

TRATAMIENTO DEL CUELLO N0 EN EL CÁNCER SUPRAGLÓTICO

L. I. AMORÓS SEBASTIÁ, M. CARRASCO LLATAS, C. LÓPEZ MOLLÁ, A. PLÁ MOCHOLÍ,
M. J. FERRER RAMÍREZ, J. E. ESTELLES FERRIOL, R. LÓPEZ MARTÍNEZ

HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET. VALENCIA.

RESUMEN

Introducción: Las metástasis regionales ocultas en el cáncer supraglótico N0 son motivo de clásicas controversias. El objeto de nuestro estudio es aportar nuestra experiencia para determinar en qué medida influye el tratamiento cervical en la recidiva regional de los cánceres supraglóticos N0. **Material y métodos:** Presentamos un estudio retrospectivo de 246 pacientes con cáncer supraglótico y cuello clínicamente negativo, tratados en nuestro servicio entre los años 1977 y 1999. **Resultados:** El 11,4% del los pacientes no fue tratado a nivel cervical, presentando un 23% de metástasis o recidivas cervicales en la evolución. El 66,7% de los pacientes fueron tratados con cirugía ganglionar (vaciamiento cervical funcional), apareciendo metástasis ocultas en el 24% de los casos. La recidiva regional global fue de 2,9% en estadios iniciales (T1/T2) y 13,1% en estadios avanzados (T3/T4). En los pacientes pN+ se realizó trata-

miento con radioterapia postoperatoria en el 85% de los casos, con un índice de recidiva del 8,8%. La observación en los pN0 arrojó un índice de recidiva regional del 6,1%. En los cuellos contralaterales, en aquellos casos en que la cirugía fue unilateral (tumor claramente lateralizado), el seguimiento clínico presentó un índice de recidivas del 5,5%. Los pacientes tratados con radioterapia aislada presentaron un índice de recidiva del 5,5%. **Discusión/Conclusiones:** El tratamiento cervical de los cánceres supraglóticos N0 está indicado. Realizamos el mismo tratamiento cervical (cirugía o radioterapia) que al tumor primario, obteniendo buenas tasas de control de recidivas, inferiores al 10%. En caso de vaciamiento patológicamente negativo realizamos seguimiento clínico. Si la anatomía patológica es positiva (pN+) realizamos radioterapia postoperatoria cuando hay más de dos ganglios afectados o rotura capsular en alguna de ellos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer supraglótico. Metástasis cervicales. Vaciamiento cervical funcional.

ABSTRACT

TREATMENT OF THE N0 NECK IN SUPRAGLOTTIC CANCER

Introduction: Occult regional metastases in supraglottic cancer N0 are the object of classical controversies. The aim of our study is to provide our experience in order to determine how neck treatment affects on regional recurrence of N0 supraglottic cancer. **Methods:** A retrospective study of 246 patients with N0 supraglottic cancer treated in our service between 1977 to 1999 is presented. **Results:** 11,4% of patients did not have any cervical treatment, with a 23% of neck recurrence amongst the evolution. 66,7% of patients were treated with a modified radical neck dissection, 24% of these presented occult metastases in the histopathological study. Global regional recurrence was 2,9% in early stages (T1/T2) and 13,1% in advanced stages (T3/T4). In pN+ patients, 85% underwent postoperative radiotherapy, with a regional recurrence of 8,8%. Postoperative clinical control without any other

treatment in pN0 patients showed a neck recurrence of 6,1%. We performed a unilateral neck dissection in those patients with clear-lateral tumours. In these cases the clinical control of the contralateral neck gave a 5,5% recurrences on that side. Patients treated with elective primary radiotherapy suffered a 5,5% of regional recurrence. **Discussion/Conclusions:** Neck treatment of the N0 supraglottic cancer is recommended. We treat neck in the same way of primary tumour (surgery or radiotherapy) with good control of regional recurrences, less than 10%. In case of a negative pathological study of the neck careful, watching is the elective attitude. In the positive pathological study of the neck (pN+), radiotherapy is the elective treatment in those with three or more affected nodes or capsular breakdown in any of them.

KEY WORDS: Supraglottic cancer. Neck metastases. Modified radical neck dissection.

Correspondencia: Dr. Luis Ignacio Amorós Sebastián. C/ El Bachiller, 1-27. 46010 Valencia.

Fecha de recepción: 9-1-2003

Fecha de aceptación: 28-8-2003

INTRODUCCIÓN

Las particularidades de la supraglotis en cuanto a su capacidad de metástasis regionales se resumen en su gran linfología y rica red linfática regional. Los capilares linfáticos supraglóticos son gruesos y drenan al ganglio de Küntner, en cadena yugulodigástrica alta, considerado primera estación cervical de drenaje.

En comparación con los cánceres glóticos, los supraglóticos presentan una mayor tendencia a la diseminación regional cervical. En los cuellos N0 en cánceres supraglóticos (entre el 60 y el 70% de todos los cánceres supraglóticos) existe un porcentaje elevado de metástasis clínicamente negativas (ocultas). La anatomía patológica de los vaciamientos practicados muestra entre un 19% a un 31%¹⁻¹¹ de metástasis ocultas, si bien algunos estudios elevan esta cifra hasta el 54%¹². Algunos estudios relacionan directamente el porcentaje de metástasis ocultas con la indiferenciación del tumor primario¹³. Los estudios de Ferlito demuestran que existen hasta un 50% de micrometástasis cervicales, si bien no se ha establecido el porcentaje de casos que evolucionan a metástasis clínicas¹⁴.

El objetivo de nuestro estudio es determinar en qué medida influye en la recidiva regional del cáncer supraglótico la actitud terapéutica adoptada en el cuello clínicamente negativo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo con 246 pacientes diagnosticados de cáncer supraglótico N0, entre los años 1977 y 1999. Para el diagnóstico de tumor supraglótico se realizó visión directa mediante laringoscopia y toma de biopsia en consulta, cuando era factible, o en quirófano con anestesia si resultaba inalcanzable. Se realizó prueba de imagen (TC cervical) únicamente en aquellos casos de gran tamaño (T3 y T4), para conocer extensión del tumor. Para el estadiaje cervical se realizó palpación cervical por facultativo especializado, no realizándose pruebas de imagen rutinarias para hallar el N. Los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 2 años y un seguimiento medio de 5 años y 4 meses. Se descartó del estudio a los pacientes perdidos durante la evolución y aquellos con un seguimiento menor de 2 años desde el diagnóstico.

Los tumores primarios fueron tratados con diversas técnicas quirúrgicas (laringectomía total y laringectomía horizontal supraglótica principalmente), o con radioterapia. El tratamiento del tu-

mor primario no se ha tomado en consideración a la hora de valorar los resultados.

El tratamiento cervical fue cirugía ganglionar, utilizando en todos los casos el vaciamiento cervical funcional de Suárez, o radioterapia sobre áreas cervicales a dosis variables, con una media de 5000 cGy en la postoperatoria y una media de 7000 cGy cuando fue terapéutica.

En tumores claramente lateralizados (una banda o repliegue ariepiglótico sin llegar a comisura) se practicó vaciamiento homolateral. En los tumores de epiglotis o aquellos que traspasaban línea media se practicó vaciamiento bilateral cuando ésta fue la opción elegida.

Veintiocho pacientes no recibieron tratamiento cervical, siendo las razones de esta actitud el mal estado general del paciente que desaconsejaba tratamiento, la negativa del paciente a recibirlo y, en dos casos, lesiones mínimas de borde libre de epiglotis tratadas con láser vía endoscópica.

Los datos recibieron un tratamiento estadístico en el programa SPSS, versión 6.0.1 para usuarios, para hallar la media, la mediana y la desviación estándar. Para comparar las recidivas entre grupos diversos de tratamientos se empleó el test de la *t* de student.

RESULTADOS

Tras descartar los 37 pacientes perdidos en el seguimiento la muestra fue de 246 pacientes con carcinoma supraglótico y cuello clínicamente negativo (N0). El rango de edad fue de 36 a 87 años y la edad media de 61,9 años.

El 64,6% (159 casos) de los pacientes eran estadios iniciales (T1 o T2), mientras el 35,4% (87 casos) eran avanzados (T3 o T4) (Tabla 1).

Dos terceras partes de los pacientes (66,7%) fueron tratados con cirugía ganglionar, con distribución muy similar entre el vaciamiento unilateral (31,7%) y el bilateral (34,9%). El 21,9% de los pacientes recibió tratamiento cervical con radioterapia. Un 11,4% no fueron tratados en el cuello.

Los pacientes tratados exclusivamente con radioterapia presentaron una recidiva global del 5,5%, siendo ligeramente superior en estadios avanzados (11,8%) que en los iniciales (2,7%) (Figura 2).

En pacientes tratados con cirugía bilateral cervical apareció un 24% de adenopatías positivas para tumor en la histología (metástasis ocultas). En cuanto a los pacientes pN-, el 19% recibió radioterapia postoperatoria, sin presentar recidiva en ningún caso. El 81% restante fue seguido con controles clínicos periódicos, presentando una recidiva

Tabla 1: Clasificación de pacientes según tratamiento y estadio

Tratamiento/Estadio	T1/T2	T3/T4	Total
Total	159 (64,6%)	87 (36,4%)	246
Observación	19 (11,9%)	9 (10,3%)	28 (11,8%)
Radioterapia	37 (23,3%)	17 (19,5%)	54 (21,9%)
Cirugía N unilateral	51 (32,1%)	35 (40,2%)	86 (34,9%)
Cirugía N bilateral	52 (32,7%)	26 (29,9%)	78 (31,7%)

regional global del 4,2%, siendo del 3,2% en estadios iniciales y del 6,7% en los avanzados (Tabla 2).

En los pacientes tratados con cirugía ganglionar unilateral la anatomía patológica definitiva mostró un porcentaje de metástasis ocultas similar al de los bilaterales, es decir del 24%. El 76,2% de los pacientes con vaciamiento unilateral y pN+ fueron tratados con radioterapia. El 23,81% restante (5 casos) fue seguido con controles clínicos periódicos, con 2 recidivas. Entre los pacientes pN- el 78,5% fueron controlados clínicamente, con un índice de recidiva del 7,8%, sin diferencias significativas según estadios iniciales o avanzados. El 21,5% restante fue tratado con radioterapia sin registrarse recidivas.

En los vaciamientos unilaterales se trató el cuello contralateral con RT en el 36% de los cuellos, no apreciándose en estos casos recidivas regionales. El 63,9% restante fue seguido con controles periódicos, registrándose un 5,5% de recidivas (Tabla 3).

Entre los pacientes que no recibieron tratamiento cervical se produjo un 23,1% de recidivas, siendo superior esta cifra en estadios avanzados, donde suponen una tercera parte del total de pacientes (33,3%), con respecto a los iniciales, en el que las recidivas son un 15,8%. Resulta significativo que el índice de recidivas cervicales en pacientes no tratados sea muy similar al de metástasis

ocultas en vaciamientos en nuestro estudio (Figura 1).

DISCUSIÓN

Las adenopatías cervicales metastáticas son el factor pronóstico más importante del cáncer supraglótico^{8,15}. Se considera mal pronóstico la aparición de más de una⁷ y la ruptura de su cápsula. Se han estudiado los factores que se asocian a metástasis ocultas, hallándose relación con el grado T del tumor primario⁵, bajo grado de diferenciación^{15,16}, invasión linfática o vascular, márgenes tumorales anatomopatológicos afectos¹⁵. La invasión tumoral T bilateral con N+ en un lado del cuello incrementa el riesgo de metástasis cervicales ocultas en el cuello N0¹⁷. El estudio de los factores de actividad proliferativa celular pueden suponer una nueva vía de pronóstico de metastatización ganglionar en los cuellos N0. En un estudio prospectivo apareado por edad y sexo Franchi comparó dos grupos de 30 pacientes con cáncer laríngeo N0, uno de ellos pN- y otro pN+. Halló que el antígeno de proliferación nuclear celular (PCNA) y la MIB-1 se hallan incrementados de forma estadísticamente significativa en los cuellos con metástasis ocultas. Asimismo en estos casos hay una pérdida significativa de expresión de la E-Caderina. No observó, sin embargo, diferencias en p53 o c-erbB-2 entre am-

Tabla 2: Vaciamientos pN-: Recidivas en pacientes sin radioterapia postoperatoria

Grado T	% total	T1/T2		T3/T4		Total	
	No RT	no recidiva	recidiva	no recidiva	recidiva	no recidiva	recidiva
Cir. bilateral	80%	96,9%	3,1%	93,7%	6,3%	95,8%	4,2%
Cir. unilateral homolateral	71,9%	92,9%	7,1%	91,3%	8,7%	92,2%	7,8%

Tabla 3: Resultados en el cuello contralateral en los pacientes tratados con vaciamiento cervical unilateral y observación

Grado T	T1/T2		T3/T4		Total	
	no recidiva	recidiva	no recidiva	recidiva	no recidiva	recidiva
Contralateral no RT	89,7%	10,3%	100%	0%	94,5%	5,5%

bos grupos¹⁶. La citogenética también aporta nuevos horizontes en el pronóstico de malignidad de los cuellos N0. Un corto estudio de 12 casos probó una correlación entre hipoploidia celular y metástasis oculta cervical en cánceres laríngeos, no hallando relación entre grado histológico y cariotipo, si bien hacen falta estudios más completos y amplios para poder hallar utilidad clínica a estos resultados¹⁸.

Diversos estudios anatómicos han demostrado que el nivel II es la primera estación de extensión local de los cánceres supraglóticos¹⁹. Los niveles cervicales más frecuentemente afectados son el II, entre el 82,4%⁵ y el 100%¹⁰, el III, con alrededor del 35,2%⁵ y el IV, con cerca del 13,6%⁵. Menos frecuentemente el I, con entre el 0,8%⁵ y el 4%¹² o el V, con entre el 0%⁵ y el 11%¹², según estudios. La afectación del nivel I se asocia a afectación de niveles II y III, y la del V a los niveles II, III y IV²⁰.

Algunos autores afirman que los cánceres supraglóticos no escamosos o escamosos atípicos (que suponen el 10% del total) poseen una mayor propensión a dar metástasis cervicales y metástasis de localización atípica¹⁴.

La abstención terapéutica con seguimiento clínico es una opción. Fini-Storchi halla un índice de recidivas regionales en un estudio de 421 pacientes tratados con laringectomía horizontal supraglótica a los que se hizo seguimiento del 9,9%, comparable a los pacientes radiados. En un estudio previo de 1.157 pacientes a los que se les realizó laringectomía total, las recidivas regionales en los pacientes en observación fue del 11,2%²¹. En nuestro estudio los pacientes que no fueron tratados por diversas circunstancias presentaron un índice de recidivas regionales del 23,08%, mayor en aquellos tumores con T avanzado y muy similar al porcentaje de pacientes con vaciamiento pN+ (24% tanto en los vaciamentos unilaterales como bilaterales).

Fini-Storchi, en los dos estudios previamente citados, halla una tasa de recidivas con radioterapia entre 7,7% y 9,6%, que le hacen inclinarse por la mera observación²¹. La variabilidad de recidivas regionales tras radioterapia cervical oscila entre el 1,9%²² y el 11,5%⁸. En nuestro estudio la tasa de recidivas tras radioterapia a dosis terapéuticas fue del 5,5%.

Una actitud con amplia difusión es el vaciamiento funcional homolateral, seguido de radio-

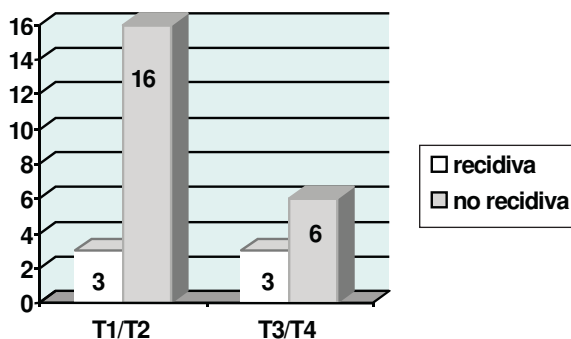


Figura 1. Evolución cervical de los pacientes no tratados (observación).

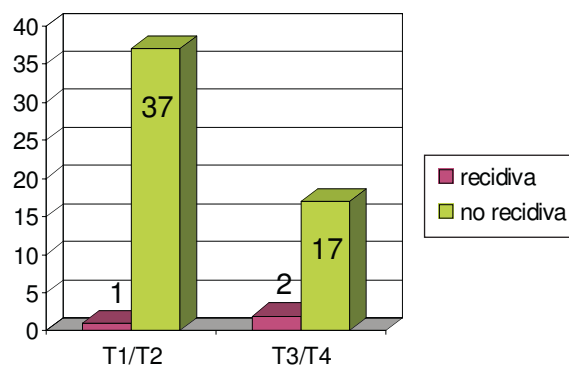


Figura 2. Recidivas en pacientes tratados con radioterapia.

terapia cervical si se hallan ganglios metastatizados en la anatomía patológica. En los casos pN0, no se hace otro tratamiento.

Con este protocolo Guney et al en 39 pacientes T1 o T2 no halla ninguna recidiva⁴. Algunos autores dan la suficiente importancia al grado de extensión tumoral que no consideran necesario realizar vaciamiento cervical en los T1⁵.

El tipo de vaciamiento más extendido entre los autores es el de los niveles II a IV, extendido a niveles I o V si durante el acto quirúrgico se palpan adenopatías en estos niveles⁵. El vaciamiento funcional selectivo de niveles II y III con biopsia extemporánea es la opción propuesta por León; si la biopsia es positiva se amplía el vaciamiento a nivel IV, no habiendo hallado ningún caso de colonización en nivel V². Otros autores defienden el vaciamiento funcional selectivo^{1, 20, 23}, de niveles I a IV¹⁰. Un estudio prospectivo brasileño multicéntrico compara dos grupos N0 tratados con vaciamiento funcional clásico (con un 5,6% de recidivas) y con vaciamiento selectivo (con un 3,3% de recidivas)⁶. Un caso extremo es el propuesto por Tu basándose en la teórica obligatoriedad de colonización inicial del nivel II cervical en caso de pN+ por ser la primera estación ganglionar. Este autor realiza un vaciamiento supraselectivo del nivel II con o sin el nivel III, y si la biopsia es positiva completa el vaciamiento, absteniéndose en caso de negatividad. En su estudio prospectivo de 142 pacientes con cáncer supraglótico de todos los T, refiere un 10,6% de recidiva con este protocolo¹⁹. En nuestra experiencia el vaciamiento cervical selectivo con biopsia extemporánea no mejora el pronóstico ni disminuye la iatrogenia de un vaciamiento funcional de Suárez. Contrariamente, supone un alargamiento del tiempo operatorio y la necesidad de contar con patólogo exclusivo, con la dependencia y el incremento de costes que ello supone. Con el vaciamiento cervical funcional, en nuestra experiencia obtenemos unos índices de recidiva regional global en los pN- del 4,2% en la cirugía bilateral y del 7,8% en la unilateral en el lado homolateral, hallando diferencias entre estadios, ya que ésta es del 2,9% en estadios iniciales y del 13,1% en avanzados, con una $p > 0,05$. En este sentido, tras 30 años de experiencia, actualmente no consideramos el grado T como factor de indicación o no de vaciamiento cervical, realizándolo en todos los casos en los que esté indicado (ver figura 3).

En caso de anatomía patológica positiva para tumor la actitud a seguir es discutida, planteándose dos opciones: el seguimiento clínico o la radio-

terapia. El índice de recidivas regionales es mayor en estos casos que en aquellos con negatividad histológica; el 50% según un estudio de Davidson. Los casos pN- sufren un porcentaje de recidivas regionales en torno al 7%¹. Nosotros hemos seguido diversas actitudes a lo largo del tiempo, pero actualmente realizamos radioterapia postoperatoria si hay tres o más ganglios afectos o existe rotura capsular en alguno de ellos. En aquellos pacientes pN+ en los que no se realizó radioterapia postoperatoria (6 casos) se registraron unas tasas de recidiva del 33% (2/6), si bien lo atribuimos a la incorrecta selección de casos para la abstención terapéutica postvaciamiento. Para obtener resultados más concluyentes sería preciso realizar un estudio prospectivo con dos grupos apareados, con las complicaciones técnicas y éticas que ello conlleva. Entre los pacientes pN+ que fueron tratados con radioterapia postoperatoria apareció una tasa de recidivas del 8,8%, mayor en estadios avanzados.

Sin duda, uno de los puntos más controvertidos del tratamiento cervical del cuello N0 en el cáncer supraglótico es el tratamiento del cuello contralateral en los cánceres lateralizados. Una opción terapéutica es la abstención⁴. Otros autores, debido al elevado riesgo de extensión bilateral de la enfermedad ganglionar, abogan por el vaciamiento bilateral^{3,10}. La afectación bilateral (contralateral en los cánceres claramente lateralizados) del cuello en los N0, resulta controvertida, pues algunos autores la consideran elevada, con alrededor del 40%¹⁷, 44%¹⁰ de casos. Otros no le dan importancia⁴. No hay que olvidar que la incidencia de metástasis bilaterales en los cuellos clínicamente positivos presenta una gran diferencia según el tumor sea lateral (7,8%) o central (45,8%)⁵, si bien algunos autores no han hallado diferencias en la incidencia de metástasis entre centrales o lateralizados³. Lutz halla un 16% de recidivas locales en cuellos N0 contralaterales, lo que le inclina por la cirugía bilateral de rutina³. En nuestro protocolo hemos llevado a cabo varias actitudes a lo largo del tiempo, realizando actualmente vaciamiento bilateral en los tumores no claramente lateralizados (repliegue ariepiglótico o banda que no llegan a comisura). Nuestro protocolo considera ambos lados del cuello de los pacientes con lesiones de epiglotis o que alcanzan línea media como un todo patológico, siendo el tratamiento siempre cirugía (o radioterapia) bilateral. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes N0 con recidiva regional contralateral se situó en el 5,5% de los pacientes con cáncer claramente lateralizado que fueron intervenidos de cirugía ho-

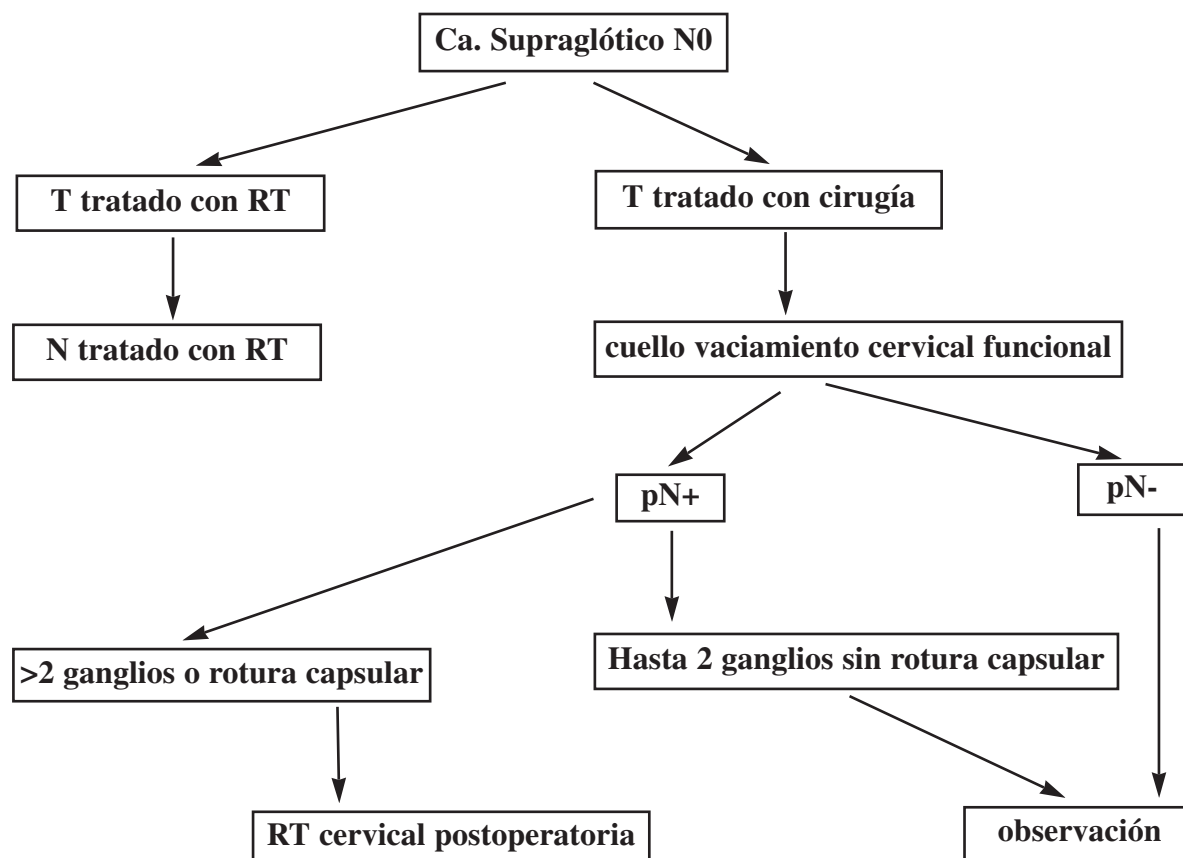


Figura 3. Protocolo de actuación de nuestro servicio en los cánceres supraglóticos. N0. Año 2002.

molateral y no tratados del cuello contralateral. Los cuellos contralaterales tratados con radioterapia tanto terapéutica como postquirúrgica a la cirugía homolateral, no presentaron ninguna recidiva.

En los casos de metástasis regional unilateral clínicamente detectable se ha de tratar el cuello contralateral. Se ha demostrado que hasta en un 40% de los casos hay una colonización contralateral, siendo los factores de mayor riesgo el tumor que sobrepasa la línea media¹⁷. Por este motivo otros autores no consideran necesario realizar vaciamiento en el cuello contralateral si el tumor primario está claramente lateralizado⁵. Asimismo, la conducta expectante en estos casos incrementa el riesgo de que, al aparecer la recidiva contralateral, haya metástasis en áreas I y V y a distancia¹⁷.

CONCLUSIONES

El tratamiento cervical de los cánceres supraglóticos clínicamente negativos supone un tema controvertido hoy en día, con una amplia variedad de tratamientos posibles según la escuela que los practique. Desde la abstención terapéutica al vaciamiento radical aparece una amplia gama de opciones tanto quirúrgicas como radioterapéuticas. Los resultados de éxitos ofrecidos por cada equipo dependen además de su experiencia en el tratamiento que practican, siendo difícilmente comparables entre sí o extrapolables a otros equipos.

En nuestra experiencia la abstención terapéutica es una opción desaconsejable que deja a una cuarta parte de los pacientes expuestos a una segura recidiva regional de su tumor primario. Cree-

mos que el cuello N0 en los cánceres supraglóticos debe ser tratado.

Nuestro protocolo reserva la radioterapia terapéutica para los tumores primarios tratados con esta técnica. Cuando el tratamiento inicial del tumor es la cirugía asociamos siempre vaciamiento uni o bilateral (según la localización del T) en el mismo acto quirúrgico. En nuestro estudio la diferencia entre las recidivas tras radioterapia y tras cirugía cervical no son significativas. Parecido argumento hallamos en el control postoperatorio de los cuellos pN0 con radioterapia.

La indicación tradicional de la radioterapia postoperatoria en aquellos cuellos anatomopato-

lógicamente positivos ha variado en el tiempo en nuestro protocolo. El limitado número de casos pN+ de nuestro estudio (n=40) nos inclina a ser cautos con las conclusiones. Actualmente, y basándonos en nuestra experiencia en los cuellos N+, tratamos con radioterapia los vaciamientos con 3 o más ganglios positivos para tumor o ruptura de la cápsula de alguno de ellos. Un estudio con un mayor número de casos nos permitirá en un futuro extraer conclusiones más precisas. De forma genérica podemos afirmar que la radioterapia postoperatoria en cuellos N0 y pN+ mejora claramente el control de la enfermedad regional.

REFERENCIAS

- 1.- Davidson J, Khan Y, Gilbert R, Birt BD, Balogh J, MacKenzie R. Is selective neck dissection sufficient treatment for the N0/Np+ neck? *J Otolaryngol* 1997; 26 (4): 229-231.
- 2.- Leon X, Quer M, Orus C et al. Selective dissection of levels II-III with intraoperative control of the upper and middle jugular nodes: a therapeutic option for the N0 neck. *Head Neck* 2001; 23 (6): 441-446.
- 3.- Lutz CK, Johnson JT, Wagner RL. Supraglottic carcinoma: patterns of recurrence. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99(1): 12-17.
- 4.- Guney E, Yigitbasi OG. Management of N0 neck in T1-T2 unilateral supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108 (10): 998-1003.
- 5.- Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Barezzani MG, Tomenzoli D, Antonelli AR. [Incidence and distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications] *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1994; 14 (1): 19-27.
- 6.- Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck* 1999; 21 (8): 694-702.
- 7.- Fiorella R, Di Nicola V. [Multiple lateral cervical lymph node metastases in laryngeal carcinoma: incidence and prognostic significance] *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1991; 11 (2): 103-110.
- 8.- Levendag PC, Hoekstra CJ, Eijkenboom WM. The problem of neck relapse in early stage supraglottic larynx cancer. *Cancer* 1989; 63(2): 345-348.
- 9.- Colombo E, Bimbi G, Gelosa G. [Latero-cervical metastases of N0 laryngeal cancer] *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1990; 10 (2): 121-127.
- 10.- Hicks WL Jr, Kollmorgen DR, Kuriakose MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, et al. Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121 (1): 57-61.
- 11.- Pinilla M, González FM, López-Cortijo C, Vicente J, Górriz C, Laguna D, et al. Afectación ganglionar cervical en el carcinoma laríngeo. Un estudio retrospectivo de 430 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 213-218.
- 12.- Cole I, Hughes L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *Aust N Z J Surg* 1997; 67 (12): 860-865.
- 13.- Ali S, Tiwari RM, Snow GB. False-positive and false-negative neck nodes. *Head Neck Surg* 1985; 8(2): 78-82.
- 14.- Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, Carbone A. Management of the clinically negative cervical lymph nodes in patients with non-conventional squamous carcinoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 1999; 113(7): 619-623.
- 15.- Ozdek A, Sarac C, Akyol MU, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257 (7): 389-392.
- 16.- Franchi A, Gallo O, Boddi V, Santucci M. Prediction of occult neck metastases in laryngeal carcinoma: role of proliferating cell nuclear antigen, MIB-1, and E-cadherin immunohistochemical determination. *Cin Cancer Res* 1996; 2 (10): 1801-1808.
- 17.- Gallo O, Fini-Storchi I, Napolitano L. Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-N3). *Head Neck* 2000; 22 (4): 386-392.
- 18.- Brunelli M, Russo C, Costantini S, Baroli P, Bianchi B, Maggi F. [Association of the cytogenetic pattern and latero-cervical metastasis of laryngeal cancer] *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1994; 14 (5): 553-560.
- 19.- Tu GY. Upper neck (level II) dissection for N0 neck supraglottic carcinoma. *Laryngoscope* 1999; 109 (3): 467-470.
- 20.- Candela FC, Shah J, Jaques DP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116(4): 432-435.
- 21.- Fini-Storchi O, Fini-Storchi I. [The N0 neck in patients treated by supraglottic laryngectomy: abstention, surgery or radiotherapy?] *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1997; 118 (3): 173-177.
- 22.- Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Elective irradiation in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg* 1980; 3(1): 15-20.
- 23.- Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124 (4): 180-187.