

Actualización en metástasis ganglionar de carcinoma escamoso de cabeza y cuello: Disección ganglionar, ganglio centinela y técnicas de biología molecular

Update in lymph node metastasis from head and neck squamous cell carcinoma: Lymph node dissection, sentinel lymph node and molecular biology techniques

Pablo Ortega R¹.

RESUMEN

El carcinoma escamoso es la principal neoplasia maligna de cabeza y cuello en los adultos. Esta neoplasia se origina en la mucosa del tracto aerodigestivo superior. Se discute su extensión en superficie y las metástasis a ganglios linfáticos cervicales. El compromiso ganglionar es el principal factor pronóstico independiente del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, pues la presencia de adenopatías metastásicas reduce la supervivencia casi en 50%.

La siguiente revisión se centra en tres temas relacionados con las metástasis ganglionares en carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC): la clasificación de niveles ganglionares y de la disección ganglionar cervical, la técnica del ganglio centinela en el CECC y las técnicas de biología molecular para el diagnóstico del compromiso tumoral ganglionar.

Palabras clave: Carcinoma escamoso, neoplasia maligna de cabeza y cuello.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma is the main head and neck malignant cancer in adults. This cancer originates from the upper aero digestive tract mucosa. Its surface extension and cervical lymph node metastases are discussed. Lymph node involvement is the main independent prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma, given that the presence of metastatic nodes reduce survival by approximately 50%.

The present review focus on three topics related to lymph nodes metastasis of head and neck squamous cell carcinomas (CECC): Classification of lymph node levels and cervical node dissection, the sentinel lymph node technique in CECC, and the use of molecular biology techniques for diagnosing lymph node involvement.

Key words: Squamous cell carcinoma, neck malignant cancer.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso es la principal neoplasia maligna de cabeza y cuello en los adultos. Esta neoplasia se origina en la mucosa del tracto aerodigestivo superior¹. Su extensión se produce en superficie a través de la mucosa, por compromiso de planos profundos y por metástasis a ganglios linfáticos cervicales, mucho antes de provocar metástasis a distancia. Las metástasis ganglionares cervicales son frecuentes al momento del diagnóstico en la mayoría de las ubicaciones del carcinoma

escamoso de cabeza y cuello debido al frecuente diagnóstico tardío de la enfermedad². Exceptuando la metástasis a distancia, el compromiso ganglionar es el principal factor pronóstico independiente en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, pues la presencia de adenopatías metastásicas reduce la supervivencia casi en 50%^{2,3}. La siguiente revisión se centra en tres temas relacionados con las metástasis ganglionares en carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC): la clasificación de niveles ganglionares y de la disección ganglionar cervical, la técnica del ganglio centinela en el CECC y las

¹ Médico Servicio de ORL, Hospital Guillermo Grant Benavente

técnicas de biología molecular para el diagnóstico del compromiso tumoral ganglionar.

DISECCIÓN GANGLIONAR CERVICAL Y NIVELES GANGLIONARES CERVICALES

La disección ganglionar cervical o vaciamiento cervical se usa desde comienzos del siglo XX para el manejo quirúrgico de las metástasis ganglionares. George Washington Crile es considerado el creador de la disección ganglionar cervical radical al describir en 1906 una cirugía que incluía la resección en bloque de los ganglios cervicales incluyendo el nervio espinal (NE), el músculo esternocleidomastoideo (ECM) y la vena yugular interna (VYI)^{4,5}.

Durante décadas la disección radical de cuello fue considerada el *gold standard* del manejo de la patología cervical metastásica, pero debido a la alta morbilidad asociada a este procedimiento surgieron nuevas técnicas menos agresivas. Fundamental fue el aporte de Osvaldo Suárez quién a comienzos de la década de 1960 describió la técnica de disección ganglionar cervical funcional, que consistía en la extirpación de los ganglios cervicales respetando estructuras nobles como el NE, el ECM y la VYI^{6,7}. Esta denominación fue gradualmente reemplazada por la de disección cervical radical modificada, en la que se debe conservar al menos una de las estructuras no linfáticas sacrificadas en la operación original de Crile. Finalmente, durante las décadas siguientes se populariza el concepto de disección ganglionar cervical selectiva, técnica introducida por un grupo de cirujanos del M.D. Anderson Hospital, que implica la extirpación de determinados grupos ganglionares según la ubicación del tumor primario logrando resultados terapéuticos similares a la disección radical, pero con una menor morbilidad asociada^{3,6}.

Fue así que, en respuesta al creciente número de técnicas quirúrgicas y a las diferentes nomenclaturas publicadas, la Academia Americana de Otorrinolaringología - Cirugía de Cabeza y Cuello estandariza la nomenclatura en relación a niveles y disecciones ganglionares cervicales en el año 1991⁸ y posteriormente la actualiza en 2002⁹.

En esta actualización se logra el consenso entre la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello y

la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía Cabeza - Cuello. En ella se reafirma la división de los ganglios cervicales en los 6 niveles conocidos previamente, pero con la novedad de agregar subdivisiones a los niveles I, II y V y de correlacionar los límites de estos niveles con referencias anatómicas reconocibles a la imagenología. Es así como los niveles ganglionares cervicales (Figura 1) son definidos de la siguiente manera:

Nivel I: Ganglios Submentonianos y Submandibulares.

IA: Submentonianos: Ganglios ubicados entre ambos vientres anteriores del músculo digástrico y el hueso hioides.

IB: Submandibulares: Ganglios ubicados 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).

Nivel II: (Grupo ganglionar Yugular alto): Ganglios adyacentes a la VYI desde la base de cráneo hasta el borde inferior del hioides, por detrás del músculo estilohioideo y por delante del borde posterior del ECM.

IIA: Ganglios ubicados por delante del NE.

IIB: Ganglios ubicados por detrás del NE.

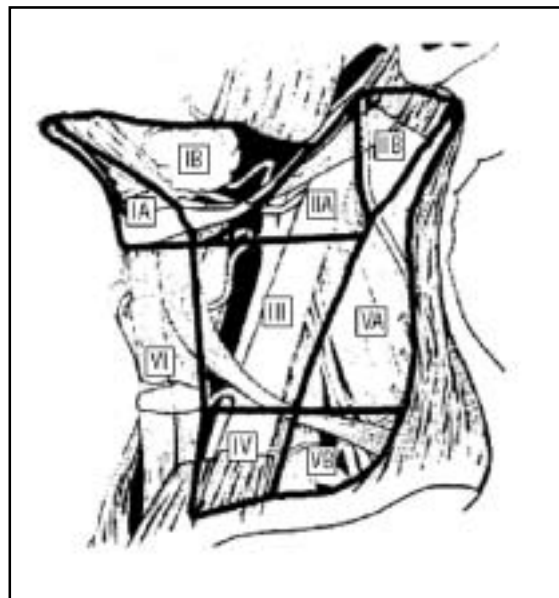


Figura 1: Niveles y subniveles ganglionares, consenso 2002.

Nivel III: (Grupo ganglionar Yugular medio): Ganglios adyacentes a la VVI ubicados entre los bordes anterior y posterior del ECM, desde el borde inferior del hioides hasta el borde inferior del cricoides.

Nivel IV: (Grupo ganglionar Yugular bajo): Ganglios adyacentes a la VVI ubicados entre los bordes anterior y posterior del ECM, bajo el borde inferior del cricoides y sobre la clavícula.

Nivel V: (Grupo ganglionar del Triángulo posterior): Ganglios ubicados por detrás del borde posterior del ECM y por delante del borde anterior del trapecio, entre la confluencia de estos músculos por arriba hasta la clavícula por abajo.

VA: Ganglios ubicados por arriba del plano que pasa por el borde inferior del anillo cricoideo anterior, alrededor de la porción inferior del NE.

VB: Ganglios ubicados por debajo del plano descrito, alrededor de los vasos cervicales transversos.

Nivel VI: (Grupo ganglionar del Compartimiento anterior): Ganglios ubicados entre ambas arterias carótidas, en un espacio que se extiende desde el hioides por arriba hasta el esternón por abajo. Incluye los ganglios pre- y paratraqueales, precricoides y peritiroideos.

Según este consenso, la utilidad de subdividir los grupos ganglionares cervicales se basa en que el compromiso de estos subniveles tiene relevancia tanto en el manejo como en el pronóstico del CECC. Es así que, por ejemplo, algunos cirujanos no disecan el nivel IIB si no hay compromiso clínico del nivel IIA, debido a la mayor morbilidad asociada a la manipulación del NE que implica la disección del nivel IIB. Del mismo modo muchos cirujanos no disecan el nivel IA a menos que el tumor primario comprometa el piso de la boca o el labio inferior⁹.

En cuanto a la nomenclatura de las disecciones cervicales, el consenso define lo siguiente:

Disección radical de cuello: Disección de los niveles I, II, III, IV y V incluyendo estructuras no linfáticas como la VVI, NE y ECM.

Disección radical de cuello modificada: Disección de los niveles I, II, III, IV y V preservando al menos una de las estructuras no linfáticas sacrificadas en la disección radical tradicional, la que debe ser claramente especificada.

Disección cervical de cuello selectiva: Disección ganglionar cervical respetando al menos uno

de los niveles sacrificados en la disección radical tradicional. Los niveles disecados se seleccionan según la ubicación del tumor primario y el patrón de metástasis específico de la misma.

Disección cervical de cuello extendida: Disección ganglionar cervical que incluye uno o más estructuras no linfáticas o grupos ganglionares no incluidos en la disección radical tradicional. Ejemplos incluyen los ganglios retrofaríngeos y la arteria carótida.

La principal diferencia con las definiciones publicadas en 1991 se refiere a que las disecciones ganglionares selectivas dejan de tener nombres propios (p.ej vaciamiento supraomohioideo), siendo reemplazados por la descripción detallada de los niveles disecados⁹.

GANGLIO CENTINELA Y METÁSTASIS GANGLIONARES EN CARCINOMA ESCAMOSO

El ganglio centinela (GC) es el primer ganglio que recibe la linfa y por ende las metástasis ganglionares de un tumor primario. El concepto oncológico del GC implica la suposición de que el drenaje linfático ocurre de manera ordenada, respetando niveles ganglionares conocidos dependiendo de la ubicación del tumor primario, lo que permite predecir ausencia de compromiso metastásico de los ganglios restantes si el o los ganglios centinelas son negativos¹⁰. Las bases de esta teoría fueron establecidas por Cabanas en 1977 cuando demostró que un ganglio específico en cada ingle recibía la linfa de un tumor primario del pene¹¹.

En 1992, Morton¹² demostró con éxito, en el melanoma cutáneo, que la inyección perilesional de tinta azul logra identificar el GC en el 80% de los casos. Realizando una linfadenectomía posterior, estableció un valor de falso negativo de 5% para el compromiso neoplásico de los ganglios restantes cuando el GC es negativo. Este valor se ha repetido en otros estudios realizados en melanoma cutáneo, patología en la cual el estudio del GC se ha popularizado.

Los métodos para reconocer el GC descritos en la literatura incluyen la inyección de tinta azul, la linfocintigrafía perioperatoria y el uso de gammacámara portátil manual intraoperatoria. Se cree que estas técnicas son complementarias y; trabajos utilizando una combinación de ellas logran la detección del GC en más de un 95% de los casos¹³.

La potencial utilidad del GC en el CECC deriva de la problemática que implica el manejo del compro-

miso ganglionar cervical en esta patología. Clásicamente se plantea el tratamiento de los ganglios cervicales en CECC cuando la tasa de metástasis esperadas es mayor al 20% de los casos¹³. Por otro lado, diferentes estudios demuestran que cuellos etapificados mediante la clínica y la imagenología como NO presentan entre 20% y 30% de metástasis ocultas¹⁴. Por lo tanto, al tratar electivamente un cuello NO, se realiza un tratamiento innecesario en más de un 70% de los casos. Por otro lado, la observación sin tratamiento de un cuello NO compromete la supervivencia de hasta 30% de los pacientes que presentan compromiso subclínico. De todo lo anterior se desprende que es necesario disponer de un método que determine con mayor precisión qué pacientes tienen compromiso tumoral ganglionar. Es aquí donde el GC aparece como una alternativa que podría definir quiénes tienen mayor riesgo de presentar compromiso ganglionar y decidir a qué pacientes realizar un tratamiento sobre el cuello¹³.

La experiencia con GC en CECC se encuentra en expansión. Diversos estudios han demostrado resultados prometedores, con tasas de éxito en la detección del GC de 95%-97%, con ganglios centinelas positivos para metástasis en el 15%-20% de los casos y con 2,4% de falsos negativos para compromiso de los ganglios restantes cuando el GC es negativo¹⁴⁻¹⁶.

La técnica usada en la mayoría de estos estudios implica la detección del ganglio con linfocintigrafía perioperatoria y gammacámara intraoperatoria. Posteriormente, se realiza una disección ganglionar cervical y se determina en qué porcentaje el GC logra predecir el compromiso tumoral de los demás ganglios cervicales.

En una revisión se agruparon los estudios publicados por Werner y cols¹⁷, Monzillo y cols¹⁸, Taylor y cols¹⁹, Shoaib y cols²⁰ y Alex y cols²¹ sobre GC y CECC, logrando acumular un total de 138 pacientes. La detección del GC fue posible en el 97% de los casos. El porcentaje de ganglios centinelas positivos para neoplasia, según estudio histopatológico, es de 33% y los falsos positivos no alcanzan el 1%.

Pese a estos prometedores resultados hay una serie de argumentos en contra de la técnica del GC para el manejo del cuello en el CECC. Entre ellos destacan, por un lado, que el CECC frecuentemente compromete varios planos anatómicos, aumentando la posibilidad de presentar varias vías de drena-

je linfático, con lo cual se dificulta la detección de él o los GC^{13,16}.

Por otro lado, en la región cérvico-facial se encuentran cerca de 300 ganglios linfáticos, los que representan 2/3 del total de ganglios del cuerpo humano². Este gran número de ganglios linfáticos cercanos al tumor primario permite la existencia de diversas vías de drenaje linfático, incluso bilaterales, lo que dificulta enormemente la realización de la técnica del GC, ya que al inyectar el trazador alrededor del tumor primario se podrían marcar vías que no drenan directamente el tumor¹³. En este sentido se ha demostrado que el drenaje linfático en cabeza y cuello, si bien suele respetar un patrón ordenado en niveles de compromiso sucesivo, presenta una gran variabilidad. Recientes estudios usando linfocintigrafía han encontrado que los patrones de drenaje linfático pueden ser diferentes a los aceptados por la anatomía hasta en 40%-60%¹⁶. Estos patrones anormales, en que el drenaje linfático sería capaz de «saltar» niveles o comprometer niveles que no presentan relación anatómica directa con el tumor primario, pueden explicar la existencia de las *skip* metástasis, término que se refiere a metástasis ganglionares que aparecen en niveles alejados al tumor primario sin compromiso de los niveles anatómicamente más cercanos. Estudios usando linfocintigrafía han encontrado hasta 16% de *skip* metástasis al analizar el compromiso ganglionar en CECC¹⁶.

En resumen, podemos concluir que, frente a la evidencia publicada, la técnica del GC, si bien técnicamente difícil, es factible de aplicar en el CECC con altas tasas de detección de él o los GC. Constituye una interesante opción para resolver el problema de tratar o no el cuello NO en CECC, pero aún son necesarios más estudios que logren comprobar su real utilidad³.

DETECCIÓN DEL COMPROMISO TUMORAL GANGLIONAR Y UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

La detección del compromiso neoplásico en los ganglios disecados o pN (+) en el CECC es esencial para el pronóstico, el manejo y para poder realizar la técnica del GC^{1,2,22}. Los cuellos definidos como NO por palpación e imagenología presentan hasta 30% de metástasis ganglionares detectadas por anatomía

patológica, las que se denominan metástasis subclínicas¹⁴. El compromiso tumoral ganglionar subclínico puede corresponder a macrometástasis (>2 mm), micrometástasis (<2 mm) y a células neoplásicas aisladas o en acúmulos²².

El análisis estándar de los ganglios linfáticos incluye una serie de cortes teñidos con hematoxilina-eosina que son analizados bajo microscopía; la adición de inmunohistoquímica y el aumento en el número de cortes puede mejorar la sensibilidad para detectar el compromiso subclínico. A pesar de esto, existe evidencia que cuellos clasificados como pN0 (sin metástasis a la anatomía patológica) presentan hasta 10% de recurrencia locorregional²². Este dato se ha interpretado como un fracaso del análisis histopatológico clásico para detectar el compromiso tumoral ganglionar con 100% de sensibilidad. Estas metástasis no detectadas por la anatomía patológica han sido denominadas subpatológicas²².

El análisis de los ganglios linfáticos con técnicas de biología molecular ofrece la posibilidad de detectar este compromiso subpatológico debido a su mayor sensibilidad.

La técnica más utilizada es la reacción de la polimerasa en cadena con transcriptasa reversa o RT-PCR, que consiste en detectar ARN mensajero que codifica para proteínas producidas por las células tumorales. Es una técnica muy sensible capaz de detectar células tumorales aisladas dentro de un ganglio linfático (una célula neoplásica por 10 millones de células no neoplásicas). Su principal desafío es lograr determinar un marcador altamente específico para las células tumorales, evitando así los falsos positivos, al amplificar ARN mensajero producido por células sanas, como ocurre con las del tejido glandular salival²².

En los últimos años, una serie de estudios han utilizado las técnicas de biología molecular para detectar el compromiso tumoral ganglionar. En 1999, Hamakawa²³ comparó el estudio histológico del ganglio asociada a inmunohistoquímica para queratina con la PCR para el antígeno del carcinoma de células escamosas en 212 ganglios de pacientes operados por CECC. Todos los tumores primarios eran productores del antígeno del carcinoma de células escamosas. En 198 ganglios negativos a la anatomía patológica, la PCR detectó la presencia del antígeno en 18% de los casos.

El antígeno del carcinoma de células escamosas es una glucoproteína presente en el

citoplasma del epitelio escamoso normal, que ha sido utilizado como marcador tumoral en estudios con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, cervicouterino, esófago y pulmón²³.

Diversos estudios usando otros marcadores tumorales han encontrado valores que promedian 20% de positividad para la PCR en ganglios negativos al estudio histopatológico²².

La técnica estándar necesita a lo menos de 6 horas para poder entregar un resultado, lo que limita su aplicación intraoperatoria. No obstante, en el año 2004 Hamakawa logró acortar el tiempo del examen a 2 horas y la utiliza para el análisis del GC usando como marcador el antígeno del carcinoma de células escamosas²⁴.

El problema con la RT-PCR es la ausencia de un marcador 100% específico para las células neoplásicas, que logre marcar a todos los carcinomas escamosos y que no sea producido por células normales. La gran variabilidad genética de los tumores agrava este problema. Por otro lado, la presencia de tejido glandular salival heterotópico, que en algunos estudios alcanza hasta 12% de los ganglios linfáticos, puede explicar la presencia de falsos positivos²².

Una posible respuesta a este dilema puede ser la utilización de varios marcadores a la vez. En el año 2005 Ferris utiliza simultáneamente cuatro marcadores diferentes para el análisis con RT-PCR, logrando 97% de precisión para determinar si un ganglio presenta compromiso neoplásico²⁵.

En síntesis la RT-PCR constituye un método capaz de detectar compromiso neoplásico que pasa desapercibido en la anatomía patológica convencional. Sin embargo, aún hacen falta estudios que permitan determinar cuál es la real importancia clínica de este compromiso tumoral subpatológico, tanto en el manejo como en el pronóstico del carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

BIBLIOGRAFÍA

1. MADISON M, REMLEY K, LATCHAW R, ET AL. Radiologic diagnosis and staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1998 31 (4) 727 - 756
2. SOM P, BRADWEIN M. Ganglios linfáticos. En: Radiología de Cabeza y Cuello. 4º ed. Madrid, España, Elsevier, 2004 1865 - 1934.

3. FERLITO A, RINALDO A, ROBBINS T, ET AL. Neck dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol* 2006 120: 87 -92
4. CRILE G. Excision of cancer of the head and neck with special reference to the plan of dissection based on 132 operations. *JAMA* 1906; 22: 1780-6.
5. MERCADO V, GÓMEZ G. Vaciamiento cervical desde una perspectiva general. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2005; 65: 123-129
6. FERLITO A, GAVILÁN J, BUCKLEY JG, ET AL. Functional neck dissection: Fact and fiction. *Head Neck* 2001; 23:804-8.
7. SUAREZ O. El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Rev Otorrinolaringol* 1963; 23: 83-99.
8. ROBBINS KT, MEDINA JE, WOLFE GT, ET AL. Standardizing neck dissection terminology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 601-5.
9. ROBBINS KT, CLAYMAN G, LEVINE PA, ET AL. Neck Dissection classification Update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 128: 731-738
10. CHEN S, IDDINGS D, SCHERI R, ET AL. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Analysis: Current Concepts and Applications. *CA Cancer J Clin* 2006;56;292-309
11. CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456 - 66.
12. MORTON DL, WEN DR, WONG JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392 -9.
13. SINGER MI, EL SAYED IH, CIVANTOS F. Sentinel lymph node biopsy in head neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2005 38, 145 - 160
14. HART R, NASSER JG, TRITES J, ET AL. Sentinel Lymph node biopsy in N0 Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 131 34 - 38
15. PITMAN K, JOHNSON J, BROWN M, ET AL. Sentinel Lymph Node Biopsy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 2101 - 2113
16. JAMES A. The application of sentinel node radiolocalization to solid tumors of the head and neck: A 10 year experience. *Laryngoscope* 2004; 114: 2-19
17. WERNER JA, DUNNE AA, RAMASWAMY A, ET AL. Number and location of radiolabeled, intraoperatively identified sentinel nodes in 48 head and neck cancer patients with clinically staged N0 and N1 neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 91-96.
18. MONZZILLO N, CHIESA F, BOTTI G, ET AL. Sentinel node biopsy in head neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(Suppl9): 103S-105S.
19. TAYLOR RJ, WAHL RL, SHARMA PK, ET AL. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 970-974.
20. SHOAB T, SOUTAR DS, MACDONALD DG, ET AL. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer* 2001; 91: 2077-2083.
21. ALEX JC, SASAKI CT, KRAG DN, ET AL. Sentinel node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110: 198-203.
22. ELSHEIK MN, RINALDO A, HAMAKAWA H, ET AL. Importance of molecular analysis in detecting cervical lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2006, 842 - 849
23. HAMAKAWA H, FUKIZUMI M, BAO Y, ET AL. Genetic diagnosis of micrometastasis based on SCC antigen mRNA in cervical lymph nodes of head and neck cancer. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17 : 593 - 9
24. HAMAKAWA H, ONISHI A, SUMIDA T, ET AL. Intraoperative real time genetic diagnosis for sentinel node navigation surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004 ; 33: 670 -675.
25. FERRIS RL, XI L, RAJA S, ET AL. Molecular staging of cervical lymph nodes in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer res* 2005; 65: 2147-56.