

-4-

MANEJO DEL CUELLO EN CANCER DE VADS

INTRODUCCIÓN

La diseminación regional es un fenómeno común a la mayoría de los tumores epiteliales de cabeza y cuello, principalmente los carcinomas epidermoides. De las primeras referencias a nivel mundial relacionadas con el tratamiento quirúrgico sistemático de los ganglios linfáticos del cuello por cáncer de VADS está la de F. Jaudynsky, cirujano polaco que describió y publicó en 1888 una técnica similar a la disección radical de cuello en Polonia¹. Posteriormente otros autores describen la importancia clínica de la metástasis cervical. Chelius planteaba “una vez que el cáncer bucal se ha diseminado a los ganglios del cuello es imposible la exéresis total de la enfermedad”. Este pesimismo, sin embargo fue retado por el desarrollo de procedimientos quirúrgicos como la disección radical de cuello por George Crile², donde en su trabajo clásico en 1906 describió la accesibilidad del cuello al tratamiento quirúrgico de los ganglios, basado en su experiencia en 132 operaciones. Posteriormente fue popularizada por Hayes Martin a partir de los años 30s y así la Disección Radical de Cuello se convirtió en un tratamiento estándar de las metástasis cervicales³. Osvaldo Suarez de Argentina en los 60s propuso un nuevo concepto para tratar el cuello: la disección funcional de cuello basándose en la anatomía fascial compartimentada del cuello y conservando estructuras como el nervio espinal, el esternocleidomastoideo y la yugular interna⁴.

El manejo del cuello presenta muchos elementos en común en todas las localizaciones de cáncer cervicofacial, es por eso que se puede generalizar en un capítulo todos los

aspectos biológicos, clínicos, anatomopatológicos y terapéuticos de las metástasis

HECHOS HISTORICOS SOBRE LAS DISECCIONES DE CUELLO		
Jawdinsky	Polonia 1888	Descripción inicial de la disección en bloque de los ganglios del cuello
Von Langenbeck, Billroth, Von Volkmann, Kocher entre otros.	1800s Europa y EUA Siglo XIX	Desarrollaron y reportaron diferentes formas de linfadenectomía cervical
Henry T Butlin	1890s Inglaterra	Desarrollo el concepto de linfadenectomía profiláctica o electiva para cuellos clínicamente negativos. Técnicas actualmente conocidos como vaciamientos selectivos.
George Crile	1906 Estados Unidos	Primera serie de 132 casos con Disección Radical de Cuello (DRC) como procedimiento estandarizado
Hayes Martin	1940s Estados Unidos	Gran impulso a la estandarización de la técnica. Experiencia de 1450 casos de DRC publicada en 1951
Oswaldo Suarez	1960s Argentina	Nuevo concepto de tratamiento del cuello: la disección funcional del cuello conocida por algunos como disección radical modificada.

ganglionares cervicales^{5,6,7}.

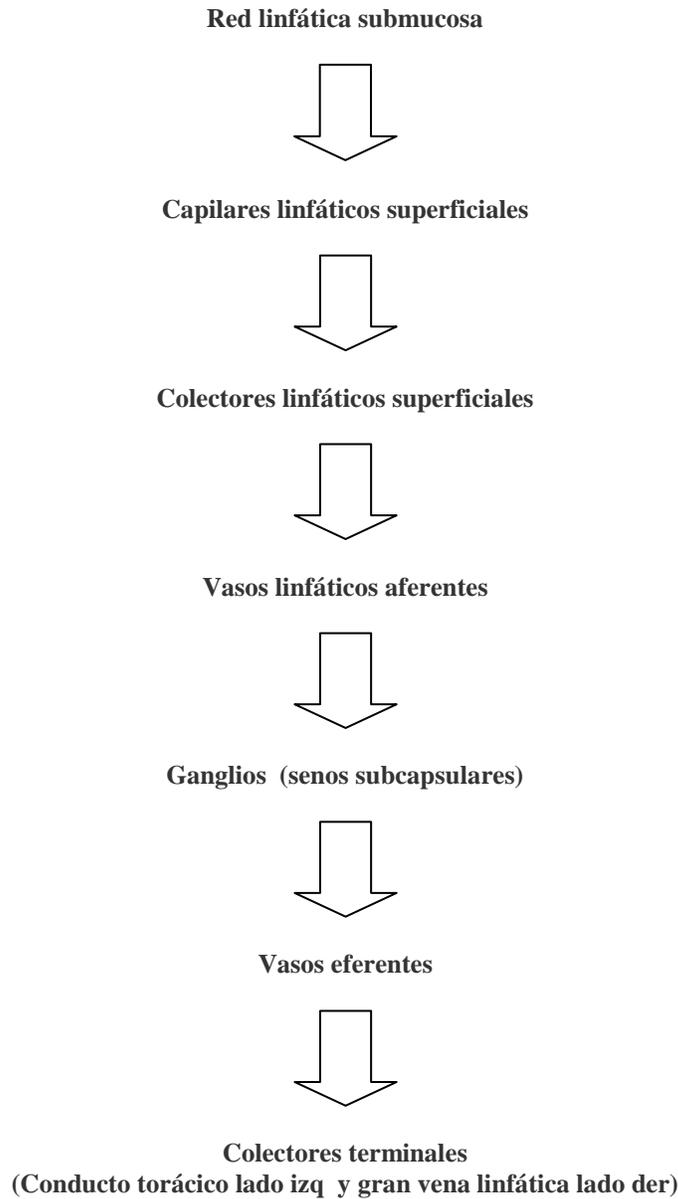
SISTEMA LINFÁTICO

La circulación de la linfa en el cuello sigue un patrón determinado anatómicamente por estructuras que sirven a su vez de medio de transporte a las células tumorales. La red linfática submucosa se encuentra en proporción variable en todos los subsitios anatómicos del área cervicofacial. Esta recoge la linfa y la lleva a los colectores linfáticos profundos perivasculares y musculares los cuales tienen válvulas cada 2 o 3 mm, de ahí pasa a los vasos aferentes los cuales llegan al ganglio desembocando en los senos subcapsulares sitio donde comienza el filtrado de la linfa y el contacto de los antígenos con las células del sistema inmune. La linfa abandona el ganglio por los vasos eferentes de donde pasa al sistema de colectores terminales que la lleva del lado derecho del cuello a la Gran Vena Linfática y del lado izquierdo al Conducto Torácico. Estas son las estructuras terminales que comunican con el sistema venoso justo en la emergencia de la vena yugular interna y la subclavia. Algunos conductos linfáticos del lado izquierdo del cuello pueden desembocar directamente en la vena subclavia⁸.

Las células tumorales una vez que se introducen en la luz del vaso linfático viajan siguiendo la corriente y quedan atrapadas en los senos subcapsulares donde se encuentran las células del sistema inmunológico. Si dichas células malignas logran vencer las defensas del huésped se forma una nueva colonia tumoral metastásica que crece hasta romper la cápsula del ganglio e invadir los tejidos vecinos y producir a su vez otras metástasis.

Existen en el territorio cervicofacial alrededor de 300 ganglios linfáticos distribuidos en el tejido celuloadiposo que rodea las estructuras musculares, viscerales y neurovasculares. Existen además cúmulos de tejido linfoide en la mucosa de las VADS predominantemente en el anillo de Waldeyer constituido por las amígdalas palatinas, las adenoides y las amígdalas linguales. Hay también cúmulos pequeños de tejido linfoides distribuidos por la submucosa del resto de la faringe. El asiento de tumores en áreas donde existe tejido linfoide en abundancia los hace muy metastizantes ya que existe una gran concentración de capilares linfáticos en esas zonas.

RECORRIDO DE LA LINFA EN CABEZA Y CUELLO

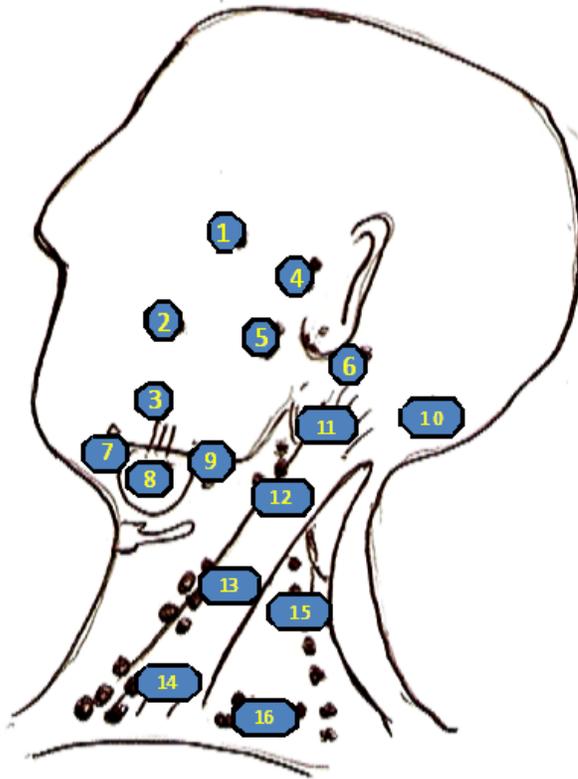


Existe una clasificación de los ganglios linfáticos del área cervico-facial que los divide en grupos y cadenas según su disposición. Esta clasificación es útil para conocer todos los posibles sitios de metástasis de los tumores según su localización, teniendo en cuenta el drenaje linfático en cada sitio⁹.

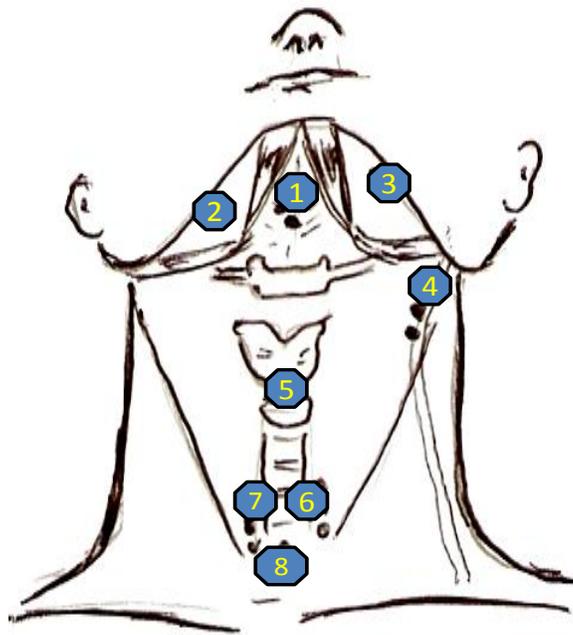
Clasificación según Haagensen

GANGLIOS DE LA CABEZA

- GANGLIOS OCCIPITALES
 - { Superficiales
 - { Profundos
- GANGLIOS RETRO O POST AURICULARES
- GANGLIOS PAROTIDEOS
 - Extraglandulares
 - { Preauriculares
 - { Infraauriculares
 - Intraglandulares
- GANGLIOS FACIALES (Inconstantes)
 - Ganglio Buccinador o Bucal
 - Ganglio Geniano o Facial
 - Ganglio Retrocigomatico o malar
- **GANGLIOS CERVICALES**
 - SUBMENTALES
 - SUBLINGUALES
 - SUBMAXILARES
 - { Prevasculares
 - { Retrovasculares
 - { Preglandulares
 - { Retroglandulares
 - { Intraglandulares
 - GANGLIOS RETROFARINGEOS
 - Superiores
 - { Lateral
 - { Medial
 - Inferiores
 - GANGLIOS CERVICALES ANTERIORES
 - Yugulares Anteriores
 - { Pretiroideos
 - { Delfiano o Cricotiroideo
 - { Pretraqueales
 - { Recurrenciales
 - Prelaríngeos
 - Yuxtaviscerales
 - GANGLIOS CERVICALES LATERALES
 - { Cadena Espinal Accesorio Cadena
 - { Yugular Externa
 - { Cadena Cervical Transversa
- **SUPERFICIALES**
- **PROFUNDOS**
 - Cadena Yugular Interna



1. Ganglio cigomático
2. Ganglio bucal o buccinador
3. Ganglio supramaxilar
4. Ganglios preauriculares
5. Ganglios intraparotídeos
6. Ganglios retroauriculares o mastoideos
7. Ganglios submaxilares prevasculares
8. Ganglios submaxilares intraglandulares
9. Ganglios submaxilares retrovasculares
10. Ganglios occipitales superficiales y profundos
11. Ganglios retroespinales o nivel IIb
12. Ganglios subdigástricos o nivel Iia
13. Ganglios del tercio medio de la cadena yugular interna
14. Ganglios del tercio inferior de la cadena yugular interna
15. Ganglios de la cadena espinal accesoria
16. Ganglios de la cadena cervical transversa



1. Ganglios submentales
2. Ganglios sublinguales derechos
3. Ganglios sublinguales izquierdos
4. Ganglios yugulares externos
5. Ganglio Delphiano
6. Ganglios paratraqueales o recurrentes izquierdos
7. Ganglios paratraqueales o recurrentes derechos
8. Ganglios pretraqueales

BIOLOGIA DE LAS METÁSTASIS CERVICALES

El proceso de metastización representa una secuencia de eventos que incluye tanto factores tumorales como del huésped. Es la progresión tumoral la que propicia el origen de la metástasis.

La célula tumoral es capaz de proliferar gracias a la producción indiscriminada de factores de crecimiento y a la presencia en cantidades excesivas de receptores de factores de crecimiento. Otras proteínas mensajeras citoplasmáticas están anormalmente aumentadas como la proteína *ras* y la *sys entre otras*, cuya presencia constituye un estímulo mitógeno para la célula. Por otra parte se describen además aumento de proteínas mensajeras nucleares que en cantidades anormales estimulan la síntesis del DNA y la división celular como son la proteína *neu* y la proteína Ciclina D1, esta última frecuentemente alterada en el cáncer de cabeza y cuello. También existe una inhibición de los mecanismos que frenan la división celular con mutaciones en la codificación de proteínas p53 y p16 y la proteína RB, lo cual incrementa aun más el descontrol del crecimiento del tumor. Una vez que el tumor ha alcanzado cierta magnitud (aproximadamente 1mm³) necesita de vascularización para su supervivencia y esta comienza a producir factores estimulantes de la angiogénesis como el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) entre otros, los cuales inducen la proliferación de vasos de neoformación. A medida que la población tumoral se expande surgen nuevas mutaciones en las células hijas que le permiten otros atributos de malignidad. La célula pierde la capacidad de adhesión por la pérdida de la expresión de la E Cadherina, se producen enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas que degradan el colágeno y otras proteínas y le dan al tumor un carácter infiltrativo e invasivo^{10, 11}. Gracias a esto, el tumor es capaz de ganar el espacio intravascular y trasladarse por los linfáticos hasta los ganglios donde se multiplica para crear una metástasis. Las defensas de huésped están dadas por el reconocimiento de antígenos tumorales y la reacción inmunitaria antitumoral mediada por linfocitos T los cuales pueden manifestarse en el ganglio como una reacción a predominio linfocitario. En el ganglio metastásico este hallazgo es un signo de buen pronóstico.

La escalera o cascada metastásica es un proceso aun más complejo donde quedan todavía muchos pasos por dilucidar. Se sabe que no todas las células de un tumor son capaces de metastizar y las que lo hacen tienen un potencial metastizante variable^{12, 13}.

La metastización está influenciada por múltiples factores

Factores Tumorales

Clínicos

Localización

De la localización depende la cantidad de vasos linfáticos expuestos a la progresión tumoral, de ahí que existen sitios de alto riesgo y de bajo riesgo de metastización^{15, 16, 17}.

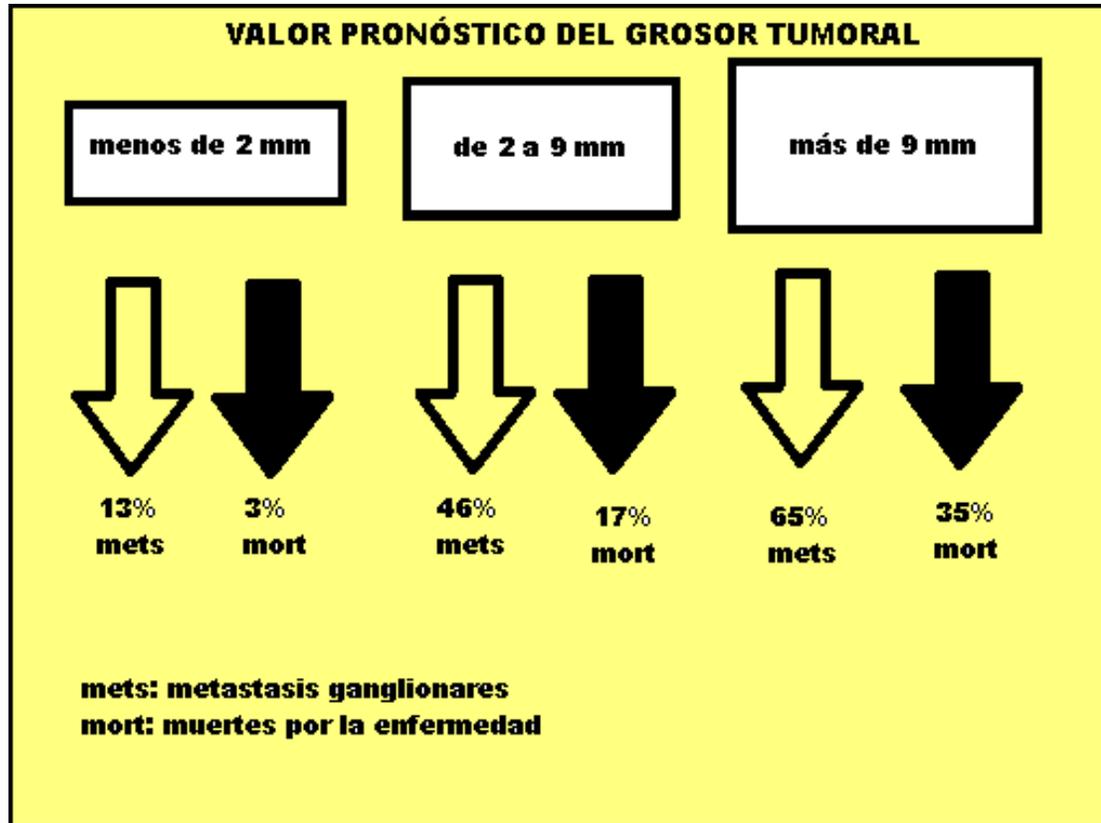
Tabla 1. Riesgo de metástasis por sitio anatómico.	
ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Nasofaringe	Glottis
Amígdala	Orbita
Base de Lengua	Fosas Nasales y senos perinasales

Tamaño tumoral

A mayor tamaño del tumor mayor la posibilidad de invasión vascular linfática y mayor la metastización. Esto se ha demostrado en la práctica pues en la medida que la categoría T aumenta el índice de metástasis se incrementa proporcionalmente¹⁶.

Grosor Tumoral

Se considera un parámetro aun más importante que el tamaño ya que el grosor nos da la medida de la invasión en profundidad. Mientras mayor el grosor mayor el índice de metástasis y menor la sobrevida. Esto ha sido demostrado por varios estudios entre ellos se esquematiza uno en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center Hospital de New York¹⁴.



Forma Clínica

Los tumores infiltrantes tienen mayor propensión a las metástasis que los que crecen con un patrón vegetante, debido a que la forma de crecimiento le permite invadir en profundidad y producir permeación de los vasos linfáticos.

Anatomopatológicos

Tipo histológico

Los carcinomas tienen una afinidad por la vía linfática de diseminación mientras que los sarcomas lo hacen casi siempre por vía hematológica,

Grado histológico

Los carcinomas tienen 4 grados de diferenciación. A menor diferenciación mayor el grado histológico y mayor la frecuencia de metástasis.

Factores Biológicos.

Factores de Crecimiento (EGF, TGF, ILGF, PDGF etc)

Receptores de Factores de Crecimiento (rEGF)

Proteínas Mensajeras citoplasmáticas (sys, ras, Prot kinasa, etc)

Proteínas Mensajeras nucleares (myc, cyclina D, RB, p53)

Alteraciones citogenéticas (aberraciones cromosómicas)

Proteínas de adhesión celular (E-Cadherina)

Proteínas de invasión celular (Colagenasas)

Factores de la Angiogénesis (Factor de Crecimiento de Endotelio Vascular, etc)

Aun se estudia el valor pronóstico de la expresión normal o aberrante de muchas de estas moléculas. Se ha visto un mayor riesgo de recaída con la presencia de mutaciones en la p53, p16 y STAT3¹⁸.

Del Paciente

Edad

Con la edad los linfáticos se atrofian y disminuye el drenaje en todos los sitios anatómicos. También disminuye la respuesta inmune antitumoral.

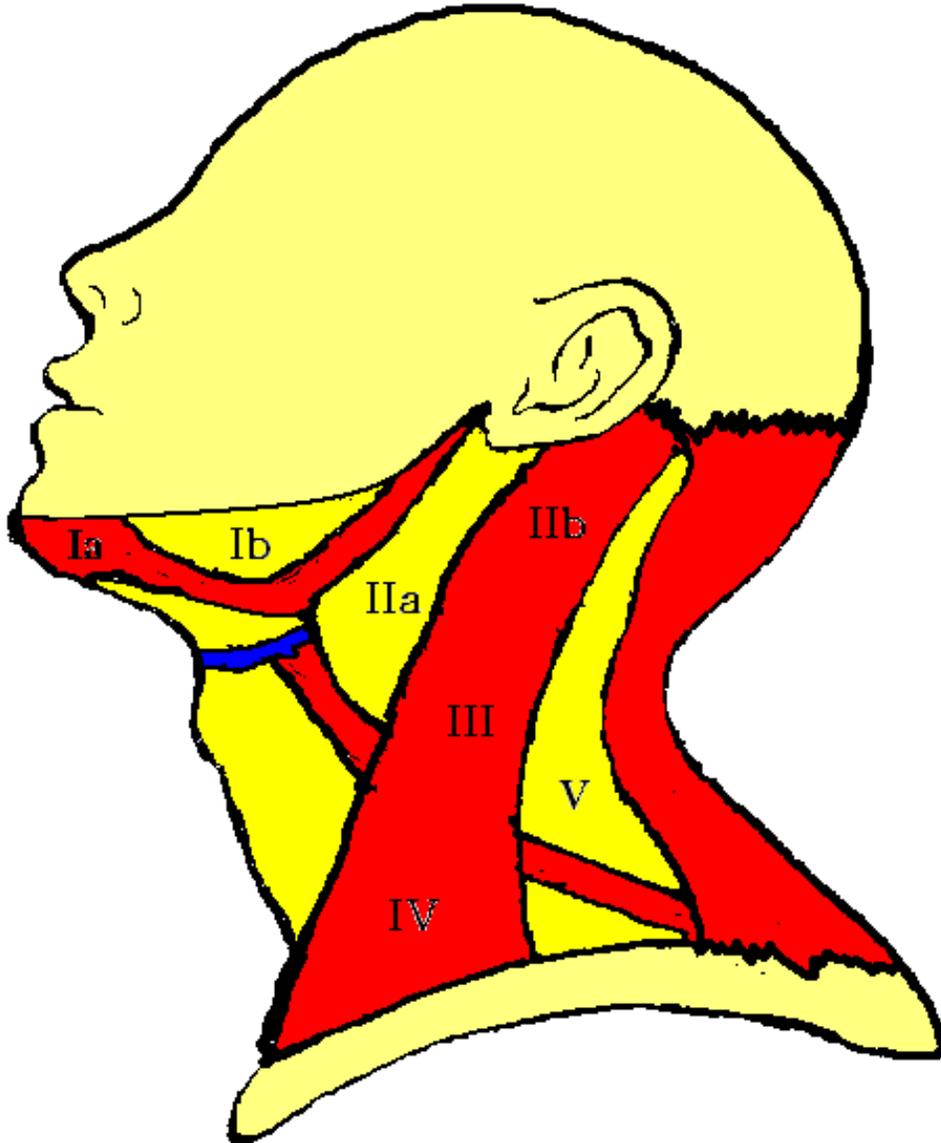
Del Tratamiento

Con la cirugía o la radioterapia previa sobre el cuello no se modifica tanto la incidencia como la forma habitual de metastización, creándose un patrón aberrante de diseminación donde el tumor busca vías alternativas erráticas de drenaje linfático. En ocasiones afecta el cuello contralateral o va a grupos ganglionares fuera de su territorio habitual. Por ejemplo la diseminación a los ganglios occipitales, parotídeos, axilares etc. puede verse en casos ya tratados cosa que es rara en pacientes vírgenes de tratamiento.

PATRONES DE DISEMINACION LINFATICA DE LOS CARCINOMAS DE VADS

Según el sitio anatómico del tumor primario existen grupos o cadenas ganglionares de preferencia o que son invadidos con mayor frecuencia^{17, 18}. Para el estudio de la diseminación regional los ganglios del cuello se han dividido en niveles ganglionares

NIVELES GANGLIONARES DEL CUELLO



Limites de los niveles

Nivel I

Límite Medial: línea media

Límite Lateral: vientre posterior del digástrico

Límite Superior: cuerpo de la mandíbula

Límite Inferior: Hioides

Nivel II

Limite Medial: vientre posterior del digástrico, estilohioideo

Limite lateral: borde posterior del esternocleidomastoideo (ECM)

Limite Superior: apófisis transversa del Atlas y mastoides

Límite inferior: tendón intermedio del omohioideo

Nivel III

Límite Medial: Borde Anterior del ECM

Límite Lateral: Borde Posterior del ECM

Límite Superior: Hioides

Límite Inferior: Tendón Intermedio del Omohioideo

Nivel IV

Límite Medial: Borde anterior del ECM

Límite Lateral: Borde posterior del ECM

Límite Superior: Tendón intermedio del Omohioideo

Límite Inferior: Clavícula

Nivel V

Límite Medial: borde posterior del ECM

Límite lateral: borde anterior del trapecio

Límite superior: unión tendinosa del ECM y el trapecio en la región retromastoidea.

Límite Inferior: Clavícula.

Nivel VI

Límite Medial: Línea media

Límite lateral: Arteria Carótida Primitiva

Límite superior: Hioides

Límite Inferior: Esternón, Articulación esternoclavicular y tercio interno de la clavícula

Algunos autores incluyen los ganglios retrofaríngeos altos en el Nivel VI otros los llaman Nivel VII.

En clasificaciones ulteriores se subdivide el nivel I en a y b, donde el Ia está formado por los ganglios del triángulo suprahioideo medio entre el hioides, la mandíbula y los vientres anteriores de ambos músculos digástricos. El nivel Ib estaría compuesto por los ganglios del grupo submaxilar entre los vientres anterior y posterior del digástrico y la mandíbula, también llamado triangulo submaxilar.

El nivel II también presenta una subdivisión similar donde el nervio espinal sirve de límite, resultando en un IIa formado por los ganglios llamados yugulodigástricos en situación anterior e inferior con respecto nervio espinal y los del grupo IIb

denominados retroespinales, localizados en el receso submuscular en una situación posterior y superior al XI par. El nivel III es el único en no presentar subdivisiones. El Nivel IVa son los ganglios que se localizan por detrás del tendón esternal del ECM y el IVb por detrás del tendón clavicular. El nivel V está subdividido por el vientre inferior del omohioideo, por encima de este sería Va y por debajo Vb. El verdadero valor de estas subdivisiones es aun tema de discusión^{19, 20}. En el caso particular del nivel II algunos cirujanos se abstienen de reseca el IIb en vaciamientos selectivos para tumores glóticos avanzados durante la laringectomía así como en los vaciamientos bilaterales de lesiones de labio avanzadas.

Cualquiera que sean las subdivisiones hay que tener en cuenta que la diseminación neoplásica no respeta siempre tales esquemas y que estos solo son creados con el objetivo de estudiar de manera uniforme este fenómeno. También la anatomía del sistema linfático no es tan perfecta y esquemática como se pretende representar en los niveles, pues pueden haber ganglios o cúmulos de tejido linfoide fuera de los límites descritos e incluso en la frontera de un nivel con otro, lo cual nos demuestra que el verdadero límite de la disección lo decide muchas veces el cirujano según sus hallazgos transoperatorios.

El estudio de los ganglios por niveles nos permite predecir con relativa certeza los patrones de diseminación de los carcinomas en VADS.

Existen trabajos clásicos de Lindberg¹⁷, Byers²¹ y Shah¹⁴ que exponen de acuerdo al sitio primario, los niveles ganglionares más afectados.

Hay que tener en cuenta que la diseminación puede ser a cualquier grupo o cadena ganglionar y sucede de forma aleatoria. La afectación con cierto grado de predilección de determinados grupos o cadenas no descarta que otros ganglios puedan estar tomados fuera de esos sitios de mayor frecuencia⁹.

Como se aprecia en estos trabajos de forma general el tercio anterior de la boca se disemina a los niveles Ia y Ib con mayor frecuencia y en segundo lugar al nivel IIa. Hay que tener en cuenta que los tumores de la punta de la lengua pueden diseminarse directamente al nivel III e incluso IV sin haber tomado el nivel I y II.

Los tumores de los 2/3 posteriores de la boca se diseminan con mayor frecuencia a los niveles Ib y II.

Los tumores de la nasofaringe y mesofaringe se diseminan mayormente al nivel IIb y IIa. Tener en cuenta que estos tumores afectan con relativa frecuencia los ganglios del grupo retrofaringeo, pero estos son rara vez clínicamente detectables. También los tumores de nasofaringe toman el triangulo posterior del cuello con mayor frecuencia que el resto de las localizaciones^{15, 17}.

Los tumores de la laringe supraglótica se diseminan fundamentalmente al nivel II y al III. Su invasión hacia la hipofaringe les permite tomar además el nivel VI.

Los de la laringe glótica rara vez metastizan y cuando lo hacen van al nivel II III y VI. El nivel VI es sobre todo en tumores laríngeos que van a la subglotis, hipofaringe o tejidos extralaríngeos de la región anterior del cuello.

Los tumores de la hipofaringe y esófago cervical se diseminan sobre todo al nivel II , III y VI.

Los tumores de la piel afectan las cadenas y grupos más superficiales. La región frontal y orbitaria drena a los ganglios parotídeos.

La región nasal del labio superior y de la mejilla a los ganglios parotídeos y submaxilares incluyendo ganglio buccinador y facial.

La región mentoniana y labio inferior a los ganglios del grupo Ia y Ib.

El tercio anterior del cuero cabelludo drena a los ganglios parotídeos

La región parotídea a los ganglios parotídeos y de la cadena yugular externa.

La glándula parótida drena a los ganglios parotídeos, yugulares externos y nivel II.

El tercio medio del cuero cabelludo a los ganglios parotídeos y retroauriculares.

El tercio posterior del cuero cabelludo a los ganglios retroauriculares y occipitales.

La glándula tiroides drena los ganglios recurrenciales, pretraqueales, mediastinales superiores y retrofaríngeos fundamentalmente.

Los ganglios supraclaviculares sobre todo izquierdos, pueden ser asiento de metástasis de tumores de pulmón, mama, vías digestivas y aparato genitourinario entre otros.

SITIOS DE DRENAJE BILATERAL

Todos los tumores que están, se acercan, llegan o pasan la línea media tienen riesgo de diseminación bilateral. También hay sitios anatómicos que por su drenaje linfático cruzado presentan un patrón de diseminación bilateral.

SUBSITIOS ANATOMICOS DE DRENAJE BILATERAL

- ◆ Base de lengua
- ◆ Paladar blando y úvula
- ◆ Nasofarínge
- ◆ Esofago cervical
- ◆ Pared posterior de la farínge
- ◆ Área postcricoidea
- ◆ Epilaringe salvo Repliegue ariepiglótico en su porción más lateral
- ◆ Vestíbulo laríngeo
- ◆ Suelo de boca: Línea media y 2/3 anteriores
- ◆ Lengua móvil: 1/3 anterior y línea media de sus 2/3 posteriores
- ◆ Labio , vestíbulo bucal y reborde alveolar en línea media.
- ◆ Subglotis en Línea media

SUBSITIOS ANATOMICOS DE DRENAJE UNILATERAL

- ◆ Carrillo
- ◆ Amígdala
- ◆ Seno Piriforme
- ◆ Espacio retromolar

DIAGNÓSTICO

Clínico

Examen del cuello: Metodología

1. Paciente sentado y relajado
2. Inspección del cuello con diferentes ángulos de flexión
3. Para la palpación: Manos del examinador tibias
4. El médico se coloca detrás del paciente
5. Con la mano izquierda del médico encima de la cabeza del paciente para dirigir los movimientos del cuello del paciente.
6. Al mismo tiempo que comienza a palpar el hemicuello derecho inclina ligeramente la cabeza del paciente hacia la derecha para producir relajación muscular.

7. Se palpa por delante del esternocleidomastoideo utilizando pinza digital en sentido descendente.
8. Se palpan regiones submaxilares y submentales no olvidando examinar con cuidado por la cara interna de la mandíbula, la región retromandibular y parotídea.
9. Se examina región supraclavicular y del resto del triángulo posterior.
10. Se revisa región de la nuca
11. Mismo procedimiento para el cuello izquierdo cambiando de mano.
12. Revisión bimanual de la región tiroidea en posición normal y con la cabeza flexionada hacia delante mandando a deglutir al paciente.

Si se palpa alguna lesión definir:

Forma: La forma normal de los ganglios es alargada y arriñonada. Los ganglios redondeados o aplanados son sospechosos de neoplasia.

Tamaño: Se consideran normales en el adulto ganglios de hasta 2cm en región submaxilar y 1,5 cm. en el resto del cuello, en el niño ganglios de hasta 3cm. pueden ser normales. Deben reflejarse dos diámetros

Consistencia: El ganglio normal es elástico. La consistencia puede variar de duroelástica (ahulada) como sucede en adenopatías inflamatorias crónicas y linfomatosas a pétreas como sucede en los carcinomas. Las adenopatías quísticas son renitentes aunque los quistes a tensión pueden impresionar duros a la palpación.

Localización: Debe describirse la región o regiones afectadas. Puede utilizarse la nomenclatura por niveles. Las cadenas ganglionares se han dividido en tercios para su descripción topográfica.

Límites: Los límites pueden ser definidos o indefinidos como sucede muchas veces en los casos de metástasis radiadas o en las adenopatías inflamatorias abscedadas.

Número: Las adenopatías pueden ser únicas o múltiples también es importante si son uni o bilaterales. Debe describirse cada una por separado. Cuando se trata de paquetes o conglomerados se informa la medida del diámetro total del paquete ganglionar y en caso de innumerables se informa el rango de diámetros en que oscilan las lesiones.

Sensibilidad: Normalmente los ganglios no son dolorosos. La aparición de dolor espontáneo o a la palpación refleja la presencia de un proceso inflamatorio agudo en la

mayoría de los casos. Puede haber dolor en los ganglios después de la ingestión de alcohol como sucede característicamente en la Enfermedad de Hodgkin.

Movilidad: Este parámetro nos define si la lesión está fija a la piel o a los planos profundos, signo de mal pronóstico y que en ocasiones define la conducta quirúrgica. La movilidad con la deglución en las lesiones de la región anterior del cuello nos habla a favor de una localización en tiroides o estructuras relacionadas.

En manos expertas la palpación del cuello tiene un índice de falsos positivos de un 15 a un 30% y similar de falsos negativos.

Causas de Falsos positivos (decir que hay metástasis cervicales donde realmente no hay)

1. Adenopatías inflamatorias
2. Polo inferior de la parótida prominente
3. Apófisis transversa del atlas prominente

Causas de Falsos negativos (decir que no hay metástasis cervicales donde realmente hay)

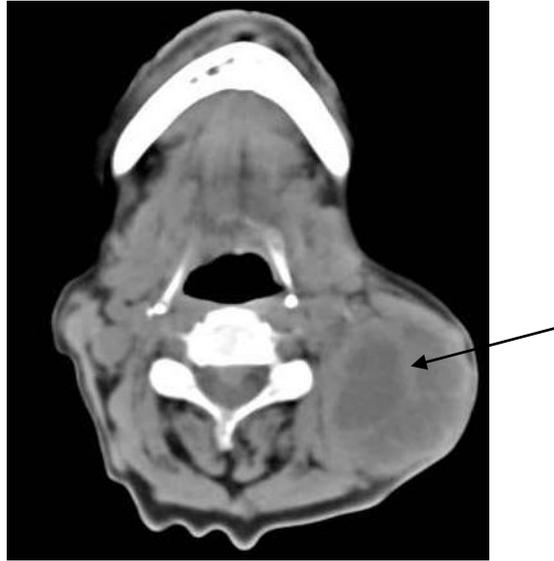
1. Cuello corto y grueso
2. Cuello contraído o musculoso
3. Localización profunda
4. Metástasis quística

A pesar de esto el examen del cuello constituye el arma de mayor valor en el diagnóstico de las metástasis y puede apoyarse en el empleo de exámenes complementarios.

Para el diagnóstico de las metástasis se ha empleado el Ultrasonido, el TAC, la RMN y la BAAF guiada por UTS. Todas ellas han logrado incrementar la sensibilidad, especificidad y precisión comparadas con el examen del cuello. La prueba de mayor precisión ha sido el BAAF guiado por UTS pero resulta una prueba invasiva sobre todo si se trata de múltiples adenopatías. La TAC y la RMN aunque costosas en nuestro medio, resultan de rutina en la mayoría de los grandes centros oncológicos sobre todo en la evaluación del cuello clínicamente negativo.

Los criterios para diagnosticar metástasis mediante la TAC y RMN varían de un centro a otro pero de forma general se toma como referencia el tamaño y la forma del ganglio

así como la presencia de imágenes hipodensas centrales en la adenopatía que pueden ser de necrosis, quistificación o absedación. Las imágenes pequeñas hipodensas de localización periférica en el ganglio son características de infiltración grasa.



Conglomerado ganglionar metastásico (flecha) donde se aprecia en cada uno de los ganglios una zona hipodensa central, imagen característica de la metástasis.

Estadificación

La estadificación del cuello es similar para todas las localizaciones de cabeza y cuello excepto la nasofaringe donde los factores pronósticos son diferentes.

Se tienen en cuenta los siguientes factores pronósticos en esta clasificación:

Tamaño del ganglio (<3cm, 3-6cm, >6cm)

Numero de ganglios

Bilateralidad o Contralateralidad

Se utiliza la palpación y la imagenología en el estadiaje del cuello.

CLASIFICACION N (AJCC 2002)

N0 NO GANGLIOS METASTASICOS

N1 GANGLIO UNICO HOMOLATERAL DE 3CM O MENOS EN SU MAYOR DIMENSION

N2A GANGLIO UNICO HOMOLATERAL MAYOR DE 3 CM Y MENOR DE 6CM

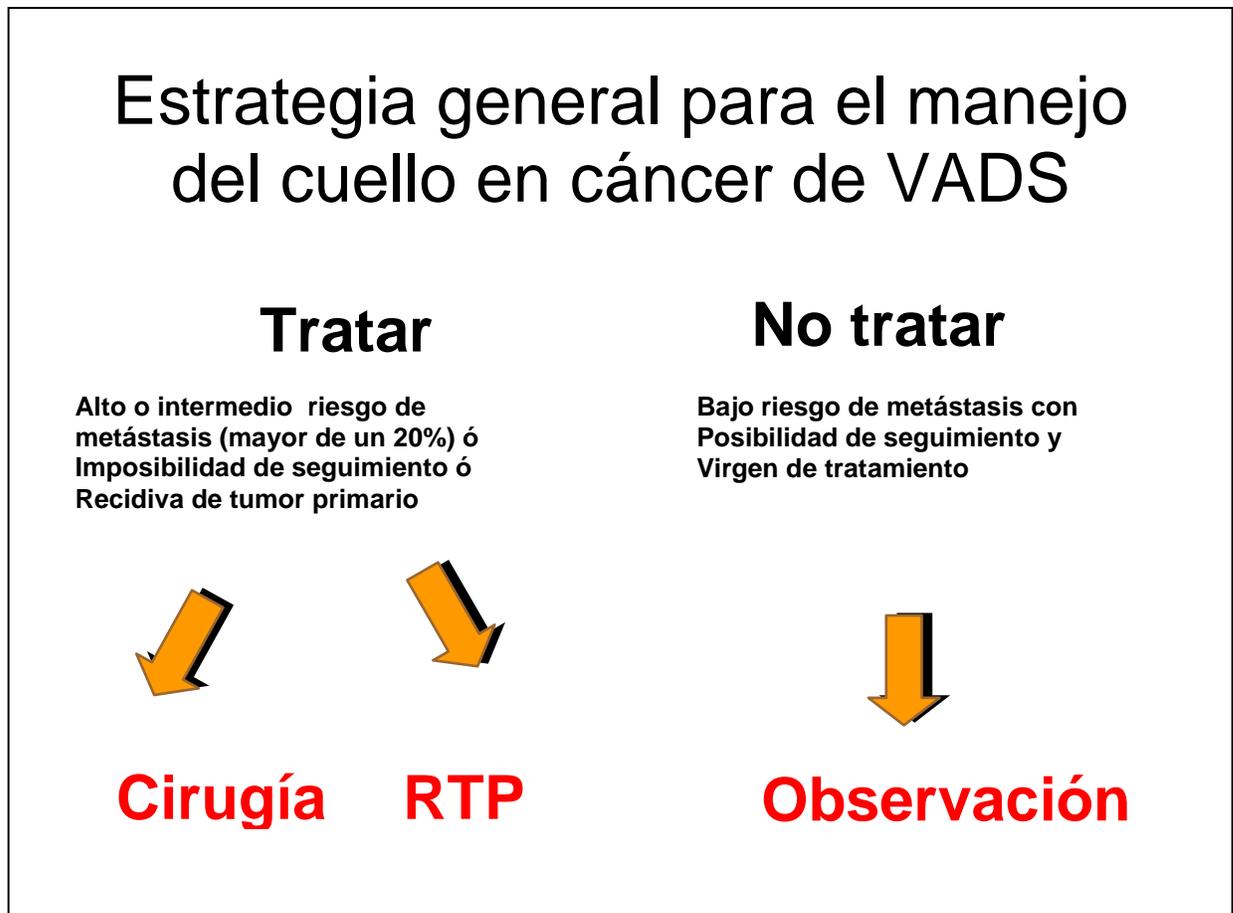
N2B GANGLIOS MULTIPLES HOMOLATERALES ENTRE MENORES DE 6 CM

N2C GANGLIO UNICO O MULTIPLES BILATERALES O CONTRALATERALES MENORES DE 6CM

N3 GANGLIO MAYOR DE 6 CM

TRATAMIENTO DEL CUELLO: ESTRATEGIA GENERAL

Lo primero es decidir si el cuello será tratado o no, luego si va a ser tratado con que arma terapéutica y en qué forma.



METODOS DE TRATAMIENTO

Las armas terapéuticas son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

CIRUGÍA

Se utilizan los vaciamentos de cuello los cuales se clasifican en base a los niveles ganglionares que incluyen y las estructuras que preservan. Las clasificaciones de los vaciamentos de cuello han evolucionado desde hace poco más de una década y se han ido modificando en función de su utilidad en la práctica clínica^{22, 23,24}. La clasificación ideal es aquella que además de incluir todas las técnicas posibles ejecutables sobre el cuello, permita el estudio sistemático de los resultados del tratamiento de una manera uniforme. Se han hecho numerosos intentos por clasificar las disecciones de cuello y cada institución ha propuesto según su experiencia su propio modelo de trabajo, pero en general todo el mundo está de acuerdo en el hecho de que existen disecciones de cuello llamadas radicales en las cuales se incluyen 5 o más niveles ganglionares y disecciones selectivas en las cuales solo se incluyen menos de 5.

<p>Clasificación de Medina et al. Medina JE. A Rationale classification of neck dissections . Otolaryngol Head Neck Surg 1989;100: 169-176.</p>
<p>DISECCIONES TOTALES DE CUELLO (COMPREHENSIVE)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DISECCION RADICAL DE CUELLO 2. DISECCION RADICAL MODIFICADA <ul style="list-style-type: none"> • Tipo I (Preserva el XI) • Tipo II (Preserva el XI y la VYI) • Tipo III (Preserva el XI, la VYI y el EMC)
<p>DISECCIONES SELECTIVAS DEL CUELLO</p>
<p>XI: Nervio Espinal VYI: Vena Yugular Interna ECM: Músculo Esternocleidomastoideo</p>

<p>Clasificación de Spiro et al. Spiro RH, Strong EW, Shah JP: Classification of neck dissection: variations on a new theme. Am J Surg 1994; 168: 415-418.</p>
<p>DISECCIONES RADICALES (4 o 5 niveles resecaados)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disección Radical Convencional • Disección Radical Modificada (Tipos I, II y III) • Disección Radical Extendida (Se extiende a otros grupos o cadenas ganglionares fuera del los incluidos normalmente) • Disección radical Modificada-Extendida
<p>DISECCIONES SELECTIVAS DEL CUELLO (3 niveles resecaados)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraomohioidea • Yugular • Cualquier otra con 3 niveles
<p>DISECCIONES LIMITADAS (No más de 2 niveles resecaados)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disección Mediastinal • Disección Paratraqueal <p>Cualquier otra con no mas de 2 niveles resecaados</p>

<p>Clasificación del Commettee for Head and Neck Surgery and Oncology Robbins KT, Medina JE; Wolfe GT et al: Standardizing neck dissections terminology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 601-605.</p>
<p>DISECCION RADICAL DE CUELLO CLASICA DISECCION RADICAL MODIFICADA Tipo I (Preserva el XI), Tipo II (Preserva el XI y la VYI), Tipo III (Preserva el XI, la VYI y el EMC) DISECCIONES SELECTIVAS DEL CUELLO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraomohioidea • Lateral • Posterolateral • Anterior <p>DISECCION RADICAL EXTENDIDA</p>
<p>XI: Nervio Espinal VYI: Vena Yugular Interna ECM: Músculo Esternocleidomastoideo</p>

<p>Clasificación del Instituto Nacional de Oncología ,La Habana , Cuba (INOR)</p> <p>Dr. Ricardo J. (Tutor: L. Ferbeyre, Asesor: Lence Anta J.) Patrones de Diseminación de los carcinomas de vías aerodigestivas superiores. Tesis para optar por el título de especialista de primer grado en Oncología. INOR 1998</p>
<p>DISECCIONES RADICALES DE CUELLO (5 o más niveles resecaados)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DISECCIÓN RADICAL CLÁSICA (niveles del I al V sin respetar XI, ni VYI ni ECM) • DISECCIÓN RADICAL MODIFICADA (Niveles del I al V pero respetando una o más de las estructuras incluidas en la operación clásica ya sea tipo I, II o III) <ul style="list-style-type: none"> Tipo I: Una de las 3 estructuras Tipo II: Dos de las 3 estructuras Tipo III: Las 3 estructuras • DISECCIÓN RADICAL EXTENDIDA (Se extiende a otros grupos o cadenas como los parotídeos, occipitales, paratraqueales, retrofaríngeos etc.) • DISECCIÓN RADICAL AMPLIADA (Se extiende a otras estructuras fuera de los planos de disección ejemplo: carótida, músculos prevertebrales, piel, mandíbula etc.) <p>Nota: Las disecciones clásicas o modificadas pueden ser ampliadas o extendidas, según la posibilidad de preservar las estructuras o no, aunque rara vez una disección radical modificada tiene indicación de ser ampliada, pues la invasión a estructuras vecinas dicta casi invariablemente la indicación de radical clásica.</p>
<p>DISECCIONES SELECTIVAS DEL CUELLO (Selecciona los niveles de mayor riesgo, siempre menos de 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraomohioidea (Niveles del I al III) • Supraomohioidea Extendida (Niveles del I al IV) • Lateral (Niveles del II al IV) • Lateral limitada (niveles IIa, III y IV) • Anterior (Nivel VI) • Anterolateral (Niveles II, III, IV y VI) • Posterior (Nivel V) • Posterolateral (Nivel II, III, IV y V)
<p>XI: Nervio Espinal VYI: Vena Yugular Interna ECM: Músculo Esternocleidomastoideo</p>

Dissección Radical de Cuello

La técnica se conoce desde su descripción por Crile en 1906² y su difusión por Martin en los años 30 y 40³. Fue por mucho tiempo la única técnica estándar de tratamiento quirúrgico del cuello hasta la aparición de los vaciamientos funcionales de Suarez⁴ y los selectivos con gran auge en las décadas del 70 y 80. Actualmente tanto los vaciamientos selectivos como los funcionales (clasificados como radicales modificados en la terminología anglosajona) han logrado encontrar sus indicaciones ganando terreno en el tratamiento de las metástasis cervicales, sin embargo la dissección radical clásica mantiene aun su vigencia estando indicada muchos casos²⁵.

La técnica consiste en la resección en bloque de todos los ganglios de los niveles del I al V incluyendo la vena yugular interna, el músculo esternocleidomastoideo y el nervio espinal.



Lecho quirúrgico de la dissección radical de cuello clásica

Dissección Funcional o Radical Modificada

El surgimiento de esta técnica comienza con el nombre de dissección funcional de cuello ideada por Osvaldo Suárez en Argentina⁴ y desarrollada posteriormente por Bocca²⁶ en Estados Unidos y Gavilán²⁷ en España. La técnica está basada en sólidos conceptos de la anatomía sobre la compartimentación de las fascias del cuello²⁸. Técnicamente sigue los mismos planos de dissección que la radical clásica, solo que preserva una o más de las estructuras sacrificadas habitualmente en dicha técnica (nervio espinal, músculo

esternocleidomastoideo, vena yugular interna) Según la clasificación inicialmente propuesta por Medina y colaboradores²², en la disección radical modificada tipo I se preserva solo el nervio espinal, en la tipo II se añade la vena yugular interna y en la tipo III se respeta además el músculo esternocleidomastoideo. No existe una denominación para aquella disección donde se preserve el espinal y el esternocleidomastoideo y solo se sacrifique la vena sin embargo lo importante es conocer las implicaciones estéticas y funcionales que representan el sacrificio o preservación de estas estructuras. El nervio espinal deja una disfunción del hombro que además de impotencia funcional genera dolor y un problema estético. Sin embargo los pacientes se quejan mayormente de su caída del hombro y el dolor producido por este, sobre todo en la espalda debido en parte a la desviación o desestabilización de la columna vertebral debido a la asimetría de la tracción muscular que implica la pérdida de la función del trapecio a nivel de cuello y tórax. El sacrificio del músculo esternocleidomastoideo deja principalmente un hundimiento del cuello que asociado a la resección adicional del tejido adiposo se hace más evidente lo cual genera un problema básicamente estético, ya que la falta de función de este músculo en los movimientos de la cabeza no se hace tan evidente. Por su parte, cuando se incluye la vena yugular interna en la pieza quirúrgica la circulación venosa se restablece por el lado contralateral. Solo existe edema severo cuando se sacrifican ambas venas yugulares internas al mismo tiempo.

Disecciones Selectivas

Surgen como práctica clínica habitual a principio de los años 80, cuando se comprueba su valor estadiador. Posteriormente se constató su impacto sobre la supervivencia y aun se estudia su probable utilidad en cuellos N1 bien seleccionados^{29, 30}. El clásico exponente de este grupo de vaciamientos de cuello es el supraomohioideo. Estas técnicas preservan el nervio espinal, la vena yugular interna y el esternocleidomastoideo, al igual que los vaciamientos radicales modificados solo que incluyen menos de 5 niveles ganglionares³¹.

INDICACIONES DE LOS VACIAMIENTOS DE CUELLO

La cirugía sobre el cuello puede hacerse de manera terapéutica cuando hay ganglios clínicamente positivos o de manera profiláctica, cuando estos no se han comprobado.

Para decidir si se trata el cuello o no, se toma en cuenta el estado del cuello, el riesgo de metástasis en caso de cuello negativo y el tratamiento del tumor primario. Todo cuello con ganglios clínicamente detectables es tratado, de eso no cabe dudas. Si el tumor primario va a ser tratado con cirugía está indicado el vaciamiento radical el cual puede ser modificado, ampliado o extendido según el caso^{32, 33, 34, 35, 36, 37}.

Si el tumor primario va a ser tratado con radioterapia se emplean dosis radicales sobre el ganglio o ganglios además del tumor primario y dosis profilácticas en el resto del cuello. Sin embargo cuando el cuello es clínicamente negativo puede tratarse o puede observarse^{33, 38}. Esto depende del riesgo de metástasis subclínicas que es diferente para cada localización tumoral según el tamaño de la lesión. De ahí surge una clasificación de los cuellos clínicamente negativos según el tumor primario³⁹:

Alto riesgo >30% de metástasis subclínicas

Nasofaringe T1 a T4

Orofaringe T1 a T4

Hipofaringe T1 a T4

Laringe Supraglótica T1 a T4

Cavidad Bucal T3 y T4

Riesgo Intermedio Entre 20 y30% de metástasis subclínicas

Cavidad Bucal T2

Labio T4

Glottis T3 y T4

Seno Maxilar (toma de carrillo , mejilla, paladar blando , nasofaringe)

Bajo Riesgo <de un 20%

Labio T1 a T3

Boca T1

Glottis T1 y T2

Seno Maxilar Excepto los de riesgo intermedio

Fosas Nasales

Órbita

En las lesiones de bajo riesgo el cuello se observa salvo que el seguimiento del paciente sea difícil por cualquier razón, por ejemplo situación geográfica. En lesiones de riesgo intermedio y alto el cuello se trata siempre que el paciente tenga las condiciones generales para recibir el tratamiento propuesto.

Una vez que hemos decidido tratar un cuello clínicamente negativo surge la interrogante del arma terapéutica a emplear:

¿Cirugía o radioterapia?

La elección depende del tratamiento inicial del tumor primario:

Si es cirugía se trata el cuello con cirugía empleándose los vaciamentos selectivos y si es radioterapia se trata el cuello con radioterapia profiláctica a dosis de 50Gy.en las áreas de riesgo^{40, 41}.

ESTRATEGIA GENERAL PARA EL CUELLO TRATABLE		
variables	No ganglios clínicamente Metastásicos	Ganglios clínicamente Metastásicos
Tratamiento del tumor primario con cirugía	Vaciamiento Selectivo	Vaciamiento Radical
Tratamiento del tumor primario con radioterapia	Radioterapia profiláctica 50 Gy	Radioterapia radical 60-70 Gy

En situaciones especiales el tratamiento del tumor primario no corresponde con el del cuello como sucede con las metástasis voluminosas que evidentemente la radioterapia no va a controlar y que en su evolución se pudiera comprometer su resecabilidad, con tumores primarios pequeños potencialmente controlables con radioterapia con buenos resultados. En este caso se trata el cuello de inicio con una disección radical del cuello y se realiza radioterapia postoperatoria dando la dosis radical sobre el tumor y la dosis profiláctica sobre el cuello según resultados de la pieza quirúrgica.

El vaciamiento Radical Clásico se reserva para adenopatías únicas mayores de 2 cm, (para algunos autores mayores de 3 cm) o adenopatías múltiples no importa el tamaño. También cualquier caso donde se compruebe la invasión extracapsular ya sea clínica o imagenológicamente. La excepción de esta regla la constituyen las metástasis del cáncer diferenciado del tiroides donde la técnica va a estar en función de la extensión extracapsular del ganglio, fenómeno poco frecuente en estos pacientes, y no de su tamaño o número^{42, 43}. Actualmente la mayoría de las escuelas de cirugía oncológica intentan siempre la preservación de al menos el nervio espinal (radical modificada tipo I) reduciéndose la indicación de la radical clásica solo para casos extremos.

El vaciamiento radical modificado se realiza en toda adenopatía única menor de 2 cm (menor de 3 cm para algunos autores). El tipo de vaciamiento radical modificado sea I, II o III, estará en función de la vecindad de la adenopatía con las estructuras posibles a preservar, ya sea el espinal, el esternocleidomastoideo, o la vena yugular interna. También en los pacientes con adenopatías voluminosas bilaterales se trata de al menos conservar la vena yugular interna del lado menos comprometido para evitar a toda costa el edema cerebral que se produce tras la ligadura bilateral el cual tiene una morbimortalidad muy alta. El vaciamiento funcional o radical modificado tipo III es aquel que preserva las 3 estructuras.

Los vaciamientos selectivos están indicados en los cuellos estadiados como N0, como tratamiento profiláctico y procedimiento estadiador en cuellos de alto o intermedio riesgo de metástasis^{30, 31, 32, 37}. El riesgo de metástasis está dado por la localización, el tamaño y grosor tumoral, el grado de diferenciación así como aspectos inherentes a la biología del tumor en cuestión^{17, 18}. La información concerniente a estas variables biológicas generalmente no está disponible en la práctica clínica, por eso en ocasiones

vemos tumores muy pequeños pero a la vez muy metastizantes y por otro lado lesiones muy avanzadas sin metástasis. Este argumento habla a favor de otros factores quizás presentes en la mayoría de las lesiones avanzadas pero que son determinantes independientemente del tamaño, grosor y localización tumoral. Entre estas variables se han estudiado los receptores de Factor de Crecimiento Epidérmico (rEGF), las metaloproteinasas, las telomerasas, el gen n23, la proteína p53, y los HIF (Factores inducidos por Hipoxia) alfa1 y alfa 2, entre otras. Sus concentraciones en las células tumorales pueden de alguna manera influir sobre el pronóstico^{44, 45}.

Decidir los vaciamentos selectivos en función de la constelación de factores biológicos será objeto de la investigación clínica en un futuro no muy lejano. Por el momento los factores clínicos y anatomopatológicos nos ayudan a tomar la decisión correcta en la mayoría de los pacientes. Otro instrumento para la toma de decisiones en este sentido es la prueba del ganglio centinela, inyectando un coloide radioactivo o colorante azul petente en el tumor primario y detectando visualmente o con una sonda detectora de radiación gamma, el centelleo del ganglio en su primer sitio de relevo linfático. Este ganglio es estudiado por biopsia extemporánea y a partir de ahí se decide continuar o no el vaciamiento selectivo. Estas técnicas aun no están estandarizadas en el manejo del cuello para cáncer epidermoide de cabeza y cuello^{46, 47}. Particularmente en las localizaciones de cabeza y cuello para carcinomas epidermoides, la técnica del ganglio centinela tiene seguidores y detractores. Sus seguidores se basan en que la técnica evita una cirugía más extensa, en este caso el vaciamiento selectivo, cuando el ganglio centinela es negativo disminuyendo tiempo de cirugía y morbilidad quirúrgica. Sin embargo los detractores plantean que un vaciamiento selectivo no tiene mucho más tiempo quirúrgico y morbilidad que la linfadenectomía que se hace durante la técnica del ganglio centinela la cual incluso puede ser hasta más demorada y costosa por la intervención de patología y medicina nuclear. Lo cierto es que aun no hay estudios controlados que demuestren un impacto positivo de esta técnica en lo relacionado a morbilidad y supervivencia, solo quedando estandarizada en los casos de melanoma de cabeza y cuello.

INDICACIONES GENERALES DE LOS VACIAMIENTOS DE CUELLO EN PACIENTES TRIBUTARIOS DE CIRUGIA INICIAL	
Radical Clásico	N1 seleccionados, N2a, N2b, N2c lado más afecto, N3 reseccable
Radical Modificado	N0, N1 seleccionados (sin invasión extracapsular), N2c lado menos afecto.
Radical Extendido	Al nivel VI en casos de cáncer laríngeo con extensión a hipofaringe, subglotis o tejidos extralaríngeos de la región anterior del cuello. A ganglios parotídeos en casos de tumores de la piel de la mitad anterior del cuero cabelludo o región frontal. A ganglios occipitales en casos de lesiones de piel de la región posterior del cuero cabelludo. A ganglios mediastinales en el caso del cáncer de tiroides.
Radical Ampliado	Invasión a piel, mandíbula, carótida, músculos prevertebrales, u otra estructura fuera del plano de disección habitual.
Selectivo	En el N0 de riesgo alto o intermedio de metastasis.

INDICACIONES GENERALES DE LOS VACIAMIENTOS SELECTIVOS SEGÚN SITIO PRIMARIO	
Supraomohioideo	Boca , Parótida, Submaxilar, Seno Maxilar y Orofaringe
Supraomohioideo extendido	Punta de la lengua móvil, tercio más anterior de suelo de boca y del reborde alveolar inferior.
Lateral	Laringe glótica y supraglótica
Lateral limitado (excluye nivel IIb)	Laringe glótica (casos seleccionados)
Anterior	Tiroides.
Anterolateral (generalmente incluye hemitiroidectomía o Tiroidectomía total)	Subglotis, Laringe Glótica o supraglótica con extensión a subglotis o a hipofaringe, Cualquiera con extensión extralaríngea a tejidos blandos del cuello.
Posterior	Piel de la región posterior de cabeza y cuello
Posterolateral	Piel de la región posterior de cabeza (parietal y occipital), y piel del cuello
Posterolateral extendido	Hipofaringe (extendido a nivel VI) Piel de la región posterior de cabeza y cuello (Extendido a ganglios occipitales y/o parotídeos)

Existen varias formas de aplicar los vaciamentos selectivos en la práctica clínica. Habitualmente se realizan de forma sistemática en lesiones con alto e intermedio riesgo de metástasis linfáticas y posteriormente una vez recibido el estudio anatomopatológico por niveles ganglionares de la pieza quirúrgica se puede decidir qué grupo de pacientes son tributarios de radioterapia sobre el cuello y cuales no. La presencia de ganglios positivos de metástasis es indicación de radioterapia postoperatoria en estos casos, la cual disminuye la frecuencia de recurrencias y prolonga la supervivencia^{32, 34, 36, 48}. Muchos autores consideran la radioterapia discutible si se trata de una sola micrometástasis.

En ocasiones se estudia la pieza del vaciamento selectivo de manera extemporánea como suele hacerse en algunos centros de Europa como el Instituto “Gustave Roussy” de Francia, decidiendo en el transoperatorio si de un vaciamento selectivo se pasa a una técnica radical modificada⁴⁹. Por ejemplo la presencia de ganglios metastásicos en la biopsia transoperatoria nos permite pasar de un supraomohioideo a un radical modificado y si los ganglios del nivel IV o V están afectados se realiza el vaciamento supraomohioideo del lado contralateral.

Actualmente se estudia el impacto de los vaciamentos selectivos en casos seleccionados con N1 donde se ha visto buenos resultados en cuanto a control regional de la enfermedad utilizando radioterapia postoperatoria así como el valor de la presencia de micrometastasis o células tumorales aisladas en el ganglio centinela⁵⁰.

MANEJO DEL N3

El N3 presenta las siguientes características

1. Mal pronóstico independientemente del tratamiento empleado.
2. Con frecuencia no resecable por fijación excesiva.
3. Con frecuencia invasión a estructuras neurovasculares del cuello que incrementan la morbi-mortalidad quirúrgica.
4. Con frecuencia sintomáticas (dolor, toma neurológica, disfagia, disnea etc.)
5. Con frecuencia abscedadas.
6. Con frecuencia adenopatías contralaterales.
7. Con alto riesgo de metástasis a distancia.

8. Con frecuencia toma del estado general del enfermo.
9. Con frecuencia toma de piel o plano muscular profundo, base de cráneo, o base del cuello.
10. Con frecuencia necesidad de una cirugía ampliada con reconstrucción mediante colgajos miocutáneos.
11. Con frecuencia tumores biológicamente agresivos poco diferenciados o anaplásicos de crecimiento rápido.
12. Con frecuencia tumor primario avanzado.
13. Con frecuencia Código 196.
14. Con frecuencia paciente negligente.
15. Diagnóstico por BAAF comprometido por la necrosis, hemorragia y sepsis acompañante.



N3 en metástasis sin primario conocido, en el cual se tomo biopsia resultando carcinoma epidermoide poco diferenciado. La biopsia obliga a incluir la cicatriz anterior en la pieza de la cirugía definitiva.



N3 con infiltración franca de la piel por un carcinoma epidermoide metastásico de lengua

Se trata de un problema complejo. La supervivencia a 5 años es de cero o se acerca mucho a 0%⁵¹.

Opciones terapéuticas del N3

El tratamiento siempre que se pueda es combinado y no necesariamente depende de la modalidad seleccionada para el tumor primario sino más bien de la resecabilidad del ganglio.

RESECABLE

Dissección Radical de Cuello y Radioterapia postoperatoria en el cuello: si existe una lesión primaria con indicación de radiaciones esta se incluye en el tratamiento y si esta lesión primaria es de indicación quirúrgica se opera en bloque con el cuello. Muchas veces y pesar del gran volumen tumoral, puede realizarse una dissección modificada preservando el nervio espinal en estos casos⁵².

Poliquimioterapia neoadyuvante y radioterapia: aunque sean resecables de inicio, puede utilizarse la cirugía como rescate después de la neoadyuvancia con la combinación de quimio y radioterapia operando solo ante la persistencia o la recidiva en el cuello. Es una opción válida sobre todo en los carcinomas indiferenciados o poco diferenciados como sucede frecuentemente en la nasofaringe debido a su comprobada buena respuesta tanto a la quimioterapia como a la radioterapia. La cirugía solo sería factible en el cuello si el primario está controlado o es también resecable⁵³.

NO RESECABLE

La cirugía inicial está descartada y existen varias opciones.

Radioterapia Paliativa.: Si a medida que avanza el tratamiento la respuesta es buena puede intentarse dar una dosis radical y evaluar una cirugía de rescate.

Asociación Radioquimioterapia: Es un tratamiento agresivo y tóxico: Si la respuesta es buena puede pasarse a dosis radical y cirugía de rescate.

Quimioterapia Neoadyuvante con Radioterapia: Si la quimioterapia hace resecable la lesión puede evaluarse cirugía según el caso, sino radioterapia seguida de cirugía de rescate si técnicamente posible.

Braquiterapia: Se ha empleado en centros con experiencia en esta modalidad con resultados variables⁵⁴. Puede asociarse a la teleterapia (radioterapia convencional) o a la quimioterapia y evaluar la cirugía de rescate donde sea factible.

Tratamiento Sintomático y/o Observación: Puede ser una conducta adecuada en muchos casos donde los riesgos que implica la morbilidad del tratamiento no se justifican por el escaso beneficio.

Resumiendo cualquiera que sea el tratamiento estos pacientes evolucionan casi invariablemente a la recurrencia de la enfermedad. El solo beneficio obtenido es el de un aumento de la supervivencia media de unos pocos meses, durante los cuales el paciente padece de los efectos tóxicos y secuelas del tratamiento y finalmente de la progresión de su enfermedad.



N3 en el cual existe proceso inflamatorio y abscedación asociados

BILATERALIDAD DEL TRATAMIENTO DEL CUELLO

Con frecuencia la diseminación metastásica se produce de forma bilateral en sitios anatómicos que están en la línea media o tienen un drenaje linfático cruzado. Si este factor no se tiene en cuenta como sucede en lesiones lateralizadas con drenaje cruzado se corre riesgo de recidiva contralateral ganglionar.

Si se tiene ante nosotros un cuello con adenopatías bilaterales donde ambos lados están suficientemente comprometidos como para una indicación de disección radical bilateral y en el menos comprometido existen posibilidades de conservar la yugular interna, se debe comenzar la operación por el lado menos comprometido con el objetivo de garantizar inicialmente la preservación de una de las yugulares internas en ese lado del cuello. Si se logra con éxito preservar la vena, se puede proceder de inmediato a la radical contralateral. De no ser posible la preservación de una yugular interna en el lado menos comprometido, se puede completar la operación de ese lado y diferir la segunda radical de cuello unas 3 semanas con el objetivo de dar tiempo a que se restablezca circulación colateral. A veces es evidente la imposibilidad de preservación de una de las yugulares internas por lo avanzado de la enfermedad a ambos lados. En este caso se comienza por el lado más comprometido y se difiere el lado menos afecto para una segunda radical tres semanas después, ya que si iniciamos por el lado menos afectado el más afectado puede hacerse irresecable durante las 3 semanas de espera.

INDICACIONES GENERALES DE LOS VACIAMIENTOS BILATERALES EN LOS CARCINOMAS EPIDERMÓIDES DE VADS	
Selectivo bilateral	N0 bilateral
Selectivo + Radical Modificado	N0 + N1
Selectivo + Radical Clásico	N0 + N1,2a, 2b,3 (N1 con extensión extracapsular)
Radical Modificado bilateral	N2c
Radical Modificado + Radical Clásico	N1+ N1,2a, 2b,3 (N1 con extensión extracapsular)
Radical Clásico bilateral (casos muy seleccionados)	N1,2a, 2b,3 bilateral(N1 con extensión extracapsular)



Edema facial evidente tras la ligadura bilateral de la vena yugular interna por disección radical bilateral de cuello. Fue necesaria la realización de traqueostomía y colocación de sonda de alimentación.

Criterios de Radioterapia post operatoria en cuellos

El tratamiento adyuvante con radiaciones depende de múltiples factores pero especialmente no son los mismo cuando la cirugía sobre el cuello ha sido radical que cuando esta ha sido selectiva o funcional⁵⁵.

En vaciamientos selectivos o radicales modificados la simple presencia de ganglios positivos en la pieza quirúrgica nos obliga a administrar radiaciones postoperatorias.

Controversias

La radioterapia es discutible si se trata de un solo ganglio metastásico sin invasión extracapsular siempre que el seguimiento del caso pueda garantizarse. Este es quizás el único valor terapéutico demostrado en los vaciamientos funcionales y selectivos además del tratamiento de las metástasis tiroideas^{37, 38, 39, 56}.

En los vaciamientos radicales sería mejor enunciar los criterios para no radiar:

1. Ganglio único sin invasión extracapsular y...
2. Que no un sea carcinoma indiferenciado

En el resto de los cuellos operados está indicada la radioterapia postoperatoria a dosis de 50 Gy con boost o refuerzo en los sitios donde el patólogo informa extensión

extracapsular de los ganglios, cuando las adenopatías son estudiadas por niveles. Existe evidencia del aumento de la sobrevida con esta conducta^{57, 58}.

RADIOTERAPIA INICIAL O DEFINITIVA

Cuando el tratamiento inicial del tumor primario es con radiaciones, como es el caso de los tumores de nasofaringe y gran parte de las lesiones de orofaringe, el cuello es tratado también con radioterapia.

Se utilizan dosis radicales de 70 Gy para los ganglios clínicamente palpables y de 50 Gy para la enfermedad subclínica. Los campos incluyen todos los niveles del I al V en 2 campos contrapuestos laterales para los I, II y III y la parte más superior del V y dos campos anteriores con bloqueo central para irradiar las fosas supraclaviculares. Al llegar a la dosis de 50 Gy se continúa con un refuerzo o *boost* en un campo más pequeño en las áreas con ganglios clínicamente positivos. Las energías más utilizadas son el Cobalto (rayos γ también llamados fotones) y electrones sobre todo para los refuerzos o zonas posteriores donde el uso de cobalto pudiera afectar la médula espinal.

PAPEL DEL PATOLOGO

El estudio de la pieza quirúrgica es un elemento importante en la evaluación de los factores pronósticos y las indicaciones y técnicas del tratamiento adyuvante con radioterapia. Ante la pieza quirúrgica el cirujano debe definirle al patólogo: Datos clínicos del paciente

1. Tipo de operación
2. División de la pieza quirúrgica después de su resección en bloque en niveles ganglionares según los límites establecidos.
3. De no dividir la pieza en niveles realizar marcaje de los límites.
4. Estudio de los bordes de sección en caso necesario
5. Puede fijarse la pieza a un molde de madera con la forma del hemicuello representando los niveles para orientar al patólogo.

El patólogo deberá informar:

1. Numero de ganglios metastásicos por niveles en proporción al número de ganglios disecados en la pieza.
2. Dimensiones de los ganglios metastásicos

3. Presencia de extensión extracapsular y especificar en qué nivel
4. Permeación vascular, linfática o perineural.
5. Grado de diferenciación.
6. Bordes de sección en caso de ser solicitados o estar comprometidos.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DEL CUELLO

En la tabla se muestran las complicaciones de la cirugía y la radioterapia sobre el cuello. Teniendo en cuenta la gran cantidad y variedad de complicaciones posibles que existen en estos tratamientos, para prevenir la morbilidad en el cuello pueden tomarse medidas:

1. Antibioticoterapia profiláctica cuando se trata de operaciones contaminadas o sucias.
2. Empleo de drenajes de succión siempre que sea posible evitando su colocación cerca de las suturas bucales o faríngeas.
3. Evitar la trifurcación de la incisión a nivel de la carótida.
4. Incisiones basadas en la Vascularización del cuello.
5. Colgajos subplatismales para evitar necrosis
6. Evitar el uso de electrobisturí en colgajos muy finos o de piel atrófica.
7. Evitar la tracción excesiva sobre los colgajos delicados.
8. Ligadura doble o con tranfisión de los vasos de gran calibre como las yugulares o ramas de la carótida externa.
9. Tranfisión del conducto torácico o de la gran vena linfática si estos son dañados durante el acto quirúrgico.
10. Identificación de estructuras nerviosas como el X, el XI, el XII, la rama marginal del VII, el frénico, y el simpático cervical para su preservación.
11. Lavado del campo quirúrgico con soluciones antisépticas.
12. Cierre en dos planos incluyendo el platisma para evitar su retracción por debajo de la piel y así prevenir la necrosis de los bordes de la piel.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DEL CUELLO

- ◆ Hematomas
- ◆ Seromas
- ◆ Linforrea
- ◆ Sepsis
- ◆ Necrosis del colgajo
- ◆ Quilotórax
- ◆ Derrame pleural
- ◆ Ruptura Carotídea
- ◆ Cicatriz contráctil
- ◆ Daño neurológico



Disfunción del hombro secuela de vaciamiento radical clásico

Las complicaciones del tratamiento de radioterapia no pueden prevenirse salvo aquellas que surgen por fallas técnicas como las radionecrosis, Síndrome de L`Hermitte etc. El empleo de técnicas de simulación virtual del tratamiento y nuevos programas de planificación tridimensional acoplados a los más avanzados medios de imagenología, la llamada radioterapia conformacional, así como la utilización de los aceleradores lineales de electrones y otras partículas que minimizan la dosis en el tejido sano, han

reducido notablemente estas complicaciones.

COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

Inmediatas

- ◆ Radiodermatitis
- ◆ Alopecia
- ◆ Paniculitis
- ◆ Miositis
- ◆ Radiomucositis
- ◆ Xerostomia
- ◆ Caries y sepsis oral
- ◆ Edema laríngeo

Mediatas

- ◆ Pigmentación de la piel
- ◆ Fibrosis en piel TCS , músculos y mucosa
- ◆ Osteoradionecrosis
- ◆ S. de L`Hermitte
- ◆ Linfangitis

Tardías

- ◆ Atrofia de piel TCS y músculos
- ◆ Radiocancer
- ◆ Trismo
- ◆ Disfagia
- ◆ Linfedema crónico
- ◆ Hipotiroidismo



Radionecrosis de la mandíbula post radioterapia



Radiodermatitis grado III. Obsérvese la ulceración de la piel

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA METÁSTASIS CERVICAL

La presencia de metástasis cervicales reduce en un 50% la supervivencia de los pacientes con tumores cervicofaciales. Ahora existen elementos adicionales en las metástasis que las convierten en variables de mejor o peor pronóstico^{59, 60}. La metástasis cervical puede ser detectada de tres formas diferentes:

1. Diagnóstico Clínico por palpación.
2. Diagnóstico solo por imagenología, o sea detectada por TAC, RMN o UTS.
3. Detectada solo en la pieza quirúrgica tras un vaciamiento de cuello profiláctico.
4. Detectada por la técnica del ganglio centinela.

Cada una de ellas tiene un valor pronóstico diferente. Es la metástasis palpable la de peor pronóstico aunque todas reflejan la agresividad biológica de los tumores.

Factores Pronósticos

Clínicos

Tamaño del ganglio: Es el factor pronóstico más importante ya que a mayor tamaño del ganglio mayor la probabilidad de invasión extracapsular. Los ganglios por encima de 3 cm tienen un 50% de extensión extracapsular y los ganglios mayores de 6 cm casi

en su totalidad tienen extensión extracapsular. La extensión extracapsular tiene el impacto negativo más importante en el pronóstico⁵⁹.

Numero de ganglios:

A mayor numero de ganglios peor pronóstico.

Fijación del ganglio:

La fijación del ganglio es índice de su extensión extracapsular. Los ganglios fijos tienen un mal pronóstico debido a su escasa probabilidad de resección quirúrgica.

Niveles afectados:

A mayor número de niveles afectados peor pronóstico.

Bilateralidad o Contralateralidad

La presencia de metástasis en el hemicuello contrario a la localización del tumor empeora el pronóstico.

Skip Metástasis

La *skip* metástasis es cuando aparece un nódulo metastásico en un nivel ganglionar que no es la primera estación de relevo según el sitio primario. Ejemplo de esto son las metástasis en el tercio inferior de la Cadena Yugular Interna (nivel IV) en tumores de lengua sin estar tomados los niveles del uno al tres.

Proceso inflamatorio asociado

La presencia de un proceso inflamatorio complica el tratamiento y es signo de abscedación de la lesión, cosa que ocurre en tumores de rápido crecimiento con necrosis y hemorragias frecuentes.

Anatomopatológicos

1. Numero , tamaño y niveles afectados
2. Extensión extracapsular: es de los elementos pronósticos más importantes informados por el patólogo y que en la mayoría de las ocasiones no es detectable clínicamente⁶⁰.
3. Permeación vascular y linfática: Parámetro importante de mal pronóstico, que muestra una fase de la metastización y que nos induce a pensar que se trata de un tumor en plena fase de diseminación.
4. Grado histológico: Generalmente se conoce por la biopsia previa de la lesión, no obstante el grado puede cambiar en la metástasis y hacerse el tumor más agresivo.

5. Histiocitosis sinusal: De valor controvertido. Teóricamente es de buen pronóstico ya que representa la primera fase de las defensas de huésped contra el tumor.

METASTASIS CERVICAL CON TUMOR PRIMARIO DESCONOCIDO

Introducción

La metástasis ganglionar cervical sin tumor primario conocido es un fenómeno poco frecuente en la práctica clínica de la especialidad de cabeza y cuello. Una vez sospechada su naturaleza metastásica y descartada la patología extraganglionar, la búsqueda de una extirpe histológica y de la localización primaria son la base de la sistemática diagnóstica. Aunque también pueden encontrarse otras metástasis ganglionares fuera del cuello o viscerales. Se plantea que entre un 1 y un 5% de los pacientes tienen esta presentación clínica^{61, 62}. La metástasis cervical puede ser la forma de presentación de muchos tumores por encima y por debajo de las clavículas. Con solo realizar la historia clínica y el examen de VADS aparecen alrededor de las dos terceras partes de los tumores primarios. De los casos restantes las dos terceras partes son esclarecidas con el empleo de exámenes complementarios adicionales como Radiografías, endoscopias, TAC, RMN o PET. Finalmente solo de un 3 a un 5% quedan como verdaderos primarios ocultos donde el tumor primitivo no aparece a pesar de todos los estudios. De esta pequeña proporción de pacientes hay un 20% en los cuales el tumor primario se hace evidente en las VADS durante la evolución y seguimiento, siendo las localizaciones más frecuentes la orofaringe y la hipofaringe. El tiempo promedio de aparición de la lesión primaria en estos casos es de unos 21 meses

CONDUCTA A SEGUIR

Lo inviolable es realizar una historia clínica completa que incluya examen minucioso de las vías aerodigestivas superiores. Este examen puede realizarse incluso en la consulta empleando un Nasofibrolaringoscopio. De aparecer áreas sospechosas en algún sitio de la mucosa se debe considerar la toma de biopsia en función del resto del cuadro clínico. No olvidarse del examen rectal con revisión prostática en el hombre y el examen ginecológico, de mamas y rectal en la mujer.

Las características clínicas del ganglio (o ganglios) nos indican hacia donde buscar, que diagnóstico sospechar y que estudios indicar. El tipo histológico de la metástasis

nos orienta a realizar determinadas pruebas en la búsqueda del tumor primario, por lo tanto es imprescindible después de la historia clínica, inicialmente obtener una muestra para estudio citológico o histopatológico antes de proceder a realizar pruebas que pudieran resultar invasivas o costosas. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) ha sido un instrumento que logra el diagnóstico citológico en la gran mayoría de los casos⁶³. Donde la citología no es útil o no resulta concluyente, se realiza la biopsia exéretica del ganglio la cual puede ser con estudio extemporáneo de manera que se pueda tomar una decisión transoperatoria. Debe tenerse el cuidado de hacer la incisión en un lugar donde, a la hora de realizar la disección de cuello, podamos incluir la cicatriz anterior de la biopsia. La BAAF nos permite definir si se trata de un ganglio o de otra estructura extraganglionar en caso de localización dudosa (ejemplo quiste, lesión de glándula salival) De ser un ganglio esta prueba nos puede definir su naturaleza neoplásica o de otra índole (inflamatoria, degenerativa etc.) De ser una neoplasia nos define si se trata de un tumor benigno o maligno y de ser una lesión maligna nos puede decir si se trata de una lesión primaria del ganglio (linfomas) o metastásica. Dentro de la patología metastásica la BAAF nos puede definir extirpe histológica en muchos casos y en ocasiones subtipo histológico. Toda esta información sirve de guía para la realización de estudios ulteriores en la búsqueda del diagnostico definitivo.

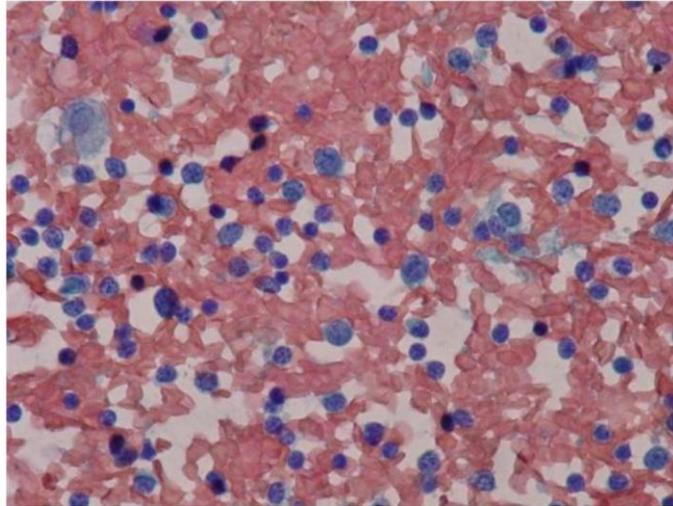
POSIBLES DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS ANTE UNA ADENOPATIA CERVICAL

Son muy variados los informes citológicos productos de la punción de un ganglio de aspecto metastásico. Solo entraremos a analizar los más interesantes. Una punción negativa de cáncer no nos descarta totalmente la presencia de un tumor sobre todo si la clínica parece indicar lo contrario, sin embargo una punción positiva de cáncer es menos probable que se equivoque. En conclusión la BAAF es ese tipo de prueba en la cual se debe confiar más cuando es positiva que cuando es negativa debido a que su sensibilidad es más baja que su especificidad.

Dentro de los diagnósticos más posibles están:

- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma Indiferenciado

- Adenocarcinoma (incluyendo variedades)
- Linfoma Hodgkin o No Hodgkin
- Melanoma
- Sarcoma
- Tumor Indiferenciado



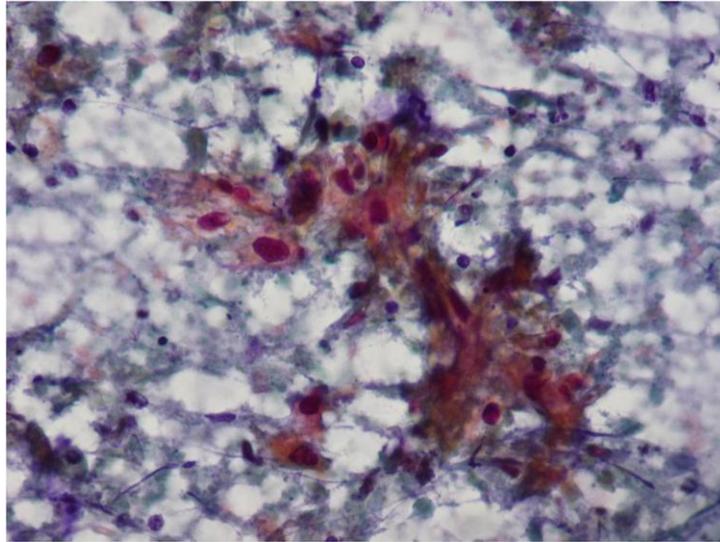
Biopsia por aspiración con aguja fina de Linfadenitis inespecífica

Carcinoma Epidermoide

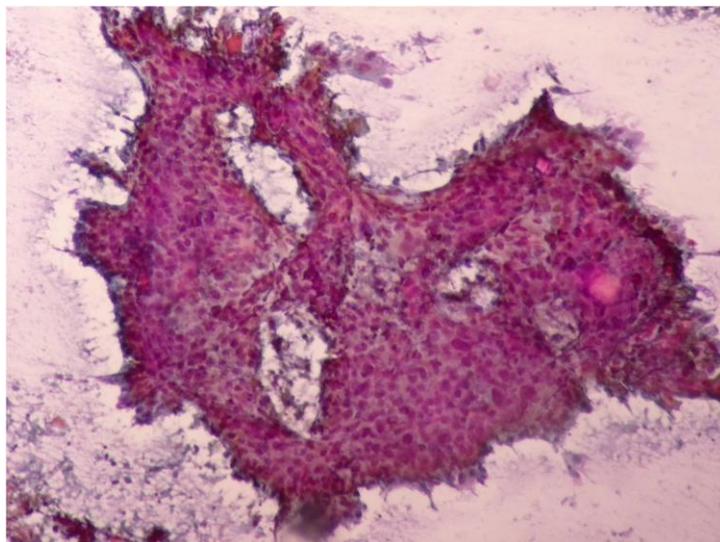
Este tipo de cáncer constituye más del 90% de las lesiones malignas en cabeza y cuello. Generalmente ganglio pétreo único de meses de evolución habitualmente localizado hacia los dos tercios superiores de la cadena yugular interna cuando el primario es de cabeza y cuello y supraclavicular cuando está en otra parte⁶⁴.

Sitios más probables de origen:

1. Vías aerodigestivas superiores (sobre todo nasofaringe, amígdala, base de lengua, laringe supraglótica y seno piriforme)
2. Piel
3. Bronquios
4. Esófago
5. Recto
6. Cuello de útero



Biopsia por aspiración con aguja fina de metástasis de Carcinoma Epidermoide

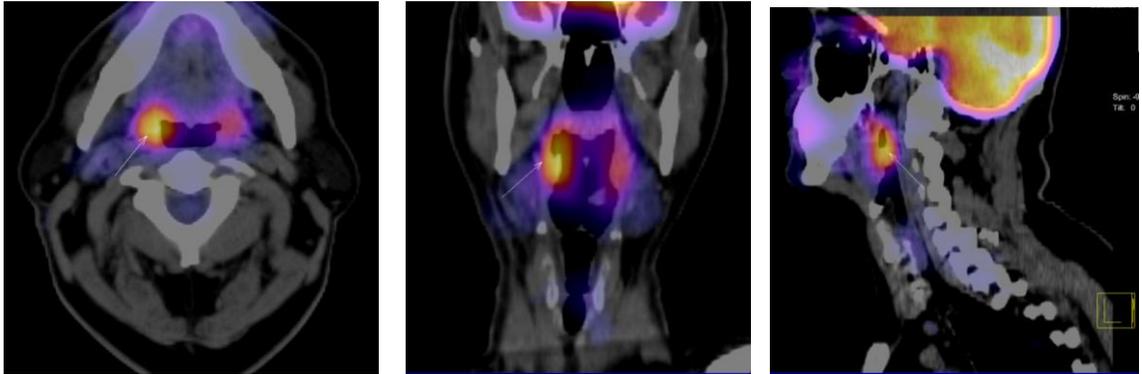


Biopsia por aspiración con aguja fina de Metastasis de Carcinoma Epidermoide

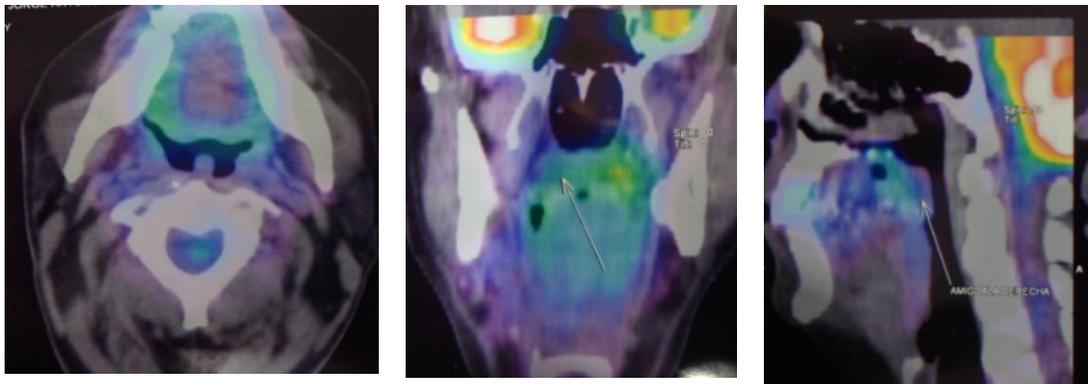
Ante un carcinoma epidermoide metastásico, no importa el grado de diferenciación, la búsqueda del primario deberá orientarse de la siguiente forma:

- Vías aerodigestivas superiores (VADS): Buscar antecedentes de tabaquismo y/o alcoholismo. Síntomas locales como disfagia, odinofagia o disfonía. Examen integral de

VADS sin olvidar la palpación de amígdalas y base de lengua. Estudios de endoscopia ya sea empleando equipos rígidos o de fibra óptica, revisando fundamentalmente la nasofaringe, la orofaringe, hipofaringe, laringe. Si existen áreas de irregularidad de la mucosa o de abombamientos con o sin eritema, no vacilar en tomar biopsias. En ocasiones la presencia de tumores submucosos hace difícil la toma de una muestra útil en cuyo caso pudiera considerarse una toma más profunda tomando el tejido subyacente a la mucosa a nivel del defecto del primer sacabocado. Las biopsias a ciegas han sido muy criticadas por su bajo índice de positividad quedando justificadas solo en pacientes con alta sospecha de lesión en nasofaringe por antecedentes étnicos (asiáticos) o positividad al virus de Epstein Barr. Las metástasis procedentes de VADS ocupan el nivel II con mayor frecuencia. La presencia de afectación del nivel V alto, ya sea aislada o con otras localizaciones, nos orienta más hacia la nasofaringe. La presencia de metástasis quísticas orienta casi exclusivamente a cáncer de amígdala por lo que la amigdalectomía homolateral está justificada en algunos de estos casos sobre todo si existe una amígdala aumentada en tamaño o consistencia. El enjuague de azul de toluidina es empleado por algunos autores para identificar zonas de hipertinción en el epitelio y orientar las biopsias. Si los estudios endoscópicos no arrojan resultados la Tomografía Axial Computarizada así como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) pudieran identificar alguna área de asimetría en el espacio aéreo faríngeo o alguna lesión parafaríngea. También las localizaciones profundas de la base de la lengua pueden apreciarse en los cortes sagitales de la RMN. Actualmente el PET/CT o Tomografía de Emisión de Positrones asistida con TAC y RMN constituye una herramienta muy útil en la detección del tumor primario detectando alrededor del 25% de los tumores no visibles por los métodos de imagen convencional (TAC y RMN) y haciendo evidente además lesiones metastásicas locales y a distancia que no habían sido detectadas inicialmente⁶⁵. La sensibilidad y especificidad global del PET para detectar cáncer oculto en casos de metástasis cervicales es de alrededor de 90 y 75% respectivamente, detectando además otras lesiones metastásicas regionales en un 17% y a distancia en un 11%⁶⁶.



Tomografía de emisión de positrones detectando lesión primaria en amígdala en un paciente operado de metástasis cervical derecha sin primitivo conocido donde el examen físico y endoscópico así como la TAC y RMN simples y contrastadas eran negativos. La amigdalectomía derecha arrojó carcinoma epidermoide poco diferenciado.



Tomografía de emisión de positrones del mismo paciente después de amigdalectomía, radioterapia y quimioterapia donde ya no existe el foco captante a nivel de amígdala derecha.

- **Piel:** El cáncer de piel rara vez produce metástasis, no obstante, se debe interrogar al paciente sobre el antecedente de exposición crónica al sol o de exéresis de alguna lesión cutánea o de labio, y buscar cicatrices que puedan orientar el sitio. La localización en parótida, o en región occipital o en ganglios de la cadena yugular externa son característicos del cáncer de piel aunque se pueden afectar otros niveles. También hay que tener en cuenta que algunas lesiones de piel pueden dar metástasis

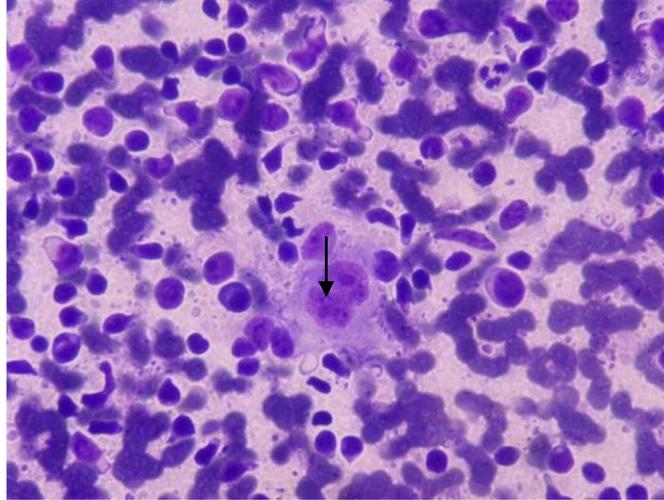
quísticas, las cuales se llenan de un contenido necrótico con queratina. Este tipo de metástasis resultan de muy mal pronóstico.

- **Bronquios:** Buscar antecedentes de tabaquismo. Síntomas generales y bronquiales como tos crónica o disnea. Proceder con la broncoscopia habitualmente durante el mismo acto de la laringoscopia directa. El cáncer broncopulmonar afecta con mayor frecuencia los ganglios del nivel V a nivel de la cadena cervical transversa en la fosa supraclavicular sobre todo lado izquierdo, y con menor frecuencia afecta otros niveles ganglionares. La radiografía simple de tórax anterior y lateral si es necesario, es obligada y útil para el diagnóstico de las lesiones primarias o metastásicas del pulmón en estos casos, así como la tomografía axial computarizada (TAC) del tórax.
- **Esófago:** La Esofagoscopia puede arrojar el sitio primario en esófago, lo cual puede complementarse además con la TAC del tórax. El carcinoma de esófago se asocia también al alcoholismo y tabaquismo y puede metastatizar al cuello sobre todo en nivel V bajo a nivel supraclavicular principalmente del lado izquierdo. Sus síntomas más predominantes son el dolor o molestia retroesternal y la disfagia.
- **Recto:** Precisar cambios en el hábito intestinal, sangrado rectal etc. El tacto rectal y la rectoscopia son concluyentes en estos casos. El carcinoma de recto puede diseminarse a la fosa supraclavicular izquierda y eventualmente tomar otros niveles ganglionares.
- **Cuello de útero:** Definir si hay pruebas de colposcopia o Papanicolau realizadas. Buscar síntomas ginecológicos como leucorrea o sangrado intermenstrual o postcoital. Realizar un examen ginecológico incluyendo tacto vaginal y exploración con espéculo.

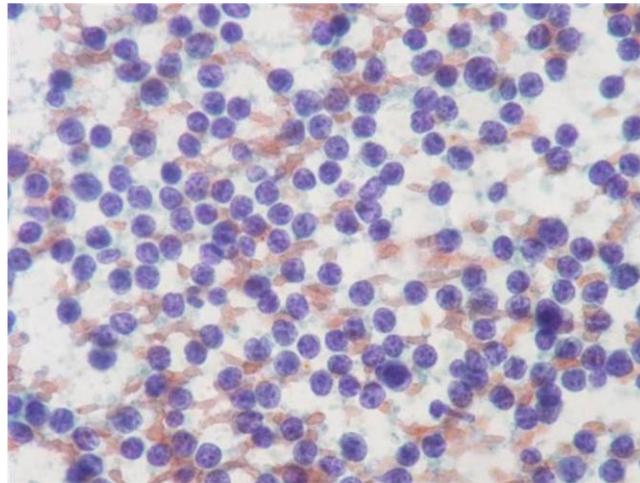
Linfomas

Los linfomas tanto variedad Hodgkin como No Hodgkin no son habitualmente tumores metastásicos a ganglios, sino mas bien neoplasias malignas primarias de esta localización y en su estadiaje y tratamiento son diferentes a los carcinomas y sarcomas. Pueden acompañarse de síntomas generales como fiebre, prurito, fatiga y pérdida de peso o presentar datos hematológicos sugestivos como anemia. La enfermedad de Hodgkin suele verse en adolescentes o adultos jóvenes como masas cervicales mediastinales de consistencia ahulada habitualmente múltiples. Las lesiones de tipo No Hodgkin, se presentan como masas únicas o múltiples de consistencia variable según el

tipo histológico de linfoma y pueden tener una lesión primaria en las vías aerodigestivas superiores, más frecuentemente en amígdala donde suele ser bilateral o en la nasofaringe. En estos casos se recomienda la toma de biopsia del sitio mucoso primario.



Biopsia por aspiración con aguja fina de Linfoma de Hodgkin. Se observan células de Reed-Sternberg (flecha)



Biopsia por aspiración con aguja fina de Linfoma No Hodgkin

Carcinoma Indiferenciado

Habitualmente son ganglios múltiples, en ocasiones voluminosos, de rápido crecimiento con toma de varios niveles y con frecuencia bilaterales. Su consistencia no suele ser pétreo sino más bien duroelástica (ahulada). Puede presentarse además como un ganglio abscedado de rápido crecimiento debido a la necrosis y sepsis asociada.

Probables sitios:

1. Dentro de las VADS la nasofaringe, amígdala y base de lengua.
2. Tiroides
3. Broncopulmonar
4. Otras raras: Senos perinasales, cuello de útero, recto, piel etc.

La presencia de un carcinoma indiferenciado metastásico en cuello es casi exclusivo de un primario en nasofaringe, ya que es esta localización la que con mayor frecuencia presenta este tipo histológico, sobre todo si se trata de un linfoepitelioma, forma especial de carcinoma anaplásico con estroma linfoide, que se puede además encontrar con menor frecuencia en otros sitios del anillo de Waldeyer (amígdala y base de lengua). La sistemática diagnóstica es similar a la del carcinoma epidermoide, solo que se hace un mayor énfasis en encontrar el primario a nivel de nasofaringe en el caso de metástasis altas y en pulmón en el caso de metástasis supraclaviculares. Es estudio del genoma de virus de Epstein Barr (EBV) mediante Reacción de Cadena Polimerasa (PCR) o cualquier otro método en la muestra de citología del ganglio puede ayudar a dilucidar el primario ya que esto es casi exclusivo de cáncer nasofaríngeo. Actualmente se utiliza la detección de la Oncoproteína Latente de Membrana (LMP-1) utilizando PCR, la cual participa en la transformación maligna inducida por el virus de Epstein Barr en el cáncer de nasofaringe, con una sensibilidad y especificidad de 80 y 100% respectivamente ⁶⁷. Otras localizaciones en VADS de carcinoma indiferenciado no suelen asociarse con frecuencia al EBV.

La presencia de un nódulo en tiroides con o sin ganglios mediastinales sugiere una localización primaria de carcinoma anaplásico en este sitio, lo cual puede hacerse ostensible por la TAC e incluso por ultrasonido.

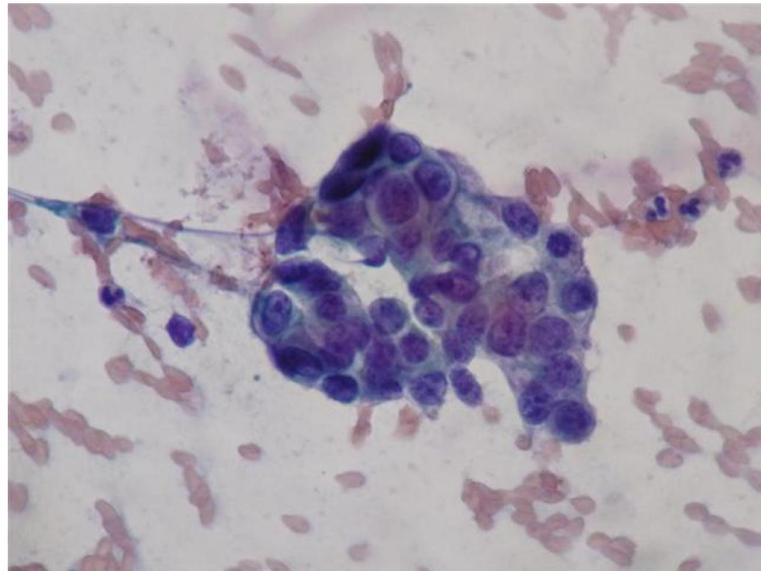
Adenocarcinoma

La presencia de este tipo histológico en la metástasis implica un pronóstico más sombrío que en el caso de los epidermoides, ya que con mayor frecuencia se trata de primarios por debajo de la clavícula, ya sea en próstata, colon, riñon o mama^{68, 69, 70, 71}. Clínicamente son difíciles de distinguir como tal, pues pueden simular cualquier tipo de metástasis. Cuando no se define que tipo de adenocarcinoma está presente como pasa

frecuentemente con una muestra de citología, son muchos los posibles orígenes, por lo cual es más factible la biopsia exéretica de un ganglio y así evitar errores en la orientación diagnóstica.

Sitios más probables de origen:

1. Glándulas Salivales
2. Tiroides
3. Pulmón
4. Mama
5. Próstata
6. Estómago
7. Páncreas
8. Colon
9. Ovario
10. Riñón
11. Endometrio

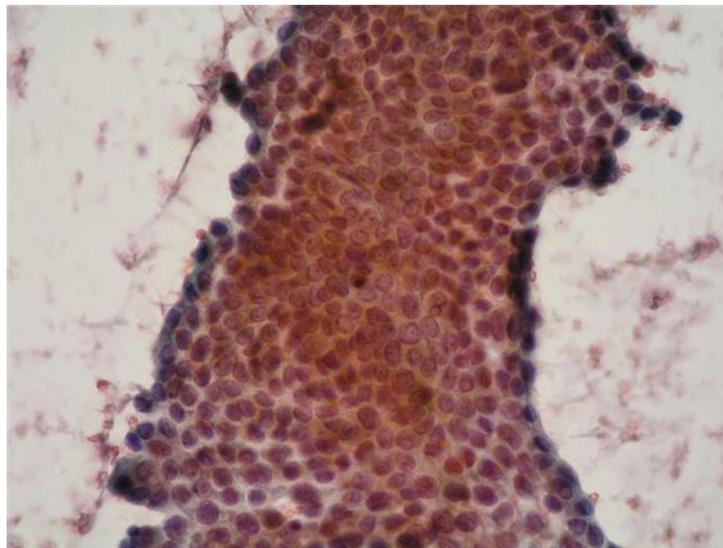


Biopsia por aspiración con aguja fina de Adenocarcinoma

Glándulas Salivales: La presentación de un cáncer de glándula salival como primario desconocido es un fenómeno muy raro. Un primario en glándulas salivales puede estar en cualquier sitio de las VADS donde existen glándulas salivales menores, además de

las mayores (Parótida, submaxilar, sublingual) por lo cual se impone de la misma manera una exploración clínica y endoscópica exhaustiva manifestándose regularmente como tumores submucosos. De no aparecer en esta exploración se realiza la TAC y RMN de las glándulas mayores buscando lesiones no palpables intraglandulares. En el caso de la presentación submaxilar estos estudios permiten definir si se trata de un ganglio o un primario de la glándula submaxilar. Esto es válido si se trata de adenopatías en la mitad superior del cuello, parotídeas o en cadena yugular externa, o de un diagnóstico de un subtipo histológico típico de glándulas salivales.

Tiroides: Muchos carcinomas de tiroides debutan por la metástasis, de ahí la denominación de carcinomas ocultos que en ocasiones solamente el estudio histopatológico de la glándula los puede detectar. El diagnóstico de adenocarcinoma papilar o folicular nos orienta a la búsqueda en el tiroides. También el subtipo medular de origen neuroendocrino (no glandular). La palpación del tiroides, el ultrasonido donde pueden aparecer nódulos no palpables e incluso calcificaciones presentes con frecuencia en el subtipo papilar así como la TAC y la RMN permiten establecer la presencia de un primario en tiroides y también de la diseminación mediastinal.



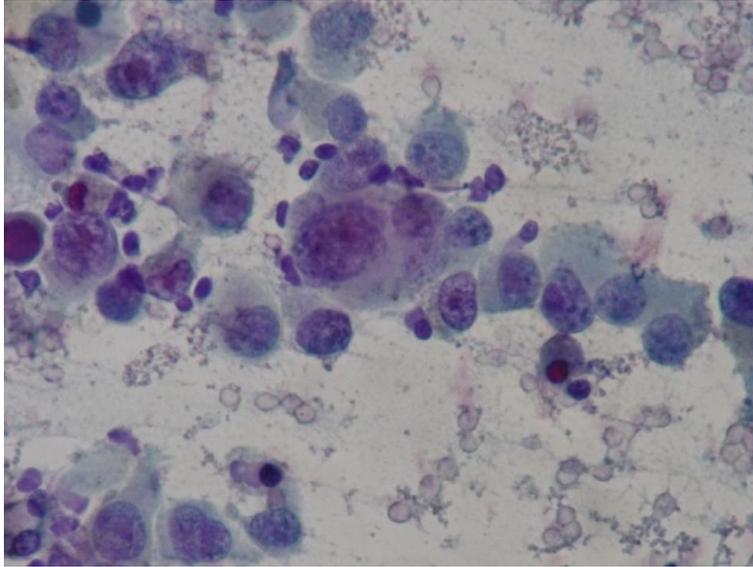
Biopsia por aspiración con aguja fina de carcinoma papilar

Típicamente las metástasis del cáncer papilar pueden ser quísticas sobre todo cuando pasan de 2 cm. y su consistencia suele ser elástica y a veces blanda⁷². Sin embargo los cánceres papilares presentes en personas mayores de 45 años suelen tener otro comportamiento, digamos más

agresivo, y a veces pueden ser duras y fijas con extensión extracapsular. Su localización es en los niveles IV y V aunque pueden verse también en nivel II y III o incluso debutar como un ganglio parafaríngeo.

Localizaciones por debajo de la clavícula: La presencia de un adenocarcinoma en fosa supraclavicular izquierda nos orienta la búsqueda hacia órganos torácicos o abdominales. También en lesiones altas donde la exploración por encima de la clavícula ha resultado infructuosa. En ocasiones el patólogo nos puede informar el probable sitio del primario, lo cual nos ayudaría en el orden y prioridad de las pruebas. Ejemplo un adenocarcinoma con células en anillo de sello nos indicaría su posible origen gástrico, células claras en riñón, mucinoso en pulmón u ovario o ductal en mama^{68, 69, 70, 71}. La radiografía simple y la TAC del tórax nos descartan un primario pulmonar. La Panendoscopia explora VADS, esófago, estómago, colon, recto, y bronquios, sitios probables de origen. El examen de mamas y axilas así como la mastografía descarta su origen en esta localización. El ultrasonido y TAC abdominal exploran posibles localizaciones en hígado, páncreas, riñones, útero y anejos, próstata, suprarrenales entre otros. La presencia de una de estas pruebas positivas o dudosas se debe profundizar en el estudio y obtener material para biopsia si es posible así como apoyarse con el uso de marcadores tumorales como el PSA en próstata y el CA125 en ovario entre otros. El PET/CT es un estudio muy útil en la localización de la lesión primaria en estos casos^{65, 66}.

Melanoma: La presencia de metástasis de un melanoma también implica un pronóstico muy desfavorable, sobre todo debido a la ausencia de tratamientos adyuvantes efectivos para este tumor. La búsqueda del primario debe centrarse en piel en primer lugar mediante el examen detallado incluyendo sitios que a veces se obvian en el examen clínico, como el cuero cabelludo y el conducto auditivo externo. También debe indagarse el antecedente de una cirugía previa de una lesión de piel, sobre todo si esta era pigmentada. En segundo lugar las mucosas, empleando los mismos procedimientos clínicos y endoscópicos que en los carcinomas. Y en último lugar buscar en el resto de los órganos internos ya sea un primario o la presencia de más metástasis. La presencia de melanoma metastásico implica un pronóstico sombrío, no obstante con el tratamiento combinado se logra incrementar la supervivencia de estos pacientes.



Biopsia por aspiración con aguja fina de Melanoma

Sarcoma: La diseminación ganglionar en los sarcomas es rara no obstante algunos tipos histológicos como el rhabdomyosarcoma, el sarcoma de células claras, el epitelioides y el angiosarcoma entre otros pueden utilizar esta vía y por ende presentarse con primarios ocultos⁷³. Es importante descartar siempre que no se trate de un tumor primario de estructuras de partes blandas extraganglionares del cuello como nervios, músculos, tejido fibroadiposo entre otros. Esto puede lograrse con la realización de estudios de imágenes como TAC y RMN o con la revisión detallada del material de citología en la búsqueda de estructuras ganglionares residuales. Si existen dudas debe procederse a la biopsia exéretica o incisional según el caso. Otra patología a descartar sería el carcinoma sarcomatoso metastásico (también llamado carcinoma de células fusiformes) lo cual puede lograrse muchas veces por inmunohistoquímica.

La localización universal de los sarcomas nos obliga a buscar el primario en cualquier sitio del organismo priorizando los estudios en función de la localización inicial del ganglio y realizando a su vez la sistemática de estadiaje en la búsqueda de otras posibles metástasis.

Tumor Indiferenciado: A veces el citólogo no define extirpe histológica de la lesión. En estos casos se impone la biopsia exéretica del ganglio. Si aun no se define el diagnóstico los estudios de inmunohistoquímica pueden lograr dilucidar el origen del tumor y de esta forma orientar el resto de los estudios ulteriores para encontrar la lesión primaria. Los nuevos métodos de

inmunohistoquímica logran muchas veces orientar los estudios complementarios en la búsqueda del primario. Básicamente la Citoqueratina con positividad para tumores epiteliales, el Antígeno Leucocitario Común en linfomas, la Vimentina en sarcomas y la proteína S-100 en melanomas están entre muchos reactivos que permiten identificar el origen de la célula detectando moléculas expresadas fundamentalmente en su superficie o los llamados filamentos intermedios.

TRATAMIENTO

En la decisión terapéutica hay dos elementos básicos: el tipo histológico y la resecabilidad del ganglio. No existen estudios controlados que indiquen preferencia sobre alguna modalidad.

Carcinoma Epidermoide

En el resecable existen varias opciones de tratamiento:

- Disección Radical de cuello y observación estrecha en la espera de aparición del primario. Los que abogan por esta modalidad plantean que el hecho de irradiar todo el cuello impide la realización de un tratamiento eficaz una vez que aparezca el primario. Lo cierto es que la radioterapia sobre todo el cuello no se administra a dosis radicales ya que la localización exacta del primario no se conoce, por lo cual la supuesta lesión primaria no recibiría la dosis terapéutica y una vez que esta recaiga es imposible volver a radiar el cuello dejando al paciente sin opciones con intención curativa. Una observación estrecha podría detectar el primario y de manera consecuente hacer un tratamiento más dirigido y eficaz⁶⁴.
- Disección radical de cuello y radioterapia postoperatoria. Los defensores de esta modalidad se basan en determinadas características de la lesión primaria. Primero, que el 80% se localizan en el territorio de cabeza y cuello por lo cual, irradiando en esta zona, estarían tratando con muchas probabilidades la lesión primaria. En segundo lugar cuando un tumor es capaz de dar metástasis antes de ser clínicamente detectable, esto es signo de agresividad biológica y rápido crecimiento, por lo cual se supone sea muy radiosensible y responda a las dosis prescritas. Por otra parte en muchos pacientes tratados con radioterapia postoperatoria el primario nunca apareció después de un seguimiento prolongado por lo cual se asume que se controló con la radioterapia. Un último argumento es que muchas veces la radioterapia está indicada para el control regional por los propios factores pronósticos del ganglio (invasión capsular, número de ganglios etc...) independientemente de la existencia de un primario en cabeza y cuello o no⁷⁴.

- Disección radical de cuello y quimiorradioterapia concomitante postoperatoria⁷⁵. Los buenos resultados de la quimiorradioterapia concomitante en muchas localizaciones avanzadas de cabeza y cuello han hecho que se aplique esta modalidad a los códigos 196 con los mismos criterios de adyuvancia que la radioterapia sola, en un intento por mejorar los resultados. En los no resecables el pronóstico es más sombrío aunque muchas veces se logra la resecabilidad tras una modalidad neoadyuvante. Estas conductas son muy similares a las de los N3 inoperables:
 - Radioterapia neoadyuvante y considerar cirugía de rescate.
 - Quimiorradioterapia neoadyuvante y considerar cirugía de rescate.
 - Braquiterapia como una nueva modalidad de radioterapia.

La supervivencia a 5 años es de un 20% oscilando entre un 5% para pacientes tratados con intención paliativa y un 32% para aquellos tratados con intención curativa.

Adenocarcinoma

Con mucha frecuencia el primario aparece en alguna localización por debajo de la clavícula lo cual implica un peor pronóstico independientemente del tratamiento realizado. Algunas modalidades son:

Si resecable

- Disección radical de cuello y radioterapia
- Disección radical de cuello y quimioterapia
- Disección radical de cuello y quimiorradioterapia
- Linfadenectomía y quimioterapia

No resecable

- Radioterapia y considerar cirugía de rescate
- Quimiorradioterapia y considerar cirugía de rescate
- Quimioterapia y considerar cirugía de rescate

El empleo de terapias blanco como el bevacizumab y el erlotinib han logrado mejorar la supervivencia de estos pacientes⁷⁶, no obstante, cualquiera que sea el enfoque la supervivencia a 5 años se acerca a 0%.

Carcinoma Anaplásico o indiferenciado

El carcinoma anaplásico sin primario conocido es mejor tratado con quimioradioterapia concomitante, ya que son tumores que de manera general son quimio y radiosensibles. De quedar enfermedad residual puede considerarse una cirugía de rescate cuya extensión puede ser desde una simple linfadenectomía hasta una disección radical ampliada, y estaría en función de las características de la lesión residual. A pesar de la buena respuesta inicial, a veces dramática, la recidiva temprana locorregional o a distancia es la regla en estos pacientes, donde la supervivencia se cuenta en meses.

Los estudios de endoscopia y PET/CT han contribuido a la localización precoz metacrónica del tumor primario o de la recurrencia a distancia en estos casos⁷⁷.

REFERENCIAS

1. Jawdyski F. Przypadek raka pierwotnego szyi. T. z. raka skrzelowego volkmann'a. Wyciecie nowotworu wraz z rezekcyjja tetnicy szyjowej wspolnej I zyly szyjowej wewnetrznej. Wyzdrowienie. *Gaz Lek* 28:530-535, 1888.
2. Crile G. Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on 132 patients. *JAMA* 1906; 47: 1780–6.
3. Martin HE, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer* 1951; 4: 441–99.4.
4. Suarez O. El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Rev Otorrinolaringol* 1963; 23: 83–99.
5. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Silver CE. Neck dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol.* 2006 Feb;120(2):87-92.
6. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shah JP, Suárez C, Medina JE, Kowalski LP, Johnson JT, Strome M, Rodrigo JP, Werner JA, Takes RP, Towpik E, Robbins KT, Leemans CR, Herranz J, Gavilán J, Shaha AR, Wei WI. Neck dissection: then and now. *Auris Nasus Larynx.* 2006 Dec; 33(4):365-74.
7. Houck JR and Medina JE: Management of cervical lymphnodes in squamous carcinomas of the head and neck. *Sem Surg Oncol* 1995; 11: 228-239.
8. Rodrigues C.F.S, Wafae N, Olave E, Gabrielli C, Sgrott E.A, Braga M.T.T. Variaciones de las comunicaciones linfático-venosas en la fosa supraclavicular izquierda del hombre. *Rev. Chil. Anat.* 1997;15,(2) 175-179
9. Haagensen CD, Feind CR, Herter FP, Slanetz CA Jr., Weinberg JA. *The Lymphatics in Cancer.* W. B. Saunders Co., Philadelphia 1972.
10. Ferbeyre Binelfa L, Salinas García J C. Bases genéticas y moleculares del cáncer / 1a. parte *Gamo* 2005; 4(2): 42-47.

11. Ferbeyre Binelfa L, Salinas García J C. Bases genéticas y moleculares del cáncer / 2a. parte Gamo 2005, 4(3): 76-81.
12. Fidler JJ: Molecular Biology of Cancer: Invasion and Metastasis in Cancer: Principles and Practice of Oncology, fifth Edition, edited by Vicent T Devita , Samuel Hellman, Steve A. Rosenberg Lipincott Raven Publishers, Philadelphia, 1997 capt 7 pp 135 – 151.
13. Gleich L.L, and. Salamone FN. Molecular Genetics of Head and Neck Cancer. Cancer Control September/October 2002, Vol. 9, No.5 369-378.
14. Shah JP. Patterns of cervical lymphnode metástasis from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. AM J SURG 1990, 160:405-409.
15. Kowalski LP, Medina JE: Nodal metástasis: Predictive factors. Otolaryngol Clin North Am 1998; 31(4): 621-636.
16. Kowalski LP, Franco EL, Andrade Sobrinho J: Factors influencing nodal metástasis from laringeal carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104: 442.
17. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 29:1446-1449,1972.
18. Shah NG, Trivedi TI, Tankshali RA, Goswami JV, Jetly DH, Shukla SN, Shah PM, Verma RJ. Prognostic significance of molecular markers in oral squamous cell carcinoma: A multivariate analysis. Head Neck. 2009 May 7. [Epub ahead of print]
19. Stell PM, Morton RP, Singh SD. Cervical lymph node metastases: the significance of the level of the lymph node. Clin Oncol. 1983 Jun;9(2):101-7
20. Candela FC, Shah J, Jacques DP, Shah JP. Patterns of cervical nodes metástasis from squamous carcinomas of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:132-135.
21. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ: Rationale for elective modified neck dissection. Head Neck 1988, 10: 160-7.

22. Medina JE. A Rationale classification of neck dissections. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100: 169-176.
23. Robbins KT, Medina JE; Wolfe GT et al: Standardizing neck dissections terminology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 601-605.
24. Spiro RH, Strong EW, Shah JP: Classification of neck dissection: variations on a new theme. *Am J Surg* 1994; 168: 415-418.
25. Rinaldo A, Ferlito A, Silver CE. Early history of neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Dec;265(12):1535-8.
26. Bocca E. Functional Neck Dissection, *Arch Otolaryngol* 1980;106:524-527.
27. Byers R. Rationale for Elective Modified Neck Dissection, *Head and Neck Surgery*, 1988; 160-167.
28. Gavilan C, Gavilan J. Five year results of functional neck dissection for cancer of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 115: 1193-1196.
29. Clayman GL, Frank DK. Selective neck dissection of anatomically appropriate levels is as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of clinically negative neck in patients with squamous cell carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 348-352.
30. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group: Results of a prospective trial on Elective Modified Radical Classical versus Supraomohyoid Neck Dissection in the management of Oral Squamous Carcinoma. *AM J SURG* 1998, 176: 422-427.
31. Ferbeyre Binelfa L, Vazquez Cimadevilla JM, Cruz Gonzalez P, Correa Pablos T. Vaciamiento selectivo lateral para tratamiento electivo del cuello en cáncer laríngeo. *Revista Cubana de Oncología* 2001; 17 (2): 89-94.

32. Ferbeyre Binelfa L, Hernández Herrera L, Cruz González P, Correa Pablos T: Vaciamiento selectivo supraomohioideo. Técnica y Resultados. Anales de Otorrinolaringología Mexicana 2004; 49(4):9-17.
33. Breau RL, Suen JY: Management of the N0 neck. Otolaryng Clin North Am 1998, 31 (4): 657-670.
34. Johnson JT: Carcinoma of the larynx: Selective approach to the management of cervical lymphatics. Ear Nose Throat 1994, 73: 303-05.
35. Spiro RH, Gallo O, Shah JP. Selective jugular node dissection in patients with squamous carcinomas of the larynx or pharynx. Am J Surg 1993,166: 399-402.
36. Pittman KT, Johnson JT, Myers EW. Effectiveness of selective neck dissection for management of clinically negative neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123: 917-923.
37. Randall LB, Suen JY. Management of the No neck . Otolaryngol Clin North Am 1998; 31(4): 657-661.
38. Pillsbury HC, Clark M: A rationale for therapy of the N0 neck. Laryngoscope 1997; 107: 1294-1315.
39. De Santo LW, Holt JJ, Beahrs OH et al: Neck dissection: Is it worth while? Laryngoscope 1982; 92: 502.
40. Chow JM Levin BC, Krivit SS: Radiotherapy or surgery for subclinical cervical node metastasis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115: 981-984.
41. Fletcher GH. Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. Cancer 1972; 29: 1450-1454.
42. Ferbeyre Binelfa L, Correa Pablos T. Disecciones Cervicomedastinales en Cáncer de Tiroides. Glándula Tiroides y Paratiroides (Rosario, Argentina) junio 2003;10: 19-23.

43. Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2005 ;6(4):311-22.
44. Temam S, Janot F. Molecular markers of head and neck cancer. *La Revue du praticien.* 2006; 56(15):1658-61.
45. Roh JL, Cho KJ, Kwon GY, Ryu CH, Chang HW, Choi SH, Nam SY, Kim SY. The prognostic value of hypoxia markers in T2-staged oral tongue cancer. *Oral Oncol.* 2009 Jan; 45(1):63-8.
46. Gallegos-Hernández JF. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello. *Cir Ciruj* 2006;74:167-173.
47. Hart RD, Nasser JG, Trites JR, Taylor SM, Bullock M, Barnes D. Sentinel lymph node biopsy in N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jan;131(1):34-8.
48. Jäckel MC, Ambrosch P, Christiansen H, Martin A, Steiner W. Value of postoperative radiotherapy in patients with pathologic N1 neck disease. *Head Neck.* 2008 Jul;30(7):875-82
49. Mamelle G. Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas. *Recent Results Cancer Res.* 2000;157:193-200
50. Kuriakose MA, Trivedi NP. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Apr;17(2):100-10.
51. Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA, Porubsky ES. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 2009 Jul;119(7):1312-7.
52. Richards BL, Spiro JD. Controlling advanced neck disease: efficacy of neck dissection and radiotherapy. *Laryngoscope.* 2000 Jul;110(7):1124-7.

53. Frank DK, Hu KS, Culliney BE, Persky MS, Nussbaum M, Schantz SP, Malamud SC, Holliday RA, Khorsandi AS, Sessions RB, Harrison LB. Planned neck dissection after concomitant radiochemotherapy for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2005 Jun;115(6):1015-20.
54. Beitler JJ, Garg M, Owen RP, Sarta C, Yaparpalvi R, Smith RV. High-dose-rate brachytherapy plus neck dissection for nodal disease. *Head Neck*. 2008 Jul;30(7):933-8.
55. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB, Siemann DW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol*. 2003 Jan-Feb;24(1):41-50.
56. Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal PG, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. *Oral Oncol*. 2008 Dec;44(12):1134-8.
57. Jäckel MC, Ambrosch P, Christiansen H, Martin A, Steiner W. Value of postoperative radiotherapy in patients with pathologic N1 neck disease. *Head Neck*. 2008 Jul;30(7):875-82.
58. Patel RS, Clark JR, Gao K, O'Brien CJ. Effectiveness of selective neck dissection in the treatment of the clinically positive neck. *Head Neck*. 2008 Sep;30(9):1231-6.
59. Richard JM, Sancho-Garnier H, Micheau C, Saravane D, Cachin Y. Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: study of 1,713 cases during a 15-year period. *Laryngoscope*. 1987 Jan;97(1):97-101.
60. Puri SK, Fan CY, Hanna E. Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Apr;11(2):119-23

61. de Braud F, al-Sarraf M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. *Semin Oncol.* 1993 Jun;20(3):273-8.
62. Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, Vuong T, Donath D, Yassa M. Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. *Head Neck.* 1994 Jan-Feb;16(1):58-63.
63. Reyes CV, Thompson KS, Jensen JD, Choudhury AM. Metastasis of unknown origin: the role of fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 1998 May;18(5):319-22.
64. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R, Chiesa F. Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005 Feb;25(1):2-12.
65. Podoloff DA. PET/CT and occult primary tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Mar;7(3):239-44
66. 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 Dec 1;101(11):2641-9.
67. Khademi B, Mahmoudi J, Monabati A, Maghsoudi B, Ashraf MJ, Mohammadianpanah M, Tabibi N, Valibeigi B, Abedi E. Molecular diagnosis of nasopharyngeal carcinoma using detection of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 gene in cervical metastatic lymph nodes. *Am J Otolaryngol.* 2009 Mar-Apr;30(2):95-100.
68. Chang F, Dávila S, Ovalles V, Mejías E, Rodríguez O, Rodríguez R. Cervical adenopathy presentation of adenocarcinoma of prostate. *Actas Urol Esp.* 2007 Nov-Dec;31(10):1193-5.

69. Basso L, Izzo L, Calisi E, Cavallaro G, Costi U, Ciardi A, Fornari F, Polistena A, De Toma G. Cervical node metastasis as the first sign of cancer of the caecum. *Anticancer Res.* 2007 Sep-Oct;27(5B):3589-92.
70. Boggess MA, Hester TO, Archer SM. Renal clear cell carcinoma appearing as a left neck mass. *Ear Nose Throat J.* 1996 Sep;75(9):620-22.
71. Vessecchia G, Di Palma S, Giardini R. Submandibular gland metastasis of breast carcinoma: a case report and review of the literature. *Virchows Arch.* 1995;427(3):349-51
72. González-García R, Román-Romero L, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ, Naval-Gías L. Solitary cystic lymph neck node metastasis of occult thyroid papillary carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Dec 1;13(12):E796-9.
73. Ariel IM. Incidence of metastases to lymph nodes from soft-tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol.* 1988;4(1):27-9.
74. Galer CE, Kies MS. Evaluation and management of the unknown primary carcinoma of the head and neck. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008 Nov;6(10):1068-75.
75. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol.* 2009 Jun;11(6):340-8.
76. Greco FA. Therapy of adenocarcinoma of unknown primary: are we making progress? *J Natl Compr Canc Netw.* 2008 Nov;6(10):1061-7.
77. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, Stan McGuff H, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck.* 2008 Jan;30(1):28-34