

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

DR. GONZALO NAZAR M.

DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA.

CLÍNICA LAS CONDES.

DR. GUSTAVO VIAL C.

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ADULTOS.

INSTITUTO ONCOLÓGICO - CENTRO DE CABEZA, CUELLO Y TIROIDES.

CLÍNICA LAS CONDES.

DR. ÁLVARO IBARRA V.

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.

CLÍNICA LAS CONDES.

DR. LUIS CABEZAS L.

DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA.

CLÍNICA LAS CONDES.

RESUMEN

Los tumores de cabeza y cuello corresponden a un heterogéneo grupo de enfermedades, destacando entre ellas el carcinoma epidermoide de laringe, faringe y cavidad oral, así como las neoplasias glandulares (tiroides y glándulas salivales). Constituyen una patología altamente desafiante, considerando la complejidad anatómica de la región cérvico-facial y las repercusiones funcionales y estéticas que pueden producir tanto la enfermedad como su tratamiento. Estos tumores se manifiestan clínicamente como masas palpables o por la producción de síntomas persistentes en la vía aero-digestiva superior. La imagenología y los estudios endoscópicos complementan la evaluación del paciente; la histopatología es esencial para determinar el diagnóstico definitivo. El manejo de los tumores de cabeza y cuello debe estar a cargo de equipos multidisciplinarios, siendo la cirugía y la radioterapia los pilares del tratamiento. El pronóstico de esta enfermedad está determinado, principalmente, por el tipo histológico y el estadio tumoral.

SUMMARY

Head and neck tumors comprise a heterogeneous group of diseases, including squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx and oral cavity, as well as glandular tumors (thyroid and salivary glands). They represent a significant medical challenge, because of the functional and aesthetic sequelae produced by the neoplasm and its treatment. These tumors physically manifest as a palpable mass or

as chronic symptoms of the upper airway. Imagenology and endoscopic studies are essential in the evaluation of these patient; the definite diagnosis is established by the histopathologic analysis. The management of head and neck tumors must be guided by a multidisciplinary team, being the surgery and radiotherapy the mainstays of treatment. The prognosis of this disease is determined by histology and tumor stage.

INTRODUCCIÓN

La región cérvico-facial comprende la cabeza extra-craneana y el cuello, correspondiendo su límite inferior a las clavículas, omóplatos y primera costilla. Su anatomía es altamente compleja, ya que contiene múltiples estructuras vitales en un espacio relativamente reducido: grandes vasos que irrigan el encéfalo, médula espinal, pares craneanos, vía aero-digestiva alta, órganos de los sentidos. Nuestras interacciones sociales dependen en gran medida de estructuras ubicadas en esta área, como son la laringe, órgano productor de la voz, y el rostro, considerado el "espejo del alma". De las múltiples patologías que pueden afectar la región de la cabeza y el cuello, los tumores son especialmente desafiantes, tanto por su diversidad histológica como por las relaciones anatómicas que presentan durante su crecimiento. Predominan los tumores epiteliales, tanto benignos como malignos, siendo las ubicaciones más habituales la laringe y la glándula tiroides. El tratamiento de estos tumores deberá equilibrar la efectividad oncológica con la máxima preservación de funcionalidad y cosmética, logrando una calidad de vida aceptable para el paciente.

ARTÍCULO RECIBIDO: 13-07-07

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 20-09-07

Los tumores de cabeza y cuello pueden presentarse a cualquier edad, predominando en adultos. Según su ubicación, existen diferentes factores de riesgo, destacando: tabaco, alcohol, exposición a luz solar y radiaciones ionizantes, infecciones virales (virus papiloma humano (1), virus Epstein Barr), exposición a inhalantes ambientales, reflujo gastroesofágico (2) y dieta. Se han descrito una serie de aberraciones genéticas en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello: sobreexpresión de EGF-R (receptor del factor de crecimiento epidérmico) (3), amplificación de oncogenes CCND1, EMS1 y el F4E, mutaciones y deleciones en p53, inactivación de p16, actividad de telomerasa, entre muchas otras (4).

Estos tumores pueden presentarse como una masa palpable o por el desarrollo de síntomas a nivel de la vía aero-digestiva superior. Cuando debutan como una masa, ésta suele pesquisarse a nivel cervical, pudiendo corresponder a un tumor primario (nódulo tiroideo, masa en glándula submaxilar, etc.) o a una metástasis ganglionar cervical de un tumor ubicado más profundamente. Sin embargo, muchos tumores de la vía aero-digestiva superior sólo se manifiestan por síntomas de obstrucción o disfunción de la zona afectada: disfonía, estridor, disfagia, obstrucción nasal, otorrea, etc. Esto es de especial importancia, ya que los síntomas iniciales de un tumor de cabeza y cuello pueden malinterpretarse como producidos por cuadros inflamatorios crónicos "benignos", llevando a un retraso en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores, comprometiendo en forma significativa el pronóstico del paciente. Es por esto que, ante la sospecha de una patología neoplásica en el área cérvico-facial, el paciente deberá ser derivado a la brevedad al otorrinolaringólogo, quien posee el entrenamiento y el equipamiento necesario (endoscopios flexibles y rígidos, microscopio) para realizar un detallado examen de cabeza y cuello, y planificar el estudio y manejo subsecuentes.

El tratamiento se basa en una adecuada resección quirúrgica en el caso de los tumores benignos. En cambio, el manejo de los tumores malignos de cabeza y cuello representa un desafío significativo, requiriendo la participación de un equipo multidisciplinario: otorrinolaringólogo, cirujano de cabeza y cuello, radiólogo, radioterapeuta, oncólogo médico, anatómo-patólogo, cirujano máxilofacial, cirujano plástico, neurocirujano, oftalmólogo-orbitólogo, endocrinólogo, fonoaudiólogo, sicólogo. Los cánceres precoces, de bajo grado, suelen tratarse con terapias unimodales, principalmente cirugía o radioterapia. En cambio, los tumores más agresivos y extensos requerirán terapias multi-modales, siendo tradicionalmente el tratamiento de elección la cirugía resectiva seguida de radioterapia post-operatoria. Dependiendo de la ubicación del tumor primario, existen múltiples alternativas de abordaje y resección oncológica. Muchas veces los defectos quirúrgicos pueden cerrarse en forma primaria, pero en casos de tumores extensos puede requerirse una reconstrucción con colgajos regionales pediculados o con colgajos libres microvascularizados; si bien estos últimos implican una prolongación significativa de los tiempos operatorios, el resultado obtenido, tanto cosmético como funcional, es muy superior (5). En las últimas dos décadas se ha producido una irrupción de terapias que permiten la preservación del órgano afectado, basadas en la quimioterapia y la radioterapia, reservando la cirugía como tratamiento de rescate ante

fallas loco-regionales. Un estudio clásico del Veterans Affairs en pacientes con cáncer de laringe avanzado demostró que la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia lograba una supervivencia equivalente al tratamiento quirúrgico, logrando una preservación laríngea en el 64% de los casos (6). Los esquemas más utilizados en la actualidad utilizan principalmente cisplatino (con o sin 5-fluoruracilo) en forma concomitante a la radioterapia, ya que se ha demostrado que esta estrategia maximiza la tasa de preservación de órgano (7). Actualmente se está reevaluando el rol de la quimioterapia de inducción, con esquemas triasociados que incluyen el uso de taxanos (8). El cetuximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el EGF-R, recientemente está siendo utilizado como complemento a la radioterapia en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado (9).

Especial mención merece el manejo del cuello en los pacientes tratados por un cáncer de cabeza y cuello. Dado que el drenaje linfático de las estructuras cérvico-faciales desemboca en los ganglios cervicales profundos (ganglios submandibulares, cadenas linfáticas yugular y espinal), es ahí donde se produce la diseminación tumoral inicial. Cuando existen adenopatías clínicas al momento del diagnóstico (estadio N1-3), se deberá realizar una resección de los linfáticos del cuello. Este procedimiento, llamado vaciamiento cervical, será selectivo o radical, según si se preservan o no ciertas estructuras no-linfáticas del cuello (nervio accesorio o espinal, vena yugular interna, músculo esternocleidomastoideo). En el caso de un cuello N0 (sin adenopatías palpables), se deberá realizar un tratamiento profiláctico si la incidencia de metástasis ocultas cervicales, para ese tumor en particular, es lo bastante alta: en general, superior al 15% (10). El tratamiento del cuello N0 puede ser quirúrgico, mediante un vaciamiento cervical selectivo (11) (Figura N°1), o con radioterapia; la elección dependerá en gran medida del tratamiento que se utilizará con el tumor primario.

El pronóstico de los tumores benignos de cabeza y cuello es muy bueno, presentando ocasionales recurrencias si se han resecado con la técnica adecuada. En el cáncer de cabeza y cuello, en cambio, el pronóstico

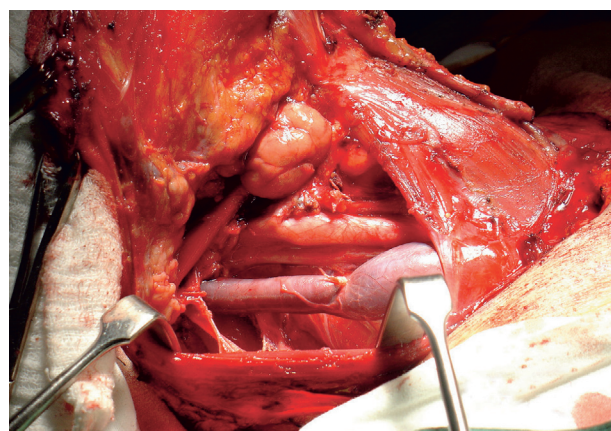


Figura 1: Vaciamiento cervical selectivo supraomohioideo derecho, en paciente portador de carcinoma laríngeo T3N0M0. Se aprecian vena yugular interna, arteria carótida, glándula submaxilar y músculos esternocleidomastoideo (retraído), omohioideo y digástrico.

está determinado por la histología, ubicación y el estadio en que se encuentre el tumor: así, por ejemplo, en el carcinoma papilar de tiroides, el cáncer precoz de cuerda vocal y el cáncer cutáneo basocelular tienen una alta tasa de curación. Sin embargo, en la mayoría de los tumores malignos de cabeza y cuello el pronóstico es malo, con una supervivencia global a cinco años que oscila entre el 10% y 60%, debido en gran medida a un diagnóstico tardío.

A continuación se describen brevemente los aspectos más destacados de los distintos tumores de cabeza y cuello, siguiendo una clasificación anatómica.

TUMORES DE LARINGE E HIPOFARINGE

La papilomatosis laríngea corresponde al desarrollo en la laringe de papilomas, tumores benignos secundarios a la infección por virus papiloma humano (VPH). Tiene una distribución bimodal, con mayores incidencias en la infancia y en adultos jóvenes (entre 20 y 40 años). Estos tumores, de aspecto verrucoso, son altamente recurrentes, especialmente los asociados a infección por el serotipo viral 11; si bien se han descrito casos de malignización de papilomas laríngeos, éste sería un fenómeno inhabitual (12). Se presentan con disfonía y síntomas de obstrucción respiratoria (p.ej. estridor), siendo estos últimos más frecuentes en niños. El tratamiento consiste en la resección endoscópica de los papilomas, pudiendo realizarse tanto con láser CO₂ como con disección "fría". Se han planteado una serie de tratamientos complementarios, con un éxito variable: interferón α , terapia fotodinámica, indol-3-carbinol y algunos antivirales, principalmente cidofovir (13). Es esencial un seguimiento post-operatorio estrecho.

El cáncer laríngeo tiene un franco predominio en hombres (4,5:1), con una incidencia anual que oscila entre los 8 y los 25 casos / 100.000 habitantes, encontrándose las frecuencias más altas en algunos países europeos (España, Francia). Su principal factor de riesgo es el tabaco, siendo factores sinérgicos el alcohol y el reflujo gastroesofágico. Histológicamente corresponde en más de un 90% a la estirpe epidermoide, y se clasifican según su sitio de origen en glótico (a nivel de las cuerdas vocales), supraglótico y subglótico, siendo este último muy inhabitual. En sus etapas iniciales, el carcinoma glótico produce disfonía persistente (14), mientras que los síntomas del carcinoma supraglótico son más inespecíficos: disfagia, odinofagia y otalgia (15). Los vasos linfáticos son abundantes en la supraglotis (y casi inexistentes en las cuerdas vocales), por lo cual las metástasis ganglionares linfáticas son más frecuentes y precoces en el carcinoma supraglótico. El tumor primario puede visualizarse a través de un examen endoscópico flexible de la laringe, debiendo consignarse la extensión de la lesión y la movilidad de las cuerdas vocales (Figura N°2). El estudio imagenológico debe incluir una radiografía de tórax, para evaluar la presencia de un carcinoma pulmonar sincrónico, y una tomografía cervical que precise la invasión en profundidad del tumor y la presencia de adenopatías cervicales. No obstante, en el caso de carcinomas precoces de glotis la tomografía cervical podría omitirse. El diagnóstico se confirma mediante el estudio



Figura 2: Imagen endoscópica de carcinoma glótico precoz (T1) que afecta los dos tercios anteriores de la cuerda vocal derecha. La movilidad cordal estaba conservada. El paciente fue tratado exitosamente mediante una resección tumoral endoscópica con láser CO₂.

histopatológico: las biopsias se obtienen a través de una laringoscopia directa que se realiza en pabellón, bajo anestesia general.

Existen múltiples alternativas de tratamiento del cáncer laríngeo, debiendo tomarse en cuenta una serie de variables al momento de decidir la terapia más adecuada: etapificación TNM del tumor, compromiso de la comisura anterior, terapias previas, capacidad funcional del paciente, ocupación del paciente, entre otros. Los carcinomas precoces de laringe (T1 y T2) tienen un excelente pronóstico y pueden tratarse efectivamente tanto por radioterapia exclusiva como por cirugía endoscópica con láser de CO₂ (16). Una laringectomía parcial abierta puede ser una alternativa, especialmente en tumores T2 o en casos con compromiso de la comisura anterior (17). En tumores más avanzados, etapa T3, el pronóstico es peor y la terapia dependerá de la experiencia del equipo tratante: alternativas efectivas son la laringectomía parcial (por ejemplo supracricóidea) con radioterapia postoperatoria, o la quimio-radioterapia concomitante con cirugía de rescate (18). No obstante, dentro del espectro de carcinomas laríngeos T3 algunos pueden ser susceptibles de ser resecados exitosamente con láser CO₂, mientras que otros serán mejor tratados con una laringectomía total (19). En carcinomas extensos, con compromiso del cartílago tiroides o incluso con invasión extra-laríngea (T4), suele haber una destrucción significativa de la estructura laríngea y, muchas veces, las terapias preservadoras de órgano no son capaces de preservar la función: en estos casos suele ser más recomendable la terapia radical clásica, consistente en laringectomía total (Figura N°3) seguida de radioterapia post-operatoria. Se deberán tratar los cuellos N0 en todos los carcinomas supraglóticos y transglóticos, así como en los carcinomas glóticos avanzados (20).

La voz se ve afectada tanto por el cáncer laríngeo como por efecto del tratamiento. En tumores glóticos T1 no hay diferencias en la calidad vocal post-tratamiento entre radioterapia y resección endoscópica

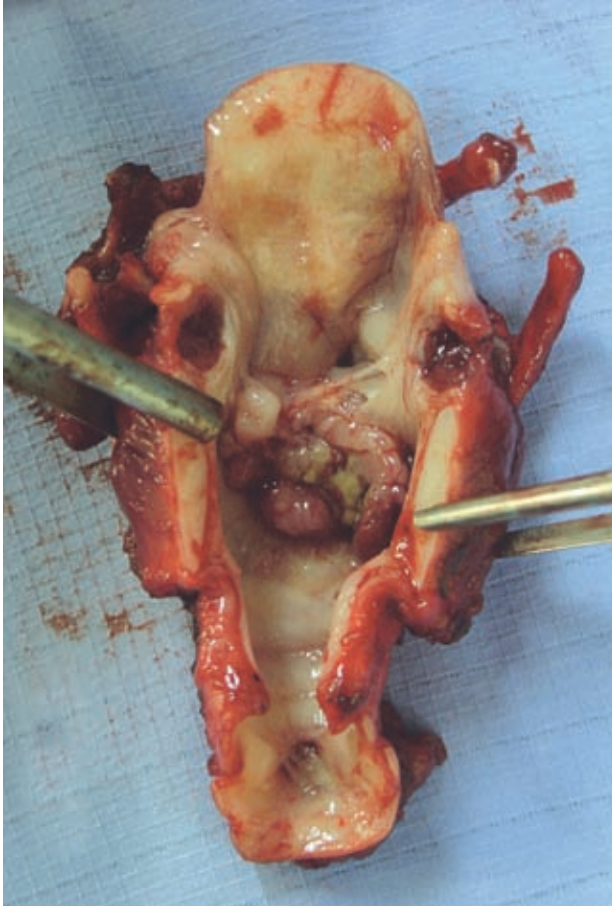


Figura 3: Pieza quirúrgica de laringectomía total, mostrando carcinoma epidermoide de ubicación glótica y subglótica.

con láser CO₂, siendo muy buena en ambas modalidades terapéuticas (21,22). En las laringectomías parciales abiertas, así como en las resecciones endoscópicas más agresivas, la voz se ve afectada en forma proporcional a la cantidad de cuerda vocal reseca. En la laringectomía total se reseca completamente el órgano fonatorio, dejando un traqueostoma definitivo. Estos pacientes pueden lograr una comunicación efectiva a través de la erigmofofonación (voz faríngea obtenida a partir de aire deglutido y luego expulsado desde el estómago), la cual puede mejorarse con el uso de válvulas fonatorias. El uso de una laringe electrónica, si bien no es la alternativa ideal, puede ser de utilidad en pacientes que no logren desarrollar la erigmofofonación. A pesar de las dificultades en la comunicación, la calidad de vida global reportada en pacientes sometidos a laringectomía total es satisfactoria (23).

El pronóstico del carcinoma glótico precoz (T1-T2) es muy bueno, con tasas de supervivencia superiores al 90% a cinco años. La traqueostomía se evita en la mayoría de estos casos, y la calidad de vida a largo plazo es excelente. En carcinomas laríngeos más avanzados, la supervivencia cae a un 50-75%, siendo el principal factor pronóstico el compromiso ganglionar linfático.

El cáncer de hipofaringe comparte los mismos factores de riesgo que el cáncer laríngeo, y se manifiesta por disfagia progresiva. Si bien en los casos precoces se puede planificar una resección endoscópica con láser CO₂, este tumor suele diagnosticarse tardíamente, debiendo tratarse en forma agresiva con una faringolaringectomía radical y radioterapia postoperatoria; en estos casos, la faringe deberá reconstruirse con un colgajo libre microvascularizado (alternativas son el colgajo anterolateral de muslo y el colgajo de yeyuno). La quimio-radioterapia constituye una alternativa en casos con contraindicación quirúrgica, o cuando se desee intentar una preservación de órganos. El pronóstico del carcinoma de hipofaringe es malo, con una supervivencia global a cinco años que no supera el 30-50%.

TUMORES DE CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE

El papiloma es el tumor benigno más frecuente de observar en la cavidad oral y orofaringe. Se origina por una infección por VPH, lo que lleva al desarrollo de tumores verrucosos, exofíticos que se encuentran con mayor frecuencia en el velo del paladar, úvula y región amigdalina. Son, en general, asintomáticos, a pesar de lo cual se recomienda su resección debido al riesgo potencial de malignización.

Tanto el cáncer de cavidad oral como el de orofaringe son mayoritariamente de tipo epidermoide (Figura N°4), si bien algunos tumores de la orofaringe pueden corresponder a linfomas tipo No-Hodgkin, debido a la presencia de abundante tejido linfóide a este nivel. Los principales factores etiológicos son el tabaco, el alcohol y, en algunos lugares de Asia, el hábito de mascar la nuez de areca con betel; la excepción la constituye el cáncer de labio, que se asocia a la exposición solar (24). Los pacientes refieren molestias como disfagia, odinofagia, otalgia, alteraciones de la resonancia de la voz, ardor bucal, halitosis y trismus. Al examen físico, se suele observar una tumoración ulcerada que se ubica con más frecuencia en la lengua móvil (Figura N°5), base de lengua y amígdalas; otras ubicaciones incluyen el piso de la boca, labios

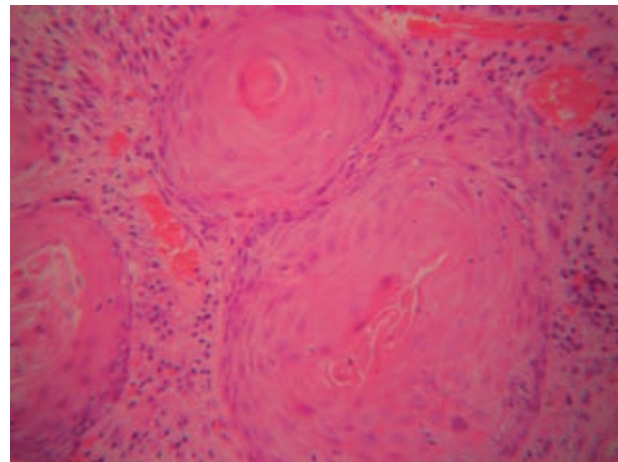


Figura 4: Carcinoma epidermoide de lengua, bien diferenciado con formación de perlas córneas (HEx250).

y paladar (Figura N°6). En casos avanzados, puede pesquisarse una adenopatía cervical metastásica al momento de la primera consulta (25). Una cuidadosa palpación de la boca y orofaringe aportará valiosa información sobre la consistencia y extensión de la masa. La evaluación se completará con un estudio imagenológico y con un análisis histopatológico. La imagenología, ya sea una tomografía computada (TC) o una resonancia nuclear magnética (RNM), nos entregará información esencial sobre la extensión tumoral en profundidad, lo que permitirá una correcta etapificación. Las biopsias de cavidad oral se pueden obtener en una sala de procedimientos, mientras que los tumores de orofaringe, en general, requieren ser biopsiados en pabellón.

El tratamiento es principalmente quirúrgico en los tumores de cavidad oral, mientras que se tiende a preferir la radioterapia en los tumores de orofaringe. En cáncer precoz de lengua, una glossectomía parcial suele ser curativa; el riesgo de metástasis ocultas cervicales (y por ende, la necesidad de tratar un cuello NO) dependerá principalmente de la profundidad de invasión del tumor primario. Sólo las glossectomías sub-totales o totales requieren de algún tipo de reconstrucción (colgajos regionales o libres) para no comprometer en exceso la comunicación y la deglución. De un modo similar, un cáncer de labio inicial se maneja realizando una resección con márgenes sanos y cierre primario; se requerirá de una reconstrucción con colgajos locales (de avance o rotación) si se reseca más de un tercio del labio afectado. Cuando el tumor infiltra la mandíbula, se deberá realizar una mandibulectomía marginal o segmentaria; en este último caso, se puede reconstruir el arco mandibular con un colgajo libre de peroné. En los tumores de cavidad oral extensos, o en los que quede enfermedad microscópica residual, se indicará radioterapia post-operatoria (24). Los carcinomas de orofaringe, considerados bastante radiosensibles, se pueden tratar con radioterapia exclusiva en las etapas precoces, y con radio-quirquimioterapia concomitante en los casos más extensos. La cirugía es otra alternativa de terapia primaria, aunque en muchos centros se reserva como tratamiento de rescate, existiendo una serie de abordajes descritos para

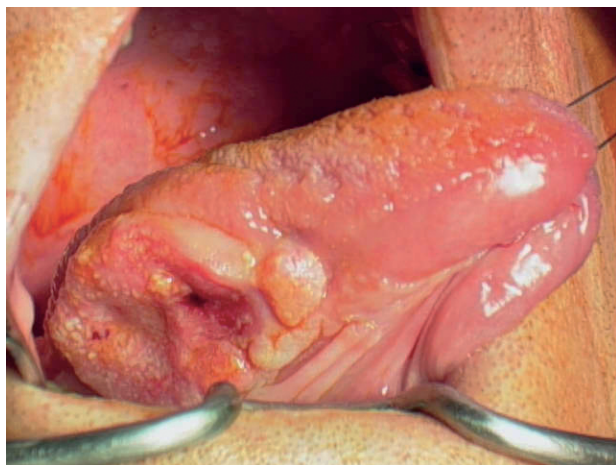


Figura 5: Carcinoma ulcerado de lengua móvil, etapa T2. Su ubicación en el margen lateral lingual es la más frecuente.



Figura 6: Extenso carcinoma epidermoide de paladar duro y blando.

tumores de orofaringe: resección intraoral, faringotomía lateral, faringotomía transhióidea, mandibulotomía, entre otras (25).

TUMORES DE RINOFARINGE

El fibroangioma de rinofaringe es un tumor benigno, pero localmente invasor, que afecta exclusivamente a hombres jóvenes, de entre 10 y 25 años. Está constituido por un tejido conectivo fibroso con espacios vasculares tapizados por endotelio, y aún se discute si corresponde a un hamartoma o a una neoplasia verdadera. Debido a su rica irrigación, suelen producir episodios recurrentes de epistaxis severa, asociados a obstrucción nasal. El diagnóstico se confirma por endoscopia nasal y estudios imagenológicos: la TC de cavidades perinasales muestra una masa rinofaríngea que capta contraste, y que se puede extender a la fosa nasal, fosa pterigomaxilar-infratemporal, senos paranasales e incluso base de cráneo. La toma de biopsia está contraindicada debido al riesgo de sangrado. El tratamiento es quirúrgico, previo a lo cual se debe realizar una angiografía y embolización tumoral. Si bien se pueden realizar una serie de abordajes quirúrgicos "abiertos" (transpalatino, degloving mediofacial, rinotomía lateral, abordaje infratemporal), en la última década se ha popularizado la resección endoscópica de estos tumores, con excelentes resultados y mínima morbilidad (26).

El carcinoma de rinofaringe es infrecuente, salvo en algunas áreas geográficas como el norte de África, Groenlandia y principalmente el sudeste asiático; la existencia de estas zonas endémicas se debería tanto a factores genéticos como ambientales (27). Su principal factor desencadenante sería la infección por virus de Epstein-Barr (VEB), pudiendo detectarse su presencia por técnicas de PCR, hibridación in situ o por la medición de anticuerpos séricos. Debido a su ubicación, este tumor se desarrolla silenciosamente y debuta en la mayoría de los casos con metástasis ganglionares cervicales; pueden presentarse también con obstrucción nasal, rinorrea, disfunción de la Trompa de Eustaquio (otalgia, hipoacusia) y disfunción de pares craneales. El diagnóstico se

realiza mediante la visualización endoscópica, estudio imagenológico (TC, RNM) y confirmación histológica. El tratamiento primario es con radioterapia externa, la que puede complementarse con braquiterapia o con quimioterapia concomitante. La cirugía no es un tratamiento de primera elección, reservándose como alternativa de rescate en recidivas post-radioterapia (28).

TUMORES DE NARIZ Y CAVIDADES PERINASALES

El papiloma invertido es un tumor benigno nasal, de tipo epitelial, que tiene un aspecto macroscópico muy similar a un pólipo inflamatorio; sin embargo, a diferencia de la poliposis nasosinusal, el papiloma invertido afecta a una sola fosa nasal. El paciente refiere obstrucción nasal y rinorrea unilateral; en casos avanzados puede producirse una deformación del ala nasal. El tumor se puede visualizar al examen físico (rinoscopia anterior) o mediante el uso de un endoscopio nasal; la TC de cavidades perinasales permite determinar la real extensión del tumor. El tratamiento es quirúrgico, pudiendo realizarse en forma endoscópica en la mayoría de los casos (29). El papiloma invertido nasosinusal es un tumor altamente recurrente, siendo necesario en algunos pacientes realizar múltiples resecciones quirúrgicas. Este tumor presenta un riesgo de malignización, por lo cual los pacientes deben ser seguidos estrechamente y reintervenidos ante cualquier recidiva.

Existen múltiples tipos histológicos de tumores malignos de fosas nasales y cavidades perinasales, pudiendo clasificarse en tumores epiteliales (carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma adenoide-quístico), sarcomas (osteosarcoma, condrosarcoma, hemangiopericitoma, rabdomiosarcoma), tumores neurogénicos (estesieneuroblastoma) melanomas y procesos linfoproliferativos (linfoma, plasmocitoma). Los más frecuentes son el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, y su sitio de origen más frecuente es el seno maxilar. Los síntomas iniciales de estos tumores son muy similares a los de una rinitis o sinusitis crónica: rinorrea (serosa o mucopurulenta), obstrucción nasal progresiva, epistaxis y dolor local. Según hacia donde avance el tumor, se agregarán síntomas bucales (masa en paladar, desajuste de prótesis, pérdida dentaria), faciales (abombamiento en región maxilar) u oculares (diplopia, proptosis, quemosis). El estudio debe incluir una endoscopia nasal (que permitirá obtener una biopsia), una evaluación oftalmológica y estudios de imágenes. Si bien la TC de cavidades perinasales entrega información detallada sobre la afectación ósea (Figura N°7), la RNM es superior en cuanto a distinguir entre el tumor y fenómenos inflamatorios asociados (Figura N°8), así como en evaluar una eventual invasión intracraneana.

El tratamiento de los tumores malignos nasosinuales consiste, en términos generales, en una cirugía resectiva seguida de radioterapia post-operatoria. En los tumores localmente avanzados, es casi imposible obtener márgenes de resección amplios, debido a la cercanía de estructuras nobles como el cerebro, órbitas y grandes vasos. No obstante, el desarrollo en los últimos años de los abordajes craneofaciales, realizados en conjunto con neurocirugía, han permitido extirpar

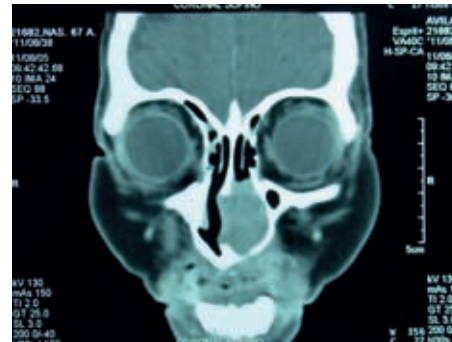


Figura 7: TC de cavidades perinasales, corte coronal. Se aprecia lesión expansiva en piso de fosa nasal izquierda, con fenómenos de remodelación ósea.



Figura 8: RNM de cavidades perinasales, corte coronal. Se distingue tumor etmoidal de velamiento maxilar izquierdo secundario a acumulación de secreciones.

tumores extensos con compromiso de la base del cráneo que antes eran considerados irresecables. Se deberá realizar una exanteración orbitaria cuando el tumor infiltre la periorbita y la grasa orbitaria. Las secuelas post-operatorias, tanto cosméticas como funcionales (por ejemplo, defectos en el paladar), pueden manejarse con cirugía reconstructiva o con el uso de prótesis. La radio-quimioterapia constituye el tratamiento de primera elección para algunos tipos de tumores nasosinuales: linfoma, plasmocitoma, rabdomiosarcoma. Sin embargo, en el caso los carcinomas nasosinuales, la alternativa de "preservación de órganos" con quimio-radioterapia está menos avalada que en otras áreas de cabeza y cuello. El pronóstico de los tumores malignos nasosinuales es malo, con una supervivencia a cinco años cercana al 40% dependiendo principalmente de la etapificación del tumor y de su tipo histológico: el melanoma y el carcinoma indiferenciado son los que presentan la mayor letalidad (30).

TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

Los tumores de glándulas salivales se presentan, en la mayoría de los casos, como una masa asintomática de lento crecimiento. Su ubicación más frecuente es la glándula parótida, donde corresponden en un 80% a tumores benignos. Una serie de signos y síntomas pueden advertir sobre la posible malignidad de un tumor salival: crecimiento rápido (en pocos meses) de una masa firme y fija, dolor local, compromiso

de piel suprayacente y déficit neurológico (parálisis facial en el caso de carcinomas parotídeos). La imagenología delimita la extensión del tumor, pero no permite discriminar entre lesiones benignas y malignas (Figura N°9). La punción con aguja fina es un procedimiento de utilidad discutible en estos tumores, siendo el manejo de elección la resección quirúrgica con estudio histopatológico intraoperatorio. En caso de confirmarse un tumor maligno durante la cirugía, se podrá ampliar la resección a nivel del sitio primario, realizar un vaciamiento cervical y planificar la radioterapia post-operatoria.

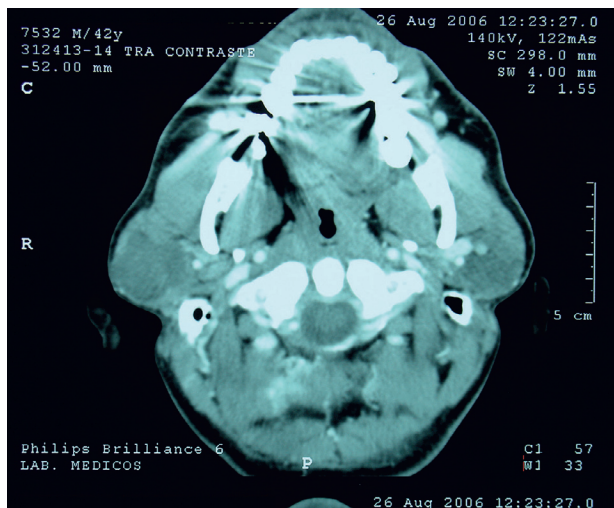


Figura 9: TC cervical, corte axial. Se visualiza tumor levemente hipodenso en glándula parotída derecha: adenoma pleomorfo.

El adenoma pleomorfo es el tumor salival más frecuente, siendo su ubicación más habitual las parótidas. Es un tumor benigno con un componente epitelial y otro mesenquimático (mixoide, condroide, fibroide, osteoide), y carece de una cápsula tumoral completa (Figura N°10), lo que explica la alta tasa de recidivas tumorales tras la enucleación quirúrgica. El manejo consiste en una adecuada resección quirúrgica, protegiendo el

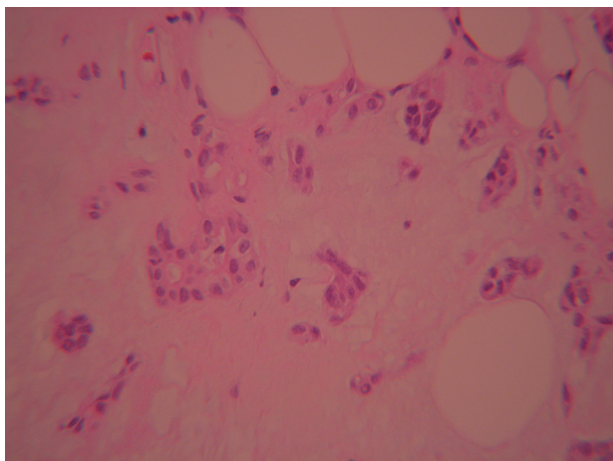


Figura 10: Adenoma Pleomorfo con abundante estroma mucóideo y mala delimitación respecto de tejido adiposo periférico (HEx400).

nervio facial y extirpando el tumor con un amplio margen de tejido sano (parotidectomía suprafacial). En forma infrecuente (3-5%), este tumor puede malignizarse, dando origen al carcinoma ex-adenoma pleomorfo. Existen otros tipos histológicos de tumores benignos de glándulas salivales: tumor de Whartin, oncocitoma y otros adenomas (31).

Los carcinomas de glándulas salivales más frecuentes son el adenoidequístico y el mucoepidermoide. El tratamiento se basa en la resección completa de la glándula salival afectada, con sacrificio de las estructuras nerviosas que pudieran estar infiltradas (p.ej. nervio facial). El vaciamiento cervical y la radioterapia post-operatoria están indicados en la mayoría de los casos (32). El pronóstico depende del estadio clínico, localización y grado histológico: mientras el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado tiene altas tasas de curación, el carcinoma adenoidequístico se asocia a frecuentes recurrencias y metástasis tardías, con una supervivencia global a 10 años que no supera el 50%.

TUMORES DE GLÁNDULA TIROIDES

Desde el punto de vista epidemiológico, es importante distinguir entre el carcinoma clínico de glándula tiroides y el carcinoma oculto. El primero presenta una incidencia anual que fluctúa entre 1 y 10 casos por 100.000 habitantes, con un franco predominio en el sexo femenino (2-4:1). La edad de presentación depende del tipo histológico en particular, debutando el cáncer papilar alrededor de los 40 años. En cambio, el cáncer tiroideo oculto (pesquisado por imagenología) pareciera corresponder a otra entidad clínica, con prevalencias muy altas (entre 2 y 36%) y distribución por sexos equivalente.

Los carcinomas clínicos de la glándula tiroides se manifiestan, en la mayoría de los casos, como una masa tiroidea palpable. En forma menos habitual, los carcinomas tiroideos pueden debutar con adenopatías cervicales y síntomas atribuibles a invasión extra-tiroidea del tumor: disfonía, tos y, más tardíamente, disfagia, disnea y hemoptisis. Los nódulos solitarios de la glándula tiroides son un hallazgo frecuente al examen físico (4-5% de la población) y a la ecotomografía cervical; sin embargo, la minoría de éstos (10-30%) corresponden a patología maligna (33). Por esta razón, es de gran importancia el precisar al máximo el diagnóstico antes de indicar una cirugía. Las técnicas de medicina nuclear (cintigrafía) tienen una sensibilidad y especificidad limitada para distinguir los carcinomas de entre todos los nódulos tiroideos. La ultrasonografía y la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) son los procedimientos esenciales en la evaluación de toda masa tiroidea, permitiendo discriminar entre lesiones benignas y lesiones sospechosas de malignidad (34). En este último caso se indicará una tiroidectomía, donde la biopsia intraoperatoria confirmará el diagnóstico anticipado por la citología.

Las células foliculares, que son las que producen la hormona tiroidea, pueden dar lugar a los carcinomas diferenciados papilar y folicular, y al carcinoma anaplásico. El cáncer papilar (Figura N°11) es el más común (60%), carece de cápsula y suele ser multifocal; su extensión es por vía linfática, produciéndose con frecuencia metástasis ganglio-

nares cervicales. El carcinoma folicular, en cambio, suele ser un tumor solitario y encapsulado, diseminándose preferentemente a través de metástasis hematógenas (35). El carcinoma anaplásico tiene un pésimo pronóstico, siendo habitualmente irreseccable al momento del diagnóstico.

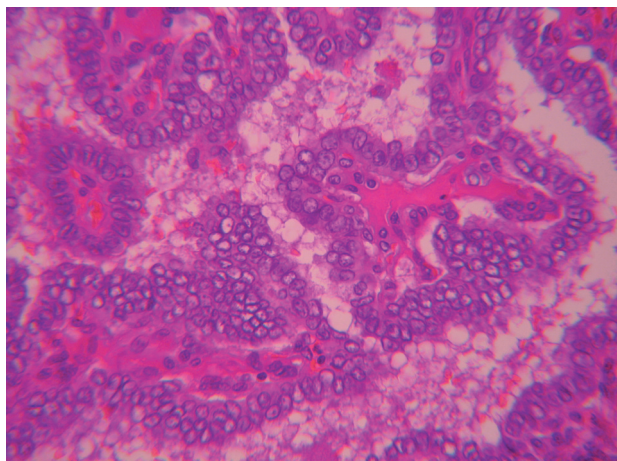


Figura 11: Carcinoma papilar tiroideo. Arquitectura papilar y núcleos pálidos característicos (HE x400).

El carcinoma medular del tiroides se origina en las células parafoliculares C, productoras de calcitonina. Este tumor puede darse tanto en forma esporádica como en formas familiares, pudiendo formar parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) IIa y IIb. Los carcinomas medulares tiroideos presentan metástasis cervicales en más de la mitad de los casos. Los casos esporádicos son tumores generalmente unilaterales, mientras que los carcinomas hereditarios suelen ser de localización bilateral y se presentan a edades más precoces (alrededor de los 20 años).

El tratamiento del carcinoma de tiroides bien diferenciado es quirúrgico. En general se prefiere la tiroidectomía total a la parcial, por una serie de razones: evitar dejar enfermedad residual subclínica, evitar una eventual reexploración quirúrgica, permitir el uso de yodo radiactivo como terapia complementaria y permitir una adecuada detección de enfermedad residual o metastásica a través de cintigrafías o de la medición de la tiroglobulina plasmática. Se puede plantear una tiroidectomía parcial frente a carcinomas papilares pequeños en mujeres jóvenes, sin factores de mal pronóstico. El vaciamiento cervical está indicado en todos los carcinomas medulares, en los carcinomas anaplásicos que sean resecables y en los carcinomas bien diferenciados que presenten adenopatías metastásicas clínicas (no en cuello N0).

La administración de yodo radiactivo (^{131}I) es un complemento del tratamiento quirúrgico de los carcinomas bien diferenciados de la tiroides, estando especialmente indicado en aquellos pacientes con riesgo de falla locoregional y a distancia: edad por sobre los 45 años, tumores de

gran tamaño, invasión extratiroidea, enfermedad residual o metástasis (36). En casos seleccionados se puede plantear la necesidad de realizar radioterapia externa: metástasis óseas sintomáticas, resecciones incompletas, etc. Se debe aportar tiroxina a permanencia después de la cirugía, tanto para evitar un hipotiroidismo clínico como para mantener suprimida la TSH y frenar así el crecimiento de una eventual enfermedad residual.

Las complicaciones de la tiroidectomía incluyen lesiones neurales y trastornos endocrinológicos. La lesión del nervio recurrente laríngeo, cuando es unilateral, produce disfonía secundaria a una parálisis de cuerda vocal, que se puede manejar exitosamente con terapia fonoaudiológica en la mayoría de los casos. Cuando hay un compromiso recurrencial bilateral, en cambio, el paciente presenta una obstrucción respiratoria aguda que puede requerir de una traqueostomía. La lesión de los nervios laríngeos superiores produce una hipotensión cordal, lo que se asocia a alteraciones vocales más sutiles que pueden pasar inadvertidas. La lesión de las glándulas paratiroides puede originar un hipoparatiroidismo con hipocalcemia secundaria, la que puede ser latente, transitoria o persistente; el tratamiento se basa en el aporte de calcio y vitamina D (37).

El pronóstico del cáncer papilar del tiroides es muy bueno (80-95% de sobrevida a 10 años), especialmente cuando se da en mujeres jóvenes (menores de 40 años) y el tumor se encuentra confinado a la glándula tiroides. Los carcinomas folicular y medular tienen una mayor tendencia a la diseminación, y su pronóstico es algo peor. El carcinoma anaplásico tiene prácticamente un 100% de letalidad, con una sobrevida media que no excede los seis meses.

TUMORES DE OÍDO

Los paragangliomas son tumores de comportamiento biológico benigno en la gran mayoría de los casos, altamente vascularizados (Figura N°12) que se originan en la cresta neural y se ubican en arterias y pares craneanos de los arcos branquiales. Uno de los más frecuentes en el área de cabeza y cuello es el glomus yúgulo-timpánico, que se desarrolla en el oído medio y crece infiltrando la vena yugular interna, el seno sigmoideo y la base del cráneo. Su síntoma clásico es el tinnitus pulsátil, pudiendo producir también hipoacusia, otorrea hemopurulenta, vértigo y déficit de pares craneanos (VII, IX, X, XI y XII). A la otoscopia puede apreciarse una masa retro-timpánica rojiza, que puede abombar e incluso perforar la membrana timpánica. Su extensión se delimita por medio de técnicas de imagenología (TC y RNM de peñasco y cuello; ver Figura N°13); la angiografía permite precisar su irrigación, así como realizar una embolización pre-operatoria. El tratamiento es quirúrgico, pudiendo researse las lesiones limitadas al oído medio a través de abordajes otológicos; en cambio, en los tumores extensos se debe realizar un abordaje infratemporal, que permita exponer el seno sigmoideo, la cavidad mastoidea, la caja timpánica y los grandes vasos del cuello. La radioterapia se reserva para casos irreseccables o en pacientes con contraindicación quirúrgica (38).

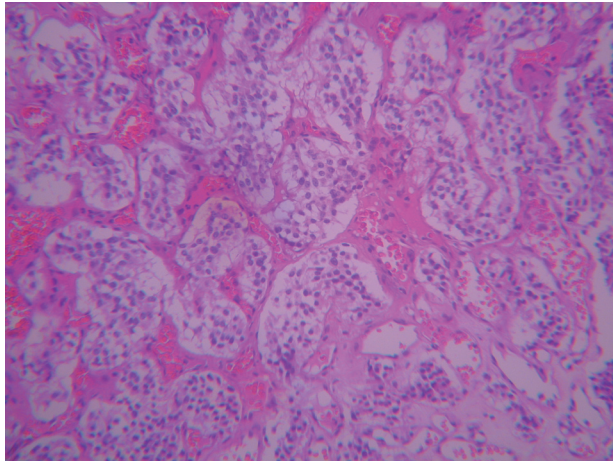


Figura 12: Paraganglioma. Distribución en nidos celulares con fino estroma vascular interpuesto (HEX250).

El carcinoma de oído es un tumor muy infrecuente, que se origina mayoritariamente en el oído externo (pabellón auricular y conducto auditivo). El tipo histológico predominante es el carcinoma epidermoide, y se postulan como factores etiológicos la inflamación crónica y la exposición a radiación solar. Los tumores del pabellón auricular se presentan como una úlcera indolora crónica, mientras que los del conducto se manifiestan por otorrea crónica, otorragia, otalgia e hipoacusia. En casos avanzados, los pacientes pueden presentar una parálisis facial. La evaluación debe incluir una microscopía de oído (con toma de biopsia) y una TC de peñasco; la RNM es de utilidad si se sospecha compromiso intracraneano o parotídeo. El tratamiento fundamental es la resección quirúrgica, requiriéndose resecciones progresivamente más agresivas para tumores más profundos y avanzados. La radioterapia se puede aplicar en forma post-operatoria, o como alternativa no quirúrgica de tratamiento (39).

TUMORES DE PIEL

Los carcinomas de la piel son tumores frecuentes, cuyo principal factor de riesgo es la exposición a la luz solar. Las incidencias reportadas oscilan entre 1 y 1000 casos por 100.000 habitantes, siendo Australia uno de los países con las mayores tasas. Estos tumores suelen encontrarse en la región de cabeza y cuello, especialmente en áreas expuestas al sol: frente, dorso nasal, región periocular, labios, mejillas, pabellones auriculares, cuero cabelludo. Los tipos histológicos más habituales son el carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y melanoma.

El carcinoma basocelular es el cáncer más frecuente que afecta la piel (60%), siendo un tumor de malignidad limitada, ya que exhibe una lenta progresión local y las metástasis a distancia son excepcionales. Estos carcinomas se presentan como lesiones planas o solevantadas (perlas), persistentes y de crecimiento lento (Figura N°14). El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, con márgenes adecuados, lo que permite altas tasas de curación (90%). La radioterapia es otra alter-



Figura 13: RNM de cerebro, corte axial. Se aprecia extenso glomus yúgulo-timpánico en hueso temporal derecho.

nativa muy efectiva para tratar carcinomas basocelulares, permitiendo también paliar los tumores inoperables.

El carcinoma epidermoide es un tumor más agresivo, que se puede desarrollar tanto en piel, mucosas y áreas de transición. Tiene capacidad de diseminación por contigüidad y por vía linfática y hematogena. Clínicamente, se manifiesta como un nódulo firme, habitualmente eritematoso de superficie verrucosa, que puede presentar áreas de ulceración; su crecimiento es más rápido e infiltrativo que el carcinoma basocelular. El tratamiento es quirúrgico, reseccando la lesión en bloque con un margen lateral mínimo de 6 mm.; el vaciamiento cervical está indicado en casos con adenopatías palpables. La radioterapia juega un rol complementario en el post-operatorio.

El melanoma es un tumor maligno, altamente agresivo originado de los melanocitos ubicados en epidermis, dermis y, menos frecuentemente, en mucosas. Menos de la mitad (20-50%) se desarrollan a partir de un nevus preexistente. Las variantes más habituales en cabeza y cuello son el léntigo maligno y el melanoma nodular, siendo este último especialmente invasor. En el diagnóstico clínico, es de gran utilidad la regla del ABCDE de Clarke y Fitzpatrick: las lesiones malignas suelen ser **A**simétricas, de **B**ordes irregulares, **C**olor heterogéneo, **D**íámetro mayor a 6 mm. y **E**levadas sobre el plano de la piel. Los factores pronósticos más relevantes son la profundidad de invasión, la presencia de ulceración y la diseminación (ganglionar linfática y a distancia). La técnica de la biopsia del ganglio centinela ha permitido reducir el número de vaciamientos linfáticos innecesarios en pacientes sin adenopatías clínicas; se basa en identificar y analizar el ganglio centinela o primer ganglio en recibir el drenaje linfático desde la zona del tumor. El tratamiento es quirúrgico, con márgenes de tejido sano de entre 1 y 2 cm., dependiendo de la profundidad de la invasión. Se realiza una resección de toda la cadena ganglionar afectada en los pacientes con adenopatías clínicas y en aquellos en que la biopsia del ganglio centinela fue positiva. La utilidad de la radioterapia es limitada (40).



Figura 14:
Carcinoma
basocelular en el
canto interno del
ojo izquierdo.



Figura 15:
Paciente con
masa cervical
derecha,
correspondiente
a una adenopatía
neoplásica de la
cadena yugular.
El estudio
demostró que
se trataba de un
linfoma.

TUMORES CERVICALES

La presencia de una masa cervical es un motivo frecuente de consulta, el cual plantea un amplio diagnóstico diferencial (Figura N°15). Frente a un tumor cervical sin otra lesión evidente en el área de cabeza y cuello, se deberá distinguir si se trata de un proceso ganglionar o extra-ganglionar. Las masas extra-ganglionares pueden corresponder a malformaciones (p.ej. quistes branquiales, laringoceles, quiste tirogloso) o a neoplasias, las que pueden ser de variado tipo histológico (lipomas, neurofibromas, paragangliomas, hemangiomas, sarcomas). Las adenopatías cervicales, en cambio, pueden corresponder a procesos inflamatorios (adenitis) o a neoplasias. Las adenitis pueden ser específicas (p.ej. tuberculosis, enfermedad por rasguño de gato) o inespecíficas, secundarias a un cuadro infeccioso de la vía aero-digestiva alta. Las neoplasias a nivel de ganglios cervicales pueden ser primarias (linfomas) o corresponder a metástasis de un carcinoma epidermoide (ubicado en faringe o laringe) o de un carcinoma tiroideo; en ocasiones, una adenopatía supraclavicular puede corresponder a una metástasis de tumores abdominales (p.ej. estómago). El estudio se basa en un acucioso examen de cabeza y cuello, estudios de imágenes (ecotomografía cervical, TC y RNM según el caso) y la punción aspirativa con aguja fina; en ocasiones puede ser necesario realizar una biopsia abier-

ta excisional, si persisten las dudas diagnósticas. El tratamiento será el específico para cada una de las posibles causas (41).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mork J., Lie K., Glatte E. et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med* 2001; 344: 1125-1131.
2. Lewin J.S., Gillenwater A.M., Garrett J.D. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx. *Cancer* 2003; 97: 1010-1014.
3. Ang KK., et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 62: 7350-7356, 2002.
4. Esteban F., González M.A. Alteraciones genéticas frecuentes en el cáncer de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57 (5): 18-28.
5. Llorente J.L., Nazar G. Cirugía reconstructiva en cabeza y cuello. En: Suárez C. *Oncología de cabeza y cuello*. Primera edición, Barcelona, Ars Médica, 2002. Páginas 247-257.
6. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Eng J Med* 1991; 324: 1685-1690.
7. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M., et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 2091-2098.
8. Adelstein D.J., LeBlanc M. Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous head and neck cancer? *J Clin Oncol* 2006; 24: 2624-2628.
9. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med* 2006; 354: 567-578.
10. Pillsbury H.C., Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope* 1997; 107: 1294-1315.
11. Clayman G.L., Frank D.K. Selective neck dissection of anatomically appropriate levels is as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinically negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 348-353.
12. Andrus J.G., Shapshay S.M. Contemporary management of laryngeal papilloma in adults and children. *Otolaryngol Clin N Am* 2006; 39:135-158.

- 13.** Derkay C.S., Darrow D.H. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 1-11.
- 14.** DeSanto L.W., Devine K.D., Lillie J.C. Cancers of the larynx: glottic cancer. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 611-620.
- 15.** DeSanto L.W., Lillie J.C., Devine K.D. Cancers of the larynx: supraglottic cancer. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 505-514.
- 16.** Zeitels S.M., Hillman R.E., Franco R.A., Bunting G.W. Voice and treatment outcome from phonosurgical management of early glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 3-20.
- 17.** Yeager L.B., Grillone G.A. Organ preservation surgery for intermediate size (T2 and T3) laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2005; 38: 11-20.
- 18.** Pfister D.G., Laurie S.A., Weinstein G.S., et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3693-3704.
- 19.** Lefebvre J.L. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 2006; 7: 747-755.
- 20.** Myers E.N., Fagan J.J. Management of the neck in cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 828-832.
- 21.** Cohen S.M., Garrett C.G., Dupont W.D., Ossoff R.H., Courey M.S. Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 581-586.
- 22.** Peretti G., Piazza C., Balzanelli C., Cantarella G., Nicolai P. Vocal outcome after endoscopic cordectomies for Tis and T1 glottic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 174-179.
- 23.** Vilaseca I., Chen AY., Backscheider AG. Long-term quality of life after total laryngectomy. *Head Neck* 2006; 28: 313-320.
- 24.** Myers E.N., Simental A.A. Jr. Cancer of the oral cavity. En: Myers E.N., Suen J.Y., Myers J.N., Hanna E.Y. *Cancer of the head and neck*. Cuarta edición, Philadelphia, Saunders, 2003. Páginas 279-319.
- 25.** Kies M.S., Ang K.K., Clayman G.L. Cancer of the oropharynx. En: Myers E.N., Suen J.Y., Myers J.N., Hanna E.Y. *Cancer of the head and neck*. Cuarta edición, Philadelphia, Saunders, 2003. Páginas 321-332.
- 26.** Hofmann T, Bernal-Sprekelsen M, Koele W, Reittner P, Klein E, Stammberger H. Endoscopic resection of juvenile angiofibromas--long term results. *Rhinology* 2005;43:282-9.
- 27.** Neel H.B. III. Nasopharyngeal carcinoma: diagnosis, staging, and management. *Oncology* 1992; 6: 87-95.
- 28.** Wei W.I., Sham J.S.T. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365: 2041-2054
- 29.** Bernal M. Tumores benignos. En: Bernal M., Masegur H., Sprekelsen C., Ademà J.M., Moína H., Fabra J.M. *Cirugía endoscópica nasosinusal básica y avanzada*. Segunda edición, Girona, Gráficas Alzadora, 2001. Páginas 197-202.
- 30.** Dulguerov P, Jacobsen M.S., Allal A.S., Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001; 92: 3012-3029.
- 31.** Celedón C, Ojeda JP, Agurto M, Olavarría C, Paredes A, Niklischek N. Tumores de glándulas salivales. Experiencia de 20 años. *Rev otorrinolaringol cir cab-cuello* 2002; 62: 255-264.
- 32.** Harish K. Management of primary malignant epithelial parotid tumors. *Surg Oncol* 2004; 13: 7-16.
- 33.** Shaha A.R. Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope* 2000; 110: 183-193.
- 34.** Datta R.V., Petrelli N.J., Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surg Oncol* 2006; 15: 33-42.
- 35.** Phitayakorn R., McHenry C.R. Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 603-623.
- 36.** Weigel R.J., McDougall I.R. The role of radioactive iodine in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Surg Clin N Am* 2006; 15: 625-638.
- 37.** Reeve T, Thompson N.W. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000; 24: 971-975.
- 38.** Nazar G, Cabezas L, Godoy J.M., et al. Paragangliomas de cabeza y cuello. *Rev otorrinolaringol cir cab-cuello* 2005; 65: 203-214.
- 39.** Suárez C., Baragaño L. Tumores de oído y hueso temporal. En: Suárez C. *Oncología de cabeza y cuello*. Primera edición, Barcelona, Ars Médica, 2002. Páginas 91-105.
- 40.** Santos-Juanes J., Galache C. Tumores de la piel. En: Suárez C. *Oncología de cabeza y cuello*. Primera edición, Barcelona, Ars Médica, 2002. Páginas 235-245.
- 41.** Álvares C., Suárez C. Tumores y masas cervicales. En: Suárez C. *Oncología de cabeza y cuello*. Primera edición, Barcelona, Ars Médica, 2002. Páginas 197-211.