – metastaze ganglionare ipsilaterale multiple, cu cel mult 6 cm în cea mai mare dimensiune	Stadiul IVB - N3
N2c – metastaze ganglionare bilaterale sau contralaterale, cu cel mult 6 cm în cea mai mare dimensiune	
N3 – metastază ganglionară mai mare de 6 cm în cea mai mare dimensiune	Stadiul IVC - M1

TABELUL 2. Stațiile ganglionare laterocervicale și regiunile anatomice deservite din punct de vedere limfatic (13-14)

IA - ggl. submentonieri Stația I	planșeul bucal, buzele, jumătatea anterioară a limbii
IB – ggl. submandibulari	
Stația II – ggl. jugulodigastrici	rinofaringe, baza de limbă, amigdalele palatine, laringe
Stația III – ggl. jugulari mijlocii	laringe, sinus piriform, regiune retrocricoidiană
Stația IV – ggl. jugulari inferiori	hipofaringe, spațiul subglotic, tiroida, esofagul cervical
VA – ggl. spinali Stația V	plămân, sân, tract gastrointestinal, tract genitourinar
VB – ggl. transversși cervicali și supraclaviculari	
Stația VI – ggl. prelaringieni și pretraheali	spațiul glotic și subglotic, apexul sinusului piriform, gl. tiroidă și esofagul cervical
Stația VII – ggl. mediastinali superiori	gl. tiroidă, traheea, esofagul

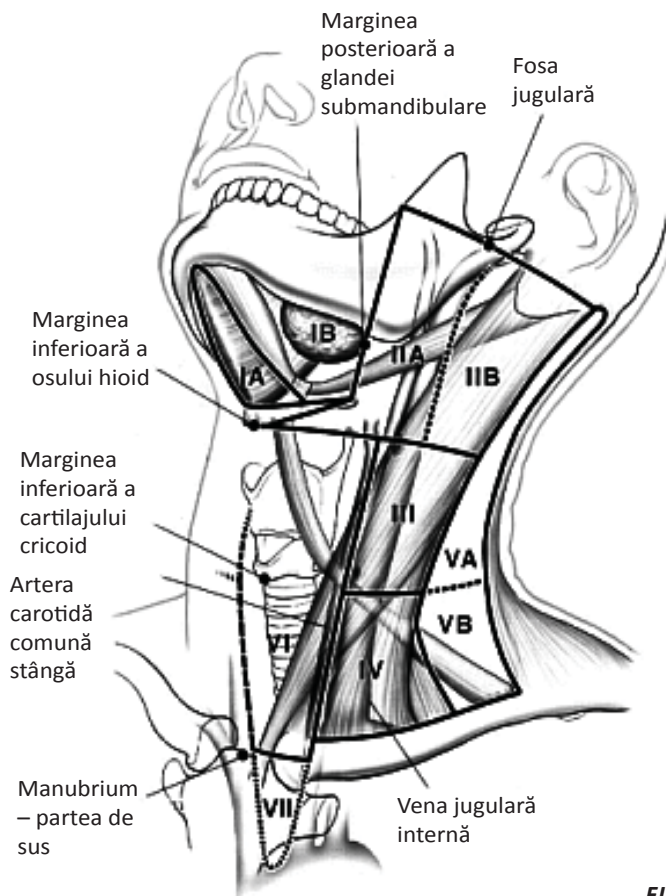


FIGURA 1. Stațiile ganglionare laterocervicale (15)

The Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology clasifică evidările ganglionare în patru mari grupe: (16)

I. Evidarea ganglionară radicală (EGR)

II. Evidarea ganglionară radicală modificată (EGRM)

III. Evidarea ganglionară selectivă (EGS)

IV. Evidarea ganglionară radicală extinsă (EGRE)

Evidarea ganglionară radicală include: (8, 17,18)

- Îndepărtarea țesutului limfatic de la nivelul stațiilor ganglionare I-V
- Rezecția nervului spinal accesoriu
- Rezecția venei jugulare interne
- Rezecția mușchiului sternocleidomastoidian și omohioidian
- Ablatia glandei submandibulare
- Rezecția polului inferior al glandei parotide

Evidarea ganglionară radicală modificată presupune îndepărtarea țesutului limfatic de la nivelul stațiilor ganglionare I-V dar cu preservarea uneia sau mai multor structuri nonlimfatice:

- Subtipul I – preservarea nervului spinal accesoriu
- Subtipul II – preservarea nervului spinal accesoriu și a venei jugulare interne
- Subtipul III – preservarea nervului spinal, al venei jugulare interne și al mușchiului sternocleidomastoidian (denumită și evidare ganglionară funcțională)

Evidarea ganglionară selectivă implică preservarea unuia sau mai multor grupuri limfatice laterocervicale și prezintă patru subtipuri:

- Evidarea ganglionară supraomohioidiană: îndepărtarea stațiilor ganglionare I-III
- Evidarea ganglionară posterolaterală: îndepărtarea stațiilor ganglionare II-V inclusiv a celor retroauriculare și suboccipitale
- Evidarea ganglionară laterală: îndepărtarea stațiilor ganglionare II-IV
- Evidarea ganglionară anterioară: îndepărtarea stației ganglionare VI

Evidarea ganglionară radicală extinsă presupune îndepărtarea structurilor enumerate la EGR, la care se poate adăuga orice alt grup ganglionar sau structură nonlimfatică.

Tipul de evidare ganglionară radicală, modificată sau extinsă se stabilește intraoperator, în funcție de invazia tumorală, regula de bază fiind aceea de a scoate în bloc tumora cu structurile invadate.

EGRM subtipul III se practică în cazul N0, N1 nefixat și dacă în urma examenului histopatologic nu prezintă invazie vasculară sau perineurală.

EGS se practică în cazul N0 sau N+ dar urmată obligatoriu de radioterapie.

Evidarea ganglionară, ca unic tratament, este indicată în cazul metastazelor N1, fără invazie extracapsulară și fără ca în prealabil să se fi practicat biopsie excizională sau incizională. Dacă se practică biopsie ganglionară în stadiul N1 de boală este indicată radioterapia postoperatorie. (9,12)

Pentru stadiile N2A-C și N3 se poate practica doar radioterapie. În cazul persistenței bolii după radioterapie, CT la o lună după RT, se practică evidare ganglionară. În unele centre se practică evidarea ganglionară de principiu după radioterapie. (12)

În cazul în care evidarea ganglionară a fost efectuată după radioterapie s-a constatat persistența metastazelor ganglionare în 44% dintre cazuri. Aceste cazuri se asociază cu o rată de supraviețuire scăzută și o morbiditate postoperatorie mare în comparație cu evidarea ganglionară urmată de radioterapie. (8)

Totuși, strategiile terapeutice trebuie alese în funcție de caz; de exemplu, radioterapia este preferată în cazul metastazelor laterocervicale avansate, inoperabile sau în cazul pacienților care prezintă comorbidități ce contraindică intervenția chirurgicală.

Majoritatea pacienților tratați chirurgical primesc și tratament radioterapeutic adjuvant. Cu toate acestea, rămân încă controversate limitele de aplicare ale celor două terapii. Unii autori recomandă biopsia excizională pentru diagnostic, apoi radioterapia, urmând ca evidarea ganglionară să fie utilizată după aceasta.

Autorii francezi recomandă ca procedura standard evidarea ganglionară urmată de radioterapie, pentru toți pacienții operabili, iar tratamentul radioterapeutic este folosit singur doar în cazul pacienților inoperabili. (9)

Rezultate promițătoare au fost obținute în urma evidării ganglionare urmate de radioterapie bilaterală. Folosirea unei singure metode de tratament, chirurgie sau radioterapie, este indicată în stadiul N1 și unele cazuri de N2a (care nu mai prezintă boală după iradiere). Pentru stadiile N2b, N2c și N3 se recomandă folosirea celor două tratamente. (3,19)

Tehnicile de iradiere cuprind: iradiere ipsilaterală sau iradiere bilaterală incuzând mucoasa nazofaringelui, orofaringelui, hipofaringelui și laringelui, acestea fiind considerate potențiale situsuri ale tumorii primare. (12)

În marea majoritate a studiilor este folosită iradierea bilaterală, cu o estimare de apariție a

tumorii primare de 20% în primii 10 ani. Iradierea bilaterală reduce nu numai rata de apariție a tumorii primare, ci și rata de recurență a metastazării ganglionare, față de iradierea ipsilaterală.

Riscul de urgență al tumorii primare, după radioterapie extensivă, este același cu riscul de apariție a unei a doua tumori la un pacient cu o tumoră în sfera ORL. După radioterapie pot apărea recurențe metastatice laterocervicale, dar și la distanță. Riscul de apariție a acestor metastaze este de două ori mai mare decât riscul de a dezvolta tumora primară. (9)

Beneficiile radioterapiei extensive sunt contrabalansate de morbiditatea acută și tardivă (xerostomia, disfagia etc.), dar și de imposibilitatea de reiradiere în cazul apariției tumorii primare. De aceea se încearcă tot mai mult utilizarea iradierii ipsilaterale, iar studii retrospective au arătat că rata de apariție a tumorii primare după iradierea ipsilaterală este aceeași ca în cazul iradierii extensive. (10)

Iradierea ipsilaterală poate cuprinde iradierea laterocervicală dar și cavitatea bucală, orofaringele și laringele, incluzând astfel în schema de iradiere cele mai probabile situsuri ale tumorii primare (loja amigdaliană și baza de limbă). (9,20) Deși unele studii au concluzionat că iradierea ipsilaterală se asociază cu un risc mai mare de recurență controlaterală și cu o rată mai mare de apariție a tumorii primare, rata de supraviețuire nu a fost afectată. (11)

Rata de apariție a tumorii primare după radioterapie extensivă este de 9,5% iar pentru iradierea ipsilaterală de 8%, rata de recurență a metastazelor este de 19% respectiv 52%, iar rata de supraviețuire la 5 ani este de 50%, respectiv 37%. (9)

O evaluare minuțioasă a căilor aerodigestive superioare prin panendoscopie și CT poate evita iradierea de principiu a mucoasei faringo-laringiene.

Sunt date statistice care arată că hipofaringele și laringele sunt situsuri rare pentru tumora primară și atunci RT se poate aplica doar la nivelul etajelor superioare, nazo- și orofaringe. Totuși, dacă sunt prinse stațiile ganglionare III-IV se aplică schema standard de RT. (12)

Factorii de prognostic includ: stadializarea N, invazia extracapsulară, gradul de diferențiere tumorală, durata tratamentului, statusul biologic, vârsta. (21)

Dar în primul rând tipul de radioterapie este impus de gradul de metastazare ganglionară: metastazele ganglionare bilaterale necesită radioterapie extensivă, pacienții cu un status

biologic deprimat, cei cu metastaze gigante, cei cu metastaze la distanță sau cei cu metastaze laterocervicale joase necesită radioterapie în scop paliativ. Aceasta presupune scheme hipofracționate: 30 Gy în 10 fracții sau 20 Gy în două fracții spațiate la o săptămână. (9)

Radioterapia paliativă este asociată cu un răspuns obiectiv de 65%, un răspuns simptomatic de 57% și o supraviețuire la un an de 25%. Aceste rezultate sunt similare cu cele obținute în urma chimioterapiei paliative, care în schimb este mult mai toxică și mai scumpă.

Doza curativă radioterapică pentru mucoasă variază între 50-60 Gy, pentru regiunea cervicală ipsilaterală este de 65-70 Gy, iar pentru regiunea cervicală controlaterală de 50 Gy. (4) De obicei se folosește schema hiperfracționată. O strategie terapeutică nouă constă în combinarea radioterapiei cu hipertermia, dar eficiența ei rămâne să fie demonstrată.

Chimioterapia poate fi folosită ca tratament neoadjuvant și/sau concomitent cu radioterapia. (10)

Pentru stadiul N3 ESMO (Societatea Europeană de Oncologie Medicală) recomandă ca radioterapia să fie precedată de chimioterapie, iar pentru N1 și N2 radioterapia singură. (6,22)

Alți autori recomandă chimioterapia în cazul metastazelor ganglionare supraclaviculare și a tumorilor nediferențiate. (23)

Până în momentul de față nu există suficiente date care să susțină eficiența reală a chimioterapiei. Chimioterapia bazată de taxani/platinium sau gemcitabin/platinium au produs o rată de răspuns de 30-40%, cu o rată de supraviețuire de 50% la 1 an și 25% la 2 ani. (7)

ESMO consideră că nu este necesară urmărirea pacienților asimptomatici, în timp ce unii autori recomandă o supraveghere atentă pentru a se putea institui un tratament imediat în cazul apariției tumorii primare sau a altor metastaze. La pacienții tratați prin radioterapie trebuie urmărită funcția tiroidiană, având în vedere că în aproximativ 30% dintre cazuri apare hipotiroidia postiradiere. (9,24)

CONCLUZII

Stadializarea N reprezintă cel mai important factor de prognostic pentru reușita tratamentului și obținerea supraviețuirii.

Prognosticul pacienților cu metastaze laterocervicale de carcinom spinocelular cu punct de plecare neprecizat este similar cu al celorlalte neoplazii din sfera ORL.

Evidarea ganglionară urmată de radioterapie este considerată procedura standard de tratament.

Radioterapia aplicată laterocervical bilateral și extinsă la nivelul mucoasei faringo-laringiene rămâne un subiect controversat.

Chimioterapia nu aduce un beneficiu real în ceea ce privește controlul bolii.

Rezultatele postterapeutice sunt similare cu cele obținute la pacienții la care se cunoaște tumora primară și au același grad de invazie ganglionară.

Incidența de apariție a tumorii primare după tratament este similară cu rata de apariție a tumorilor metacrone în cadrul celorlalte neoplazii de cap și gât și are o valoare de 3%.

NOTĂ:

Această lucrare a beneficiat de suport financiar prin proiectul „CERO – PROFIL DE CARIERĂ: CERCETĂTOR ROMÂN”, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/135760, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013.

BIBLIOGRAFIE

- Warner J.** Lymphogenic Metastatic Spread In: Warner J. Davis R. *Metastases in Head and Neck Cancer*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2004; 45-56
- Neben K., Hübner G., Folprecht G. etc.** Metastases in the Absence of a Primary Tumor, *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105(43): 733-740
- Pavlidis N., Pentheroudakis G.** Cancer of unknown primary site *Lancet* 2012; 379: 1428–35 Published Online March 12, 2012
- Pavlidis N., Khaled H., Gaafar R.** A mini review on cancer of Unknown Primary Site: A clinical puzzle for the Oncologists, *Journal of Advanced Research* 2015; article in press, available online 21 November 2014
- Stella G.A., Senetta R., Cassenti A. etc.** Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies, *J Transl Med.* 2012; 10: 12
- Varadhachary G.R.** Carcinoma of Unknown Primary Origin, *Gastrointest Cancer Res.* 2007; 1(6): 229-235
- Krämer A., Hübner G., Schneeweiss A. etc.** Carcinoma of Unknown Primary – an Orphan Disease?, *Breast Care (Base).* 2008; 3(3): 164-170
- Teymoortash A., Werner J.A.** Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen, *Laryngo-Rhino-Otol* 2012; 91:102-122
- Jereczek-Fossa B.A., Jassem J., Orecchia R.** Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary, *Cancer Treatment Reviews.* 2004; 30:153-164
- Lige A., Gentil J., Créhange G., etc.** Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary, *Radiotherapy and Oncology.* 2009; 93: 483-487
- Graua C., Johansena LV., Jakobsenc J. etc.** Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology, *Radiotherapy and Oncology.* 2000; 55: 121-129
- Jocić M., Petrović S., Stojanov D.** Advanced diagnostic techniques of metastatic neck lymph nodes, *Acta Medica Mediana.* 2013; 52(4): 53-57
- Robbins K., Sarmant S.** Neck dissection. In: Cummings C., Haughey B., Thomas J. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 4. edi. Philadelphia: Elsevier Mosby 2005: 2617-2619
- Som P.M., Curtin H.D., Mancuso A.** Imaging-Based Nodal Classification for Evaluation of Neck Metastatic Adenopathy, *AJR.* 2000; 174: 837-845
- Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A. etc.** Neck Dissection Classification Update/Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128(7):751-758
- Bakshi J., Panda N.K., Mohammed A., Dash A.K.** Neck dissection – techniques and complications In Kummoona R. *Neck dissection – clinical application and recent advances*, InTech 2012: 25-48
- Robbins K., Sarmant S.** Neck dissection. In: Cummings C., Haughey B., Thomas J. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 4. edi. Philadelphia: Elsevier Mosby 2005: 2617-2619
- Pavlidis N., Fizazi K.** Carcinoma of unknown primary (CUP), *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2009; 69: 271-278
- Heming Lu, Min Yao b, Huaming Tan.** Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: To what extent the volume should be irradiated, *Oral Oncology* 2009; 45: 474-479
- Pavlidis N., Petrakis D., Goulinopoulos V., Pentheroudakis G.** Long-term survivors among patients with cancer of unknown primary, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2012; 84: 85-92
- <http://annonc.oxfordjournals.org/> accesat pe data de 25.02. 2015
- Argiris A., Smith S.M., Stenson K., B.B. Mittal etc.** Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary, *Annals of Oncology.* 2003; 14: 1306–1311
- 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 (Supplement 6): 64-68