



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances en oncología: cabeza y cuello

Dr. Esteban Garriga García, Dr. Edgar Brito Arreaza

Servicio de Cirugía Oncológica Hospital "Padre Machado", Caracas

INTRODUCCIÓN

Los avances significativos en el manejo de los tumores de la cabeza y el cuello han sido progresivos y en ocasiones poco perceptibles. A finales del último siglo y lo poco que va de este los aportes tecnológicos aplicados a la medicina han contribuido a un entendimiento más profundo de estas enfermedades, un diagnóstico más preciso y una terapéutica más efectiva acompañada de un nuevo objetivo que es lograr la mejor calidad de vida posible.

Aquí tratamos de mostrar lo que consideramos nuevos advenimientos en estos temas a partir de lo que es el manejo actual de estas patologías.

Modelo de progresión molecular

El conocimiento de los eventos que llevan a una célula normal a transformarse en una tumoral representa una de las grandes promesas de la oncología en lograr un manejo ideal de estas enfermedades.

Las neoplasias se originan de células que se transformaron por la alteración en proto-oncogenes o genes supresores de tumores. El conocimiento de los cambios genéticos críticos en cada paso de la progresión del cáncer de cabeza y cuello desde la etapa preneoplásica hasta la invasiva ha permitido diseñar un modelo de progresión molecular.

En enfermedad preinvasiva se ha observado la pérdida de inactivación del gen p16, que ocurre en un 80 % y que es un inhibidor de la quinasa ciclina-dependiente, importante en la regulación del ciclo celular. Esta inactivación hace que los queratinocitos no envejecan, ni mueran.

También se ha encontrado que la mitad de los tumores contienen mutación y pérdida de función del

gen p53 que resulta en progresión de una lesión preinvasiva a una invasiva.

La amplificación del oncogen ciclina D1 que activa la progresión del ciclo celular está usualmente asociado a enfermedad invasiva y se ha encontrado en un tercio de los tumores.

El gen supresor pTEN se ha evidenciado en el 10 % de los tumores y se encuentra en la etapa invasiva.

Este conocimiento permitirá la prevención y el uso de terapia de tipo genético⁽¹⁾.

DIAGNÓSTICO

Si bien se han realizado importantes adelantos en cuanto a la tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear y ultrasonido con equipos que logran imágenes cada vez de mayor calidad un nuevo avance ha sido la tomografía de emisión de positrones (PET).

El PET ofrece información acerca del metabolismo tisular, localizando regiones en donde existe un metabolismo acelerado de la glucosa lo cual se correlaciona con la captación elevada por parte de las células malignas del radionucleido 18F-2-fluoro-2-deoxiglucosa, un análogo de la glucosa. Dentro de esta célula maligna es fosforilado y atrapado como 2-deoxiglucosa-6-fosfato (Figura 1).

Aunque aún no es un estudio de primera línea, es útil en la detección de tumores primarios ocultos, para detectar enfermedad metastásica oculta, para medir la respuesta de un tumor al tratamiento y para detectar enfermedad persistente o recurrente⁽²⁻⁴⁾.

Al evaluar la efectividad de la tomografía de emisión de positrones en la determinación de la presencia, localización y número de ganglios patológicos en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello el valor predictivo positivo, la sensibilidad y la precisión fueron de 100 %, 80 % y 80 % comparado con 100 %, 53 % y 53 % utilizando sólo el examen clínico.

Dirección: Dr. Esteban Garriga
Servicio de Cabeza y Cuello. Hospital Oncológico "Padre Machado"
Caracas
email: egarrigag@yahoo.es
Centro Médico 2006;51(1-2):28-37



Figura 1. El PET ofrece información acerca del metabolismo celular.

En cáncer de rinofaringe, niveles persistentemente elevados de ADN del virus de Epstein-Barr y tomografía de emisión de positrones anormal después del tratamiento sugieren enfermedad residual ⁽⁵⁾.

ESTADIAMIENTO

Ganglio centinela

Esta técnica tiene como objetivo la detección y biopsia peroperatoria (mediante un procedimiento mínimamente invasivo) del primer ganglio linfático probablemente afectado por la diseminación linfática del tumor primario, a fin de decidir si es necesario practicar una disección ganglionar para tratar la enfermedad regional (Figura 2).

El ganglio centinela es examinado por el anatomopatólogo durante la intervención y de encontrarse infiltración metastásica, se realiza una disección ganglionar apropiada al caso ^(6,7).

Este procedimiento ha sido eficaz en la determinación de metástasis ganglionares subclínicas en el melanoma de cabeza y cuello ⁽⁷⁻¹⁰⁾. Cuando el ganglio centinela es intraparotídeo, se prefiere realizar una parotidectomía con disección y preservación del nervio facial ⁽¹¹⁾.

Su utilidad en carcinoma de células escamosas u otros tumores malignos de la cabeza y el cuello, aunque promisorio, está aún por determinarse ^(12,13).

La determinación del ganglio centinela es correcta en el 97 % de los pacientes cuando hasta tres ganglios

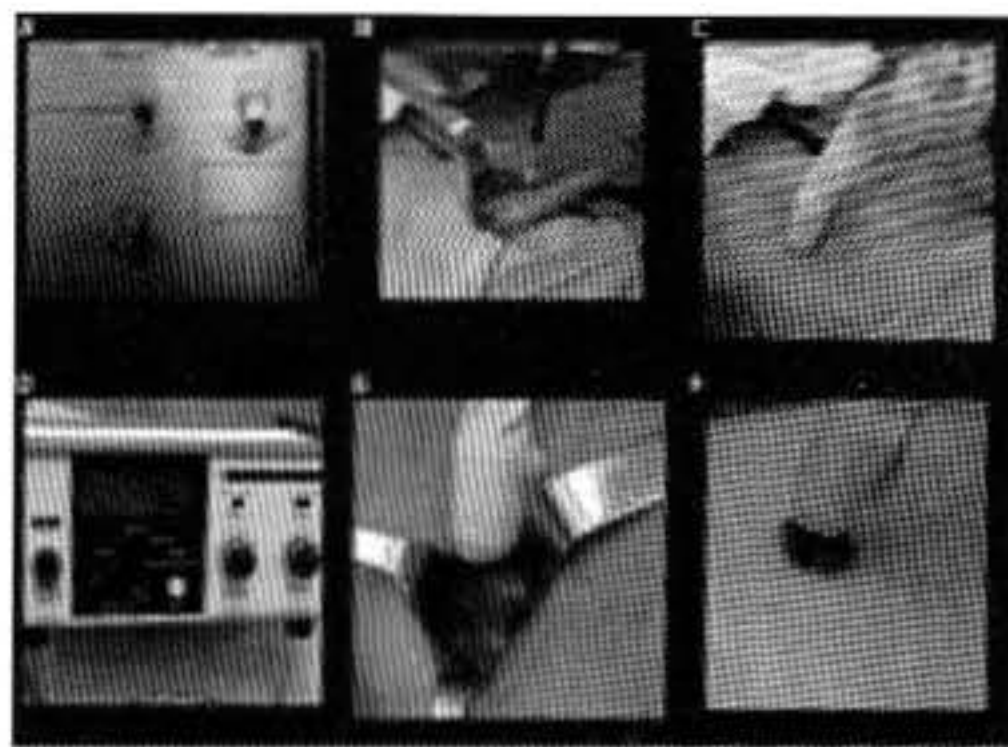


Figura 2. La técnica de ganglio centinela tiene como objetivo la detección y biopsia del primer ganglio afectado.

son identificados. Cuando un solo ganglio es identificado se han dejado sin identificar 39 % de los ganglios positivos para cáncer. La disección selectiva de cuello identifica enfermedad ganglionar adicionalmente en otro 3 % de los pacientes ⁽¹⁴⁾.

TERAPÉUTICA

Disección de cuello

Desde el desarrollo de la disección radical por George Crile, han aparecido numerosas modificaciones. En 1991 se propone una clasificación para "estandarizar" los diferentes tipos de disecciones de cuello con el objetivo de adecuar su uso y así universalizar los resultados ⁽¹⁵⁾ que fue actualizada recientemente ⁽¹⁶⁾. Esta clasificación considera a la disección radical de cuello como el procedimiento básico para comparar las otras linfadenectomías cervicales.

Esta clasificación tiene sustento en otra clasificación de los niveles ganglionares del cuello descritos por el grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. Debido a que hay ciertas zonas dentro de estos seis niveles que pueden tener un significado especial, independientemente del nivel de donde ella se encuentra, se ha introducido el concepto de subniveles, los cuales están detallados en la Tabla 1 ⁽¹⁶⁾.

El mejor conocimiento acerca de la diseminación linfática del cáncer de cabeza y cuello ha permitido racionalizar los grupos ganglionares y estructuras del cuello que deben ser incluidos al realizar una disección de cuello. Así se han dividido en tres grupos: radical clásica, radical modificada y selectivas. Usualmente las selectivas se realizan de manera electiva (para enfermedad subclínica) y las otras con intención terapéutica. Las disecciones selectivas, cuando están indicadas, por ser más limitadas, acarrear poca morbilidad y deformidad. En la Tabla 2 se muestran las características y la indicación que tienen cada tipo de disección de cuello.

Tabla 1
Niveles y subniveles ganglionares del cuello⁽¹⁶⁾

Nivel	Subnivel	Grupos ganglionares
I	IA	Triángulo submentoniano
	IB	Triángulo submaxilar
II	IIA	Yugulares superiores anteriores
	IIB	Yugulares superiores posteriores
III		Yugulares medios
IV		Yugulares inferiores
V	VA	Espinales
	VB	Cervicales transversos, supraclaviculares
VI		Pretraqueales, paratraqueales, pericricicoideo (Delfiano), peritiroideos.

Cavidad oral

El tratamiento del cáncer de la cavidad oral ^(21,22) ha seguido siendo la resección amplia de la lesión con márgenes histológicos negativos ⁽²³⁻²⁶⁾, disección de cuello ⁽²⁷⁻³²⁾ electiva o terapéutica y radioterapia posoperatoria ⁽³³⁾.

Los tumores de la cavidad oral, pueden invadir la mandíbula o estar adyacentes a la misma por lo que esta forma parte del margen quirúrgico que es necesario darle a la lesión. Se realiza resección una segmentaria en los casos en que se demuestre la invasión del hueso o resección marginal cuando no se demuestra tal invasión ^(34,35).

Tabla 2
Disecciones de cuello⁽¹⁶⁻²⁰⁾

Tipo de disección	Niveles y estructuras resecados	Indicación
Disección radical	Niveles I al V, el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal	Cuello N3, múltiples adenopatías metastásicas, signos clínicos de diseminación extraganglionar y enfermedad recurrente en el cuello después de radioterapia
Disección radical modificada	Niveles I al V, pero preserva todas o alguna de las estructuras tales como el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal	La preservación de determinada estructura depende de que esta no este invadida o adyacente
Disección selectiva de cuello I-III	Niveles I al III	Cáncer de la cavidad oral y orofaringe
Disección selectiva de cuello II-IV	Niveles II al IV	Disección selectiva para cáncer de la hipofaringe y laringe
Disección selectiva de cuello VI	Nivel VI	El procedimiento de elección para estas regiones Cáncer del tiroides, carcinoma avanzado de la glotis y la subglotis, carcinoma avanzado del seno piriforme, esófago cervical y tráquea
Disección selectiva de cuello II-V, posauriculares, suboccipitales	Niveles II al V, así como los grupos ganglionares posauriculares, suboccipitales	Tumores cutáneos de la parte posterior del cuero cabelludo y la nuca
Disección selectiva de cuello parotídeos y faciales, IIA, IIB, III, VA, yugulares externos	Niveles IIA, IIB, III, VA, así como los grupos ganglionares parotídeos, faciales y yugulares externos	Para los situados en la parte anterior del cuero cabelludo y en las regiones preauricular y temporal
Disección selectiva de cuello parotídeos y faciales, IA, IB, II, III	Niveles IA, IB, II, III, así como los grupos ganglionares parotídeos y faciales	Para las lesiones sitiadas en la parte anterior y lateral de la cara
Disección selectiva de cuello VI, mediastinales superiores	Nivel VI, así como los ganglios mediastinales superiores	Cuando hay metástasis por debajo de la escotadura esternal y se disecan los ganglios mediastinales superiores,
Disección selectiva de cuello II-V, VI	Niveles II al V, así como el nivel VI.	Cáncer del tiroides con metástasis ganglionares por fuera del compartimiento anterior.

La reconstrucción inmediata de los defectos consecutivos a la cirugía es fundamental para obtener un mejor resultado estético y funcional donde los colgajos microquirúrgicos⁽³⁶⁾ representan una excelente opción tanto para los defectos de tejidos blandos como mandibulares.

Se ha sugerido que la quimioterapia neoadyuvante con regímenes con taxanos puede representar un beneficio significativo en el carcinoma de células escamosas de la lengua en pacientes jóvenes menores de 50 años⁽³⁷⁾.

Orofaringe

Existe cierta controversia en el manejo del carcinoma de orofaringe^(38,39). Se ha preferido la radioterapia como tratamiento primario, pues la cirugía no obtiene resultados sustancialmente mejores produciendo además deformidad y pérdida de función⁽⁴⁰⁾, por lo que usualmente se reserva para el rescate⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Recientemente, estudios aleatorizados y controlados en pacientes con cáncer de orofaringe localmente avanzado han evaluado quimioterapia y radioterapia concurrente mejorando significativamente el control local y la sobrevida cuando se compara con radioterapia sola. No se han realizado estudios aleatorizados que comparen a la quimioterapia y radioterapia concurrente con la cirugía⁽¹⁾.

Laringe

En estadios tempranos (I y II) el objetivo es la preservación de la función con la mejor calidad posible por lo que usualmente se utiliza la radioterapia, obteniéndose una sobrevida específica para la enfermedad del 92 %⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

Si bien, con fraccionamiento normal, la radioterapia se administra en dosis de 200cGy en 30 a 35 fracciones se ha utilizado tanto el hiper como el hipofraccionamiento. En un estudio con radioterapia hipofraccionada en 200 pacientes con carcinoma de células escamosas glótico estadio I que recibieron 5 000 a 5 250 cGy en 16 fracciones en aproximadamente 21 días con un seguimiento promedio de 70 meses se obtuvo un control local a los 5 años de 93 % y una sobrevida específica para la causa de 97 % independientemente si el tumor afectaba o no la comisura anterior⁽⁴⁸⁾.

En estadios avanzados (III y IV) el tratamiento recomendado era la laringectomía total con disección de cuello, complementada frecuentemente con radioterapia.

Desde el año 1991, con la publicación del estudio de la Administración de Veteranos de Estados Unidos, que comparo quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia versus cirugía y radioterapia encontró igual sobrevida con una preservación de la laringe en un 64 %. Sin embargo, en tumores T4, este tratamiento no demostró ser tan efectivo⁽⁴⁹⁾.

Los resultados publicados en 2001 del Intergupo de Cabeza y Cuello de Estados Unidos (protocolo

R91-11) demostró que en estadios avanzados (donde no trataron a los T4) la quimioterapia concurrente con la radioterapia lograba una mayor preservación del órgano que la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia y que la radioterapia sola en dos años de seguimiento (88 %, 74 % y 69 % respectivamente)^(50,51).

Si bien la quimioterapia y la radioterapia en la actualidad se prefieren como tratamiento primario, la cirugía funcional ha logrado avances importantes pudiendo ser usada como tratamiento primario. Según cada caso existen opciones como la laringectomía glótica, la laringectomía parcial vertical, la laringectomía supraglótica y la laringectomía supracricoidea con cricohioidopexia o cricoepiglotohioidopexia⁽⁵²⁻⁶³⁾.

La resección endoscópica con láser CO₂ en casos seleccionados de tumores malignos de la laringe e hipofaringe ha demostrado eficacia oncológica y baja morbilidad en cuanto a la deglución, necesidad de traqueotomía y preservación del órgano. La evaluación previa mediante endoscopia y estudios por imágenes, el estado funcional pulmonar, así como los recursos y la experiencia del equipo quirúrgico son indispensables para obtener buenos resultados⁽⁶⁴⁾.

Con la resección endoscópica con láser CO₂ de los carcinomas T1 y T2 supraglóticos se obtiene una sobrevida global a 5 años de 91 % y 88 % respectivamente⁽⁶⁵⁾.

En recaídas posterior a radioterapia puede ser exitoso como un método preservador del órgano curativo tanto cuando están en un estado temprano o avanzado con una sobrevida a 3 años de 74 % y a 5 años del 53 %. No ocurrieron complicaciones mayores. Se requiere una gran experiencia⁽⁶⁶⁾.

Hipofaringe

Los buenos resultados obtenidos con quimioterapia y radioterapia en laringe así como la morbilidad y mortalidad que tiene la cirugía del cáncer de hipofaringe ha influenciado el uso de los tratamientos con intención de preservación del órgano o en los casos en que la cirugía este contraindicada^(67,68).

Sin embargo, la cirugía ofrece mejores cifras de sobrevida⁽⁶⁹⁾. Beauvillan y col., en un estudio aleatorizado, al comparar la quimioterapia neoadyuvante seguida de laringofaringectomía y radioterapia posoperatoria versus quimioterapia neoadyuvante y radioterapia, demostraron una mejoría significativa de la sobrevida (37 % versus 19 %) y del control local (63 % versus 39 %)⁽⁷⁰⁾.

Un estudio con quimioterapia intra-arterial a altas dosis con radioterapia concomitante, en estadios avanzados, obtuvo respuestas completas a nivel del primario de 92 % y en el cuello del 76 %; una preservación del órgano del 88 % y una sobrevida a 5-años específica para la enfermedad del 50 %⁽⁷¹⁾.

Se ha descrito la resección endoscópica con láser CO₂ de tumores malignos de la hipofaringe en casos seleccionados que no tuviesen a la TAC invasión del

cartilago tiroides, extensión profunda a los tejidos del cuello o la base de la lengua, que no cruzaran la línea media posterior o se extendieran al esófago obteniendo una sobrevida global a 4 años del 43 % y 79 % de preservación de la función ⁽⁷²⁾.

Senos paranasales y cavidad nasal

En el tratamiento de los tumores malignos del seno maxilar, la cirugía ofrece el mejor resultado. La radioterapia posoperatoria, a dosis de 6 000-7 000 cGy, se indica en la mayoría de los casos, aun cuando los márgenes sean informados como libres de tumor ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾.

Debido a la proximidad a estructuras anatómicas críticas muchas veces es difícil de obtener márgenes quirúrgicos amplios y de administrar dosis altas de radioterapia y por eso la recaída local es frecuente ⁽⁷⁶⁾.

En tumores pequeños sin invasión ósea o cuando esta invasión está limitada a la infraestructura es posible realizar una maxilectomía parcial que extirpe toda la lesión con un margen adecuado, preservando el piso de la órbita. Los tumores que se extienden a la pared posterior del seno maxilar o a las celdillas etmoidales anteriores, se tratan con una maxilectomía total ⁽⁷⁷⁾. En los tumores con invasión de la órbita, se realiza la exenteración en continuidad con la maxilectomía total y etmoidectomía.

El concurso de la neurocirugía y la cirugía de cabeza y cuello de los tumores que se extiendan a la lámina cribiforme del etmoides, donde se hace necesario realizar una resección cráneo-facial anterior, ha logrado progresivamente aumentar el control local y disminuir la morbi-mortalidad que implican estos procedimientos ⁽⁷⁷⁻⁸¹⁾. Los factores que han demostrado tener una influencia significativa en el pronóstico de estos pacientes son la recurrencia posterior a la resección cráneo-facial, la invasión de los tejidos blandos de la órbita y la invasión del seno esfenoidal ⁽⁸²⁾.

Aquellos que invaden el seno esfenoidal, la nasofaringe, la fosa pterigomaxilar o la fosa temporal usualmente son considerados irresecables y pueden ser tratados con quimioterapia y/o radioterapia, obteniendo respuestas limitadas.

El colgajo libre de antebrazo (radial) es una alternativa en la reconstrucción de los defectos posmaxilectomía que usualmente son manejados con prótesis palatinas mostrando mejor manejo de la voz, comodidad, masticación y el sentido del gusto ⁽⁸³⁾.

Un enfoque crítico de los defectos tanto óseo como de los tejidos blandos es esencial para la reconstrucción de los pacientes sometidos a maxilectomía ⁽⁸⁴⁾.

El papiloma invertido de cavidad nasal tiene una elevada tasa de recurrencia y capacidad de transformación maligna y se ha recomendado la maxilectomía medial como el tratamiento más adecuado. El desarrollo de la cirugía endoscópica nasal y sinusal así como el recurso de la TAC y RM ha hecho que se utilice la vía endoscópica para el

tratamiento de estos tumores. La cirugía endoscópica ha logrado obtener márgenes quirúrgicos adecuados y un mejor resultado cosmético. La recidiva es del 9 %. No se ha recomendado este procedimiento en papilomas invertidos asociados a carcinoma de células escamosas ⁽⁸⁵⁾.

Rinofaringe

El cáncer de rinofaringe es radio sensible por lo que la radioterapia es el tratamiento de elección y puede lograr la cura hasta en la mitad de los pacientes. La dosis usual es de 6 500 a 7 000 cGy en fracciones de 200 cGy/día. Dosis mayores de 7 500 cGy no mejoran la respuesta tumoral y aumentan las complicaciones neurológicas ⁽⁸⁶⁾.

La braquiterapia en sus diferentes modalidades ha permitido administrar una mayor dosis de radiación localmente, mejorando los resultados en estadios tempranos ⁽⁸⁶⁾.

La quimioterapia se ha incorporado al tratamiento con radioterapia en estadios avanzados. La relativa juventud, el buen estado general y la ausencia de enfermedades crónicas en estos pacientes los hacen candidatos ideales para un manejo agresivo de esta patología. La quimioterapia se usa con radioterapia de manera neoadyuvante, concurrente y adyuvante ⁽⁸⁷⁾.

Al-Sarraf y col., en estadios localmente avanzados (III y IV) ha logrado demostrar una mejoría significativa en el período libre de enfermedad y en la sobrevida al emplear quimio-radioterapia ⁽⁸⁸⁾. Otros estudios han apoyado estos resultados ⁽⁸⁹⁾.

Gera y col., en pacientes con estadio IV, utilizando quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y 5-fluoracilo por 3 ciclos y luego radioterapia de 6 600 a 7 200 cGy al compararla con radioterapia sola, obtuvieron una mejoría significativa en la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y en la aparición de metástasis a distancia sin aumento de la morbilidad ⁽⁹⁰⁾. Taamma y col., en lesiones localmente avanzadas, utilizando 3 ciclos de 5-fluorouracilo, bleomicina, epirubicina y cisplatino, seguida luego de radioterapia convencional obtuvo 65 % de sobrevida libre de enfermedad con un seguimiento promedio de 51 meses ⁽⁹¹⁾.

La recaída local se presenta entre el 17 % y 58 % de los casos. Se pueden obtener nuevamente un 38 % de respuestas completas en las recurrencias locales utilizando radioterapia ⁽⁹²⁾. La sobrevida a 5 años es del 41 % ⁽⁹³⁾.

Cuando las dosis acumuladas de radioterapia externa superan los 10 000 cGy, la incidencia de complicaciones severas aumentan a un 39 % en comparación a un 4 % si estas dosis son menores ⁽⁹⁴⁾.

La braquiterapia es una alternativa cuando es necesario irradiar nuevamente la rinofaringe, pues respeta los tejidos nobles adyacentes de dosis excesivas de radiación.

También la radioterapia fraccionada esterotáxica en pacientes previamente irradiados puede ser efectiva y segura ^(95,96).

La quimioterapia en los casos de recaída o metástasis con intención paliativa tiene una utilidad limitada⁽⁹⁷⁾.

La cirugía puede significar el último intento de controlar la enfermedad local en casos muy seleccionados. Se han descrito diferentes abordajes para la resección de tumores de rinofaringe. El abordaje anterolateral con desplazamiento maxilar ofrece exposición adecuada de la rinofaringe y del espacio paranasofaríngeo del lado del desplazamiento⁽⁹⁸⁾.

Glándulas salivales

La cirugía ha seguido siendo el tratamiento primario de los tumores de glándulas salivales. La biopsia mínima en los tumores parotídeos es la llamada parotidectomía superficial^(99,100). En los casos en que el tumor se encuentre en el lóbulo profundo, se hace necesario realizar la parotidectomía superficial para lograr la visualización y preservación del nervio facial antes de extirpar el lóbulo profundo.

De comprobarse su malignidad por el corte congelado, se evalúa la necesidad de completar la parotidectomía, preservando el nervio facial siempre que sea posible⁽¹⁰⁰⁾ a fin de obtener un adecuado margen quirúrgico. En los casos en que sea necesario sacrificar el nervio facial, se recomienda la reconstrucción inmediata del mismo⁽¹⁰¹⁾.

La disección de cuello usualmente es terapéutica. Las disecciones electivas se reservan para aquellas situaciones en que exista un alto riesgo de metástasis regionales⁽¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾.

El papel de la radioterapia posoperatoria ha sido muy importante en el control local y regional así como en la preservación del nervio facial. Ha demostrado beneficios principalmente en estadios avanzados (III y IV), tumores del lóbulo profundo, cuando los márgenes de resección sean positivos o dudosos y en pacientes con enfermedad regional. Es discutible que en las lesiones de alto grado "per se," se obtenga algún beneficio^(100,104-107).

En los tumores malignos considerados irresecables, la biopsia puede ser incisional (Ej. realizada con una aguja tipo "tru-cut"). Para el tratamiento se utilizan altas dosis de radioterapia, que pueden ser de hasta 7 500 a 8 000 cGy. La morbilidad puede llegar hasta un 23 %⁽⁹⁹⁾.

Tiroides

La determinación de grupos de riesgo en el carcinoma papilar y folicular del tiroides ha permitido un mejor enfoque terapéutico y pronóstico de esta enfermedad⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁷⁾. Los principales sistemas son: el AMES⁽¹⁰⁹⁾, el AGES⁽¹¹⁴⁾, el MACIS⁽¹¹³⁾, el de la Universidad de Ohio⁽¹¹⁶⁾, y el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center⁽¹¹⁷⁾.

Dentro de estos factores, la edad representa el más importante ya que prácticamente divide a los pacientes menores y mayores de 40 años en buen y mal pronóstico respectivamente. Otros factores que influyen son la extensión extratiroidea, el tipo

histológico, el grado histológico, la presencia de enfermedad ganglionar regional y la metástasis a distancia.

La cirugía endoscópica o cirugía video asistida del cuello fue desarrollada para tiroidectomía por Hüscher en 1997⁽¹¹⁸⁾ y se encuentra actualmente en auge como una manera de obtener un buen resultado estético y menos dolor sin aumentar las complicaciones como la lesión de los nervios recurrentes y de las paratiroides y con un tiempo operatorio similar a la cirugía convencional⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾. Es posible realizar lobectomía o tiroidectomía subtotal inclusive con disección de los ganglios yugulares (niveles II, III y IV) y centrales (nivel VI)⁽¹²²⁾.

La realización del ganglio centinela en cáncer diferenciado de tiroides puede tener las siguientes ventajas: selecciona los pacientes que se benefician de una disección ganglionar, más precisión en el estadiamiento, escoge mejor los pacientes que deben recibir yodo radioactivo e identifica mejor ganglios centinelas fuera del compartimiento central (nivel VI)⁽¹²³⁾.

En el carcinoma medular que tiene su origen en las células "C" o parafoliculares^(124,125), la determinación de calcitonina, previa estimulación con pentagastrina, es de utilidad en el estudio de la forma familiar de la enfermedad⁽¹²⁶⁾ y representa un marcador casi ideal tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad.

A una mutación dentro del proto-oncogén RET en el cromosoma 10 se le ha atribuido la responsabilidad de todas las formas de enfermedad familiar. La utilización de la prueba del ADN en familias con riesgo, permite realizar la tiroidectomía antes de que se desarrolle la enfermedad en la glándula y elimina la necesidad de realizar pruebas periódicas de calcitonina^(127,128).

Paratiroides

En el hiperparatiroidismo primario la utilización del sestamibi-Tc99 para la localización de las glándulas paratiroides, principalmente adenoma paratiroideo⁽¹²⁹⁾ y la determinación de parathormona transoperatoria (determinación de parathormona rápida) representan avances importantes recientes.

La gammagrafía con sestamibi-Tc99, especialmente si se combina con el ultrasonido del cuello, es altamente preciso en la selección de candidatos para cirugía radio guiada mínimamente invasiva^(130,131). El sestamibi-Tc99 inicialmente se localiza tanto en el tejido tiroideo como paratiroideo pero este desaparece más rápido del tejido tiroideo que del paratiroideo. Después de la administración del sestamibi-Tc99 se obtienen imágenes colimadas a los 15 minutos y a las 2 horas y se comparan⁽¹³²⁾. Durante la operación se administra una dosis baja (37-110 MBq o 1-3 mCi) de sestamibi-Tc99, que no expone al equipo quirúrgico a la radiación, pero que es efectivo para la detección y localización del tejido hiperfuncionante mediante el detector portátil de partículas gamma (Ej. Gamma Probe, Navigator). El método es menos útil cuando

existen nódulos tiroideos ávidos de sestamibi-Tc99 y fracasa en pacientes sin hallazgos en la gammagrafía preoperatorio⁽¹³³⁾.

La reducción, durante la intervención, de los niveles de paratohormona a la mitad o más a los 10 minutos de la paratiroidectomía, al compararlo con el valor obtenido al iniciar la operación, es un indicativo de que el tejido hiperfuncionante ha sido removido (Ej. adenoma paratiroideo). La falta de reducción en los niveles de paratohormona es indicativo de enfermedad multiglandular paratiroidea^(134,135).

La cirugía endoscópica o cirugía video asistida del cuello fue iniciada por Gagner en 1996⁽¹³⁶⁾ para paratiroidectomía subtotal está en desarrollo como una manera de obtener un buen resultado estético y menos dolor.

Cirugía reconstructiva

Los logros recientes de la cirugía reconstructiva han mejorado los resultados estéticos y funcionales de los pacientes que requieren cirugía resectiva de sus tumores.

Los colgajos microvasculares libres se han popularizado por tener varias ventajas. A saber: menor deformidad en el sitio donante, disminución del volumen muscular produciendo poca deformidad local, mejor función y mayor versatilidad.

Esta técnica ha permitido la utilización de colgajos con mucosa como el de yeyuno (muy útil en la reconstrucción de la hipofaringe) o con hueso para la reconstrucción de la mandíbula (Figura 3).

Requieren de equipos quirúrgicos con entrenamiento específico en cirugía microvascular. En la Tabla 3 se muestra el pedículo vascular de algunos de los colgajos más usados en cabeza y cuello.

Radioterapia y quimioterapia

Radioterapia de intensidad modulada: la terapia con radiación de intensidad modulada (en inglés IMRT) permite variar la intensidad del haz de radiación



Figura 3. Reconstrucción mandibular.

Tabla 3

Pedículo vascular de colgajos usados en cabeza y cuello
(137, 138)

Colgajo	Pedículo vascular
Escapular	Subescapular
Cresta ilíaca	Circunflejo ilíaco profundo
Fíbula	Peroneo
Radial	Radial

en el campo de tratamiento. El objetivo es aportar la cantidad suficiente de radiación al tumor y proteger órganos adyacentes que no requieren la misma dosis de radiación (Ej. glándulas salivales mayores) disminuyendo la morbilidad sin disminuir la efectividad.

Se requiere un sistema de planeación, un acelerador lineal, un sistema de transferencia, verificación y registro de datos, una interfase gráfica para visualización y un programa que automatiza el tratamiento planificado.

Estas características lo hacen ventajoso en cabeza y cuello donde se encuentran estructuras que es conveniente que no sean tratadas^(139,140).

Radioterapia repetida: el antiguo dogma de que los pacientes irradiados adecuadamente no podían ser otra vez sometidos a radiación ha cambiado debido a estudios que han mostrado una mayor tolerancia de ciertos tejidos a dosis hasta dos veces superior, en particular si estos tejidos tienen la oportunidad de recuperarse en el tiempo⁽¹⁾.

Quimioterapia y radioterapia: consiste en la combinación de quimioterapia y de radioterapia, de manera neoadyuvante o concurrente, basado en la observación de la potenciación de sus efectos, con la intención de preservación de órgano y función.

Esto puede ser logrado por diversos mecanismos como la inhibición de la reparación del ADN, la redistribución de las células en las fases del ciclo celular donde son más vulnerables y promoviendo la oxigenación de tejidos hipóxicos⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾.

También se ha observado beneficio al disminuir el desarrollo ulterior de metástasis a distancia.

Las drogas que han mostrado estos efectos son la bleomicina, el mitomicin-c, el metotrexate, el cisplatino, el carboplatino, el 5-fluorouracilo y la hidroxiurea^(49,141,142,144,145).

Se ha reportado un mayor control de la enfermedad^(143,146), pero también una mayor toxicidad⁽¹⁴²⁾.

El estudio de la administración de veteranos de 1991⁽⁴⁹⁾ demostró que el uso en el cáncer de laringe avanzado, de quimioterapia neoadyuvante, seguido de radioterapia, podía ser tan efectivo (en cuanto a sobrevida), como la cirugía seguida de radioterapia, con una posibilidad de preservación del órgano y la función del 64 %.

La quimiorradioterapia concurrente es actualmente el régimen que ha mostrado mejor resultado en el manejo del cáncer avanzado de la laringe (50,51) y el más usado con la intención de preservación de órgano. Mitomicin-c y 5-fluorouracilo se ha estudiado también como una alternativa en pacientes con cáncer avanzado e inoperable en cabeza y cuello con un 63 % de respuestas completas, 36 % de sobrevida a 2 años y con relativa buena tolerancia ⁽¹⁴⁷⁾.

Los pacientes sometidos a cirugía de rescate después de quimioterapia y radioterapia presentan más probabilidad de complicaciones quirúrgicas ^(148,149).

Quimioterapia adyuvante: puesto que muchos de los pacientes con carcinomas localmente avanzados sucumben ante una recaída locorregional, la intención de los tratamientos adyuvantes es reducir esta posibilidad, erradicando cualquier foco de enfermedad remanente microscópica.

Este tipo de quimioterapia puede ser considerada en pacientes con un elevado riesgo de recaída ⁽¹⁴²⁾, en especial si la radioterapia ya no puede ser usada con este fin y su uso ha demostrado disminuir la incidencia de metástasis a distancia ^(145,147).

Se ha recomendado el uso de quimioterapia posoperatoria de forma adyuvante, usualmente asociada a radioterapia, en pacientes considerados de alto riesgo para recaer. Estos son los que presentan dos o más ganglios positivos, extensión extracapsular o márgenes positivos.

Quimioterapia en enfermedad metastásica o recurrente: el objetivo de la utilización de la quimioterapia en esta etapa de la enfermedad es como paliativo mejorando la calidad de vida. Debe ser indicada sólo en pacientes con un buen estado general y posibilidad de respuesta ⁽¹⁴²⁾.

Anticuerpos factor de crecimiento epidérmico (EGFR): el receptor del factor de crecimiento epidérmico se expresa en el 90 % de los cánceres de cabeza y cuello y su sobre expresión se considera un factor de mal pronóstico.

El Cetuximab es un anticuerpo quimérico de la subclase IgG1 con una afinidad de unión al EGFR mayor que el ligando natural, el factor de crecimiento epidérmico (EGF). El Cetuximab bloquea la unión del FGF y del TGF-alfa al EGFR y estimula la internalización del EGFR, retirando eficientemente al receptor de la superficie e impidiendo así la interacción con el ligando. También aumenta la eficacia de la radioterapia al disminuir la proporción de células en fase S y aumentar la de fase G1, facilita la apoptosis, disminuye la capacidad de reparación del DNA y tiene efecto antiangiogénico. No incrementa la toxicidad al ser combinado con otros tratamientos como radioterapia y quimioterapia. Cetuximab en monoterapia ha demostrado el mismo beneficio que en combinación con un derivado del platino en enfermedad recurrente y metastásica. En enfermedad localmente avanzada y en asociación a radioterapia se ha obtenido una mejoría significativa de la sobrevida y del control local y regional ⁽¹⁵⁰⁾.

REFERENCIAS

- Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:1890-1900.
- Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1999;109:880-885.
- Myers LL, Wax MK, Nabi H, Simpson GT, Lamonica D. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope*. 1998;108:232-236.
- Wax MK, Myers LL, Gona JM, Husain SS, Nabi HA. The role of emission tomography in the evaluation of the N-positive neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:163-167.
- Mäkitie AA, Reis PP, Irish J, Zhang T, Chin SF, Chen X, et al. Correlation of Epstein-Barr virus DNA in cell free plasma, functional imaging and clinical course in locally advanced nasopharyngeal cancer: A pilot study. *Head Neck*. 2004;26:815-822.
- Bostick P, Essner R, Glass E, Kelley M, Sarantou T, Foshag LJ, et al. Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanomas to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins. *Arch Surg*. 1999;134:43-49.
- Bostick P, Essner R, Sarantou T, Kelley M, Glass E, Foshag LJ, et al. Intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1997;174:536-539.
- Jansen L, Kooops HS, Nieweg OE, Doting MHE, Kapteijn BAE, Balm AJM, et al. Sentinel node biopsy for melanoma in the head and neck region. *Head Neck*. 2000;22:27-33.
- Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide excision of primary melanoma. *J Am Coll Surg*. 1999;189:247-252.
- Morton DL, Wen D, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol*. 1993;11:1751-1756.
- O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JP, Howman-Giles RB, Petersen-Shaefer K, Shaw HM, et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg*. 1995;170:461-466.
- Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2000;110:198-203.
- Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 1999;21:728-733.
- Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: Solution for the controversies in the N0 neck. *Head Neck*. 2004;26:603-611.
- Robins KT, Medina JE, Wolf GT. Standardizing neck dissection terminology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117:604-605.
- Robins KT, Clayman G, Levine PA, Medina JE, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:751-758.
- Brito-Arreaza E, Pacheco-Soler C, Garriga-García EA, Lugo-Cruz J. Disección posterolateral del cuello. *Rev Venez Oncol*. 1998;10:18-28.
- Diaz EM, Austin JR, Burke LJ, Goepfert H. The posterolateral neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122:477-480.
- Houck JR, Medina JE. Management of cervical lymph node in squamous carcinomas of the head and neck. *Semin Surg Oncol*. 1995;11:228-239.
- Shah JP, Medina JE, Shaha AR, Schantz SP, Marti JR. Cervical lymph node metastasis. *Current Probl Surg*. 1993;30:275-335.
- Byers RM. Factors affecting choice of initial therapy in oral cancer. *Semin Surg Oncol*. 1995;11:183-189.
- Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg*. 1993;166:360-365.
- Looser KG, Shah JP, Strong EW. Significance of "positive" margin in surgical resected epidermoid carcinoma. *Head Neck Surg*. 1978;1:107-111.
- Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*. 1990;160:410-414.
- Spiro RH, Guillamondegui O, Paulino AF, Huvos AG. Patterns of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck*. 1999;21:408-413.
- Massano J, Regateiro FS, Januario G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic factors and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102:67-76.
- Beenken SW, Krontiras H, Mandox WA, Peters GE, Soong S, Urist MM. T1 and T2 squamous cell carcinoma of the tongue. Prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. *Head Neck*. 1999;21:124-130.
- Byers RM, El-Naggar AK, Lee Y-Y, Rao B, Fornage B, Terry NHA. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck*. 1998;20:138-144.
- Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MH, Robertson AG, MacDonald DG. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck*. 1999;21:517-525.
- Hughes CJ, Gallo O, Spiro RH, Shah JP. Management of occult neck metastases in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*. 1993;166:380-383.
- McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. Floor of mouth carcinoma: The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:278-282.
- Yuen APA, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head Neck*. 1997;19:583-588.
- Zbaren P, Nuyens M, Caversaccio M, Stauffer E. Elective neck dissection for carcinomas of the oral cavity: Occult metastases, neck recurrences, and adjuvant treatment of pathologically positive necks. *Am J Surg*. 2006;19:756-760.
- Larson DL, Sanger JR. Management of the mandible in oral cancer. *Semin Surg*

- Oncol. 1995;11:190-199.
35. Bartelbort SW, Ariyan S. Mandible preservation with oral cavity carcinoma: Rim mandibulectomy versus sagittal mandibulectomy. *Am J Surg.* 1993;166:411-415.
 36. Shpitzer T, Neligan PC, Guffane PJ, Boyd BJ, Gur E, Rotstein LE, et al. The free iliac crest and fibula flaps in vascularized oromandibular reconstruction: Comparison and long-term evaluation. *Head Neck.* 1999;21:639-647.
 37. Sturgis EM, Moore BA, Glisson BS, Shin DM, Byers RM. Neoadjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: A case series. *Head Neck.* 2005;27:748-756.
 38. Bradford CR, Futran N, Peters G. Management of tonsil cancer. *Head Neck.* 1999;21:657-662.
 39. Foote RL, Schild SE, Trompson WM, Buskirk SJ, Olsen KD, Stanley RJ, et al. Tonsil cancer: Patterns of failure after surgery alone and surgery combined with postoperative radiation therapy. *Cancer.* 1994;73:2638-2647.
 40. Deleyannis FWB, Weymuller EA, Coltrera MD. Quality of life of disease-free survivors of advanced (stage III or IV) oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 1997;19:466-473.
 41. Brunin F, Mosseri V, Jaulerry C, Point D, Cosset JM, Rodriguez J. Cancer of the base of the tongue: Past and future. *Head Neck.* 1999;21:751-759.
 42. Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, Carper E, Gaynor JJ, Sessions RB. Performance status after treatment for squamous cell cancer on the base of tongue: A comparison of primary radiation therapy versus primary surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:953-957.
 43. Harrison LB, Zelefsky MJ, Sessions RB, Fass DE, Armstrong JG, Pfister DG, et al. Base of tongue cancer treated with external beam radiation plus brachytherapy: Oncologic and functional outcome. *Radiology.* 1992;184:267-270.
 44. Spector JG, Sessions DG, Chao KSC, Haughey BH, Hanson JM, Simpson JR, et al. Stage I (T1 N0 M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: Therapeutic results and voice preservation. *Head Neck.* 1999;21:707-717.
 45. Hintz BL, Kagan AR, Wollin M, Miles J, Flores L, Nussbaum H, et al. Local control of T1 vocal cord cancer with radiation therapy: The importance of tumor character vs. treatment parameters. *Head Neck Surg.* 1983;5:204-210.
 46. Howell-Burke D, Peters LJ, Goepfert H. T2 glottic cancer: Recurrence, salvage, and survival after definitive radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:830-835.
 47. Spector JG, Sessions DG, Chao KSC, Hanson JM, Simpson JR, Perez CA. Management of stage II (T2 N0 M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck.* 1999;21:116-123.
 48. Gowda RV, Henk JM, Mais KL, Sykes AJ, Swindell R, Slevin NJ. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: The Christie and Royal Marsden Hospital experience. *Radiation and Oncology.* 2003;68:105-111.
 49. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1685-1690.
 50. Forastiere AA, Berkey B, Maor M. Phase III trial to preserve the larynx: Induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone. Intergroup trial R91-11. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:2a. abstract.
 51. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091-2098.
 52. García-Colina J, Garriga-García E, Hidalgo I. Laringectomía glótica total. experiencia en el I.O.L.R. *Rev Venez Oncol.* 1993;5:30-33.
 53. Garriga-Michelena E, Henríquez O, García-Colina J, Garriga-García E. 25 años de la laringectomía glótica: estudio multi-institucional en 115 pacientes con carcinoma epidermoide glótico estadio I. *Rev Venez Oncol.* 1997;9:176-182.
 54. Garriga-Michelena E. La laringectomía glótica total experiencia personal. *Gac Méd Caracas.* 1994;102:151-162.
 55. Garriga-Michelena E. Laringectomía glótica total conservando las funciones respiratoria y fonatoria. *Gac Méd Caracas.* 1977;80:523-533.
 56. Norris CM. Technique of extended fronto-lateral partial laryngectomy. *Laryngoscope.* 1958;68:1240.
 57. Rodríguez Cuevas S, Labastida S, González D, Briseño N, Cortez H. Partial laryngectomy as a salvage surgery for radiation failures in T1-T2 laryngeal cancer. *Head Neck.* 1998;20:630-633.
 58. Soo KC, Shah JP, Gopinath KS, Jaques DP, Gerold FP, Strong EW. Analysis of prognostic variables and results after vertical partial laryngectomy. *Am J Surg.* 1988;156:264-268.
 59. Soo KC, Shah JP, Gopinath KS, Gerold FP, Jaques DP, Strong EW. Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. *Am J Surg.* 1988;156:264-268.
 60. Schwaab G, Mamelle G, Lartigau E, Parise O, Wibault P, Lubinski B. Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy. *Am J Surg.* 1994;168:474-475.
 61. Shah JP, Loree TR, Kowalski L. Conservation surgery for radiation-failure carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck.* 1990;12:326-331.
 62. Chevalier D, Piquet JJ. Subtotal laryngectomy with cricohyoidopexy for supraglottic carcinoma: Review of 61 cases. *Am J Surg.* 1994;168:472-473.
 63. Lima RA, Freitas EQ, Kligerman J, Paiva FP, Dias FL, Barbosa MM, Sa GM, Soares JR. Near total laryngectomy for treatment of advanced laryngeal cancer. *Am J Surg.* 1997;174:490-491.
 64. Bernal-Sprekelsen M, Villaseca-González I, Blanch-Alejandro JL. Predictive values for aspiration after endoscopic laser resections of malignant tumors of the hypopharynx and larynx. *Head Neck.* 2004;26:103-110.
 65. Motta G, Esposito E, Testa D, Iovine R, Motta S. CO₂ laser treatment of supraglottic cancer. *Head Neck.* 2004;26:442-446.
 66. Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck.* 2004;26:477-484.
 67. Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, Shah JP, Spiro RH, Armstrong JG, et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced hypopharynx cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111:31-37.
 68. Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HAJ, Hun J, Harrison LB, Shah JP. Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116:637-641.
 69. Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP, Ariyan S, Brown S, Fee WE, et al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. *Laryngoscope.* 1997;107:1005-1017.
 70. Beauvillan C, Mabe M, Bourdin S, Peuvrel P, Bergerot P, Riviere A, et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. *Laryngoscope.* 1997;107:648-653.
 71. Samant S, Kumar P, Wang J, Hanchett C, Vieira F, Murry T, et al. Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: Disease control and preservation of organ function. *Head Neck.* 1999;21:595-601.
 72. Villaseca I, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M, Moragas M. CO₂ laser surgery: A larynx preservation alternative for selected hypopharyngeal carcinomas. *Head Neck.* 2004;26:953-959.
 73. Nass de Ledo I, Marciano D, Quintero AR. Tumores del antro maxilar: resultados con radioterapia. *Rev Venez Oncol.* 2000;12:9-18.
 74. Parsons JT, Kimsey FC, Mendelhall WM, Million RR, Cassisi NJ, Stringer SP. Radiation therapy for sinus malignancies. *Otolaryngol Clin North Am.* 1995;28:1259-1268.
 75. Paulino AC, Marks JE, Bricker P. Results of treatment of patients with maxillary sinus carcinoma. *Cancer.* 1998;83:457-465.
 76. Porceddu S, Martin J, Shanker G, Weih L, Russell C, Rischin D, Corry J, Peters L. Paranasal sinus tumors: Peter MacCallum Cancer Institute experience. *Head Neck.* 2004;26:322-330.
 77. McGuirt WF. Maxillectomy. *Otolaryngol Clin North Am.* 1995;28:1175-1189.
 78. Padrón J, Ferrer S. Tumores del antro maxilar. *Rev Venez Oncol.* 1989;1:49-54.
 79. Lund VJ, Howard DJ, Wei WI, Cheesman AD. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: A 17-year of experience. *Head Neck.* 1998;20:97-105.
 80. Osguthorpe JD, Patel S. Craniofacial approaches to sinus malignancy. *Otolaryngol Clin North Am.* 1995;28:1239-1257.
 81. Pitman KT, Prokopakis EP, Aydogan B, Segas J, Carrau L, Snyderman CH, et al. The role of skull base surgery for the treatment of adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract. *Head Neck.* 1999;21:402-407.
 82. Suarez C, Llorente JL, Fernández de León R, Maseda E, López A. Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Head Neck.* 2004;26:136-144.
 83. Genden EM, Wallace DJ, Okay D, Urken ML. Reconstruction of the hard palate using the radial forearm free flap: Indications and outcomes. *Head Neck.* 2004;26:808-814.
 84. Yamamoto Y, Kawashima K, Sigihara T, Nohira K, Furuta Y, Fukuda S. Surgical management of maxillectomy defects based on the concept of buttress reconstruction. *Head Neck.* 2004;26:247-256.
 85. Lee TJ, Huang FS, Huang CC. Tailored endoscopic surgery for the treatment of sinonasal inverted papilloma. *Head Neck.* 2004;26:145-153.
 86. Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: Epidemiology, staging, and treatment. *Semin Oncol.* 1994;21:382-397.
 87. Dimery IW, Peters LJ, Goepfert H, Morrison WH, Byers RM, Guillory C, et al. Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1993;11:1919-1928.
 88. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Fase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16:1310-1317.
 89. Chua DTT, Sham JST, Au GKH. Concurrent chemoradiation with cisplatin followed by adjuvant chemotherapy with ifosfamide, 5-fluorouracil, and leucovorin for stage IV nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 2004;26:118-126.
 90. Geara FB, Glisson BS, Saugineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma: Results of a matched cohort study. *Cancer.* 1997;79:1279-1286.
 91. Taamma A, Fandi A, Azli N, Wibault P, Chouaki N, Hasbini A, et al. Phase II trial of chemotherapy with 5-fluorouracil, bleomycin, epirubicin, and cisplatin for patients with locally advanced, metastatic, or recurrent undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type. *Cancer.* 1999;86:1101-1108.
 92. Lee AWM, Poon YF, Foo W, Law SCK, Cheung FK, Chan DKK, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: Overall survival and patterns of failure. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1992;23:261-270.
 93. Hwang J-M, Fu KK, Phillips TL. Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Oncol Biol Phys.* 1999;41:1099-1111.
 94. Pryzant RM, Wendi CD, Delclos L, Peters LJ. Re-treatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1992;22:941-947.
 95. Ahn YC, Kim DY, Huh SJ, Buck CH, Park K. Fractionated stereotactic radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal cancer: Report of three cases. *Head Neck.* 1999;21:338-345.
 96. Mitsuhashi N, Sakurai H, Katano S, Kurosa H, Hasegawa M, Akimoto T, et al. Stereotactic radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 1999;109:805-809.
 97. Fandi A, Taamma A, Azli N, Bachouchi M, Yanes B, Armand JP, et al. Palliative treatment with low-dose continuous infusion 5-Fluorouracil in recurrent and/or metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma type. *Head Neck.* 1997;19:41-47.
 98. Wei WI, Ho CM, Yuen PW, Fung CF, Sham ST, Lam KH. Maxillary swing approach for resection of tumors in and around the nasopharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:638-642.
 99. Ravasz LA, Terhaard CHJ, Hordijk GJ. Radiotherapy in epithelial tumors of the parotid gland: Case presentation and literature review. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1990;19:55-59.

100. Spiro RH. Changing trends in the management of salivary tumors. *Semin Surg Oncol.* 1995;11:240-245.
101. Chevey ML, McKenna MJ, Nath R, Healy C, Bartlett SP. Facial nerve reconstruction and facial reanimation following oncologic surgery. *Head Neck.* 1999;21:276-284.
102. Armstrong J, Harrison L, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer.* 1992;69:615-619.
103. Kelley DJ, Spiro R. Management of the neck in parotid carcinoma. *Am J Surg.* 1996;172:695-697.
104. Armstrong J, Harrison L, Spiro RH, Fass DE, Strong EW. Malignant tumors of major salivary glands origin: A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:290-293.
105. Harrison L, Armstrong J, Spiro RH, Fass DE, Strong EW. Postoperative radiation therapy for major salivary gland malignancies. *J Surg Oncol.* 1990;45:52-55.
106. Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, Smith P, McGurk M. Long-term follow-up of over 1 000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. *Br J Surg.* 1996;83:1750-1754.
107. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Malignant mixed tumor of salivary origin. *Cancer.* 1977;39:338-396.
108. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg.* 1995;170:467-470.
109. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988;104:947-953.
110. Coburn MC, Wanebo HJ. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer. *Am J Surg.* 1995;170:471-475.
111. Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg.* 1992;164:671-676.
112. Davis NL, Bugis SP, McGregor GI, Germann E. An evaluation of prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer. *Am J Surg.* 1995;170:476-480.
113. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1 779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050-1058.
114. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.* 1987;102:1088-1095.
115. Loree TR. Therapeutic implications of prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Semin Surg Oncol.* 1995;11:246-255.
116. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418-428.
117. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head Neck.* 1998;20:26-30.
118. Hüscher CSG, Chiodini S, Napolitano C. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc.* 1997;11:887.
119. Yamashita H, Watanabe S, Koike E, Ohshima A, Uchino S, Kuroki S, et al. Video-assisted thyroid lobectomy through a small wound in the submandibular area. *Am J Surg.* 2002;183:286-289.
120. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Lulli P, Rossi ED, Fadda G, et al. Safety of video-assisted thyroidectomy versus conventional surgery. *Head Neck.* 2005;27:58-64.
121. Sebag F, Palazzo FF, Harding J, Sierra M, Ippolito G. HS evolution from endoscopic parathyroidectomy. *World J Surg.* 2006;30:802-805.
122. Kitagawa W, Shimizu K, Akasu H, Tanaka S. Endoscopy neck surgery with lymph node dissection for papillary carcinoma of the thyroid using a totally gasless anterior neck skin lifting method. *J Am Coll Surg.* 2003;196:990-994.
123. Rubello D, Pelizzo MR, Al-Nahhas A, Salvatori M, O'Leary MJ, Giuliano AE, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Apr 15; [Epub ahead of print](en imprenta).
124. Sessions RB, Davidson BJ. Thyroid cancer. *Med Clin North Am.* 1993;77:517-538.
125. Sizemore GW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Semin Oncol.* 1987;14:306-314.
126. Austin JR, El-Naggar AK, Goepfert H. Thyroid cancers II. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29:611-627.
127. Evans DB, Fleming JB, Lee JE, Cote G, Gagel RF. The surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1999;16:50-63.
128. Wohlk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordóñez NG, Gagel RF. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:1-25.
129. Schommartz B, Cupisti K, Antke D, Schmidt D, Knoefel WT, Müller HW. Localisation of parathyroid glands using planar (99m)Tc-sestamibi scintigraphy. Comparison between subtraction and dual phase technique. *Nuklearmedizin.* 2006; 45:115-121.
130. Rubello D, Casara D, Giannini S, Piatto A, Dalle L, Pagetta C, et al. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: An attractive therapeutic option for elderly patients with primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun.* 2004;25:901-908.
131. Rubello D, Massaro A, Cittadin S, Rampin L, Al-Nahhas A, Boni G, et al. Role of (99m) Tc-sestamibi SPECT in accurate selection of primary hyperparathyroidism patients for minimally invasive radio-guided surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 Jun 28; [Epub ahead of print](en imprenta).
132. Petti GH, Kirk GA. Parathyroid imaging. *Otolaryngol. Clin North Am.* 1996;29:681.
133. Rubello D, Pelizzo MR, Boni G, Schiavo R, Vaggelli L, Villa G, et al. Radioguided surgery of primary hyperparathyroidism using the low dose 99m Tc-sestamibi protocol: Multiinstitutional experience from the Italian Study Group on Radioguided Surgery and Immunoscintigraphy (GISCRIS). *J Nucl Med.* 2005;46:198-199.
134. Golstein RE, Carter WM, Fleming M, Bumpous J, Lentsch E, Rice M, et al. Unilateral cervical surgical exploration aided by intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism and equivocal sestamibi scan results. *Arch Surg.* 2006;141:552-557.
135. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. *Arch Surg.* 2006;141:483-487.
136. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83:875.
137. Ariyan S, Ross DA, Sasaki CT. Reconstruction of the head and neck. *Surg Oncol Clin North Am.* 1997;6:1-43.
138. Larson DL, Sanger JR. Management of the mandible in oral cancer. *Semin Surg Oncol.* 1995;11:190-199.
139. Fernandes da Silva JL. Innovaciones tecnológicas IMTR experiencia latinoamericana. TIPS publicación de XI Congreso Venezolano de Oncología (Ed) TIPS Imagen y Publicación; 2004.
140. Andur RJ, Li JG, Liu C, Hinerman RW, Mendenhall WM. Unnecessary laryngeal irradiation in the IMRT era. *Head Neck.* 2004;26:257-264.
141. Haffty BG, Son YH, Papac R, Sasaki CT, Weisberg JB, Fisher D, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of the Yale mitomycin randomized trials. *J Clin Oncol.* 1997;15:268-276.
142. Liggett W, Forastiere AA. Chemotherapy advances in head and neck oncology. *Semin Surg Oncol.* 1995;11:265-271.
143. Stupp R, Weichselbaum RR, Vokes EE. Combined modality therapy of head and neck cancer. *Semin Oncol.* 1994;21:349-358.
144. Haraf DJ, Kies M, Rademaker AW, Stenson K, Mittal B, Pelzer H, et al. Radiation therapy with concomitant hydroxyurea and fluorouracil in stage II and III head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:638-644.
145. Jacobs C, Pinto H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of the head and neck cancers: The next chapter. *Semin Oncol.* 1995;22:540-552.
146. Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel J-M, Colin P, Dray M, Caldarelli DD, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 1994;12:385-395.
147. Jacobs C. Adjuvant and neoadjuvant treatment of the head and neck cancers. *Semin Oncol.* 1991;18:504-514.
148. Eishbruch A, Thornton AF, Urba S, Esclamado RM, Carroll WR, Bradford CR, et al. Chemotherapy followed by accelerated fractionated radiation for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2322-2330.
149. Sessler AM, Esclamado RM, Wolf GT. Surgery after organ preservation therapy: Analysis of wounds complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:162-165.
150. Mesia R. Bloqueo del EGF-R en el tratamiento actual del cáncer de cabeza y cuello. *Rev Venez Oncol.* 2006;18(Supl):59-62.