

Metástasis a la glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello: ¿mito o realidad?

Metastasis to the submandibular gland in head and neck squamous cell carcinomas: Myth or reality?

Rafael Michel Coca Granado,^I Dadonim Vila Morales^{II}

I Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Universitario Clínicoquirúrgico "Arnaldo Milián Castro".

II Facultad "Finlay-Albarrán". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: muy pocos estudios se han publicado respecto a la posibilidad de metástasis a la glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello. **Objetivo:** identificar la evidencia científica más reciente respecto a la posibilidad de metástasis a la glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello. **Métodos:** se realizó un estudio metaanalítico mediante una búsqueda retrospectiva de artículos publicados en las bases de datos electrónicas PUBMED, MEDLINE, COCHRANE, HINARI desde 2003 hasta 2013; en las revistas Acta of Otolaryngology, Journal of Otolaryngology, Journal of Laryngology and Otology, Journal of Cranio-Maxillo Surgery, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Head and Neck, Annals of Surgical Oncology con los términos: "metástasis por carcinomas escamosos de cabeza y cuello", "metástasis a glándulas salivales", "metástasis a la glándula submandibular", "tumores malignos de glándula submandibular" sin restricciones idiomáticas. Además de cumplir con estos requisitos se incluyeron solo los artículos cuyo material y método reflejara: cirugía y disecciones linfonodulares cervicales como primer tratamiento oncológico específico; estudio anatomopatológico para concluir el diagnóstico y discusión del estudio donde quedara explícita la opinión de los autores. Se incluyeron artículos publicados durante los últimos 10 años. **Análisis e integración de la información:** el estudio metaanalítico de 12 series de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello conformó una metapoblación de 2 483 pacientes. Solo hubo 3 casos de metástasis a la glándula submandibular, representando (0,12 % del total), o sea, 1 de cada 827 presentó metástasis a esta glándula. Una metamuestra de 848 glándulas se analizó dentro de las series en que fueron reportadas y solo 0,35 % presentó metástasis. **Conclusión:** el presente estudio sugiere que los carcinomas de cabeza y cuello metastasizan a la submandibular con una frecuencia casi nula, lo que pudiera sugerir su preservación de la submandibular en las disecciones cervicales linfonodulares.

Palabras clave: metástasis glándulas salivales, metástasis glándula submandibular.

ABSTRACT

Introduction: very few studies have been published about the possibility of metastasis to the submandibular gland in head and neck squamous cell carcinomas. **Objective:** identify the latest scientific evidence about the possibility of metastasis to the submandibular gland in head and neck squamous cell carcinomas. **Methods:** a meta-analytical study was conducted based on a retrospective search of papers published in the databases PUBMED, MEDLINE, COCHRANE and HINARI from 2003 to 2013, as well as in the journals Acta of Otolaryngology, Journal of Otolaryngology, Journal of Laryngology and Otology, Journal of Cranio-Maxillo Surgery, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Head and Neck, and Annals of Surgical Oncology, using the following search terms: "metastasis from head and neck squamous cell carcinomas", "metastasis to salivary glands", "metastasis to the submandibular gland" and "malignant tumors of the submandibular gland", without any language restrictions. Papers were selected which met the above criteria and referred to the following contents in their materials and methods section: cervical lymph node surgery and dissection as the first onco-specific treatment, anatomopathological study to complete the

diagnosis, and a clear statement of the authors' opinions in the discussion of the study. The papers included had been published in the previous 10 years. **Data analysis and integration:** a meta-analytical study was conducted of 12 series of patients with head and neck carcinomas for a metapopulation of 2 483 patients. Only 3 cases were found of metastasis to the submandibular gland, representing 0.12 % of the total cases, that is, 1 for every 827 cases. A meta-sample of 848 glands were analyzed within the series in which they were reported, and only 0.35 % presented metastasis. **Conclusion:** the study suggests that head and neck carcinomas metastasize to the submandibular gland with an almost null frequency, which may point to the preservation of the submandibular gland in cervical lymph node dissections.

Key words: salivary gland metastasis, submandibular gland metastasis.

Correspondencia: Rafael Michel Coca Granado. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Correo electrónico: rafaelcg@hamc.vcl.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La oncología se rige por una profunda investigación en el campo clínico, biológico y molecular donde casi 90 % del conocimiento varía cada 2 años, aproximadamente. La oncología direccionada hacia la calidad de vida es una parte de esta ciencia, donde cada día se determinan múltiples parámetros histológicos y moleculares con gran impacto en la clínica y en toma de decisiones terapéuticas; por eso es tan importante volverse a cuestionar si lo tradicionalmente aceptado conserva su validez a la luz de la oncología moderna.

La mayoría de las neoplasias malignas de la cabeza y cuello se originan biológicamente a partir del epitelio escamoso. Las superficies epiteliales tienen como característica que la mayoría de las células producidas por la membrana basal acaban perdiéndose por la descamación, por lo que la pérdida de células es parte de la historia natural de estas neoplasias. Aunque son considerados como una enfermedad de carácter local, predominantemente, la metástasis es uno de los principales factores determinantes en el manejo y pronóstico de los carcinomas de cabeza y cuello.¹⁻³ Es de suma importancia conocer la biología de las metástasis que generan los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, para poder entender las metástasis de estos a la glándula submandibular como consecuencia de la historia natural de estos tumores.⁴

Ahora bien, ¿cuánto conocemos acerca de las metástasis a la glándula submandibular y cuántas de estas son provocadas por carcinomas de cabeza y

cuello? Estas preguntas las iremos respondiendo durante el desarrollo de este trabajo.

Las metástasis a la celda de la glándula submandibular se observan con poca regularidad. Ocurren dentro del tejido intersticial y en los ganglios linfáticos periglandulares, y sobreviene en escasas ocasiones la infiltración extranodal. El 85 % de los tumores metastásicos a las glándulas submandibulares provienen de sitios distantes, 10 % adicional se origina a partir de neoplasias entre los que se destacan el carcinoma de pulmón (especialmente el de células pequeñas), riñón y mama, mientras que casi otro 10 % de las neoplasias secundarias permanece indefinido en cuanto a su origen. Los sitios primarios en cabeza y cuello que han metastizado a la glándula pertenecen frecuentemente a las partes superiores y medias de la región facial y generalmente las metástasis retienen en cierta medida el modelo histológico y las características citológicas de la neoplasia primaria correspondiente. Por causa de la rareza extrema de la metástasis a la glándula submandibular, sólo unos cuantos informes de casos han sido publicados. La mayor parte de las metástasis a las glándulas submandibulares han tenido su origen en la región infraclavicular, destacándose mama, pulmón y riñón.⁵

Con respecto a la posibilidad de metástasis a la glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello, han sido publicados muy pocos estudios que traten específicamente este tema. Lo interesante radica en que si se demuestra que el riesgo de metástasis ocultas a la glándula por carcinomas de cabeza y cuello es muy bajo, entonces

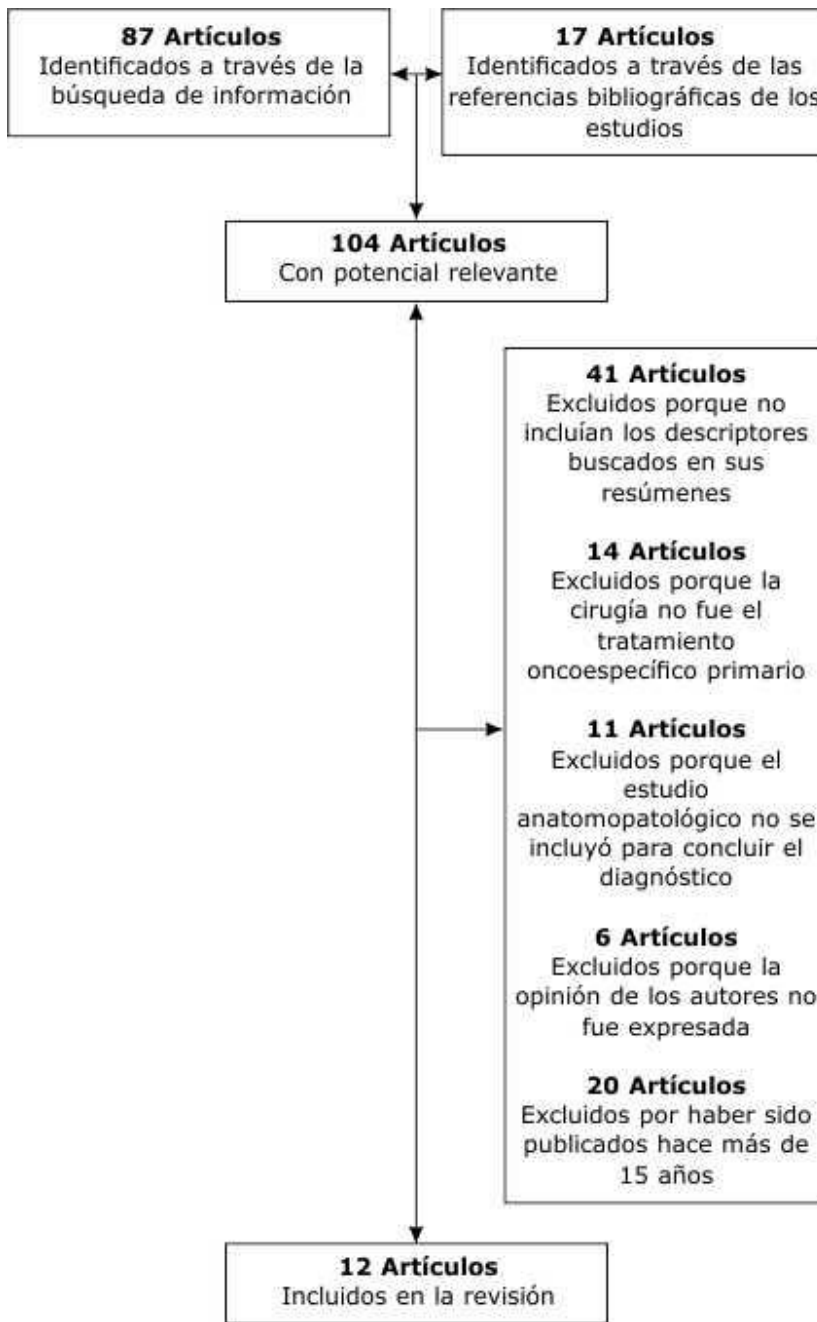


Fig. Mapa de flujo de la revisión.

esta podría conservarse en las disecciones de cuello y otras investigaciones pudieran extender y promover esta práctica a pacientes que presenten neoplasias en otras zonas de cabeza y cuello, lo cual elevaría la calidad de vida del individuo, si fuera una posibilidad oncológicamente segura y con iguales o mejores niveles de sobrevida e intervalo libre de enfermedad.⁶

Esta investigación tuvo como propósito evaluar la evidencia científica más reciente referida a la posibilidad de metástasis a la

glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

MÉTODOS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE ELECCIÓN

Se trata de un estudio metaanalítico sobre el riesgo de metástasis a la glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello, en el que se realizó una búsqueda exhaustiva retrospectiva de artículos publicados en las bases de datos electrónicas PUBMED, MEDLINE, COCHRANE y HINARI desde junio de 2003 hasta junio de 2013, de las revistas de la Web of sciences: Acta of Otolaryngology, Journal of Otolaryngology, Journal of Laryngology and Otology, Journal of Cranio-Maxillo Surgery, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Head and Neck y Annals of Surgical Oncology. La búsqueda se realizó a partir de las siguientes palabras clave: "metástasis por carcinomas escamosos de cabeza y cuello", "metástasis a glándulas salivales", "metástasis a la glándula submandibular", "tumores malignos de glándula submandibular"; todas fueron se combinaron para la búsqueda. Se aceptaron publicaciones en idioma español, inglés, francés, italiano y portugués.

Se identificaron artículos relacionados con el tema que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

1. Resumen: que incluyera alguna de las palabras: "metástasis a la glándula submandibular", "metástasis a glándulas salivales" o "tumores secundarios de glándulas salivales".
2. Material y métodos que reflejara:

a) Primer tratamiento oncoespecífico recibido por los pacientes: cirugía, disecciones linfonodulares cervicales.

b) Estudio anatomopatológico para concluir el diagnóstico.

c) Carácter poblacional.

3. Discusión del estudio donde quedara explícita la opinión de los autores sobre el riesgo de metástasis ocultas a la glándula submandibular.

4. Fecha de publicación: Últimos 10 años.

La información sobre el nombre de la revista, los autores, la afiliación o año de la publicación no se mantuvo oculta o a ciegas. En adición a la información sobre el diseño del estudio, las características de los pacientes, el tamaño de la muestra y otras variables fueron extraídos. No hubo restricciones idiomáticas.

Después de ejecutada la búsqueda computarizada y revisada la lista de referencias, se identificaron 104 artículos potenciales que incluyeron estudios de pacientes con posibilidad diagnóstica de metástasis a la glándula submandibular. De estas publicaciones se excluyeron los siguientes artículos: 41 porque en sus criterios de selección de pacientes incluyeron tumores de glándulas salivales y desestimaron las metástasis hacia estas, 14 donde la cirugía no fue el tratamiento oncoespecífico primario de elección en los pacientes estudiados, 11 donde el estudio anatomopatológico no se incluyó para concluir el diagnóstico,⁶ donde la opinión de los autores sobre el riesgo de metástasis ocultas a la glándula no fue expresada y 20 que fueron informes de casos publicados hace más de 15 años. Por lo tanto, 12 artículos cumplieron con nuestros criterios de inclusión y fueron seleccionados (Fig.).

Para el análisis estadístico se hallaron medidas de frecuencia en porcentaje y promedios; se resumieron en forma de tablas.

ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En este estudio metaanalítico de 12 series de pacientes⁸⁻¹⁹ con neoplasias de cabeza y cuello, elegidas a partir de investigaciones en diferentes países, con

un período de tiempo promedio de 7,5 años, se conformó una metapoblación de 2 483 pacientes a los que se les realizaron disecciones de cuello como parte del tratamiento oncoespecífico. La frecuencia de metástasis a la glándula submandibular por carcinomas de cabeza y cuello se reportó solo en tres pacientes con confirmación anátomo-patológica, lo que significó 0,12 % de todas las glándulas submandibulares extraídas (tabla 1), o sea, uno de cada 827 pacientes presentó metástasis. Los tres casos de metástasis fueron descritos en los estudios de Chen y otros,¹¹ Kruse y otros¹³ y Basaran y otros,¹⁹ representando 0,29 %, 0,26 % y 0,34 % de los pacientes incluidos en cada investigación respectivamente (tabla 1).

Al analizar la distribución de las metástasis dentro de las series^{11,13,19} en que fueron reportadas, se conformó una submuestra de 848 glándulas analizadas (tabla 2), en las que solo 0,35 % presentó metástasis glandular. De estos tres casos de metástasis a la glándula por carcinomas de cabeza y cuello investigados en estudios poblacionales, se evidenció lo siguiente en los pacientes: localización de la neoplasia primaria en mucosa del carrillo, reborde alveolar inferior y lengua móvil, cirugía como tratamiento oncoespecífico de elección y el informe histopatológico reflejó compromiso metastásico de varios ganglios en el subnivel IB en dos de ellos. Es relación con la etapa, dos se encontraban en etapas tempranas (T1N0, T2N0) y otro en avanzada (T4aN2b). En dos pacientes (T2N0, T4aN2b) se diagnosticó la metástasis a la glándula junto a la neoplasia primaria; mientras que en el otro (T1N0) se concluyó histopatológicamente la metástasis a la glándula 24 meses después del diagnóstico inicial y luego de una recaída locorregional.

GENERALIDADES DE LAS METÁSTASIS POR CARCINOMAS ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO

Los cánceres de cabeza y cuello se originan a partir del epitelio escamoso y las superficies epiteliales tienen como característica que la mayoría de las células producidas por la membrana basal acaban perdiéndose por la descamación, por lo que la pérdida de células es parte de la historia natural de estos tumores. Con cada generación celular sucesiva existe un aumento exponencial en el número de las divisiones celulares y cada división

Tabla 1. Frecuencia de metástasis a la glándula submandibular por carcinomas de cabeza y cuello según estudios poblacionales

Autor y estudio	País y período de estudio	Pacientes (n)	Glándulas submandibulares metastásicas según estudio	
			n	%
<i>Spiegel JH</i> y otros (2004) Metastasis to the submandibular gland in head and neck carcinomas	EE. UU. 1996-2001	169	0	0
<i>Mercante G</i> y otros (2006) Involvement of level I neck lymph nodes and submandibular gland in laryngeal and/or hypopharyngeal squamous cell carcinoma	Italia 1992-2002	100	0	0
<i>Byeon HK</i> y otros (2009) Metastasis to the submandibular gland in oral cavity squamous cell carcinomas: pathologic analysis	Corea Sur 1991-2006	201	0	0
<i>Chen T</i> y otros (2009) Rare involvement of submandibular gland by oral squamous cell carcinoma	China 2000-2003	342	1	0,29
<i>Razfar A</i> y otros (2009) Incidence and patterns of regional metastasis in early oral squamous cell cancers: feasibility of submandibular gland preservation	EE. UU. 1990-2007	261	0	0
<i>Kruse A</i> y otros (2010) Evaluation of metastases in the submandibular gland in head and neck malignancy	Suiza 1999-2008	376	1	0,26
<i>Chen T</i> y otros (2010) Feasibility of preservation of the submandibular gland during neck dissection in patients with early-stage oral cancer.	China 1999-2006	408	0	0
<i>Dhiwakar M</i> y otros (2011) Feasibility of submandibular gland preservation in neck dissection: a prospective anatomicpathologic study	EE. UU. 2008-2009	20	0	0
<i>Ebrahim AK</i> y otros (2011) Is it oncologically safe to leave the ipsilateral submandibular gland during neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma?	Sudáfrica 2002-2009	107	0	0
<i>Okoturo EM</i> y otros (2012) A retrospective evaluation of submandibular gland involvement in oral cavity cancers: a case for gland preservation.	Nigeria ¿ ?-2012	194	0	0
<i>Naidu TK</i> y otros (2012) Oral cavity squamous cell carcinoma metastasis to the submandibular gland.	Sudáfrica 2004-2009	69	0	0
<i>Basaran B</i> y otros (2013) Is it necessary to remove submandibular glands in squamous cell carcinomas of the oral cavity?	Turquía 2000-2010	236	1	0,34
Total		2 483	3	0,12

proporciona una oportunidad para que ocurra una mutación. Así, aún en el momento en que son diagnosticados y antes de cualquier tratamiento oncoespecífico, los carcinomas de cabeza y cuello pueden contener múltiples clones de células y a partir de estos, algunas células pueden alcanzar la circulación y bajo determinadas condiciones desarrollar una metástasis.²⁰⁻²⁵

Metástasis proviene del griego y por concepto no es más que el cambio de lugar de determinada enfermedad de donde se originó a otro muy distinto y no relacionado en cercanía o contigüidad. Es muy interesante dejar claro que los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, presentan afinidad para diseminarse por la vía linfática, siendo las metástasis a distancia por vía hemática fenómenos poco representativos desde su frecuencia; sin embargo entendemos que salvo raras

Tabla 2. Distribución de las metástasis a la glándula submandibular por sitio, etapa, tratamiento oncoespecífico y ganglios positivos en el subnivel IB, según estudios poblacionales reportados en la literatura revisada

Autor y estudio	Pacientes (n)	Glándulas estudiadas (n)	Glándulas metastásicas		Sitio del tumor primario	Etapa clínica	Tratamiento oncoespecífico	Ganglios positivos en subnivel IB
			(n)	%				
<i>Chen T y otros (2009)</i> Rare involvement of submandibular gland by oral squamous cell carcinoma	342	383	1	0,29	Mucosa del carrillo, reborde alveolar inferior	IVa	Cirugía (excéresis del tumor primario + disección linfonodular)	Sí
<i>Kruse A y otros (2010)</i> Evaluation of metastases in the submandibular gland in head and neck malignancy.	130	171	1	0,26	Mucosa del carrillo*	I	Cirugía (excéresis del tumor primario)**	Sí
<i>Basaran B, y otros (2013)</i> Is it necessary to remove submandibular glands in squamous cell carcinomas of the oral cavity?	236	294	1	0,34	Lengua móvil	II	Cirugía (excéresis del tumor primario + disección linfonodular)	No
Total	708	848	3	0,35	Cavidad bucal	I, II, IVa	Cirugía	Sí (2)

N: número.

* Extensión a reborde alveolar inferior luego de recaída locorregional.

** Se realizó una disección linfonodular cervical como tratamiento de la recaída locorregional.

excepciones las metástasis que provocan a la glándula submandibular tienen lugar por el torrente sanguíneo, por lo que pudieran considerarse metástasis a distancia. Es de destacar que menos de 0,01 % de las células tumorales circulantes parecen ser capaces de formar un tumor secundario subsecuente y en comparación con otros tipos de carcinoma, tales como los de mama o pulmón, la incidencia de la metástasis a distancia o por vía hemática en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello es relativamente baja, ostentando valores aproximados al 3 %, en dependencia de la población y las características del estudio. El sitio más importante para la metástasis distante o por vía hemática para los carcinomas de cabeza y cuello es el pulmón, y representa aproximadamente 70 % de los casos, seguido por hígado (15-39 %) e hígado (10-30 %); otras localizaciones como la submandibular ofrecen menos de un 1 % de frecuencia.²⁶⁻

²⁸ Algunos factores generales del paciente, en particular relacionados con la inmunidad, pueden ser relevantes en el proceso de la metástasis a distancia. Ciertas inmunodeficiencias pueden promover la metástasis distante; la deficiencia de las células T o asesinas naturales ha sido reportada como de mal pronóstico por lo pobre de los resultados en carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Otras disfunciones del sistema

inmune se han descrito además, incluyendo la reducción de células dendríticas circulantes y la expresión antigénica en las células neoplásicas circulantes.²⁹

Características de las metástasis a la glándula submandibular.

En las glándulas salivales, los tumores secundarios metastásicos comprenden alrededor de 5 % de todos los tumores malignos, la incidencia máxima está entre la séptima y octava décadas de la vida, y casi 70 % de los casos ocurren en el sexo masculino. El Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los EE. UU. (AFIP), estima que solo de 10 % a 20 % de tales tumores metastásicos a las glándulas salivales ocurren en las submandibulares, y que observan con poca regularidad dentro del tejido intersticial. En realidad, hasta el año 2001, la metástasis a la glándula submandibular solo había sido relatada en pocas ocasiones, con una tendencia al origen infraclavicular, a partir de sitios como mama, pulmón, riñón, vejiga, colon, hígado, páncreas, piel, tiroides, estómago, útero y próstata lo que apoya la idea de que el proceso de metastización ocurra por vía hemática preferentemente.³⁰

En 1986, Seifert y otros³¹ estudiaron 10 944 pacientes buscando neoplasias metastásicas en las glándulas salivales mayores, de estos, reportaron 108 casos. Solamente 10 pacientes tuvieron metástasis a la submandibular; todas provenían de la región infraclavicular. Vessecchia y otros³² ejecutaron una revisión de la literatura que reveló múltiples casos de metástasis a la glándula submandibular a partir de estas localizaciones, donde se destacaron algunos sitios distantes como mama, pulmón, sistema genitourinario y colon. También en un estudio de 107 pacientes con tumores en el triángulo submandibular, operados en un centro de tercer nivel en el Reino Unido, Munir y otros³³ encontraron que 58 pacientes tuvieron un diagnóstico de malignidad y solo 10 de estos fueron metastásicos, originándose a partir de neoplasias primarias en mama, pulmón y piel.

Si bien la gran mayoría de las metástasis a la glándula submandibular están provocadas por tumores infraclaviculares, es de señalar, que a su vez predominan los de estirpe epitelial o carcinomas, entre estos se destacan los carcinomas renales de células claras, seguidos en frecuencia por los carcinomas de mama; se han encontrado varios reportes de estos últimos incluso con compromiso bilateral de ambas submandibulares. Los carcinomas de células pequeñas de pulmón, epidermoides de cabeza y cuello, papilares de tiroides y gástricos se destacan en menor medida, mientras que la metástasis a la submandibular por carcinomas neuroendocrinos de pulmón, hepático y prostático de células pequeñas solo han sido reportados una vez. Las metástasis por adenocarcinomas o neoplasias a tipo glandular provienen más frecuentemente de sitios como mama, pulmón y páncreas. Otras variantes histológicas son menos representativas tales como melanomas, blastomas y sarcomas.³⁴⁻³⁹

De forma general, los criterios de muchos autores coinciden en cuanto a que la metástasis a la glándula desde sitios distantes es más la norma que la excepción. Es menester señalar además, que la metástasis desde un sitio primario localizado en cabeza y cuello a la propia glándula submandibular ha sido reportada muy pocas veces. Es interesante como en grandes series de pacientes sometidos a disecciones linfonodulares por carcinomas de cavidad bucal, publicadas por autores

como Junquera,⁷ Spiegel,⁸ Byeon,¹⁰ Razfar,¹² Ebrahim,¹⁶ Okoturo¹⁷ y Naidu¹⁸ no se reportó ni un solo caso de metástasis a la submandibular, sino que en los casos donde se apreció alguna malignidad relativa a esta, se debió a la invasión por la cercanía anatómica de la neoplasia primaria o un linfonódulo regional metastásico. Curiosamente, la metástasis desde un sitio en cabeza y cuello hacia una glándula submandibular contralateral no ha sido nunca reportada.

Fundamentos anatomoembriológicos de las metástasis a la glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Ciertamente, aunque anatomistas como Bartel a inicios del siglo XX y Di Nardo, describen la existencia de un "linfonódulo profundo" sumamente inconstante en la glándula submandibular, el término es un poco bizarro e indefinido; además, los estudios de la moderna era molecular y genética han demostrado fehacientemente que esta glándula no posee linfonódulos dentro de su parénquima que puedan ser justificados como estaciones de relevo para el drenaje de determinados sitios primarios como consecuencia de la historia natural de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, razón por lo que hemos de estimar a la vía hemática como la más acertada en la ocurrencia de estas metástasis.⁴⁰⁻⁴³

El hecho de que la glándula submandibular comience a formarse a partir del endodermo, específicamente durante el final de la sexta semana y concluya mucho antes que la glándula parótida y el sistema linfático circundante, es la razón que explica también la ausencia de estructuras linfonodulares dentro de esta, aunque numerosos vasos linfáticos la rodean en sus porciones medial y lateral, provenientes de varios sitios pertenecientes a la cavidad bucal; se destacan entre estos: suelo de boca, lengua móvil, reborde alveolar inferior, carrillo y mucosa. Este fundamento anatomoembriológico manifiesta por qué las metástasis de carcinomas escamosos por vía linfática hacia ganglios incluidos en la glándula serían con irreverencia poco plausibles.⁴⁴

Los ganglios linfáticos son dianas para la siembra neoplásica y metastásica a partir de cualquier sitio primario de cabeza y cuello, por lo que la ausencia de ellos en

la glándula submandibular explica la resistencia de este órgano al compromiso metastásico por vía linfática o regional.^{45,46} Por estas razones, a pesar de la cercanía de la glándula al territorio de cabeza y cuello, una metástasis en toda la extensión de su concepto a partir de esta localización, sería más común por la vía hemática, comportándose biológicamente como una metástasis a distancia, mientras que el resto de los hallazgos se deberían a una infiltración por la contigüidad o estrecha relación anatómica existente entre la glándula y el tumor primario o un linfonódulo regional metastásico.

No obstante, a pesar de que como mencionamos a priori la mayoría de las metástasis a la glándula submandibular ocurren por vía hemática; se hace necesario aclarar que son extremadamente raras y presentan muy baja frecuencia, hecho que tal vez pueda explicarse por las características morfológicas de la glándula —debemos recordar siempre, que deben cumplirse determinadas condiciones en el órgano diana, para que una metástasis pueda desarrollarse y perpetuarse biológicamente—.

La glándula salival submandibular posee un sistema vascular donde el aporte sanguíneo se obtiene por la arteria facial y algunas arteriolas derivadas de la arteria tiroidea superior, mientras que el drenaje venoso es asegurado por la vena facial principalmente.⁴⁷ Además, en contra de la percepción común de que el parénquima de la glándula submandibular está en riesgo de siembra tumoral metastásica, varios estudios apoyan las observaciones actuales con respecto a la ausencia de metástasis hacia la glándula.

Invasión o metástasis a la glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello

La glándula submandibular puede afectarse por invasión directa a partir del tumor primario, un linfonódulo adyacente o de forma intraparenquimatoso por una verdadera metástasis. Es de señalar que la infiltración y la metástasis son dos fenómenos totalmente diferentes, en el primero es el vínculo anatómico entre estructuras contiguas y estrechamente relacionadas quien hace de puente para que las células malignas avancen, mientras que en el segundo caso, son las células quienes estando ya en el torrente

circulatorio linfático o sanguíneo viajan hasta encontrar un órgano diana con las condiciones ideales para su establecimiento. En la glándula submandibular la mayoría de los estudios revisados se refieren a la infiltración mientras que la verdadera metástasis por vía hemática o linfática es casi nula, tal como aparece en el estudio de Spiegel⁸ donde este cita a Evans y Cruickshank, quienes observaron en la década del setenta (siglo XX) que en pacientes con etapas avanzadas de carcinoma escamoso de cabeza y cuello y metástasis linfáticas adyacentes a la glándula submandibular existió poco compromiso metastásico en esta.

Junquera⁷ en el año 2000, evaluó la afectación de la glándula submandibular en 31 pacientes con carcinoma escamoso de suelo de boca. El examen histopatológico identificó metástasis linfonodulares regionales en 34,1 % de las disecciones ipsilaterales de cuello. Se encontraron metástasis periglandulares en 31,7 % de las disecciones de cuello; pero en ningún caso hubo afectación microscópica de la glándula submandibular. Aunque las metástasis periglandulares en el carcinoma de suelo de boca son frecuentes, la toma de la glándula submandibular es francamente inusual.

En un estudio de pacientes con carcinomas escamosos de lengua móvil y suelo de boca, Lim y otros⁴⁸ encontraron una incidencia total de metástasis ocultas linfonodulares en el subnivel IB, específicamente en los linfonódulos perivasculares, relativa al 6,1 %. De 12 pacientes con metástasis en el nivel I, 50 % presentó un linfonódulo perivascular metastásico; sin embargo, la glándula fue negativa en todos los casos. Mercante y otros⁹ en 150 disecciones de cuello consecutivas realizadas en 100 pacientes con carcinomas escamosos de laringe e hipofaringe con tumores entre T1-T4 y linfonódulos regionales entre N0-N3, no encontraron una sola metástasis a la glándula submandibular, ni siquiera linfonódulos con metástasis ocultas al subnivel I-B.

Dhiwakar y otros¹⁵ examinaron 33 especímenes de disecciones de cuello en 20 pacientes consecutivos con carcinomas escamosos de cavidad oral, con el propósito de determinar si todos los linfonódulos del subnivel IB podían ser extirpados sin eliminar la glándula

submandibular. Los resultados evidenciaron que 4 pacientes presentaron metástasis en este subnivel y ninguna de las glándulas submandibulares removidas presentó algún linfonódulo subcapsular o intraparenquimatoso.

Kruse y otros¹³ en un estudio de 376 pacientes, con diagnóstico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, donde se efectuaron 171 disecciones de cuello, encontraron 1 solo caso con metástasis intraparenquimatosas y 5 con infiltración directa a partir del tumor primario. En el caso de la metástasis ocurrió dos años después de haberse concluido el primer tratamiento oncoespecífico; esto es representativo, pues en gran parte de los estudios que la reportan, la metástasis a la glándula por carcinomas de cabeza y cuello, aparece con relativa frecuencia mucho después del diagnóstico inicial y después de concluido el primer tratamiento oncoespecífico de elección, generalmente asociadas a una historia natural donde la recaída es corriente y el tumor primario ostenta un comportamiento biológicamente agresivo.

Byeon y otros¹⁰ revisaron 201 pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cavidad bucal sometidos a disecciones linfonodulares y encontraron metástasis ipsilaterales al sitio primario en el nivel I durante el examen histopatológico en 44 casos. Solo dos de estos tuvieron compromiso de la submandibular y en ambos ocurrió por la extensión de una lesión primaria en trigono retromolar y suelo de boca respectivamente, mientras que ninguna glándula mostró evidencia patológica de metástasis aislada o extensión a partir de los ganglios linfáticos metastásicos regionales.

En un estudio de Razfar y otros¹² de 253 pacientes en quienes la submandibular fue removida quirúrgicamente, solo 1 paciente fue diagnosticado con malignidad en la esta; lo cual ocurrió debido a una invasión directa por un carcinoma de suelo de boca. Ninguno de los pacientes de su serie tuvo metástasis a la glándula, mientras que la incidencia de metástasis linfonodular regional total en etapas I y II fue del 19,7 % y específicamente la incidencia de metástasis al nivel I fue de 11,6 %. Consecuentemente, la incidencia en el nivel I tuvo valores más altos (21 %) en pacientes con enfermedad avanzada con respecto a pacientes en etapas tempranas (2,6 %), esto apoya la

preservación de la glándula en esos estadios iniciales.

Dhiwakar y otros¹⁵ citaron en su trabajo que de un total mancomunado de 650 glándulas submandibulares estudiadas en 3 series, solo 12 (2 %) tuvieron compromiso tumoral. En cada caso, esto se debió a la infiltración directa de la glándula por grandes neoplasias de cavidad bucal o ganglios linfáticos metastásicos en el subnivel I-B. Por su parte Okoturo y otros¹⁷ incluyeron 194 pacientes con carcinomas de cavidad bucal en su estudio, con un total de 229 glándulas submandibulares eliminadas en igual número de disecciones linfonodulares. Solo 3 glándulas (1,3 %) presentaron malignidad microscópica. El modo de afectación fue por infiltración directa, mientras que ninguna metástasis a la submandibular fue observada.

Ebrahim y otros¹⁶ evaluaron 107 casos. El sitio primario más común fue cavidad bucal (49 %) seguida por supraglotis (21 %), glotis (14 %), orofaringe (9 %) e hipofaringe (6 %). El 48 % de los pacientes presentaron enfermedad avanzada, con T3 (21 %) y T4 (27 %), un 56 % tuvo metástasis a ganglios linfáticos regionales, de estos solo en 8 % se involucró el subnivel IB. Solo un paciente tuvo compromiso de la submandibular debido a la extensión directa de la neoplasia. Naidu y otros¹⁸ investigaron 69 pacientes con carcinomas escamosos de cavidad bucal que fueron tratados con la exéresis de la lesión primaria más disección linfonodular cervical simultánea y reconstrucción según el consentimiento del paciente. De estos, 62,3 % se clasificó en etapas avanzadas. Se realizó la evaluación histopatológica de todas las glándulas, y se demostró la ausencia de metástasis. Solo 2 pacientes (2,9 %) presentaron malignidad en la submandibular debida a la contigüidad tumoral ipsilateral.

También Basaran y otros¹⁹ estudiaron 294 glándulas en 236 pacientes sometidos a disecciones linfonodulares y encontraron que existía compromiso glandular en 13 glándulas (5,5 %), solo se halló una glándula verdaderamente metastásica en un paciente con un T2N0 de lengua móvil. De las 13 glándulas afectadas, 8 se debían a infiltración por extensión directa; el tumor primario se localizó en: lengua móvil (T3N2b, T3N1, T4N3), suelo de boca (T3N0, T4N0, T4N2b, T4N1) y labio (T4N1). Las cuatro restantes fueron por

infiltración a partir de un linfonódulo adyacente metastásico, se localizó el tumor primario en: lengua móvil (T2N0, T2N2a), suelo de boca (T4N2b) y mucosa bucal (T4N2b). El autor concluyó que hubo presencia de ganglios metastásicos en el subnivel IB en la mayoría de los casos y que suelo de boca fue el sitio donde mayor compromiso por contigüidad anatómica hubo a la submandibular, sobre todo en pacientes en etapas avanzadas.

Riesgo de metástasis oculta o subclínica a la glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello

Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable en una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a una enfermedad. Estos factores pueden ser causas o indicadores, pero su importancia radica en que son modificables y observables o identificables antes de la ocurrencia del hecho que predicen. Comúnmente, el riesgo de metástasis oculta no es más que la posibilidad de que ocurra una extensión de la enfermedad desde un sitio primario hasta un órgano diana sin que pueda ser diagnosticada por la clínica única y exclusivamente. Las metástasis ocultas o subclínicas al ser submicroscópicas o subpatológicas pueden ser identificadas a través de métodos tradicionales como la microscopia simple o en ocasiones por la inmunohistoquímica y análisis moleculares alcanzando estos últimos un gran valor. El análisis de estos factores permitiría estimar determinados criterios clínicos e histológicos para establecer con valor predictivo la posibilidad de que ocurra el fenómeno y en consecuencia tomar conductas terapéuticas.⁴⁹⁻⁵²

En esta revisión solo 3 series^{11,13,19} reportaron metástasis a la glándula, provenientes de sitios ubicados en la cavidad bucal y solo una fue subclínica. Es un hecho relevante que a pesar de ser la cavidad bucal un sitio cuyo drenaje presenta una estrecha relación de cercanía con la glándula y donde la presencia de metástasis oculta linfonodular cervical en etapas tempranas ha sido reportada con valores que oscilan entre 20 % y 44 %, la cantidad de metástasis reportadas a la glándula por esta localización ha sido ínfima, lo cual conlleva a que nos cuestionemos el resto de las provocadas por neoplasias originadas en otros sitios

de cabeza y cuello, a la hora de determinar el riesgo presumible de metástasis ocultas a la submandibular.

Muchos autores coinciden en la definición de criterios de invasión o infiltración a la submandibular con carácter predictivo, ya sea por la neoplasia primaria o linfonódulos metastásicos adyacentes, fenómeno que no tiene relación per se con el proceso de metástasis a esta, sino con la estrecha relación de cercanía y contigüidad anatómica; tal es el estudio de Tseng-Cheng Chen y otros¹¹ donde se consideró a la enfermedad locoregionalmente avanzada T4 o N2b-N3 como un factor predictivo de invasión o infiltración a la glándula, especialmente en casos de neoplasia maligna bucal.

En otra investigación Tseng-Cheng Chen y otros¹⁴ analizaron 383 glándulas submandibulares en pacientes con carcinomas de cavidad bucal clasificados como T1-T3 o N0-N2a. Es de señalar que de estas glándulas no hubo ninguna metastásica en la serie estudiada. Las que presentaron algún compromiso fueron las pertenecientes a pacientes con T4 y N2b-N3, motivado esto por la extensión directa de la neoplasia o un linfonódulo metastásico del subnivel IB. La incidencia de enfermedad en la glándula por esta causa fue de 6,67 % en los T4 y de 8,22 % en los N2b-N3. Por lo tanto, el autor concluyó que la afectación de la submandibular por carcinomas escamosos de cavidad bucal es poco común, especialmente en las etapas I y II, razón que concuerda con reportes previos, pues desde un punto de vista anatómico los sitios más cercanos a la glándula, son suelo de boca, reborde alveolar inferior y lengua móvil, y teóricamente, la neoplasia maligna bucal avanzada que aparece en estas zonas tiene la oportunidad máxima de invadirlas directamente de forma ipsilateral.

La definición de criterios válidos de probabilidad o riesgo de metástasis oculta a la glándula queda por ser bien establecida debido a la baja frecuencia de este fenómeno, aunque pudieran estudiarse y proponerse variables dependientes del paciente (edad, género, estado general, comorbilidades asociadas), del tumor (sitio, tamaño, tipo histológico, grado, grosor, marcadores, infiltración perineural, vascular y linfática) etapa clínica, enfermedad clínica al subnivel IB, extensión extracapsular e intervalo libre e enfermedad entre otras.

53,54 No obstante, queda claro que en las etapas I y II de carcinomas de cabeza y cuello la frecuencia de metástasis a la submandibular en los estudios revisados es nula, razón por la que los autores recomiendan preservar la glándula en las disecciones de cuello.

Modificaciones al tratamiento oncoquirúrgico del cuello en relación a la baja frecuencia de metástasis a la glándula submandibular por carcinomas escamosos de cabeza y cuello

Según concluyeron en su investigación Basarán y otros¹⁹ la decisión de eliminar o no la submandibular reposa sobre la proximidad del tumor a la glándula (a excepción de suelo de boca) y la etapa clínica. Es interesante como incluso en pacientes con etapas avanzadas y enfermedad linfonodular regional metastásica al subnivel IB, la submandibular no es objeto de metástasis a partir de carcinomas escamosos de cabeza y cuello, la frecuencia de este fenómeno es menor de 1 %. Esto nos induce a reflexionar, actualmente la disección de cuello ha pasado de una etapa de radicalidad, a otra orientada a conservar estructuras no linfonodulares y linfonodulares -que desde los inicios de la descripción de la técnica quirúrgica se eliminaban-. Hoy se conservan debido a la poca probabilidad o riesgo de metástasis, entonces por qué no preservar esta glándula para lograr una mejor calidad de vida en los pacientes.

La frecuencia de tinciones dentales en escolares de la comuna de San Juan de la Costa es similar a la registrada en la literatura mundial.

CONCLUSIONES

Las metástasis a la glándula submandibular se originan fundamentalmente a partir de localizaciones infraclaviculares y en su gran mayoría se deben a carcinomas o neoplasias malignas de estirpe epitelial. La definición de criterios válidos de probabilidad o riesgo de metástasis oculta a la glándula por carcinomas de cabeza y cuello queda por ser bien establecida; no obstante, la frecuencia en etapas tempranas en este estudio resultó extremadamente baja, lo que pudiera sugerir la preservación de la submandibular en las disecciones cervicales linfonodulares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ojo B. A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *Oral Oncol.* [Internet]. 2012 Mar [citado 1 jul 2014];48(9):[aprox. 14 p.]. Disponible en: [http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375\(12\)00113-3/fulltext](http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375(12)00113-3/fulltext)
2. Woolgar JA, Triantafyllou A. Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis. *Oral Oncol.* [Internet]. 2009 Abr-May [citado 1 jul 2014];45(4-5):[aprox. 24 p.]. Disponible en: [http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375\(08\)00222-4/fulltext](http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375(08)00222-4/fulltext)
3. Hammarstedt L, Lu Y, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E, Ye W. Differential survival trends for patients with tonsillar, base of tongue and tongue cancer in Sweden. *Oral Oncol.* [Internet]. 2011 Jul [citado 1 jul 2014];47(7):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375\(11\)00152-7/fulltext](http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375(11)00152-7/fulltext)
4. Li X, Di B, Shang Y, Zhou Y, Cheng J, He Z. Clinicopathologic risk factors for distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Eur J Surg Oncol.* [Internet]. 2009 Dic [citado 1 jul 2014];35(12):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.ejso.com/article/S0748-7983\(09\)00207-8/fulltext](http://www.ejso.com/article/S0748-7983(09)00207-8/fulltext)
5. McClure SA, Movahed R, Salama A, Ord RA. Maxillofacial metastases: A retrospective review of one Institution's 15-year experience. *J Oral Maxillofac Surg.* [Internet]. 2013 Ene [citado 1 jul 2014];71(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://www.joms.org/article/S0278-2391\(12\)00443-0/fulltext](http://www.joms.org/article/S0278-2391(12)00443-0/fulltext)
6. Takes RP. Questionable necessity to remove the submandibular gland in neck dissection. *Head Neck.* [Internet]. 2011 May [citado 1 jul 2014];33(5):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21451/full>
7. Junquera L, Albertos JM, Ascani G, Baladrón J, Vicente JC. Involvement of the submandibular region in epidermoid carcinoma of the mouth floor. Prospective study of 31 cases. *Minerva Stomatol.* [Internet]. 2000 Nov-Dic [citado 1 jul 2014];49(11-12):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/11345681>
8. Spiegel JH, Brys AK, Bhakti A, Singer MI. Metastasis to the submandibular gland in head and neck carcinomas. *Head Neck.* [Internet]. 2004 Dic [citado 1 jul 2014];26(12):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.20109/full>

9. Mercante G, Bacciu A, Oretti G, Ferri T. Involvement of level I neck lymph nodes and submandibular gland in laryngeal and/or hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol.* [Internet]. 2006 Abr [citado 1 jul 2014];35(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/16527029>
10. Byeon HK, Lim YC, Koo BS, Choi EC. Metastasis to the submandibular gland in oral cavity squamous cell carcinomas: pathologic analysis. *Acta Otolaryngol.* [Internet]. 2009 Ene [citado 1 Jul 2014];129(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/full/10.1080/00016480802032801>
11. Chen TC, Lo WC, Ko JY, Lou PJ, Yang TL, Wang CP. Rare involvement of submandibular gland by oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* [Internet]. 2009 Jul [citado 1 Jul 2014];31(7):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21039/full>
12. Razfar A, Walvekar RR, Melkane A, Johnson JT, Myers EN. Incidence and patterns of regional metastasis in early oral squamous cell cancers: feasibility of submandibular gland preservation. *Head Neck.* [Internet]. 2009 Dic [citado 1 Jul 2014];31(12):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21129/full>
13. Kruse A, Grätz KW. Evaluation of metastases in the submandibular gland in head and neck malignancy. *J Craniofac Surg.* [Internet]. 2009 Nov [citado 1 jul 2014];20(6):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2009/11000/Evaluation_of_Metastases_in_the_Submandibular.16.aspx
14. Chen TC. Feasibility of preservation of the submandibular gland during neck dissection in patients with early-stage oral cancer. *Ann Surg Oncol.* [Internet]. 2011 Feb [citado 1 jul 2014];18(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1245/s10434-010-1294-7>
15. Dhiwakar M. Feasibility of submandibular gland preservation in neck dissection: a prospective anatomic-pathologic study. *Head Neck.* [Internet]. 2011 May [citado 1 Jul 2014];33(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21499/full>
16. Ebrahim AK, Loock JW, Afrogheh A, Hille J. Is it oncologically safe to leave the ipsilateral submandibular gland during neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma? *J Laryngol Otol.* [Internet]. 2011 Ago [citado 1 jul 2014];125(8):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://journals.cambridge.org/abstract_S0022215111001095
17. Okoturo EM. A retrospective evaluation of submandibular gland involvement in oral cavity cancers: a case for gland preservation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* [Internet]. 2012 Nov [citado 1 jul 2014];41(11):[aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(12\)00328-1/fulltext](http://www.ijoms.com/article/S0901-5027(12)00328-1/fulltext)
18. Naidu TK, Naidoo SK, Ramdial PK. Oral cavity squamous cell carcinoma metastasis to the submandibular gland. *J Laryngol Otol.* [Internet]. 2012 Mar [citado 1 jul 2014];126(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8489143&fileId=S0022215111002660>
19. Basaran B. Is it necessary to remove submandibular glands in squamous cell carcinomas of the oral cavity? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* [Internet]. 2013 Abr [citado 1 jul 2014];33(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665381/>
20. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer.* [Internet]. 2009 Abr [citado 1 jul 2014];9(4):[aprox. 13 p.]. Disponible en: http://journals.cambridge.org/abstract_S0022215111002660
21. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited – the role of tumor–stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer.* [Internet]. 2011 Mar [citado 1 jul 2014];128(11):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.26031/full>
22. Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res.* [Internet]. 2010 Jul [citado 1 jul 2014];70(14):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/14/5649.short>
23. Shibue T, Weinberg RA. Metastatic colonization: settlement, adaptation and propagation of tumor cells in a foreign tissue environment. *Semin Cancer Biol.* [Internet]. 2011 Abr [citado 1 jul 2014];21(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X10001227>
24. Barkan D, Green JE, Chambers AF. Extracellular matrix: a gatekeeper in the transition from dormancy to metastatic growth. *Eur J Cancer.* [Internet]. 2010 May [citado 1 jul 2014];46(10):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804910001227>

- 2014];46(7):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(10\)00154-1/abstract?cc=y=?cc=y=](http://www.ejancer.com/article/S0959-8049(10)00154-1/abstract?cc=y=?cc=y=)
25. Hedley BD, Chambers AF. Tumor dormancy and metastasis. *Adv Cancer Res.* [Internet]. 2009 Ene [citado 1 jul 2014];102:[aprox. 34 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065230X0902003X>
26. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Haigentz M, Woolgarf JA, Triantafyllou A, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *J Oral Oncol.* [Internet]. 2012 Abr [citado 1 jul 2014];48(9):[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375\(12\)00101-7/abstract?cc=y=?cc=y=](http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375(12)00101-7/abstract?cc=y=?cc=y=)
27. De Bree R. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part II. Diagnosis. *J Oral Oncol.* [Internet]. 2012 Abr [citado 1 jul 2014];48(9):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375\(12\)00102-9/abstract](http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375(12)00102-9/abstract)
28. Haigentz M. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment. *J Oral Oncology.* [Internet]. 2012 Abr [citado 1 jul 2014];48(9):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837512001078>
29. Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck – a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* [Internet]. 2011 Jul [citado 1 jul 2014];100(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(11\)00125-3/abstract?cc=y=?cc=y=](http://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(11)00125-3/abstract?cc=y=?cc=y=)
30. Harada H, Omura K. Metastasis of oral cancer to the parotid node. *Eur J Surg Oncol.* [Internet]. 2009 Ago [citado 1 jul 2014];35(8):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798308017721>
31. Seifert G, Hennings K, Caselitz J. Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands-analysis and differential diagnosis of 108 cases. *Pathol Res Pract.* [Internet]. 1986 Dic [citado 1 jul 2014];181(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033886800449>
32. Vessecchia G. Submandibular gland metastasis of breast carcinoma: a case report and review of the literature. *Virchows Archiv.* [Internet]. 1995 Nov [citado 1 jul 2014];427(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00203404>
33. Munir N, Bradley PJ. Diagnosis and management of neoplastic lesions of the submandibular triangle. *Oral Oncology.* [Internet]. 2008 Abr [citado 1 jul 2014];44(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837507000681>
34. Serouya E. Late solitary metastasis from renal cell carcinoma to submandibular Gland. *J Oral Maxillofac Surg.* [Internet]. 2012 Oct [citado 1 jul 2014];70(10):[aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://www.joms.org/article/S0278-2391\(11\)01722-8/abstract](http://www.joms.org/article/S0278-2391(11)01722-8/abstract)
35. Miah MS, White SJ, Oommen G, Birney E, Majumdar S. Late simultaneous metastasis of renal cell carcinoma to the submandibular and thyroid glands seven years after radical nephrectomy. *Int J Otolaryngol.* [Internet]. 2010 Jul [citado 1 jul 2014];2010(698014):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijoto/2010/698014/abs/>
36. Erra S, Costamagna D. Breast cancer metastatic to the submandibular gland. Case report. *G Chir.* [Internet]. 2011 Abr [citado 1 jul 2014];32(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/21554850>
37. Gulati A, Ramchandani PL, King EV. Carcinoid tumour metastasis to the submandibular gland: a case report. *Ann R Coll Surg Engl.* [Internet]. 2011 Ago [citado 1 jul 2014];93(6):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/rcse/arcsc/2011/00000093/00000006/art00044>
38. Davies RJ, Pring M, Aw J, Hughes CW, Thomas SJ. Isolated submandibular metastasis from a contralateral thyroid papillary microcarcinoma: an unusual case. *Dentomaxillofacial Radiology.* [Internet]. 2009 Dic [citado 1 jul 2014];38(8):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/dmfr/30751894>
39. Syrigos KN. Pulmonary blastoma with submandibular, scrotum and adrenal metastases: case report. *Respiration.* [Internet]. 2012 Ene [citado 1 jul 2014];83(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Fulltext/324265>
40. Yongkui L, Jian L, Wanghan, Jingui L. 18FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Surg Oncol.* [Internet]. 2013 Jun [citado 1 jul 2014];22(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837511001618>

41. Bräuer L, Möschter S, Beileke S, Jäger K, Arreis F, Paulsen FP. Human parotid and submandibular glands express and secrete surfactant proteins A, B, C and D. *Histochemistry and Cell Biology*. [Internet]. 2009 Sept [citado 1 jul 2014];132(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00418-009-0609-x>
42. Nagao T. Immunohistochemical Analysis of Salivary Gland Tumors: Application for Surgical Pathology Practice. *Acta Histochem Cytochem*. 2012 Oct [citado 1 jul 2014];45(5):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC3496863/>
43. Amano O, Mizobe K, Bando Y, Sakiyama K. Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands. *Acta Histochem Cytochem*. [Internet]. 2012 Oct [citado 1 jul 2014]; 45(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496860/>
44. Odeh M, Ophir E, Ardekian L, Bornstein J. Normal fetal salivary glands at 14–16 weeks of gestation as observed by transvaginal ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2010 Abr [citado 1 jul 2014];35(4):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.7546/full>
45. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Wang CT, Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck—a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer*. [Internet]. 2012 Jun [citado 1 jul 2014];12:236. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/236>
46. Brannan AG, Johnstone PAS, Cooper J. Extracapsular tumor extension in cervical lymph nodes: reconciling the literature and seer data. *Head Neck*. [Internet]. 2011 Abr [citado 1 jul 2014];33(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21487/full>
47. Wilhelm T, Harlaar JJ, Kerver A, Kleinrensink GJ, Benhidjeb T. Surgical anatomy of the floor of the oral cavity and the cervical spaces as a rationale for trans-oral, minimal-invasive endoscopic surgical procedures: results of anatomical studies. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. [Internet]. 2010 Ago [citado 1 jul 2014]; 267(8):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00405-010-1219-x>
48. Lim YC, Kim JW, Koh YW. Perivascular-submandibular lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth. *Eur J Surg Oncol*. [Internet]. 2004 Ago [citado 1 jul 2014];30(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798304000198>
49. Brockton. High stromal carbonic anhydrase IX expression is associated with nodal metastasis and decreased survival in patients with surgically-treated oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. [Internet]. 2012 Jul [citado 1 jul 2014];48(9):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837512000280?via=sd>
50. Perisanidis. Evaluation of immunohistochemical expression of p53, p21, p27, cyclin D1, and Ki67 in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. [Internet]. 2012 Ene [citado 1 jul 2014];41(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0714.2011.01071.x/full>
51. Melchers LJ. Tumour infiltration depth P4 mm is an indication for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. [Internet]. 2012 Abr [citado 1 jul 2014];48(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837511008864>
52. Fasanla AJ, Greene BH, Timmesfeld N, Wiegand S, Werner JA, Sesterhenn AM. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node negative neck. *Oral Oncol*. [Internet]. 2011 Abr [citado 1 jul 2014];47(5):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837511001059>
53. Mallik S. Prognostic Factors and Outcome Analysis of Submandibular Gland Cancer: A Clinical Audit. *J Oral Maxillofac Surg*. [Internet]. 2010 Sep [citado 1 jul 2014];68(9):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239109017340>
54. Seki S. Prediction of outcome of patients with oral squamous cell carcinoma using vascular invasion and the strongly positive expression of vascular endothelial growth factors. *Oral Oncol*. [Internet]. 2011 Jul [citado 1 jul 2014];47:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21602095>
55. Manola M, Aversa C, Moscillo L. Status of level IIb lymph nodes of the neck in squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients who underwent modified radical neck dissection and lymph node sentinel biopsy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. [Internet]. 2011 Jun [citado 1 jul 2014];31(3):[aprox. 4 p.]

Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22058590>

56. Moretti A, Vitullo F, Augurio A. Surgical management of lip cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital. [Internet]. 2011 Feb [citado 1 Jul 2014];31(1):[aprox. 5 p.] Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21808457>

Recibido: 22 de enero de 2015.

Aprobado: 9 de abril de 2015.