



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Metástasis cervical de origen desconocido en  
Cantabria (2006-2016)**

**Cervical metastasis of unknown primary site  
in Cantabria (2006-2016)**

**Autor:** D. Ignacio Santiago Setién

**Director:** D. Carmelo Morales Angulo

**Santander, Junio 2017**

# ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	4
3. Material y métodos.....	8
4. Resultados.....	9
5. Discusión.....	12
6. Conclusiones.....	22
7. Bibliografía.....	23
8. Agradecimientos.....	27

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La metástasis cervical de origen desconocido es la forma clínica de presentación de un 2-3% de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, teniendo valor pronóstico y terapéutico el descubrimiento del tumor primario.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello de origen desconocido en Cantabria en el periodo 2005-2016, así como un análisis de supervivencia.

**Resultados:** Treinta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio. Treinta y dos eran varones (91,4%), treinta y uno fumadores (88,6%) y veintidós consumidores de alcohol (62,8%). La forma de presentación más frecuente fue una adenopatía única (57,1%) en el área yugular (60%). La estadificación ganglionar se correspondió con un N1 en seis casos (17,1%), un N2 en veintisiete pacientes (77,1%) y un N3 los dos restantes (5,7%). El abordaje inicial del tratamiento fue quirúrgico en catorce pacientes (40%) y radioterápico en quince casos (42,8%). Ni la estadificación ni el tratamiento inicial empleado implicaron diferencias significativas en la supervivencia.

**Conclusiones:** Es importante llevar a cabo un estudio en profundidad de las metástasis cervicales de origen desconocido para tratar de localizar el primario, incluyendo anamnesis y exploración física detalladas, TAC o RMN con contraste, FDG-PET, panendoscopia oral con toma de biopsias, amigdalectomía bilateral y, últimamente, resección de la amígdala lingual mediante TORS. No existen actualmente evidencias científicas que demuestren diferencias en la supervivencia en función del abordaje inicial empleado.

**Palabras clave:** Cáncer, cabeza y cuello, origen desconocido, supervivencia.

## 1. ABSTRACT

**Introduction:** Cervical metastasis of unknown primary site are the clinical form of presentation of 2-3% of epidermoid carcinomas of the head and neck, having the discovery of the primary tumor both prognostic and therapeutic value.

**Materials and methods:** A retrospective descriptive study and a survival analysis were carried out by reviewing the medical records of patients diagnosed with epidermoid carcinoma of the head and neck of unknown origin in Cantabria in the period 2005-2016.

**Results:** Thirty-five patients were included in the study. Thirty-two were men (91.4%), thirty-one smokers (88.6%) and twenty-two alcohol users (62.8%). The most frequent presentation was a single adenopathy (57.1%) in the jugular area (60%). Nodal staging corresponded to N1 in six cases (17.1%), N2 in 27 patients (77.1%) and N3 in the remaining two patients (5.7%). The initial treatment approach was surgical in fourteen patients (40%) and radiotherapy in fifteen cases (42.8%). Neither the staging nor the initial treatment employed involved significant differences in survival.

**Conclusions:** It is important to carry out an in-depth study of cervical metastases of unknown origin to try to locate the primary, including anamnesis and detailed physical examination, contrast CT or MRI, FDG-PET, oral panendoscopy with biopsy, bilateral tonsillectomy and, recently, resection of the lingual amygdala by TORS. There is currently no scientific evidence demonstrating differences in survival depending on the initial approach employed.

**Keywords:** Cancer, head and neck, unknown primary, survival.

## 2. INTRODUCCIÓN

El término cáncer de cabeza y cuello engloba a todos aquellos carcinomas originados a nivel proximal de la vía digestiva y sus anejos (cavidad oral, labio, faringe [nasofaringe, orofaringe e hipofaringe] y glándulas salivales mayores y menores), en la vía área alta (nariz, senos paranasales y laringe), en la piel y la glándula tiroides. Se trata de una patología que se manifiesta con más frecuencia a partir de los 50 años de vida, siendo el doble de frecuente en varones que en mujeres, y supone alrededor del 3% del total de los cánceres en EEUU.<sup>1</sup>

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello son el tabaco y el alcohol, siendo los responsables de hasta un 75% del total<sup>2</sup>, multiplicándose el riesgo en caso de combinarse ambos factores.<sup>3</sup> Además, el Virus del Papiloma Humano (VPH), especialmente el VPH-16, es un factor de riesgo para el cáncer de orofaringe.<sup>4</sup> El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide, sobre el que versará este trabajo, siguiéndolo en frecuencia el adenocarcinoma.

Una de las formas de presentación del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es la aparición de nódulos cervicales metastásicos, en forma de adenopatías palpables, a nivel de la región cervical (Figura 1).

La presencia de adenopatías metastásicas es un factor de primer nivel para la estadificación y el pronóstico de los pacientes, dado que su presencia implica un riesgo mayor de metástasis a distancia y un peor pronóstico, reduciendo la supervivencia a los cinco años desde un 63% en pacientes estadificados como N0 hasta un 11% en N3.<sup>5</sup>

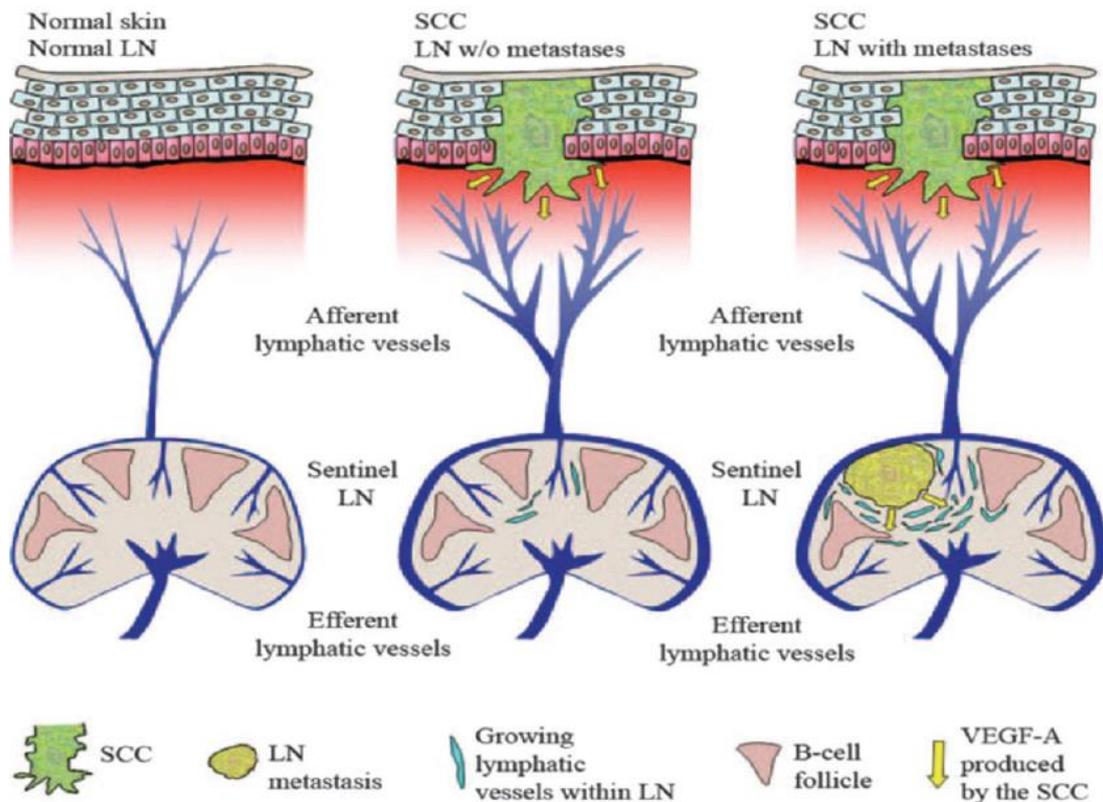
Sin embargo, más allá de la presencia o ausencia de adenopatías tumorales, es el comportamiento biológico del tumor lo que determina el pronóstico. De este modo, aunque son muchos los tumores que pueden presentarse con células metastásicas diseminadas tanto por vía linfática como hematógena, es el tiempo que éstas tardan en propagarse e invadir los tejidos lo que determina la agresividad. Así, los estudios experimentales de Folkman demostraron que, para dar el paso desde la sola difusión de las células tumorales hasta el implante tumoral a distancia propiamente dicho, es necesaria la angiogénesis local, mediada a través de la producción de factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés).<sup>6</sup>

**Figura 1. Adenopatía cervical izquierda de origen metastásico**



Como se puede observar en la imagen siguiente, en condiciones normales los vasos linfáticos están presentes a nivel de la dermis, no existiendo en el interior de los ganglios linfáticos. Ante la presencia de un carcinoma epidermoide productor de factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) la linfangiogénesis se ve estimulada, lo que implica la multiplicación de los vasos linfáticos existentes y el desarrollo de vasos linfáticos intraganglionares, todo lo cual puede ocurrir en situaciones previas a la aparición de las metástasis, de modo que su expansión se ve facilitada por este mecanismo (Figura 2).

**Figura 2. Invasión tumoral ganglionar**

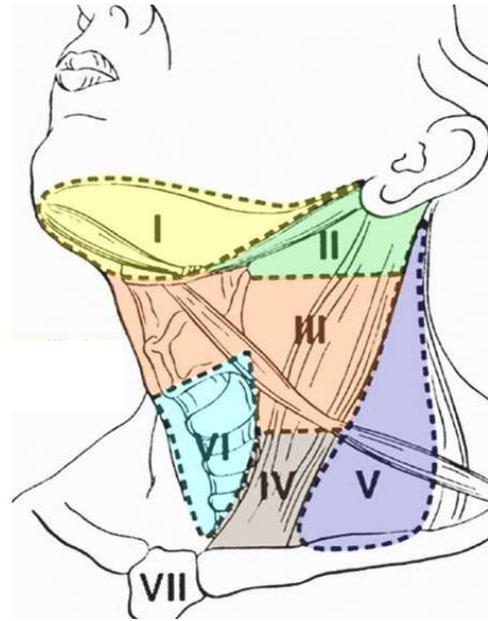


De este modo, el ganglio linfático presenta un papel más bien pasivo en el proceso de diseminación tumoral, permitiendo su afectación determinar cómo es la interacción entre el tumor y el huésped y establecer el pronóstico del paciente.

Por otro lado, dado que la región cervical es un área que cuenta con un gran número de cadenas linfáticas, existe una clasificación internacional que divide las adenopatías en diferentes niveles en función de su localización anatómica (Figura 3).

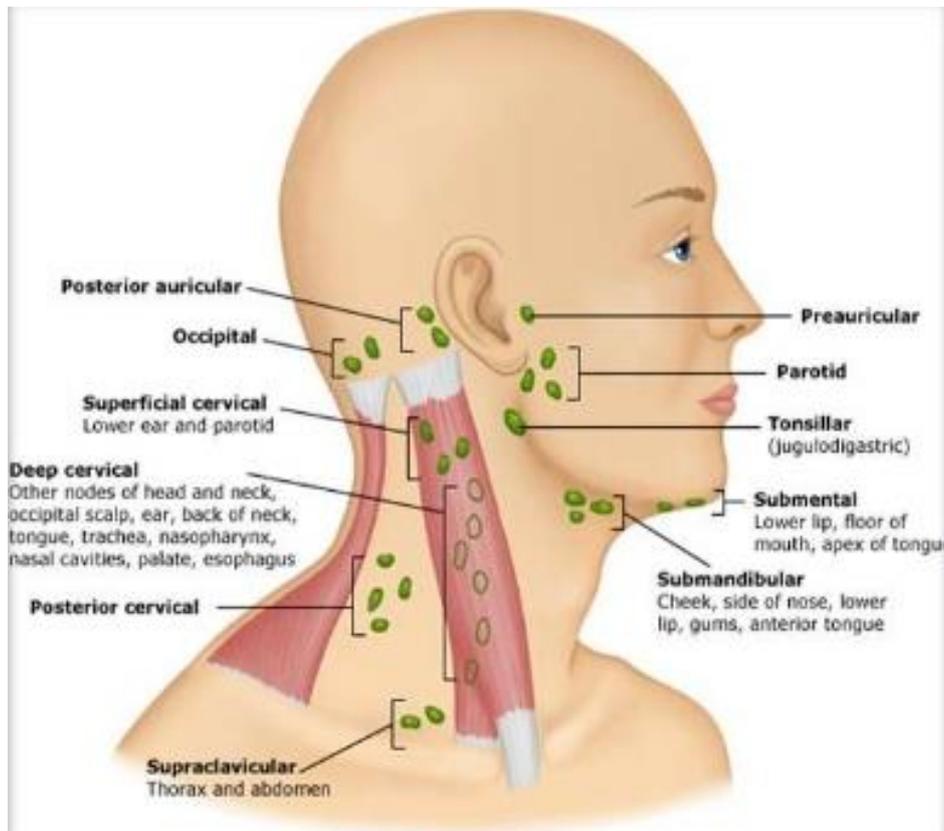
**Figura 3. Niveles ganglionares del cuello**

- I: ganglios submentonianos y submandibulares.
- II: ganglios yugulares superiores.
- III: ganglios yugulares medios.
- IV: ganglios yugulares inferiores.
- V: ganglios posteriores (detrás del músculo esternocleidomastoideo).
- VI: ganglios centrales.
- VII: ganglios mediastínicos superiores.



En ocasiones, la presencia de una adenopatía cervical palpable es el primer signo que evidencia la presencia de un proceso tumoral subyacente. Una de las herramientas de las que disponemos para la localización del tumor primario guarda una estrecha relación con la anterior clasificación regional de las adenopatías ya que, gracias al conocimiento de las áreas de drenaje linfático, es posible determinar con mayor precisión la posible situación del tumor original (Figura 4). Así, por ejemplo, ante la aparición de una adenopatía a nivel submandibular, centraríamos nuestra búsqueda en el tercio anterior de la lengua, el labio inferior o la mejilla.

**Figura 4. Ganglios linfáticos cervicales y sus principales áreas de drenaje**



Sin embargo, hasta en el 2-3% de los pacientes que se presentan con una adenopatía a nivel cervical de origen tumoral no es posible identificar el origen primario del cáncer a pesar de llevarse a cabo un estudio en profundidad.<sup>7</sup>

El porqué de la existencia de estos carcinomas epidermoides de cabeza y cuello de origen desconocido (CECCOD) ha tratado de explicarse a través de múltiples teorías, desde la posibilidad de que no exista un verdadero tumor primario, pudiendo ser el propio ganglio el origen debido a la presencia de quistes branquiales remanentes, a que se haya producido la regresión del primario presente en otra localización. No obstante, ambas teorías han sido desechadas en la actualidad, de modo que se asume que el CECCOD es el resultado de una búsqueda infructuosa, que no ha sido capaz de revelar el origen primario del tumor, como refleja el hecho de que, en pacientes previamente etiquetados de CECCOD, se vea cómo, con el paso del tiempo, el origen del tumor termina por dar la cara. Así, localizaciones de difícil acceso, como la fosa amigdalina o la base de la lengua, o el asentamiento del primario sobre una región con mucho tejido linfoide, que facilita la diseminación de las células tumorales en estadios tempranos, son, aún hoy, retos para las técnicas diagnósticas disponibles.

Por todo ello, una vez obtenido el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide, bien mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia con aguja gruesa (BAG) o biopsia abierta de la adenopatía, para poder etiquetar a un paciente de CECCOD es necesario haber realizado previamente:

- Una anamnesis detallada, que incluya datos acerca de exposiciones ocupacionales, hábitos tóxicos, historia de exposición solar y país de origen del paciente.
- Una exploración física exhaustiva, incluyendo palpación de la fosa amigdalina y la base de la lengua, evaluación de los pares craneales y nasofaringoscopia con fibroscopio flexible.
- Pruebas de imagen, bien sea una tomografía axial computarizada (TAC) o una resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste de cabeza y cuello.
- Un estudio funcional, mediante una tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) previo a la biopsia, que ha demostrado ser eficaz en la detección de primarios ocultos.<sup>8,9,10,11,12</sup>
- Panendoscopia (laringoscopia directa, esofagoscopia rígida y broncoscopia) acompañada de biopsias, ya sean dirigidas a localizaciones sospechosas de malignidad o “a ciegas”, en cuyo caso se toman muestras de la nasofaringe y la base de la lengua.
- Amigdalectomía bilateral, dada la elevada probabilidad de que el primario se encuentre a este nivel.

Además de la batería de pruebas expuestas, recientemente se ha demostrado que la extirpación de la base de la lengua mediante robot da Vinci aumenta la detección de tumores primarios ocultos a ese nivel entre el 78-90%, lo que disminuye la morbimortalidad gracias al empleo de tratamientos dirigidos a esa localización.<sup>13,14,15</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de CECCOD en Cantabria y compararlas con los estudios previos realizados.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de todos los pacientes diagnosticados de CECCOD desde el 1 de diciembre de 2005 hasta el 30 de noviembre de 2016.

Para la localización de los pacientes se utilizó el registro de tumores del Servicio de Otorrinolaringología (ORL) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y los datos recogidos del Servicio de Documentación Clínica de dicho hospital utilizando los códigos 196.0 M 8070/6 del CIE-9 para los pacientes diagnosticados hasta 2015 y C77.0 8070/6 del CIE-10 para los pacientes diagnosticados en 2016.

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían haber sido diagnosticados de carcinoma epidermoide tras una PAAF, BAG o biopsia en cuña o excisional de una adenopatía cervical que, tras seguir el protocolo diagnóstico para la localización del tumor primario, fueron diagnosticados de CECCOD. Este protocolo incluyó una anamnesis y exploración física completas, una nasofaringoscopia, un TAC o RMN de cabeza y cuello, un estudio funcional mediante PET-FDG (desde su inclusión en el HUMV) y, posteriormente, la realización en quirófano de una amigdalectomía bilateral y toma de biopsias de nasofaringe y base de lengua “a ciegas”.

De entre los 55 pacientes seleccionados en un primer momento, se excluyeron aquellos pacientes que debutaron con una adenopatía a nivel supraclavicular aislada, dado que, en estos casos, la probabilidad de que el primario se encuentre por debajo de las clavículas, a nivel torácico o abdominal, es muy elevada (ver Figura 2), por lo que la historia natural de estas adenopatías es completamente diferente.<sup>16</sup> También se excluyeron aquellos casos previamente etiquetados de CECCOD en los que se localizó el tumor primario tras la realización de PET, panendoscopia o toma de biopsias.

Las variables que se recogieron para el estudio fueron:

- Sexo y edad al diagnóstico del paciente.
- Antecedentes personales del paciente, indagando acerca de factores de riesgo (tabaco, alcohol) e historia previa de cáncer.

- Realización y resultados de la PAAF, el TAC y el PET.
- Tratamiento inicial del caso.
- Resultados de Anatomía Patológica (AP), incluyendo estadificación de la adenopatía, si se detectó el VPH y su resultado y el juicio diagnóstico.
- Descubrimiento del primario en algún momento del proceso y su localización.
- Recidiva local, regional o desarrollo de metástasis.
- Tratamiento de la recidiva.
- Supervivencia tras el diagnóstico y causa de muerte.

La ficha empleada para recoger estas variables se incluye en el Anexo I.

Todos los datos de las variables recogidas se introdujeron en una base de datos y fueron analizados mediante un programa SPSS, realizándose una estadística descriptiva de las variables y un estudio de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, valorando si existían diferencias estadísticamente significativas mediante el test de Log-Rank.

#### **4. RESULTADOS**

El número de casos finalmente seleccionados para el estudio fue de 35, de los cuales 32 (91,4%) eran varones y 3 (8,6%) mujeres.

En relación al tabaco, 31 de los casos (88,6%) era fumador, mientras que 3 (8,6%) no fumaba, siendo desconocido el dato en 1 caso.

En cuanto al consumo de alcohol, 22 de los pacientes (62,8%) era bebedor de alcohol, 8 (22,8%) no bebía y el dato era desconocido en otros 5 (20%).

A 29 de los pacientes (82,8%) se les practicó una PAAF, de los cuales ésta arrojó un resultado positivo para carcinoma epidermoide en 23 (65,7%), no siendo diagnóstica en 6 de los casos (17,1%). A los otros 6 casos no se les realizó una PAAF.

Al momento del diagnóstico, 20 de los pacientes (57,1%) presentaban una adenopatía patológica única, mientras que en 15 casos (42,9%) la afectación era múltiple. Además, 2 de los pacientes (5,7%) debutaron con adenopatías bilaterales, siendo unilaterales en el resto de los casos (33: 94,3%).

En relación a la infiltración de tejidos vecinos de acuerdo a los informes del TAC, el dato estaba recogido en 28 de los pacientes (80%), objetivándose infiltración en 20 de ellos (57,1%), mientras que en los otros 8 casos (22,8%) no se evidenció infiltración de tejidos.

La localización más frecuente de las adenopatías fue el área yugular, en 21 de los casos (60%), seguida por el área submaxilar/submentoniana en 9 pacientes (25,7%).

Se realizó un PET para el estudio de extensión de la enfermedad a 31 pacientes (88,6%), mientras que a 4 de los casos (11,4%) no se les hizo el PET. Entre los resultados del PET:

- En 3 pacientes (8,6%) no hubo captación ni a nivel de las adenopatías ni del tumor primario.
- En 1 caso (2,9%) se detectaron metástasis pulmonares.
- En 1 caso se observó captación por un carcinoma papilar de tiroides y un adenocarcinoma de colon concomitantes.
- En 2 casos (5,7%) el PET mostró captación a nivel de la amígdala y la base de lengua, pero en ambos las biopsias fueron negativas.

En relación al abordaje inicial del tratamiento, éste fue de carácter paliativo en 2 pacientes (5,7%) debido a su estado general, 14 casos (40%) fueron tratados con cirugía, en 15 casos (42,8%) fue mediante radioterapia y en 4 pacientes (11,4%) se llevó a cabo quimioterapia de inducción.

El tratamiento quirúrgico consistió en:

- Biopsia excisional en 13 casos (37,1%).
- Vaciamiento cervical en 15 casos (42,8%), uno de ellos tras quimioterapia de inducción, de los cuales éste fue unilateral en 13 pacientes (37,4%) y bilateral en 2 (5,7%).
- En 23 casos (65,6%) se asoció una amigdalectomía bilateral y biopsias de nasofaringe y base de lengua.

30 pacientes (85,7%) fueron sometidos a tratamiento radioterápico, bien de carácter radical como tratamiento inicial del tumor (15: 42,8%) o tras quimioterapia de inducción (2: 5,7%), o bien de tipo complementario tras la cirugía (13: 37,1%).

Un total de 20 pacientes (57,1%) recibieron tratamiento quimioterápico, de carácter neoadyuvante en 2 casos (5,7%), como tratamiento neoadyuvante y concomitante a la radioterapia en otros 2 pacientes, y de forma concomitante a la radioterapia en el resto (16: 45,7%).

En lo referente a la histología, en 30 pacientes (85,8%) el resultado fue de carcinoma epidermoide, mientras que en 5 casos (14,2%) se informó como indiferenciado.

Del total de casos en los que se demostró que el tumor era infiltrante (20: 57,1%), en 4 casos (11,4%) se objetivó invasión vascular y en otros 2 (5,7%) perineural, siendo en los casos restantes (14: 40%) infiltración de tejidos blandos.

En 13 casos (37,1%) se realizó la determinación del p16, siendo solo positivo uno de los casos (2,9%).

De acuerdo a la afectación ganglionar, según la clasificación del TNM, en 27 de los casos (77,1%) se trataba de un N2, mientras que en 6 de los casos (17,1%) se correspondía con un N1 y otros 2 (5,7%) con un N3.

Una vez iniciado el tratamiento, el tumor primario fue encontrado en 2 pacientes (5,7%), en ambos casos en la amígdala. 1 paciente presentó metástasis a distancia al diagnóstico y fue tratado de forma paliativa. 10 pacientes (28,6%) presentaron recidiva o persistencia tumoral. 11 pacientes (31,4%) desarrollaron metástasis a distancia durante el seguimiento, siendo la más frecuente en pulmón (5: 14,3%).

Los pacientes en los que se detectó el tumor primario fueron tratados con cirugía o radioterapia. Los pacientes con persistencia o recidiva tumoral fueron tratados en 2 casos con cirugía, otros 2 con quimioterapia y radioterapia concomitante y el resto mediante quimioterapia paliativa.

En el seguimiento:

- 12 pacientes (34,3%) vivían sin tumor.
- 3 pacientes (8,6%) vivían con recidiva.
- 11 pacientes (31,4%) había fallecido a causa del tumor.
- 5 pacientes (14,3%) habían muerto por otra causa.
- 4 pacientes fueron perdidos en el seguimiento.

En relación al análisis de supervivencia, la supervivencia global y específica de enfermedad de nuestros pacientes fue del 69% y 80% respectivamente a los dos años y del 42% y 57% a cinco años, siendo la mediana de supervivencia estimada 30 meses (IC 95% 20-40 meses) (Figuras 8 y 9).

La realización de vaciamiento cervical como tratamiento inicial no se asoció con un aumento de la supervivencia global ni específica de enfermedad frente al tratamiento inicial con radioterapia y/o quimioterapia (supervivencia global a los 5 años 44% vs 41%,  $p=0,664$ ) (Figura 10).

Por último, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global ni específica de enfermedad en función del estadio N de afectación ganglionar (mediana de supervivencia N1: 30 meses, N2: 29 meses, N3: 8 meses;  $p: 0,171$ ).

## 5. DISCUSIÓN

Respecto a los aspectos epidemiológicos del cáncer de cabeza y cuello, clásicamente se ha descrito el paciente típico como un varón (suponen alrededor del 80% de los casos), fumador y consumidor de alcohol, que son considerados los principales factores de riesgo.<sup>17</sup> Así, en nuestra serie de pacientes, estos hechos se confirman, encontrándonos con una amplia mayoría de varones (91,4%), fumadores (88,6%) y consumidores de alcohol (62,8%).

La técnica preferida para llevar a cabo el diagnóstico histológico de una adenopatía cervical es la PAAF dado que es una técnica sencilla, mínimamente invasiva y con una sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis de carcinoma epidermoide elevadas (Figura 5). Así, los estudios otorgan a la PAAF una sensibilidad variable entre el 83-97%,<sup>18</sup> mientras que en nuestro trabajo ésta fue diagnóstica en 23 de los 29 pacientes en los que fue practicada, lo que se corresponde con una sensibilidad del 79,3%.

**Figura 5. Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de una adenopatía cervical**



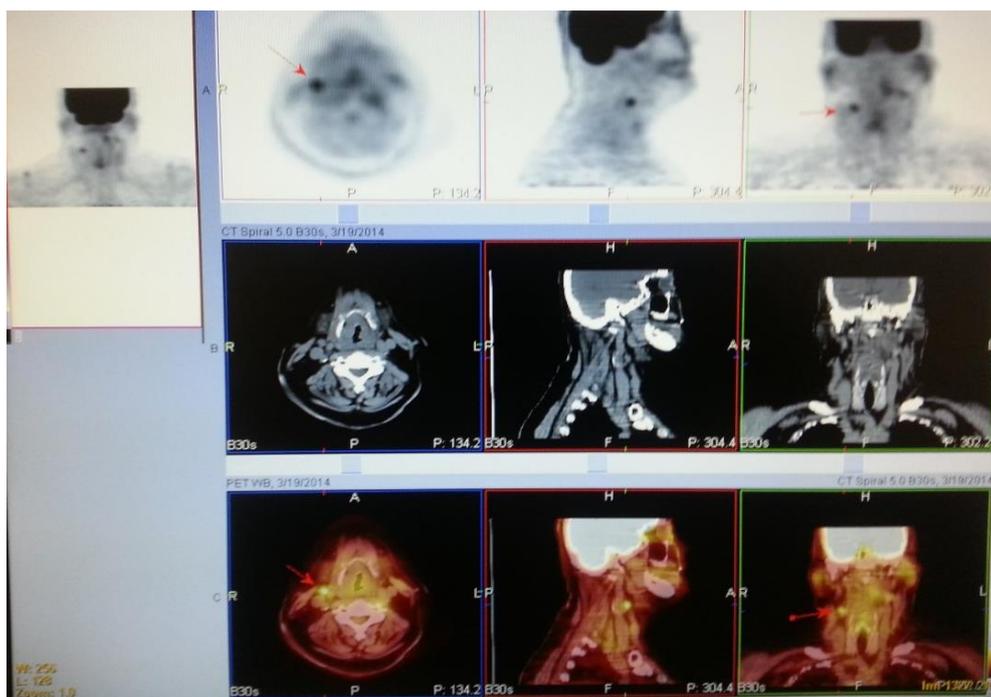
La forma de presentación típica es la de una o varias adenopatías palpables, no dolorosas, localizadas en los niveles de drenaje 2 y 3 (región yugular), seguidos por las adenopatías en el nivel 1 (submaxilar y submandibular), siendo estos datos concordantes con los de nuestro estudio, en el que un 60% de los pacientes debutaron con adenopatías en el área yugular y un 25,7% en el área submaxilar/submentoniana. Por otro lado, se ha descrito que la presentación puede ser de forma bilateral, pero esto suele producirse en menos de un 10% de los casos, lo que coincide con el 5,7% (2 pacientes) de este trabajo.<sup>19</sup>

La primera prueba de imagen que debe realizarse para la evaluación de una metástasis ganglionar de un tumor de cabeza y cuello tras la anamnesis y exploración del paciente puede ser tanto un TAC como una RMN con contraste, ya que ambos presentan una alta sensibilidad diagnóstica. En nuestro medio, dada la alta disponibilidad del TAC, ha sido ésta la prueba de imagen empleada en todos los casos.

En aquellos casos en los que la anterior prueba de imagen no ha sido suficiente para detectar el origen primario del tumor, está indicado el empleo de una técnica de imagen funcional como es el PET. Éste debe realizarse previamente a otras maniobras diagnósticas invasivas, como la toma de biopsias, dado que éstas pueden distorsionar la captación de FDG, la cual se encontraría aumentada en el entorno debido a los fenómenos inflamatorios, dando como resultados la disminución de la especificidad de la prueba.<sup>19</sup>

El empleo del PET como prueba diagnóstica ante un CECCOD ha sido validado por múltiples estudios, habiéndose demostrado en los últimos metaanálisis que el PET posee una sensibilidad del 97% y una especificidad del 68% para la localización del primario oculto en el CECCOD, siendo capaz de identificar el tumor primario en un 44% de los casos en los que la historia clínica y la imagen estructural mediante TAC o RMN con contraste no han sido concluyentes.<sup>20,21</sup> Además, hasta en un 27% de los casos el PET evidencia metástasis en otras localizaciones. A su vez, el empleo de técnicas de fusión de imagen como el PET-TAC aumenta la sensibilidad sobre el empleo de PET solo.<sup>22</sup> (Figura 6)

**Figura 6. PET-TAC de metástasis cervical de origen desconocido**



En nuestro estudio, se realizó un estudio con PET a 31 pacientes (88,6%). Aquellos pacientes en los que el PET mostró una captación sospechosa de malignidad a nivel del tumor primario que se confirmó histológicamente a posteriori, fueron excluidos del trabajo, por no cumplir los requisitos del estudio. Entre los resultados obtenidos en el PET cabe destacar la presencia de 2 falsos positivos (5,7%), en los que el PET mostró captación a nivel amigdalario y de base de lengua, siendo las biopsias posteriores negativas. Además, en otro caso se observó captación por parte de dos tumores sincrónicos (carcinoma papilar de tiroides y adenocarcinoma de colon), en otro caso evidenció la presencia de metástasis pulmonares y en 3 de los pacientes (8,6%) no se observó captación a ningún nivel.

Una vez realizadas las pruebas de imagen, en caso de que hayan resultado negativas para la localización del tumor primario, debe llevarse a cabo una panendoscopia, que incluirá biopsia de las “zonas sospechosas” (áreas ulceradas, con cambios de coloración, facilidad de sangrado, asimetrías...) en caso de haberlas, biopsias de base de lengua y nasofaringe, y una amigdalectomía bilateral, por ser estos los lugares más frecuentes donde asienta el primario.

Así, la amigdalectomía ha demostrado su validez como método de detección de carcinomas ocultos no descubiertos mediante otras técnicas, siendo capaz de evidenciar hasta un 26-35% de primarios ocultos en la amígdala ipsilateral.<sup>23,24</sup> Además, aunque existe controversia, la mayoría de las guías recomiendan llevarla a cabo de forma bilateral, ya que, en un porcentaje no despreciable de los pacientes (10-23%), se descubre un carcinoma en la amígdala contralateral, siendo por otro lado mínimo el aumento de complicaciones y de la morbilidad respecto a la amigdalectomía unilateral.<sup>25,26</sup>

En nuestro estudio, la amigdalectomía bilateral junto con la toma de biopsias a ciegas se había practicado a un 65,6% de los pacientes. De este modo, cabe señalar que, de los 13 casos restantes, en 2 se encontró el primario una vez comenzado el tratamiento, en ambos casos en la amígdala, de lo que podemos concluir que, de haberse realizado la amigdalectomía bilateral dentro del protocolo diagnóstico, se podría haber conseguido un diagnóstico precoz y haber llevado a cabo un tratamiento dirigido y sin necesidad de tratamiento de rescate.

Recientemente se ha descrito la utilidad de la resección de la amígdala lingual en la base de la lengua mediante cirugía robótica transoral (Robot Da Vinci) como una técnica que puede ayudar en la detección del tumor primario entre un 78-90% de los casos.<sup>13,14,15</sup> En nuestro hospital dicha técnica se ha incluido recientemente dentro del protocolo diagnóstico de adenopatías metastásicas por CECCOD, habiéndose realizado

ya en 2 pacientes (no incluidos en nuestro estudio por haber sido posteriores al cierre), siendo el resultado en ambos casos negativo.

Sin embargo, aun llevando a cabo todos los estudios anteriores, sigue existiendo un pequeño porcentaje de casos en los que el tumor primario se mantiene oculto, para lo que se siguen desarrollando nuevas técnicas que faciliten su localización. Precisamente, la determinación del VPH es una de ellas, incluyéndose actualmente dentro del estudio del CECCOD el análisis de la presencia del virus en las muestras de tejido ya que, además de facilitar la localización del primario, tiene un importante valor pronóstico.

El VPH es un virus oncogénico que está involucrado en el desarrollo de carcinomas epidermoides, siendo responsable directo de hasta el 20-25% del total de carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, atribuyéndose a su infección hasta el 60% de los originados a nivel orofaríngeo.<sup>27,28</sup> De este modo, la mayor parte de los carcinomas asociados a infección por VPH se localizan a nivel amigdalario y en la base de la lengua, se presentan en pacientes más jóvenes que los asociados a los factores de riesgo clásicos (la media de edad es 10 años menor),<sup>29</sup> y es frecuente que, aunque la afectación ganglionar sea avanzada (N2/N3), se presenten con estadios iniciales del tumor primario (T1/T2).

Por otro lado, aquellos cánceres asociados a infección por VPH, tienen mejor pronóstico y, aunque no está del todo claro el porqué, parece ser que, más allá del hecho de que aumente el número de casos en los que se consigue localizar el primario, esto se debe a la patobiología del tumor, de tal forma que, cuando el DNA del virus se incorpora a la célula, altera los mecanismos de reparación del DNA celular, lo que facilita la apoptosis de las células tumorales como respuesta a la radiación.<sup>30,31,32,33</sup>

En nuestro hospital la detección del VPH se viene realizando desde el año 2012 ante todo carcinoma de cabeza y cuello. En nuestro estudio, se había llevado a cabo la detección del VPH en 13 de los casos, entre los que se obtuvo un resultado positivo.

En relación con lo anterior, cabe mencionar el virus de Epstein-Barr (VEB) ya que, al igual que el VPH, se trata de un virus oncogénico que ha sido relacionado con varias neoplasias hematológicas (linfoma de Burkitt<sup>34</sup>, linfoma de Hodgkin<sup>35</sup>) y con tumores sólidos como el carcinoma nasofaríngeo.<sup>36</sup> Así, se ha demostrado que el VEB también juega un papel no solo etiológico sino también predictor para la localización del tumor primario en el CECCOD, de modo que la detección de DNA del virus mediante PCR se ha asociado con la localización del tumor primario a nivel de nasofaringe. Sin embargo, esta técnica no se ha incorporado todavía a los protocolos diagnósticos del CECCOD, por lo que no tenemos datos recogidos en nuestro estudio.<sup>37,38,39</sup>

El tratamiento de CECCOD tiene dos objetivos principales: el control de la enfermedad locorregional a través del manejo de las metástasis ganglionares y la prevención de aparición del tumor primario.

El tratamiento del CECCOD se establece en función de la clínica y situación basal del paciente y el estadio tumoral, medido a través de la afectación ganglionar (N) de acuerdo a la clasificación del TNM para los tumores de orofaringe (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Estadificación TNM para el cáncer de orofaringe según adenopatías regionales (N)</b>	
N0	Ausencia de afectación ganglionar
N1	Metástasis en un ganglio único, con un tamaño de 3 cm o menor en su diámetro mayor
N2	Metástasis en un ganglio único, mayor de 3 cm pero menor de 6 cm en su diámetro mayor, o en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguna mayor de 6 cm en su diámetro mayor, o en ganglios bilaterales, ninguna mayor de 6 cm en su diámetro mayor
N3	Metástasis ganglionares mayores de 6 cm en su diámetro mayor

En nuestro trabajo, el estadio N0 no existe, ya que por definición hemos partido de la presencia de adenopatías patológicas. La afectación ganglionar en la mayor parte de los casos (27: 77,1%), se correspondía con un estadio N2; en 6 pacientes (17,1%) se trataba de un estadio N1 y otros 2 (5,7%) de un N3.

Por otro lado, el estudio histológico permite identificar la presencia de extensión extracapsular en las adenopatías. Así, en nuestro estudio se observó infiltración tumoral de tejidos próximos en 20 pacientes (57,1%), de los cuales ésta correspondía a afectación vascular en 4 casos (11,4%) e invasión perineural en otros 2 pacientes (5,7%), tratándose el resto de afectación de tejidos blandos (40%).

Debido a la ausencia de estudios prospectivos que comparen las principales modalidades de tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, esto es, cirugía o radioterapia, y a la baja prevalencia del CECCOD, no existe una idea clara acerca de cuál es el enfoque inicial más recomendable.

Habitualmente, el abordaje de los tumores de cabeza y cuello, lo que incluye al CECCOD, se realiza mediante un tratamiento combinado, bien empleando como tratamiento inicial la cirugía, seguida en la mayoría de los casos de radioterapia con/sin quimioterapia, o la radioterapia, asociada o no a quimioterapia y manteniendo la

cirugía como tratamiento de rescate en caso de que las pruebas de imagen evidencien que la respuesta del tumor al tratamiento no ha sido completa.

Sin embargo, como posible excepción al tratamiento combinado se encuentran aquellas situaciones en las que el tumor sea clasificado como un estadio N1 y no se evidencie extensión extracapsular, pudiendo emplearse un tratamiento único mediante radioterapia o cirugía. No obstante, se ha demostrado un aumento del control locorregional en estas situaciones sobre el tratamiento quirúrgico exclusivo si se asocia radioterapia postoperatoria. En todos aquellos pacientes que presenten una enfermedad avanzada (evidencia de extensión extracapsular o un estadio N2 o N3) debe realizarse un tratamiento combinado.

De este modo, si se opta por el abordaje quirúrgico inicial en el CECCOD, éste debe consistir en el vaciamiento cervical, aprovechándose la oportunidad para tratar de localizar el tumor primario mediante toma de biopsias y amigdalectomía bilateral (Figura 7). Sin embargo, el tratamiento quirúrgico en solitario presenta un elevado número de recidivas. Así, los estudios evidencian hasta un 25% de recidivas tumorales por aparición del tumor primario si se realiza abordaje quirúrgico de forma exclusiva, mientras que la asociación de radioterapia postoperatoria permite de manera prácticamente constante el control de la enfermedad a nivel de la mucosa.<sup>40</sup>

**Figura 7. Vaciamiento cervical radical (extirpación de vena yugular interna). Se observa la carótida y el nervio vago cruzándola lateralmente.**



En nuestro estudio la cirugía fue el tratamiento inicial de elección en casi la mitad de los casos (40%), a los cuales se les practicó un vaciamiento cervical, el cual fue en su mayoría unilateral (34,2%), salvo en dos casos (5,7%) en los que el debut de la enfermedad fue con adenopatías bilaterales, por lo que se llevó a cabo un vaciamiento cervical bilateral.

De acuerdo con lo anterior, la radioterapia en el tratamiento del CECCOD puede ser empleada como tratamiento adyuvante tras una cirugía o como tratamiento inicial de elección. A la hora de programar el tratamiento radioterápico, hay que plantearse qué áreas deben ser irradiadas y cuál es la dosis que debe utilizarse para evitar la aparición del tumor primario.

Así, las zonas que suelen irradiarse en aquellos pacientes en los que el tumor primario no ha sido localizado incluyen las áreas de drenaje bilateral a nivel cervical, la orofaringe, especialmente el paladar blando, las amígdalas y la base de la lengua, así como la nasofaringe, la hipofaringe y la laringe. Además, a estas estructuras se le añade la cavidad oral, en caso de que la adenopatía patológica se localice a nivel submandibular/submentoniano.

En relación a la dosis de radiación, en el CECCOD se emplean las mismas que para el resto de tumores de cabeza y cuello, entre 50-70 Gy, en función de si estamos ante un área patológica o si se busca prevenir el desarrollo tumoral, teniendo en cuenta que, dosis por encima de 50 Gy, son altamente perjudiciales para la mucosa.

En nuestro estudio, 30 de los pacientes (un 85,7%) fueron sometidos a tratamiento con radioterapia, de los cuales ésta se empleó de forma adyuvante tras la cirugía en 13 casos (37,1%), tras quimioterapia de inducción en 2 pacientes (5,7%) y como tratamiento inicial en 15 (42,8%).

Si bien el tratamiento con quimiorradioterapia ha demostrado un mejor control de la enfermedad que la radioterapia exclusiva, su mayor toxicidad cuestiona su empleo de forma sistemática, de modo que su uso se restringe a las situaciones de alto riesgo, como extensión extracapsular macroscópica a nivel cervical o márgenes quirúrgicos claramente positivos, además de poder emplearse la quimioterapia de forma neoadyuvante como tratamiento de inducción previo a la cirugía ante masas tumorales extensas.<sup>41</sup>

Así, en nuestro estudio un total de 20 pacientes (57,1%) recibieron tratamiento con quimioterapia, de los cuales ésta fue el tratamiento inicial en 4 casos (11,4%): como tratamiento de inducción previo a un vaciamiento cervical en 1 caso (2,9%), como tratamiento actual exclusivo en un paciente que debutó con metástasis pulmonares, y de carácter neoadyuvante y concomitante al tratamiento radioterápico en 2 pacientes

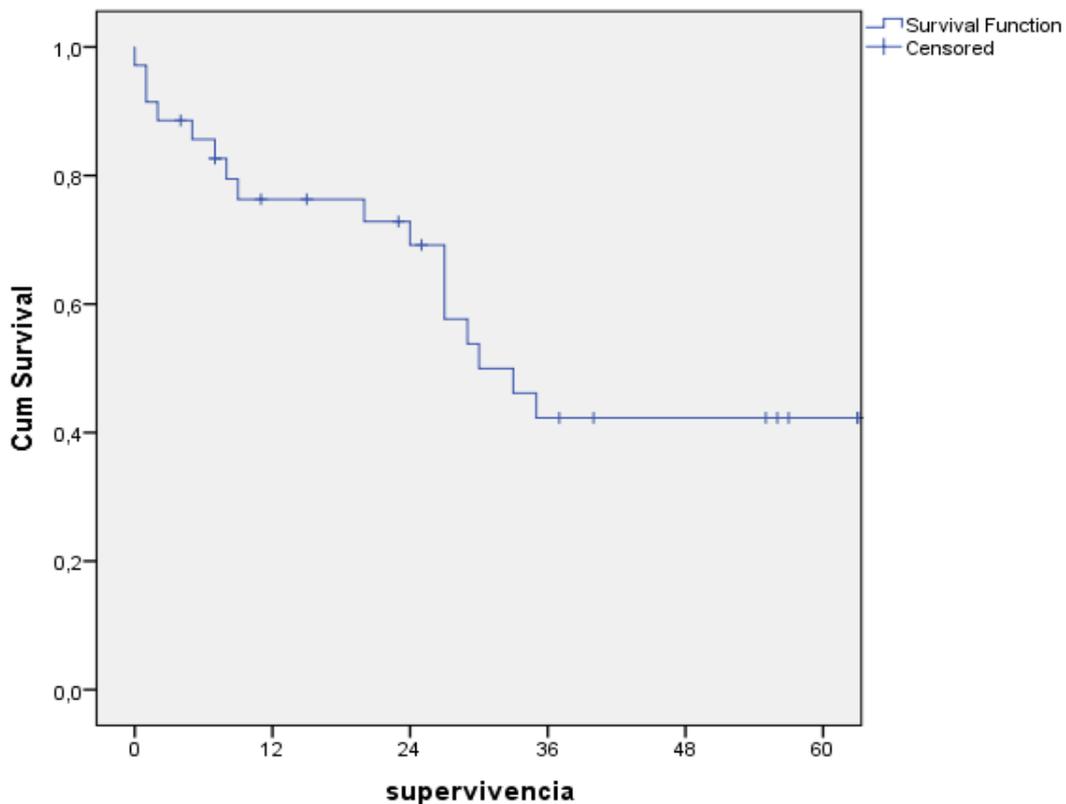
(5,7%). Además, en el resto de casos (16: 45,7%) se empleó de forma concomitante a la radioterapia.

En 2 de los pacientes de nuestro trabajo (5,7%) se optó por un tratamiento paliativo debido a su mal estado funcional.

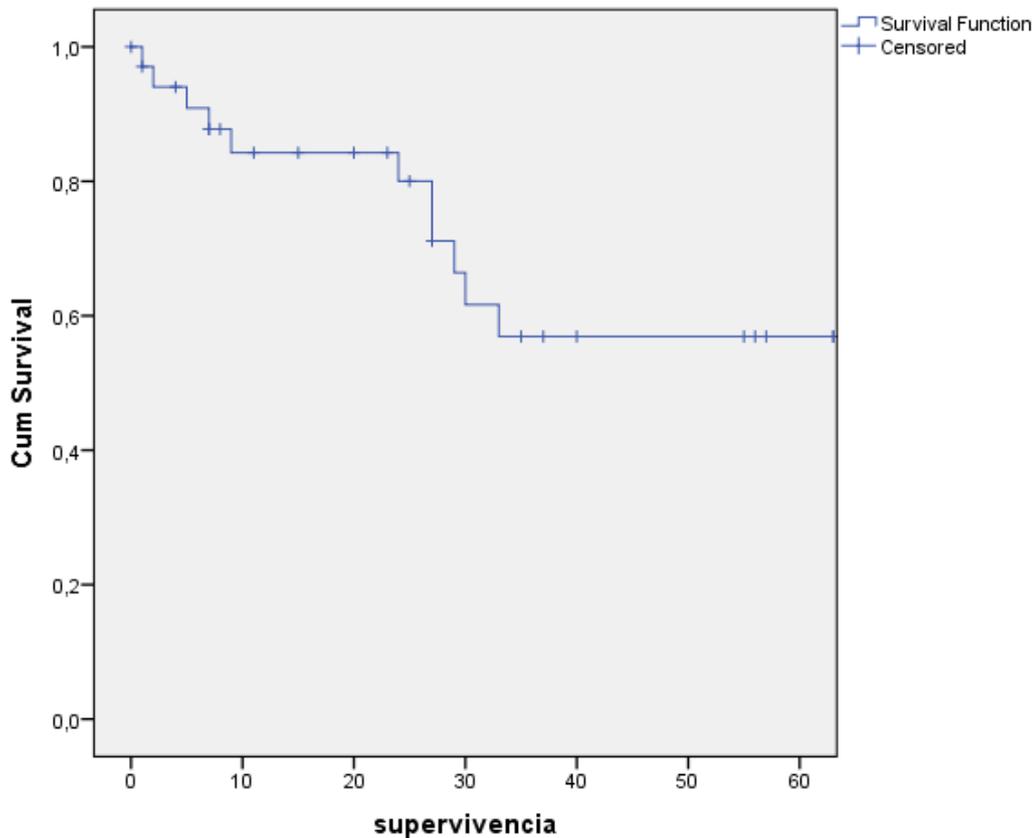
La alta incidencia de CECCOD VPH + ha dado como resultado que actualmente se estén revisando los consensos acerca del tratamiento radioterápico, en relación a las áreas de irradiación y las dosis que deben ser empleadas, además de las indicaciones de asociación de quimioterapia junto con radioterapia.

Por último, en relación al análisis de supervivencia de los pacientes de nuestro estudio, la supervivencia global tras el diagnóstico del tumor se sitúa en un 69% a los dos años y un 42% a cinco años (Figura 8), siendo la supervivencia específica de enfermedad a los dos años del 80% y del 57% a cinco años (Figura 9). Estas tasas de supervivencia son similares a las reflejadas en la literatura, según la cual, la supervivencia media global a los cinco años tras el diagnóstico de un CECCOD se sitúa entre el 30-62%.<sup>42,43</sup>

**Figura 8. Supervivencia global**



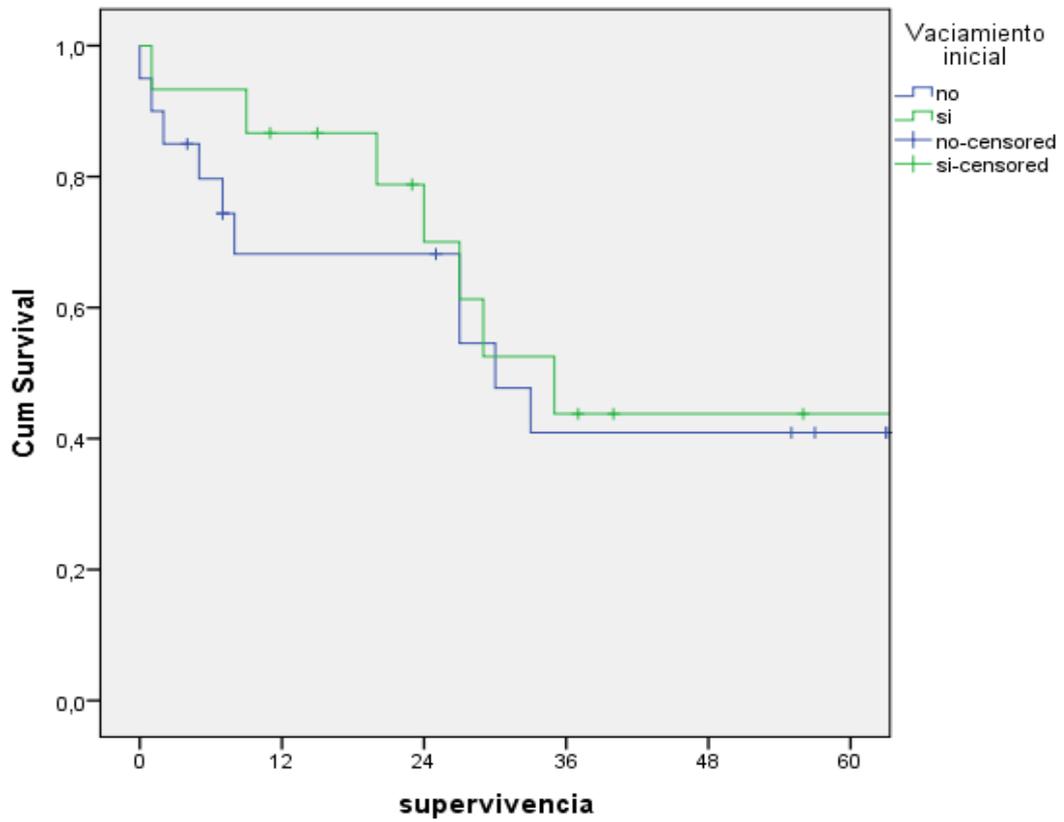
**Figura 9. Supervivencia específica de enfermedad**



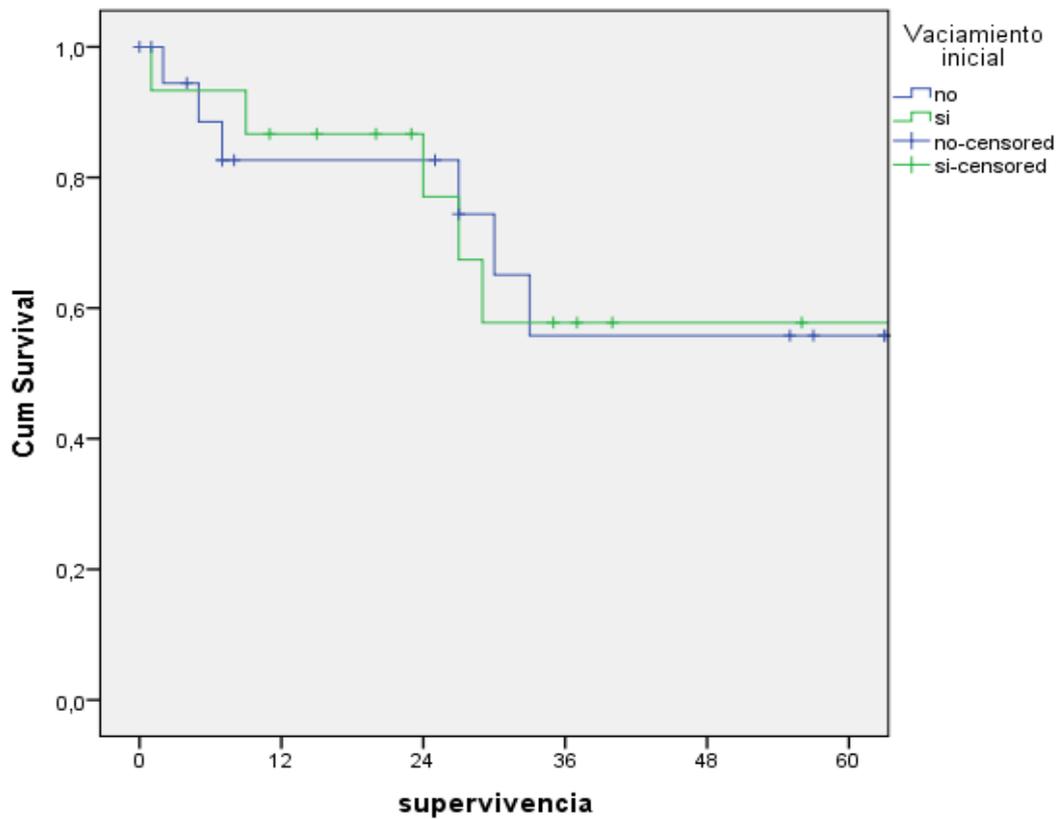
En el análisis por subgrupos, quisimos estudiar si se observaban diferencias en función del tratamiento inicial realizado; en concreto, se llevó a cabo una comparación entre la supervivencia de los pacientes en los que se optó por una cirugía de vaciamiento cervical como tratamiento inicial frente al resto (tratamiento inicial con radioterapia o quimioterapia), no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas ni en la supervivencia global ni específica de enfermedad a los cinco años (Figuras 10 y 11).

Estos datos concuerdan con los resultados de la literatura, según los cuales el abordaje inicial del tratamiento de estos pacientes puede ser tanto quirúrgico como radioterápico, no habiéndose observado diferencias en la supervivencia global entre ambos enfoques de tratamiento.<sup>44,45</sup>

**Figura 10. Supervivencia global en relación a vaciamiento cervical inicial**



**Figura 11. Supervivencia específica de enfermedad en relación a vaciamiento cervical inicial**



Por último, a pesar de observarse diferencias en la supervivencia entre los grupos de pacientes en función de su estadio N de afectación ganglionar, éstas no son estadísticamente significativas. Esto sea probablemente debido a la baja potencia de nuestro estudio dado el escaso número de pacientes que conforman el estadio N3, ya que en los datos recogidos en la literatura se afirma que el estadio N es el principal factor de riesgo para la recidiva regional.<sup>46</sup> Del mismo modo, la afectación ganglionar es, junto con la afectación bilateral y la invasión extracapsular del tumor, uno de los marcadores determinantes en las tasas de supervivencia finales.<sup>46</sup>

## **6. CONCLUSIONES**

La metástasis cervical de origen desconocido es una forma poco frecuente de presentación de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. Es importante llevar a cabo un estudio en profundidad para tratar de localizar el origen, ya que la aparición del tumor primario tiene valor pronóstico y terapéutico, para lo cual es necesario una anamnesis y exploración física detalladas, TAC o RMN con contraste, FDG-PET, panendoscopia oral con toma de biopsias dirigidas o “a ciegas”, amigdalectomía bilateral y, últimamente, resección de la amígdala lingual mediante TORS.

En función de las características clínicas del paciente y de la afectación ganglionar el enfoque terapéutico inicial puede realizarse mediante cirugía (vaciamiento cervical) +/- radioterapia o radioterapia +/- quimioterapia, no existiendo en la actualidad estudios comparativos que hayan demostrado mejores resultados en la supervivencia mediante uno y otro procedimiento.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60(5):277–300.
2. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res.* 1988; 48(11):3282–3287.
3. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. *Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. *Cancer Epidemiol Biomar Prev.* 2009; 18(2):541–550.
4. Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. *Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9–10, 2008, Washington, D.C.* *Head Neck.* 2009; 31(11):1393–1422.
5. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. *Risk factors for distant metastasis in head and neck squamous cell carcinoma*. *Arch Otolaryngol.* 2006; 132(7):762–6.
6. Folkman J. *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. *New Engl J Med.* 1971; 285(21):1182–1186.
7. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. The unknown primary. In: Million RR, Cassisi NJ, eds. *Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co; 1994:311–320.
8. 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. Johansen J, Buus S, Loft A, et al. *Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study*. *Head Neck.* 2008; 30:471.
10. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. *Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial*. *Head Neck.* 2011; 33:935.
11. Yabuki K, Tsukuda M, Horiuchi C, et al. *Role of 18F-FDG PET in detecting primary site in the patient with primary unknown carcinoma*. *Eur Arch Otrhinolaryngol.* 2010; 267:1785.
12. Miller FR, Karnad AB, Eng T, et al. *Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy*. *Head Neck.* 2008; 30:28.
13. 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; 35:126–130.

14. Mehta 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; 123:146-151.
15. Krishnan S, Connell J, Ofo E. *Transoral robotic surgery base of tongue mucosectomy for head and neck cancer of unknown primary.* NZ J Surg. 2016.
16. 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.
17. Murata M, Takayama K, Choi B, Pak A. *A nested case-control study on alcohol drinking, tobacco smoking, and cancer.* Cancer Detect Prev. 1996; 20 (6):557–65.
18. 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.
19. Stojan 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.
20. Kwee TC, Kwee RM. *Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and metaanalysis.* Eur Radiol. 2009; 19:731–44.
21. Zhu L, Wang N. *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography–computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis.* Surg Oncol. 2013; 22:190–94.
22. 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.
23. Lapeyre M, Malissar L, Peiffert D, et al. *Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary?* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 39:291.
24. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. *Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site.* Am J Otolaryngol. 2001; 22:261.
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; 124:331.
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; 46:283–7.

27. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2005; 14(2):467–75.
28. Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM, Finch JL, Robinson LJ, Willson T, et al. *Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus*. Laryngoscope. 2007; 117(12):2115–28.
29. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. *Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers*. J Natl Cancer Inst. 2008; 100:407–20.
30. Kong CS, Narasimhan B, Cao H, et al. *The relationship between human papillomavirus status and other molecular prognostic markers in head and neck squamous cell carcinomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74:553–561.
31. Worden FP, Kumar B, Lee JS, et al. *Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number*. J Clin Oncol. 2008; 26:3138–3146.
32. Lassen P. *The role of human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome*. Radiother Oncol. 2010; 95:371–380.
33. Kimple RJ, Smith MA, Blitzer GC, et al. *Enhanced radiation sensitivity in HPV-positive head and neck cancer*. Cancer Res. 2013; 73:4791–4800.
34. Pannone G, Zamparese R, Pace M, et al. *The role of EBV in the pathogenesis of Burkitt's Lymphoma: an Italian hospital based survey*. Infect Agents Cancer. 2014; 9(1):34.
35. Gandhi MK. *Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma*. Br J Haematol. 2004; 125 (3):267–81.
36. Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, et al. *Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population*. Head Neck. 2014; 36 (4):511–6.
37. Martin JM, Galloway TJ. *Evaluation and management of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary*. Surg Oncol Clin N Am. 2015; 24:579–91.
38. Lee WY, Hsiao JR, Jin YT, Tsai S-T. *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.
39. Yap Y-Y, Hassan S, Chan M, et al. *Epstein-Barr virus DNA detection in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 136:986–91.
40. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. *Cervical nodal metastasis from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple?* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50:727.

41. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, et al. *Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 80:145.
42. Al Kadah B, Papaspyrou G, Linxweiler M, et al. *Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients*. Eur Arch Otolaryngol. 2017; 274(6):2557-2566.
43. Ridder M, Klop M, Hamming-Vrieze O, et al. *Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma in the era of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT and intensity-modulated radiotherapy*. Head Neck. 2017; 00:000–000. <https://doi.org/10.1002/hed.24762>.
44. Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. *Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomized comparison*. Br J Cancer. 2005; 93(3):279-86.
45. Hoch S, Thelen K, Vorwerk H. *Impact of different treatment concepts on regional failure in advanced oropharyngeal cancer*. Anticancer Res. 2017; 37(2):727-734.
46. Lou J, Wang S, Wang K, et al. *Squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: The impact of neck dissection*. J Cancer Res Ther. 2015; 11 Suppl 2:C161-7.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

Una vez concluido este trabajo, me gustaría dar las gracias a todos aquellos que han dedicado su tiempo de forma desinteresada y me han ayudado para que esto llegara a buen puerto.

Gracias al Dr. Obeso, FEA del Servicio de ORL del HUMV, por su trabajo en el análisis estadístico de los datos; no quiero pensar qué habría sido de mí de lo contrario.

Gracias a la Dra. Gil, a Maite, residente del Servicio de ORL del HUMV, por todas las facilidades que me ha dado y su tiempo invertido en la revisión de las historias clínicas.

Y, de forma especial, gracias a mi tutor, el Dr. Carmelo Morales, por toda su dedicación, su interés y su esfuerzo, y por haber sido un guía inmejorable y haberme brindado una ayuda excepcional.

### Metástasis ganglionar cervical de carcinoma epidermoide de origen desconocido

1. Nº entrada:    2. NHC:    3. Fecha nac: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ 4. Sexo: ① M ② F
4. Fecha dco: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ 5. Tabaco: ① Si ② No 6. Alcohol: ① Si ② No
7. Neo previa? ① Si ② No 8. ¿Órgano?: ① Pulmón ② Piel ③ Tubo digestivo ④ Otra: \_\_\_\_
9. Año de dco: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ 10. RT previa: ① Si ② No 11. Finalizó en: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
12. PAAF: ① Sí ② No 13. Resultado: ① Positivo ② Negativo
14. TAC: ① Quístico ② Sólido ③ Calcificación 15. Nº Lesiones: ① Única ② Múltiples
16. Lateralidad: ① Unilaterales ② Bilaterales 17. Infiltrante: ① Si ② No
18. Áreas: ① Yugulodigástricas ② Submaxilar/Submentoniana ③ Espinales ④ Supraclaviculares ⑤ Otros: \_\_
19. PET: ① Si ② no 20. Resultado: ① + ② - 21. Primario en PET? ① Si ② No
22. Tratamiento inicial: ① Cirugía ② Radioterapia ③ Quimioterapia ④ No
23. Fecha inicio tto: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
24. Cirugía: ① Biopsia excisional ② Extirpación ③ Vaciamiento unilateral ④ Vaciamiento bilateral ⑤ Amigdalectomía ⑥ Biopsias múltiples
25. RT: ① No ② Cervical ③ Sobre primario 26. Tipo: ① Complementaria ② Radical
27. QT: ① No ② Neoadyuvante ③ Concomitante ④ Adyuvante
28. Histología: ① Epidermoide ② Indiferenciado ③ Otros: \_\_
29. Extens. extracapsular: ① Si ② No 30. Invasión: ① Vascular ② Linfática ③ Perieural
31. Infiltración partes blandas/piel: ① Si ② No 32. VPH: ① Si ② No 33. p16: ①+②-
34. cN: ① N1 ② N2 ③ N3
35. ¿Primario? ① Si, previo a tto ② Si, tras tto ③ no 36. Dco primario: ① TAC ② PET ③ fibroscopia a. general ④ Biopsias ciegas 37. Loc: ① Nasofaringe ② Amígdala ③ Base lengua ④ Hipofaringe ⑤ Laringe 38. Fecha dco tu primario: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
39. Recidiva tu primario: ① Si ② No 40. Fecha recidiva local: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
41. Recidiva regional: ① Si ② No 42. Fecha recidiva regional: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
43. Persistencia: ① si ② no
44. Metástasis ① Si ② No 45. Fecha dco. Metástasis: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ 46. Loc: ① Pulmón ② Hueso ③ Otras: \_\_
47. Tto recidiva/persistencia: ① Cirugía primario ② Vaciamiento rescate ③ RT ④ QT ⑤ paliativo
48. Fecha última revisión: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ 49. Estado: ① Vive sin tumor ② Vive con recidiva ③ Muerte por tumor ④ Muerte por otra causa 49. Fecha muerte: