



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

*La extensión extracapsular como factor de recurrencia en metástasis de primario no conocido en cuello
¿es realmente un factor predictor de recurrencia?*

TESIS

**Que para obtener el grado de especialista en
Cirugía Oncológica (Adultos)**

Presenta:

Dr. Osiel Guillermo Navarro García

R3 de Cirugía Oncológica de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México

E-mail: osielg_navg@hotmail.com

Tel: (477) 180 4059

Asesores:

Dr. Fernando Aureliano Candanedo González

Médico no Familiar Patólogo Oncólogo de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México

E-mail: fa_candanedo@yahoo.com.mx

Tel: (55) 3574 6222

Dr. José Alberto Abrego Vásquez

Médico no Familiar Cirujano Oncólogo de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México

E-mail: abregopepe@hotmail.com

Tel: (55) 3075 7774

Ciudad de México, Marzo de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Odilon Félix Quijano Castro
Director de Enseñanza e Investigación en Salud
Hospital de Oncología IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Fernando Aureliano Candanedo González
Médico No Familiar Patólogo Oncólogo
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. José Alberto Abrego Vásquez
Médico No Familiar Cirujano Oncólogo Servicio de Cabeza y
Cuello
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Osiel Guillermo Navarro García
Residente de Tercer Año de Cirugía Oncológica
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

MÉXICO



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **26/12/2017**

DR. FERNANDO AURELIANO CANDANEDO GONZÁLEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

La extensión extracapsular como factor de recurrencia en metástasis de primario no conocido en cuello ¿es realmente un factor predictor de recurrencia?

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3602-37

ATENTAMENTE


DR.(A). PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURO Y SOLIDARIO SOCIAL

Índice

1. Título
2. Resumen
3. Marco Teórico
4. Justificación
5. Planteamiento del problema
6. Objetivos
 - a. General
 - b. Específicos
7. Material y métodos
 - a. Población
 - b. Diseño del estudio
 - c. Universo de Trabajo
 - d. Ubicación espacio temporal
8. Criterios de selección
 - a. Criterios de inclusión
 - b. Criterios de exclusión
 - c. Criterios de eliminación
 - d. Criterios de no inclusión
9. Definición de variables
10. Análisis estadístico
11. Resultados
12. Discusión
13. Conclusiones
14. Referencias
15. Consideraciones éticas
16. Cronograma
17. Anexos
 - a. Hoja de recolección de datos
 - b. Etapificación AJCC 8

Resumen

Las metástasis cervicales de tumor primario no conocido son poco frecuentes. Se definen como metástasis a ganglios linfáticos del cuello sin evidencia del tumor primario, posterior a una exhaustiva búsqueda. El estado ganglionar es reconocido como el principal factor asociado a menor sobrevida global y libre de enfermedad. Sin embargo, recientemente se han identificado otros factores que influyen en la sobrevida libre de recurrencia, como la extensión extracapsular y el número de ganglios linfáticos involucrados. En nuestra población se desconoce la prevalencia de la extensión extracapsular y la frecuencia de recurrencia de la enfermedad. Objetivo: Analizar la prevalencia de extensión extracapsular ganglionar y de recurrencia en pacientes con metástasis ganglionar de cuello con tumor primario no conocido. Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos con diagnóstico de metástasis ganglionar de cuello con tumor primario no conocido, estudiados en la UMAE HO, en el periodo de 2012 a 2017. Las variables demográficas se obtuvieron de los expedientes clínicos. Las disecciones radicales de cuello de todos los pacientes fueron reevaluadas. Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva para analizar la distribución de las variables demográficas. Resultados: Se identificaron un total de 49 pacientes, de los cuales solo 16 cumplen con las características de nuestro estudio. Se realizaron dos grupos, el primero sin recurrencia, conformado por 11 pacientes (68.75%), los cuales tienen una edad de 63 ± 14 años, presentando un tiempo de evolución de 18 ± 38 meses, en ellos se presentó una afección de 6 ± 6 ganglios en la disección, etapificándose principalmente como N2A y N3b (72.8%), teniendo presente extensión extracapsular en el 72.7% (8 pacientes). El segundo grupo, el que presentó recurrencia, se conformó por 5 pacientes, con una edad promedio de 67 ± 10 , siendo un 80% hombres, con evolución promedio de 22 ± 15 meses, en ellos se identificaron en promedio 7 ± 10 ganglios afectados en la revisión, con presencia de extensión extracapsular en el 100% de los casos, por lo que la etapificación correspondió en N2a y N3b. Conclusiones: En el presente estudio se puede identificar el comportamiento de los pacientes con metástasis ganglionares de primario no conocido en el área de cabeza y cuello manejados en la unidad, los cuales constituyen un grupo pequeño, advirtiéndose un predominio de hombres, así como la extensión extracapsular se presenta con mayor frecuencia que la reportada en la literatura. Asimismo, se constituye como un preámbulo para futuras investigaciones y como una oportunidad de mejora en el registro y cuidado del expediente clínico.

Palabras clave: Primario no conocido, metástasis ganglionares, ruptura de la cápsula, disección radical de cuello, carcinoma epidermoide.

Marco Teórico

Las metástasis de tumor primario no conocido representan un grupo heterogéneo de tumores que comparten una característica clínica en común: la aparición de enfermedad metastásica temprana sin la identificación de un sitio de origen al momento de la presentación [1-3]. Las metástasis cervicales de tumor primario no conocido se definen como la enfermedad metastásica a ganglios linfáticos del cuello sin evidencia del tumor primario posterior a una exhaustiva búsqueda clínica, radiológica y quirúrgica [1,2]. En la actualidad constituye 1 a 5% de todos los tumores de cabeza y cuello [1,4]. La edad de presentación varía de 65 a 90 años de edad, siendo más frecuente en hombres que en mujeres [4]. La incidencia anual se reporta en 0.34 casos por 100,000 pacientes [2,4,5,6].

Cuadro clínico y Diagnóstico

Los síntomas principales de presentación en orden de frecuencia son la presencia de una masa cervical (94%), dolor (9%), pérdida de peso (7%) y disfagia (3.6%), respectivamente [2]. El sitio que con mayor frecuencia se encuentra afectado es el nivel ganglionar cervical II. La afección bilateral se identifica en menos del 10% de los casos. La localización de las adenopatías, orientan hacia el probable origen de las lesiones metastásicas, como se resume en la Tabla 1. Los carcinomas epidermoides con mayor frecuencia dan metástasis a ganglios yugulodigástricos y yugulares medios. Mientras que los adenocarcinomas dan metástasis a nivel cervical inferior o fosa supraclavicular. El tiempo de evolución transcurrido entre la detección del tumor cervical y el diagnóstico varía en promedio 2 a 5 meses [1,2,7].

Tabla 1. Patrones comunes de metástasis a ganglios linfáticos de cabeza y cuello.

<i>Nivel</i>	<i>Sitio Anatómico</i>	<i>Sitio de Origen Posible</i>
<i>IA</i>	Triangulo submentoniano	Labios, mentón, punta nasal, incisivos y caninos
<i>IB</i>	Triangulo submandibular	Mejilla, premolares, molares, porción anterior de la lengua
<i>IIA</i>	Base del cráneo a borde superior del hioides, anterior al nervio espinal accesorio	Orofaringe, porción anterior y posterior de la lengua
<i>IIB</i>	Base del cráneo a borde superior del hioides, posterior al nervio espinal accesorio	Orofaringe, parótida
<i>III</i>	Borde superior del hioides a borde superior del cartílago cricoides	Orofaringe, laringe
<i>IV</i>	Borde superior del cricoides a borde superior de la clavícula	Orofaringe, laringe, mediastino superior
<i>VA</i>	Triángulo posterior, anterior a nervio espinal accesorio	Occipucio y cuero cabelludo
<i>VB</i>	Triángulo posterior, distal a nervio espinal accesorio	Occipucio y cuero cabelludo
<i>VI</i>	Borde inferior del hioides a escotadura supraesternal, borde lateral es la arteria carótida común	Glándula tiroides, laringe, seno piriforme, esófago

Tomado de: Arosio AD, Pignataro L, Gaini RT, et al. Neck lymph node metastases from unknown primary. Cancer Treatment Reviews.

El protocolo de estudio del paciente con metástasis cervicales de tumor primario no conocido, establece dos objetivos específicos: a) establecer el tipo histológico del tumor y b) la detección del tumor primario.

Estudios de imagen

Los estudios de imagen permiten la detección del tumor primario, así como determinar su resecabilidad y permite valorar la infiltración tisular. La Tomografía Computada (TC) permite definir tamaño, número de metástasis e invasión a tejidos adyacentes [7]. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) permite una mayor definición de tejidos blandos [7]. Mediante el empleo de Tomografía Computada por Emisión de Positrones (PET-CT) con ¹⁸FDG-PET se logra una precisión diagnóstica de la localización del primario en un 37% de los casos. En un estudio realizado por Majchrzak y cols, reportan la identificación del tumor primario con PET-CT en el 58.5% de los casos, con una sensibilidad del 69.2%, una especificidad del 85.7%, con un valor predictivo positivo del 69.2% y un valor predictivo negativo del 85.7% [5].

Tratamiento

El manejo óptimo de estos pacientes aún es controversial. Este, debe ser individualizado en base a factores como localización del tumor, edad del paciente, histología, y extensión del involucro ganglionar [4]. Anteriormente los pacientes se sometían a disección radical de clásica de cuello si era posible, seguida de radioterapia radical a ambos cuellos y a todas las mucosas del área cervicofacial (radiación panmucosa) [7]. El objetivo actual para el tratamiento de estos pacientes es lograr el control local de la enfermedad. Para lograrlo, se deben determinar la etapa clínica, estado ganglionar, imagen tomográfica de las metástasis, sitio de las metástasis cervicales y presencia del virus del papiloma humano. Todos estos son factores pronósticos que permite hacer una selección más adecuada del tratamiento para los pacientes [9]. En base a lo anterior, se identifican dos grandes grupos de tratamiento: 1) cN1

– cN2a: enfermedad limitada. Los pacientes pueden ser manejados con monoterapia: cirugía o radioterapia; y 2) cN2b – cN3: enfermedad voluminosa. Pacientes requieren de manejo multimodal

El manejo quirúrgico de los pacientes presenta como opción de manejo biopsia excisional, disección de cuello y la tonsilectomía, los cuales se recomiendan como opción única de manejo en tanto no se presente extensión extracapsular, y se trate solo de casos N1 o N2a, como se menciona en las guías de tratamiento NCCN y en diversos estudios y revisiones [1,2,9,10]. Sin embargo, la opción alternativa es el uso de radioterapia, la cual presenta la opción de una radiación a todo el hemicuello involucrado con extensión panmucosa [1,2,9]. Las indicaciones para radioterapia postquirúrgica son la realización de una biopsia incisional o excisional antes del tratamiento definitivo, extensión extracapsular del tumor y múltiples ganglios linfáticos positivos.

Etapificación

La etapificación se establece en base al TNM de acuerdo a la clasificación de la AJCC 8 [10]. La mayoría de los pacientes corresponden a la etapa N2, al momento del diagnóstico, con un tamaño promedio de los ganglios de 3 a 3.5 cm [10].

Estadio ganglionar en primario no conocido

Actualmente se reconoce el estadio ganglionar como el principal factor pronóstico de sobrevida global y de sobrevida libre de enfermedad. El estudio de la Sociedad Danesa de Cabeza y Cuello, evaluó además los principales factores pronóstico. Determinaron como el factor más importante para desenlace y sobrevida, el estadio nodal, junto con otros factores,

como el género (masculino) y hemoglobina. Sin embargo, ellos reportan que no es posible analizar la extensión extracapsular, ya que no se informa en los reportes de patología lo suficiente para su análisis [12]. Por otro lado, Huang y cols., realizaron en 2008 un estudio retrospectivo para evaluar los factores pronóstico que influyen en el manejo y riesgo de recurrencia en los pacientes con primario no conocido. Observaron que los pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de recurrencia (riesgo de 1.074). Además, encontraron que el estadio ganglionar avanzado (principalmente N3), es un factor que influye directamente en la sobrevida global. Sin embargo, en su investigación, no tomaron en cuenta la extensión extracapsular como un factor a estudiar [13]. Iganej y cols, estudiaron 106 pacientes y observaron que la presencia de extensión extracapsular afecta la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad [14]. Wallace y cols, evaluaron 139 pacientes con primario no conocido en cabeza y cuello, con una tasa de recurrencia de la enfermedad de 32%. Revelando que el factor determinante en control local y en sobrevida global es el estadio ganglionar inicial, teniendo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0031$) [15]. Axelsson y cols, realizaron un estudio de sobrevida con 68 pacientes con metástasis de primario no conocido en cabeza y cuello. Observaron que la edad mayor de 70 años ($p<0.0001$), el valor de N ($p=0.037$), así como la positividad de p-16 (portador de virus de papiloma humano) ($p=0.0005$), son factores que afectan de forma negativa a la sobrevida global en dichos pacientes [16]. En nuestra población se desconoce la prevalencia de recurrencia y la sobrevida global de pacientes con metástasis a cuello de primario no conocido. En general los estudios que evalúan factores pronósticos predictores de recurrencia y sobrevida global, no toman en cuenta a la extensión extracapsular, principalmente por la falta de registro en las bases de datos.

Extensión Extracapsular

La extensión extracapsular, se define como la invasión y diseminación de células tumorales fuera de la cápsula de un ganglio linfático metastásico [16,17]. El Comité Americano contra el Cáncer, en su última actualización, lo define como la extensión de tumor metastásico más allá de los confines del ganglio linfático, a través de la cápsula del ganglio linfático en el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal [10]. La primera descripción fue realizada en 1930 en autopsias de pacientes con enfermedad avanzada de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Sin embargo, en 1971, Bennett es el primero en demostrar la asociación que existe entre la enfermedad extracapsular y la pobre sobrevida de los pacientes [18]. La incidencia de extensión extracapsular microscópica varía entre 21% y 85%, mientras que la incidencia macroscópica varía entre 17% y 54% de todas las neoplasias de cabeza y cuello [19]. La presencia de enfermedad metastásica per se, es considerada un factor pronóstico adverso, en el cual, la presencia de extensión extracapsular, se asocia a una menor sobrevida libre de enfermedad de los pacientes. Debido a lo anterior, la extensión extracapsular constituye una indicación para radioterapia postquirúrgica, con un incremento hacia el nivel en que se localiza dicho hallazgo [17,19]. Es reconocido que, la presencia de un carcinoma que infiltra y se disemina a través de la cápsula del ganglio linfático, representa una enfermedad más agresiva que está relacionada con la naturaleza genética de la célula tumoral o con un compromiso patológico del sistema inmunológico del hospedero [17]. La AJCC en su última revisión, considera a la extensión extracapsular como un factor pronóstico adverso [10]. Colletier y cols., realizaron un estudio retrospectivo de 136 pacientes con metástasis cervical de primario no conocido. El 64% de los casos mostró extensión

extracapsular. En el análisis multivariado, observaron que la extensión extracapsular está asociada a recurrencia local, mientras que el número de ganglios involucrados tiene relación directa con la sobrevida específica, así como con la presencia de metástasis a distancia ($p < 0.001$) [20]. Por su parte, Chen y cols., reportaron en una serie de 218 pacientes con metástasis ganglionares cervicales, el impacto que tiene la extensión extracapsular en período libre de enfermedad reportando a 5 años de 34.7% contra 54.3% ($p = 0.009$), mientras que para la sobrevida global a 5 años es de 30.2% cuando está presente, contra 55% ($p = 0.003$) [21]. Brasilino y cols., realizaron un estudio con 170 pacientes con carcinoma epidermoide en busca de ruptura capsular y su asociación con el número de ganglios linfáticos. Identificaron ruptura capsular ganglionar en el 50% de los pacientes con N0, en el 56.3% de los pacientes con N1, 88.9% en los N2 y en el 100% de los pacientes con N3. Lo que apoya la idea que la incidencia de ruptura y extensión extracapsular se asocia a incremento del estadio de N y el tamaño ganglionar > 3 cm. En el análisis multivariado observaron que la ruptura capsular es un factor pronóstico independiente ($p = 0.0001$) [22]. Por otra parte, Woolgar y cols., estudiaron la extensión macroscópica y microscópica en 173 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, de los cuales 102 presentaban ruptura capsular, encontrando extensión extracapsular microscópica en el 52.9% versus 47.1% con extensión macroscópica. Sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas al momento de analizar la sobrevida 5 años (36% vs 33%; $p > 0.05$) [23]. Matsumoto y cols., evaluaron el significado pronóstico de la extensión extraganglionar en un grupo de 298 pacientes. Identificaron invasión extracapsular en 32.2% con una sobrevida libre de la enfermedad menor en comparación con la ausencia de enfermedad extraganglionar ($p < 0.001$). [17]. Dünne y cols., realizaron un meta-análisis en el que reúnen 1620 pacientes

de diversos estudios, de los cuales 997 presentaron extensión extracapsular. Observaron que la sobrevida global a 5 años para los pacientes con invasión extracapsular fue del 30.7% vs 58.2% para los pacientes sin invasión a la cápsula ganglionar [24]. Mermod y cols., por su parte, realizaron un meta-análisis en el que analizaron diversos factores clínicos relacionados con la extensión extracapsular, encontrando que el valor de N es el factor de riesgo más importante asociado a extensión extracapsular (N1 35%, N2 55% y N3 74%). Además, observaron que la invasión extracapsular es el parámetro predictivo más importante de recurrencia regional y progresión a distancia con impacto en la sobrevida, reportando que la extensión extracapsular disminuye la sobrevida a 5 años a 30.7% en contraste con aquellos que no presentan este parámetro, los cuales alcanzan hasta 58.1% [18]. Lewis, propone un sistema de clasificación de la extensión extracapsular con el objetivo de estandarizar dicho factor, proponiendo un Grado 0 a aquel tumor confinado dentro del ganglio linfático. Grado 1 aquel tumor que alcanza el borde del ganglio linfático asociado a adelgazamiento de la cápsula. Grado 2 la presencia de tumor en tejido periganglionar, pero con una extensión de menos de 1 mm de la capsula. Grado 3 presencia de tumor en tejido periganglionar con una extensión mayor a 1 mm. Grado 4 metástasis en tejido blando sin residual ganglionar, siendo este último el de peor pronóstico. El problema es que dicha clasificación aún no es validada estadísticamente, por lo que su uso no está estandarizado [25]. En México, no existen estudios que analicen la prevalencia de la invasión extracapsular ganglionar en pacientes con metástasis ganglionares de cuello de primario no conocido. En México, no existen estudios que analicen la prevalencia de la invasión extracapsular ganglionar en pacientes con metástasis ganglionares de cuello de primario no conocido.

Estudio histopatológico

Existen varios procedimientos que permiten establecer un diagnóstico histopatológico del tumor metastásico. La biopsia con aguja fina (BAAF) guiada por ultrasonido (USG), es un método de estudio patológico adecuado, con una sensibilidad que varía del 83% al 97% y una especificidad del 91% al 100% [4,7]. La biopsia con aguja de corte guiada por USG puede ser útil en aquellos casos en que la BAAF no ha sido concluyente [4,7]. La biopsia abierta se realiza en aquellos casos en lo que se ha completado la evaluación clínica y no es posible efectuar una biopsia de mínima invasión [9], o bien, cuando la BAAF guiada por USG o la biopsia con aguja de corte no son diagnósticas [7], o en aquellos casos en los que existe sospecha de que el primario pudiese ser de origen orofaríngeo, para identificación de Virus del Papiloma Humano (VPH) [9]. Es importante reconocer que la biopsia abierta se deberá dejar como último recurso. Sin embargo, existe controversia en la actualidad sobre la realización de la biopsia abierta, con la premisa de que la biopsia causa una lesión quirúrgica que puede complicar la disección de las estructuras linfáticas restantes. Esto debido a la alteración de barreras anatómicas que evitan la dispersión del tumor (fascias), alteración del flujo linfático, así como la posibilidad de implantar células tumorales fuera de las estructuras ganglionares [2,11]. En este sentido, McGuirt., en 1978, evaluó 64 pacientes con biopsia abierta que posteriormente fueron sometidos a disección radical de cuello, reportando una mayor incidencia de necrosis de la herida, recurrencia regional y metástasis a distancia, las cuales se presentan en el 39.7% de los pacientes [11].

Histología y Origen de las metástasis

El 90% de los casos de tumor primario no conocido metastásico a ganglios linfáticos de cuello corresponden a carcinoma epidermoide. En menor frecuencia se pueden encontrar linfomas, carcinomas indiferenciados, melanomas, linfoepiteliomas y adenocarcinomas [4]. Las metástasis de carcinoma epidermoide, se originan principalmente de las amígdalas palatinas, amígdala lingual, así como en orofarínge. El carcinoma pobremente diferenciado y el carcinoma linfoepitelial se originan principalmente en la nasofaringe. Mientras que el adenocarcinoma con actividad metastásica en los niveles I a III puede tener su origen en las glándulas salivales [26].

Los adenocarcinomas metastásicos a cabeza y cuello con tumor primario fuera del área de cabeza y cuello, constituyen el 1% de todas las neoplasias malignas. Tienen una predilección por el lado izquierdo del cuello, esto a consecuencia del drenaje linfático del conducto torácico hacia el ángulo de Pirogoff. Los sitios de origen en orden de frecuencia son: mama, pulmón, riñón, esófago, estómago, ovario y testículo, aunque estos últimos, muestran características histológicas propias de su tumor primario como en el caso de riñón [27]. De acuerdo a Grau y cols., en un estudio multicéntrico de la Sociedad Danesa Oncológica de Cabeza y Cuello, el cual analizaron 277 pacientes. En 20% de los casos se pudo identificar el sitio de origen del tumor primario. Observando características clínicas e histológicas similares entre tumor primario y las metástasis a cuello. Ellos observaron que el principal sitio de origen fue la orofarínge (base de la lengua), mientras que en localizaciones fuera de esta región, los tumores primarios se localizaron en pulmón y esófago [11]. Cianchetti y cols., evaluaron 236 pacientes con tumor primario no conocido con metástasis en ganglios

cervicales. Identificándose el tumor primario en 126 pacientes (53.4%). Las localizaciones más frecuentes fueron amígdala, seno piriforme, base de la lengua, nasofaringe y laringe supraglótica [7]. En México no existen estudios que analicen las características de tumores metastásicos a ganglios linfáticos cervicales por subtipos histológicos.

Justificación

Si bien las metástasis de tumor primario no conocido a la región de cabeza y cuello constituyen un evento poco frecuente. En la UMAE Hospital de Oncología no es tan raro, ya que cuenta con un departamento de cabeza y cuello que concentra pacientes con este problema que han sido referidos de otros sitios. De tal forma que es muy importante estudiar esta patología para poder crear experiencia en el área. Como se menciona en la literatura, en aproximadamente el 60% de los casos no se logra esclarecer el sitio del tumor primario, sin embargo, la atención que demandan dichos pacientes es importante para otorgarles una mejor calidad de vida, así como una mejor sobrevida a largo plazo.

Uno de los grandes retos que enfrentamos en el manejo de tumor metastásico de primario no conocido, es la identificación del sitio primario. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se consigue conocer cuál es el tumor que dio origen a las metástasis. Existen varias teorías como la de un bajo volumen tumoral en el sitio primario, una gran respuesta inmunológica del organismo que ocasiona una involución y desaparición del primario, entre otras. Otro reto es identificar grupos de alto riesgo para desarrollar enfermedad metastásica con un comportamiento clínico mucho más agresivo. Existen evidencia de que la invasión extracapsular ganglionar impacta en una menor sobrevida libre de recurrencia de la enfermedad. No obstante, en la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, hasta el momento no se ha estudiado las características de pacientes con metástasis a ganglios de cuello de tumor primario no conocido. Por lo tanto, consideramos importante desarrollar un estudio que describa las características clínico patológicas de pacientes con tumor metastásico a cuello de primario no conocido, así como describir la prevalencia de la

extensión extracapsular ganglionar y la prevalencia de la recurrencia de la enfermedad. El conocer dichas características, permitirá, de una manera más óptima, el lograr comprender este espectro de enfermedades, así como lograr establecer esquemas de tratamiento, así como ser el preámbulo para futuros estudios en los que se evalúen tratamientos para este grupo de pacientes.

Planteamiento

Uno de los grandes problemas en el manejo del cáncer actual, es la aparición de enfermedad tumoral a nivel ganglionar sin lograr identificar el sitio de origen. Debido a ello, el principal objetivo es la identificación del tumor primario, y segundo lugar, el control local de la enfermedad. El estudio de las características que determinan un comportamiento biológico más agresivo de la actividad metastásica del tumor primario no conocido en cabeza y cuello, nos permitirá determinar qué tratamiento nos permitirá un mayor control de la enfermedad. Sin embargo, en nuestra población no existen estudios que analicen a este grupo de pacientes. Razón por la cual, consideramos necesario llevar a cabo un estudio descriptivo de casos consecutivos con metástasis a ganglios linfáticos de cabeza y cuello de primario no conocido que permita conocer la prevalencia de las recurrencias y de la extensión extracapsular ganglionar, tratados en el servicio de cabeza y cuello de nuestra unidad.

Objetivos

General

Analizar las características clínico patológicas de pacientes con metástasis ganglionar en cuello de tumor primario no conocido.

Específicos

1. Determinar la prevalencia de la extensión extracapsular en metástasis ganglionares de tumor primario no conocido.
2. Determinar la prevalencia de recurrencia en pacientes con metástasis a cuello de tumor primario no conocido.

Material y Métodos

Se realizó estudio descriptivo de serie de casos con diagnóstico de primario no conocido con metástasis ganglionar de cuello estudiados en el Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el periodo de Enero de 2012 a Enero de 2017. De los expedientes clínicos se obtuvieron datos demográficos como es edad, género, tiempo de evolución, tipo de tratamiento (cirugía –procedimiento y hallazgos-, radioterapia –técnica y dosis-, quimioterapia –esquema utilizado y ciclos-), etapa N, evolución. De los informes de patología se identificaron todos los casos con disección radical de cuello por metástasis de primario no conocido, tamaño del tumor, niveles ganglionares involucrados y tumor residual microscópico. La recurrencia se documentó mediante la evaluación clínica, por imagen e histología. Todos los casos fueron reevaluados por un patólogo con experiencia (FACG) que analizó número de ganglios linfáticos, tamaño, tipo histológico y la presencia o ausencia de extensión extracapsular.

Universo de trabajo

Pacientes derechohabientes del IMSS que sean portadores de tumor primario no conocido con metástasis en cuello, mismos que sean manejados en el Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel de la UMAE Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI.

Ubicación espacio temporal

Pacientes con diagnóstico de tumor primario no conocido con metástasis a cuello tratados en el servicio de Tumores de Cabeza, cuello y piel de la UMAE Hospital de Oncología CMN

Siglo XXI, de Enero del 2012 a Enero de 2017, con un seguimiento mínimo de 6 meses al terminar el último tratamiento y que contaran con expediente clínico completo, estudios de imagen y reporte histopatológico.

Criterios de selección

1. Criterios de inclusión

- a. Pacientes de ambos géneros derechohabientes de la UMAE Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI.
- b. Pacientes mayores de 16 años.
- c. Pacientes con diagnóstico clínico, imagenológico e histológico de tumor metastásico con primario no conocido de cabeza y cuello, que hayan sido manejado en la unidad.

2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes con patología ganglionar de cabeza y cuello no neoplásica.
- b. Pacientes en quienes se haya identificado el tumor primario.

3. Criterios de eliminación

- a. Material insuficiente de patología.
- b. Pacientes con manejo previo fuera de la unidad, que fueron enviados solo a recibir quimioterapia.

Variables principales

1. Tamaño de la metástasis ganglionar
2. Extensión extracapsular

3. Recurrencia de la enfermedad

Nombre de la Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional de la Variable	Unidad de Medida
Edad	Independiente Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de ingresar al estudio	Edad de la paciente al momento del diagnóstico	Años
Género	Independiente Cualitativa	Fenotipo del paciente	Género del paciente	Masculino / Femenino
Extensión extracapsular	Dependiente Cualitativa	Es la presencia de lesiones tumorales fuera de las estructuras ganglionares	Determinación histopatológica de lesiones tumorales en tejido periganglionar	Presente / Ausente
Número de ganglios	Dependiente Cuantitativa	Es la cantidad de ganglios con presencia de metástasis de primario no conocido	Cantidad de ganglios con lesiones tumorales	1,2 a 5, más de 5
Tamaño	Dependiente Cuantitativa	Longitud máxima de la lesión determinada por clínica, imagen o histología	Tamaño del tumor agrupado en < 3 cm; ≥ 3 y < 6 cm; ≥ 6 cm	Centímetros: < 3 cm, 3 a 5.9 cm, ≥ 6
Localización de la lesión	Dependiente Cualitativa	Nivel o niveles ganglionares de cuello que se encuentra involucrado por la lesión	Determinación clínica, imagenológica o histología de afección ganglionar	Niveles Cervicales (I, II, III, IV, V, VI y VII)
Período libre de enfermedad (Tiempo de Recurrencia)	Dependiente Cuantitativa	Período de tiempo entre el término del tratamiento y la detección de la recurrencia	Tiempo entre fin del tratamiento y detección de recurrencia	Meses
Histología	Dependiente Cualitativa	Tipo de estructura microscópica que presenta el tumor	Histología evaluada histopatológicamente	Epidermoide, adenocarcinoma, linfopitelioma
Recurrencia	Desenlace Independiente Cualitativa	Presencia de enfermedad posterior a un período de tiempo mayor a 6 meses sin enfermedad	Determinación clínica, imagenológica o histológica de la enfermedad	Presente / Ausente

Definiciones operativas

1. Tumor primario no conocido: grupo heterogéneo de tumores que comparte una característica clínica en común, la aparición de enfermedad metastásica temprana sin la identificación de un sitio de origen al momento de la presentación [4].
2. Recurrencia: es la detección clínica, imagenológica o bioquímicamente de actividad tumoral posterior a un período de tiempo (6 meses) en el cual no era detectable dicha actividad [28].
3. Período libre de enfermedad: es el período entre el término del tratamiento y la reaparición de la enfermedad, sin tener evidencia de remanente histológico o persistencia de enfermedad.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para analizar la distribución de las variables del presente estudio. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante la *Chi* cuadrada, considerando un valor de significancia de p cuando esta sea <0.05 . Para dicho análisis se utilizará el software IBM SPSS Statics v24.

Resultados

En total se identificaron 49 pacientes sometidos a disección radical de cuello con el diagnóstico de primario no conocido. Se eliminaron 11 pacientes (22.4%) en los que se identificó el tumor primario, 16 pacientes (32.7%) por no contar con el expediente clínico en la unidad (archivo ARIMAC), 1 paciente (2%) por no contar con material de patología, así como 1 paciente (2%) por haber sido manejado con cirugía radical fuera de la unidad, y enviado para nuevo manejo quirúrgico y médico de la recurrencia. Solo 16 pacientes (32.6%) cumplieron con los criterios de metástasis a cuello de primario no conocido. La Tabla 2 resumen las características clínicas de todos los pacientes.

Se identificaron dos grupos de pacientes, uno conformado por los pacientes que presentaron recurrencia (5 pacientes, 31.25%) y aquellos que no presentaron recurrencia (11 pacientes, 68.75%).

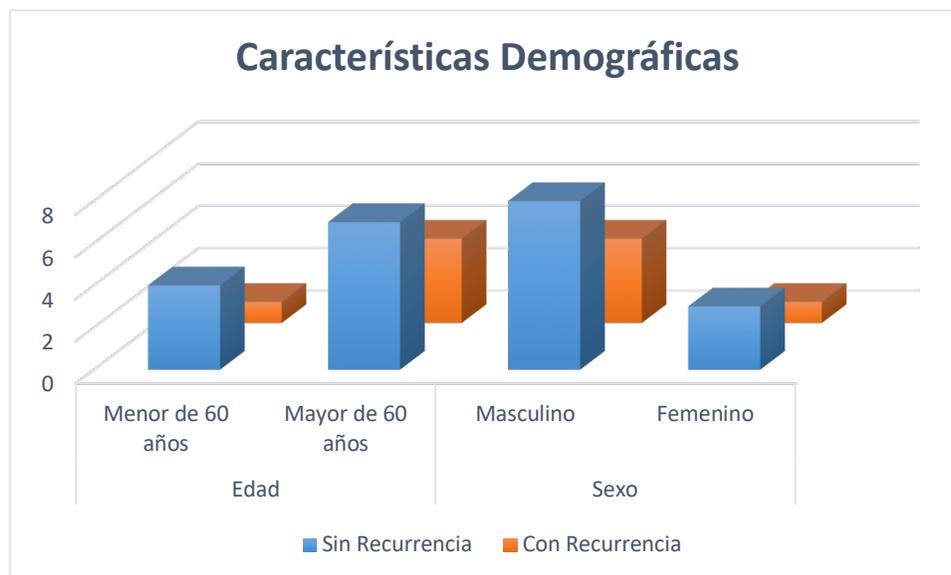
Tabla 2. Características clínicas de los 16 pacientes con tumor primario no conocido.

Característica	Sin Recurrencia	Con Recurrencia	<i>p</i>
Número	11	5	
Edad	63 ± 14	67 ± 10	0.428
< 60 años	4 (36.4%)	1 (20%)	
≥ 60 años	7 (63.6%)	4 (80%)	
Genero			0.097
Masculino	8 (72.7%)	4 (80%)	
Femenino	3 (27.3%)	1 (20%)	
Comorbilidades			
DM 2	3 (27.3%)	1 (20%)	0.097
HAS	5 (45.5%)	1 (20%)	0.330
Cardiopatía	2 (18.2%)	1 (20%)	0.785
Enfermedad Tiroidea	1 (9.1%)	0	0.486
Etilismo	5 (45.5%)	2 (40%)	0.197
Tabaquismo	7 (63.6%)	2 (40%)	0.049

Tiempo de evolución (meses)	18 ± 38	22 ± 15	0.186
≤ 5 meses	7 (63.6%)	2 (40%)	
≥ 5 meses	4 (36.4%)	3 (60%)	
Tipo de Cirugía			0.541
DRMC	10 (90.9%)	4 (80%)	
DRC	1 (9.1%)	1 (20%)	
Sangrado Transquirurgico	234.5 ml ± 193.4	156 ml ± 124.2	

DM2: Diabetes mellitus tipo 2. HAS: Hipertensión arterial sistémica. DRMC: Disección radical modificada de cuello. DRC: Disección radical clásica.

En el grupo que no presento recurrencia, se identificaron 11 pacientes, los cuales están conformados por 8 hombres y 3 mujeres. La edad promedio fue de 63 años (DE ± 14 años). Al realizar el análisis de las biopsias, se observó una prevalencia de carcinoma epidermoide del 91% (10 casos), y uno con carcinoma poco diferenciado (9%). De estos sólo en cuatro casos de identificó ruptura capsular (36.4%).



En el grupo de pacientes que presentó recurrencia, la edad promedio fue de 65.6 años (DE \pm 10.2), compuesto por 4 hombres y 1 mujer. En el 100% de los casos la biopsia confirmó la presencia de un carcinoma epidermoide.

Tiempo de evolución

El tiempo de evolución se determinó como el período de tiempo transcurrido desde el momento en que el paciente se autodetectó la lesión cervical y el momento que es visto por primera vez en el servicio de cabeza y cuello de nuestro hospital. El tiempo promedio de evolución en el grupo de pacientes con recurrencia fue de 22 meses \pm 15 meses. Mientras que el tiempo promedio de evolución para el grupo de pacientes sin recurrencia fue de 18 meses \pm 38 meses. Al comparar ambos grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.186$). El cuadro clínico fue de un tumor cervical con crecimiento rápido en el 100% de los casos.

Tratamiento quirúrgico

Sólo en 9.1% de los pacientes sin recurrencia se pudo realizar una disección radical de cuello tipo clásico versus 20% en el grupo de pacientes que presentó recurrencia. La cantidad de ganglios totales resecaados en promedio fue de 39 ± 10 para el grupo sin recurrencia versus 49 ± 15 ganglios en el grupo con recurrencia.

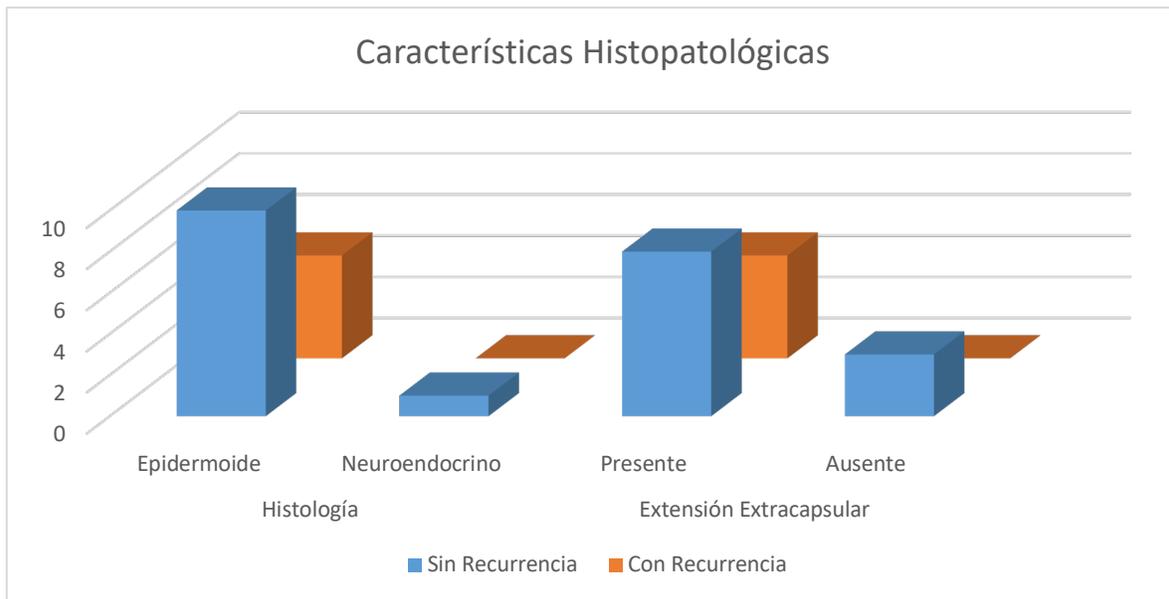
Características histopatológicas

En el análisis microscópico, en su mayoría los casos correspondieron a carcinoma epidermoide. La frecuencia varió del 91% en el grupo de pacientes sin recurrencia hasta el

100% de los casos con recurrencia. Sólo se identificó un caso de tumor neuroendocrino metastásico en el grupo de pacientes sin recurrencia, el cual se confirmó mediante el uso de inmunohistoquímica con marcadores de sinaptofiscina y cromogranina A. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas que estuvieran asociada a recurrencia de la enfermedad ($p=0.486$). La Tabla 3 resume las características morfológicas de los 16 casos.

Tabla 3. Características histopatológicas de los 16 pacientes con metástasis a cuello de tumor primario no conocido.

	Sin Recurrencia	Con Recurrencia	<i>p</i>
Histología			
Epidermoide	10 (90.9%)	5 (100%)	0.486
Neuroendocrino	1 (9.1%)	0	0.486
Ganglios Totales	39 ± 10	49 ± 15	
Ganglios Afectados	6 ± 6	7 ± 10	0.195
Nivel I	1.1 ± 2.5	0	
Nivel II	2.5 ± 3.7	3.6 ± 5.3	
Nivel III	1.4 ± 2	0	
Nivel IV	0.5 ± 0.8	2.2 ± 3	
Nivel V	0.7 ± 2.1	1.4 ± 3.1	
Tamaño Ganglionar	1.88 ± 0.7	1.6 ± 0.4	0.291
< 3 cm	11 (100%)	5 (100%)	
≥ 3 cm	0	0	
Extensión Extracapsular			0.195
Presente	8 (72.7%)	5 (100%)	
Ausente	3 (27.3%)	0	
TNM			0.640
N1	1 (9.1%)	0	0.486
N2a	3 (27.3%)	2 (40%)	0.259
N2b	2 (18.2%)	0	0.308
N2c	0	0	
N3a	0	0	
N3b	5 (45.5%)	3 (60%)	0.291



La extensión extracapsular, se identificó en 72.7% de los casos en el grupo sin recurrencia versus 100% de los casos con recurrencia. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.195$). Por otro lado, el valor de N en la etapificación patológica, tampoco presenta una diferencia significativa ($p=0.640$). En ambos grupos se advierte una mayor prevalencia de casos N2a y N3b en ambos grupos, en los que se etapifica así, debido a la alta presencia de extensión extracapsular, ligado a ello, se encuentra el tamaño ganglionar, mismo que también se refleja en el valor de N, aunque secundario al cambio en el actual AJCC, la presencia de extensión extracapsular, ocasiona que se incrementa le etapa de N, y que esta última, no dependa solo del tamaño ganglionar.

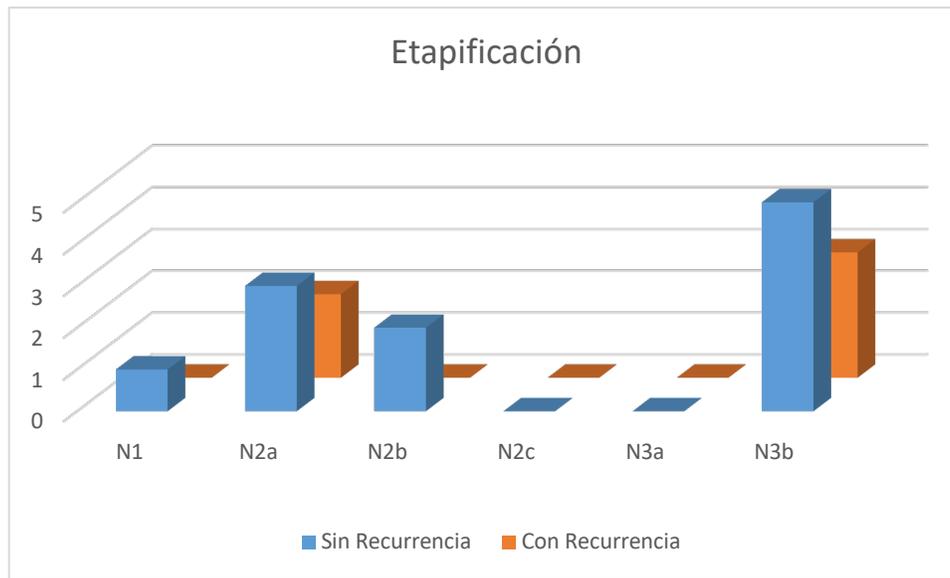


Tabla 3. Porcentaje de afectación por niveles

Niveles Afectados	Sin Recurrencia	Con Recurrencia	<i>p</i>
I	3 (27.3%)	0	0.195
II	7 (63.6%)	5 (100%)	0.113
III	6 (54.5%)	0	0.037
IV	3 (27.3%)	2 (40%)	0.611
V	2 (18.2%)	1 (20%)	0.931

Se encontró, además, que la presencia de metástasis en el nivel III presenta una diferencia significativa con una $p=0.034$ para desarrollo de recurrencia de la enfermedad (Tabla 3). En cuanto a la diseminación ganglionar, se advierte mayor compromiso de los niveles II y III en el grupo sin recurrencia, contra el nivel II en el grupo con recurrencia como principales niveles afectados.

Adyuvancia

En cuanto al manejo adyuvante, se advierte que en ningún caso se otorgó quimioterapia como único tratamiento, incluso en el caso de tumor neuroendocrino, no se administró adyuvancia.

Se encuentra una diferencia significativa en la administración de concomitancia (45.5% vs 40%, $p=0.019$) en contraste con no recibir tratamiento o únicamente RT como monoterapia.

La Tabla 4 resumen las características de manejo adyuvante de todos los pacientes.

Tabla 4. Características del manejo con adyuvancia.

	Sin Recurrencia	Con Recurrencia	<i>p</i>
QT	0	0	0
RT	3 (27.3%)	2 (40%)	0.409
QT / RT	5 (45.5%)	2 (40%)	0.019
No	3 (27.3%)	1 (20%)	0.170
Tiempo de Recurrencia (meses)	0	14 ± 7.7	

Finalmente, el tiempo promedio de recurrencia fue de 14 meses posterior al termino del tratamiento. Mientras que el período libre de enfermedad del grupo sin recurrencia, fue de 44 ± 21 meses.

Discusión

Las metástasis ganglionares cervicales de tumor primario no conocido representan 1 al 4% de todos los tumores de cabeza y cuello a nivel mundial, ocupando el octavo lugar entre los tumores de cabeza y cuello [1,4]. Sin embargo, en México hasta ahora no existen estudios que analicen su prevalencia y características clínico-patológicas. El presente trabajo resume la experiencia del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI con metástasis de primario no conocido. Nosotros estudiamos una muestra de 16 pacientes con metástasis ganglionar de cuello por tumor primario no conocido.

En estudios de serie de casos que analizan las metástasis ganglionares cervicales de tumor primario no conocido, reportan una edad promedio de presentación de 57 años. En este sentido Miller y cols., informaron una serie de 27 hombres y 4 mujeres, con una edad promedio de 60.2 años [29]. Por otro lado, McMahon y cols., informaron en su serie de 38 pacientes una serie de 28 hombres y 10 mujeres (relación 2.8 a 1), con una edad promedio de 67 años de edad [30]. Mientras que la serie Danesa, en la que se evalúan 277 pacientes, se identificaron 201 hombres y 76 mujeres, con una edad promedio de 57 años [12]. En nuestro estudio observamos una mayor prevalencia de enfermedad en el género masculino con una edad promedio general de 65 años. También observamos una relación H:M de 2.2:1.

El manejo quirúrgico del cuello, no impacta como factor para recurrencia, observando así, que la decisión de un manejo radical contra modificado, dependerá de las características de nuestro paciente y de la extensión de la enfermedad, individualizándose el tratamiento [14].

Grau en su estudio, reporta que el estadio de N es el factor más importante para los resultados de tratamiento y sobrevida, asociado a otros factores como lo es el género y la histología [12]. Al realizar la evaluación de los factores clásicos, principalmente relacionados a pronóstico de la enfermedad, encontramos que ni la histología, ni la cantidad de ganglios afectados, así como el valor de N no presentan diferencias significativas.

De acuerdo con el estudio realizado por McMahon y cols., encuentran en el reporte histopatológico la presencia de extensión extracapsular macroscópica en el 62% de sus pacientes (23) y microscópica en el 19% (7), mientras que el restante 19% presentaron la enfermedad confinada a los ganglios [30]. De acuerdo a Arosio y cols., la histología predominante es el carcinoma epidermoide constituyendo el 75 a 90% de los casos [2]. La histología fue, predominantemente epidermoide, situación que otorga un comportamiento específico biológico a nuestra enfermedad en cuestión, así como un origen potencial en cuello, mismo que se reporta de acuerdo a la localización de la enfermedad ganglionar. Encontramos, además, que el nivel II es el más frecuentemente afectado, por lo que la mayor sospecha de origen es piso de la boca.

De acuerdo a la RTOG 9501 y EORTC 22931, consideran a la extensión extracapsular como el criterio más importante para el uso de adyuvancia con quimioterapia y radioterapia, junto con la presencia de márgenes positivos [17]. Por otra parte, Iganej y cols., así como Van Den Brekel y cols., consideran a la extensión extracapsular como un factor determinante para el uso de adyuvancia, en su modalidad de radioterapia o de quimioterapia, o aún más, de concomitancia [14, 19]. Van Den Brekel, la variación interobservador e intraobservador entre patólogos, es algo bien documentado, sin embargo, la presencia o ausencia de extensión

extracapsular y de ruptura capsular debe ser registrada como presente o no identificada [4]. En nuestro estudio, respecto al uso de adyuvancia, encontramos que no existe un peso específico de la misma, ni una diferencia significativa, sin embargo, es importante recalcar, que al reevaluar el material de patología, se reclasifico y se encontró en el grupo de los pacientes que no presentaron recurrencia, el reporte original marcaba que no existía extensión extranodal en 7 de 11 pacientes, sin embargo, posterior a la reevaluación se identificaron que 8 de los 11 pacientes presentaron extensión extracapsular, de los cuales dos no recibieron manejo adyuvante, dejándose solo en vigilancia.

Conclusiones

Las metástasis a cuello de primario no conocido constituyen una entidad poco frecuente. En nuestro medio (México), no existe un estudio que analice las características clinicopatológicas de pacientes con tumor primario no conocido, solo existen trabajos de revisión del manejo de dichos pacientes. En nuestra unidad, una unidad médica de concentración de patología oncológica, solo logramos identificar 49 pacientes con esta patología, de los cuales se encontró que una tercera parte no cuenta con un expediente no solo completo, sino presente en la unidad, lo que no permite lograr realizar un gran análisis estadístico para el objetivo que buscamos. Algo importante a recalcar, es el sub-registro y la discrepancia entre resultados de patología, en donde se advierte que no existe un consenso para la elaboración del reporte en la unidad, en donde no se reporta tamaño del implante, así como tamaño en centímetros del ganglio con mayores dimensiones del nivel.

La idea original del trabajo, fue realizar un estudio de tipo pronóstico, sin embargo, nos enfrentamos con varias complicaciones. El factor tiempo, que no nos permitió incluir un mayor número de pacientes. Otra limitante fue la eliminación de pacientes por deficiencias en los expedientes clínicos o falta de material en el departamento de patología. En perspectiva, sugerimos continuar con esta línea de investigación, proponiendo un estudio longitudinal y prospectivo que permita agrandar el tamaño de la n y hacer seguimientos mayores a 5 años. Así mismo, sugerimos estandarizar los reportes de patología, los cuales debieran incluir el tamaño de las metástasis en ganglio linfático, así como el número exacto de ganglios afectados.

Consideraciones Éticas

Al tratarse de un estudio de diseño observacional y no experimental, y de acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación publicada el 06 de enero de 1987 y reformada DOF 02-04-2014 que considera un estudio sin riesgo (revisión de expedientes) por lo que sólo se determina por el investigador (es) el uso de identificadores y la confidencialidad de los datos de los pacientes sujetos de estudio. En el análisis del protocolo sigue y cumple los criterios de validez científica, epidemiológica, social y ética todo ello con base en los fundamentos de las Pautas éticas internacionales de CIOMS publicadas en 2002, Informe Belmont, Código de Núremberg y Declaración de Helsinki.

Referencias

1. Galloway TJ, Ridge JA. Management of squamous cancer metastatic to cervical nodes with an Unknown Primary Site. *J Clin Oncol* 2010; 33:3328-3337.
2. Arosio AD, Pignataro L, Gaini RT, et al. Neck lymph node metastases from unknown primary. *Can Treat Rev* 2017; 53: 1-9.
3. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Origin. *The Oncologist* 1997;2:142-152.
4. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012; 379: 1228-35.
5. Majchrzak E, Cholevinski W, Golusinski W. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: The evaluation of the effectiveness of ¹⁸F-FDG-PET/CT, own experience. *Rep Pr Oncol Rad* 2015; 20:393-397.
6. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Diagnostic Evaluation of Squamous Cell Carcinoma Metastatic to Cervical Lymph Nodes From an Unknown Head and Neck Primary Site. *Laryngoscope* 2009;119:2348-2354.
7. Zhuang SM, Wu X-F, Li J-J, et al. Management of lymph node metastases from an unknown primary site to the head and neck (Review). *Mol Clin Oncol* 2014;2:917-922.
8. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, et al. Metastatic carcinoma of the Neck of unknown primary origin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1024-1029.

9. Gallegos–Hernández JF. Metástasis ganglionares cervicales de carcinoma epidermoide con tumor primario desconocido. Abordaje diagnóstico terapéutico actual. *Ann Med (Mex)* 2016; 61: 25-32.
10. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. Ed. Springer. Eighth Edition. USA 2017. PP 1023.
11. McGuirt WF, McGuirt BF. Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. *Laryng* 1978; 88:594-597.
12. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiol Oncol* 2000; 55:121-129.
13. Huang CC, Tseng FY, Yeh TH, et al. Prognostic factors of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otorhinolaryngol* 2008; 139:429-435.
14. Iganej S, Kagan R, Anderson P, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck* 2002; 24; 236-246.
15. Wallace A, Richards GM, Harari PM, et al. Head and Neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otol Head Neck S* 2011; 32:286-290.
16. Axxelsson L, Nyman J, Haugen-Cange H, et al. Prognostic factors for head and neckcancer of unknown primary including the impact of human papiloma virus infection. *Head Neck* 2017; 46:47 1-10.
17. Matsumoto F, Mori T, Matsumura S, et al. Prognostic significance of surgical extranodal extensión in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 1-6.

18. Mermod M, Tolstonog G, Simon C, et al. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 2016; 62:60-71.
19. Van den Brekel MWM, Lodder WL, Stel HV, et al. Observer variation in the histopathologic assessment of extranodal tumor spread in lymph node metastases in the neck. *Head Neck* 2011;1:1-6.
20. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph node from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998; 20:674-681.
21. Chen TC, Wu CT, Wang CP, et al. Significance of nuclear p-mTOR expression in advanced oral squamous cell carcinoma with extracapsular extensión of lymph node metastases. *Oral Oncology* 2015; 51:493-499.
22. Brasilio de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasión and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 1998; 20:16-21.
23. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, et al. Cervical lymph node metastasis in oral cáncer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39:130-137.
24. Dünne AA, Müller HH, Eisele DW, et al. Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients. *Eur J Cancer* 2006; 42:1863-1868.

25. Lewis JS, Carpenter DH, Thorstad WL, et al. Extracapsular extension is a poor predictor of disease recurrence in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Modern Pathology* 2011; 24:1413-1420.
26. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, et al. Diagnosis and management from neck metastases from an unknown primary. *Acta Otor It* 2005; 25:2-12.
27. López F, Rodrigo JP, Silver CE, et al. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites. *Head Neck* 2016; E2374-E2385.
28. NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute. www.cancer.gov
29. Miller FR, Karnad AB, Eng T, et. al. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008;30:28-34.
30. McMahon J, Hruba G, O'Brien C, et. al. Neck dissection and ipsilateral radiotherapy of the management of cervical metastatic carcinoma from an unknown primary. *J. Surg* 2000;70:263-268.

Cronograma

<i>Actividad</i>	2017				2018	
	<i>Sept</i>	<i>Oct</i>	<i>Nov</i>	<i>Dic</i>	<i>Ene</i>	<i>Feb</i>
Recolección y Captura de Datos				X	X	
Base de Datos					X	
Análisis y Discusión de Resultados					X	X
Elaboración de Tesis						X

Recursos, Financiamiento y Factibilidad

El presente estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo, se realizará mediante la revisión de expedientes de los pacientes manejados en el servicio de Cabeza y Cuello, así como con la revisión del material de patología y estudios de imagen de la unidad, por lo que no se requiere de inversión económica extra.

Anexo 1

Hoja de Recolección de Datos

Identificación

Nombre: _____ Afiliación: _____
 Edad: _____ Sexo: Masc _____ Fem _____ Teléfono: _____

Diagnóstico

Clínico		
Nivel	Involucro	Tamaño
I		
II		
III		
IV		
V		

Imagenología	
Estudio	
TAC	
USG	
RMN	
PET	

Biopsia: _____ Folio: _____ Patólogo: _____
 Sitio: _____ Histología: _____

Biopsia: _____ Folio: _____ Patólogo: _____
 Sitio: _____ Histología: _____

Cirugía

Procedimiento: _____ Fecha: _____
 Cirujano: _____ Sangrado: _____

Hallazgos

Nivel	Afectación	Tamaño
I		
IIA		
IIB		
III		
IV		
V		

ETO: _____ Patólogo: _____ Histología: _____

Reporte de Patología

Folio: _____ Patólogo: _____ Fecha: _____

Nivel	G. Totales	G. Metastásicos	Histología	Tamaño
I				
IIA				
IIB				
III				
IV				
VA				
VB				

Extensión extracapsular: _____ Residual micro: _____ TNM: _____

Recurrencia

Localización: _____ Periodo libre de enf: _____

Identificación: _____

Biopsia: _____ Folio: _____ Patólogo: _____

Histología: _____

Identificación del Primario

Se identificó Primario: _____ Sitio: _____ Método: _____

Etapificación (AJCC 8ava Edición)

Categoría de N	Criterio N
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser medidos
N0	Sin metástasis a ganglios regionales
N1	Metástasis en único ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menor en su eje mayor y sin extensión extraganglionar
N2	Metástasis en único ganglio linfático ipsilateral o contralateral, 3 cm o menor en su eje mayor y extensión extracapsular positiva; ó Ganglio ipsilateral mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su eje mayor con extensión extracapsular negativa; ó Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su eje mayor con extensión extracapsular negativa; ó Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor a 6 cm en su eje mayor con extensión extracapsular negativa.
N2a	Metástasis en ganglio único ipsilateral o contralateral de 3 cm o menor en su eje mayor con extensión extracapsular positiva; ó Metástasis en ganglio único ipsilateral mayor a 3 cm pero menor a 6 cm en su eje mayor con extensión extracapsular negativa.
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm en su eje mayor con extensión extracapsular negativa.
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor a 6 cm en su eje mayor con extensión extracapsular negativa.
N3	Metástasis en ganglio linfático único mayor a 6 cm en su eje mayor y extensión extracapsular negativa; ó Metástasis en ganglio ipsilateral único mayor a 3 cm en su eje mayor con extensión extracapsular positiva; ó Múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño con extensión extracapsular positiva en cualquier ganglio.
N3a	Metástasis en ganglio linfático único mayor a 6 cm en su eje mayor y extensión extracapsular negativa
N3b	Metástasis en ganglio ipsilateral único mayor a 3 cm en su eje mayor con extensión extracapsular positiva; ó Múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño con extensión extracapsular positiva en cualquier ganglio.

Tomado de: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. Ed. Springer. Eighth Edition