



Metástasis ganglionares cervicales de carcinoma epidermoide con tumor primario desconocido. Abordaje diagnóstico-terapéutico actual

Gallegos-Hernández JF

Resumen

Cuando se identifican metástasis ganglionares en el cuello, pero la evaluación clínica, por imagen y endoscópica no permite identificar al tumor primario, se establece el diagnóstico de metástasis con primario desconocido; en esta enfermedad la mayoría de los pacientes tiene confinada la neoplasia al área supraclavicular, por lo que es innecesario efectuar una búsqueda sistemática. La mayor parte de las metástasis son de carcinoma epidermoide, el tumor más frecuente originado en las mucosas de la cabeza y el cuello. La falta de un tumor primario nos obliga a tratar no sólo el cuello, sino los sitios del probable primario y el cuello contralateral; sin embargo, en la actualidad la morbilidad que este tratamiento causa cuestiona la utilidad de realizar el mismo de manera rutinaria. La gran mayoría de los pacientes no pueden tratarse con una sola variedad terapéutica y debe someterse a cirugía, radioterapia o asociación de quimio-radioterapia; la clave para la decisión terapéutica es la estadificación adecuada. La radioterapia de intensidad modulada y el valor del virus del papiloma humano y de Epstein-Barr en el origen del cáncer de cabeza y cuello han cambiado el abordaje terapéutico de este padecimiento. El objetivo de este artículo es ofrecer a los lectores los fundamentos diagnósticos-terapéuticos actuales de esta neoplasia.

PALABRAS CLAVE: metástasis ganglionares, primario desconocido, disección de cuello.

An Orl Mex Dec 2015-Feb 2016;61(1):57-65.

Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from unknown primary. Current diagnostic and therapeutic approach.

Gallegos-Hernández JF

Abstract

When lymph node metastases are identified in the neck, but the clinical, imaging and endoscopy evaluation does not identify the primary tumor,

Cirujano oncólogo. Departamento de tumores de cabeza y cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. José Francisco Gallegos Hernández
Centro Médico ABC Santa Fe
Consultorio 150
Av. Carlos Graef Fernández 154
05300 Ciudad de México
gal61@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Gallegos Hernández JF. Metástasis ganglionares cervicales de carcinoma epidermoide con tumor primario desconocido. Abordaje diagnóstico-terapéutico actual. An Orl Mex. 2016;61(1):57-65.

diagnosis of metastases with unknown primary is established; in this entity most patients have tumor confined to the supraclavicular area, so it is unnecessary to carry out systematic search. Most metastases are squamous cell carcinoma, the most common tumor originated in head and neck mucosa. The lack of a primary tumor requires treatment not only of the neck, but also of the sites where the primary tumor could arise and of contralateral neck, but the morbidity that this treatment produces makes questionable the need to do it routinely. The vast majority of patients with a primary unknown cannot be treated with a single therapeutic modality and must be submitted to surgery, radiotherapy or concomitant chemo-radiotherapy, the key to the therapeutic decision is the proper staging. The modulated intensity radiation therapy, and the value of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in the etiology of head and neck cancer have changed the therapeutic approach to this entity in last years. The aim of this paper is to provide readers with current diagnostic and therapeutic approach of this neoplasm.

KEYWORDS: cervical node metastasis; primary unknown; neck dissection

Cirujano oncólogo. Departamento de tumores de cabeza y cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. José Francisco Gallegos Hernández
Centro Médico ABC Santa Fe
Consultorio 150
Av. Carlos Graef Fernández 154
05300 Ciudad de México
gal61@prodigy.net.mx

ANTECEDENTES

Una causa frecuente de consulta a médicos especialistas en el área cérvico-facial (Otorrinolaringología, Cirugía maxilofacial, Oncología, Endocrinología, etc.) es la existencia persistente de una masa en el cuello lateral; esto es, entre la línea media anterior del cuello, el borde anterior del músculo trapecio, la mandíbula y la clavícula, sin que esta masa se asocie con ningún otro signo o síntoma con causa aparente.

Cuando se descarta que este bulto se debe a un proceso infeccioso, malformación congénita o sea motivado por un evidente tumor en el área de la cabeza y cuello (boca, orofaringe, piel, etc.), el siguiente paso diagnóstico es efectuar una biopsia por aspiración con aguja fina o de corte guiada por ultrasonido; si la citología reporta metástasis de carcinoma epidermoide estamos ante una entidad conocida como metástasis cervicales de carcinoma epidermoide con primario en estudio.

Este padecimiento nos obliga a efectuar una serie de análisis clínicos y paraclínicos a fin de encontrar el sitio del tumor primario; si esto no se logra, a la entidad nosológica se le conoce como metástasis cervicales de carcinoma epidermoide con primario desconocido.

El diagnóstico y tratamiento de las metástasis de primario desconocido cambiaron radicalmente en los últimos 10 años gracias a la tecnología para identificar el tumor primario, al conocimiento del comportamiento oncológico de estos pacientes, a la identificación de factores de riesgo y al desarrollo de técnicas de tratamiento que incrementan la calidad de vida sin menoscabo del control neoplásico.

El objetivo de este artículo es comunicar, con base en la evidencia clínica actual, el abordaje diagnóstico-terapéutico recomendado en pacientes con metástasis cervicales de carcinoma epidermoide con primario desconocido.



Epidemiología

Las metástasis de primario desconocido son más frecuentes en pacientes masculinos entre la quinta y la séptima décadas de la vida, generalmente consumidores de etanol y tabaco y representan aproximadamente 5% de las neoplasias del área de la cabeza y cuello.

Los niveles cervicales que comúnmente afectan son el II, III y IV (yugulares superiores, medios e inferiores) y la etapa encontrada con más frecuencia es la cN2b (múltiples adenopatías metastásicas menores de 6 cm en un solo lado del cuello); la segunda forma de manifestación es una masa única menor de 2 cm (cN1).¹

Patogenia

La mayor parte de las metástasis cervicales sin primario conocido son de carcinoma epidermoide, de manera que cuando se utiliza el término metástasis de primario desconocido se refiere a este tipo de neoplasia; sin embargo, existe otro tipo de metástasis menos frecuentes, como de adenocarcinoma, de melanoma, de carcinoma indiferenciado y de linfoepitelioma;² cada una de estas histologías requiere una evaluación diferente.

Las principales causas por las que no se encuentra el tumor primario son:

1. Debido a que los propios ganglios cervicales sean el origen primario de la neoplasia.
2. Debido a que el tumor primario esté en contacto con las adenopatías metastásicas (por ejemplo, metástasis en el espacio parafaríngeo y tumor originado en el espesor de la pared lateral de la faringe).
3. Debido a que el tumor primario sea lo suficientemente pequeño para no identificarse con ningún método diagnóstico; esto sucede, sobre todo, en áreas de difícil eva-

luación, como el tejido linfático del anillo de Waldeyer, de la base de la lengua, en las regiones amigdalinas o en las paredes laterales de la nasofaringe.

Cuando se hace el diagnóstico de metástasis de carcinoma epidermoide en los ganglios del cuello y la evaluación inicial no muestra un tumor primario, el origen de éstas prácticamente está limitado al área supraclavicular, de manera que el ejercicio diagnóstico en búsqueda de primario infraclavicular es innecesario.

Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico de metástasis de primario desconocido se debe contar con la evidencia histológica o citológica de células metastásicas de origen epitelial en el ganglio o ganglios cervicales y debe haber ausencia de identificación del tumor primario en el examen físico oral-orofaríngeo convencional con luz blanca, ausencia de áreas de sospecha en la evaluación de la mucosa oral y orofaríngea con luz fluorescente, ausencia de áreas de sospecha en la mucosa de las vías aerodigestivas superiores en la triple endoscopia (naso-faríngeo-laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia) y finalmente, la tomografía computada por emisión de positrones no debe mostrar áreas de sospecha, aunque su utilidad aún es tema de controversia, porque no necesariamente implica la identificación del tumor primario y la relación costo-beneficio es discutible.^{3,4}

Examen clínico

Debe explorarse completamente el área cervicofacial; el sitio de metástasis en el cuello orienta al área en la que con mayor posibilidad puede encontrarse el tumor primario; en pacientes con metástasis en los niveles I y II la cavidad oral es el sitio con mayor riesgo, en los niveles II y III son la orofaringe y la laringe supraglótica, en la región parafaríngea es la hipofaringe y

laringe supraglótica; en el nivel IV la laringe, la hipofaringe y el esófago cervical, y en el nivel V la nasofaringe. Cuando las metástasis son bilaterales hay que descartar que el primario se encuentre en la nasofaringe, sospecha que aumenta si la histología es carcinoma indiferenciado o linfopitelioma.

Se consideran áreas de sospecha la existencia de placas induradas en la mucosa, áreas de induración submucosa, úlceras o áreas con sangrado espontáneo o a la presión. La existencia de cualquier área de sospecha es indicativo de efectuar biopsia.⁵

La toma de biopsias al azar de la mucosa del área de la cabeza y cuello ha sido una conducta clásicamente efectuada durante el diagnóstico de las metástasis de primario desconocido; sin embargo, su utilidad es cuestionable y en la actualidad está contraindicada porque la posibilidad de encontrar el primario con este método es muy baja y la morbilidad, tiempo y costo rebasan al beneficio.²

Evaluación endoscópica

Se prefiere la evaluación con fibra óptica y ésta debe incluir la visualización de la nasofaringe, la orofaringe con especial atención a la zona valdecular y la base de la lengua, la laringe con especial atención al área del muro faringolaringeo, la hipofaringe, el esófago cervical y la tráquea. Encontrar algún área de sospecha por este método es indicativo de realizar biopsia.²

Cuando las metástasis se reportan como carcinoma indiferenciado o tipo linfopitelioma se aconseja realizar cepillado y citología del techo de la nasofaringe y del área del torus tubario, porque la mucosa de esta región es el sitio que con mayor frecuencia origina este tipo de metástasis; la identificación del virus del Epstein-Barr en el producto de esta muestra también es aconsejable

porque su existencia identifica a los pacientes cuyo origen es esta región anatómica.⁶

Iconografía

Los estudios de imagen que permiten evaluar adecuadamente a un paciente con metástasis de primario desconocido son:

Ultrasonido cervical. Permite identificar las características de las adenopatías y puede guiar la biopsia con aguja fina o de corte hasta el sitio de mayor sospecha, lo que disminuye la tasa de falsos negativos.⁷

Tomografía. Permite identificar con alta sensibilidad el tamaño de la metástasis, su número y la existencia de ruptura capsular ganglionar e invasión de los tejidos blandos.²

Tomografía por emisión de positrones. Tiene sensibilidad de 69% para la identificación del tumor primario, sobre todo en la amígdala palatina y la base de la lengua; su sensibilidad es mayor a la de la tomografía y la resonancia.⁸ La tomografía por emisión de positrones debe efectuarse antes de cualquier procedimiento invasivo con carácter terapéutico, con el fin de disminuir la tasa de falsos positivos. La identificación de un sitio con sospecha de ser el origen del tumor obliga a fundamentarlo en términos histológicos. Por lo general, esto se hace con biopsia por aspiración o con aguja de corte-aspiración guiada por algún método de imagen, por ejemplo, tomografía. Sin embargo, su costo y relativa baja sensibilidad han sido motivo de que algunos autores cuestionen su utilidad rutinaria en la estadificación de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.⁴

La identificación del sitio de origen de las metástasis permite etapificar al paciente y tratarlo con base en el estadio; descarta, por razones obvias, el diagnóstico de metástasis de primario desconocido.



Si el tumor primario no se identifica con estos métodos está indicado realizar amigdalectomía ipsilateral al sitio de las metástasis, debido a que la mayor parte de los primarios puede encontrarse en las criptas amigdalinas.^{2,8,9} Este procedimiento es importante, porque la identificación de carcinoma epidermoide oculto en el tejido amigdalino permite centrar el tratamiento en la orofaringe y evita la radioterapia a toda la mucosa cérvico-facial, con la consecuente morbilidad.

Biopsia

El método de biopsia recomendado del tumor cervical es el de mínima invasión guiada por ultrasonido, ya sea con aguja delgada o preferentemente de corte; incluso en metástasis palpables, la guía ultrasonográfica permite identificar el sitio de mayor posibilidad de tumor viable y evita que obtengamos la muestra de sitios con necrosis tumoral que suelen no ofrecer diagnóstico; la biopsia abierta, ya sea por escisión o incisional, no es el primer procedimiento a efectuar, aunque puede considerarse en tres situaciones:

- a) Cuando se ha completado la evaluación clínica inicial del paciente y no es posible efectuar una biopsia de mínima invasión; no se aconseja como procedimiento inicial.
- b) Cuando la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido o la biopsia con aguja de corte no son diagnósticas o no es posible realizarlas.
- c) Cuando existe sospecha de que el primario pudiese ser de origen orofaríngeo (amigdalino), con el fin de identificar la existencia de virus del papiloma humano (VPH) en el tejido ganglionar y no puede realizarse biopsia con aguja de corte.

Si se realiza biopsia abierta debe apegarse a dos recomendaciones precisas:

- a) La incisión en el cuello siempre debe efectuarse de manera que no afecte la incisión definitiva de la disección de cuello.
- b) Debe evitar la siembra neoplásica en la herida que ocurre al fraccionar la masa tumoral y contaminar el área quirúrgica, porque en estos casos es necesario efectuar disección radical clásica, lo que implica morbilidad para el paciente.

El valor del VPH

En la actualidad, el virus del papiloma humano es probablemente el tercer agente etiológico en importancia, después del consumo de alcohol y de tabaco, del carcinoma epidermoide de las vías aerodigestivas superiores.¹⁰ Se reconoce como agente etiológico con relación causa-efecto, sobre todo en pacientes con carcinoma epidermoide orofaríngeo; diversos subtipos se han relacionado, pero el VPH16 es el más frecuente.¹¹ El valor del VPH como factor pronóstico se investiga, pero al parecer en los individuos con cáncer de orofaringe que no fuman ni beben alcohol y son positivos al ADN del VPH el pronóstico es mejor que el de los que no lo tienen, probablemente debido a que la lesión crónica de la mucosa inducida por la intoxicación es menor y no necesariamente por un papel protector del VPH.^{12,13}

La presencia del ADN del VPH en el tejido ganglionar metastásico implica que el tumor primario sea originado con mucho mayor frecuencia en la mucosa orofaríngea y se ha propuesto que debido al mejor pronóstico de estos pacientes y al sitio de origen así identificado, el tratamiento de las metástasis de primario no conocido pueda modificarse, limitando los campos

de radioterapia al cuello y a la orofaringe, lo que evita radiar innecesariamente toda la mucosa cérvico-facial y, en consecuencia, disminuye la morbilidad que este tratamiento ocasiona.¹⁴

La identificación del VPH o de la proteína p16 en las metástasis cervicales identifica a los pacientes cuyo primario se origina en la orofaringe y, en consecuencia, disminuye el número de pacientes con verdaderas metástasis de primario desconocido.¹⁵

Tratamiento

El tratamiento de las metástasis de primario desconocido evolucionó recientemente y se espera que en pocos años sea mucho más selectivo; los pacientes con este padecimiento eran sometidos a disección radical clásica de cuello; si esto era posible, seguida de radioterapia radical a ambos lados del cuello y a todas las mucosas del área cérvico-facial, desde la nasofaringe hasta la hipofaringe (radiación pan-mucosa).¹⁶

En la actualidad se cuestiona si todos los pacientes deben recibir de manera rutinaria este tratamiento, debido a la morbilidad que implica la radioterapia a la mucosa del área de la cabeza y el cuello; el fundamento de este tratamiento es que la posibilidad de que el tumor apareciese en el transcurso del seguimiento era mínima; sin embargo, el conocimiento actual de diversos factores predictores, como sitio de las metástasis, tipo histológico y existencia del VPH, permite distinguir diferentes grupos de riesgo.¹⁴

Aún no existe evidencia con nivel suficiente para excluir el tratamiento clásico rutinario; sin embargo, todo parece indicar que los factores pronóstico juegan un papel importante en la selección e identificación de pacientes para tratamiento con base en ellos; los factores más importantes son la etapa, el estado ganglionar, la imagen topográfica de las metástasis, el sitio

de metástasis cervicales y la existencia o no del virus del papiloma humano.¹⁷

No se ha demostrado que la cirugía seguida de radioterapia o quimio-radioterapia sea superior a la cirugía de rescate (efectuado posterior a radioterapia o quimio-radioterapia), de manera que la morbilidad determina la secuencia terapéutica con base en la etapa ganglionar en el momento del diagnóstico; así, podemos distinguir dos grandes grupos:

cN1-cN2A. Enfermedad limitada; en pacientes con metástasis única de hasta 4 cm, la intervención quirúrgica y la radioterapia ofrecen la misma tasa de control; si no existe VPH cualquiera de los dos tratamientos es suficiente; la disección de cuello debe incluir los cinco niveles y puede conservar las estructuras no ganglionares (disección radical modificada de cuello);¹⁸ la radioterapia debe incluir la totalidad del cuello problema, si existe el virus se deberá incluir la orofaringe en el campo de radiación. La necrosis ganglionar detectada en tomografía podría favorecer el tratamiento quirúrgico inicial porque la tasa de respuesta a radioterapia en estos pacientes es menor.²

cN2B-cN3. Enfermedad voluminosa; en este grupo de pacientes una sola variedad terapéutica no es suficiente para lograr el control regional; las alternativas terapéuticas son radioterapia seguida de cirugía, quimio-radioterapia seguida de cirugía o cirugía inicial si la neoplasia es resecable.

En pacientes con múltiples metástasis ganglionares o metástasis mayores a 4 cm (*cN2B*) es conveniente iniciar el tratamiento con disección de cuello, la radicalidad dependerá del volumen tumoral y la infiltración de las estructuras ganglionares en el momento del diagnóstico, puede ser radical modificada o radical clásica, este procedimiento permite hacer una correcta etapificación histopatológica, conocer los



factores pronóstico en los ganglios disecados y seleccionar a los pacientes con base en éstos para prescribirles radioterapia coadyuvante o quimio-radioterapia si tuviesen factores pronóstico adversos (múltiples metástasis con ruptura capsular ganglionar e infiltración a tejidos blandos o resección quirúrgica insuficiente).^{18,19} El inconveniente de iniciar el tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia es que la posibilidad de persistencia neoplásica es alta y la tasa de complicaciones de la disección de cuello a guisa de rescate es mucho mayor.

En pacientes con enfermedad muy voluminosa (cN3), se debe evaluar iconográficamente la extensión del tumor a estructuras irresecables (eje vascular carotídeo, fascia prevertebral, musculatura escalénica, piel del cuello, partes blandas del cuello o columna cervical); si así fuese, las alternativas terapéuticas son: a) quimio-radioterapia y b) quimioterapia de inducción con base en cisplatino y evaluación de la respuesta clínica y topográficamente y con base en ello decidir entre disección, ganglionar si la respuesta es parcial, pero permite la disección o radioterapia si la respuesta es parcial y la resección no es posible; y c) quimio-radioterapia si la respuesta es completa.²⁰ El objetivo a lograr es ofrecer la mayor tasa de control con la menor morbilidad posible.

En pacientes en los que se decide el tratamiento inicial con radioterapia o quimio-radioterapia aún existe controversia si deben o no someterse a cirugía rutinaria independientemente de la respuesta; esta propuesta se basa en el hecho de que la tasa de metástasis persistentes ocultas varía entre 15 y 25% y su manifestación clínica posterior hace imposible el rescate; asimismo, la disección de cuello después de estos tratamientos implica una tasa alta de complicaciones.²

Las alternativas en estos pacientes son:

1. Cuando las metástasis se etapificaron inicialmente como cN2 o mayores es recomendable efectuar disección de los cinco niveles del cuello, preservando las estructuras no ganglionares (vena yugular interna, esternocleidomastoideo y nervio accesorio espinal); en los pacientes con cN1 que tienen respuesta completa está indicada la vigilancia clínica y ultrasonográfica.
2. Decidir el tratamiento con base en la tomografía por emisión de positrones; en pacientes con respuesta clínica completa, la evaluación con tomografía por emisión de positrones seis semanas después del fin del tratamiento permite seleccionar a los pacientes aptos para seguimiento (ausencia de captación en el cuello problema).

El tratamiento clásico. Aún es una alternativa válida, incluso con el costo biológico que la irradiación pan-mucosa implica, en pacientes que no tienen el VPH, que tienen metástasis sólidas y no quísticas, con alto grado histológico, tipo linfopitelioma o indiferenciados con expresión del virus de Epstein-Barr, porque en estos pacientes el riesgo de primario nasofaríngeo es muy alto.

La Figura 1 muestra el algoritmo recomendado para el diagnóstico y selección del tratamiento en pacientes con metástasis de primario desconocido.

El seguimiento de los pacientes tratados por metástasis de primario desconocido depende del tipo de tratamiento y de la etapa inicial; en pacientes que no recibieron tratamiento a los sitios de probable primario o con etapas avanzadas (>cN1) debe efectuarse fibroendoscopia de consultorio cada tres meses el primer año, exploración física con palpación orofaríngea y ultrasonido cervical; la tomografía computada por emisión de positrones es útil al menos de manera anual los tres primeros años.

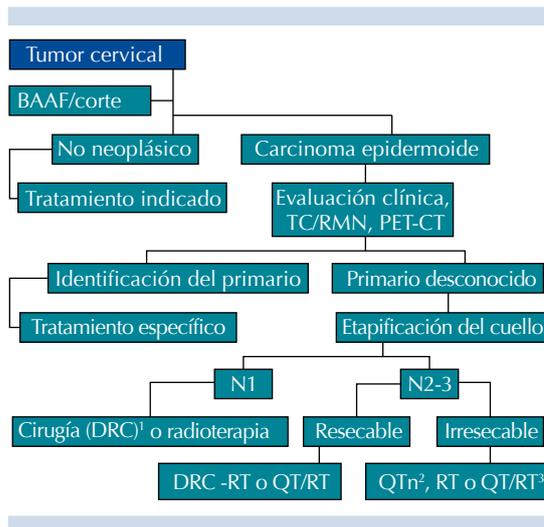


Figura 1. Algoritmo que muestra la ruta terapéutica en pacientes con metástasis de carcinoma epidermoide en cuello con primario desconocido.

1. Se prefiere la cirugía a la radioterapia porque estafica patológicamente al paciente y permite distinguir grupos de riesgo.
2. La quimioterapia neoadyuvante con base en platino en uno o dos ciclos permite en algunos pacientes ofrecer cirugía antes de radioterapia y disminuye la morbilidad.
3. La respuesta clínica o con tomografía computada por emisión de positrones identifica a los pacientes aptos para someterse a disección radical de cuello. QTn: quimioterapia neoadyuvante; DRC: disección radical de cuello; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

En pacientes con tratamiento a toda la mucosa cérvico-facial y en pacientes con etapas iniciales la vigilancia debe realizarse cada cuatro meses el primer año y posteriormente, cada seis meses hasta los cinco años.

Es muy importante que el paciente sea conminado a abandonar los hábitos de consumo de tóxicos, alcohol y tabaco, porque continuar con ellos implica una tasa mayor de recurrencia tumoral.

El pronóstico depende de la etapa cervical inicial; en pacientes con etapas iniciales (N1-2) la

supervivencia a cinco años es de 70%; sin embargo, ésta disminuye a 30% en pacientes con N3; continuar con los hábitos de intoxicación favorece el mal pronóstico.

CONCLUSIONES

La metástasis en ganglios cervicales con tumor primario desconocido es una enfermedad relativamente poco frecuente; el diagnóstico se basa en la exploración física, la biopsia de mínima invasión, ya sea por aspiración o por aguja de corte, la evaluación fibroendoscópica y la iconografía basada en tomografía o resonancia magnética nuclear y tomografía computada por emisión de positrones; la imposibilidad para identificar el tumor primario con estos métodos hace el diagnóstico de esta enfermedad; el tratamiento depende de factores propios del tumor y del estado general del paciente, en etapas iniciales una sola variedad es suficiente para obtener control oncológico, en etapas de riesgo alto es necesario efectuar cirugía y radioterapia y en pacientes con riesgo muy alto está indicado el tratamiento concomitante con quimio-radiación, antes o después de la cirugía.

REFERENCIAS

1. Barrera FJ, Rojas CA. Metástasis cervicales de cáncer primario desconocido En: Barrera FJL, Gallegos HJF, Granados GM, Gurrola MH, Hernández CA, editores. Cáncer de cabeza y cuello. México: Alfil, 2015;213-223.
2. Shah J, Patel S, Sinh B. Cervical lymph nodes. In: Shah J, Patel S, Sinh B, editors. Jatin Shah's Head and neck surgery and oncology. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2012;426-470.
3. Koivunen P, Black N, Laranne J, Irjaia H. Unknown primary: diagnostic issues in the biological endoscopy and positron emission tomography era. Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg 2015;23:121-126.
4. Nair S, Mohan S, Niakantan A, Gupta A, et al. Impact of (18) f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scan on initial evaluation of head and neck squamous cell carcinoma: our experience at tertiary car center in India. World J Nucl Med 2015;14:19-24.
5. Granados VF, Medrano GR, Rodríguez CAS. Metástasis cervicales de primario desconocido. En: Rodríguez Cuevas AS,



- editor. Tumores de cabeza y cuello. 2ª ed. México: Manual Moderno, 2003;243-252.
6. Krishna SM, James S, Balaram P. Expression of VEGF as prognosticator in primary nasopharyngeal cancer and its relation to EVB status. *Virus Res* 2006;115:85-90.
 7. O'Malley BB. Head and neck imaging. In: Shah JP. Atlas of clinical oncology. Cancer of the head and neck. Ontario: BC Decker, 2001;57-74.
 8. Lee JR, Kim JS, Roh JL, Lee JH, et al. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18)F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR Imaging-prospective study. *Radiology* 2015;274:764-777.
 9. Piret P, Werenne X, Sautois B, Demez P, Coucke P. What is the standard treatment approach for cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of unknown origin? *Rev Med Liege* 2014;69(Suppl):58-62.
 10. Gallegos-Hernández JF, Paredes-Hernández E, Flores-Díaz R, Minauro-Muñoz GG y col. Virus del papiloma humano asociado con cáncer de cabeza y cuello. *Cir Cir* 2007;75:151-155.
 11. Soria-Céspedes D, Canchola-Aguilar G, Lara-Torres CO, Sánchez-Marle JF y col. Carcinoma eidermoide orofaríngeo metastásico a ganglios linfáticos cervicales asociado a los subtipos 16 y 45 del virus del papiloma humano (VPH). Estudio clínico, morfológico y molecular de dos casos. *Gac Méd Méx* 2013;149:673-679.
 12. Flores-de la Torre C, Hernández-Hernández DM, Gallegos-Hernández JF. El virus del papiloma humano como factor pronóstico en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello. *Cir Cir* 2010;78-221-228.
 13. Keane FK, Chen YH, Neville BA, Tishler RB, et al. Changing prognostic significance of tumor stage and nodal stage in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx in the human papillomavirus era. *Cancer* 2015 ;121:2594-2602.
 14. Troussier I, Barry B, Baglin AC, Leysalle A, et al. Target volumes in cervical lymphadenopathies of unknown primary: Howard a selective customized approach? On behalf of RECOR. *Cancer Radiother* 2013;17:686-694.
 15. Kobayashi K, Saito Y, Omura G, Ando M, et al. Clinical features of human papilloma virus-related head and neck squamous cell carcinoma o fan unknown primary site. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2014;76:137-146.
 16. Collins S. Controversies in management of cancer of the neck. In: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editors. *Comprehensive management of head and neck tumors*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999;1479-1563.
 17. Harmoir M, Troussier I, Machiels JP, Reyckler H, et al. Lymph node metastases from squamous cell carcinoma of unknown primary site. Is it time to change of paradigm? *Bull Cancer* 2014;1:455-460.
 18. Gallegos HJF, Minauro MGG, Ortiz MAL, Luna CM. Disección radical de cuello. En: Barrera FJL, Gallegos HJF, Granados GM, Gurrola MH, Hernández CA, editores. *Cáncer de cabeza y cuello*. México: Alfil, 2015;45-54.
 19. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22913) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27:843-850.
 20. Patil VM, Prabhaskar K, Noronha V, Joshi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. *Oral Oncol* 2014;50:1000-1004.