



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**RELEVANCIA DE LOS GANGLIOS
CENTINELA EN TERRITORIOS ATÍPICOS
EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA
ESCAMOSO DE CAVIDAD ORAL EN FASE
T1-2N0**

Tesis doctoral

Presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por

Alejandro Mazarro Campos

Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado: Cirugía y Ciencias Morfológicas

Universidad Autònoma de Barcelona

2020

Dra. Socorro Bescós Atin

Directora de la tesis

Dr. Manuel Armengol Carrasco

Director y tutor de la tesis

A mi familia

A las pequeñas Sofía, Amaia y Aroa, que nos recuerdan cada día lo que es importante en la vida

A Lucía, el mayor tesoro de Asturias y la persona más alegre que conozco

A mis padres Alberto y María Luisa, a quienes todo debo

A Alicia y Jonathan, porque la distancia no me impide tenerles conmigo todos los días

A Luz y Sabino, por lo que me está *prestando* su compañía estos años

A quienes no están y siempre guardaré en mi corazón.

Agradecimientos

A los **pacientes oncológicos**, que a diario depositan en nosotros su confianza ciega. Son la razón de ser de este estudio, cuyo principal objetivo es brindarles las mejores armas en la lucha contra esta terrible enfermedad.

Al director y tutor de esta tesis, el **Dr. Manuel Armengol**, por su apoyo y su inestimable ayuda en la elaboración de esta tesis. Mi más sincera gratitud por el tiempo invertido y por guiarme en este largo camino.

Al servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebron, y en especial a la **Dra. Socorro Bescós**, jefa de servicio del mismo y directora de esta tesis, por abrirme las puertas al estudio de un tema tan apasionante.

A la **Dra. Margarita Alberola**, por sus consejos y revisiones, y a todo el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vall d'Hebron, por su laborioso trabajo y su compromiso con el bienestar del paciente.

A **Santiago Pérez-Hoyos**, de la Unidad de Estadística y Bioinformática del VHIR por revisar y validar la metodología del estudio.

A los servicios de Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear del Hospital Vall d'Hebron.

Al **Dr. Guillermo Raspall**, por transmitirme la inquietud de seguir aprendiendo.

A mis padres, **Alberto y María Luisa**, por su amor incondicional y por inculcarme desde pequeño la perseverancia y el tesón tan necesarios para alcanzar un objetivo como la publicación de este trabajo.

A mi esposa, **Lucía**, por todo el tiempo robado por este proyecto, por su incondicional apoyo y por escucharme hablar de la tesis hasta en sueños.

A la vida, que tan afortunado me ha hecho.

SUMARIO

SUMARIO	1
INTRODUCCIÓN.....	7
1. MARCO TEÓRICO	13
1.1. EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL	15
1.1.1. Epidemiología	15
1.1.2. Factores de riesgo	19
1.1.3. Diagnóstico	24
1.1.4. Nomenclatura topográfica	26
1.1.5. Histología y carcinogénesis	27
1.1.6. Diseminación regional	31
1.1.7. Estadificación TNM	42
1.1.8. Factores pronósticos	47
1.1.9. Tratamiento del OSCC en estadios precoces.....	50
1.2. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA	54
1.2.1. Conceptos generales y recuerdo histórico	54
1.2.2. Definición del ganglio centinela	56
1.2.3. Marcaje e identificación preoperatoria del ganglio centinela	59
1.2.4. Identificación intraoperatoria y secuencia quirúrgica.....	66
1.2.5. Análisis histológico del ganglio centinela	68
1.3. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL.....	71
1.3.1. Recuerdo histórico	71
1.3.2. Protocolización de la biopsia del ganglio centinela para el cáncer de cavidad oral	74
1.3.3. Biopsia del ganglio centinela en situaciones especiales	78
1.3.4. Efectos <i>blooming</i> y <i>shine-through</i>	81
1.3.5. Detección preoperatoria de drenajes inesperados.....	83
1.3.6. Morbilidad de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de cavidad oral.....	85
1.3.7. Coste-efectividad de la biopsia del ganglio centinela para el cáncer de cavidad oral.....	86
1.3.8. Selección de los ganglios a biopsiar	88
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	89
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	95
3.1. HIPÓTESIS	97
3.2. OBJETIVOS.....	98
Objetivo Principal	98
Objetivos Secundarios	98
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	99
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES	101

4.2. PROTOCOLO PREQUIRÚRGICO	102
4.3. PROTOCOLO QUIRÚRGICO	104
4.4. PROTOCOLO DE ANÁLISIS HISTOLÓGICO	106
4.5. VARIABLES DE ESTUDIO.....	108
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	110
5. RESULTADOS	113
5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA SERIE	115
5.1.1 Características demográficas de la serie	115
5.1.2 Características de los tumores	116
5.2. DETECCIÓN PREOPERATORIA DEL GANGLIO CENTINELA	119
5.3. DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GANGLIO CENTINELA	123
5.4. ANÁLISIS DEL GANGLIO CENTINELA	127
5.4.1 Tasa de metástasis linfáticas ocultas.....	127
5.4.2 Tumores con afectación de la línea media.....	131
5.4.3 Tumores de lateralidad bien definida	133
5.4.4 Tumores con drenajes a territorios más allá de los niveles i-iii	136
5.4.5 Seguimiento y recidivas tumorales	138
5.5. ENFERMEDAD CERVICAL ADICIONAL	140
5.5.1 Enfermedad cervical adicional: pacientes N _(sn) ⁺ vs NO _(sn)	140
5.5.2 Enfermedad cervical adicional: cuellos N _(sn) ⁺ vs NO _(sn)	143
5.6. ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE CAVIDAD ORAL	149
5.7. ANÁLISIS DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO INTRAOPERATORIO	151
5.7.1 Diagnóstico intraoperatorio y reducción de reintervenciones diferidas	151
5.7.2 Validez diagnóstica del estudio histológico intraoperatorio.....	153
5.8. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA PARA EL ESOSCC	155
5.8.1 Análisis por pacientes	155
5.8.2 Análisis por cuellos	157
5.9. SIMULACIÓN DE ESCENARIOS	159
5.9.1 Biopsia del ganglio centinela omitiendo los drenajes contralaterales inesperados: Escenario B	159
5.9.2 Biopsia del ganglio centinela omitiendo los drenajes más allá de los niveles i-iii: Escenario C	161
5.9.3 Biopsia del ganglio centinela omitiendo los drenajes inesperados: Escenario D	163
5.9.4 Vaciamiento ganglionar electivo: Escenario E.....	165
5.9.5 Watchful waiting: Escenario F	168
5.9.6 Variación de los parámetros de seguridad de la prueba.....	170
6. DISCUSIÓN	177
6.1. DEFINICIÓN DE UN GANGLIO CENTINELA: ¿CUÁNDO BIOPSIAR?	179
6.2. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE CÁNCER DE CAVIDAD ORAL ..	183
6.3. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CN+ UNILATERAL	184
6.4. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CAVIDAD ORAL CT3-4NO.....	186
6.5. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON TUMORES MULTIFOCALES Y MULTICÉNTRICOS ...	188
6.6. ANÁLISIS HISTOLÓGICO	190
6.6.1. Rendimiento diagnóstico del estudio histológico intraoperatorio	190
6.6.2 Elección de la técnica de estudio histológico definitivo.....	194

6.7. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL PROTOCOLO DEL GANGLIO CENTINELA	196
6.7.1. Principales estudios internacionales	196
6.7.2. Sensibilidad, Especificidad y Falsos Negativos	197
6.7.3. Valor Predictivo Negativo y <i>False Omission Rate</i>	200
6.7.4. Utilidad del análisis desglosado por cuellos para la identificación de MLO en territorios inesperados	202
6.7.5. Utilidad del análisis por pacientes con descripción desglosada de los verdaderos positivos: comparación de los escenarios simulados	217
6.8. RECIDIVA CERVICAL EN EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL TRAS BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA.....	221
6.9. RELEVANCIA DE LOS DRENAJES INESPERADOS EN EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL	222
6.9.1. Origen de los drenajes inesperados	222
6.9.2. Drenajes contralaterales inesperados	224
6.9.3. Drenajes inesperados a territorios más allá de los niveles I-III	231
6.9.4. Papel de la biopsia del ganglio centinela en tumores con afectación de la línea media	234
6.10. RELEVANCIA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELA.....	235
6.11. PAPEL DEL SPECT-CT EN LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA	238
6.12. MANEJO DE LAS MICROMETÁSTASIS E ITC.....	240
6.13. MANEJO DE LOS TUMORES DEL SUELO DE LA BOCA	242
6.14. MANEJO DE LOS TUMORES DE LENGUA MÓVIL	245
6.15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	246
6.16. PERSPECTIVAS DE FUTURO	249
6.16.1. Nuevas técnicas de detección intraoperatoria.....	249
6.16.2. Nuevas técnicas de análisis molecular	254
6.17. DISCUSIÓN FINAL.....	256
6.17.1. Fiabilidad del SPECT-CT como herramienta de estudio preoperatorio y utilidad de la sonda gamma en el acto quirúrgico	256
6.17.2. Repercusión clínica de las micrometástasis y células tumorales aisladas y manejo del cuello N ^{+(sn)}	258
6.17.3. Impacto de la metodología de análisis en la valoración de la precisión diagnóstica de los diferentes abordajes terapéuticos para el esoscc.....	259
6.17.4. Relevancia del análisis de los drenajes inesperados en la validez diagnóstica de la biopsia del ganglio centinela para el esoscc e impacto sobre su precisión diagnóstica frente a las alternativas terapéuticas.....	260
7. CONCLUSIONES	267
Objetivo Principal	269
Objetivos Secundarios	269
GLOSARIO	271
BIBLIOGRAFÍA	275

INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso de cavidad oral (OSCC) representa en España alrededor del 1.7% de los diagnósticos de cáncer^{1,2}, siendo ampliamente conocida su relación con el tabaco, el virus del papiloma humano y el alcohol entre otros factores de riesgo³⁻⁵. Afortunadamente, la mayoría de casos se diagnostica en estadios iniciales⁶ (cT1-2N0), resultando crucial en el pronóstico la ausencia efectiva de depósitos ganglionares cervicales, cuya existencia se estima en un 20%-30% en cuellos cN0^{6,7}.

Si bien las guías vigentes aceptan la braquiterapia combinada con radioterapia cervical como opción terapéutica, el tratamiento de elección del OSCC en estadios iniciales se basa en la resección quirúrgica del tumor primario, aceptándose tres opciones para el manejo del cuello clínicamente negativo: la observación clínica, el vaciamiento ganglionar cervical (VGC) y la biopsia del ganglio centinela⁸. A pesar de existir una mayor aceptación del VGC como herramienta diagnóstica y terapéutica, se asocia a una elevada tasa de sobretratamiento (entre 70% y 80% en función de la tasa de metástasis linfáticas ocultas). Por su parte, la observación clínica se asocia con una reducción de la supervivencia, incluso con protocolos de seguimiento estrecho, pues entre el 20% y el 30% de los pacientes progresa indefectiblemente a la enfermedad ganglionar clínica. Es por ello por lo que en los últimos años se está produciendo un intenso esfuerzo por introducir la biopsia del ganglio centinela como alternativa diagnóstica de menor morbilidad, apoyándose en estudios de validación que han demostrado su fiabilidad y la no inferioridad con respecto al vaciamiento ganglionar cervical electivo⁹⁻¹³.

La biopsia del ganglio centinela se basa en la teoría según la cual si el ganglio centinela, definido como el primer ganglio en recibir el drenaje linfático del tumor primario, no contiene células neoplásicas, es altamente probable que no exista afectación del resto de los territorios linfáticos. Su aplicación es posible en el territorio cervicofacial debido a la elevada secuencialización del flujo linfático local, habiéndose evidenciado además patrones de drenaje específicos para cada localización tumoral^{6,7}.

Para su adecuada ejecución, la biopsia del ganglio centinela requiere de un sistema que permita identificar de forma precisa el patrón de drenaje linfático de la lesión tumoral, incluyendo tanto las metástasis en territorios típicos como atípicos. Desde sus inicios, se han empleado de forma aislada o combinada colorantes y radiotrazadores para marcar el patrón de drenaje linfático individual de cada tumor, identificándose *a posteriori* mediante estudios linfográficos en la fase prequirúrgica y mediante la visión directa y/o una sonda gamma en el acto operatorio. Gracias al desarrollo de nuevas técnicas de adquisición de imágenes, los depósitos de radiotrazador pueden ser hoy en día localizados con una elevada precisión anatómica gracias al uso del SPECT-CT. Véase **apartado 1. Marco Teórico** para más detalles acerca de las bases teóricas en las que se fundamenta el presente estudio.

Si bien la biopsia del ganglio centinela constituye una herramienta de gran utilidad para identificar el patrón de drenaje propio de cada tumor e individualizar el tratamiento, la detección de drenajes en territorios inesperados no necesariamente se correlaciona con la existencia de depósitos tumorales. Además, el análisis de todos los ganglios con depósitos de

radiotrazador puede suponer una carga de trabajo excesiva y adulterar una de las principales virtudes de la biopsia del ganglio centinela frente al VGC, que es su menor morbilidad.

Desde Woolgar¹⁴, numerosos estudios han referido la existencia de metástasis ganglionares en territorios inesperados¹⁵⁻²¹, ya sea por la afectación de territorios contralaterales como por el depósito de implantes tumorales en territorios ganglionares distantes a aquellos clásicamente afectados por el tumor primario, en ambos casos fuera del alcance de un VGC supraomohioideo (la modalidad aplicada mayoritariamente en los centros que abogan por el VGC). Así pues, su existencia puede constituir un riesgo de infratratamiento asociado al VGC, por lo que algunos autores sugieren la realización sistemática de vaciamientos ganglionares con extensión a niveles más bajos (VGC radical o radical modificado). No obstante, incluso con un abordaje quirúrgico más agresivo, las metástasis contralaterales en tumores sin afectación de la línea media siguen sin ser detectadas (a menos que se practique un vaciamiento ganglionar radical bilateral de forma sistemática, un indudable exceso quirúrgico cuya morbilidad no sería justificable por la baja incidencia de metástasis ganglionares contralaterales). La utilidad de la biopsia del ganglio centinela en estas situaciones se encuentra aún por definir, pues existe gran diversidad en la práctica clínica acerca de la necesidad de biopsiar los ganglios centinela ubicados en territorios atípicos²², clásicamente reconocidos como de bajo riesgo metastásico.

Resulta pues necesario determinar la relevancia clínica de los drenajes de radiotrazador a territorios atípicos, cuyo conocimiento es necesario para establecer protocolos de actuación y homogeneizar la práctica clínica. Véase **apartado 2. Justificación del estudio** para más detalles acerca de los motivos del presente trabajo.

El objetivo principal consiste pues en determinar la relevancia clínica de los depósitos de trazador en territorios ganglionares inesperados (definidos como aquellos localizados en territorios contralaterales para tumores de lateralidad bien definida o en niveles más allá de los niveles I-III), una cuestión carente de suficiente soporte en la literatura en el momento actual. Se busca asimismo determinar la forma más práctica de comparar los resultados entre las series de los distintos grupos de trabajo, con el objetivo de poner de manifiesto no sólo los falsos negativos de la prueba sino también los diagnósticos incompletos derivados de la omisión de depósitos tumorales en territorios inesperados.

La hipótesis establecida de este estudio es que el análisis de los ganglios centinela en los territorios atípicos (definidos como aquellos localizados en territorios contralaterales para tumores de lateralidad bien definida o en niveles más allá de los niveles I-III) está justificado por la potencial presencia de depósitos tumorales, contribuyendo a establecer la mayor precisión diagnóstica de la biopsia del ganglio centinela frente al VGC electivo y el *watchful waiting*. Véase **apartado 3. Hipótesis y objetivos** para más detalles acerca de la hipótesis de trabajo y los objetivos.

Con el objetivo de poner a prueba la hipótesis conceptual, se presentan a continuación la descripción y posterior análisis de los resultados de las fases de validación y aplicación de la técnica del ganglio centinela para el carcinoma escamoso de cavidad en estadios iniciales por

el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona) durante el periodo 2005-2013, realizándose un seguimiento de la muestra hasta Agosto de 2019. Véase **apartado 4. Material y métodos** para más detalles acerca de la metodología de trabajo.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

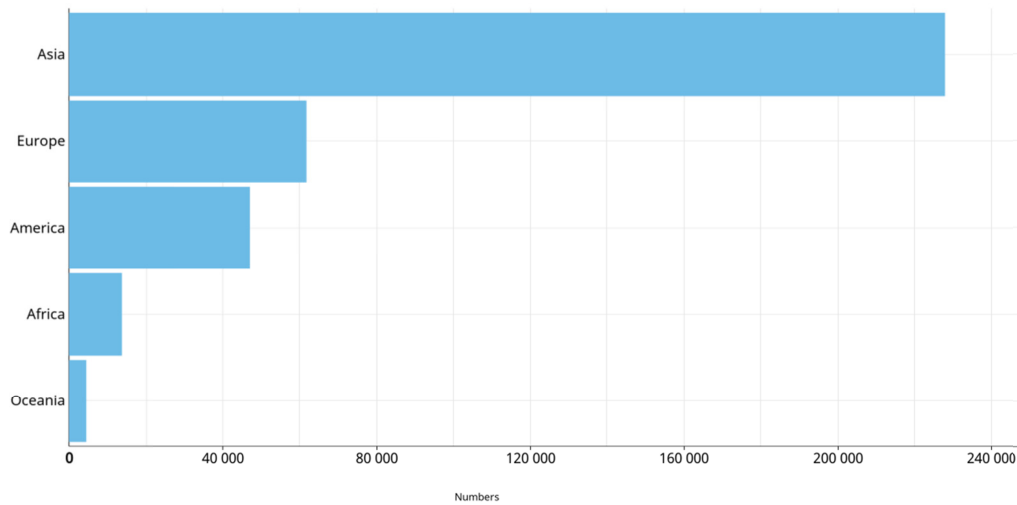
El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, siendo previsible un crecimiento de su peso relativo debido al progresivo envejecimiento de la población.

El cáncer de cavidad oral (OCC) se define como aquél que afecta al territorio delimitado por el bermellón labial (siendo el límite anterior el punto de contacto entre labio superior e inferior; la porción de labio –incluyendo una parte del bermellón- anterior a dicho límite no pertenece a la categoría “cavidad oral”), la unión de paladar blando y paladar duro (límite posterosuperior), los pilares amigdalinos anteriores (límite posterolateral) y las papilas circunvaladas (límite posteroinferior).

Cavidad oral y orofaringe constituyen regiones con una clara diferenciación anatómica y, según se ha podido comprobar los últimos años, con etiología, factores de riesgo y epidemiología diferenciadas. Sin embargo, hasta hace escasos años, el cáncer de cavidad oral y el cáncer de orofaringe eran descritos en la literatura de forma conjunta, por lo que existe escasa información acerca de la evolución epidemiológica específica del OCC. De forma general, se ha presenciado un significativo aumento en la incidencia de cáncer de orofaringe (OPC) en pacientes jóvenes a expensas de tumores relacionados con el virus del papiloma humano (HPV), mientras que el OCC parece fluctuar en relación con los cambios en los hábitos de consumo de tabaco^{6,23}. Destaca así, entre dichas fluctuaciones, el significativo aumento en la incidencia de cáncer de lengua móvil en mujeres en paralelo al progresivo aumento del consumo de tabaco a lo largo del siglo XX.

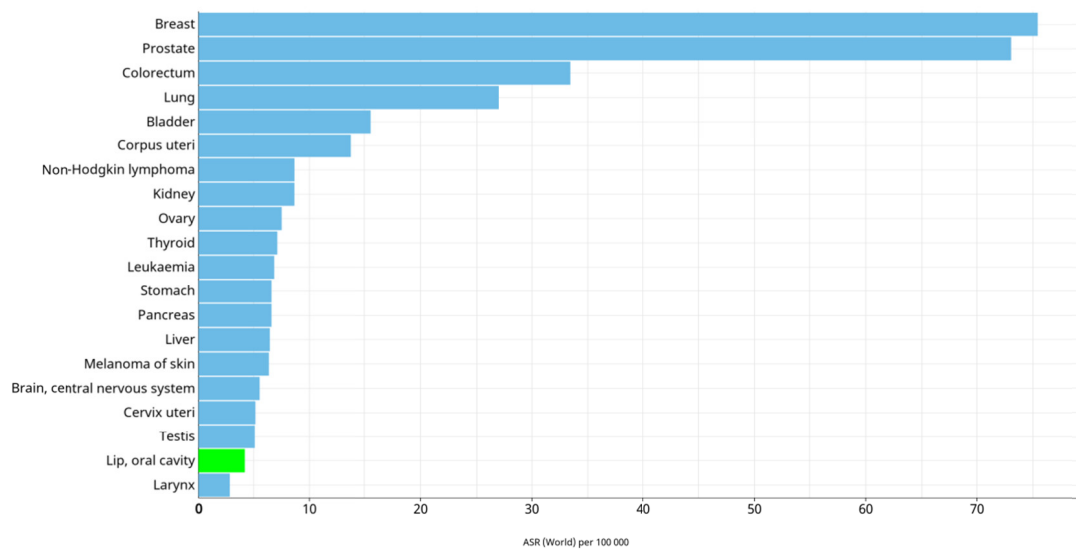
Los datos del estudio GLOBOCAN 2018^{1,2}, dirigido por la IARC y que sí distingue el OCC del OPC, arrojan una estimación mundial de 354.864 nuevos casos de cáncer de labio y cavidad oral en 2018 sobre un total de 18.078.957 casos, representando alrededor del 2% de los casos y con una incidencia ajustada por edad (IAE) de 4.0/100.000 habitantes y año (incidencia cruda 4.6/100.000 habitantes y año). Considerando factores geográficos (figura 1), la mayoría de casos son diagnosticados en Asia (64.2%), seguidos por Europa (17.4%) y América (13.2%).

Figura 1. Incidencia anual estimada del cáncer de labio y cavidad oral (extraído de Globocan 2018²)



Según el mismo organismo, se estiman 4.526 nuevos casos en España en 2018, donde representa alrededor del 1.7% de los diagnósticos de cáncer (decimonovena posición, figura 2) con una IAE de 4.2 casos por 100.000 habitantes y año (incidencia cruda 9.8/100.000 habitantes y año), discretamente inferior a la media Europea (IAE 4.4/100.000 habitantes y año, incidencia cruda 8.3/100.000 habitantes y año).

Figura 2. Incidencia estimada de tumores malignos en España en 2018 estandarizada por edad (extraído de Globocan 2018²)



La distribución de la ubicación intraoral del OCC presenta cierta variabilidad geográfica, probablemente en relación con la diferencia de patrones de consumo de sustancias tóxicas relacionadas con el desarrollo de OCC. Así pues, en Estados Unidos existe una mayor incidencia de OCC en lengua y cresta alveolar, mientras que en el sureste asiático predominan los tumores de lengua y mucosa oral²⁴. En cualquier caso, existe una concordancia entre series publicadas de OCC en cuanto a la lengua móvil como localización más frecuente del OCC.

La distribución por géneros (calculada en base al número total de casos estimados en 2018², figura 3 y tabla 1) indica una mayor incidencia del OCC en hombres en todos los continentes, especialmente en Asia (2.48:1), siendo África el continente con menor diferencia entre géneros (1.22:1). Taiwan presenta una destacable predominancia masculina con una ratio de 10.5:1²⁴, atribuida al consumo de quid de betel, muy extendido entre la población masculina. En España, existe también un predominio masculino (1.78:1), aunque significativamente menor a la media Europea (2.14:1)².

Figura 3. Incidencia y Mortalidad del cáncer de labio y cavidad oral estimadas para 2018 (extraído de Globocan 2018²)

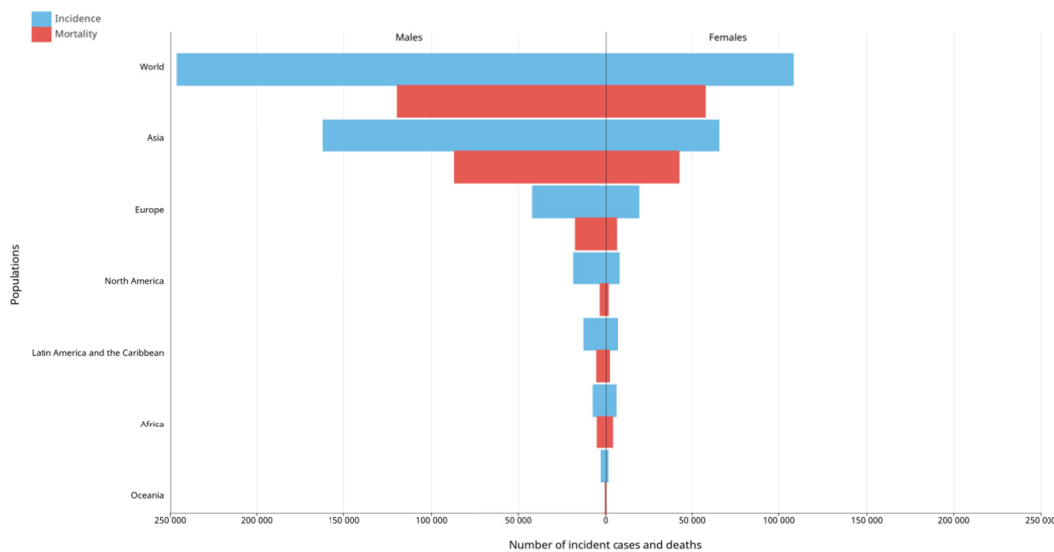


Tabla 1. Incidencia estimada en 2018 del cáncer de labio y cavidad oral (extraído de Globocan 2018²)

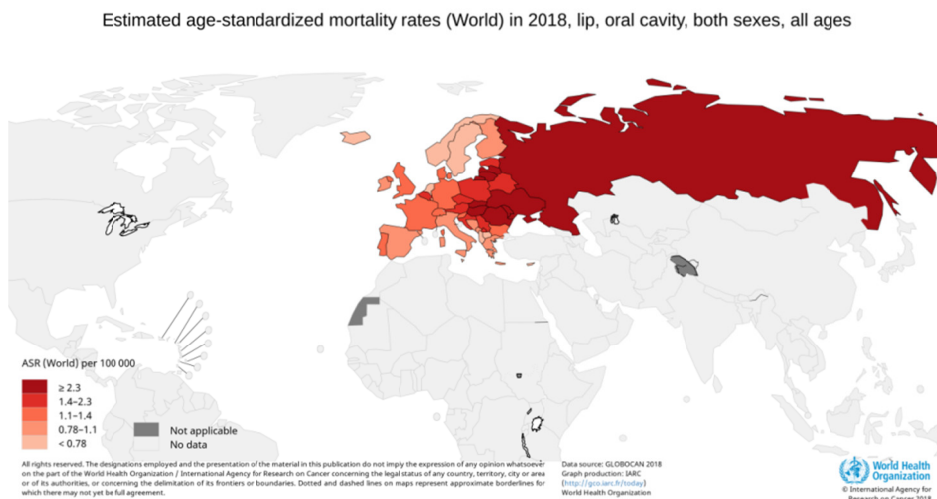
	Hombres	Mujeres	ratio
Asia	162.435	65.471	2.48:1
Europa	42.181	19.704	2.14:1
América	31.406	15.604	2.01:1
África	7.476	6.137	1.22:1
Oceanía	2.922	1.528	1.91:1
Total	246.420	108.444	2.27:1

La gran mayoría de los casos de OCC en países occidentales se diagnostica clásicamente en pacientes mayores de 40 años, con medias de edad en el diagnóstico superiores a los 60 años (66.4 años para los hombres y 61.5 años para las mujeres en la serie de Müller²⁵) aunque varios autores han descrito un incremento en la incidencia de cáncer de lengua tanto en mujeres como en pacientes menores de 40 años a partir de la década de los años 80^{6,25}. Además, el subgrupo de pacientes jóvenes (menores de 40 años) parece presentar características diferenciales: en la serie de Müller²⁵, la edad de presentación era similar entre géneros y existía un singular predominio de la lengua móvil como principal localización del tumor primario (62.1% frente al 27.1% en el subgrupo de pacientes mayores de 40 años).

La mayoría de los casos de OCC se diagnostican en fases iniciales (30% en Estadio I y 33% en Estadio II en la serie de Shah⁶), en las que el pronóstico resulta favorable. El tamaño tumoral constituye un factor pronóstico especialmente relevante en la supervivencia libre de enfermedad (SLE a 5 años: T1 94%, T2 78%, T3 67% y T4 57% según Shah), de igual forma que la afectación ganglionar cervical (SLE a 5 años: N0 84%, N1 58%, N2-3 46%).

A nivel mundial, la mortalidad ajustada por edad (MAE) se estima de 2.0 por 100.000 habitantes y año. En España, la MAE es de 1.1 por 100.000 habitantes y año, significativamente inferior a la media Europea (1.7 por 100.000 habitantes y año, con gran variabilidad geográfica, figura 4).

Figura 4. Mortalidad estimada en 2018 estandarizada por edad para el cáncer de labio y cavidad oral (extraído de Globocan 2018²)



La introducción de nuevos protocolos de quimioterapia adyuvante (cisplatino, 5-FU y taxanos) así como el desarrollo de equipos de radioterapia con mayor precisión han permitido aumentar significativamente la supervivencia global del OCC²⁶, especialmente en estadios II y III²⁷. Los pacientes en estadio IV no parecen beneficiarse de dichos avances por su reducida capacidad para soportar protocolos de quimiorradioterapia de alta intensidad. Se espera que la introducción de terapias biológicas suponga un nuevo horizonte para los pacientes en estadio IV.

1.1.2. FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de OCC (que comparte con el OPC) son el consumo de tabaco (tanto el fumado como el TNF), la infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV) y el consumo de alcohol²⁸, actuando todos ellos de forma sinérgica y con una carcinogenicidad dosis dependiente. El peso relativo de cada uno de ellos presenta marcadas diferencias geográficas y temporales en relación con los hábitos de consumo de sustancias tóxicas (alcohol y tabaco) así como con los cambios en hábitos sexuales. La aplicación de políticas de prevención del consumo de alcohol y tabaco han demostrado reducir la incidencia de OCC y OPC, mientras que los cambios en hábitos sexuales ha provocado un incremento en la incidencia del OCC y el OPC²⁹.

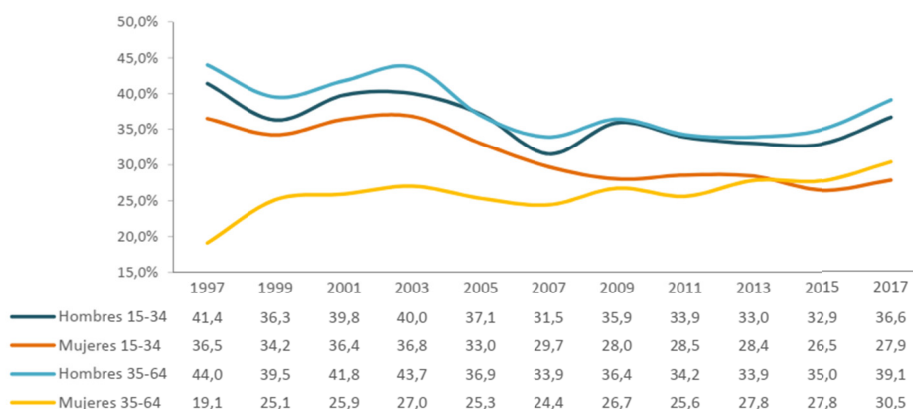
Así pues, el OCC puede ser considerado un cáncer con estrecha relación con los hábitos de vida. Desgraciadamente, los hábitos tóxicos relacionados con el desarrollo del OCC presentan una elevada prevalencia; se estima que alrededor de 1.000 millones de hombres y 250 millones de mujeres fuman, que entre 600 y 1.200 millones consumen tabaco mascado y que el consumo de alcohol afecta a unos 2.000 millones de individuos³⁰. Afortunadamente, existe evidencia que sugiere que el cese del consumo de sustancias tóxicas (alcohol y tabaco) reduce significativamente el riesgo de desarrollar un OCC, aunque igualarlo con el de la población no expuesta puede tardar hasta diez años.

Tabaco

El consumo de tabaco representa la primera causa prevenible de muerte por cáncer a nivel mundial. Se considera responsable directo de hasta 100 millones de decesos a lo largo del siglo XX, superando así con creces las muertes producidas durante la primera la segunda guerra mundial³¹. Se considera además responsable de alrededor del 85% de los casos de cáncer de pulmón, del 75% de las muertes por cáncer de esófago y hasta del 25% de las muertes por cáncer de páncreas. Su relación con enfermedades respiratorias no tumorales y trastornos cardiorrespiratorios es inequívoca³². Su efecto cancerígeno es dosis dependiente y se correlaciona con el consumo diario y el consumo acumulado²³.

La distribución entre géneros presenta una gran variabilidad geográfica, aunque los países de alta renta presentaron dos picos de consumo significativos durante el siglo XX, uno en la primera mitad por el consumo entre varones y otro durante la segunda mitad por la incorporación de las mujeres al consumo. En España, a pesar de un notable descenso en el consumo de tabaco entre 2011 y 2014 (con una reducción del consumo global de 34.5% a 25.5%)³³, se ha recuperado en 2017 una prevalencia de consumo diario del 34.0% en población general entre los 15 y los 64 años, siendo significativamente mayor en los hombres (figura 5)³⁴.

Figura 5. Evolución de la prevalencia de consumo diario de tabaco en la población de 15-64 años, según sexo y edad (%). España, 1997-2017 (Extraído de Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España³⁴)



El consumo de **tabaco** inhalado presenta una estrecha relación con la incidencia del cáncer de cavidad oral (OR 3.43 para fumadores activos³), habiéndose descrito fluctuaciones de la incidencia de OCC en relación con las variaciones de patrones de consumo³⁵. Su consumo presenta mayor relevancia en los países de altos ingresos, donde se considera responsable del 71% de las muertes por cáncer de cavidad oral y faringe (frente al 37% en los países de ingresos bajos y medios)³⁶. Por el contrario, el tabaco no fumable (tabaco para mascar, rapé, quid de betel...), constituye el principal factor de riesgo en países orientales, donde su uso se encuentra más extendido³⁷.

El consumo de productos derivados del tabaco (tanto para consumo fumado como en su variante no fumable) implica la exposición a una amplia gama de agentes carcinógenos, entre los cuales destacan³⁸:

- Nitrosaminas: se trata de una familia de sustancias orgánicas con contenido en nitrógeno. Muchas de las nitrosaminas detectadas en los productos derivados del tabaco han demostrado capacidad mutagénica, siendo la cetona de nitrosaminas derivadas de la nicotina y la nitrosonornicotina las de mayor carcinogenicidad. Están especialmente relacionadas con el desarrollo de cáncer de pulmón y esófago.
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos: formados por la combustión incompleta de sustancias orgánicas, se ha confirmado la capacidad cancerígena de un gran número de ellos.
- Hidrocarburos volátiles: benceno (compuesto químico derivado de fuentes de combustión, presenta una capacidad carcinógena probada), 1,3-Butadieno.
- Aldehídos: formaldehído y acetaldehído (se trata del carcinógeno más abundante en el humo del tabaco).
- Acroleína: conocido mutágeno que además representa uno de los compuestos más abundantes en el humo del tabaco.
- Componentes inorgánicos: níquel, plomo, polonio, cadmio.

El OCC presenta una especial relación con los hidrocarburos aromático policíclicos y las nitrosaminas, a cuya exposición existe una gran variabilidad según la forma de consumo.

El **tabaco fumado** (cigarrillos, puros...) pone en contacto carcinógenos con la cavidad oral, aunque su principal efecto carcinógeno afecta a los pulmones y al esófago. Debido a la progresiva concienciación del público general acerca del poder carcinógeno del tabaco, se han desarrollado nuevos productos para mantener el consumo de tabaco. Entre ellos se encuentran los productos de **tabaco calentado** (PTC), a no confundir con los cigarrillos electrónicos, y que son definidos por la OMS como *“productos de tabaco que producen aerosoles con nicotina y otras sustancias químicas.”*³⁹. A diferencia de los cigarrillos convencionales (que alcanzan hasta 600°C frente a los 350°C de los PTC), los productos de tabaco calentado contienen glicerina y propilenglicol, que al degradarse generan distintas sustancias de reconocida toxicidad (glicidol, acroleína, formaldehído, acetol, 2-propenol, formaldehído)⁴⁰. A pesar de las reivindicaciones de los fabricantes, estudios independientes han demostrado que las emisiones de los PTC no son significativamente inferiores a las de los cigarrillos convencionales⁴⁰. Asimismo, la industria tabacalera ha realizado un especial esfuerzo para comercializar cigarrillos libres de nitrosaminas, falsamente anunciados como “saludables” sin tener en cuenta que se mantiene casi intacto el potencial cancerígeno del cigarrillo.

Los productos conocidos como **tabaco no fumable** (TNF) hacen referencia a aquellos en los que su consumo se produce sin combustión ni pirolisis⁴¹. Habitualmente su consumo se produce por vía oral (paan), siendo la vía nasal muy rara (rapé). A pesar de que no hay estudios concluyentes acerca de la relación del TNF con otros tipos de cáncer⁴², éste se ha relacionado de forma inequívoca con el aumento de riesgo de OCC por el contacto directo de los carcinógenos con la mucosa de la cavidad oral.

Virus del Papiloma Humano

El **Virus del Papiloma Humano** (HPV) es un virus de doble cadena de ADN con especial tropismo por el epitelio escamoso. Se han descrito más de 200 tipos⁴³, diferenciándose entre HPV de bajo y de alto riesgo. Estos últimos tienen capacidad carcinogénica, y algunos de sus subtipos han sido identificados como una causa establecida del carcinoma de orofaringe (OPC). Su papel etiológico en el OCC es controvertido⁴⁴, aunque actualmente la IARC considera el HPV-16 como causa probada de OCC, mientras que mantiene al HPV-18 como un posible causa de OCC⁴.

El mecanismo carcinogénico del HPV se produce mediante la expresión de las proteínas víricas E6 y E7, que actúan como oncoproteínas virales al inhibir las proteínas supresoras de tumores p53 y pRB^{45,46}.

Los carcinomas escamosos de cavidad de cabeza y cuello relacionados con HPV se localizan de forma mayoritaria en la base de la lengua y la orofaringe⁴⁷, donde la positividad por HPV se

considera como biomarcador de buen pronóstico⁴⁸. El aumento de la prevalencia de infección por HPV se ha relacionado con un alza de la incidencia de OPC⁴⁹ en países desarrollados, afectando especialmente a pacientes jóvenes⁴⁴.

El peso relativo del HPV en la etiología de los OCC sigue siendo debatible y se cifra entre 5% y 20%^{50,51} aunque se desconoce si actúa como agente oncogénico por sí mismo o como un cofactor en la carcinogénesis de la cavidad oral. Investigaciones recientes sugieren además que el papel del HPV en el OCC tiene especial relación con el carcinoma escamoso de las encías, siendo su papel limitado en otras localizaciones de la cavidad oral⁵². En general, el perfil de los pacientes con OCC HPV positivo es el de un paciente joven, varón, caucásico y con antecedentes de múltiples parejas sexuales⁵³. Si bien su relación con el cáncer de orofaringe se ha probado debido a la participación del HPV, un meta-análisis publicado en 2015 no halló relación causal entre la práctica de sexo oral y el desarrollo de cáncer de cavidad oral⁵⁴.

Respecto a la detección de p16 como marcador de infección por HPV en el OCC, es reconocido como un marcador indirecto que se desregula por acción de las oncoproteínas E6 y E7 de los serotipos HPV 16 y HPV 18. El consenso actual recomienda evitar su uso en el cáncer de cavidad oral, dado que puede sobreestimar el número de carcinomas relacionados con HPV⁵⁵.

El desarrollo de vacunas contra el HPV tiene por objetivo ofrecer protección frente al cáncer de cérvix, donde la infección por HPV constituye el principal factor de riesgo. Sin embargo, será necesario el seguimiento a largo plazo de las tendencias de OCC y OPC no relacionados con HPV para determinar si la aplicación de dichas vacunas logra reducir la incidencia de dichos tumores.

Alcohol

El consumo de **alcohol** ha sido vinculado con el desarrollo de cáncer del tracto aerodigestivo⁵, entre otras localizaciones. La acción carcinogénica del alcohol se produce tanto a nivel local (aumento de la permeabilidad de la mucosa oral, atrofia epitelial, interferencia con los procesos de síntesis y reparación del ADN, mutagénesis y genotoxicidad) como sistémica (alteración de la inmunidad innata y adquirida, reducción de la capacidad hepática para eliminar elementos tóxicos).⁵⁶

Su papel en el OCC, si bien conocido, puede haber sido históricamente sobreestimado debido a la habitual exposición concomitante al tabaco en este grupo de pacientes. En efecto, por su acción local, facilita el efecto carcinogénico del tabaco. Sin embargo, estudios en pacientes con consumo de alcohol en ausencia de exposición al tabaco no han demostrado un aumento de riesgo del OCC, aunque sí han evidenciado una clara relación con el cáncer de orofaringe, hipofaringe y laringe (OR 2.04 para un consumo de tres o más bebidas alcohólicas al día)⁵⁷.

Otros factores de riesgo

Al margen de los factores de riesgo descritos, se ha demostrado también la participación de otros factores relacionados con el desarrollo de OCC:

- La exposición solar constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma escamoso de labio⁵⁸, aunque la relación no se aplica a la porción mucosa que se incluye en la categoría “cavidad oral”.
- La inmunosupresión se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de labio^{59,60}
- La dieta pobre en fruta y verdura así como el incremento del consumo de carne procesada aumenta el riesgo de OCC^{61,62}.
- El consumo de mate se asocia aun OR de 2.11 para el desarrollo de OCC⁶³.
- La enfermedad periodontal parece asociarse con un incremento significativo del riesgo de OCC, con un OR de 3.21 según un reciente meta-análisis⁶⁴.
- La altura ha sido correlacionada inversamente con el riesgo de desarrollo de cáncer de cavidad oral y faringe⁶⁵, al parecer en relación a su asociación con una combinación de factores genéticos, hormonales y nutricionales.

A pesar de la confusión que generan en la opinión pública, no hay evidencia que sugiera que exista un aumento de riesgo de OCC por el consumo de cannabis, terapia sustitutiva con nicotina, infección por VIH o uso de colutorios con alcohol⁵⁸.

1.1.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del OCC se basa fundamentalmente en la exploración clínica. Los tumores malignos de cavidad oral pueden presentarse como lesiones ulceradas, exofíticas o endofíticas, aunque en ocasiones se presentan simplemente como leucoplasias, eritroplasias o eritroleucoplasias.

Microscópicamente, las leucoplasias presentan hiperqueratosis y acantosis, pudiendo presentar grados variables de displasia entre un 16% y un 39% de las ocasiones⁶⁶ y una tasa de malignización de entre un 8% y un 18%²³²³, siendo especialmente frecuente en la leucoplasia verrucosa proliferativa. Las eritroplasias verdaderas presentan de forma constante grados variables de displasia, carcinoma *in situ* o carcinoma escamoso invasivo.

La presencia de disfagia, sangrado, trismus o alteraciones nerviosas (sensitivas o motoras) es indicativa de gran capacidad invasora. Es especialmente importante el diagnóstico precoz, dado que el OCC habitualmente se desarrolla sobre una lesión premaligna originada por la exposición crónica a estímulos oncogénicos. Sobre una hiperplasia epitelial se generan focos de displasia de diversa intensidad, que llevan posteriormente a un carcinoma *in situ* (CIS) y finalmente a un carcinoma invasor. Es por ello que la aparición de una leucoplasia, eritroplasia o úlcera deben alertar siempre al clínico⁶⁷, que debe ser capaz de detectar y manejar adecuadamente las lesiones premalignas de cavidad oral. De forma genérica, si una lesión de reciente aparición en mucosa oral no cura en el plazo de tres semanas, se recomienda practicar una biopsia para estudio histológico⁶⁸.

Si bien la inspección y la palpación son esenciales para determinar el tamaño y la DOI, así como la posible existencia de extensión regional (con una sensibilidad del 75% según Merrit⁶⁹), el estudio de la extensión locoregional requiere de un estudio de imagen, ya sea RMN o TAC. La RMN es superior al TAC para la valoración de tejidos blandos, ofrece mayor sensibilidad a la hora de determinar la afectación de la medular e identifica con mayor sensibilidad la invasión perineural. Por el contrario, el TAC es la técnica de elección para valorar la erosión de la cortical y está menos sujeto a artefactos por movimiento. Ambas son igualmente útiles para valorar la posible extensión linfática cervical. El PET-TAC constituye una herramienta especialmente útil cuando se sospechan metástasis a distancia, y además ha demostrado tener mayor sensibilidad que la RMN para el diagnóstico de lesiones de pequeño tamaño (<2cm)⁷⁰, aunque su elevado coste constituye una barrera para su uso sistemático en el diagnóstico de extensión⁷¹.

Respecto al diagnóstico de enfermedad ganglionar, el tamaño de los ganglios (diámetro longitudinal, diámetro axial) ha demostrado resultar un factor de escasa fiabilidad para su predicción (Alkureishi⁷²), aunque algunos estudios relacionan el riesgo de metástasis con el diámetro máximo del ganglio⁷³. Por otra parte, los estudios funcionales como el PET-TAC siguen trabajando con una resolución espacial insuficiente para la detección de micrometástasis^{73,74}. La literatura acerca del PET-TAC en la detección de diseminación revela

estudios contradictorios sobre su superioridad frente a la RMN y el TAC para identificar afectación ganglionar clínicamente oculta⁷⁵⁻⁷⁸. A pesar de todas las herramientas diagnósticas disponibles actualmente (TAC, RMN, PET-TAC, ecografía, PAAF...), la proporción de pacientes con diseminación linfática regional infraestadiada como cNO se mantiene alrededor del 20%-30% en el cáncer de cavidad oral.

Es igualmente recomendable complementar el estudio con una exploración exhaustiva del tracto aerodigestivo, dado que alrededor del 4% de los OCC se presentan con tumores sincrónicos^{6,79}.

1.1.4. NOMENCLATURA TOPOGRÁFICA

La décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) establece un consenso internacional para la codificación de la localización de las neoplasias. Incluye, entre otras, los códigos C00 a C14 para las neoplasias malignas de cavidad oral y faringe, siendo relevantes para el cáncer de cavidad oral las categorías C00 (labio), C02 (lengua móvil), C03 (encía), C04 (suelo de la boca), C05 (paladar), C06 (mucosa oral) (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación CIE-10 para los tumores de cavidad oral⁸⁰

C00	Neoplasia maligna de labio
C00.0	Neoplasia maligna de labio superior, cara externa
C00.1	Neoplasia maligna de labio inferior, cara externa
C00.2	Neoplasia maligna de labio no especificado, cara externa
C00.3	Neoplasia maligna de labio superior, cara interna
C00.4	Neoplasia maligna de labio inferior, cara interna
C00.5	Neoplasia maligna de labio no especificado, cara interna
C00.6	Neoplasia maligna de comisura de labio, no especificada
C00.8	Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de labio
C00.9	Neoplasia maligna de labio, no especificada
C02	Neoplasia maligna de otras partes de la lengua y de las no especificadas
C02.0	Neoplasia maligna de superficie dorsal de la lengua
C02.1	Neoplasia maligna de borde de la lengua
C02.2	Neoplasia maligna de superficie ventral de la lengua
C02.3	Neoplasia maligna de dos tercios anteriores de la lengua, parte no especificada
C02.8	Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de la lengua
C02.9	Neoplasia maligna de la lengua, no especificada
C03	Neoplasia maligna de encía
C03.0	Neoplasia maligna de encía superior
C03.1	Neoplasia maligna de encía inferior
C03.9	Neoplasia maligna de encía, no especificada
C04	Neoplasia maligna de suelo de la boca
C04.0	Neoplasia maligna de suelo de la boca, parte anterior
C04.1	Neoplasia maligna de suelo de la boca, parte lateral
C04.8	Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de suelo de la boca
C04.9	Neoplasia maligna de suelo de la boca, no especificada
C05	Neoplasia maligna de paladar
C05.0	Neoplasia maligna de paladar duro
C05.8	Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de paladar
C05.9	Neoplasia maligna de paladar duro, no especificada
C06	Neoplasia maligna de otras partes de la boca y las no especificadas
C06.0	Neoplasia maligna de mucosa de la mejilla
C06.1	Neoplasia maligna de vestíbulo de la boca
C06.2	Neoplasia maligna de área retromolar
C06.8	Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de otras partes de la boca y de las no especificadas
C06.9	Neoplasia maligna de boca, no especificada

1.1.5. HISTOLOGÍA Y CARCINOGENÉISIS

Histología

La categoría OCC engloba los tumores localizados en la cavidad oral desarrollados a partir a partir de la superficie epitelial de la mucosa o de las glándulas salivares menores. El perfil de paciente así como el comportamiento clínico y el pronóstico son significativamente distintos entre ellos, siendo la supervivencia a 5 años hasta un 20% mayor en los tumores de estirpe glandular⁸¹.

El **carcinoma escamoso** de cavidad oral (OSCC) constituye más del 90% de los tumores malignos de la cavidad oral y es el tumor maligno más frecuente de cabeza y cuello (excluyendo el melanoma)⁷⁹. Se define por la proliferación de células epiteliales malignas más allá de la membrana basal (cuando ésta se encuentra preservada se denomina carcinoma *in situ*), infiltrando el tejido conectivo subyacente. Su grado de diferenciación puede ser variable (tabla 3) y refleja el nivel de agresividad, habiéndose relacionado con la tasa de recurrencia y el riesgo de enfermedad linfática regional.

Tabla 3. Grado histológico del OSCC

G	G Definition
GX	Cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated

La clasificación histológica de los carcinomas escamosos de cavidad oral reconoce nueve subtipos de carcinoma escamoso:

- Carcinoma de células escamosas convencional
- Carcinoma de células escamosas acantolítico
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma de células escamosas basaloide
- Carcinoma cuniculatum
- Carcinoma de células escamosas papilar
- Carcinoma de células escamosas fusiforme
- Carcinoma de células escamosas verrucoso
- Carcinoma linfoepitelial

El **carcinoma escamoso convencional** constituye la variedad más frecuente de SCC de cavidad oral. Se origina en el epitelio escamoso de la cavidad oral y puede ser queratinizante o no queratinizante. La definición de los nidos y cordones celulares es variable según el grado de diferenciación, no siendo posible diferenciar con claridad los elementos escamosos en los tumores pobremente diferenciados.

El **carcinoma de células escamosas acantolítico** es un subtipo de carcinoma escamoso muy infrecuente caracterizado por una marcada acantolisis en los nidos tumorales, lo que le confiere una apariencia pseudoglandular. Inicialmente descrito por Lever en 1947⁸² como un adenoacantoma de glándula sudorípara, su descripción en cavidad oral no supera la veintena de casos⁸³.

El **carcinoma de células escamosas adenoescamoso** se caracteriza por la combinación de componentes de adenocarcinoma y carcinoma escamoso⁸⁴. Descrito inicialmente por Gerughty⁸⁵ en 1968 como un tipo de tumor maligno de estirpe glandular, se trata de un subtipo de carcinoma escamoso de especial agresividad que frecuentemente se presenta con metástasis en el momento del diagnóstico⁸⁶. El dolor es una característica clínica frecuente por su especial tendencia a la extensión perineural.

El **carcinoma de células escamosas basaloide** es una variante agresiva en el que participan elementos basaloideos y escamosos en proporciones variables. Representa alrededor del 2% de los tumores malignos de cabeza y cuello, donde afecta con mayor frecuencia la epiglotis, la hipofaringe y la base de la lengua. Suele ser multifocal, profundamente invasivo, y con cierta frecuencia metastásico en su presentación inicial⁸⁷.

El **carcinoma cuniculatum** fue descrito en cavidad oral por primera vez por Flieger y Owinski en 1977⁸⁸, y desde entonces se han publicado menos de medio centenar de casos^{89,90}. Se trata de una variante localmente agresiva con un patrón de crecimiento endofítico y exofítico y que se caracteriza por la presencia de criptas ramificadas de queratina. A diferencia del OSCC convencional, su arquitectura histológica incluye células epiteliales bien diferenciadas con escasa atipia citológica. Raramente se asocia a metástasis a distancia, aunque la invasión ósea es frecuente.

El **carcinoma de células escamosas papilar** es un subtipo histológico infrecuente en cavidad oral caracterizado por un crecimiento papilar exofítico con pronóstico favorable⁹¹ y probable relación con la infección por el virus del papiloma humano⁹².

El **carcinoma de células escamosas fusiforme** es un subtipo muy poco frecuente caracterizado por la presencia simultánea de células epiteliales malignas y células fusiformes de tipo sarcomatoso⁹³ (lo que explica que se conozca también como carcinoma escamoso sarcomatoso o pseudosarcomatoso). Afecta fundamentalmente a hombre de entre 50 y 70 años y aparece con frecuencia en pacientes previamente radiados. Suele presentarse como una lesión exofítica, polipoidea y de rápido crecimiento⁹³, siendo clínicamente agresivo y con tendencia a producir metástasis linfáticas y a distancia.

El **carcinoma de células escamosas verrucoso** de cavidad oral constituye una variante peculiar e infrecuente (alrededor del 3%-5%^{94,95}) de carcinoma escamoso, con características clínicas, demográficas y pronósticas diferentes del OSCC. De forma general se trata de tumores de crecimiento lento y buen pronóstico, siendo especialmente infrecuente la diseminación regional o a distancia, aunque puede coexistir con un carcinoma escamoso convencional con capacidad metastatizante. Recientes estudios lo correlacionan con una disminución de la expresión del receptor Notch-4 (Harishankar⁹⁶) y se cree en relación con la infección por virus del papiloma humano⁹⁷.

El **carcinoma linfoepitelial** se define como un carcinoma indiferenciado acompañado por un prominente infiltrado linfoplasmocitario no neoplásico. Descrito con cierta frecuencia en el seno de glándulas salivares mayores, su aparición en cavidad oral es muy infrecuente⁹⁸, presentándose habitualmente como una masa submucosa de lento crecimiento⁹⁹.

Carcinogénesis

Para una mayor comprensión del proceso de carcinogénesis en la cavidad oral debe recordarse que el epitelio oral está sometido a un proceso de recambio celular constante, especialmente elevado en el epitelio no queratinizado del suelo de la boca y la superficie ventral de la lengua, lo que explica el mayor riesgo de transformación maligna en las superficies no queratinizadas¹⁰⁰.

El proceso de carcinogénesis del OSCC es multifactorial y ocurre por la acumulación de múltiples alteraciones genéticas (TP53, NOTCH1, EGFR, CDKN2A, STAT3, Ciclina D1, Rb)⁵⁶ sobre un pequeño grupo de queratinocitos normales. Éstas son producidas por alteraciones citogenéticas o por la exposición a factores biológicos y carcinógenos que confieren un crecimiento dominante sobre las células adyacentes, resultando en una precancerización de campo, donde los queratinocitos alterados pueden proceder de diferentes células progenitoras.

Las modificaciones adicionales sobre queratinocitos genéticamente inestables pueden conferir a una de las líneas celulares afectadas un fenotipo cancerígeno, definido por su capacidad de crecimiento invasivo y descontrolado. La presencia de una precancerización de campo como paso previo al desarrollo de un tumor invasivo aporta un concepto esencial a la hora de explicar el riesgo de desarrollo de tumores sincrónicos (<6 meses desde el tumor índice) y metacrónicos (≥6 meses pero <3 años desde el tumor índice) en la cavidad oral así como las recurrencias tras una exéresis tumoral aparentemente completa^{100,101} (estimada en un 4% anual). De hecho, la presencia de mutaciones en p53 en los márgenes de resección, aun cuando éstos están libres de enfermedad, se asocia con un incremento de riesgo de recidiva locorregional (RR 7.1, p=0.021)¹⁰².

La angiogénesis constituye además un elemento indispensable para el desarrollo tumoral. Tal y como demostró Folkman¹⁰³, un tumor sólido no puede crecer más allá de 3 milímetros de diámetro sin un proceso de angiogénesis que facilite un mayor aporte sanguíneo. Se trata de

un proceso guiado por una compleja cascada de señales donde el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la interleucina 6 secretada por fibroblastos asociados al cáncer juegan un papel crucial¹⁰⁴, lo que explica el interés por el desarrollo de fármacos antiangiogénicos como Apatinib¹⁰⁵.

En general, los tumores epiteliales carecen de un sistema linfático propio eficaz. Si bien la angiogénesis constituye un proceso organizado y necesario para el crecimiento tumoral, la linfangiogénesis de estos tumores suele ser desorganizada y disfuncional^{106,107}. No obstante, existe un interesante campo de investigación sobre la linfangiogénesis tumoral, que ha relacionado la expresión de factores linfangiogénicos y de regulación linfática (VEGF-C y VEGF-D) con el desarrollo de diseminación metastásica¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Debido a su reconocido papel en la diseminación tumoral, la linfangiogénesis constituye una de las principales dianas para futuros tratamientos contra el cáncer¹¹¹.

1.1.6. DISEMINACIÓN REGIONAL

A diferencia de otros tumores, la diseminación hematológica es tardía en la progresión tumoral del OSCC, que tiene predilección por la extensión linfática¹¹². Tras la invasión de la red linfática capilar local (ya sea a través de los linfáticos peritumorales pre-existentes o a través de una nueva red linfática¹¹³⁻¹¹⁵) se produce la diseminación regional, que sigue un patrón de drenaje secuencial y específico para cada localización del tumor primario.

Debe tenerse en cuenta que el entorno histológico del ganglio linfático es hostil al crecimiento de las células cancerígenas, debido fundamentalmente a la función barrera que ejerce el tejido linfático ganglionar. Es por ello que, desde su implantación en el ganglio centinela, deberá transcurrir un tiempo significativo para la selección y proliferación de clones inmunorresistentes que posteriormente abandonarán el GC para reentrar en el torrente linfático y generar depósitos tumorales en otras estaciones ganglionares¹¹⁶.

El riesgo de diseminación regional aumenta con la progresión del tamaño tumoral y es mayor en los tumores endofíticos y en los poco diferenciados. Además, la profundidad de invasión tumoral es un factor predictor de enfermedad linfática en los tumores de lengua y del suelo de la boca, siendo el riesgo significativamente mayor para aquellos que sobrepasan los 4mm¹¹⁷.

Territorios de drenaje linfático cervicofacial

El drenaje linfático del territorio de cabeza y cuello se compone de dos sistemas interconectados entre sí: un sistema superficial y un sistema profundo. Entre ambos, constituyen una red de más de 300 ganglios que representan hasta el 30% de los ganglios linfáticos del organismo^{113,118,119}.

Clásicamente, los territorios de drenaje cervical han sido identificados según la clasificación de Robbins^{120,121}, basada en la clasificación original del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center y que cuenta con el respaldo de la *American Head and Neck Society* y la *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Según dicha clasificación, se distinguen siete territorios linfáticos en el cuello, algunos de ellos divididos en subniveles: Ia (grupo submentoniano), Ib (grupo submandibular), II (grupo yugular superior), III (grupo yugular medio), IV (grupo yugular inferior), V (grupo del triángulo posterior), VI (grupo del compartimento central) y VII (grupo mediastínico superior).

Si bien la clasificación de Robbins recoge los territorios de drenaje cervical profundo, no contempla los territorios de drenaje superficial, motivo por el cual un panel de expertos internacionales publicó en 2013 una clasificación actualizada de los territorios de drenaje para tumores de cabeza y cuello (Grégoire¹¹⁹) que define los territorios linfáticos superficiales y profundos descritos a continuación (tabla 4). Cada territorio linfático se encuentra definido por unos límites anatómicos precisos y recibe el drenaje linfático de un territorio anatómico específico, por lo que cada nivel ganglionar presenta un mayor riesgo de albergar metástasis linfáticas de un territorio anatómico determinado.

Tabla 4. Sistema linfático cervicofacial profundo y superficial según la clasificación de Grégoire¹¹⁹

Sistema linfático cervicofacial profundo	
Ia	Grupo submentoniano
Ib	Grupo submandibular
II	Grupo yugular superior
III	Grupo yugular medio
IVa	Grupo yugular inferior
IVb	Grupo supraclavicular medial
Va-b	Grupo del triángulo posterior
Vc	Grupo supraclavicular lateral
VIb	Ganglios prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales
VII	Grupo del compartimento prevertebral
VIII	Ganglios intraparotídeos profundos y subparotídeos del grupo parotídeo

Sistema linfático cervicofacial superficial	
VIa	Ganglios yugulares anteriores
VIII	Ganglios intraparotídeos superficiales y preauriculares del grupo parotídeo
IX	Grupo bucofacial
X	Grupo craneal posterior
*	Ganglios cervicales superficiales

* La clasificación de Grégoire reconoce, pero no asigna una categoría específica (a diferencia de otros autores¹²²), la existencia de un grupo de ganglios cervicales superficiales que se distribuyen en íntima relación con la vena yugular externa.

· **Nivel Ia: grupo submentoniano**

Contiene los ganglios localizados entre el vientre anterior de cada músculo digástrico, siendo el límite medial la línea media. Recibe el drenaje linfático del mentón, el labio inferior, la punta de la lengua y el suelo de la boca, por lo que puede albergar metástasis de tumores localizados en el suelo de la boca, la porción anterior de la lengua móvil, la cresta alveolar de la porción anterior de la mandíbula y el labio inferior.

· **Nivel Ib: grupo submandibular**

Recibe aferencias linfáticas del nivel Ia así como del suelo de la fosa nasal, el paladar (blando y duro), la cresta alveolar mandibular y maxilar, la mejilla, los labios y la lengua móvil. Es por ello que se afecta con mayor frecuencia por los tumores localizados en la cavidad oral, las fosas nasales, los tejidos blandos del tercio medio facial y en la glándula submandibular. Cuando se realiza un vaciamiento de dicho nivel, el espécimen debe incluir la glándula submandibular así como los ganglios de la cadena facial adyacentes a la glándula.

· **Nivel II: grupo yugular superior**

Contiene los ganglios localizados alrededor del tercio superior de la vena yugular interna y el nervio espinal. Puede dividirse en los niveles IIa (incluye el ganglio yugulodigástrico) y IIb siguiendo el borde posterior de la vena yugular interna (anteriormente la subdivisión seguía el eje del nervio espinal). Recibe de forma primaria el drenaje linfático de la cara, la

glándula parótida, la cavidad nasal, la faringe, la laringe, el conducto auditivo externo, el oído medio y las glándulas submandibular y sublingual. Además, recibe aferencias de los ganglios submentonianos, submandibulares y retrofaríngeos. El nivel II presenta un mayor riesgo de albergar metástasis de tumores primarios de la cavidad nasal, la cavidad oral, la nasofaringe, la orofaringe, la hipofaringe, la laringe y las glándulas salivales mayores. No obstante, el nivel IIb parece tener preferencia por los tumores de orofaringe y nasofaringe, siendo menos habitual la presencia de metástasis originadas en tumores de cavidad oral, laringe e hipofaringe.

- ***Nivel III: grupo yugular medio***

Engloba aquellos ganglios ubicados alrededor del tercio medio de la vena yugular interna, definiendo el músculo esternocleidomastoideo sus límite anterior y posterior. Recibe el drenaje linfático de la base de la lengua, las amígdalas, la laringe, la hipofaringe y la glándula tiroides, a la vez que es una estación de drenaje sucesivo para los niveles II y V. Su afectación metastásica se relaciona con los tumores de cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe.

- ***Nivel IVa: grupo yugular inferior***

Contiene aquellos ganglios que rodean el tercio inferior de la vena yugular interna, estableciéndose su límite caudal a 2cm de la articulación esternoclavicular, donde se continúa con el nivel IVb. Recibe aferencias linfáticas de la hipofaringe, la laringe y la glándula tiroides, así como de los niveles III y V y los ganglios retrofaríngeos y pretraqueales. Presenta un mayor riesgo de albergar metástasis de tumores de hipofaringe, laringe, tiroides y esófago cervical.

- ***Nivel IVb: grupo supraclavicular medial***

Constituye la continuación caudal del nivel IV hasta el borde craneal del manubrio esternal. Recibe el drenaje de la hipofaringe, el esófago, la laringe, la tráquea y la glándula tiroides, a la vez que eferencias de los niveles IVa, Vc y VIb. Se relaciona con las metástasis de tumores de hipofaringe, laringe subglótica, tráquea, glándula tiroides y esófago cervical.

- ***Nivel Va-b: grupo del triángulo posterior,***

Engloba aquellos ganglios localizados posteriormente al músculo esternocleidomastoideo desde el hioides (previamente el límite craneal era la convergencia del trapecio y el esternocleidomastoideo) hasta los vasos cervicales transversos. El grupo se subdivide en los niveles Va y Vb según su relación con el cricoides y recibe drenaje linfático del cuero cabelludo (occipital y parietal), la piel del hombro y de la región lateral y posterior del cuello, la nasofaringe, la orofaringe y la glándula tiroides. Puede albergar metástasis de tumores de nasofaringe, orofaringe y glándula tiroides

· **Nivel Vc: grupo supraclavicular lateral**

Constituye la prolongación caudal del triángulo posterior y corresponde parcialmente a la fosa supraclavicular. Recibe aferencias linfáticas desde los niveles Va y Vb y se asocia a tumores nasofaríngeos.

· **Nivel VI: grupo del compartimento anterior**

Se subdivide en dos grupos: VIa (ganglios yugulares anteriores) y VIb (ganglios prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales). Mientras el nivel VIa acompaña los vasos yugulares anteriores y es, por lo tanto, parte del sistema superficial, el nivel VIb forma parte del sistema profundo. Los ganglios del nivel VIa reciben fundamentalmente drenaje de los tejidos blandos del tercio medio facial y el cuello, por lo que su afectación se relaciona con tumores de labio o tumores avanzados de cavidad oral anterior con afectación de los tejidos blandos del mentón. Los ganglios del nivel VIb reciben el drenaje linfático del suelo de la boca, la punta de la lengua, el labio inferior, la glándula tiroidea, la laringe, la hipofaringe y el esófago cervical.

· **Nivel VII: grupo del compartimento prevertebral**

Engloba los ganglios retrofaríngeos (nivel VIIa) y los ganglios retroestiloideos (VIIb). Los ganglios del nivel VIIa reciben el drenaje linfático de la nasofaringe, la trompa de Eustaquio y el paladar blando, relacionándose por lo tanto con tumores de nasofaringe, paladar blando y amígdala. Los ganglios del nivel VIIb reciben el drenaje de la nasofaringe, y su afectación se relaciona con tumores de nasofaringe o tumores avanzados con afectación masiva de los ganglios del nivel II.

· **Nivel VIII: grupo parotídeo**

El grupo parotídeo contiene tanto ganglios superficiales (ganglios intraparotídeos superficiales y ganglios preauriculares) como profundos (ganglios intraparotídeos profundos y subparotídeos). Recibe drenaje linfático de la piel frontal y temporal, los párpados, la conjuntiva, el pabellón auricular, el canal auditivo externo, el tímpano, la cavidad y el dorso nasal, la nasofaringe y la trompa de Eustaquio. Su afectación metastásica se relaciona principalmente con tumores cutáneos, parotídeos, de la órbita y de la oreja.

· **Nivel IX: grupo bucofacial**

Constituye un conjunto de ganglios exclusivamente superficiales que incluye los ganglios que rodean los vasos faciales desde la órbita hasta el borde mandibular inferior. Reciben el drenaje linfático de la nariz, los párpados y las mejillas, siendo su afectación más habitual en el contexto de tumores cutáneos de la cara, la nariz y la mucosa oral.

- **Nivel X: grupo craneal posterior**

Contiene los ganglios del nivel Xa (ganglios retroauriculares -también llamados mastoideos- y subauriculares) y Xb (ganglios occipitales). Los ganglios del nivel Xa reciben drenaje linfático del pabellón auricular, el canal auditivo externo y el cuero cabelludo adyacente, y se relacionan con tumores cutáneos retroauriculares. El nivel Xb (antes incluido en el nivel V de Robbins) constituye la prolongación craneal del nivel Va según Grégoire, y su afectación metastásica se produce habitualmente en relación con tumores cutáneos del área occipital.

A pesar de los esfuerzos por estandarizar y definir los territorios de drenaje de cabeza con una clasificación actualizada y adaptada al desarrollo de la radioterapia de intensidad modulada, la clasificación de Robbins sigue siendo la que presenta aceptación internacional y aquella incluida en la vigente edición de la AJCC Cancer Staging Manual¹²³, que describe las siguientes definiciones (tabla 5) y límites anatómicos (tabla 6, figura 6) y además recomienda recoger de forma independiente la afectación ganglionar de los siguientes territorios, no recogidos en la clasificación de Robbins: suboccipital, retrofaríngeo, parafaríngeo, buccinador (facial), preauricular, periparotídeo e intraparotídeo.

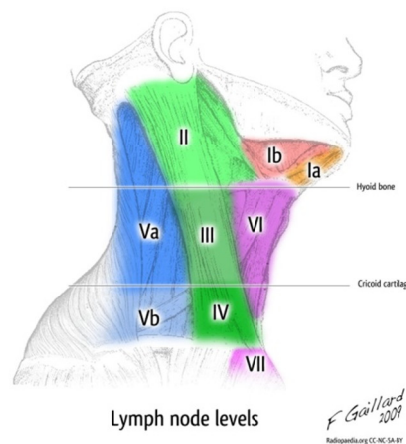
Tabla 5. Grupos linfáticos cervicales según la clasificación de Robbins (extraído de AJCC 8ª Ed¹²³)

Lymph node group	Description
Submental (sublevel Ia)	Lymph nodes within the triangular boundary of the anterior belly of the digastric muscles and the hyoid bone. These nodes are at greatest risk for harboring metastases from cancers arising from the floor of the mouth, anterior oral tongue, anterior mandibular alveolar ridge, and lower lip.
Submandibular (sublevel Ib)	Lymph nodes within the boundaries of the anterior and posterior bellies of the digastric muscle, the stylohyoid muscle, and the body of the mandible. These include the preglangular and the postglangular nodes and the prevascular and postvascular nodes. The submandibular gland is included in the specimen when the lymph nodes within the triangle are removed. These nodes are at greatest risk for harboring metastases from cancers arising from the oral cavity, anterior nasal cavity, skin, and soft tissue structures of the midface, as well as from the submandibular gland.
Upper Jugular (sublevels IIa and IIb)	Lymph nodes located around the upper third of the internal jugular vein and adjacent spinal accessory nerve, extending from the level of the skull base (above) to the level of the inferior border of the hyoid bone (below). The anterior (medial) boundary is stylohyoid muscle (the radiologic correlate is the vertical plane defined by the posterior surface of the submandibular gland) and the posterior (lateral) boundary is the posterior border of the sternocleidomastoid muscle. Sublevel IIa nodes are located anterior (medial) to the vertical plane defined by the spinal accessory nerve. Sublevel IIb nodes are located posterior lateral to the vertical plane defined by the spinal accessory nerve. (The radiologic correlate is the lateral border of the internal jugular on a contrast-enhanced CT scan.) The upper jugular nodes are at greatest risk for harboring metastases from cancers arising from the oral cavity, nasal cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, larynx, and parotid gland.
Middle Jugular (level III)	Lymph nodes located around the middle third of the internal jugular vein, extending from the inferior border of the hyoid bone (above) to the inferior border of the cricoid cartilage (below). The anterior (medial) boundary is the lateral border of the sternohyoid muscle, and the posterior (lateral) boundary is the posterior border of the sternocleidomastoid muscle. These nodes are at greatest risk for harboring metastases from cancers arising from the oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, and larynx.
Lower Jugular (level IV)	Lymph nodes located around the lower third of the internal jugular vein, extending from the inferior border of the cricoid cartilage (above) to the clavicle below. The anterior (medial) boundary is the lateral border of the sternohyoid muscle and the posterior (lateral) boundary is the posterior border of the sternocleidomastoid muscle. These nodes are at greatest risk for harboring metastases from cancers arising from the hypopharynx, thyroid, cervical esophagus, and larynx.
Posterior Triangle (sublevels Va and Vb)	This group is composed predominantly of the lymph nodes located along the lower half of the spinal accessory nerve and the transverse cervical artery. The supraclavicular nodes also are included in the posterior triangle group. The superior boundary is the apex formed by the convergence of the sternocleidomastoid and trapezius muscles; the inferior boundary is the clavicle; the anterior (medial) boundary is the posterior border of the sternocleidomastoid muscle; and the posterior (lateral) boundary is the anterior border of the trapezius muscle. Thus, sublevel Va includes the spinal accessory nodes, whereas sublevel Vb includes the nodes following the transverse cervical vessels and the supraclavicular nodes, with the exception of the Virchow node, which is located in level IV. The posterior triangle nodes are at greatest risk for harboring metastases from cancers arising from the nasopharynx, oropharynx, and cutaneous structures of the posterior scalp and neck.
Anterior Compartment (level VI)	Lymph nodes in this compartment include the pretracheal and paratracheal nodes, precricoid (Delphian) node, and the perithyroidal nodes, including the lymph nodes along the recurrent laryngeal nerves. The superior boundary is the hyoid bone; the inferior boundary is the suprasternal notch; and the lateral boundaries are the common carotid arteries. These nodes are at greatest risk for harboring metastases from cancers arising from the thyroid gland, glottic and subglottic larynx, apex of the piriform sinus, and cervical esophagus.
Superior Mediastinal (level VII)	Lymph nodes in this group include pretracheal, paratracheal, and esophageal groove lymph nodes, extending from the level of the suprasternal notch cephalad and up to the innominate artery caudad. These nodes are at greatest risk of involvement by thyroid cancer and cancer of the esophagus.

Tabla 6. Estructuras anatómicas que definen los límites de los niveles ganglionares cervicales de Robbins (extraído de AJCC 8ª Ed¹²³)

Level	Boundary			
	Superior	Inferior	Anterior (medial)	Posterior (lateral)
Ia	Symphysis of the mandible	Body of the hyoid	Anterior belly of the contralateral digastric muscle	Anterior belly of the ipsilateral digastric muscle
Ib	Body of the mandible	Posterior belly of the digastric muscle	Anterior belly of the digastric muscle	Stylohyoid muscle
IIa	Skull base	Horizontal plane defined by the inferior border of the hyoid bone	Stylohyoid muscle	Vertical plane defined by the spinal accessory nerve
IIb	Skull base	Horizontal plane defined by the inferior body of the hyoid bone	Vertical plane defined by the spinal accessory nerve	Lateral border of the sternocleidomastoid muscle
III	Horizontal plane defined by the inferior body of the hyoid	Horizontal plane defined by the inferior border of the cricoid cartilage	Lateral border of the sternohyoid muscle	Lateral border of the sternocleidomastoid or sensory branches of the cervical plexus
IV	Horizontal plane defined by the inferior border of the cricoid cartilage	Clavicle	Lateral border of the sternohyoid muscle	Lateral border of the sternocleidomastoid or sensory branches of the cervical plexus
Va	Apex of the convergence of the sternocleidomastoid and trapezius muscles	Horizontal plane defined by the lower border of the cricoid cartilage	Posterior border of the sternocleidomastoid muscle or sensory branches of the cervical plexus	Anterior border of the trapezius muscle
Vb	Horizontal plane defined by the lower border of the cricoid cartilage	Clavicle	Posterior border of the sternocleidomastoid muscle	Anterior border of the trapezius muscle
VI	Hyoid bone	Suprasternal notch	Common carotid artery	Common carotid artery
VII	Suprasternal notch	Innominate artery	Sternum	Trachea, esophagus, and prevertebral fascia

Figura 6. Territorios de drenaje linfático cervical según la clasificación de Robbins (modificado a partir de una imagen cortesía del Prof. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 9618)



Patrones de drenaje

La diseminación linfática de los tumores de cabeza y cuello se produce de forma secuencial y predecible en la mayoría de ocasiones^{6,7,124-128}. Los estudios de Lindberg¹²⁶, Byers^{127,128} y Shah⁷ han sido esenciales para el adecuado conocimiento del patrón de drenaje específico para cada localización de tumor primario¹²⁹, que facilita el manejo terapéutico de aquellos casos sin enfermedad cervical clínica (cN0), pues identifica aquellos territorios linfáticos potencialmente afectados por metástasis linfáticas ocultas y permite limitar el gesto terapéutico a un área anatómica más delimitada. Debe destacarse, sin embargo, que cualquier tratamiento previo del cuello (cirugía, radioterapia) puede alterar los patrones de drenaje linfático, resultando en posibles drenajes a territorios inesperados¹²³.

De forma general, los OSCC drenan de forma primaria a los ganglios cervicales profundos superiores (I) y medios (niveles II y III), considerados primera estación de drenaje (*first tier*) y desde donde pueden progresar a otros territorios linfáticos (*second tier*) o producir metástasis a distancia^{6,7,124,126,130}. El concepto de la biopsia del ganglio centinela se fundamenta en este principio básico, que permite asumir que la negatividad histológica del ganglio centinela implica que el resto de estaciones de drenaje se encuentran libres de enfermedad.

La afectación (o inmediata cercanía) de la línea media se asocia a un incremento del riesgo de afectación ganglionar bilateral, siendo más frecuente también en tumores de la base de la lengua (que no pertenecen a la categoría OCC) y del paladar. Esta última localización merece especial mención, pues clásicamente se ha considerado de bajo potencial metastásico. Sin embargo, recientes estudios demuestran que las tasas de afectación regional de los tumores malignos de paladar son al menos equivalentes (o incluso superiores según la serie) a las del resto de localizaciones de cavidad oral¹³¹, por lo que el manejo del cuello no debería ser más laxo¹³².

Skip metastasis

En el OSCC, las skip metastasis¹¹³, definidas por la afectación de los niveles IV, V y VI como primera estación de drenaje (es decir, sin afectación previa de los niveles I, II o III), son un fenómeno infrecuente que se cifra en la mayoría de trabajos por debajo del 6%^{113,133-142}. Si bien existe controversia acerca de la prevalencia de skip metastasis en el cáncer de lengua (algunos autores publican cifras de hasta 15.8%¹⁴³⁻¹⁴⁵ mientras que otros mantienen una prevalencia por debajo del 6%^{139-141,146-150}), la variabilidad parece en probable relación con la disparidad de criterio en cuanto a la definición del concepto skip metastasis, pues algunos autores aceptan también la afectación del nivel III como tal¹⁴. Para mayor consenso, sería recomendable ajustarse al concepto básico de skip metastasis, definido como la afectación ganglionar con omisión de la primera estación de drenaje linfático. Dado que se asume que los tumores de cavidad oral pueden drenar primariamente a los niveles I, II y III^{6,7,118,124,126,130,151}, parece prudente hablar de skip metastasis únicamente cuando existe afectación regional sin enfermedad en dichos niveles. Esta distinción es de especial importancia si se tiene en cuenta

que los tumores de la porción anterior de la cavidad oral pueden afectar de forma primaria a los ganglios cervicales medios (nivel III) sin precisar de afectación de los niveles I y II.

El desarrollo de *skip metastasis* responde necesariamente a la existencia de una vía de drenaje que comunica el tumor primario con una cadena linfática lejana de forma independiente al habitual drenaje secuencial. No obstante, algunos autores defienden que dichas vías de drenaje no son funcionales en situaciones normales, y que sólo la obstrucción de las vías de drenaje principales (por la masa tumoral o por émbolos tumorales en el sistema linfático) es responsable de redirigir el flujo linfático a rutas alternativas^{152,153}. En el cáncer de mama, sin embargo, algunos autores postulan la existencia de vías linfáticas que pueden entrar en contacto con ganglios linfáticos sin drenar en ellos, transportando la linfa hasta territorios distantes¹⁵⁴.

Tipos de depósitos tumorales ganglionares

Los depósitos tumorales intraganglionares pueden ser clasificados en tres categorías: células tumorales aisladas (ITC), micrometástasis y macrometástasis. Inicialmente descrita por Hermanek¹⁵⁵ en el contexto del cáncer de mama, la modificación de Stoeckli¹⁵ ajusta la definición de ITC al comportamiento histológico de los carcinomas escamosos, siendo por lo tanto más precisa para la descripción de los depósitos tumorales en el OSCC:

ITC: células aisladas o nidos de células tumorales con una dimensión máxima de 0.2mm sin evidencia de actividad metastásica (reacción estromal, proliferación tumoral extrasinusal) ni penetración de las paredes de los senos linfáticos. Se identifican como pNOi+.

Micrometástasis (mi+): depósito de células tumorales con una dimensión máxima de 2mm (pero superior a 0.2mm), con invasión de las paredes de los senos linfáticos y proliferación tumoral extrasinusal. Habitualmente se acompaña de reacción estromal extrasinusoidal. Se identifican con el sufijo (mi) en la categoría pN.

Macrometástasis (Ma+): depósito de células tumorales mayores de 2mm, con invasión de las paredes de los senos linfáticos y proliferación tumoral extrasinusal. Habitualmente se acompaña de reacción estromal extrasinusoidal.

La distinción entre ITC y micrometástasis reviste de especial importancia, puesto que la presencia de células tumorales aisladas en un ganglio linfático no implica que éstas se hayan implantado. De hecho, sólo una pequeña fracción de las células tumorales en tránsito sobrevive e inicia un nuevo foco metastásico¹⁵⁶, aunque se ha demostrado que las ITC constituyen lesiones precursoras de micrometástasis¹⁵⁷. Las ITC se detectan habitualmente mediante inmunohistoquímica o métodos moleculares, siendo sus implicaciones pronósticas motivo de controversia.

Metástasis linfáticas ocultas

Se estima que la presencia de afectación cervical oculta (MLO) en estadios iniciales (cT1-2N0) es de alrededor del 20%-30% en el carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe, aunque es fácil hallar artículos que amplíen la horquilla para el cáncer de cavidad oral, con valores de 18%-34%^{7,16,17,73,135,140,151,158-161}.

El riesgo de MLO es variable según la localización del tumor primario; algunos autores defienden que es más común cuando el primario se localiza en la lengua^{23,162,163} (alcanzando una tasa de MLO de 37.5% en tumores T1 y de 62.5% en tumores T2 en la serie de D’Cruz¹⁶⁴). Existe además abundante literatura que demuestra que el riesgo de MLO aumenta con la profundidad de invasión tumoral. Esta correlación ha sido especialmente descrita en los tumores de lengua, donde se han publicado tasas de MLO de entre 48% y 60% para ESOSCC con DOI superior o igual a 4mm^{162,165}.

Existe cierta confusión en la literatura por el uso de los términos micrometástasis y metástasis linfática oculta de forma indistinta, a pesar de existir una importante diferencia conceptual. Si bien el término micrometástasis hace referencia a un tipo de metástasis linfática (oculta por definición por ser de un tamaño no identificable por estudios de imagen), el término metástasis linfática oculta hace referencia a todas aquellas metástasis linfáticas clínicamente inaparentes, independientemente de su tamaño.

Tipos de vaciamiento ganglionar cervical

El tratamiento del cuello constituye un elemento esencial en el manejo del cáncer de cabeza y cuello. La presencia de patrones de drenaje específicos para cada localización de tumor primario justifica la existencia de diversos tipos de vaciamiento ganglionar cervical (VGC), cada uno de ellos adaptado al patrón de diseminación linfática propio del tumor primario y al grado de extensión locorregional de la enfermedad.

La Sociedad Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello define los siguientes tipos de VGC¹³⁰:

• **Vaciamiento Cervical Radical (RND)**

Inicialmente descrito por Crile a principios del siglo XX¹⁶⁶, se refiere a la exéresis quirúrgica de todos aquellos ganglios linfáticos delimitados inferiormente por la clavícula; superiormente por la basal mandibular; medialmente por el borde medial del músculo esternohioideo, el hioides y el vientre anterior del músculo digástrico contralateral; y lateralmente por el borde anterior del músculo trapecio. Incluye por lo tanto los ganglios linfáticos de los niveles I a V, así como el nervio espinal accesorio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo. No incluye la exéresis de los ganglios suboccipitales, periparotídeos, buccinadores, retrofaríngeos y del nivel VI.

• **Vaciamiento Cervical Radical Modificado (MRND)**

Introducido por Ward en 1951¹⁶⁷, constituye una modificación del RND en la que se preserva una o más de las siguientes estructuras no linfáticas: nervio espinal accesorio, vena yugular interna o músculo esternocleidomastoideo.

• ***Vaciamiento Ganglionar Selectivo (SND)***

Se trata de un VGC en el que no únicamente se preservan las estructuras no linfáticas sino que además no incluye la totalidad de los niveles I a V que se extirpan en un RND o en un MRND. El objetivo es realizar un tratamiento adaptado al patrón de diseminación linfática propio del tumor primario, reduciendo así la morbilidad quirúrgica. Se definen los siguientes tipos de SND: vaciamiento cervical anterior (AND), vaciamiento supraomohioideo (SOHND), vaciamiento cervical lateral (LND) y vaciamiento cervical posterolateral (PND).

El AND incluye el nivel VI, mientras que el PND incluye los niveles II, III, IV y V. Por su parte, el SOHND se define por el vaciamiento de los niveles I, IIa (con o sin extensión al nivel IIb) y III; algunos autores hablan de SOHND extendido cuando se incluye el nivel IV. Finalmente el LND incluye los niveles IIa (con o sin extensión al nivel IIb), III y IV.

• ***Vaciamiento Ganglionar Radical Extendido (ERND)***

Se refiere a aquél RND con extirpación de otras estructuras linfáticas (grupos linfáticos parafaríngeos, buccinadores, paratraqueales...) o extralinfáticas (arteria carótida, piel, nervio hipogloso, nervio vago...).

1.1.7. ESTADIFICACIÓN TNM

El sistema TNM constituye una herramienta de amplia aceptación que define la enfermedad tumoral mediante la combinación de tres descriptores: el tamaño y extensión tumoral (T), la afectación de ganglios linfáticos regionales (N) y la eventual existencia de metástasis a distancia (M). En base a dichos descriptores se definen distintos estadios clínicos que agrupan combinaciones de TNM de similar pronóstico que permiten protocolizar el manejo terapéutico para cada situación. El estadio clínico (cTNM) se define mediante los hallazgos derivados de la exploración física, las pruebas de imagen, las biopsias (no excisionales) y las exploraciones quirúrgicas no resectivas. Por otra parte, el estadio patológico (pTNM) se define con los hallazgos derivados del tratamiento quirúrgico.

El consenso internacional queda plasmado en un Manual de Estadaje del Cáncer, publicado por la AJCC (*AJCC Cancer Staging Manual*¹²³), cuya primera edición fue publicada en 1977 y rige de forma inequívoca el sistema de estadificación para cada localización y tipo de tumor. Los tumores analizados en este estudio quedan incluidos en el capítulo de “Labios y Cavidad Oral”, que engloba los tumores malignos de labio y cavidad oral de estirpe epitelial o de glándula salival menor. Quedan excluidos las neoplasias hematológicas, los sarcomas, los tumores óseos, el melanoma mucoso y el carcinoma escamoso del bermellón que puedan ocurrir en territorio cervicofacial.

Cambios destacados de la 8ª Edición

Con el reciente estreno de su octava edición (de aplicación desde Enero de 2018), el *AJCC Cancer Staging Manual* destaca la inclusión de un algoritmo diagnóstico específico en el apartado de cáncer de cabeza y cuello para el estadiaje de los tumores relacionados con HPV¹²³. En el contexto del OCC se han implementado además cambios en la categorización del tumor (T) para incluir la profundidad de invasión así como en la (N) para contemplar la posibilidad de extensión tumoral extranodal.

Los cambios en el estadiaje de la (T) tienen por objetivo traducir la significativa diferencia en el comportamiento clínico de los tumores exofíticos (más superficiales) de los más invasivos. Así pues, en esta nueva edición, asigna un incremento de (T) por cada 5mm de incremento en la profundidad de invasión (DOI por sus siglas en inglés), a no confundir con el grosor del tumor, cuya correlación con la agresividad del tumor es menor. Al margen del cambio descrito, la categoría (T) también ha visto desaparecer la clase T0, asignada a aquellos casos con enfermedad ganglionar sin identificación del tumor primario. Dichos casos son ahora manejados según un protocolo específicamente diseñado para enfermedad ganglionar de cabeza y cuello con tumor primario desconocido.

La 8ª edición incluye además cambios en el estadiaje de la (N) mediante la introducción de la extensión extranodal (ENE). La presencia de ENE constituye un claro factor de mal pronóstico en el cáncer de cabeza y cuello, salvo por aquellos tumor asociados a HPV.

Definición del tumor primario (T)

El tumor primario se define por el tamaño, la profundidad de invasión (DOI) y la eventual afectación de estructuras vecinas (tablas 7 a 9).

Tabla 7. Definición del tumor primario (T) (AJCC Cancer Staging Manual, 6ª Edición¹⁶⁸)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor 2cm or less in greatest dimension
T2	Tumor more than 2cm but not more than 4cm in greatest dimension
T3	Tumor more than 4cm in greatest dimension
T4a	Tumor invades adjacent structures only (e.g., through cortical bone into deep [extrinsic] muscle of tongue [genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus], maxillary sinus, skin of face.) Note: Superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4.
T4b	Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery.

Note: a (m) suffix may be used if synchronous primary tumors are found in single organ.

Tabla 8. Definición del tumor primario (T) (AJCC Cancer Staging Manual, 7ª Edición¹⁶⁹)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor 2cm or less in greatest dimension
T2	Tumor more than 2cm but not more than 4cm in greatest dimension
T3	Tumor more than 4cm in greatest dimension
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease Tumor invades adjacent structures only (e.g., through cortical bone [mandible or maxilla] into deep [extrinsic] muscle of tongue [genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus], maxillary sinus, skin of face.) Note: Superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4.
T4b	Very advanced local disease Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery.

Note: a (m) suffix may be used if synchronous primary tumors are found in single organ.

Tabla 9. Definición del tumor primario (T) (AJCC Cancer Staging Manual, 8ª Edición¹²³)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤2cm, ≤5mm DOI

T2	Tumor ≤2cm, DOI >5mm and ≤10mm or tumor >2m but ≤4cm, and ≤10mm DOI
T3	Tumor >4cm or any tumor >10mm DOI
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease Tumor invades adjacent structures only (e.g., through cortical bone of the mandible or maxilla, or involves the maxillary sinus or skin of the face) Note: Superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4.
T4b	Very advanced local disease Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery.

Note: a (m) suffix may be used if synchronous primary tumors are found in single organ.

Definición de la enfermedad regional (N)

La enfermedad linfática regional para los tumores de cavidad oral queda definida en la tablas 10 y 11. Su existencia constituye el principal factor de riesgo independiente en el cáncer de cabeza y cuello, lo que justifica la necesidad de establecer un adecuado diagnóstico en los pacientes con diagnóstico de OCC. Cuando el estadio pN se logra mediante SLNB, se debe identificar con el sufijo (sn).

Tabla 10. Definición de la enfermedad regional (N) (AJCC Cancer Staging Manual, 6ª y 7ª Edición^{168,169})

N Category	cN Criteria
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3cm or smaller in greatest dimension.
N2	
N2a	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3cm but not more than 6cm in greatest dimension.
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6cm in greatest dimension.
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6cm in greatest dimension.
N3	Metastasis in a lymph node more than 6cm in greatest dimension.

Tabla 11. Definición de la enfermedad regional (N): N clínico (cN) y N patológico (pN) (AJCC Cancer Staging Manual, 8ª Edición¹²³)

N Category	cN Criteria	pN Criteria
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	
N0	No regional lymph node metastasis	
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3cm or smaller in greatest dimension ENE(-)	
N2		
N2a	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3cm but not larger than 6cm in greatest dimension and ENE(-)	Metastasis in a single ipsilateral or contralateral node 3cm or smaller in greatest dimension and ENE(+) or a single ipsilateral node larger than 3cm but not larger than 6cm in greatest dimension and ENE(-)
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6cm in greatest dimension and ENE(-)	
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6cm in greatest dimension, and ENE(-)	
N3		
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6cm in greatest dimension and ENE(-)	
N3b	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3cm in greatest dimension and ENE(+) or multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes any with ENE(+)

Note: a designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L).

Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

Definición de la enfermedad a distancia (M)

La enfermedad a distancia en el carcinoma escamoso de cavidad oral es infrecuente (alrededor del 8%-10% de los casos¹⁷⁰⁻¹⁷²) y guarda relación directa con la invasión vascular y linfática, la presencia de afectación ganglionar contralateral, la extensión extracapsular y la profundidad de invasión tumoral (Aires¹⁷⁰, Sakamoto¹⁷¹). Se presenta con mayor frecuencia en forma de metástasis pulmonares y óseas, aunque debe recordarse que según la AJCC¹²³ la afectación ganglionar en territorio mediastínico es considerada como enfermedad metastásica, salvo por los ganglios mediastínicos anterosuperiores (nivel VII). La ausencia o presencia de metástasis a distancia se identifica como M0 o M1 respectivamente (tabla 12). Su existencia, independientemente de la (T) y la (N), es criterio suficiente para establecer el estadio IVC, de pronóstico ominoso.

Tabla 12. Definición de la enfermedad metastásica a distancia (M) (AJCC Cancer Staging Manual, 6ª, 7ª y 8ª Edición^{123,168,169})

MT Category	M Criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metástasis

Estadios pronósticos de la AJCC

La combinación de las categorías (T), (N) y (M) da lugar a los denominados Estadios pronósticos de la AJCC, que agrupa en estadios identificados del I al IV a todos aquellos tumores que comparten características de extensión (tanto local como regional y a distancia) similares, por lo que además comparten también el pronóstico de la enfermedad (tabla 13). La nueva edición del *Cancer Staging Manual* de la AJCC ha eliminado el estadio 0, reservado anteriormente para los tumores *in situ*.

Tabla 13. Definición de los estadios pronósticos (AJCC Cancer Staging Manual, 8ª Edición¹²³)

T	N	M	Estadio Pronóstico de la AJCC
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1-2-3	N1	M0	III
T4a	N0-1	M0	IVA
T1-2-3-4a	N2	M0	IVA
Cualquier T	N3	M0	IVB
T4b	Cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC

1.1.8. FACTORES PRONÓSTICOS

La supervivencia global de carcinoma escamoso de cavidad oral se sitúa alrededor del 80% a los 3 años en estadios iniciales (I-II), descendiendo hasta 50% a los 3 años para aquellos pacientes diagnosticados en fases avanzadas (III-IV)¹⁷³. Al margen del subtipo histológico (desarrollado previamente) y del estadio pronóstico de la AJCC (definido por el tamaño tumoral y la eventual existencia de diseminación regional y/o a distancia), existen otros factores pronósticos en el carcinoma escamoso de cavidad oral. Independientemente de ellos, sin embargo, el diagnóstico y tratamiento precoces son esenciales para mejorar las tasas de supervivencia.

Márgenes de resección

El adecuado control de los márgenes de resección constituye una problemática de especial relevancia en los tumores de cavidad oral, donde la presencia de márgenes positivos es hasta 1.7 veces más frecuente que en otros tumores de cabeza y cuello¹⁷⁴.

La presencia de márgenes afectos (por presencia de carcinoma *in situ* o carcinoma invasor en contacto con los márgenes de resección) así como la existencia de displasia o carcinoma *in situ* a menos de 5mm del margen de resección aumentan significativamente el riesgo de recidiva local, afectando así a la supervivencia global. Una resección adecuada debe pues asegurar un mínimo de 5mm entre el frente tumoral y el margen de resección en el estudio histológico^{165,175}, que se traduce en un margen intraoperatorio de 8-10mm debido a la contracción tisular tras la resección, estimada en un 30%-47%¹⁷⁶.

En la serie de Shah⁶, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es del 57% en los pacientes con márgenes positivos frente al 82% en el subgrupo de márgenes negativos. En una revisión de 306 casos, Priya¹⁷⁷ estudió la tasa de recidivas en función del estado de los márgenes, siendo el riesgo significativamente mayor para los pacientes con márgenes próximos (30.4%) o positivos (42.8%) frente a aquellos con márgenes negativos (22.2%, $p=0.01$ y $p=0.03$ respectivamente). Debido a la trascendencia pronóstica de los márgenes de resección, algunos autores han propuesto su evaluación intraoperatoria con cortes congelados, aunque hasta la fecha no parece aportar mejoras en la supervivencia global¹⁷⁸.

Extensión extranodal (ENE)

Incluida por primera vez en la 8ª edición del *AJCC Cancer Staging Manual*¹²³ (y por ende con incidencia en la determinación del estadio clínico asignado), se define por la extensión extracapsular de células tumorales con invasión del tejido conectivo periganglionar. De acuerdo con Wreesmann, la presencia de extensión extranodal superior a 1.7 mm se asocia

con una reducción de la supervivencia¹⁷⁹. Se definen dos tipos de extensión extranodal (ENE) según si la invasión es inferior o igual (ENE_{mi}) o superior a 2mm (ENE_{ma}), aunque sólo ENE_{ma} es considerada ENE(+) y tiene, por lo tanto, incidencia en la estadificación pN. La presencia de ENE(+) en un cuello clínicamente negativo se asocia a peor pronóstico¹⁵⁷ y es *per se* motivo suficiente para indicar radioterapia adyuvante. Los factores que participan en el desarrollo de extensión extranodal siguen siendo motivo de estudio, y pueden resultar en el desarrollo de nuevos biomarcadores o estrategias de tratamiento específicas¹⁸⁰.

Profundidad de invasión (DOI)

Se define por la distancia entre el punto de mayor invasión y el nivel esperable de la membrana basal (basado en del tejido sano circundante para evitar confundir la invasión tumoral con un eventual componente exofítico o infravalorarlo por el carácter ulcerativo del tumor). Los tumores con menor profundidad de invasión (DOI) presentan un menor riesgo de diseminación linfática^{181,182}, que constituye el factor pronóstico independiente más relevante en el OSCC. A pesar de ser reconocido desde hace años como un factor de riesgo independiente, no ha sido incluido en el Manual de Estadificación de la AJCC hasta su última versión¹²³, por lo que actualmente es un factor que incide en la determinación del estadio clínico de la AJCC. Sin embargo, y a pesar de su relevancia pronóstica (se estima que la tasa de MLO supera el 50% cuando la DOI es superior a 10mm¹⁸³), la DOI no se ha incorporado al algoritmo de decisión terapéutica de la NCCN, dado que no existe ningún valor absoluto que permita predecir con precisión la existencia de diseminación linfática regional^{159,181,184}.

Worst pattern of invasion (WPOI)

El peor patrón de infiltración define el grado de dispersión tumoral y ha sido validado como factor pronóstico del OSCC, especialmente en el ESOSCC^{55,185,186}. Se han definido 5 patrones de infiltración (WPOI 1 a 5), de los cuales WPOI 1 a 4 corresponden a tumores no agresivos (con frentes tumorales amplios o en forma de dedo). Sin embargo los tumores WPOI 5 presentan un patrón de crecimiento con una significativa dispersión del frente tumoral, lo que le confiere un comportamiento agresivo. La presencia de WPOI 5 que predice de forma significativa las recidivas locorregionales y la disminución de la supervivencia libre de enfermedad.

Invasión perineural (PNI)

La presencia de invasión perineural se asocia un peor control locorregional del tumor así como a un mayor riesgo de presentar metástasis linfáticas. También se ha relacionado con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global. Su relación con las metástasis a distancia no está definida⁵⁵. Puede ser intratumoral o extratumoral, así como focal o multifocal.

Invasión linfovascular (LVI)

Igual que la PNI, puede ser intratumoral o extratumoral, focal o multifocal, y constituye un hallazgo histológico con valor pronóstico negativo⁶.

Afectación de los niveles IV o V

A pesar de ser infrecuente (se estima en un 4%⁷), la presencia de enfermedad ganglionar en los niveles IV o V es un reconocido factor de mal pronóstico, siendo criterio suficiente para justificar tratamientos adyuvantes postquirúrgicos.

Otros factores

Al margen de los factores descritos previamente, el estado de salud global del paciente así como la presencia de comorbilidades constituyen factores pronósticos independientes¹²³ (nivel de evidencia III y II respectivamente). La exposición al alcohol y el tabaco, además de constituir un factor de riesgo para el desarrollo de OCC, también ha demostrado relación con la supervivencia.

Algunas publicaciones describen factores moleculares relacionados con un mayor riesgo de enfermedad ganglionar y, por ende, con un peor pronóstico. Destacan la disminución de la expresión de E-Cadherina¹⁸⁷ en el tejido tumoral así como el aumento de la expresión de podoplanina como marcador de densidad linfática tanto peritumoral^{188,189} como ganglionar¹⁹⁰.

La morfometría nuclear sobre el material de biopsia empleado para establecer el diagnóstico de carcinoma escamoso ha demostrado asimismo constituir una herramienta útil para estimar el riesgo de enfermedad cervical, aunque aún son necesarios estudios específicos en casos de ESOSCC para determinar si puede constituir un factor determinante a la hora de definir el manejo del cuello¹⁹¹.

Risk Model

Se trata de un sistema de clasificación de riesgo histológico de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello propuesto por Bradwein-Gensler en 2005¹⁸⁵. Su posterior validación y aplicación ha demostrado un valor añadido al ofrecer información pronóstica adicional para aquellos pacientes ESOSCC¹⁹². Mediante un sistema de asignación de puntos que cuantifican el WPOI, la PNI y la LHR, se determina una puntuación global. Cuando dicha puntuación es de 3 puntos o más, se asigna la categoría de alto riesgo, que se ha relacionado con un aumento del riesgo de recurrencia locorregional y una disminución de la supervivencia libre de enfermedad. Si bien son necesarios más estudios para que sea validado y aceptado internacionalmente, los resultados actuales hace previsible que el *Risk Model* sea incorporado en las próximas guías de la AJCC y NCCN¹⁹³ por su capacidad de identificar pacientes con ESOSCC de alto riesgo, *a priori* tributarios de radioterapia adyuvante.

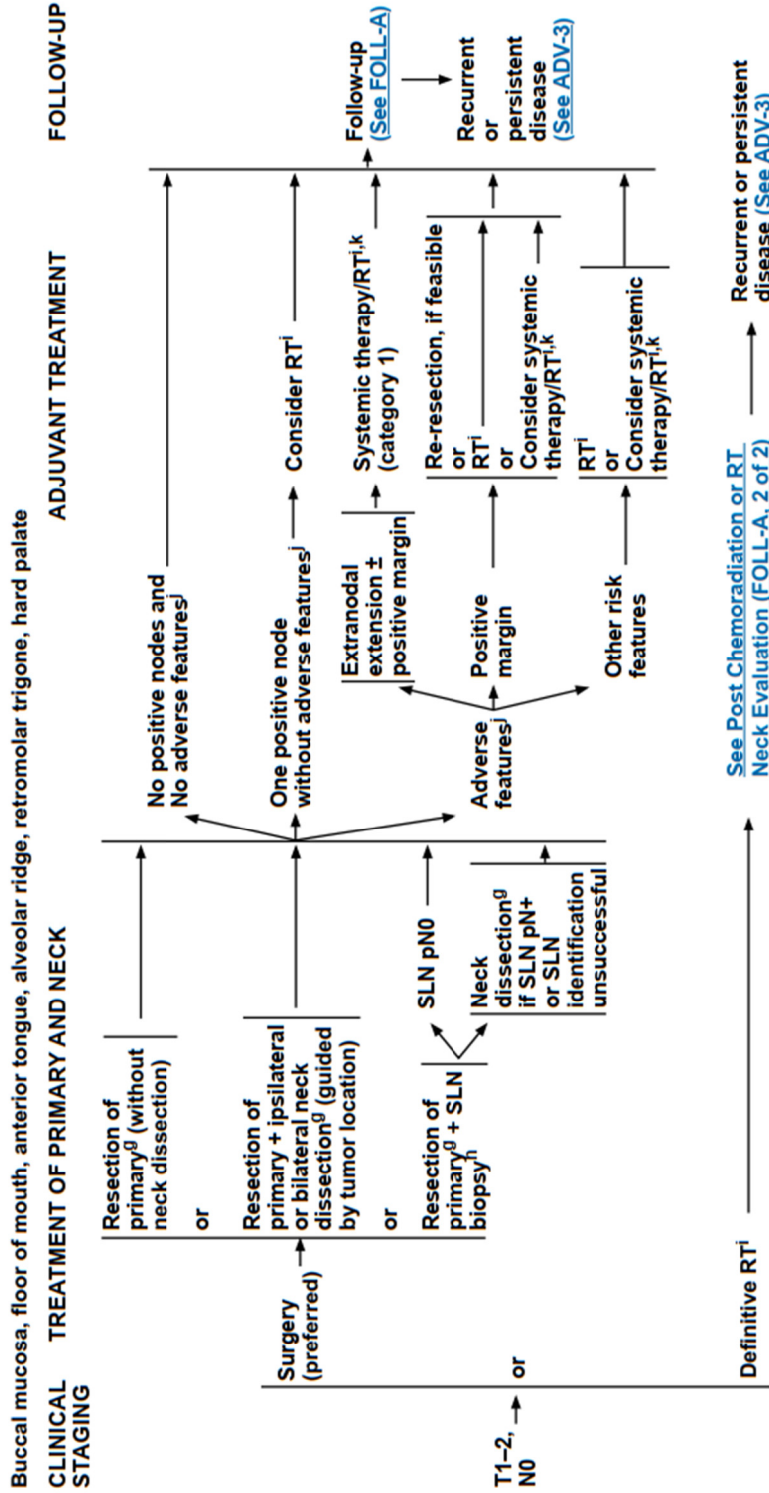
1.1.9. TRATAMIENTO DEL OSCC EN ESTADIOS PRECOCES

Según las guías clínicas de la NCCN⁸ (figura 7), el estándar de tratamiento para el OSCC en estadios iniciales (cT1-2N0 o ESOSCC) es la cirugía, aunque también se acepta un manejo basado en radioterapia definitiva (combinación de braquiterapia para el tumor primario y radioterapia externa para el cuello). Aunque no existe apenas literatura que compare ambas opciones terapéuticas, algunos artículos defienden el mayor control de la enfermedad locorregional mediante cirugía^{81,194,195}, que constituye pues el tratamiento de elección en estadios iniciales. Se recomienda reservar la radioterapia para aquellos pacientes no tributarios de cirugía (comorbilidades significativas) o que rechazan un abordaje quirúrgico por su impacto estético y/o funcional (aunque no deben olvidarse las secuelas asociadas a la radioterapia, como la xerostomía, la disfagia y la osteorradionecrosis).

La presencia de afectación linfática regional constituye el principal factor pronóstico independiente en el cáncer de cabeza y cuello⁶, llegando a reducir la supervivencia en un 50%¹⁹⁶. Es por ello que la adecuada protocolización del manejo terapéutico de la enfermedad regional es de vital relevancia en los pacientes sin enfermedad cervical clínica.

Para estos casos (cT1-2N0 o ESOSCC), las guías de la NCCN⁸ aceptan tres escenarios para el manejo del cuello cN0 cuando el tumor primario es resecado quirúrgicamente: el control clínico o *watchful waiting* (WW), el vaciamiento ganglionar cervical electivo (END) y la biopsia del ganglio centinela (SLNB). A modo de sugerencia, las guías de la NCCN recomiendan un END de niveles I a III (SOHND) cuando la DOI supere los 4mm y no se prevea radioterapia adyuvante. Para tumores con DOI inferior a 4mm, la decisión queda sujeta al juicio clínico⁸, dado que existen estudios que sugieren que un VGC no aporta beneficios este subgrupo de pacientes¹⁹⁷. No obstante, no existe un consenso global, por lo que el tratamiento de elección del cuello clínicamente negativo continúa siendo motivo de discusión.

Aunque la observación clínica reduce los riesgos asociados a la cirugía, existen publicaciones que demuestran que el VGC reduce la tasa de mortalidad específica por enfermedad frente al WW en el OCC (RR 0.57, p=0.014 según Fasanla¹⁹⁸). Además, según D'Cruz¹⁹⁷, el VGC se asocia a un aumento de la supervivencia global a los 3 años frente al WW (80% vs 67.5%, p=0.001 según D'Cruz). No obstante, no existe consenso acerca de dichos hallazgos^{164,197,199-201}, por lo que existe una gran variabilidad en la elección del tratamiento del cuello en el ESOSCC en función del centro^{197,202}.



^gSee Principles of Surgery (SURG-A).
^hSee Sentinel Lymph Node Biopsy in Principles of Surgery (SURG-A, 7 of 9).
ⁱPrinciples of Radiation Therapy (OR-A).
^jAdverse risk features: extranodal extension, positive margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion (See Discussion).
^kSee Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

Figura 7. Algoritmo de tratamiento para el cáncer de cavidad oral en estadio T1-2N0 (extraído de las guías de práctica clínica de la NCCN⁸)

De forma general, la mayoría de centros abogan por el END para el manejo del cuello en el ESOSCC. Éste puede ser unilateral o bilateral, según la localización del tumor primario. Si bien en el cáncer de orofaringe la indicación de VGC bilateral es habitual por su mayor tendencia a presentar drenaje linfático bilateral, en el cáncer de cavidad oral las recomendaciones oficiales limitan la recomendación a aquellas lesiones avanzadas con afectación de la línea media o próximas a ella^{8,144}.

El riesgo de recurrencia o desarrollo de un segundo tumor primario obliga a un estrecho control posterior, a individualizar según el riesgo de cada paciente²⁰³. Las últimas guías de la NCCN⁸ recomiendan controles cada 1-3 meses durante el primer año, 2-6 meses durante el segundo, 4-8 meses durante el tercer, cuarto y quinto año, y de forma anual a partir de entonces⁸. Dichos controles deben consistir en una minuciosa exploración física, incluyendo una fibroscopia para el estudio del tracto aerodigestivo superior. Las pruebas de imagen se deben reservar para aquellos casos con sospecha clínica o para evaluar las áreas inaccesibles a la exploración física.

Watchful Waiting

Consiste en la observación clínica estrecha tras la exéresis tumoral para detectar de forma precoz aquellos casos erróneamente diagnosticados como N0 y así proceder a un vaciamiento cervical terapéutico (TND) tan pronto como se presente la recidiva cervical, evitando así el sobretratamiento asociado al END.

Sin embargo, una actitud expectante requiere de controles frecuentes y costosos, puesto que en estos casos es de vital importancia el diagnóstico precoz de la enfermedad cervical cuando ésta se manifiesta²⁰⁴.

En general se reserva esta opción para aquellos pacientes con menor riesgo de diseminación linfática, especialmente cuando el tumor es menor de 2cm, la DOI es inferior a 4mm y el grado histológico es favorable. Queda formalmente contraindicada cuando es previsible que el paciente no cumpla adecuadamente el protocolo de seguimiento¹⁹⁵.

Vaciamiento ganglionar cervical

El vaciamiento ganglionar cervical electivo (END) constituye de momento el *gold standard* para el manejo del ESOSCC, dado que ofrece información diagnóstica acerca del estadio ganglionar cervical a la vez que resulta terapéutico para aquellos pacientes finalmente diagnosticados de enfermedad regional (pN+). Además, ha demostrado reducir la tasa de recidiva regional y metástasis a distancia^{153,197,198,204–207} frente al WW, por lo que continúa siendo el tratamiento de elección para el manejo del cuello en la mayoría de centros.

Clásicamente se ha defendido el END en el ESOSCC cuando el riesgo de MLO supera el 20%^{6,7,153,208}. Respecto a su extensión, se ha abogado tradicionalmente por el RND o MRND, a pesar de acompañarse ambas opciones de una morbilidad significativa para el paciente.

Aquellos que abogan por vaciamientos cervicales extensos lo hacen con el objetivo de asegurarse un mayor control de la enfermedad cervical y apoyándose en los estudios de Busaba y Fabian²⁰⁹, que demostraron que la preservación de estructuras no linfáticas se correlaciona con una reducción en el número de ganglios extirpados. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que la afectación del nivel IV en el ESOSCC es suficientemente infrecuente como para justificar extender el END a nivel IV^{15,134,137,140,141,151,157,203,210-212}, convirtiendo el SOHND en el VGC de elección en la mayoría de centros^{133,137-141,144,203,205,213}, aunque la decisión es controvertida y algunos autores abogan por un VGC de los niveles I a IV²¹⁴ o un MRND²¹. En esta misma línea, la preservación del nivel IIb ha sido defendida como es un procedimiento viable y oncológicamente seguro aplicable a los tumores de cavidad oral, dado que raramente presenta afectación aislada^{136,144,215,216}. Sigue siendo discutido el tipo de VGC indicado para los tumores de lengua móvil por su aparente mayor riesgo de presentar afectación de los niveles IIb y IV^{142-145,203,216}.

Biopsia del ganglio centinela

La biopsia del ganglio centinela (SLNB) constituye una alternativa al VGC para aquellos casos de enfermedad en estadios iniciales. Permite ofrecer un abordaje con menor morbilidad que el VGC, que deberá realizarse en estos casos como herramienta terapéutica (TND) cuando el ganglio centinela resulta positivo. Sin embargo requiere de una logística específica y, como otras técnicas, adolece de una curva de aprendizaje significativa. Su desarrollo y progresiva implantación constituye un gran paso en la reducción de la morbilidad quirúrgica frente al END a la vez que puede volver obsoleta la observación clínica para los pacientes con cáncer de OCC en estadio T1-T2 N0.

Según las últimas guías¹⁸³ los pacientes sometidos al protocolo de SLNB deben completar un estricto seguimiento para detectar precozmente recidivas cervicales atribuibles a la posible (aunque limitada) existencia de falsos negativos. Se recomienda la realización de un estudio ecográfico cervical cada 3 meses durante los primeros 12 a 18 meses, cuando el riesgo de desarrollar recidiva cervical es máximo^{16,183}. En caso de no poder cumplir tales recomendaciones, la biopsia del ganglio centinela debería ser desaconsejada y reemplazada por un vaciamiento ganglionar cervical electivo.

1.2. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

1.2.1. CONCEPTOS GENERALES Y RECUERDO HISTÓRICO

Conceptos generales

La biopsia del ganglio centinela (SLNB) es una técnica mínimamente invasiva que permite la exéresis y el estudio histológico del ganglio centinela (GC) para estimar las probabilidades de progresión linfática de la enfermedad tumoral. La ausencia de depósitos tumorales en el GC permite asumir la ausencia de progresión linfática del tumor primario, evitando así la realización de un vaciamiento ganglionar. Por el contrario, la presencia de depósitos tumorales en el GC constituye una indicación para completar la exéresis del tumor primario con el vaciamiento ganglionar del territorio linfático asociado al tumor.

La SLNB permite pues identificar aquellos pacientes con diseminación regional para indicar con mayor precisión la necesidad de un vaciamiento ganglionar. Además, el mapeo del drenaje linfático permite definir con mayor precisión los niveles ganglionares de mayor riesgo. No obstante, no está exenta de inconvenientes, como son la existencia de falsos negativos, las complicaciones quirúrgicas y la posible necesidad de realizar un VGC terapéutico (TND) de forma diferida.

El concepto del ganglio centinela (GC) se basa en dos principios: el drenaje linfático de un territorio anatómico se produce de forma *ordenada* hacia un territorio ganglionar *predecible* y las células tumorales en tránsito generan depósitos tumorales en aquellos ganglios que atraviesan.

La aplicación práctica de dichos principios en oncología determina que el primer ganglio en recibir el drenaje linfático del territorio donde se asienta el tumor primario será por lo tanto también el primero en desarrollar una metástasis linfática. Además, el análisis de dicho ganglio permitirá predecir el riesgo de afectación del resto del territorio linfático, pues si el GC (definido como primer ganglio en recibir el drenaje linfático del tumor primario) no contiene células neoplásicas, es altamente improbable que exista afectación en el resto de los ganglios linfáticos.

El modelo del ganglio centinela es por lo tanto un modelo con especial relevancia en los tumores con predilección por la diseminación linfática por encima de la hematógena, en los que el protocolo de tratamiento incluye de forma clásica el vaciamiento del territorio linfático asociado al tumor primario.

Recuerdo histórico

La biopsia del ganglio centinela, basada en el concepto de la diseminación linfática secuencial propuesto por Halsted a finales del siglo XIX²¹⁷, constituye una de las técnicas cuyo desarrollo ha revolucionado en mayor medida más la cirugía oncológica a lo largo de las últimas décadas.

El término “ganglio centinela” aparece en la literatura por primera vez en 1960²¹⁸ en el contexto de un tumor parotídeo, no siendo retomado hasta 1975 por Schein²¹⁹. Sin embargo, fue Cabañas en 1977²²⁰ quien estableció con mayor detalle el concepto del ganglio centinela como herramienta para justificar la realización de un vaciamiento ganglionar en función del estado histológico del ganglio centinela detectado mediante linfoangiografía.

A raíz del estudio de Cabañas se publicaron alrededor de una decena de artículos acerca de la técnica del ganglio centinela para el manejo del cáncer de pene hasta que en 1992 Morton publicó el primer artículo en presentar los resultados de la aplicación de dicha técnica en el estudio y manejo del melanoma mediante el uso de azul de isosulfan²²¹.

Poco tiempo después, en 1993, se publicó el primer ensayo en gatos para determinar la utilidad del Tc^{99m} para la identificación preoperatoria mediante linfogammagrafía e intraoperatoria mediante sonda gammagráfica²²², para luego iniciar ensayos clínicos en pacientes con diagnóstico de melanoma²²³, confirmando que su diseminación linfática no se produce de forma aleatoria sino siguiendo un patrón ordenado y progresivo²²⁴.

A partir de la década de los 90 se produjo un rápido desarrollo del concepto de la biopsia selectiva del ganglio centinela, describiéndose los primeros estudios en cáncer de mama tanto con el uso de colorantes (azul de isosulfan al 1%)^{225,226} como de coloides radiactivos²²⁷.

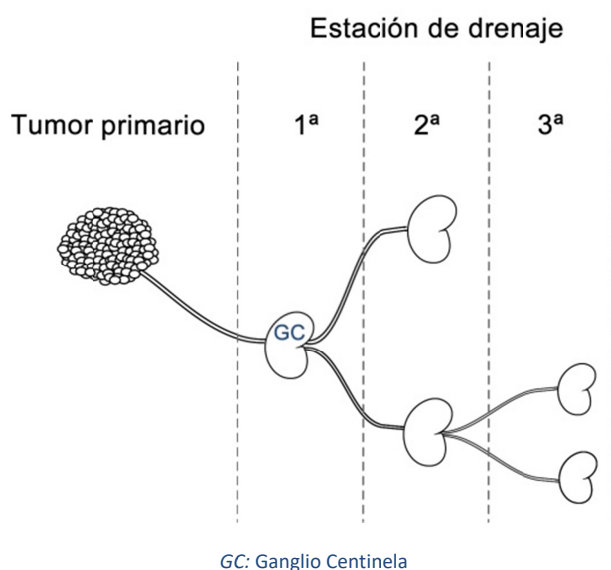
Desde entonces, su uso en el cáncer de mama y en el melanoma ha quedado validado²²⁸⁻²³⁰ y ha sido reconocido en las guías clínicas como parte del protocolo diagnóstico-terapéutico. En el territorio de cabeza y cuello se encuentra validado para carcinomas escamosos cutáneos²³¹, melanoma cutáneo y cáncer de cavidad oral y orofaringe. Se encuentra además en estudio para su aplicación en otras localizaciones, tanto en territorio genitourinario (próstata, útero, cérvix, vulva, ovarios) como gastrointestinal (estómago, esófago, colon)²³².

1.2.2. DEFINICIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

La primera definición formal del ganglio centinela fue propuesta por Morton en el contexto de su aplicación para el melanoma. Sugirió entonces que se trataba del ganglio más cercano al tumor primario, en su vía de drenaje linfático (“*the lymph node nearest the site of the primary melanoma, on the direct drainage pathway*”)²²¹ para posteriormente matizar en un estudio sobre pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que era el primer ganglio en recibir drenaje linfático del tumor (“*the first (“sentinel”) axillary lymph node draining the primary tumor, which is the most likely to contain tumor cells that have spread to the axilla*”)²²⁶.

El uso de colorantes dio pie a asumir que todo aquel ganglio teñido de azul debía ser considerado como ganglio centinela. Este concepto erróneamente omite el concepto de secuencialidad, por lo que identifica indistintamente como GC los ganglios de la primera estación de drenaje (formalmente los únicos a considerar como ganglios centinela) y aquellos presentes en las sucesivas estaciones (figura 8). Además, tampoco tiene en cuenta que el colorante puede pasar de largo del primer ganglio de drenaje (el GC) cuando éste se encuentra obstruido por una masa tumoral.

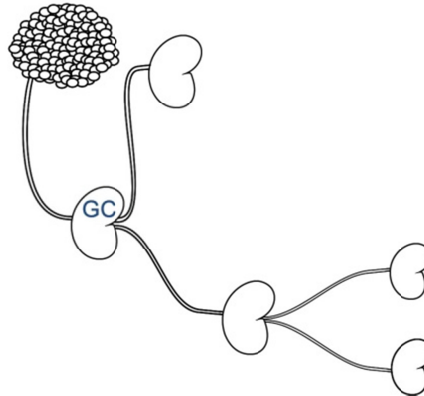
Figura 8. Concepto de estaciones de drenaje. (Fuente: elaboración propia)



Con la llegada de los radiotrazadores y la linfogammagrafía, las diferentes formas de interpretar las imágenes dieron otras tantas definiciones del ganglio centinela, tal y como puso de manifiesto Flach²². Inicialmente se empezó a asumir que el ganglio centinela era el ganglio captante más próximo al tumor. Sin embargo, esta definición no tiene en consideración la fisiología del drenaje linfático, tal y como después puso en relieve Taylor mediante un estudio linfogammagráfico dinámico²³³ (figura 9).

Figura 9. El ganglio con radiotrazador más próximo al tumor no necesariamente es el ganglio centinela. El GC es el primero en recibir drenaje linfático del tumor, pero puede emitir posteriormente eferencias hacia ganglios más cercanos al tumor. (Fuente: elaboración propia)

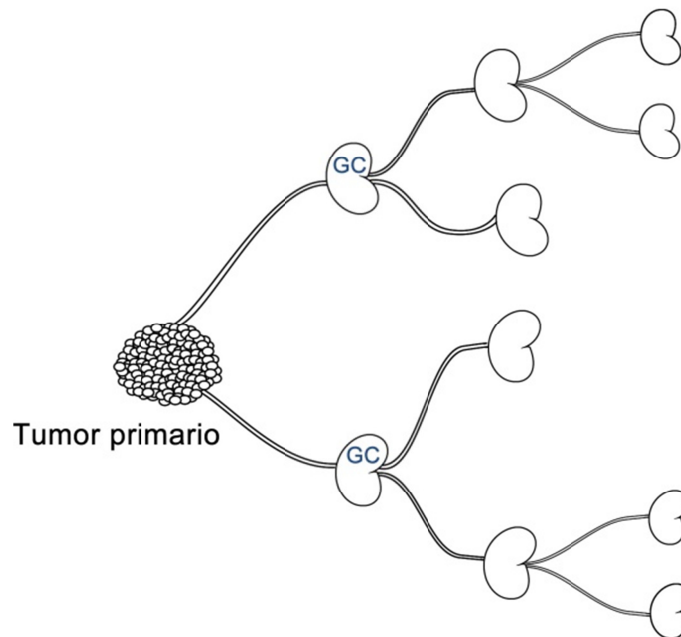
Tumor primario



La definición según la cual el ganglio centinela es el primero en mostrar captación de contraste durante las primeras fases de la linfogammagrafía dinámica parece más precisa. No obstante, no tiene en cuenta que pueden existir múltiples vías de drenaje linfático para un mismo territorio anatómico, por lo que el ganglio centinela no tiene por qué ser único^{221,234,235} (figura 10).

Por otro lado, los estudios linfogammagráficos dan pie a asumir que el ganglio centinela es aquél con mayor captación de trazador (el ganglio más *caliente*, también denominado GC1 o GC_{max}), dado que parece natural que por el efecto filtro de los ganglios sean los primeros en recibir trazador los que más acumulen. Aunque *a priori* pueda parecer una asunción intuitiva, no tiene en cuenta varios factores que la rebaten sin lugar a dudas. La cantidad de trazador acumulado en un ganglio depende efectivamente de su posición en la cadena de drenaje, pero también de sus dimensiones y de la cantidad de vasos linfáticos aferentes que recibe. Además, se ha demostrado que los ganglios afectados por depósitos tumorales pueden presentar tal saturación del tejido ganglionar que no lleguen a acumular apenas trazador²³⁶.

Figura 10. El ganglio centinela no tiene por qué ser único (Fuente: elaboración propia)



Finalmente, algunos autores (especialmente aquellos que participan activamente en la fase quirúrgica del SLNB) tienen tendencia a asumir que todo ganglio con actividad radiactiva debe ser considerado como un ganglio centinela. Se trata de una definición excesivamente amplia que lleva a cirugías innecesariamente agresivas con una morbilidad no muy diferente a la de un vaciamiento ganglionar.

La posibilidad de medir la actividad radiactiva de los ganglios permite establecer una definición cuantitativa según la cual se establece un umbral de radiación a partir del cual se define un ganglio como centinela. No obstante, la acumulación de radiotrazador es altamente variable (entre 0.001% y 6.8% según la serie²³⁷), y es difícil definir un valor basal (radiación de fondo del cuello, radiación de un ganglio *no centinela*...) para que la definición sea suficientemente reproducible.

Así pues, la definición modificada de Morton según la cual se trata del primer ganglio en recibir drenaje linfático del tumor parece ser la más precisa aunque incompleta por la posible existencia de múltiples vías de drenaje linfático. Se trata además de una definición con dificultades para ser trasladada al estudio gammagráfico preoperatorio así como al propio campo quirúrgico, tarea que deben resolver las respectivas guías de trabajo logradas mediante consenso de expertos internacionales.

1.2.3. MARCAJE E IDENTIFICACIÓN PREOPERATORIA DEL GANGLIO CENTINELA

La adecuada identificación del ganglio centinela requiere del uso de un sistema de trazadores específicos que, al ser inyectados en la vecindad del tumor, sigan su mismo patrón de drenaje linfático. Los trazadores deben pues ser capaces de migrar desde el espacio intersticial hacia los capilares linfáticos, donde deben poder circular libremente hasta los ganglios linfáticos, para ser posteriormente captados y retenidos por los macrófagos, permitiendo su posterior localización.

Para ello, los trazadores del sistema linfático deben cumplir una serie de características fisicoquímicas pero también farmacocinéticas. Aunque no existe un claro consenso acerca del peso relativo de cada variable, las principales características de un trazador son el tamaño, la forma y la carga²³⁸.

El trazador ideal debería presentar una rápida absorción para reducir la acumulación de producto en el lugar de inyección, que resulta deletérea tanto en trazadores basados en la emisión de radiactividad (por el fenómeno *shine-through* y el efecto *blooming*) como en aquellos basados en la coloración del tejido (por la distorsión visual del campo operatorio). Además, debería presentar una afinidad por el tejido linfático, con una mayor retención en los ganglios de primer escalón y escasa migración a los ganglios distales.

Los primeros trabajos de Morton se desarrollaron con colorantes, para posteriormente desarrollarse el uso de radiotrazadores, pudiendo usarse ambos de forma combinada.

Colorantes

Los colorantes constituyen una guía visual para la identificación del trayecto del drenaje linfático, marcando tanto los vasos como los ganglios linfáticos. Los principales colorantes utilizados para el marcaje del ganglio centinela son el azul de sulfán (también llamado azul patentado V), su isómero el azul de isosulfán y el azul de metileno. El colorante más utilizado en Europa es el azul de sulfán (Patent Blue V, Laboratoire Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France), mientras que el azul de isosulfán (Lymphazurin™) es más habitual fuera del continente²³⁵.

De forma global, los colorantes drenan con cierta velocidad hacia el sistema linfático, de donde son eliminados también con cierta celeridad. La coordinación temporal de la inyección y posterior cirugía tiene especial relevancia con los colorantes, puesto que una inyección muy precoz puede resultar en el marcaje de territorios ganglionares muy distantes, y una inyección muy reciente no mostrará tinción cervical alguna.

Tras su administración, el azul de sulfán y el azul de isosulfán se unen débilmente a la albúmina gracias a sus dos grupos sulfónicos²³⁹. Se estima que alrededor del 5% del producto

administrado se une a las proteínas plasmáticas y drena a través del sistema linfático, mientras que el 95% restante entra en el torrente sanguíneo directamente.

El azul de metileno no contiene grupos sulfónicos (SO_3H) en su estructura, por lo que no se une a proteínas plasmáticas²³⁹ y por lo tanto es absorbido por los capilares sanguíneos como cualquier otro componente soluble inerte. Sin embargo ha sido utilizado ampliamente en la SLNB del cáncer de mama²⁴⁰, y aunque existen escasas publicaciones recientes demostrando su eficacia para el estadiaje cervical en el ESOSCC²⁴¹, existen ensayos prospectivos que demuestran un rendimiento equivalente al azul de sulfán en el cáncer de mama²⁴²⁻²⁴⁴. Entre sus ventajas destaca el fácil acceso y bajo coste.

Dado que la afinidad por las proteínas plasmáticas resulta crucial para la difusión linfática de los colorantes, aquellos con mayor número de grupos sulfónicos deberían ser preferidos por su mayor eficiencia. Entre ellos destaca el azul de Evans, con una afinidad por las proteínas plasmáticas del 70% (frente al 5% del azul de sulfán)²³⁹ gracias a sus cuatro grupos sulfónicos. Además, presenta una metabolización hepática, por lo que no produce tinción de la orina como el azul de sulfán. Sorprende sin embargo su escasa presencia en la literatura a pesar de sus múltiples aplicaciones en biomedicina²⁴⁵.

Técnicamente, la administración de colorante no es complicada. Consiste en la inyección de entre 2 y 4 infiltraciones peritumorales que deben complementarse con una inyección intratumoral profunda (para evitar derrame de colorante cuando se trate de lesiones friables)²³⁵. Una vez infiltrado, el colorante drena a través del sistema linfático, igual que ocurre con el radiotrazador, tiñendo a su paso los canales linfáticos hasta su llegada a la primera estación de drenaje linfático. Entre la inyección y la llegada a los primeros ganglios linfáticos transcurren aproximadamente 10 a 15 minutos, por lo que la infiltración debe realizarse en quirófano justo antes de abordar el cuello. El desconocimiento de la farmacocinética de los colorantes vitales puede ser una explicación plausible para el fracaso de Pitman en su estudio de 1998²⁴⁶.

La tinción con colorantes puede generar ciertas dificultades para la resección del tumor primario, por lo que se recomienda marcar con diatermia los márgenes de resección antes de la infiltración de colorante. Sin embargo, no se ha demostrado que interfiera en la identificación histológica de los márgenes tumorales¹⁸³. Por otra parte, su uso se asocia a interferencias con las lecturas de pulsioximetría, por lo que el equipo de anestesiología debería estar informado de la administración de colorantes^{183,247,248}.

Se han descrito casos de reacciones alérgicas e incluso anafilaxia tras la administración de azul de sulfán y azul de isosulfán, que presentan reactividad cruzada^{239,249,250}. También existen publicaciones de reacciones alérgicas tras la administración de azul de metileno²⁵¹, aunque su menor visibilidad en la literatura probablemente esté en relación con su menor uso como trazador. Además, su uso está formalmente contraindicado en niños, mujeres en período de lactancia y embarazadas, así como en aquellos pacientes con antecedentes de alergia al producto o a alguno de sus componentes.

Según las guías vigentes¹⁸³, el uso de colorante en la biopsia del ganglio centinela debe limitarse a complementar la información ofrecida por la administración de radiotrazador. Su uso de forma aislada queda formalmente desaconsejada para el manejo del cuello en ESOSCC¹⁸³, aunque algunos autores defienden su uso de forma aislada en países con menos recursos, asumiendo por el contrario una significativa reducción en la tasa de detecciones del ganglio centinela^{241,252}.

Radiotrazadores

Históricamente se ha utilizado una amplia variedad de marcadores para los estudios linfogammagráficos, destacando en los inicios el uso de coloides marcados con ¹⁹⁸Au^{253,254}. Debido a sus mejores características físicas y su perfil de seguridad²³⁸, más favorables para el drenaje linfático, Thommesen²⁵⁵ introdujo el ^{99m}Tc como isótopo, que ha sido utilizado como marcador para diferentes moléculas (dextranos, albúmina, coloides).

Para una adecuada visualización de los ganglios linfáticos, el radiotrazador debe ser drenado mediante el sistema linfático (lo que explica la utilidad de los trazadores basados en la albúmina) para así llegar a los ganglios linfáticos, donde será fagocitado y retenido por los macrófagos.

Actualmente se encuentra disponible una amplia variedad de coloides en base a ^{99m}Tc, aunque de forma general su elección depende en gran medida de la disponibilidad, siendo los más utilizados el coloide de azufre (Estados Unidos), los nanocoloides de albúmina (Europa) y el trisulfuro de antimonio (Australia y Canadá)²⁵⁶. En España, los radiotrazadores con mayor disponibilidad son Nanocis® (coloide de azufre marcado con ^{99m}Tc) y Nanocoll® (nanocoloide de albúmina humana marcado con ^{99m}Tc).

Múltiples factores participan en la biodistribución y eficacia diagnóstica de los nanocoloides: el tamaño, la forma, la carga, la actividad específica y la dosis administrada.

El **tamaño** del trazador constituye el factor que más influye sobre el comportamiento de una partícula una vez inyectada en el espacio intersticial. Las partículas de pequeño tamaño migran con mayor velocidad y tienden a pasar de largo del ganglio centinela, acumulándose en mayor concentración en *ganglios no centinela* (GNC)^{106,256}. Pueden incluso drenar directamente a través de los capilares, evitando así el sistema linfático²³⁸. Las partículas de gran tamaño migran más lentamente y tienen mayor facilidad para ser retenidas en el ganglio centinela, aunque si su tamaño es excesivo (>200nm) pueden llegar a quedar atrapadas en el lugar de inyección y favorecer así el fenómeno *shine-through*²⁵⁷. En Europa se utilizan principalmente coloides de pequeño o mediano tamaño (Nanocoll® 5-80nm, Nanocis® 50-200nm), donde la distribución de ^{99m}Tc resulta además significativamente heterogénea en función del tamaño de la partícula²⁵⁸. Dichas apreciaciones no son aplicables a Lymphoseek®(^{99m}Tc-tilmanocept), un

dextrano con un tamaño de 7nm pero cuya afinidad por el tejido linfático viene dado por su capacidad para unirse al receptor CD206²⁵⁶.

Recientemente se ha descrito la relevancia de la **forma** de las partículas en la capacidad de los macrófagos para fagocitarlas. Modelos teóricos apoyados por estudios experimentales defienden que la forma de una partícula en la zona de contacto con el macrófago constituye un factor determinante en la activación del proceso de fagocitosis^{259,260}. Si bien dichos hallazgos son de extraordinaria relevancia para optimizar los sistemas de liberación de fármacos mediante micro y nanopartículas²⁶¹, su relevancia en los modelos actuales de administración de trazador parecen limitados. No obstante, se trata de un factor que deberá tenerse en cuenta en caso de desarrollarse nuevos sistemas de administración y entrega de radiotrazador (liposomas o microesferas polimerizadas).

El **peso molecular** (PM) se relaciona con la capacidad de penetración al sistema capilar, de forma que las moléculas con mayor PM tienen mayor tendencia a drenar al sistema linfático²³⁸. Los compuestos con un PM superior a 16.000 g/mol son absorbidos en su mayoría por el sistema linfático local, lo que explica la afinidad linfática de la albúmina humana marcada con ^{99m}Tc (67.000 g/mol) y el dextrano marcado con ^{99m}Tc (110.000 g/mol) entre otros.

Debido a la limitada capacidad de los macrófagos para fagocitar el trazador, se ha sugerido que se debe tratar de administrar la máxima cantidad de ^{99m}Tc en el menor número de partículas posible²⁶² (actualmente sólo el 5% de las partículas de nanocoloide están marcadas con ^{99m}Tc)¹⁰⁶, por lo que resulta necesario optimizar el número de átomos de tecnecio por partícula para aumentar la **actividad específica** (radiactividad por unidad de masa).

Respecto a la **dosis**, las guías actuales recomiendan el uso de 40-50 MBq para protocolos de un solo día y hasta 70-120 MBq para protocolos de dos días²⁶³, siendo el objetivo el de conseguir una actividad mínima de 10MBq el día de la intervención²³⁵. Ésta debe administrarse diluida en un volumen no mayor de 0.5mL, siendo necesario homogeneizar suavemente el producto antes de administrarlo, pues los coloides son suspensiones con tendencia a decantar. Es asimismo recomendable aplicar anestesia local previamente para evitar movimientos involuntarios y aumentar el confort del paciente. Respecto a su distribución, debe administrarse mediante 2 a 4 infiltraciones submucosas peritumorales, que habitualmente se realizan en los puntos cardinales²⁶³. Para prevenir la contaminación de la saliva, el paciente debe realizar un enjuague posterior a la inyección del radiotrazador. Además, para asegurarse la presencia de un nivel de radiación suficientemente elevado para ser detectado por la gammacámara portátil (PGC), la infiltración de radiotrazador debe realizarse dentro de las primeras 24 horas previas a la intervención quirúrgica.

El interés de aplicar el radiotrazador en la periferia del tumor radica en la crucial importancia de los linfáticos peritumorales en la diseminación del tumor. Tal y como describieron Padera¹¹⁵ y Dedhia¹¹⁴, los vasos linfáticos intratumorales profundos son habitualmente disfuncionales, y por lo tanto de escasa utilidad para favorecer el paso de células tumorales al torrente linfático, por lo que el drenaje linfático del tumor se puede identificar con mayor precisión infiltrando el trazador en la periferia del mismo.

Las reacciones adversas a los radiotrazadores son escasas hasta la fecha, habiéndose descrito algún caso de reacción alérgica aunque todas ellas de carácter menor²⁶⁴⁻²⁶⁶. En cualquier caso, el uso de trazadores como Nanocoll® debería estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a productos derivados de albúmina humana.

El uso de radiotrazadores implica la exposición a cantidades variables de radiactividad tanto al paciente como al personal que participa en el protocolo del SLNB. Estudios realizados en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center han confirmado la seguridad del procedimiento, que representa una dosis efectiva de alrededor de 0.2mSv²⁶⁷ (a comparar con la radiación natural de fondo, que es de 3mSv por año, con una radiografía de tórax, que es de 0.1mSv o con un PET/TC, que es de 25mSv²⁶⁸). Respecto al personal de quirófano, la dosis estimada durante el procedimiento es inferior a 1μSv/hora (de acuerdo con los estudios de Klausen²⁶⁹ y Sera²⁷⁰ en el cáncer de mama y el melanoma respectivamente), por lo que no es necesario adoptar ninguna medida de protección específica. Para el personal de quirófano en período de gestación o que sospeche un embarazo, la dosis efectiva tras 100 intervenciones sigue siendo inferior a los límites recomendados para mujeres embarazadas²⁶⁹. La exposición para el equipo de anatomía patológica es igualmente insignificante, y tampoco es necesario etiquetar las muestras remitidas a estudio como material radiactivo²⁶³. Sin embargo sí puede ser necesario procesar de forma específica las gasas y otros materiales de desecho generados durante la intervención²⁷¹.

Uso combinado de radiotrazador y colorante

El uso de radiotrazadores permite la localización preoperatoria de los depósitos radiactivos mediante el uso de LG o SPECT (asociado o no a tomografía computerizada simultánea) a la vez que facilita la detección intraoperatoria de los depósitos de marcador mediante el uso de una sonda gamma. Sin embargo, su mayor limitación consiste en la dificultad de ofrecer una guía visual intraoperatoria. Para superar dicho problema se pueden emplear colorantes, que permiten visualizar los vasos linfáticos y ganglios asociados al tumor primario en alrededor del 50% de los casos^{129,183,235,272}.

No obstante, el uso de colorantes sigue siendo controvertido, dado que pueden dificultar la resección del tumor primario, por lo que existe actualmente un creciente interés por el uso de marcadores fluorescentes como el verde de indocianina (ICG). Al no teñir el campo quirúrgico (bajo luz blanca), éstos no dificultan la resección tumoral. Sin embargo, con la ayuda de una cámara de infrarrojo cercano (NIR), es posible visualizar los depósitos de trazador fluorescente durante la cirugía, ofreciendo las mismas ventajas que aportaría el uso de colorantes.

El grupo de consenso dirigido por McGurk¹⁸³ establece como recomendación el uso de un trazador óptico (preferiblemente ICG aunque también se acepta colorante azul) para facilitar la identificación del ganglio centinela, especialmente en tumores del suelo de la boca, donde la visualización de colorante reduce significativamente la pérdida de precisión de la sonda

gamma derivada del efecto *shine-through*. Además, también permite detectar aquellos ganglios donde los depósitos tumorales impiden el marcaje con radiotrazador.

Identificación preoperatoria

La identificación prequirúrgica del ganglio centinela se basa en la realización de una linfogammagrafía planar, un SPECT o un SPECT-CT para localizar los depósitos de radiotrazador. La toma de imágenes debe incluir todo el territorio susceptible de recibir drenaje linfático, por lo que se recomienda realizar el estudio en hiperextensión cervical, que resulta imprescindible para exponer adecuadamente el nivel I. Habitualmente dicho estudio se realiza el día antes de la intervención, aunque los protocolos en un mismo día han demostrado su viabilidad y fiabilidad²⁷³.

El protocolo de adquisición de imágenes consta de múltiples fases, de acuerdo con las recomendaciones de las guías vigentes²⁶³. Destacan tres tomas de imágenes linfogammagráficas: estudio dinámico, imágenes tempranas e imágenes tardías.

En un primer momento se realiza un estudio dinámico inmediato, que se inicia en los primeros 5 minutos tras la administración de radiotrazador y dura aproximadamente 10-15 minutos, cuyo objetivo es visualizar los vasos linfáticos que drenan el tumor primario. Al finalizar el estudio dinámico se realiza una adquisición temprana (estática) para detectar los ganglios linfáticos que reciben drenaje directo del tumor. Finalmente, al cabo de 60-120 minutos de la inyección se realiza una adquisición tardía (estática) para diferenciar la primera estación de drenaje de las sucesivas mediante comparación con las imágenes tempranas^{118,263}. En ocasiones, las imágenes tardías revelan una zona de captación de trazador de aparición diferida y más próxima al tumor primario que otros depósitos detectados en la fase temprana; tales depósitos de radiotrazador deben ser considerados como ganglios centinela independientemente de su aparición tardía²⁶³. La localización de los ganglios identificados como ganglios centinela debe marcarse en piel con un rotulador indeleble para guiar el abordaje quirúrgico¹²⁹.

En caso de disponerse de SPECT-CT, éste debe realizarse inmediatamente tras la adquisición tardía para proveer de información anatómica precisa acerca de la localización de los diferentes ganglios identificados en los estudios linfogammagráficos previos. La aplicación de nuevas técnicas como la proyección de máxima intensidad (MIP) constituye una ayuda adicional para identificar y localizar los ganglios centinela.

La interpretación de las imágenes debe permitir diferenciar las siguientes categorías de ganglios:

- GC Definitivo (Definite SLNs): dicese de aquellos ganglios que drenan del tumor primario, visualizándose sus propios vasos linfáticos aferentes o cuando un único ganglio radiactivo es visualizado en un territorio linfático.

- GC Altamente Probable (Highly probable SLNs): dicese de aquellos ganglios que aparecen entre el lugar de inyección de radiotrazador y el primer ganglio en captar trazador o de aquellos que presentan una progresiva captación de trazador a lo largo de las adquisiciones estáticas.
- GC Poco Probable (Less probable SLNs): dicese de aquellos que aparecen más allá de la primera estación de drenaje.

La ausencia de detección de ganglios captantes de radiotrazador puede estar en relación con una técnica de infiltración incorrecta, excesiva proximidad del ganglio centinela al tumor primario o por bloqueo tumoral del este último. En tal situación se recomienda repetir la inyección de trazador^{16,118,151}, aunque algunos autores prefieren proceder a un vaciamiento ganglionar electivo²³⁵.

El mapeo del drenaje linfático permite también detectar los denominados ganglios en tránsito (*in transit nodes* o *interval nodes*). Se trata de ganglios linfáticos localizados siguiendo el trayecto de un vaso linfático antes de su llegada a un territorio ganglionar. Si bien concepto ha sido desarrollado en el contexto del melanoma maligno²⁷⁴⁻²⁷⁶ (donde se asocia a una mayor tasa de recidivas²⁷⁷), sólo la descripción de los ganglios linguales de Ozeki²⁷⁸ parece ajustarse a esta definición en el cáncer de cavidad oral.

1.2.4. IDENTIFICACIÓN INTRAOPERATORIA Y SECUENCIA QUIRÚRGICA

Identificación intraoperatoria

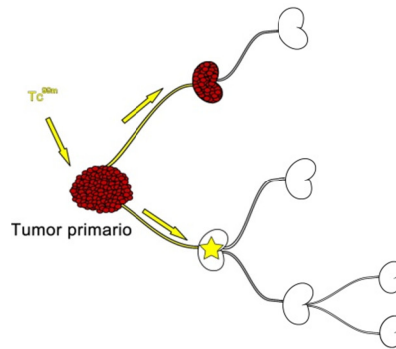
Aunque con cierto grado de variación, la identificación intraoperatoria se realiza durante las primeras horas tras la inyección de radiotrazador. Además, se puede combinar con otras técnicas de marcaje, como la inyección peritumoral de colorante, que se lleva a cabo al iniciar la cirugía. Se facilita así la cirugía, pues la localización y disección se realiza gracias a la sonda gamma y la identificación *in situ* se facilita por la tinción²⁵⁷.

La identificación de los ganglios con radiotrazador (“ganglios calientes” o *hot nodes*) se realiza mediante el uso de una sonda gamma, que además permite cuantificar su radiactividad en número de cuentas por segundo (cps). Se trata de un instrumento portátil, con un cabezal de 12-15mm aislado lateralmente para detectar únicamente la radiación que recibe en su eje longitudinal²³⁵. Se reduce así la detección de radiación dispersa proveniente de la zona de infiltración, salvo cuando la sonda se orienta en la dirección del tumor primario (efecto *shine-through*), lo que dificulta la identificación de ganglios calientes próximos a éste. De forma general, el número de cuentas de un ganglio centinela es entre 10 y 100 veces mayor a la radiación de fondo del lecho quirúrgico (que no debería exceder las 8-10 cps)²³⁵, aunque existe una variabilidad significativa en función de la dosis, el tipo de trazador y el tiempo transcurrido desde la inyección¹⁰⁶. Una vez identificado un ganglio caliente, debe determinarse el número de cuentas tanto *in vivo* en base a la cifra media dada por la sonda gamma durante un escaneo de 10 segundos.

Según las guías actuales para el OSCC¹⁸³, todo ganglio con un número de cuentas 10 superior a la radiación cervical de fondo y que alcance al menos el 10% del contaje del ganglio más caliente debe ser considerado como un ganglio centinela y debe por lo tanto ser extirpado. El resto de ganglios linfáticos pasan a ser denominados *ganglios no centinela* (GNC). Dicha recomendación no tiene pues en cuenta consideraciones fisiopatológicas, pues tal definición puede señalar tanto ganglios centinela de primera como de segunda o sucesivas estaciones de drenaje.

Habitualmente se extirpan entre 2 y 3 ganglios por paciente (rango 1-11)^{183,235}; ocasionalmente pueden hallarse más de 5, pero sólo raramente el GC es único, especialmente en el carcinoma escamoso de cavidad oral^{16,183,235}. Se recomienda además extirpar todo ganglio con clínicamente sospechoso a la inspección, incluso en ausencia de captación de trazador, puesto que la presencia de grandes depósitos de tumor intraganglionar puede bloquear el flujo de trazador²³⁵ (figura 11).

Figura 11. Ausencia de captación de radiotrazador en un ganglio saturado por depósitos tumorales. (Fuente: elaboración propia)



Una vez extirpados, los ganglios deben numerarse en función del conteo que presentan *ex vivo*, siendo el GC1 el que mayor número de cuentas presenta. Dicho sistema tiene por objetivo únicamente identificar los distintos ganglios, pero no presupone relación alguna entre unos y otros (probabilidad de enfermedad metastásica, territorio linfático afectado, orden cronológico de drenaje...) ^{235,237,279,280}. Además, se recomienda un nuevo escaneo del territorio linfático una vez extirpado un ganglio centinela para confirmar que no existen *ganglios calientes* adicionales.

Algunos grupos defienden el uso de una gammacámara portátil (PGC) para identificar con mayor precisión los ganglios con escasa captación y sirve para asegurarse que hay una resección completa (por ausencia de radiotrazador en el lecho quirúrgico) ²⁵⁷. Vermeeren publicó los resultados del uso de la PGC para complementar la sonda gamma, defendiendo la superioridad de la primera por su mayor capacidad para la detección de ganglios ²⁸¹.

Secuencia quirúrgica

Respecto a la secuencia quirúrgica, se recomienda iniciar la intervención con la resección del tumor primario, especialmente si se encuentra próximo a territorios linfáticos potencialmente afectados para evitar la interferencia del radiotrazador peritumoral en la identificación del ganglio centinela (efecto *shine-through*) ¹¹⁸. Sin embargo, algunos autores prefieren empezar por la SLNB, por ser habitualmente más exigente a nivel técnico a la vez que les permite proceder a la resección del tumor primario mientras el equipo de anatomopatología se encarga del estudio histológico de las muestras remitidas. Existen dudas acerca de si la manipulación quirúrgica del tumor primario durante la resección puede producir la migración de células tumorales hacia los territorios linfáticos; aunque no existen datos suficientes para confirmar dicha sospecha, es una razón adicional para justificar iniciar la secuencia quirúrgica por la resección del tumor primario ²⁷³.

1.2.5. ANÁLISIS HISTOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

El análisis histológico de los ganglios extirpados requiere necesariamente de un estudio mediante cortes seriados, cuyos resultados suelen demorarse varios días. No obstante, puede realizarse intraoperatoriamente un primer análisis histológico, con el objetivo de realizar la exéresis tumoral y el vaciamiento ganglionar terapéutico (si es preciso) en un mismo tiempo quirúrgico. Para aquellos pacientes en los que el estudio histológico intraoperatorio resulta negativo, es imprescindible completar un análisis histológico exhaustivo, con mayor sensibilidad que las técnicas empleadas intraoperatoriamente. En caso de hallarse enfermedad ganglionar, es necesario realizar un vaciamiento ganglionar terapéutico diferido, preferiblemente en las tres primeras semanas tras la exéresis tumoral.

Análisis histológico intraoperatorio

El estudio histológico intraoperatorio de los ganglios extirpados durante la cirugía debe cumplir dos propósitos: detectar con la máxima sensibilidad los depósitos tumorales intraganglionares y ofrecer los resultados en el menor lapso de tiempo para permitir proceder con el vaciamiento ganglionar en un solo tiempo quirúrgico con la resección tumoral, evitando así una reintervención diferida.

El estudio intraoperatorio puede realizarse mediante cortes por congelación (*Frozen Section* o FS) o citología de impronta (*Imprint Cytology* o IC), aunque algunos autores defienden su uso conjunto para aumentar la sensibilidad de la técnica²⁸². En ambos casos, la especificidad suele ser próxima al 100%, por lo que a pesar de la existencia de falsos negativos (que constituyen la principal limitación de las técnicas de análisis intraoperatorio), la tasa de falsos positivos es habitualmente próxima a 0%.

· Citología de impronta

Una vez recibido el ganglio en fresco, se secciona por su eje mayor a intervalos de 2-3mm y se realizan improntas de las secciones de corte sobre un portaobjetos. Se trata de una técnica más rápida y menos costosa que los cortes congelados, y además no comporta pérdida tisular.

Existe escasa literatura acerca del uso de citología de impronta en el ESOSCC. Asthana²⁸³ publicó en 2003 su experiencia en una serie de 32 pacientes, logrando una sensibilidad global de 87.5% y una especificidad de 95.4%. Posteriormente Terada demostró la superioridad de un protocolo de multicortes congelados frente a la citología de impronta²⁸⁴, aunque otros autores no han hallado diferencias significativas entre ambas^{285,286}. En cualquier caso, igual que los cortes por congelación, es una técnica de escasa sensibilidad para la detección de micrometástasis y células tumorales aisladas.

• Cortes por congelación

El uso de cortes por congelación constituye la técnica más extendida para el análisis intraoperatorio del ganglio centinela. Su principal debilidad es su baja sensibilidad, que se da tanto en el cáncer de mama (44%-74%²⁸⁷) como en el melanoma (38%-47%²⁸⁷) y el OSCC (47%-77%)^{13,285-288}. Por otra parte, el VPN del estudio intraoperatorio con FS ha demostrado cifras de entre 77% y 99%^{15,203,235,284,287-289}, por lo que sólo 1% a 23% de pacientes tienen que someterse a un vaciamiento ganglionar diferido. La mayoría de falsos negativos se producen por micrometástasis o ITC^{203,285}, siendo las macrometástasis habitualmente detectadas a través del estudio por FS.

Técnicamente, el estudio mediante FS consiste en el análisis de los cortes resultantes de realizar una bisección a lo largo del eje longitudinal del ganglio (para aquellos de eje máximo menor de 10mm) o de realizar múltiples secciones transversales (para aquellos de eje máximo superior a 10mm), obteniéndose una cantidad variable de secciones para estudio intraoperatorio mediante tinción de hematoxilina/eosina (H/E). El resto del ganglio es descongelado, fijado en formalina e incluido en parafina para ser estudiado posteriormente con el protocolo específico del estudio definitivo.

Los cortes congelados presentan un menor detalle de las características nucleares y citoplasmáticas, que se aprecian mejor en las preparaciones en parafina. Por otra parte, se relacionan con artefactos de congelación y constituyen una técnica operador-dependiente, por lo que requieren de un equipo de anatomopatólogos con especial dedicación. Además, por el propio proceso de preparación de las muestras para estudio por FS, la técnica se asocia a una pérdida de tejido irreversible. Por ello existe un teórico potencial de infraestadiaje durante el estudio definitivo cuando se ha practicado previamente un estudio por FS, especialmente para las micrometástasis y las ITC. En cualquier caso, el estudio mediante cortes congelados no pretende sustituir el estudio definitivo, y sin embargo permite proceder con el vaciamiento ganglionar en el mismo tiempo quirúrgico que la resección tumoral en caso de resultar positivo.

Análisis histológico definitivo

Una vez realizado el estudio intraoperatorio (en caso de realizarse), los ganglios remitidos a estudio histológico definitivo deben ser fijados en formalina e incluidos en parafina para su posterior estudio. De acuerdo con las recomendaciones vigentes, éste consiste en una primera valoración con H/E y un posterior estudio mediante cortes seriados (*Step Serial Sectioning*), aunque hay grupos que defienden la aplicación de protocolos menos exhaustivos. La tinción de referencia es la hematoxilina/eosina, y se recomienda completar el estudio con un análisis inmunohistoquímico (para citoqueratina AE1/AE3²⁵⁷ en el caso del carcinoma escamoso de cavidad oral).

Aunque la técnica del ganglio centinela reduce significativamente el número de ganglios a analizar en comparación con un vaciamiento ganglionar, la carga de trabajo del

anatomopatólogo es especialmente importante²⁹⁰, pues el protocolo requiere del análisis de un gran número de láminas en busca de macro y micrometástasis e incluso de células tumorales aisladas.

1.3. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

1.3.1. RECUERDO HISTÓRICO

Primeros estudios

El estudio linfogammagráfico del territorio cervical fue desarrollado en la década de los años 1960²⁹¹⁻²⁹³, describiéndose ya por aquel entonces tanto el bloqueo de ganglios linfáticos obstruidos por masa tumoral como las posibles implicaciones clínicas de la presencia de drenajes linfáticos contralaterales en pacientes con cáncer de faringe y laringe²⁹⁴. Posteriormente, Thommesen y Hildmann presentaron estudios linfogammagráficos en los que describían una gran variabilidad en los patrones de drenaje en el territorio cervical tras la infiltración submucosa de radiotrazadores^{255,295}. No fue hasta 1981 que Parell utilizó la infiltración de radiotrazador para predecir con eficacia la presencia de metástasis cervicales tras la infiltración peritumoral de radiotrazador para pacientes afectados de carcinoma escamoso de cavidad oral²⁹⁶. La técnica fue posteriormente replicada y refinada^{297,298}, sirviendo de base para la identificación del ganglio centinela tal y como se realiza hoy en día.

En 1996 Krag²⁹⁹ introdujo formalmente el concepto de biopsia del ganglio centinela para los carcinomas escamosos y tumores células de Merkel de cabeza y cuello, apoyándose en el uso de radiotrazadores y una sonda gamma. Poco después, en 1998, Pitman presentó los resultados de la inyección peritumoral de azul de isosulfán para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, sin lograr identificar intraoperatoriamente ganglios linfáticos marcados con colorante²⁴⁶. A la vista de los resultados, Koch propuso sustituirlo por infiltraciones peritumorales de coloide de azufre con ^{99m}Tc³⁰⁰, aunque con resultados tan decepcionantes que llegó a sugerir que no estaba justificado proseguir los estudios en este campo.

Afortunadamente, en 2001 Shoaib presentó con éxito los resultados de una serie de 40 pacientes con SCC de cabeza y cuello²⁷⁹ (labio, cavidad oral y orofaringe) siguiendo un protocolo combinado con azul patente V y radiotrazador (en este caso coloide de albúmina marcado con ^{99m}Tc) propuesto dos años antes³⁰¹. Los prometedores estudios preliminares dieron pie a la realización de estudios de validación en los que se aplicó la técnica del ganglio centinela y un posterior vaciamiento cervical, destacando los de Zitsch⁹, Taylor¹⁰, Stoeckli¹¹, Mozzillo¹² y Civantos¹³.

Consenso internacional y ensayos de validación

En 2001 y 2003 tuvieron lugar respectivamente la primera y la segunda conferencia internacional sobre la SLNB en el cáncer de cabeza y cuello, cuyos resultados fueron recogidos por Ross³⁰² y Stoeckli³⁰³. Mientras la primera conferencia tuvo como objetivo la puesta en común de los resultados de los diferentes centros participantes, la segunda estableció la validación de la técnica del ganglio centinela y definió los requisitos metodológicos básicos para su correcta ejecución. Estos requisitos incluían el marcaje mediante radiotrazador, un estudio prequirúrgico con una linfogammagrafía y la identificación intraoperatoria con una sonda gamma. Respecto al estudio histológico, se estableció la necesidad de un estudio convencional con hematoxilina/eosina, cortes seriados con intervalos de 150µm y un estudio inmunohistoquímico para citoqueratina AE1/AE3.

En 2007, Stoeckli presentó los resultados de un estudio prospectivo con un total de 79 pacientes con ESOSCC. Los primeros 28 formaron parte de la validación de la técnica y los siguientes 51 constituyeron la aplicación clínica del ensayo clínico. La tasa de detección del GC fue del 98%, con una tasa de MLO del 40%. Únicamente describió 2 falsos negativos, generando un valor predictivo negativo del 94%.

En 2009, un equipo multidisciplinar formado por cirujanos, médicos nucleares y anatomopatólogos publicó las *Joint Practice Guidelines for Radionuclide Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localization in Oral/Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma*²³⁵ que, en base a la revisión de la literatura disponible, estableció el protocolo para la realización de la biopsia del ganglio centinela para los carcinomas escamosos de cavidad oral y orofaringe.

El ensayo ACOSOG Z0360¹⁵¹ constituye uno de los trabajos más relevantes en la validación de la biopsia del ganglio centinela para el carcinoma escamoso de cavidad oral. Publicado en 2010, era un ensayo multicéntrico con 140 pacientes afectados de SCC de cavidad oral. La tasa de MLO resultó de 29%, y el valor predictivo negativo de la SLNB fue del 95%, aunque ésta sufría discretas variaciones en función de la experiencia del cirujano. La tasa de falsos negativos fue de 9.8%.

También en 2010 fueron publicados por Alkureishi los resultados a 5 años de un estudio multicéntrico europeo con 134 pacientes de 6 centros distintos³⁰⁴, donde se realizaron 79 SLNB aislados y 55 END guiados por SLNB. La sensibilidad global reportada fue del 91% con un seguimiento a los 5 años, aunque destacaba la pérdida de sensibilidad y VPN para tumores del suelo de la boca frente al resto de localizaciones (S: 80% vs 97%; VPN: 88% vs 98%), así como la menor tasa de éxito en la identificación de GC para los tumores del suelo de la boca (88% vs 96%).

En 2013, Thompson publicó un meta-análisis revisando la literatura disponible entre 1970 y 2011 acerca de la SLNB en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Entre los 26 estudios seleccionados, 593 pacientes correspondían a ESOSCC, en los que la técnica del ganglio centinela presentó una sensibilidad del 95.7% (177 de 185 casos) y un VPN de 98.1%.

El mismo año, Govers³⁰⁵ publicó un meta-análisis de casos publicados hasta noviembre de 2012, recogiendo hasta 847 pacientes de 21 estudios, con una sensibilidad global del 95% y un valor predictivo negativo entre 88% y 100%.

El SENT (Sentinel European Node Trial) constituye hasta la fecha el ensayo clínico más ambicioso acerca de la SLNB en el ESOSCC. Iniciado en 2005, involucró a 14 centros europeos con un total de 415 pacientes con ESOSCC. A diferencia de los ensayos previos, el SENT aplicó de forma estricta el protocolo del ganglio centinela, reservándose el vaciamiento cervical para aquellos pacientes con ganglio centinela positivo. Sus resultados, publicados en 2015¹⁶, apoyan la fiabilidad de la técnica, con una tasa de falsos negativos del 14% en una cohorte con una tasa de MLO del 23%. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue del 94%, demostrándose un peor pronóstico para aquellos pacientes finalmente estadiados como N_(sn)⁺ (p=0.00083). Además, 14 pacientes de los 94 sometidos a VGC por presencia de un ganglio centinela positivo desarrollaron recidiva cervical sin evidencia de recidiva local. La sensibilidad de la técnica se cifró en 86%, el VPN en 95% y la TFN en 14%.

Si bien se encuentra validado para ciertos tumores de orofaringe, la mayoría de los estudios recogen su aplicación en el carcinoma escamoso de cavidad oral, siendo relativamente limitado su uso en la faringe. De hecho, hipofaringe y laringe cuentan con factores desfavorables para la aplicación del protocolo del ganglio centinela. Por un lado, el diagnóstico de los tumores primarios de dichas localizaciones suele producirse en estadios más avanzados, lo que restringe la indicación de la técnica. Por otra parte, presentan una significativa dificultad para la inyección de radiotrazador, que a menudo debe realizarse mediante visión endoscópica que puede requerir anestesia general. Finalmente, por su localización, los tumores de hipofaringe y laringe se suelen encontrar muy próximos a los ganglios de la primera estación de drenaje, lo que dificulta significativamente su identificación. Es por ello que los estudios de validación y aplicación de la técnica del ganglio centinela para el cáncer de cabeza y cuello se han centrado fundamentalmente en tumores de cavidad oral y orofaringe.

1.3.2. PROTOCOLIZACIÓN DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA PARA EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

Incorporación a las guías terapéuticas y desarrollo de protocolos específicos

El consenso internacional acerca de la utilidad de la técnica del ganglio centinela para el manejo del cuello en los pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral en estadios iniciales se plasmó en las guías de la NCCN ya en 2013, y desde entonces se recoge en los protocolos oficiales para el manejo del carcinoma escamoso de cavidad oral en fase inicial. Su uso, sin embargo, sigue dependiendo en gran medida de la disponibilidad de la infraestructura y la logística necesarias así como del juicio clínico del equipo médico responsable.

Por dichos motivos, la aplicación del ganglio centinela presenta una significativa variabilidad geográfica. Tal y como destaca Schilling en un estudio publicado en 2017³⁰⁶, en España la técnica del ganglio centinela se encuentra en un estado de desarrollo superior a la media mundial, siendo habitualmente aceptada como tratamiento de elección para los pacientes con ESOSCC. Su aplicación en Estados Unidos, por el contrario, se encuentra con reticencias significativas, tal y como demuestra una reciente editorial de Shaha (Head and Neck Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center), donde defiende su uso para lesiones próximas o con afectación a la línea media (para así evitar vaciamientos cervicales bilaterales innecesarios) o cuando el riesgo de MLO no supera el 20% (por lo que siguen realizando END para tumores de lengua móvil cT2)³⁰⁷.

Respecto a los aspectos técnicos, las guías vigentes para la protocolización de la técnica de la SLNB fueron publicadas en marzo de 2019 y resultan del consenso logrado en la octava edición de la conferencia internacional sobre la SLNB en el cáncer de cavidad oral (Abril de 2018)¹⁸³.

No debe olvidarse que la biopsia del ganglio centinela debe realizarse en estricto cumplimiento de las guías vigentes^{8,183} para poder reproducir los parámetros de sensibilidad y VPN. Cualquier desviación del protocolo puede resultar significativamente perjudicial para los pacientes (Holden³⁰⁸), a quienes se les debe el máximo cumplimiento de los estándares de calidad y seguridad.

Indicaciones

De acuerdo con las guías actuales, la biopsia del ganglio centinela constituye una herramienta validada y segura para el estadiaje cervical de los carcinomas escamosos de cavidad oral y orofaringe. Sus indicaciones reconocidas son dos^{183,263}: **1)** el estadiaje cervical ipsilateral ante un tumor primario unilateral sin diseminación ganglionar clínicamente aparente (cN0) y **2)** el estadiaje cervical bilateral ante un tumor primario próximo a la línea media o con afectación de la misma sin diseminación ganglionar clínicamente aparente (cN0). El estadiaje cervical contralateral ante un tumor primario próximo a la línea media con diseminación ganglionar

clínicamente aparente de forma unilateral (cN+ unilateral) constituye hoy en día una indicación en discusión, y aunque ya fue sugerida en 2009 por Stoeckli²⁹⁰, no está incluida en las guías vigentes^{183,263}.

Con la incorporación de la profundidad de invasión (DOI) en la última edición de los protocolos de estadiaje de la AJCC, algunos autores sugieren que ésta se emplee como umbral que permita indicar o descartar la aplicación de la técnica del ganglio centinela. Si bien existe una conocida correlación entre la profundidad de invasión y el riesgo de desarrollar enfermedad cervical¹⁸¹, no existe ninguna cifra que permita predecir con precisión la presencia de enfermedad cervical^{159,181,184,306}.

Curva de aprendizaje

Como cualquier procedimiento quirúrgico altamente especializado, el protocolo de la biopsia del ganglio centinela implica la superación de una reconocida curva de aprendizaje^{151,157,158,183,235,304}, y necesita de la formación y colaboración de los equipos de medicina nuclear, anatomía patológica y cirugía. Tal y como resaltó Ross en la presentación de las conclusiones de la primera conferencia internacional sobre la SLNB³⁰², la sensibilidad de la técnica parece guardar relación directa con la experiencia del equipo tratante; sus datos demostraron una significativa variabilidad en la sensibilidad de la técnica según si era ejecutada por equipos con una experiencia inferior o superior a 10 casos (57% y 94% respectivamente). Es por ello que las guías terapéuticas subrayan la importancia de aplicar el protocolo del ganglio centinela en centros especializados^{8,118,123,183,214} y recomiendan realizar un mínimo de 10 procedimientos con vaciamiento ganglionar electivo asociado independientemente de los resultados del análisis histológico^{302,306}.

Análisis histológico intraoperatorio

La aplicación de protocolos de análisis intraoperatorio para el ganglio centinela no goza de especial aceptación en el ESOSCC, probablemente en relación con la escasa sensibilidad de la técnica en las primeras series publicadas (50%-60%)^{153,285}. Si bien la sensibilidad global parece mayor (47%-77%)^{13,285-288} e incluso a pesar de la publicación de resultados prometedores con protocolos específicos (91%-93%^{284,289}), se ha identificado una significativa variabilidad en la sensibilidad de la técnica en función del tamaño del depósito tumoral, existiendo aún una importante resistencia a incorporar el estudio histológico intraoperatorio al protocolo del ganglio centinela. Hasta la fecha, los principales ensayos internacionales han prescindido de él^{16,151,304} (salvo uno de los 14 centros incluidos en el ensayo SENT^{16,289}) y las guías actuales¹⁸³ contemplan el diagnóstico intraoperatorio como uno de los retos de futuro.

Análisis histológico definitivo

En 2002, la celebración de la *First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer* concluyó, entre otras, con la elaboración de un protocolo de estudio histológico de los ganglios centinela, tal y como describió Ross³⁰². Dicho protocolo, conocido como el protocolo de Canniesburn^{302,309}, consiste en practicar una bisección del GC a nivel del hilio (o siguiendo su eje longitudinal) y, según el grosor de las mitades resultantes, seccionar nuevamente la muestra resultante hasta obtener bloques de 2mm de grosor. Una vez obtenidos los bloques, se prepara una lámina de cada uno de ellos, tiñéndola con H/E en busca de depósitos metastásicos. En ausencia de éstos, se procede al análisis de cortes seriados, que consiste en practicar 4 cortes consecutivos en 6 localizaciones distintas, a intervalos de 150µm. De los 4 cortes obtenidos en cada localización, uno es teñido con H/E y otro con H/E e IHC para citoqueratina con anticuerpos AE1/AE3.

El protocolo empleado en el SENT¹⁶, también denominado protocolo de Canniesburn modificado, consiste en aplicar los 6 cortes seriados a intervalos de 150µm a lo largo de todo el ganglio. El nivel óptimo de seccionamiento de los ganglios para su estudio definitivo no está claro, aunque se ha demostrado que los intervalos más pequeños se relacionan con un aumento en la sensibilidad de la detección de MLO^{290,310,311}. Una vez seccionado el ganglio, se agrupan las muestras resultantes en lotes de 6. Para todos los lotes resultantes, se aplica una tinción de H/E para la sección 3, analizándose en busca de depósitos tumorales. Si todas ellas son negativas, se procede a aplicar una técnica de inmunohistoquímica (citoqueratina AE1/AE3) en la sección 2 de cada lote.

La mayoría de estudios inmunohistoquímicos publicados para el análisis del ganglio centinela en OSCC describe el uso de los anticuerpos para citoqueratina AE1/AE3. Sin embargo, dichos anticuerpos pueden presentar problemas de reactividad cruzada, por lo que es recomendable el uso de múltiples anticuerpos en el protocolo de SLNB para diferenciar adecuadamente las micrometástasis e ITC de otros elementos ganglionares, como son las células dendríticas y los macrófagos²³⁵. Para evitar falsos positivos por la presencia de artefactos, cualquier estructura positiva para citoqueratinas debe ser comparada con la sección adyacente teñida con H/E²³⁵.

La combinación de cortes seriados con técnicas de IHC es de vital importancia para aumentar la sensibilidad diagnóstica del estudio histológico. Chone³¹² demostró en 2013 un aumento significativo de la sensibilidad y el VPN del análisis histológico, logrando cifras de 92% y 89% (S y VPN respectivamente) para el estudio combinado, frente a 77% y 94% (S y VPN respectivamente) para un estudio convencional con 3 cortes teñidos con H/E por ganglio. Dichos resultados son también respaldados por el análisis de subgrupos presentado en el reciente meta-análisis de Liu³¹³, donde la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas se asociaba a una mayor sensibilidad y VPN (88% y 95% respectivamente) frente al estudio con tinción de H/E aislada (77% y 91% respectivamente). En cualquier caso, la especificidad suele ser próxima al 100%, por lo que a pesar de la existencia de falsos negativos, la tasa de falsos positivos es habitualmente próxima a 0%.

Tal y como describen las *Joint Practice Guidelines* de 2009²³⁵, los hallazgos histológicos deben ser concienzudamente descritos. Las **macrometástasis** deben ser informadas, indicando su mayor diámetro así como la presencia o ausencia de extensión extracapsular. Las **micrometástasis** deben ser informadas aún en presencia de macrometástasis; debe indicarse si son unifocales o multifocales, su diámetro máximo, su localización (capsular, subcapsular, parenquimatoso) así como la presencia o ausencia de extensión extracapsular. Finalmente, las **células tumorales aisladas** deben ser informadas aún en presencia de micro o macrometástasis, y debe indicarse, según su patrón, su tamaño (si son cohesivas) o su distribución anatómica (si son dispersas).

1.3.3. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN SITUACIONES ESPECIALES

Cirugía previa sobre el tumor

De acuerdo con las guías actuales, la técnica del ganglio centinela no debe realizarse de forma diferida tras una exéresis tumoral¹⁸³ en el contexto del OSCC, a diferencia de lo que ocurre con el melanoma. Si bien la distorsión potencial del drenaje linfático tras una biopsia incisional es considerada mínima (e inevitable por la necesidad de confirmación histológica), aquella producida tras la resección completa de una lesión tumoral maligna es suficientemente importante como para desvirtuar los hallazgos linfogammagráficos. Queda pues contraindicada la aplicación de la SLNB sobre una cicatriz quirúrgica tras la resección de una lesión tumoral, puesto que el patrón de drenaje de dicha cicatriz no tiene por qué reproducir de forma fidedigna el patrón de drenaje original del tumor^{183,263}.

No obstante, se acepta como válida la aplicación de la técnica del ganglio centinela sobre la cicatriz de una resección no oncológica en la que, incidentalmente, se ha hallado un carcinoma escamoso^{183,263}. En tales casos, la ampliación quirúrgica de los márgenes de resección puede ser complementada con la aplicación de la técnica del GC para lograr un correcto estadiaje cervical, a menudo artefactado en la pruebas de imagen por la aparición de ganglios reactivos secundarios a la biopsia.

Cirugía o patología cervical previa

La mayoría de estudios sobre la técnica del ganglio centinela excluyen de forma rutinaria aquellos pacientes con antecedentes de enfermedades o tratamientos cervicales (cirugía o radioterapia). Sin embargo, Flach³¹⁴ publicó en 2012 un artículo en el que defendían el uso de la SLNB en pacientes con cirugía cervical previa. En su serie, la tasa de detección de GC fue del 86% y la aplicación de la técnica logró identificar un alto porcentaje de drenajes anómalos en relación con la distorsión del drenaje linfático regional, mejorando así la precisión del estadiaje cervical. En línea con los resultados de Flach, den Toom³¹⁵ publicó recientemente un estudio acerca de la mayor incidencia de drenajes atípicos en pacientes con cirugía o radioterapia cervical previa, demostrando la fiabilidad de la SLNB para el estadiaje cervical en este grupo de pacientes (tasa de detección del GC del 85%).

La afectación de territorios linfáticos más allá del alcance de un vaciamiento ganglionar cervical supraomohioideo es habitual en las recidivas tumorales^{315,316}, lo que obliga a considerar la biopsia del ganglio centinela como una herramienta fiable y de especial utilidad en pacientes con un segundo tumor primario con antecedentes de cirugía o radioterapia cervical previa. De igual forma, el antecedente de enfermedades con afectación cervical (tuberculosis, linfoma) no debe ser considerado como un factor de exclusión para la SLNB, puesto que ésta puede facilitar el diagnóstico de drenajes inesperados²³⁵. Son necesarios aún estudios adicionales para concretar la eficacia diagnóstica de la técnica en esta situación

concreta²³⁴, aunque su uso está actualmente aceptado en las guías vigentes para dichas indicaciones^{183,263}. No obstante, la esperable detección de drenajes en territorios atípicos hace especialmente recomendable complementar la técnica con un estudio SPECT-CT preoperatorio³¹⁷.

Embarazo y lactancia

El uso de colorantes está formalmente contraindicado en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Por el contrario, el riesgo de malformaciones fetales por exposición a radiotrazadores es insignificante, dado que la dosis máxima absorbida por el feto se calcula de alrededor de 0.013 mSv para una inyección de 18.5 MBq (muy por debajo de la dosis estimada para producir letalidad, malformaciones o retraso neurológico, cifrada entre 100 mSv y 200 mSv). No obstante, es recomendable realizar la cirugía el mismo día de la administración de radiotrazador para así poder reducir la dosis administrada. Asimismo, se recomienda suspender la lactancia durante las primeras 24 horas tras la administración de radiotrazador y se desaconseja la realización de SPECT-CT prequirúrgico en mujeres embarazadas²³⁵.

Población pediátrica

Si bien la población infantil constituye una contraindicación absoluta para el uso de colorantes, el uso de radiotrazadores parece ser seguro, aunque la legislación es muy variable entre los distintos países²³⁵. Afortunadamente, el carcinoma escamoso de cavidad oral constituye una enfermedad extraordinariamente rara en población pediátrica.

Pacientes con deterioro del estado general

A pesar de su perfil de seguridad y su menor morbilidad en comparación con el vaciamiento ganglionar cervical, los pacientes frágiles o con comorbilidades significativas deben ser cuidadosamente seleccionados para aplicar la técnica del ganglio centinela de forma adecuada.

Independientemente de la morbilidad quirúrgica, el paciente con deterioro del estado general tiene mayor riesgo de complicaciones y suele requerir un internamiento hospitalario prolongado^{318,319}. No debe olvidarse que alrededor del 20%-30% de los pacientes sometidos a la técnica del ganglio centinela requiere (de forma inmediata o diferida) la realización de un vaciamiento cervical terapéutico. Además, y de acuerdo con las observaciones de las guías NICE³²⁰, la morbilidad del VGC terapéutico es mayor que la del VGC electivo, pues el primero suele ser más agresivo que el segundo. En caso de deterioro postquirúrgico significativo, este grupo de pacientes puede no ser candidato al vaciamiento cervical terapéutico diferido, por lo que parece sensato que los pacientes con deterioro del estado general puedan beneficiarse de un vaciamiento ganglionar electivo tal y como sugieren las guías actuales¹⁸³. La opinión de los

grupos de expertos parece bastante dividida al respecto tal y como puso de manifiesto la 8ª conferencia internacional sobre la SLNB en el cáncer de cabeza y cuello (Londres, 2018), por lo que parece prudente informar detalladamente al paciente de las alternativas.

Paciente obeso

Si bien no hay estudios específicos para el OSCC, el aumento de índice de masa corporal (IMC) ha demostrado guardar una relación inversa con la sensibilidad de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama³²¹ y en el cáncer de útero³²².

1.3.4. EFECTOS *BLOOMING* Y *SHINE-THROUGH*

Desde sus inicios, la biopsia del ganglio centinela ha presentado una significativa limitación relacionada con la proximidad entre el tumor primario y las primeras cadenas de drenaje linfático. La acumulación de radiotrazador en tumores del suelo de la boca genera un efecto *blooming* que dificulta la identificación prequirúrgica de los ganglios de los niveles Ia y Ib. Además, la identificación intraoperatoria de los ganglios centinela resulta especialmente difícil cuando la sonda gamma se orienta en la dirección del tumor primario, pues ésta no logra distinguir la radiactividad que emana de éste o de los GC debido al efecto *shine-through*.

La combinación de ambos efectos se relaciona con una menor sensibilidad (y, por lo tanto, una mayor tasa de falsos negativos) de la técnica del ganglio centinela para tumores del suelo de la boca frente a otras localizaciones, tal y como ha sido descrito en múltiples series^{17,21,151,158,214,304,323,324}. Civantos presentó en 2010 una serie donde los tumores del suelo de la boca presentaban una TFN del 25% frente al 10% en tumores de lengua y 0% en otras localizaciones¹⁵⁸. Por su parte, Ross destacó la notable reducción en la sensibilidad de la técnica para tumores del suelo de la boca, que cifró en un 80% frente al 100% del resto de localizaciones²¹. En el seguimiento del ensayo multicéntrico de Canniesburn, Alkureishi³⁰⁴ publicó una sensibilidad y valor predictivo negativo del 80% y 88% respectivamente para los tumores de suelo de boca frente al 97% y 98% para el resto de localizaciones ($p=0.034$). Sorprendentemente, los resultados del ensayo SENT¹⁶ contradicen estos hallazgos a pesar de contar con hasta un 25% de pacientes con tumores del suelo de la boca. En su serie, la sensibilidad y el valor predictivo negativo para los tumores del suelo de la boca son de 87.5% y 98% respectivamente, frente a 86% y 95% para el conjunto de la serie.

Efecto *blooming*

Se produce por la retención de radiotrazador alrededor del tumor primario, dando lugar a un intenso destello en la linfogammagrafía que enmascara la radiactividad de los ganglios centinela próximos. Este fenómeno explica que algunos autores no logren identificar ningún ganglio centinela en la LSG¹⁵¹ y que el número de GC identificados mediante sonda gamma sea consistentemente superior al de ganglios identificados mediante linfogammagrafía planar¹⁵¹.

En un interesante estudio de Tartaglione basado en el ensayo SENT¹¹⁸, el uso de SPECT-CT se asoció con un significativo incremento del número de ganglios biopsiados en el nivel I (25.7% de los casos estudiados mediante SPECT-CT frente al 16.5% en los pacientes estudiados con LSG). El mismo estudio determinó una disminución de la tasa de falsos negativos del 13.5% al 10% con la introducción del SPECT-CT como estudio preoperatorio.

Existe consenso en que el uso de SPECT-CT permite detectar más ganglios que la LSG y ofrece información anatómica de indudable interés, aunque su sensibilidad para tumores del suelo de

la boca sigue siendo inferior a la del resto de localizaciones de cavidad oral y existen dudas acerca de su utilidad para reducir el efecto *blooming*^{129,325-327}.

Efecto *shine-through*

Se produce por la detección de radiactividad peritumoral al dirigir la sonda gamma hacia el tumor cuando se trata de detectar los ganglios centinela, alterando así el contaje real del cuello y dificultando la identificación de los GC. Por razones anatómicas, este efecto es especialmente frecuente para los niveles submandibular (Ib) y submental (Ia).

Tanto Alkureishi como Mølstrøm destacaron que la mayoría de fracasos de la técnica del ganglio centinela se producía en tumores del suelo de la boca, a menudo en forma de recidivas en el nivel I, probablemente en relación con la pérdida de sensibilidad de la técnica asociada a efectos *shine-through*^{211,235}.

Para mitigar las consecuencias de dicho efecto se recomienda que la secuencia quirúrgica empiece con la resección tumoral, reduciendo así la carga de trazador en la localización del tumor. También puede ser útil el uso de valvas maleables de plomo para reducir la contaminación proveniente del lecho del tumor primario^{235,301}, aunque algunos autores prefieren realizar un vaciamiento sistemático de los niveles Ia y Ib^{211,327,328}.

El uso de dispositivos como el *freehand* SPECT³²⁹⁻³³¹ o gamma cámaras portátiles²⁸¹ así como la introducción de trazadores híbridos^{272,332} o selectivos para tejido linfático (Lymphoseek[®]^{333,334}) parecen contribuir a reducir la pérdida de sensibilidad asociada al efecto *shine-through*, aunque se requieren más estudios para determinar si constituyen soluciones efectivas. De momento, las guías actuales recomiendan individualizar el manejo del cuello en los pacientes con lesiones del suelo de la boca, favoreciendo el vaciamiento selectivo del nivel I cuando existen dudas acerca de un posible efecto *shine-through*¹⁸³.

1.3.5. DETECCIÓN PREOPERATORIA DE DRENAJES INESPERADOS

Introducción

El drenaje linfático de los tumores de cavidad oral se produce de forma ordenada, presentando cada territorio una especial afinidad por ciertos lechos ganglionares. De forma genérica, los tumores de cavidad oral drenan a los ganglios de los territorios I, II y III del cuello ipsilateral como primera estación de drenaje. Además, se asume que la proximidad a la línea media así como su afectación conllevan la participación de vías de drenaje linfático bilaterales^{20,335,336}.

Sin embargo, existe variabilidad interindividual y de forma ocasional se produce afectación ganglionar en territorios inesperados, tal y como ha demostrado en múltiples estudios el mapeo linfático tumoral realizado como parte del protocolo del ganglio centinela (15% en la serie de Ross²¹, 13.6% en la serie de Civantos²³⁶, 9% en la serie de Shoaib³³⁷). Tal afectación requiere de la existencia de vías de drenaje atípicas, que pueden ser naturales o secundarias a alteraciones del flujo linfático producidas por el crecimiento tumoral o la obliteración de las vías de drenaje habituales por émbolos tumorales¹⁵². La cuantificación de dichos drenajes atípicos y su eventual afectación metastásica es crítica para poder determinar la eficacia terapéutica de las diferentes opciones aceptadas en el tratamiento del ESOSCC.

Clasificación de Woolgar

Woolgar definió en 2007¹⁴ una clasificación para diferenciar los depósitos tumorales ganglionares según si se producían en el marco del patrón de drenaje típico (*metástasis típicas*) o si afectaban territorios linfáticos ajenos al patrón de drenaje esperado por la localización tumoral (*metástasis aberrantes*). En sus propias palabras, describió el patrón de drenaje típico de la siguiente forma: *“orderly involvement of successive anatomical nodal levels, creating an inverted cone with maximum volume and maximum extracapsular spread at levels I or II and a gradual reduction in the volume/extent of metastasis at the numerically higher levels”*¹⁴. Por el contrario, las metástasis aberrantes eran aquellas que afectaban otros territorios linfáticos (parafaríngeo, bucal, lingual, sublingual) o ganglios contralaterales, así como las micrometástasis únicas o aquellas metástasis con omisión de niveles previos (excepto nivel I)³³⁸.

Implicaciones prácticas de la existencia de drenajes aberrantes

La presencia de metástasis linfáticas bilaterales constituye un factor de muy mal pronóstico, llegando a reducir la supervivencia del OSCC a los 5 años hasta el 8% frente al 28% cuando las metástasis son ipsilaterales³³⁹. De igual forma, la afectación del nivel IV se asocia con un peor pronóstico⁶. No obstante, la existencia de un drenaje aberrante en la LSG o el SPECT-CT no

implica necesariamente la existencia de metástasis ganglionar, por lo que el manejo de los drenajes atípicos ha sido durante años (y sigue siendo) motivo de controversia.

Con el objetivo de unificar criterios, las guías actuales recomiendan que los ganglios centinela ubicados en territorios atípicos siempre deben ser considerados como GC de alto riesgo y por lo tanto extirpados y estudiados, incluso si presentan una radiactividad escasa, pues constituyen prueba de la existencia de una vía de drenaje con potencial metastásico^{183,263}.

Recidivas ganglionares en localizaciones atípicas

La existencia de recidivas cervicales en localizaciones atípicas (ya sea en el cuello contralateral o en territorios ipsilaterales no explorados quirúrgicamente en el marco de un VGC) constituye uno de las principales limitaciones del vaciamiento ganglionar cervical como herramienta terapéutica.

Las recidivas cervicales contralaterales no son infrecuentes, y han sido consideradas como uno de los principales factores de fracaso en los pacientes sometidos a VGC²⁰⁰. En la serie de Ganly³⁴⁰, con 164 pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de lengua en estadios iniciales (cT1-2N0), la recidiva cervical tras glosectomía y VGC ipsilateral alcanzaba el 20%, de los cuales el 39% ocurrió en el cuello contralateral, una cifra que coincide incidentalmente con la publicada por Schilling en el ensayo SENT¹⁶. De acuerdo con González-García³⁴¹ la presencia de metástasis ganglionares ipsilaterales en el momento del diagnóstico constituye un factor de riesgo para el desarrollo de una recidiva cervical contralateral.

1.3.6. MORBILIDAD DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

Dado que el objetivo de la biopsia del ganglio centinela es fundamentalmente diagnóstico y no terapéutico, resulta deseable limitar en la medida de lo posible su morbilidad. La identificación y exéresis de los GC se realiza mediante pequeños abordajes cervicales, por lo que es previsible una menor morbilidad en relación con una menor disección anatómica. Sin embargo, la exposición de las estructuras anatómicas resulta más limitada que en el contexto de un vaciamiento ganglionar cervical, por lo que también puede ser mayor el riesgo de lesionar estructuras nobles. Por otra parte, la biopsia del ganglio centinela reduce significativamente la necesidad de realizar un vaciamiento cervical (evitando así la morbilidad asociada), pero es de suponer una mayor dificultad para completar el vaciamiento ganglionar cervical de forma diferida en caso de hallarse enfermedad ganglionar en el ganglio centinela¹⁸³, especialmente si éste se realiza de forma diferida.

En cuanto a la tasa de complicaciones asociada a la biopsia del ganglio centinela, el análisis de los resultados del ensayo SENT arroja una tasa del 3%¹⁶, inferior a las descritas para el vaciamiento ganglionar cervical (superiores al 60% según las series y en función del tipo de VGC). A pesar de la limitada exposición de las estructuras, que podría explicar una mayor tasa de complicaciones, diversos estudios han demostrado una menor incidencia de sangrado, comunicación orocervical, lesión de la rama marginal del nervio facial, lesión del nervio lingual e infección^{342,343}. Por otra parte, el vaciamiento ganglionar cervical se asocia con cierta frecuencia (variable según el tipo de VGC³⁴⁴⁻³⁴⁶) a la aparición de secuelas en relación con la lesión yatrogénica del nervio espinal o la arteria cervical transversa (escápula alada, dificultad para la abducción, dolor). Si bien su incidencia es variable según el tipo de vaciamiento³⁴⁴, es significativamente menor en los pacientes sometidos a SLNB³⁴⁷.

Respecto a la calidad de vida, el estudio de Schiefke³⁴⁷ demostró una diferencia significativa entre el SLNB y el VGC, especialmente en relación con la deglución ($p=0.043$). Curiosamente, en su mismo estudio el grupo de pacientes tratados con SLNB presentaba un menor miedo de progresión de la enfermedad frente a aquellos tratados con VGC ($p=0.024$), pero no halló diferencias entre ambos grupos en el nivel de ansiedad o depresión. Si bien existe una mayor prevalencia de alteraciones sensitivas tras un VGC en comparación con un SLNB³⁴⁷, ésta no ha demostrado impacto en la calidad de vida a partir de los dos años de la cirugía³⁴⁸.

1.3.7. COSTE-EFECTIVIDAD DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA PARA EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

Costes directos e indirectos del tratamiento del ESOSCC

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se encuentra entre los más costosos dentro de la categoría de tumores sólidos, siendo superado únicamente por el cáncer de pulmón y de ovario³⁴⁹. De acuerdo con Speight³⁵⁰, el coste del tratamiento del OSCC en estadio I-II es significativamente inferior al coste del tratamiento del OSCC en estadio III-IV, fundamentalmente debido al menor tiempo de ingreso hospitalario en fases iniciales y a la necesidad de aplicar protocolos de radioterapia y/o quimioterapia en fases avanzadas, cuyas complicaciones suponen además un gasto adicional³⁵¹. No obstante, la progresiva mejoría en la capacidad de detección temprana del carcinoma escamoso de cavidad oral obliga a adoptar estrategias coste-efectivas para el manejo de dichos casos.

La biopsia del ganglio centinela presenta una menor tasa de complicaciones que el VGC^{16,352}, limitando así los **costes directos**^{353,354} (tratamiento médico, estancia hospitalaria, rehabilitación...) e **indirectos** (aquellos derivados de la pérdida de productividad, la incapacidad laboral y la muerte prematura). Debido a la dificultad para cuantificarlos, pocos estudios tienen en consideración estos últimos, aunque los datos publicados en 2007 por el *Institut National du Cancer* revelan que superan con creces a los costes directos³⁵⁵.

El **ingreso hospitalario** constituye uno de los principales costes directos derivados del tratamiento del carcinoma escamoso de cavidad oral. De acuerdo con los estudios de Cramer³⁵⁶ y Santaolalla³⁵², la estancia hospitalaria de los pacientes sometidos a biopsia del ganglio centinela es significativamente inferior a la de los pacientes sometidos a vaciamiento ganglionar cervical. Además, existe una menor necesidad de camas de semicríticos³⁵², que contribuyen a aumentar considerablemente el consumo de recursos.

Por otra parte, el **estudio histológico** aplicado en el protocolo del ganglio centinela es significativamente superior al estudio aplicado en el contexto de un VGC electivo. En caso de detectarse enfermedad ganglionar en el estudio intraoperatorio o en los primeros cortes del estudio definitivo, el coste del análisis histológico es relativamente pequeño. Sin embargo, los costes aumentan considerablemente a medida que se aplican más secciones así como con la cantidad de ganglios remitidos a estudio, en cuyo caso las ventajas económicas del protocolo del ganglio centinela se diluyen.

Estudios de Coste-Efectividad

De acuerdo con el National Institute of Health and Care Excellence (NICE), la biopsia del ganglio centinela constituye la estrategia con el mejor perfil de coste-efectividad en términos de años de vida ajustados por calidad (QALY) para el manejo del ESOSCC siempre y cuando la tasa de MLO sea inferior a 64.5%³²⁰. Govers³⁵⁷ ofrece cifras similares, defendiendo la biopsia del

ganglio centinela como la estrategia más coste-efectiva cuando la tasa de MLO se encuentra entre 11% y 53%, siendo superada por el VGC para tasas de MLO superiores a 53% y por el *watchful waiting* para tasas inferiores a 11%. Un estudio similar publicado por Kosuda³⁵⁸ concluyó que, asumiendo una prevalencia de MLO del 30% y una sensibilidad y especificidad del protocolo del 90% y 100% respectivamente, la aplicación de la técnica del ganglio centinela reportaría un ahorro de 1.218\$ por paciente y evitaría 7 muertes por cada 1.000 pacientes con SCC de cabeza y cuello en comparación con el VGC electivo. No obstante, tal y como apunta Van der Linden²⁵⁴, para una tasa de MLO del 32%, es preciso que el protocolo alcance una sensibilidad del 90% para constituir la técnica más coste-efectiva en todos los horizontes temporales.

En un interesante estudio, O'Connor³⁵⁹ comparó los costes relativos del tratamiento de pacientes con ESOSCC basándose en los resultados del ensayo SENT (tasa de MLO del 27.5%, de los cuales 25% verdaderos positivos y 2.5% falsos negativos). De acuerdo con sus conclusiones, la aplicación del protocolo del ganglio centinela tiene un coste de entre el 35% y el 60% del de un VGC electivo. Incluso asumiendo los costes derivados de una eventual cirugía diferida para completar un VGC para aquellos pacientes N+(sn) (cirugía, ingreso, análisis histológico), el protocolo del ganglio centinela mantiene su superioridad hasta tasas de MLO del 50%.

De acuerdo con un análisis de sensibilidad determinístico univariante presentado en las guías NICE³²⁰ para el cáncer de vías aerodigestivas superiores (asumiendo una tasa de MLO del 46%, una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100%), la biopsia del ganglio centinela se mantenía como estrategia óptima en la mayoría de escenarios analizados (reducción en la tasa de MLO hasta un 20%, incremento del 50% en los costes de la SLNB, reducción del 50% en los costes del VGC, equivalencia de morbilidad entre SLNB y VGC, entre otros). El VGC electivo se convertía en la estrategia más coste-efectiva únicamente al reducir la sensibilidad de la técnica del ganglio centinela hasta un 80% o al omitir su efecto sobre la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, el *watchful waiting* se convertía en la estrategia más coste-efectiva al asumir la eficacia diagnóstica del protocolo de seguimiento propuesto por Yuen²⁰¹.

1.3.8 SELECCIÓN DE LOS GANGLIOS A BIOPSIAR

Los patrones de drenaje linfático para los carcinomas escamosos de cavidad oral están ampliamente estudiados, habiéndose demostrado que la mayoría de MLO se asienta en la primera estación de drenaje, que habitualmente se localiza en los niveles I-II-III del cuello ipsilateral.

La decisión de biopsiar o no un ganglio caliente ha constituido un motivo de discusión a lo largo de los últimos años, puesto que la exéresis de un gran número de GC cuestiona la utilidad y el carácter mínimamente invasivo del procedimiento. Si bien la definición del ganglio centinela ha quedado bien establecida a nivel conceptual, su aplicación práctica genera dificultades a la hora de determinar qué ganglios biopsiar, causando una gran variabilidad en la definición práctica del ganglio centinela.

Así pues, la extraordinaria variabilidad en los criterios para determinar qué ganglios biopsiar obliga a apoyarse en un consenso internacional que establezca un protocolo homogéneo e inequívoco. Ya en 2009, se publicó la *Joint Practice Guidelines for Radionuclide Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localization in Oral/Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma* (Alkureishi²³⁵), donde se definió el ganglio centinela como aquel o aquellos focos con captación de radiotrazador en las imágenes linfogammagráficas dinámicas, aunque se consideraban también GC los focos detectados en las adquisiciones tempranas y tardías. En una publicación de ese mismo año, Stoeckli²⁹⁰ defendió que el cuello solo se podía cerrar una vez se encontraba libre de radiactividad.

Reproduciendo las conclusiones del Sunbelt Melanoma Trial³⁶⁰, las guías actuales proponen extirpar todo aquel ganglio con conteo superior o igual al 10% del conteo *ex vivo* del ganglio con mayor número de cuentas y cuyo conteo sea diez veces superior a la radiactividad cervical de fondo¹⁸³. Además, todos los ganglios con captación de radiotrazador y/o colorante localizados en proximidad a los ganglios de primer escalón (según criterios linfogammagráficos), deben ser extirpados y analizados. Dicha definición incluye por lo tanto ganglios del primer escalón así como de los sucesivos siempre y cuando presenten una retención suficientemente elevada de radiotrazador. La elección del umbral debe tener en cuenta múltiples factores: a menor umbral, mayor número de ganglios extraídos (y mayor es el consumo de recursos humanos y económicos), y a menor umbral, mayor tasa de falsos negativos³⁶¹. Hasta la fecha, la decisión de establecer un umbral del 10% es arbitraria; un cuidadoso estudio sería necesario para determinar el valor preciso del umbral en función de la tasa de falsos negativos que se considere asumible.

Adicionalmente, las guías vigentes alientan sin ambages la biopsia de aquellos ganglios con depósito de radiotrazador en territorios inesperados (especialmente si se encuentran en el cuello contralateral) y de forma independiente de su radiactividad.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El carcinoma escamoso de cavidad oral representa en España alrededor del 1.7% de los diagnósticos de cáncer, situándose en la decimonovena posición de las neoplasias malignas más frecuentes. Debido a su estrecha relación con el tabaco, el VPH y el alcohol, la prevención primaria constituye uno de los principales frentes en la prevención de este tipo de tumor.

Afortunadamente, la mayoría de casos se diagnostica en fases iniciales, en las que el pronóstico es favorable. No obstante, la existencia de diseminación ganglionar se asocia a una drástica reducción de la supervivencia, por lo que un correcto estadiaje cervical reviste de una importancia crucial en su tratamiento.

La tasa de metástasis linfáticas ocultas en tumores cT1-2 se encuentra entre 20% y 30%, recurriéndose de forma clásica al vaciamiento ganglionar cervical como herramienta diagnóstica y terapéutica en el manejo de la enfermedad cervical. Si bien dicho abordaje es considerado como el *gold-standard* para este tipo de cáncer en estadios iniciales, se asocia a una elevada tasa de sobretratamiento, motivo por el cual las guías terapéuticas también contemplan los controles clínicos como una opción válida. No obstante, esta última aproximación se relaciona inevitablemente con una elevada tasa de infratratamiento, por lo que goza de una menor aceptación. Finalmente, la radioterapia es aceptada como una tercera opción en el manejo del cuello clínicamente negativo en el cáncer oral, siempre y cuando el tumor primario sea a su vez tratado con radioterapia. Dicha opción no es considerada de elección, y debe reservarse para casos específicos; además, su uso en estadios precoces priva al paciente de una herramienta terapéutica especialmente útil en caso de recidiva y no permite establecer un estadiaje histológico, necesario para determinar el tratamiento definitivo.

La biopsia del ganglio centinela se erige como alternativa diagnóstica, pues facilita un estadiaje preciso de la enfermedad a la vez que permite indicar de forma selectiva la necesidad de un vaciamiento ganglionar cervical, resultando en un tratamiento individualizado. Aprobada y aplicada desde hace tiempo en otras localizaciones, su empleo en el cáncer de cavidad oral ha sido validado por varios grupos con el objetivo de reducir el sobretratamiento asociado al vaciamiento electivo y el infratratamiento asociado al *watchful waiting*. A pesar de encontrarse recogida en las guías terapéuticas de la NCCN⁸ su aplicación sufre de una significativa variabilidad geográfica, siendo el VGC la técnica de elección en numerosos centros.

La existencia de falsos negativos constituye una de las principales limitaciones de la biopsia del ganglio centinela, pues resulta en un infradiagnóstico y, por ende, en una reducción de la supervivencia. Las posibles causas de falsos negativos en la biopsia del ganglio centinela (entendidos como aquellos casos en los que existe enfermedad ganglionar en ausencia de identificación de depósitos tumorales en los ganglios biopsiados) incluyen:

- A)** el bloqueo de los canales o los propios ganglios linfáticos por émbolos tumorales o por alteraciones yatrogénicas (cirugía o radioterapia previa), que impiden el depósito de trazador en ganglios con afectación metastásica (enfermedad tumoral en ganglios no centinela);

- B)** la omisión de depósitos tumorales en el estudio histológico de los ganglios biopsiados;
- C)** la incapacidad para detectar intraoperatoriamente un ganglio centinela con depósitos tumorales en el resultado definitivo;
- D)** el drenaje de trazador en ganglios considerados inesperados (cuello contralateral en tumores de lateralidad bien definida, ganglios más allá de los niveles I a III), si el equipo tratante decide no analizarlos asumiendo un bajo riesgo de afectación metastásica.

La ausencia de depósitos de trazador por presencia de émbolos tumorales constituye un factor limitante difícilmente subsanable, representando una de las principales limitaciones de la técnica, si bien se están desarrollando nuevos trazadores de pequeño tamaño y gran afinidad por el tejido linfático que podrían contribuir a reducir la tasa de falsos negativos. La utilidad de dichos trazadores y su efecto sobre la fiabilidad de la técnica se encuentran fuera del alcance del presente estudio, basado en la identificación del ganglio centinela mediante la infiltración peritumoral de nanocoloide marcado con ^{99m}Tc .

La omisión de depósitos tumorales en el estudio histológico de los ganglios biopsiados depende exclusivamente de la fiabilidad del análisis histológico definitivo escogido para el análisis de los ganglios extirpados en el contexto de la técnica del ganglio centinela. La incidencia de este fenómeno sobre la fiabilidad de la técnica se encuentra fuera del alcance del presente estudio, basado en el uso de los cortes seriados como método diagnóstico definitivo, considerado actualmente como el *gold-standard*.

La incapacidad para detectar intraoperatoriamente un ganglio centinela con depósitos tumorales puede responder tanto a la insuficiente experiencia del equipo tratante como al fenómeno *shine-through*, especialmente frecuente en los tumores del suelo de la boca. En cuanto a la experiencia del equipo tratante, la presente serie cuenta con una fase de validación dirigida y ejecutada por el Dr. Saez en la cual (siguiendo las recomendaciones de los principales consensos internacionales) se estableció la validez del protocolo descrito mediante la realización simultánea de un vaciamiento ganglionar cervical, limitando así la influencia de los eventuales falsos negativos asociados a la curva de aprendizaje de la técnica. Respecto al fenómeno *shine-through*, su incidencia ha sido limitada mediante el uso de SPECT-CT como herramienta destinada a facilitar la detección intraoperatoria de los ganglios centinela, así como por el cumplimiento de una secuencia quirúrgica basada en la resección tumoral en un primer tiempo para reducir la carga de radiotrazador.

Finalmente, la existencia de depósitos de radiotrazador en territorios atípicos constituye una fuente de debate en cuanto a la definición de aquellos ganglios centinela tributarios de biopsia. Tal y como demostró Flach²², a pesar de la realización de periódicos congresos monográficos con el objetivo de establecer consensos de tratamiento, existe una significativa variabilidad en la práctica clínica en cuanto a la elección de los ganglios a biopsiar. Si bien algunos autores defienden biopsiar todo ganglio con depósito de radiotrazador (asumiendo

que su presencia evidencia la existencia de una vía de drenaje linfático con potencial para permitir la diseminación linfática del tumor), otros son mucho más restrictivos, limitando el número (en cifra absoluta o en relación con el orden de aparición en el estudio linfogammagráfico) o la localización (ganglios ipsilaterales en tumores sin afectación de la línea media, ganglios limitados a los niveles ganglionares más próximos al tumor primario).

Aunque la existencia de falsos negativos constituye sin lugar a dudas uno de los principales factores limitantes en cuanto a la fiabilidad de la biopsia del ganglio centinela, es necesario determinar las repercusiones de la existencia de vías de drenaje linfático a territorios atípicos y homogeneizar la práctica clínica. La omisión de metástasis ganglionares inesperadas en el contexto de pacientes con depósitos tumorales detectados en otras localizaciones no se traduce en un incremento de los falsos negativos de la técnica (pues estos pacientes son positivos por definición), asumiéndose falsamente un adecuado diagnóstico a pesar de una esperable recidiva cervical aislada durante el seguimiento. Además, diagnosticar como falso negativo un paciente con depósitos tumorales en territorios atípicos implica la ausencia de metástasis ganglionares en territorios típicos (o la incapacidad para detectar), una combinación conceptualmente improbable. Así pues, es necesario analizar tanto la repercusión clínica como la traducción en términos de parámetros de validez diagnóstica, no existiendo en el momento actual soporte en la literatura que permita dar respuesta a dichas incógnitas.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

La **hipótesis conceptual** de este estudio, realizado en el contexto del manejo del carcinoma escamoso de cavidad oral en estadios iniciales (T1-2N0), es que el análisis de los ganglios centinela en territorios atípicos (definidos como aquellos localizados en territorios contralaterales para tumores de lateralidad bien definida o en niveles más allá de los niveles I-III) está justificado por la potencial presencia de depósitos tumorales, contribuyendo a establecer la mayor precisión diagnóstica de la biopsia del ganglio centinela frente al vaciamiento ganglionar cervical electivo y el *watchful waiting*. Esta hipótesis se aceptará como cierta si se cumplen las siguientes **hipótesis operativas**:

- El análisis de los ganglios centinela contralaterales inesperados repercute positivamente en los parámetros de validez del protocolo de la biopsia del ganglio centinela.
- El análisis de los ganglios centinela en territorios más allá de los niveles I-III repercute positivamente en los parámetros de validez del protocolo de la biopsia del ganglio centinela.
- El análisis de los ganglios centinela contralaterales inesperados y de aquellos ubicados en territorios más allá de los niveles I-III repercute positivamente en los parámetros de validez del protocolo de la biopsia del ganglio centinela, superando los de sus alternativas terapéuticas.

3.2. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- 1) Evaluar la relevancia del análisis de los ganglios centinela ubicados en territorios inesperados para el carcinoma escamoso de cavidad oral en estadios iniciales (T1-2N0), entendiéndose como tales aquellos ubicados en el cuello contralateral para los tumores de lateralidad bien definida o en territorios más allá de los niveles I a III, y determinar su posible repercusión sobre la conducta terapéutica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

En el contexto del carcinoma escamoso de la cavidad oral en estadios iniciales (T1-2N0):

- 2) Analizar la capacidad de los parámetros de validez diagnóstica clásicos para evaluar las repercusiones del análisis de los ganglios centinela ubicados en territorios inesperados sobre la actitud terapéutica.
- 3) Analizar la relevancia del análisis de los ganglios no centinela extirpados en el contexto de la biopsia del ganglio centinela.
- 4) Analizar el rendimiento diagnóstico del estudio histológico intraoperatorio en el contexto de la biopsia del ganglio centinela y su capacidad para reducir el número de reintervenciones diferidas.
- 5) Analizar la capacidad de predecir la existencia y extensión de la diseminación ganglionar en función del resultado del ganglio centinela con mayor número de cuentas y su relación con el tipo de metástasis detectada.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

El presente estudio recoge los resultados de la validación y posterior aplicación de la técnica del ganglio centinela por el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona) durante el periodo 2005-2013. Se realiza el seguimiento de la muestra hasta Agosto de 2019.

Entre Septiembre de 2005 y Noviembre de 2007, un estudio de validación de la técnica fue llevado a cabo bajo la dirección del Dr. Saez, incluyendo 30 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral en estadio cT1-2N0 (según la 6ª Edición de la AJCC Cancer Staging Manual¹⁶⁸). Desde Diciembre de 2007 hasta Febrero de 2013, 57 pacientes adicionales con diagnóstico de ESOSCC fueron intervenidos y estadiados intraoperatoriamente mediante la biopsia del ganglio centinela.

La selección de pacientes para el análisis de resultados se basa en el cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión y exclusión (tabla 14), generando una cohorte de 75 pacientes (26 pacientes de la fase de validación y 49 de la fase de aplicación). Se describe asimismo, en un apartado específico, la información relevante de una pequeña serie de pacientes con antecedentes de carcinoma escamoso de cavidad oral intervenidos durante el mismo periodo.

Tabla 14. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Lesión confinada a los límites anatómicos definidos para la cavidad oral
- Confirmación del diagnóstico mediante biopsia positiva para carcinoma escamoso
- Estadaje clínico y radiológico cT1-2N0M0 según la sexta edición del *AJCC Cancer Staging Manual*¹⁶⁸, publicada en 2002 y vigente en el momento del inicio del estudio
- Elección del abordaje quirúrgico como tratamiento de elección de acuerdo con la decisión en comité oncológico de cabeza y cuello
- Obtención del consentimiento informado para el procedimiento
- Estado de salud apto para la realización de un vaciamiento ganglionar cervical

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas o en período de lactancia
- Pacientes con antecedente de carcinoma escamoso de cavidad oral
- Pacientes con antecedente de cirugía o enfermedad cervical con potencial para producir una alteración del drenaje linfático regional
- Pacientes con indicación de reconstrucción microquirúrgica
- Seguimiento inferior a 24 meses por causas ajenas a la enfermedad

4.2. PROTOCOLO PREQUIRÚRGICO

Estudio histológico

Todos los pacientes incluidos en el estudio contaban con confirmación histológica del diagnóstico de carcinoma escamoso de cavidad oral, obtenido mediante estudio de una biopsia incisional.

Estudio radiológico

Todos los pacientes fueron estudiados mediante resonancia magnética nuclear o tomografía axial computerizada para determinar el estadiaje clínico.

Mapeo linfático prequirúrgico

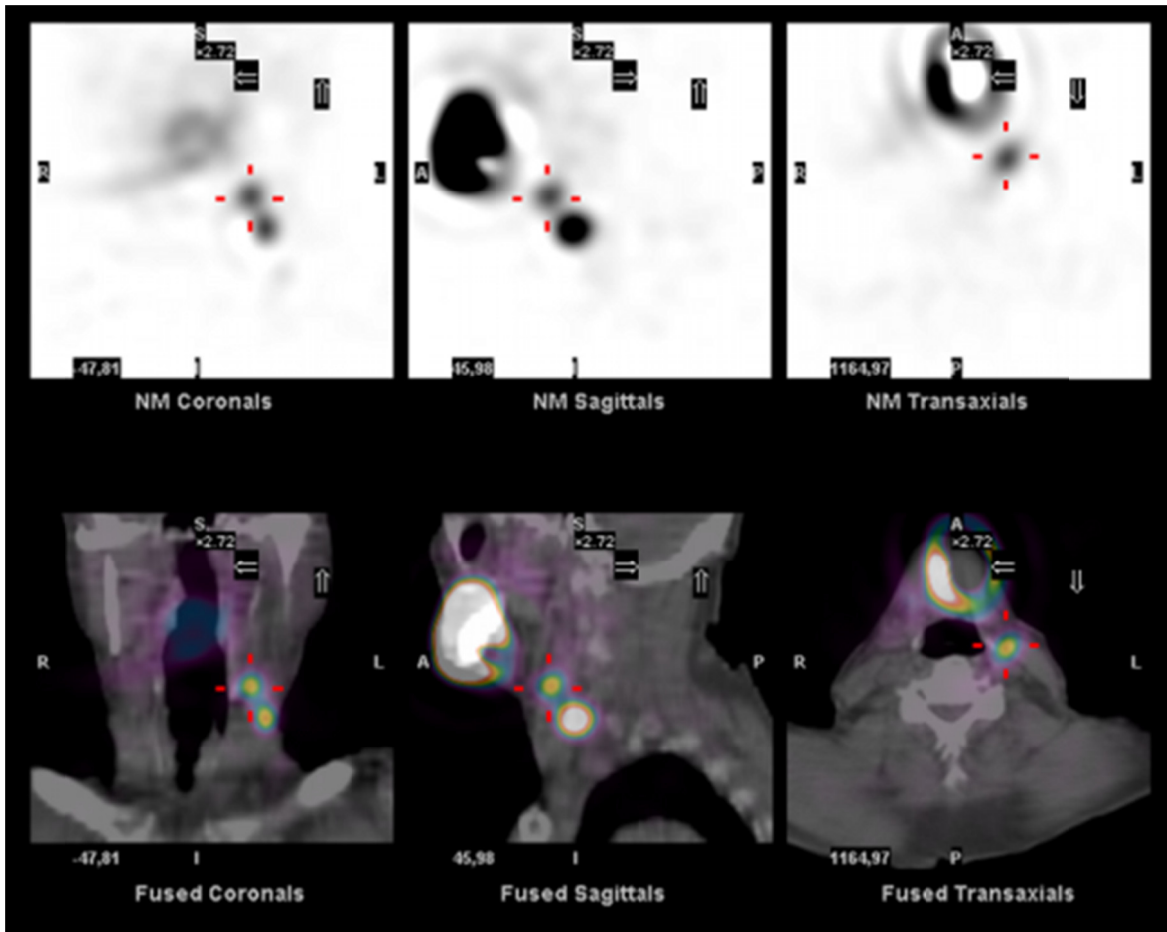
Siguiendo el protocolo marcado por las guías vigentes (aquellas derivadas de la segunda conferencia internacional sobre la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de cabeza y cuello de 2003³⁰³) para los protocolos en 2 días, se administró una dosis de 4.00 mCi (148 MBq) de nanocoloide marcado con ^{99m}Tc preparado según la normativa en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Vall d'Hebron.

Dicho radiotrazador fue administrado 24 horas antes de la intervención por un miembro del equipo quirúrgico de cada paciente, infiltrándose un volumen total de 0.5 mL a distribuir de forma homogénea en cuatro puntos cardinales de la periferia tumoral. Una vez administrado el radiotrazador, el paciente realizó un enjuague para prevenir la contaminación de saliva y la generación de artefactos en el estudio linfogammagráfico.

Tras la infiltración de radiotrazador, todo paciente fue sometido a un estudio mediante linfogammagrafía planar, complementado a las 2 horas con un SPECT-CT para todos aquellos pacientes incluidos en el estudio a partir de marzo de 2007 (figura 12).

Todos los depósitos de radiotrazador fueron identificados y marcados con rotulador en el cuello para facilitar la identificación intraoperatoria, asumiéndose que cada uno de ellos correspondía a un ganglio centinela.

Figura 12. Estudio prequirúrgico. Imágenes planares (superior) y de SPECT-CT (inferior)



4.3. PROTOCOLO QUIRÚRGICO

Secuencia quirúrgica

Con el objetivo de homogeneizar la técnica quirúrgica, todas las intervenciones fueron realizadas por dos especialistas *senior* del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebron.

Para evitar la interferencia producida por la acumulación de radiotrazador en la localización del tumor primario (efecto *shine-through*), se optó por iniciar la secuencia quirúrgica por la resección tumoral. Una vez extirpado el tumor primario y habiéndose por lo tanto reducido la carga de radiotrazador, se procedió a la identificación y extirpación de los ganglios identificados preoperatoriamente como ganglios centinela.

Identificación de los ganglios a biopsiar

La identificación de los ganglios a biopsiar selectivamente se realizó mediante cervicotomías mínimamente invasivas y se apoyó en la información obtenida del mapeo linfático preoperatorio y en el uso intraoperatorio de una sonda gamma (con guía acústica) cubierta por una funda estéril. En ningún caso se empleó colorante para la visualización de las vías de drenaje linfático y la identificación visual de los ganglios centinela.

Se consideró tributario de exéresis y análisis intraoperatorio todo ganglio con captación de radiotrazador evidenciable mediante sonda gamma (GC) así como aquellos ganglios sin captación pero clínicamente sospechosos (GNC). Aquellos ganglios cuya disección y exéresis era necesaria para el acceso al ganglio centinela también fueron remitidos a estudio intraoperatorio. Una vez extirpados e individualizados, se registró el número de cuentas (cps) de cada ganglio y se realizó un barrido del lecho quirúrgico para comprobar la ausencia de radiotrazador. Aquellos ganglios centinela que, por su localización y/o nivel de radiactividad en el estudio preoperatorio resultaban manifiestamente improbables, no fueron extirpados.

Indicación de vaciamiento ganglionar cervical

Durante la fase de validación (30 primeros pacientes), la identificación y exéresis de los ganglios centinela se siguió sistemáticamente de la realización de un vaciamiento ganglionar supraomohioideo. Una vez finalizada la fase de validación, la realización de un VGC (SOHND o MRND) o se reservó para aquellos casos en los que el estudio anatomopatológico revelaba

depósitos tumorales en los ganglios remitidos o cuando el estudio prequirúrgico no detectaba depósitos de radiotrazador, aunque en casos puntuales se realizó a pesar de la ausencia de depósitos tumorales en el GC. El VGC se llevó a cabo en un solo tiempo quirúrgico con la resección del tumor primario en todos aquellos casos en los que el GC resultó positivo en el análisis intraoperatorio (independientemente del tamaño de la metástasis). En ausencia de diagnóstico intraoperatorio extensión regional, se acordó indicar un VGC diferido para aquellos casos positivos para macrometástasis o micrometástasis en el estudio histológico definitivo, individualizándose la decisión para aquellos únicamente positivos para ITC en el estudio definitivo. En cualquier caso, el manejo terapéutico fue acordado en todos los casos a través de un comité multidisciplinar de acuerdo con las guías de la NCCN vigentes en cada momento.

4.4. PROTOCOLO DE ANÁLISIS HISTOLÓGICO

El estudio histológico de los ganglios extirpados se realizó en todos los casos en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Vall d'Hebron. El análisis intraoperatorio, un proceso de alrededor de 20 minutos de duración, se basó en el análisis mediante citología de impronta (IC) y posterior estudio de cortes por congelación (FS), mientras que el análisis definitivo consistió en la aplicación de un protocolo de cortes seriados (SSS).

Estudio histológico intraoperatorio

Una vez examinada la superficie del ganglio, éste es seccionado (bisección longitudinal para los ganglios de dimensión máxima inferior o igual a 10mm y secciones transversales de 2mm para los ganglios de tamaño superior a 10mm), inspeccionándose macroscópicamente las superficies de corte en busca de irregularidades que puedan sugerir depósitos tumorales de tipo macrometástasis. El protocolo empleado en el presente estudio incluye un análisis preliminar de las secciones obtenidas mediante citología de impronta (IC). Posteriormente, y tras congelación en el criostato, se obtiene una muestra representativa de cada sección de ganglio para análisis bajo el microscopio (FS), siendo mandatoria la visualización de todas las láminas obtenidas.

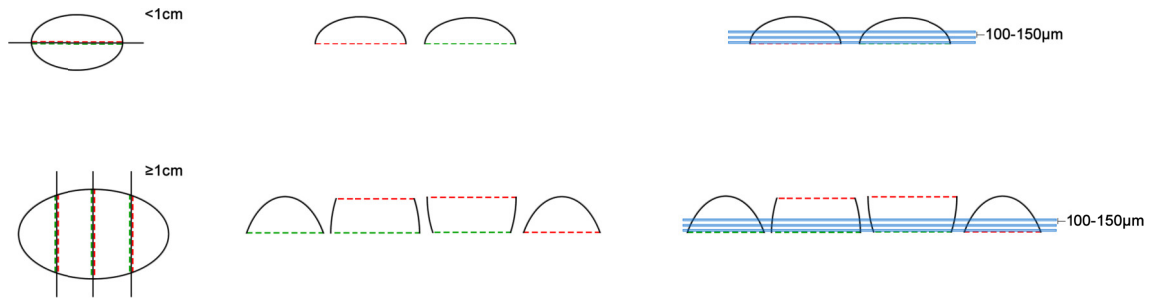
El análisis mediante cortes congelados de múltiples secciones de cada ganglio (*multislice frozen section*) con una distancia entre ellas de no más de 2 mm (en contraposición a la *monoslice frozen section*, consistente en el análisis de una única muestra resultante de la bisección del ganglio a través de su eje mayor) permite aumentar significativamente la sensibilidad de la técnica, facilitando la detección intraoperatoria de las macrometástasis.

Estudio histológico definitivo

Una vez procesado el ganglio, y en caso de no hallarse depósitos tumorales en el análisis intraoperatorio, se procede a preparar las secciones obtenidas para su análisis mediante cortes seriados (SSS). Para ello, se debe descongelar el espécimen y eliminar los restos de OCT (*Optimal Cutting Temperature*), un compuesto preservador frente a la congelación. Posteriormente, las muestras son fijadas en formalina e incluidas en parafina para su estudio mediante cortes seriados (2 para hematoxilina/eosina y 1 para inmunohistoquímica para CKAE1/AE3) que se repiten cada 150µm a lo largo de todo el espécimen (100µm para los

ganglios menores de 1 cm). La colocación de las muestras en los casetes debe realizarse de forma que no exista una distancia mayor de 2mm entre ellas, con el objetivo de evitar la omisión de macrometástasis³⁶² (figura 13).

Figura 13. Sección de los ganglios, orientación de las muestras y procesamiento mediante cortes seriados



El estudio histológico definitivo es significativamente laborioso y requiere del cumplimiento de unos tiempos específicos para la fijación del tejido, por lo que los resultados se obtienen al cabo de alrededor de varios días.

Clasificación de los depósitos tumorales

Los depósitos tumorales fueron clasificados de acuerdo a los criterios de Stoeckli¹⁵:

- **ITC (Células Tumorales Aisladas):** células aisladas o nidos de células tumorales con una dimensión máxima de 0.2mm sin evidencia de actividad metastásica (reacción estromal, proliferación) ni penetración de las paredes de los senos linfáticos.
- **Micrometástasis (mi+):** depósito de células tumorales con una dimensión máxima mayor de 0.2mm y de hasta 2mm, con invasión de las paredes de los senos linfáticos y proliferación tumoral extrasinusal.
- **Macrometástasis (Ma+):** depósito de células tumorales mayor de 2mm, con invasión de las paredes de los senos linfáticos y proliferación tumoral extrasinusal.

4.5. VARIABLES DE ESTUDIO

La recogida de datos para el presente estudio incluye:

- Datos epidemiológicos
- Datos prequirúrgicos
- Datos intraoperatorios
- Datos histológicos
- Datos de seguimiento

Datos epidemiológicos

- Número de historia clínica
- Nombre y apellidos
- Género (*hombre / mujer*)
- Fecha de nacimiento
- Edad en el momento del diagnóstico
- Teléfono de contacto
- Antecedente de cáncer de cavidad oral (*sí / no*)
- Antecedente de radioterapia cervical (*sí / no*)
- Antecedente de cirugía cervical (*sí / no*)

Datos prequirúrgicos

- Localización del tumor primario (*según la clasificación CIE-10⁸⁰*)
- Lateralidad del tumor primario (*derecha / izquierda / central*)
- Afectación de la línea media* (*sí / no*)
- Categoría clínica del tumor primario según la 6ª Edición de la clasificación TNM¹⁶⁸ (*cT1 / cT2*)
- Identificación del ganglio centinela mediante el estudio preoperatorio (*sí / no*)
- Estudio prequirúrgico mediante linfogammagrafía planar (*sí / no*)
- Estudio prequirúrgico mediante SPECT-CT (*sí / no*)
- Lateralidad del drenaje (*unilateral / bilateral*)
- Cantidad y localización (*lateralidad y nivel ganglionar*) de ganglios centinela detectados mediante el estudio prequirúrgico

Datos intraoperatorios

- Fecha de la intervención quirúrgica
 - Cirujano responsable
 - Identificación de ganglio(s) centinela mediante el uso de sonda gamma (*sí / no*)
 - Cantidad y localización (*lateralidad y nivel ganglionar*) de ganglio(s) centinela identificados intraoperatoriamente
 - Exéresis de ganglio(s) no centinela durante la intervención (*sí / no*)
 - Cantidad y localización (*lateralidad y nivel ganglionar*) de ganglio(s) no centinela extirpados
 - Realización de vaciamiento ganglionar cervical en el mismo tiempo quirúrgico (*sí / no*) y lateralidad (*derecho / izquierdo*)
 - Realización de vaciamiento ganglionar cervical diferido (*sí / no*) y lateralidad (*derecho / izquierdo*)
 - Tipo de vaciamiento ganglionar cervical realizados (*SOH / RND / MRND*)
 - Tipo de abordaje cervical (*unilateral / bilateral*)
-

Datos histológicos

- Resultado del estudio intraoperatorio (*negativo / ITC / micrometástasis / macrometástasis*)
- Resultado del estudio definitivo (*negativo / ITC / micrometástasis / macrometástasis*)
- Nivel(es) ganglionar(es) afectado por metástasis linfática(s) (según la clasificación de Robbins^{120,121})
- Extensión extracapsular de la metástasis linfática (*sí / no*)
- Tipo y grado histológico (*bajo / moderado / alto*) del tumor primario
- Invasión perineural (*presente / ausente*)
- Invasión linfovascular (*presente / ausente*)
- Categoría patológica del tumor primario según la 6ª Edición de la clasificación TNM¹⁶⁸ (*pT1, pT2, pT3, pT4*)
- Categoría patológica de la enfermedad regional según la 6ª Edición de la clasificación TNM¹⁶⁸ (*pN0, pN1, pN2, pN3*)
- Vaciamiento ganglionar cervical (*no, SOHND, MRND*)
- Ganglios negativos en el vaciamiento ganglionar cervical (*cantidad y localización*)
- Ganglios positivos en el vaciamiento ganglionar cervical (*cantidad y localización*)

Datos de seguimiento

- Fecha de última revisión
- Persistencia tumoral (*sí / no*), en caso positivo, fecha y localización
- Recidiva local (*sí / no*), en caso positivo, fecha y localización
- Recidiva regional (*sí / no*), en caso positivo, fecha y localización
- Metástasis a distancia (*sí / no*), en caso positivo, fecha y localización
- Segundo tumor primario (*sí / no*), en caso positivo, fecha y localización
- Exitus (*sí / no*), en caso positivo, fecha y motivo
- Abandono del seguimiento (*sí / no*), en caso positivo, fecha y motivo

*: Se considera tumor con afectación de la línea media aquél que la contacte o atraviese o se encuentre en su inmediata proximidad (véase Apartado 6.1).

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Recopilación y análisis de variables

Las variables de estudio fueron recogidas en una base de datos de tipo Microsoft Office Access®. El análisis de los resultados contó con el soporte de la Unidad de Estadística y Bioinformática del Vall d'Hebron Institut de Recerca. Los intervalos de confianza (IC₉₅) han sido calculados mediante el software *Evaluación de pruebas diagnósticas* 1.0.2., proporcionado por la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal, estando disponible para descarga a través de su portal web.

Estudios de validez diagnóstica

Para los estudios de validez diagnóstica se han diseñado tablas de contingencia (tabla 15) en las que se han introducido los siguientes datos:

- Verdaderos Positivos (VP)
- Falsos Positivos (FP)
- Verdaderos Negativos (VN)
- Falsos Negativos (FN)

Tabla 15. Tabla de contingencia para una prueba diagnóstica

	N+	NO	TOTAL
SLNB+	VP	FP	Total Positivos
SLNB-	FN	VN	Total Negativos
TOTAL	Total Enfermos	Total Sanos	Total Pacientes

VP: Verdaderos Positivos

FP: Falsos Positivos

VN: Verdaderos Negativos

FN: Falsos Negativos

A partir de dichos datos se han calculado los siguientes parámetros:

- Total Positivos	$VP+FP$
- Total Negativos	$FN+VN$
- Total Enfermos	$VP+FN$
- Total Sanos	$FP+VN$
- Total Pacientes	$VP+FP+FN+VN$
- Prevalencia	$(VP+FN)/(VP+FP+FN+VN)$
- Sensibilidad (S)	$VP/(VP+FN)$
- Especificidad (E)	$VN/(VN+FP)$
- Valor Predictivo Positivo (VPP)	$VP/(VP+FP)$
- Valor Predictivo Negativo (VPN)	$VN/(VN+FN)$
- Tasa de Falsos Negativos (TFN)	$FN/(FN+VP)=1-S$
- Tasa de Falsos Positivos (TFP)	$FP/(FP+VN)=1-E$
- <i>False Omission Rate</i> (FOR)	$FN/(FN+VN)=1-VPN$
- Cociente de Probabilidad Negativa (CPN)	$(1-S)/E$
- Cociente de Probabilidad Positiva (CPP)	$S/(1-E)$
- Valor global de la prueba (VG)	$(VN+VP)/(VP+FP+FN+VN)$

Recordatorio conceptual

Sensibilidad y Especificidad

La Sensibilidad y la Especificidad son S y E son dos propiedades intrínsecas a la prueba diagnóstica, permitiendo determinar la capacidad de la prueba para discriminar entre los pacientes sanos y los enfermos. La sensibilidad es la probabilidad de que la prueba detecte a los pacientes enfermos ($S=VP/(VP+FN)$), mientras que la especificidad es la probabilidad de que los pacientes sanos sean identificados como tal ($E=VN/(VN+FP)$).

Valores predictivos

Los valores predictivos permiten cuantificar la probabilidad de enfermedad conociendo el resultado de la prueba. Así pues, se define el VPP como la probabilidad de estar enfermo presentando un resultado positivo en la prueba ($VPP=VP/(VP+FP)$) y el VPN como la probabilidad de estar sano presentando un resultado negativo en la prueba ($VPN=VN/(VN+FN)$). A diferencia de la sensibilidad y la especificidad, los valores predictivos dependen de la probabilidad preprueba (prevalencia).

Tasas de Falsos positivos y negativos

Siendo los complementarios de la sensibilidad y la especificidad, la TFN (1-S) y la TFP (1-E) indican la probabilidad de obtener un resultado negativo estando enfermo o positivo estando sano respectivamente, por lo que sus resultados son independientes de la prevalencia de la enfermedad.

False Omission Rate

Calculada como $FN/(FN+TN)$, recoge la probabilidad de dar un resultado negativo siendo enfermo entre todos los pacientes cuya prueba resultó negativa. Se considera que cuantifica el porcentaje de pacientes con resultado negativo que han sido infradiagnosticados.

Cocientes de probabilidad

Los cocientes de probabilidad (también denominados razones de verosimilitud o likelihood ratios) informan de la probabilidad de padecer la enfermedad conociendo la prevalencia y el resultado de la prueba, por lo que no se modifican con la probabilidad preprueba.

El cociente de probabilidad negativo determina cuánto más probable es encontrar un negativo en un paciente enfermo (cuya probabilidad se expresa como 1-S) que en un paciente sano (cuya probabilidad se expresa como E), por lo que $CPN=(1-S)/E$.

El cociente de probabilidad positivo determina cuánto más probable es encontrar un positivo en un paciente enfermo (cuya probabilidad se expresa como S) que en un paciente sano (cuya probabilidad se expresa como 1-E).

Cuando el cociente de probabilidad es igual a uno, el resultado de la prueba no modifica la probabilidad de estar enfermo, siendo mayor cuando es superior a uno y menor cuando es inferior a 1. En función de la magnitud de dichos cocientes es posible evaluar la calidad de la prueba³⁶³: “CPP>10: test excelente, CPP entre 5 y 10: test bueno, CPP entre 5 y 2: test regular, CPP 1- 2: test inútil; CPN entre 0.5 y 1: test inútil, CPN entre 0.2 y 0.5: test regular, CPN entre 0.1 y 0.2: test bueno, CPN < 0.1: test excelente”³⁶⁴.

En el presente estudio, la ausencia de falsos positivos implica reducir a 0 el denominador del CPP, elevando a infinito el resultado del CPP. De igual forma, al ser la especificidad igual a 1, el valor del CPN coincide numéricamente con la tasa de falsos negativos (TFN=1-S).

Valor global de la prueba

El valor global de la prueba (también conocido como eficiencia de la prueba) cuantifica la proporción de resultados verdaderos (VN + VP) del total de la muestra, es decir, la probabilidad de que un paciente sea correctamente clasificado por la prueba.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA SERIE

5.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA SERIE

Durante el periodo de estudio, 87 pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cavidad oral en estadio cT1-2N0 fueron intervenidos siguiendo un protocolo de biopsia del ganglio centinela en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona). La aplicación de los criterios de inclusión y exclusión para el presente estudio (tabla 14) generó una serie de 75 pacientes que incluye 27 mujeres (36%) y 48 hombres (64%), con una media de edad de 62 años (rango 27-88 años) (figuras 14 y 15).

Figura 14. Distribución de la serie por géneros

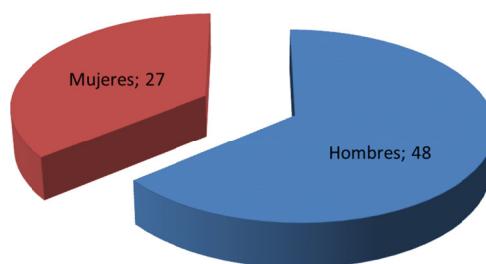
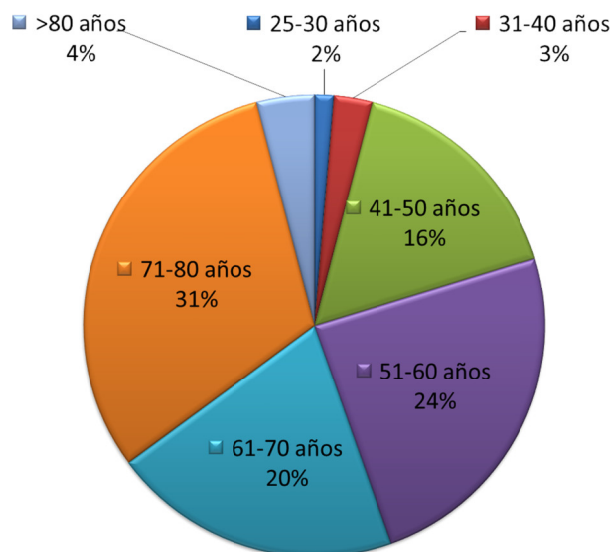


Figura 15. Distribución de la serie por rangos de edad



5.1.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES

Localización y estadiaje clínico

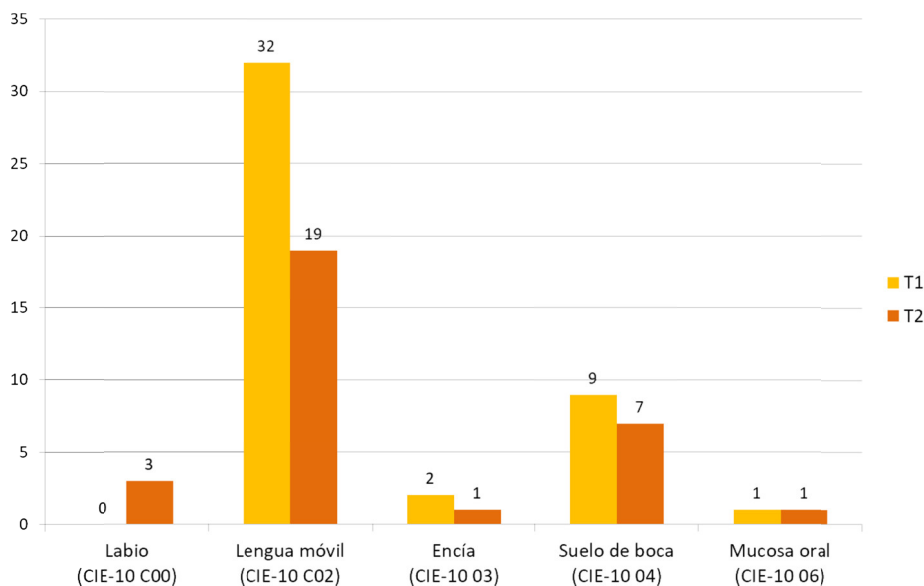
La totalidad de la serie está compuesta por tumores de cavidad oral en estadios iniciales (cT1-2N0), de los cuales 44 (58.7%) fueron estadiados clínicamente como cT1 y 31 (41.3%) fueron estadiados como cT2 (tabla 16 y figura 16).

Además, la lengua móvil constituye la localización más frecuente (68.0%), seguida por el suelo de la boca (21.3%), la encía (4.0%), el labio (4.0%), y la mucosa oral (2.7%) (tabla 16 y figura 16). El tamaño de la muestra impide establecer diferencias significativas entre las distintas localizaciones.

Tabla 16. Distribución de los tumores en función del tamaño

	T1	T2	TOTAL (%)
Labio (CIE-10 C00)	0	3	3 (4.0)
Lengua móvil (CIE-10 C02)	32	19	51 (68.0)
Encía (CIE-10 C03)	2	1	3 (4.0)
Suelo de la boca (CIE-10 04)	9	7	16 (21.3)
Mucosa oral (CIE-10 06)	1	1	2 (2.7)
TOTAL (%)	44 (58.7)	31 (41.3)	75 (100)

Figura 16. Distribución de los tumores en función del tamaño



Lateralidad y afectación de la línea media

Un total de 14 tumores presentaban afectación de la línea media, una situación que afectaba a 9 de los 16 tumores del suelo de la boca (56.3%), 1 de 3 tumores de labio (33.3%) y 4 de 51 tumores de lengua móvil (7.8%). El tamaño tumoral no pareció guardar relación con la afectación de la línea media (tabla 17).

Tabla 17. Distribución de los tumores con afectación de la línea media

	cT1	cT2	Total
Labio (CIE-10 C00)	0	1	1
Lengua móvil (CIE-10 C02)	1	3	4
Encía (CIE-10 C03)	0	0	0
Suelo de la boca (CIE-10 04)	6	3	9
Mucosa oral (CIE-10 06)	0	0	0
TOTAL (%)	7 (50%)	7 (50%)	14 (100%)

Grado histológico tumoral

Respecto a sus características histológicas, todos los tumores eran carcinomas escamosos, en su mayoría moderadamente diferenciados (44), siendo menos frecuentes los tumores de alto y bajo grado (6 y 20 respectivamente) (tabla 18).

Tabla 18. Grado histológico tumoral

	Bajo	Moderado	Alto	Desconocido
Labio (CIE-10 C00)	2	1	0	0
Lengua móvil (CIE-10 C02)	10	33	3	5
Encía (CIE-10 C03)	2	1	0	0
Suelo de la boca (CIE-10 04)	5	8	3	0
Mucosa oral (CIE-10 06)	1	1	0	0
TOTAL	20	44	6	5

Concordancia del estadiaje clínico y patológico

Del total de 75 pacientes, 44 fueron estadiados clínicamente como cT1 (según la 6ª edición de la clasificación AJCC¹⁶⁸), de los cuales 5 (11.4%) fueron finalmente estadiados como pT2 (tabla 19). La situación inversa se produjo en 12 de los 31 casos inicialmente estadiados como cT2 (38.7%), siendo finalmente estadiados como pT1 (tabla 19).

Tabla 19. Concordancia del estadiaje clínico y patológico

Estadiaje clínico	n	Estadiaje patológico	n (%)
cT1	44	pT1	39 (88.6)
		pT2	5 (11.4)
		pT3	0 (0.0)
		pT4	0 (0.0)
cT2	31	pT1	12 (38.7)
		pT2	19 (61.3)
		pT3	0 (0.0)
		pT4	0 (0.0)
cN0	75	pN0/NO _(sn)	57 (76.0)
		pN1	6 (8.0)
		pN2	12 (16.0)

El infraestadiaje del tamaño tumoral afectó fundamentalmente a tumores de lengua móvil (4 de 5 casos; 80.0%), en una proporción superior a su peso global en la serie. Respecto al sobreestadiaje del tamaño tumoral, es una situación que afectó tanto a tumores de lengua móvil (7 casos) como tumores del suelo de la boca (4 casos) y labio (1 caso).

En cuanto al estadiaje de la enfermedad regional, el infraestadiaje afectó a 18 de 75 pacientes, arrojando una tasa de MLO_(sn) (de acuerdo al estadiaje por la biopsia del ganglio centinela) del 24.0%. Entre ellos, 13 correspondían a tumores de lengua móvil (que presentaron una tasa de MLO_(sn) del 25.5%) y 5 a tumores del suelo de la boca (con una tasa de MLO_(sn) del 31.3%). Considerando un único caso de recidiva cervical en un paciente NO_(sn), la tasa de MLO real de la serie asciende a 25.3% (19 de 75).

5.2. DETECCIÓN PREOPERATORIA DEL GANGLIO CENTINELA

Fiabilidad de la técnica

De los 75 pacientes incluidos en el análisis, 21 fueron estudiados exclusivamente con linfogammagrafía planar (LSG), mientras que a los 54 pacientes restantes se les realizó de forma complementaria un estudio con SPECT-CT.

En 2 casos (2.7%) fue necesario reinfiltrar radiotrazador por ausencia de detección de radiotrazador en el estudio prequirúrgico (SPECT-CT). En uno de ellos (un tumor de lengua móvil de lateralidad bien definida), se detectó el drenaje del radiotrazador tras una única reinfiltración, por lo que la detección preoperatoria del ganglio centinela fue un éxito en el 98.7% de los casos (74 de 75). En el otro, la ausencia de identificación de radiotrazador pareció guardar relación con el fenómeno *blooming*, dado que se trataba de un tumor del suelo de la boca con afectación de la línea media. A pesar de la identificación intraoperatoria de ganglios centinela mediante el uso de la sonda gamma (localizados de forma bilateral en el territorio submentoniano y siendo negativos en el estudio histológico), se procedió a realizar un VGC supraomohioideo bilateral, que tampoco evidenció enfermedad ganglionar.

Cantidad y distribución de los ganglios detectados preoperatoriamente

En los pacientes estudiados mediante imágenes planares, la LSG identificó una media de 3.3 ganglios centinela (rango 2-5) por paciente (excluyéndose aquellos casos con información insuficiente). En los pacientes estudiados mediante SPECT-CT, la media de ganglios centinela identificados (excluyendo aquellos casos con información insuficiente y el caso con ausencia de identificación del radiotrazador en el estudio) se mantuvo en 3.3 ganglios centinela por paciente (rango 1-7).

En las tablas 20 y 21 se refleja la presencia de drenaje uni o bilateral en el estudio prequirúrgico, describiéndose en ellas y a continuación los resultados de los 74 pacientes con identificación de radiotrazador. El 82.4% de los pacientes presentaba una lesión con lateralidad bien definida, sin afectación de la línea media (tabla 22); sin embargo, el 21.3% de ellos (13 de 61) presentó drenaje bilateral en el estudio prequirúrgico (tabla 23). Curiosamente, 2 de 13 pacientes con lesiones con afectación de la línea media presentaron un drenaje unilateral en el estudio preoperatorio; en ambos casos se trataba de tumores de suelo de boca anterior, pudiendo explicarse la situación por el efecto *blooming*. Respecto a los

pacientes con drenaje contralateral inesperado, corresponden en su mayoría a tumores de lengua móvil (10 de 13), localizándose los 3 restantes en el suelo de la boca (2) y la encía (1).

Tabla 20. Drenaje unilateral o bilateral en función de la localización del tumor primario

Localización	Drenaje unilateral (LSG / SPECT-CT)	Drenaje bilateral (LSG / SPECT-CT)
Labio (CIE-10 C00)	2	1
Lengua móvil (CIE-10 C02)	37	14
Encía (CIE-10 C03)	2	1
Suelo de la boca (CIE-10 04)	7	8
Mucosa oral (CIE-10 06)	2	0
TOTAL	50	24

Nota: no se incluye en la tabla el único caso de fracaso en la detección preoperatoria del radiotrazador, motivo por el cual en la tabla actual sólo constan 74 pacientes.

Tabla 21. Drenaje unilateral o bilateral en función de la lateralidad del tumor primario

	Drenaje unilateral	Drenaje bilateral	TOTAL (%)
Tumores de lateralidad bien definida	48	13	61 (82.4%)
Tumores con afectación de la línea media	2	11	13 (17.6%)
TOTAL (%)	50 (67.6%)	24 (32.4%)	74 (100%)

Nota: no se incluye en la tabla el único caso de fracaso en la detección preoperatoria del radiotrazador, correspondiente a un tumor del suelo de la boca con afectación de la línea media, motivo por el cual en la tabla actual sólo constan 13 de los 14 tumores con afectación de la línea media presentes en la serie.

Tabla 22. Drenaje unilateral o bilateral en tumores de lateralidad bien definida

Localización	Drenaje unilateral (LSG / SPECT-CT)	Drenaje bilateral (LSG / SPECT-CT)
Labio (CIE-10 C00)	2	0
Lengua móvil (CIE-10 C02)	37	10
Encía (CIE-10 C03)	2	1
Suelo de la boca (CIE-10 04)	5	2
Mucosa oral (CIE-10 06)	2	0
TOTAL	48	13

Tabla 23. Drenaje unilateral o bilateral en tumores con afectación de la línea media

Localización	Drenaje unilateral (LSG / SPECT-CT)	Drenaje bilateral (LSG / SPECT-CT)
Labio (CIE-10 C00)	0	1
Lengua móvil (CIE-10 C02)	0	4
Encía (CIE-10 C03)	0	0
Suelo de la boca (CIE-10 04)	2	6
Mucosa oral (CIE-10 06)	0	0
TOTAL	2	11

Nota: no se incluye en la tabla el único caso de fracaso en la detección preoperatoria del radiotrazador, correspondiente a un tumor del suelo de la boca con afectación de la línea media, motivo por el cual en la tabla actual sólo constan 13 de los 14 tumores con afectación de la línea media presentes en la serie.

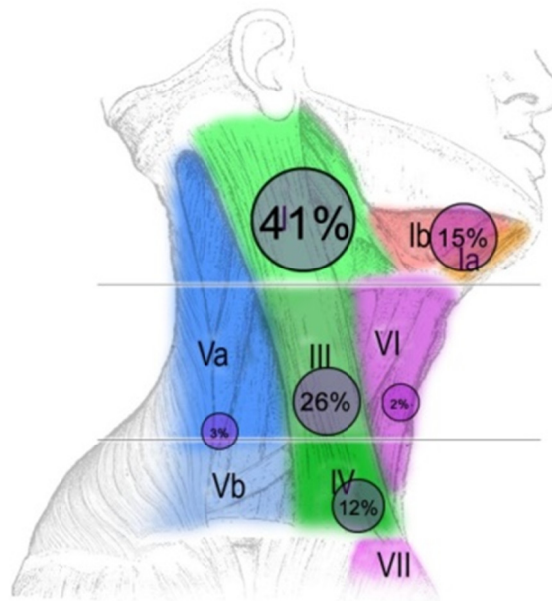
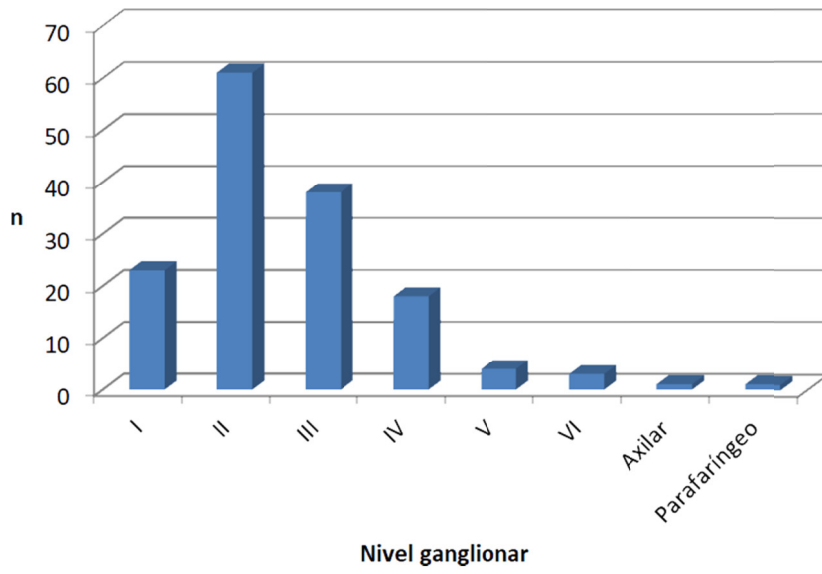
En la tabla 24 se refleja la localización de los ganglios detectados en 45 de los 54 pacientes estudiados con SPECT-CT, no estando disponible la información en 9 pacientes (uno de ellos por ausencia de captación de radiotrazador a nivel cervical). Destacan el predominio del nivel II como ubicación con mayor número de depósitos de radiotrazador (tabla 24 y figura 17) así como la detección de depósitos de radiotrazador más allá de los niveles I a III en 16 pacientes (con un total de 27 GC). De estos últimos, en 14 casos el drenaje era ipsilateral, en 1 contralateral y en 1 tanto ipsi como contralateral, hallándose diseminación ganglionar en 2 casos (ambas en nivel IV). En 5 pacientes, el hallazgo no se acompañaba de depósitos de radiotrazador en los niveles I a III, detectándose depósitos tumorales en uno de ellos (*skip metastasis*). De estos 5 pacientes, sorprende especialmente el hallazgo de depósito aislado de radiotrazador en el nivel IV contralateral (estando libres los niveles I a III), siendo el tumor de lateralidad bien definida.

Tabla 24. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados preoperatoriamente mediante SPECT-CT

Nivel	GC (n)	GC (%)
I	23	15.4
II	61	40.9
III	38	25.5
IV	18	12.1
V	4	2.7
VI	3	2.0
Parafaríngeo	1	0.7
Axilar	1	0.7
TOTAL	149	100

RESULTADOS

Figura 17. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados preoperatoriamente. Arriba: interpretación en gráfico de barras. Abajo: interpretación anatómica (modificado a partir de una imagen cortesía del Prof. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 9618)



5.3. DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GANGLIO CENTINELA

Se detectaron y extirparon un total de 262 ganglios centinela entre los 75 pacientes a estudio, resultando en una media de 3.49 ganglios por paciente (rango 1-7). No se encontraron diferencias en el número medio de ganglios centinela extirpados en función del tamaño tumoral (3.49 GC/paciente en pT1; 3.50 GC/paciente en pT2). A pesar de contar con un fracaso en la detección preoperatoria de radiotrazador, la tasa de detección intraoperatoria del ganglio centinela fue del 100%.

En su mayoría, los ganglios extirpados provenían del nivel II, seguidos por los niveles III y I (tabla 25 y figura 18, que recogen 74 pacientes por falta de información acerca de la procedencia de los ganglios extirpados en un único paciente). Además se extirparon 64 ganglios no centinela identificados durante la disección necesaria para la exéresis del ganglio centinela, resultando positivos tres de ellos.

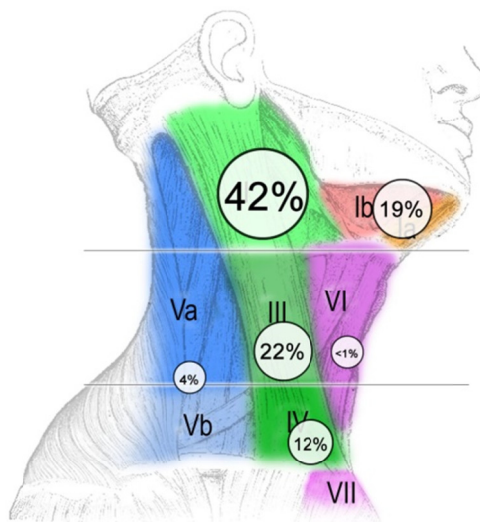
Tabla 25. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados intraoperatoriamente

Localización	I	II	III	IV	V	VI	PF*	Total	Casos	Promedio de ganglios extirpados	Drenaje bilateral en el estudio preoperatorio (%)
Labio (CIE-10 C00)	4	2	0	0	0	0	0	6	3	2.0	1 (33.3)
Lengua móvil (CIE-10 C02)	25	86	44	23	9	0	1	188	50	3.8	14 (28.0)
Encía (CIE-10 C03)	3	2	0	0	0	0	0	5	3	1.7	1 (33.3)
Suelo de la boca (CIE-10 04)	13	16	14	7	1	2	0	53	16	3.3	9 (56.3)
Mucosa oral (CIE-10 06)	4	2	0	0	0	0	0	6	2	3.0	0 (0.0)
TOTAL	49	108	58	30	10	2	1	258	74	3.5	25 (33.8)

*PF: parafaríngeo

Nota: la tabla recoge información de 74 pacientes por ausencia de información acerca de la localización anatómica de los ganglios extirpados en un paciente.

Figura 18. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados intraoperatoriamente (modificado a partir de una imagen cortesía del Prof. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 9618)



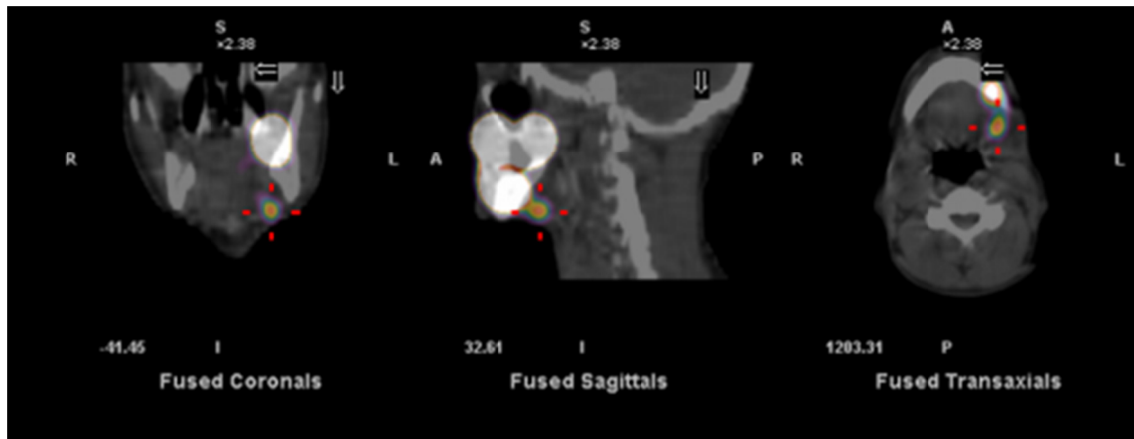
Concordancia entre la localización preoperatoria e intraoperatoria del ganglio centinela

Se presenta a continuación una descripción de la concordancia entre la localización preoperatoria e intraoperatoria del ganglio centinela, basada en la revisión retrospectiva de los pacientes estudiados mediante SPECT-CT. Se incluyen únicamente aquellos casos con disponibilidad de imágenes preoperatorias para su revisión, registrándose tanto el contaje de los depósitos de radiotrazador como su localización anatómica.

La cohorte analizada incluye 40 cuellos de 30 pacientes, en los cuales se detectaron 88 ganglios mediante SPECT-CT en 77 territorios ganglionares distintos y se extirparon 85 ganglios centinela.

En 18 casos (45%), la concordancia fue completa, hallándose el mismo número de ganglios que en el estudio preoperatorio. Además, en 10 casos (25%), la exploración quirúrgica permitió extirpar entre uno y dos ganglios centinela más de los detectados preoperatoriamente, lo que explica por una insuficiente resolución espacial del SPECT-CT (figura 19).

Figura 19. Captación de radiotrazador en el nivel I que corresponde intraoperatoriamente a dos ganglios con un conteaje diferenciado



Finalmente, en 12 casos (30%) se extirparon menos ganglios de los identificados intraoperatoriamente. En 3 de ellos, la actividad en el SPECT-CT era aparentemente suficiente ($>10\% GC_{max}$) pero no fueron localizados intraoperatoriamente a pesar de la exploración quirúrgica de la región anatómica que los albergaba; ninguno de ellos presentó recidiva regional en el seguimiento. En los 9 restantes, la actividad en el SPECT-CT era inferior al 10% del GC_{max} ; 7 de ellos no fueron detectados intraoperatoriamente mediante sonda gamma (de los cuales uno presentó recidiva regional ipsilateral a los 2 meses, Id 57) y 2 no fueron buscados intraoperatoriamente previo consenso entre el equipo quirúrgico y el servicio de Medicina Nuclear, debido a su localización y características (nivel VI y cadena axilar).

Número de cuentas intraoperatorio y riesgo de metástasis ganglionar

En el grupo de 75 pacientes a estudio, 18 fueron reestadiados como N+ en base al protocolo del ganglio centinela ($N_{(sn)}$). Se realizó una revisión del registro intraoperatorio del número de cuentas emitido por cada uno de los ganglios extirpados (información disponible en 15 de los 18 pacientes $N_{(sn)}$) con el objetivo de determinar si el análisis histológico del ganglio con mayor número de cuentas (GC1 o GC_{max}) puede predecir el resultado de los ganglios con menor captación de radiotrazador.

Para ello, se identificaron los ganglios centinela extirpados y se numeraron de GC1 a GC6 según su número de cuentas (en orden decreciente), indicándose en cada caso si el resultado del estudio histológico definitivo resultó positivo o negativo. De acuerdo con los datos recogidos:

- 11 pacientes presentaban enfermedad en el GC1, de los cuales:
 - 8 no presentaban enfermedad en el resto de GC (aunque 2 de ellos presentaban enfermedad en GNC, en ambos casos en territorios ganglionares sin depósitos tumorales en ganglios centinela)
 - 3 presentaban depósitos tumorales en otros GC (en uno de ellos llegando al GC6, con un nivel de cuentas $<10\%$ GC1), no necesariamente de forma correlativa en los siguientes GC con mayor radiactividad.
- 4 pacientes presentaban metástasis ganglionares estando libre de enfermedad el GC1 (3 casos por afectación del GC2 y 1 caso por afectación del GC3). El número de cuentas del GC+ se encontraba entre el 13% y el 88% del número de cuentas del GC1, siendo el menos captante un ganglio contralateral para un tumor de lateralidad bien definida (Id 24).

De los 3 pacientes con enfermedad en múltiples ganglios centinela y registro del número de cuentas (Id 28, Id 31, Id 35), todos ellos presentaban depósitos tumorales en el GC1. Sólo 1 de ellos (Id 28) presentaba enfermedad en un ganglio con baja actividad ($<10\%$ GC_{max}), pero dicha enfermedad coexistía con depósitos en otros 4 ganglios centinela así como en 3 ganglios del espécimen de VGC, por lo que el análisis del GC de baja actividad no resultaba determinante en el diagnóstico de extensión regional. Los otros dos pacientes con enfermedad en múltiples ganglios centinela (Id 31, Id 35) no presentaban enfermedad ganglionar adicional en el espécimen de VGC y se encontraban libres de enfermedad a los 24 meses.

Debe destacarse que en todos los pacientes con registro de número de cuentas, el diagnóstico de diseminación ganglionar se habría logrado mediante el análisis de los 3 ganglios con mayor captación de radiotrazador.

5.4. ANÁLISIS DEL GANGLIO CENTINELA

5.4.1 TASA DE METÁSTASIS LINFÁTICAS OCULTAS

Tasa de MLO en los ganglios centinela

El 9.9% de los ganglios centinela extirpados (26 de 262) resultó positivo (GC+) para enfermedad metastásica, con una tasa de MLO detectadas por biopsia del ganglio centinela ($MLO_{(sn)}$) del 24.0% (18 de 75 pacientes). La mayoría de los GC positivos (figuras 20 y 21 y tabla 26) se encontraba en el nivel II (11), seguida por los niveles I y III (6 y 5 respectivamente), incluyendo dichos niveles el 84.6% de los GC positivos (22 de 26). En 3 pacientes (4.0%), se detectó enfermedad ganglionar en niveles más allá del alcance de un SOHND (2 ganglios en nivel IV y 2 ganglios en nivel V).

Figura 20. Distribución topográfica de los ganglios centinela positivos (modificado a partir de una imagen cortesía del Prof. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 9618)

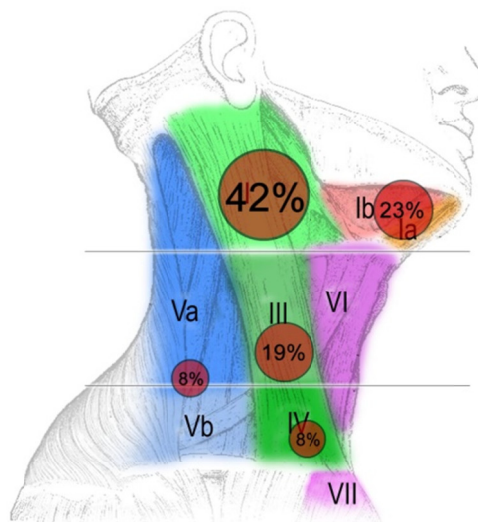
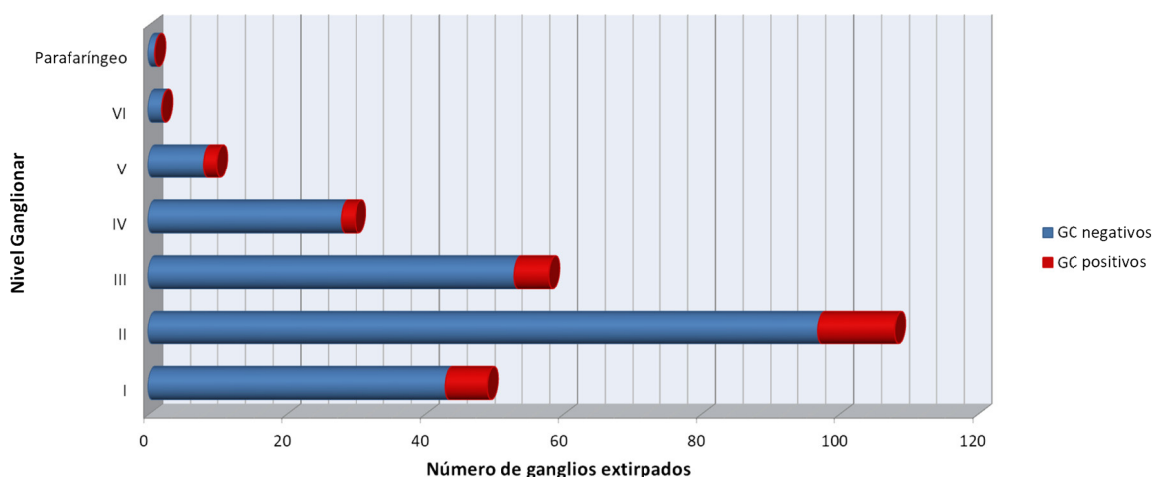


Tabla 26. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados intraoperatoriamente

Nivel	GC negativos (%)	GC positivos (%)	Total GC (%)
I	43 (18.5)	6 (23.1)	49 (19.0)
II	97 (41.8)	11 (42.3)	108 (41.9)
III	53 (22.8)	5 (19.2)	58 (22.5)
IV	28 (12.1)	2 (7.7)	30 (11.6)
V	8 (3.4)	2 (7.7)	10 (3.9)
VI	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
Parafaríngeo	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
TOTAL	232 (100)	26 (100)	258 (100)

Nota: la tabla recoge información de 74 pacientes por ausencia de información acerca de la localización anatómica de los ganglios extirpados en un paciente.

Figura 21. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados intraoperatoriamente



Respecto a su tamaño (tabla 27), la mayoría de los depósitos tumorales fueron de tipo macrometástasis (20 de 26), siendo minoritarias las micrometástasis (5) y las células tumorales aisladas (1). El tamaño de la muestra impide determinar la existencia de correlaciones estadísticamente significativas entre el tipo de depósito tumoral y el territorio ganglionar afectado.

Tabla 27. Distribución topográfica de los GC positivos en función del tamaño de la metástasis.

Nivel	Ma+	mi+	ITC
I	4	2	0
II	9	2	0
III	4	0	1
IV	1	1	0
V	2	0	0
VI	0	0	0
TOTAL	20	5	1

Ma+: macrometástasis; mi+: micrometástasis; ITC: células tumorales aisladas

Tasa de MLO en los ganglios no centinela remitidos a estudio intraoperatorio

En el marco del protocolo quirúrgico, se aceptó la exéresis de ganglios no centinela (GNC) cuyo aspecto resultara clínicamente sospechoso, así como de aquellos que, por su proximidad anatómica con el GC, requerían de su extirpación. Para diferenciarlos de la definición genérica de un ganglio no centinela en el contexto de la cirugía (aquel que no capta trazador), se identifica este grupo de GNC como GNC_{IQ}.

En la presente serie se extirparon GNC_{IQ} en alrededor de la mitad de los pacientes (38 de 75), justificándose en la mayoría de ocasiones por encontrarse el GC en el seno de un *cluster* ganglionar, habitualmente en niveles I-III (tabla 28). Se extirparon un total de 64 GNC_{IQ} no centinela (0.85 por paciente, rango 0-5), de los cuales 3 fueron positivos (4.7%), coincidiendo con signos de sospecha clínica.

Tabla 28. Distribución topográfica de los ganglios no centinela extirpados

Nivel	GNC negativos	GNC positivos
I	13	0
II	23	1
III	5	2
IV	1	0
V	6	0
VI	0	0
TOTAL	48	3

Nota: la tabla recoge información de 28 pacientes de los que se dispone de información acerca de la localización anatómica de los ganglios no centinela.

Dos de los GNC_{IQ} positivos para enfermedad pertenecían a un mismo paciente (Id 66) y presentaban signos de sospecha clínica (uno de ellos mostró extensión extracapsular en el análisis histológico), encontrándose adyacentes a un GC de nivel III libre de metástasis. Su estudio intraoperatorio permitió indicar la realización de un vaciamiento ganglionar en el mismo tiempo quirúrgico, dado que los ganglios centinela analizados en dicho paciente fueron negativos en el análisis intraoperatorio, aunque en el estudio definitivo un GC de nivel II fue diagnosticado de micrometástasis.

El tercer GNC_{IQ} positivo (Id 46) correspondía a un ganglio adyacente a un GC de nivel II, que fue enviado a estudio por ser de tamaño significativo y duro al tacto, contrastando con el GC que tenía en proximidad (pequeño y blando, siendo negativo en el estudio histológico). El estudio intraoperatorio del GNC sospechoso confirmó la existencia de una macrometástasis con extensión extracapsular (en ausencia de GC+ ipsilaterales), permitiendo indicar un vaciamiento ganglionar cervical (que evidenció la presencia de 3 ganglios adicionales con depósitos tumorales).

5.4.2 TUMORES CON AFECTACIÓN DE LA LÍNEA MEDIA

Catorce de los 75 pacientes (18.7%) sufrían de tumores con afectación de la línea media. En su mayoría (9 de 14), se trataba de tumores del suelo de la boca, seguidos por tumores de la lengua móvil (4) y labio (1). El predominio de los tumores del suelo de boca se explica por su mayor tendencia a la afectación de la línea media (56% de ellos presentaba afectación de la misma) frente al labio y la lengua móvil (33.3% y 8% respectivamente).

De los 14 pacientes con tumores con afectación de la línea media, 11 (78.6%) presentaron drenaje bilateral en el estudio preoperatorio, 2 drenaron de forma unilateral y 1 no evidenció drenaje en el SPECT-CT (probablemente en relación con un efecto *blooming*).

Entre los 11 pacientes con drenaje bilateral en el estudio preoperatorio, uno presentaba depósitos de radiotrazador en el nivel Ia bilateral y en el nivel III derecho (Id 16), no resultando posible identificar los ganglios centinela submentonianos durante la intervención quirúrgica (fenómeno *shine-through*). Encontrándose en la fase de validación, se procedió a realizar un vaciamiento ganglionar supraomohioideo bilateral, resultando negativo, de igual forma que el GC de nivel III; no se produjo recidiva regional en el seguimiento. Además, en otro paciente (Id 56), se decidió explorar únicamente el cuello izquierdo, por presentar una muy escasa captación de radiotrazador el único ganglio centinela detectado en el cuello derecho en el estudio preoperatorio; no se produjo recidiva regional en el seguimiento.

Los dos casos con drenaje unilateral correspondían a tumores del suelo de la boca (Id 2, Id 29), y el posterior seguimiento no evidenció recidiva cervical en el cuello que no presentaba captación de radiotrazador.

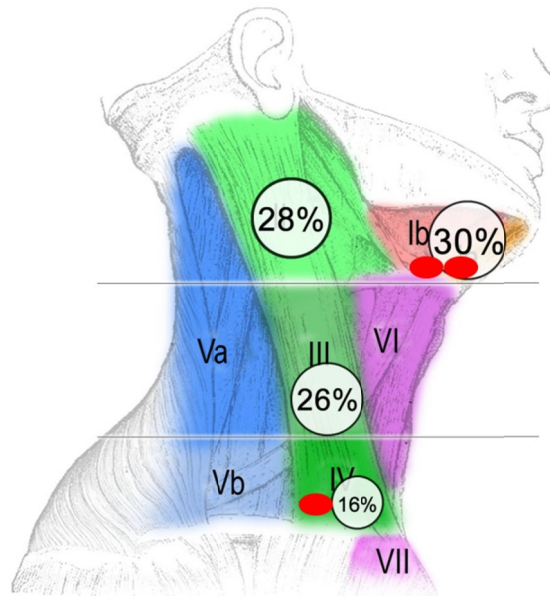
Finalmente, el paciente sin drenaje en el SPECT-CT (Id 27) constituye el único caso de fracaso en la detección preoperatoria del ganglio centinela a pesar de la reinfiltración de radiotrazador. Dicha situación puede ser atribuible a un fenómeno *blooming*, pues la exploración quirúrgica con sonda gamma permitió identificar depósitos de radiotrazador en el territorio submentoniano con afectación bilateral, sin hallarse enfermedad en el estudio histológico. A pesar de la detección de ganglios centinela intraoperatoriamente, se decidió realizar un vaciamiento ganglionar supraomohioideo bilateral, que no evidenció enfermedad metastásica cervical; no se produjo recidiva regional en el seguimiento.

La distribución topográfica de los ganglios centinela biopsiados en los pacientes con afectación tumoral de la línea media se recoge en la tabla 29 y la figura 22, apreciándose una mayor afectación del nivel I y una menor del nivel II que en la cohorte general, y con un franco predominio de los niveles I y II (58% del total, de forma similar a los resultados de Mølstrøm²¹¹). Tres de ellos (Id 13, Id 29 y Id 46) presentaron enfermedad ganglionar en la biopsia del ganglio centinela, identificada en el nivel I en 2 casos y en el nivel IV en el tercer caso. En uno de ellos, además, el análisis de un GNC sospechoso permitió evidenciar diseminación ganglionar bilateral con afectación unilateral del GC (Id 46).

Tabla 29. Distribución topográfica de los ganglios centinela biopsiados en pacientes con tumores con afectación de la línea media

Nivel	GC negativos	GC positivos	Total GC (%)
I	13	2	15 (30)
II	14	0	14 (28)
III	13	0	13 (26)
IV	7	1	8 (16)
V	0	0	0 (0)
VI	0	0	0 (0)
TOTAL	47	3	50 (100)

Figura 22. Distribución topográfica de los ganglios centinela biopsiados en pacientes con tumores con afectación de la línea media. Se indica en rojo la posición y cantidad de GC positivo (modificado a partir de una imagen cortesía del Prof. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 9618)



5.4.3 TUMORES DE LATERALIDAD BIEN DEFINIDA

En la serie actual, 61 pacientes presentaban tumores sin afectación de la línea media. De ellos, la mayoría mostró un drenaje unilateral en el estudio preoperatorio (48 de 61; 78.7%), siendo bilateral en 13 casos (21.3%). La distribución de los ganglios centinela biopsiados en pacientes con tumores de lateralidad bien definida se recoge en la tabla 30 y en la figura 23, que sugieren la misma tendencia a concentrarse en los niveles I a III (84% de los GC del cuello ipsilateral y 84% de los GC del cuello contralateral). Sí se aprecian diferencias en la distribución de los depósitos tumorales, ubicados exclusivamente en niveles I y II para el cuello contralateral y extendiéndose hasta los niveles IV y V para el cuello ipsilateral; no obstante, la escasez de metástasis contralaterales en tumores con lateralidad bien definida no permite extraer conclusiones con significancia estadística acerca de su distribución.

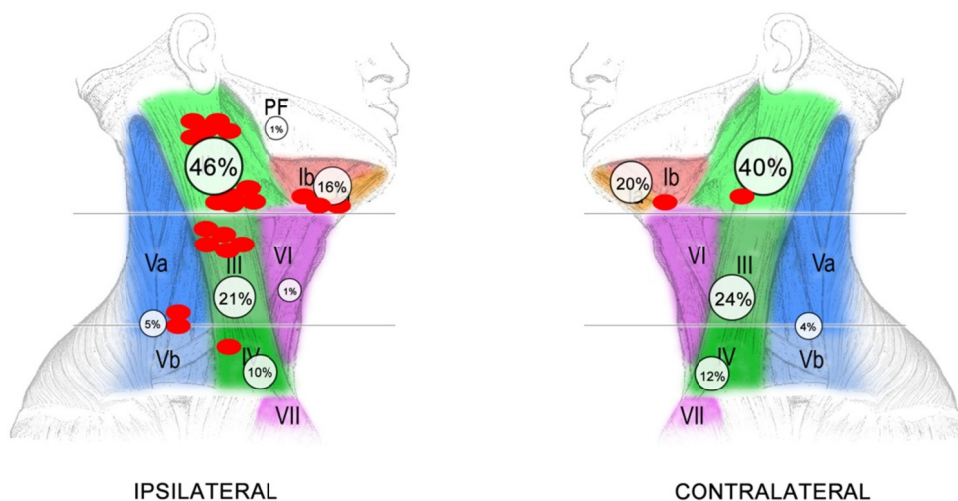
Tabla 30. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados intraoperatoriamente en los pacientes con lateralidad tumoral bien definida

Localización	Cuello ipsilateral		Cuello contralateral	
	GC totales n (%)	GC positivos n	GC totales n (%)	GC positivos n
I	29 (16)	3	5 (20)	1
II	84 (46)	10	10 (40)	1
III	39 (21)	5	6 (24)	0
IV	19 (10)	1	3 (12)	0
V	9 (5)	2	1 (4)	0
VI	2 (1)	0	0 (0)	0
PF*	1 (1)	0	0 (0)	0
TOTAL	183 (100)	21	25 (100)	2

* PF = Espacio Parafaríngeo

Nota: si bien se extrajeron un total de 212 ganglios en pacientes con tumores de lateralidad bien definida, se detallan únicamente 208 por no disponerse de la información acerca de la localización anatómica precisa de 4 de ellos.

Figura 23. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados intraoperatoriamente en los pacientes con lateralidad tumoral bien definida. Se indica en rojo la posición y cantidad de GC positivos (modificado a partir de una imagen cortesía del Prof. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 9618)

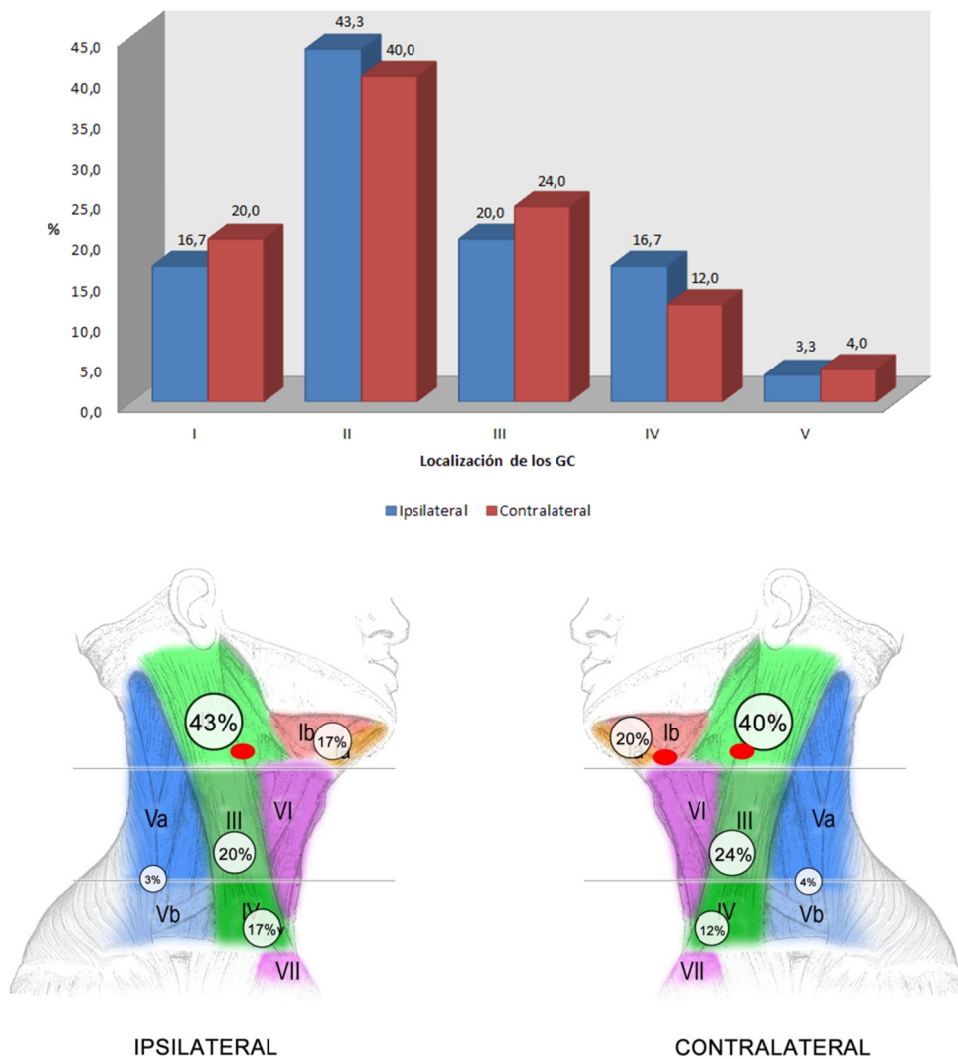


De los 61 pacientes con tumores sin afectación de la línea media, 13 mostraron drenaje bilateral en el estudio preoperatorio, una situación que se produjo con especial frecuencia en tumores de lengua móvil (10 casos de un total de 47 tumores de lengua móvil con lateralidad bien definida), siendo menos frecuente en tumores del suelo de la boca y de encía (2 y 1 casos respectivamente). Sólo en dos ocasiones la biopsia del ganglio centinela demostró la presencia de depósitos tumorales en el cuello contralateral de forma inesperada, correspondiendo los casos a un tumor de lengua móvil y un tumor del suelo de la boca, ambos cT2 y pT2 (Id 24, Id 39) con afectación ganglionar confinada a los niveles I y II (micrometástasis y macrometástasis respectivamente). La distribución de los ganglios centinela biopsiados en pacientes con drenaje bilateral inesperado se recoge en la tabla 31 y en la figura 24.

Tabla 31. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados intraoperatoriamente en los pacientes con lateralidad tumoral bien definida y drenaje bilateral del radiotrazador

Localización	Cuello ipsilateral		Cuello contralateral	
	GC totales n (%)	GC positivos n	GC totales n (%)	GC positivos n
I	5 (17)	0	5 (20)	1
II	13 (43)	1	10 (40)	1
III	6 (20)	0	6 (24)	0
IV	5 (17)	0	3 (12)	0
V	1 (3)	0	1 (4)	0
TOTAL	30 (100)	1	25 (100)	2

Figura 24. Distribución topográfica de los ganglios centinela detectados intraoperatoriamente en los pacientes con lateralidad tumoral bien definida y drenaje bilateral del radiotrazador. Arriba: interpretación en gráfico de barras. Abajo: interpretación anatómica, se indica en rojo la posición y cantidad de GC positivos (modificado a partir de una imagen cortesía del Prof. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 9618)



Entre los pacientes con tumores de lateralidad bien definida, un único paciente presentó recidiva cervical aislada en el cuello contralateral durante la fase de seguimiento clínico (Id 66). Se trataba de un paciente afecto de un tumor de lengua móvil derecho (cT2 y pT2) diagnosticado de enfermedad cervical derecha por biopsia del ganglio centinela en ausencia de drenaje contralateral en el estudio preoperatorio. Dicho caso puede explicarse bien por la existencia de vías de drenaje linfático hacia el cuello contralateral no evidenciadas por el estudio linfogammagráfico prequirúrgico (en cuyo caso constituiría un fracaso de la técnica) o bien por la migración de células tumorales desde un ganglio en tránsito (ganglios linguales de Ozeki²⁷⁸) siguiendo un patrón de drenaje alterado por el vaciamiento ganglionar derecho realizado por evidenciarse enfermedad ganglionar ipsilateral.

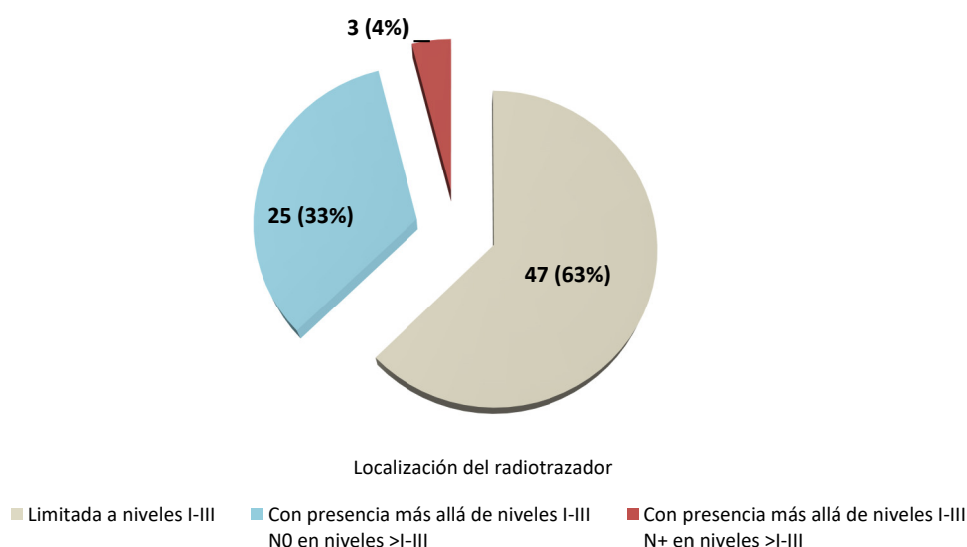
5.4.4 TUMORES CON DRENAJES A TERRITORIOS MÁS ALLÁ DE LOS NIVELES I-III

En la serie actual 28 pacientes presentaban depósito de radiotrazador más allá de los niveles I-III, detectado mediante el estudio preoperatorio (gammagrafía planar o SPECT-CT) o intraoperatoriamente mediante la sonda gamma. Sorprendentemente, en 4 de ellos, la presencia de drenaje más allá de los niveles I a III se produjo en el cuello contralateral al tumor primario, que no presentaba afectación de la línea media (3 ganglios en nivel IV y un ganglio en nivel V, correspondientes a los pacientes Id 69, Id 74, Id 20 e Id 25), aunque en ninguno de estos casos se detectó depósitos tumorales en dichos ganglios.

La biopsia del ganglio centinela permitió detectar la presencia de enfermedad ganglionar en niveles más allá del alcance de un SOHND en 3 pacientes (4.0%), correspondientes a: un tumor de lengua móvil izquierdo pT1 con GC+ en niveles II, III y V (Id 28, siendo el GC de nivel V positivo para una Ma+), un tumor de lengua móvil izquierdo pT2 con GC+ en niveles III y IV (Id 35, siendo el GC de nivel V positivo para una Ma+) y un tumor de suelo de boca pT1 con afectación de la línea media y afectación metastásica en un GC de nivel IV y un GNC de nivel II derecho (Id 46, siendo el GC de nivel IV positivo para una micrometástasis).

El posterior seguimiento no evidenció el desarrollo de recidivas ganglionares aisladas en territorios más allá del nivel III en ningún caso, por lo que se asume que ningún depósito tumoral en niveles bajos fue omitido. Así pues, 3 de los 28 pacientes con depósitos de radiotrazador en niveles distantes (>I-III) resultaron presentar enfermedad ganglionar en dichos niveles (figura 25).

Figura 25. Distribución de los depósitos de radiotrazador en función de su presencia o ausencia en territorios más allá de los niveles I-III (detectados mediante LSG, SPECT-CT o sonda gamma)



En la presente serie, 5 pacientes (6.7%) presentaban depósitos de radiotrazador en niveles más allá de los territorios I a III (Id 36, Id 46, Id 52, Id 69, Id 74), en ausencia de depósitos en territorios más proximales (niveles I a III). Sin embargo solo uno de ellos (Id 46₍₁₎) presentó enfermedad ganglionar en forma de *skip metastasis*, situando la prevalencia del fenómeno en un 1.3%.

5.4.5 SEGUIMIENTO Y RECIDIVAS TUMORALES

Para una adecuada descripción de los hallazgos recogidos durante el periodo de seguimiento, es necesario establecer las definiciones de persistencia y recurrencia tumoral, así como la de segundos tumores primarios, basadas en las establecidas por Yueh³⁶⁵:

- Los tumores persistentes son aquellos en los que existe evidencia clínica, radiológica o histológica de masa tumoral en el lecho quirúrgico. Se consideran también como tumores persistentes aquellos en los que se produce el diagnóstico durante los 3 primeros meses tras la intervención incluso en ausencia de dicha evidencia.
- Los tumores recurrentes son aquellos en los que no existe evidencia de masa tumoral en el lecho quirúrgico durante los tres primeros meses, siendo diagnosticados antes de 3 años después de tratar el tumor índice.
- Los segundos tumores primarios se definen como aquellos producidos a más de 2 cm del tumor índice o como aquellos diagnosticados en el lecho quirúrgico al menos 3 años después del tumor índice.

Durante el seguimiento, con un rango de 0-160 meses hasta la detección de un evento (diagnóstico de persistencia, recidiva, segundo tumor primario, exitus o abandono del seguimiento) y un promedio de 75 meses, se diagnosticaron:

- 10 recidivas tumorales (ya sea persistencia o recurrencia), siendo diagnosticadas el 70% de ellas antes de los 12 meses y el 100% dentro de los primeros 36 meses. De las 10 recidivas, 8 presentaban afectación local con o sin extensión regional y 2 se manifestaron en forma de recidiva cervical aislada (tabla 32). Los pacientes diagnosticados de recidiva cervical aislada corresponden a un tumor de lengua móvil derecho pT2N_{0(s)} diagnosticado de recidiva cervical a los 2 meses de la intervención (Id 57) y a un tumor de lengua móvil derecho pT2N_{+(s)} diagnosticado de recidiva cervical contralateral a los 14 meses de la intervención (Id 66).
- 16 segundos tumores primarios de cavidad oral y orofaringe, siendo diagnosticados en su mayoría más allá de los 24 meses
- 10 segundos tumores primarios de otras localizaciones (6 carcinomas de pulmón, 2 carcinomas de hipofaringe, 1 cáncer de páncreas y 1 carcinoma urotelial de vejiga)

Tabla 32. Distribución de las recidivas diagnosticadas durante el seguimiento

	N _{0(s)}	N _{+(s)}	TOTAL
Recidiva local +/- cervical	6	2	8
Recidiva cervical aislada	1	1	2
TOTAL	7	3	10

Las recidivas se produjeron en la misma proporción en tumores pT1 y pT2, siendo sorprendentemente más precoces en tumores pT1 (3.6 meses de promedio) que en tumores pT2 (16.4 meses). Si bien el caso de recidiva cervical aislada en paciente N0_(sn) se produjo del mismo lado que el cuello explorado quirúrgicamente (Id 57), aquella producida en un paciente N+_(sn) se produjo en el cuello contralateral (Id 66). Cabe destacar sin embargo que el paciente N0_(sn) que desarrolló una recidiva cervical aislada a los 2 meses de la cirugía presentaba 3 ganglios centinela en el SPECT-CT preoperatorio, detectándose únicamente 2 en el acto quirúrgico; el tercero, no detectado mediante sonda gamma, presentaba una actividad <5% GCmax en el SPECT-CT y potencialmente podría constituir el foco de recidiva ganglionar.

5.5. ENFERMEDAD CERVICAL ADICIONAL

5.5.1 ENFERMEDAD CERVICAL ADICIONAL: PACIENTES $N+_{(SN)}$ VS $N0_{(SN)}$

Se describen a continuación las características de los pacientes con enfermedad cervical adicional, contemplándose los hallazgos de cada paciente en su conjunto (ambos cuellos). El tamaño de la muestra impide determinar la existencia de correlaciones estadísticamente significativas entre el riesgo de presentar enfermedad ganglionar adicional y variables como la presencia de drenaje bilateral, la localización de los $N+_{(SN)}$ o el tipo de metástasis detectado.

Enfermedad cervical adicional en pacientes $N+_{(SN)}$

En el grupo de 75 pacientes a estudio, 18 fueron reestadiados como $N+$ en base al análisis histológico de los ganglios centinela remitidos a estudio ($N+_{(SN)}$), resultando en una tasa de $MLO_{(SN)}$ del 24.0%.

En la tabla 33 se recoge la localización de los $GC+$ (independientemente de si el diagnóstico histológico se produjo intraoperatoriamente o mediante el estudio seriado), así como el tipo de metástasis y la presencia de enfermedad cervical adicional ajena a los GC , que puede relacionarse con una de las siguientes situaciones:

- a) Presencia de enfermedad metastásica ganglionar en un GNC_{IQ} , es decir un GNC extirpado en el marco de la biopsia del ganglio centinela, ya sea por ser clínicamente sospechoso o por hallarse en íntima relación con el GC .
- b) Presencia de enfermedad metastásica ganglionar en el espécimen de VGC , indicado por el diagnóstico de depósitos tumorales en al menos un GC o por hallarse el paciente en la fase de validación.
- c) Presencia de enfermedad metastásica ganglionar no detectada mediante la técnica del ganglio centinela ni por un eventual VGC , manifestándose como una recidiva cervical aislada durante los primeros 24 meses de seguimiento.

Tabla 33. Presencia de enfermedad ganglionar adicional en pacientes N+(sn)

Id	Localización del tumor primario (lateralidad)	Drenaje bilateral	Localización N+(sn) n (lateralidad)					Tipo de metástasis en el GC+ (diagnóstico)	GNC+ n (lateralidad)		
			I	II	III	IV	V		a	b	c
5	Lengua móvil (I)	NO		1 (I)				Ma+ (FS/IC)	0	1 (I)	0
13	Suelo de boca (C)	SÍ	1 (D)					Ma+ (FS/IC)	0	2 (D)	0
17	Lengua móvil (I)	NO		1 (I)				Ma+ (FS/IC)	0	1 (I)	0
24	Suelo de boca (I)	SÍ	1 (D)					mi+ (FS/IC)	0	1 (I)‡	0
28	Lengua móvil (I)	NO	1 (I)	2 (I)			2 (I)	Ma+ (FS/IC)	0	3 (I)	0
29	Suelo de boca (C)	NO	1 (I)					Ma+ (FS/IC)	0	1 (I)	0*
31	Lengua móvil (I)	NO	1 (I)	1 (I)				Ma+ (FS/IC)	0	0	0
33†	Suelo de boca (I)	NO		1 (I)				mi+ (SSS)	0	0	0
35	Lengua móvil (I)	NO			2 (I)	1 (I)		Ma+ (FS/IC)	0	0	0
38	Lengua móvil (I)	NO	1 (I)					Ma+ (FS/IC)	0	0	0
39	Lengua móvil (D)	SÍ		1 (I), 1 (D)				Ma+ (FS/IC)	0	0	0
45††	Lengua móvil (I)	NO			1 (I)			ITC (SSS)	0	0	0
46†††	Suelo de boca (C)	SÍ				1 (I)		mi+ (SSS)	1 (D)	3(D)	0
50	Lengua móvil (I)	NO		1 (I)				Ma+ (FS/IC)	0	1 (I)	0**
51	Lengua móvil (D)	NO		1 (D)				Ma+ (FS/IC)	0	0	0
59	Lengua móvil (I)	NO		1 (I)				Ma+ (FS/IC)	0	0	0
65	Lengua móvil (I)	NO	1 (I)					mi+ (FS/IC)	0	0	0
66	Lengua móvil (D)	NO		1 (D)				mi+ (SSS)	2 (D)	0	1 (I)***

(I): Izquierda; (D): Derecha; (C): Central (afectación de la línea media)
 Ma+: macrometástasis; mi+: micrometástasis; ITC: células tumorales aisladas
 FS/IC: cortes congelados / citología de impronta; SSS: cortes seriados

Los GNC+ corresponden a: (a) aquellos detectados intraoperatoriamente por resultar sospechosos o encontrarse en íntima relación con el GC; (b) aquellos detectados en el marco de un VGC o (c) aquellos que se manifestaron en el seguimiento como recidiva cervical aislada durante los primeros 24 meses.

† 33: Paciente con un tumor del suelo de boca izquierdo con presencia de una micrometástasis en un GC diagnosticada mediante SSS. Tras valoración en comité oncológico, se decide realizar controles, estando el paciente libre de enfermedad a los 24 meses.

†† 45: Paciente con un tumor de lengua móvil izquierdo con presencia de ITC en un GC, diagnosticada mediante SSS. Tras valoración en comité oncológico, se decide realizar radioterapia cervical por presencia de invasión perineural. La paciente se encontraba libre de enfermedad a los 24 meses.

††† 46: Paciente con un tumor del suelo de boca con afectación de línea media con presencia de una micrometástasis en un GC izquierdo diagnosticada mediante SSS. Tras valoración en comité oncológico, se decide realizar QTRT por presencia de invasión perineural y perivasculosa así como por afectación metastásica cervical derecha diagnosticada por la biopsia de un GNC sospechoso. El paciente se encontraba libre enfermedad a los 24 meses.

‡ 24: Paciente con tumor de suelo de boca izquierdo sin afectación de la línea media y con drenaje bilateral en el SPECT-CT. Sorprendentemente se detecta enfermedad ganglionar en un GC derecho (mi+), siendo el diagnóstico intraoperatorio, por lo que se procede a realizar un VGC que no evidencia enfermedad adicional en el resto de ganglios cervicales derechos. A pesar de no hallarse enfermedad ganglionar mediante el análisis del GC en el cuello izquierdo, se procedió a realizar un VGC (por encontrarse en la fase de validación), detectándose una macrometástasis.

* 29: Paciente con recidiva locorregional a los 6 meses.

** 50: Paciente con persistencia tumoral, reintervenido a los 2 meses.

*** 66: Paciente que desarrolla una recidiva cervical aislada en el cuello izquierdo a los 14 meses

Entre los 18 pacientes $N_{(sn)}$, 9 presentaban enfermedad metastásica adicional, resultando en una tasa de enfermedad ganglionar adicional del 50.0% en pacientes $N_{(sn)}$. De los 9 pacientes con enfermedad metastásica adicional, en 6 casos ésta quedaba limitada al mismo nivel o a un nivel ganglionar adyacente al GC+ y en 2 casos ésta se encontraba más allá de un nivel adyacente; no se dispone de la localización precisa de la enfermedad ganglionar adicional en un paciente.

Entre aquellos con $N_{(sn)}$ por micrometástasis o ITC (6 pacientes), 3 presentaban macrometástasis adicionales en ganglios no centinela (Id 24, Id 46, Id 66), por lo que la existencia de mi+ o ITC en el GC no parece relacionarse con un menor riesgo de enfermedad ganglionar adicional. La escasez de pacientes diagnosticados de ITC en la presente serie impide valorar el riesgo específico de enfermedad cervical adicional en este subgrupo de pacientes.

No se produjo ninguna recidiva cervical aislada ipsilateral durante los primeros 24 meses de seguimiento. No obstante, un paciente presentó una recidiva ganglionar aislada en el cuello contralateral (para un tumor de lateralidad bien definida) transcurridos 14 meses de la cirugía.

Enfermedad cervical adicional en pacientes $NO_{(sn)}$

Un único paciente fue diagnosticado de enfermedad cervical adicional en ausencia de positividad en la biopsia del ganglio centinela (Id 57), constituyendo el único paciente falso negativo de la serie. La existencia de enfermedad cervical adicional fue puesta de manifiesto por el desarrollo de una recidiva cervical aislada a los 2 meses de la cirugía. Cabe destacar que dicho paciente presentaba 3 ganglios centinela en el SPECT-CT preoperatorio, detectándose únicamente 2 en el acto quirúrgico; el tercero, no detectado mediante sonda gamma, presentaba una actividad $<5\%$ GCmax en el SPECT-CT.

5.5.2 ENFERMEDAD CERVICAL ADICIONAL: CUELLOS $N+_{(sn)}$ VS $NO_{(sn)}$

La presencia de drenajes bilaterales obliga a realizar un análisis más exhaustivo de los datos de forma a identificar adecuadamente aquellos casos en los que el protocolo del ganglio centinela se asocia con un falso negativo contralateral en presencia de un verdadero positivo unilateral (dado que, por definición, el paciente no puede ser considerado como un falso negativo en tal situación). Para ello se describen a continuación los resultados de los 150 cuellos analizados en la presente serie, que además permite comparar los resultados con aquellos publicados por den Toom³⁶⁶ y Gurney³⁶⁷. No obstante, el tamaño de la muestra impide determinar la existencia de correlaciones estadísticamente significativas entre el riesgo de presentar enfermedad ganglionar adicional y variables como la presencia de drenaje bilateral, la localización de los $N+_{(sn)}$ o el tipo de metástasis detectado.

Se define pues como cuello $N+_{(sn)}$ aquel en el que se detecta enfermedad metastásica en al menos un GC, ya sea en el estudio intraoperatorio o en el definitivo. El resto de cuellos son catalogados como $NO_{(sn)}$, incluyendo aquellos en los que se detecta enfermedad por remitirse a estudio un GNC sospechoso. Dicho análisis debe interpretarse con precaución puesto que, si bien resulta más preciso a la hora de cuantificar la presencia de enfermedad adicional en función del estatus de cada cuello, implica una significativa alteración de la prevalencia de enfermedad metastásica, motivo por el cual no se analizan los valores predictivos de la prueba.

En la serie descrita, de los 150 cuellos cuya participación en el drenaje de un tumor primario de cavidad oral fue analizado:

- 98 presentaron captación de radiotrazador, que corresponden a 50 pacientes con drenaje unilateral y 24 pacientes con drenaje bilateral en el estudio prequirúrgico.
- Un único paciente presentó fracaso en la identificación prequirúrgica del radiotrazador, aunque éste fue detectado mediante mapeo intraoperatorio bilateral con sonda gamma tras exéresis del tumor primario (Id 27). Además, un paciente con drenaje bilateral en el estudio prequirúrgico fue sometido a un examen quirúrgico unilateral por presentar el ganglio contralateral una actividad muy débil (Id 56).
- en 19 cuellos se detectó enfermedad ganglionar mediante la biopsia del ganglio centinela (cuello $N+_{(sn)}$), siendo intraoperatorio el diagnóstico en 15 de ellos.
- en 1 cuello $N+_{(sn)}$ se procedió a realizar un VGC de forma inmediata gracias a la detección de enfermedad en un GNC sospechoso (GNC_{IQ}), aunque el estudio histológico definitivo determinó igualmente la positividad del cuello (mediante la biopsia de un GNC (Id 66_(D)))
- en ningún cuello $N+_{sn}$ se detectó recidiva cervical aislada en los primeros 24 meses de seguimiento.
- en 1 cuello $NO_{(sn)}$ se detectó enfermedad ganglionar mediante la biopsia de un GNC (Id 46_(D)).

- en 2 cuellos NO_(sn) se detectó recidiva cervical aislada en los primeros 24 meses de seguimiento (Id 57_(D), Id 66_(I)).
- en 1 cuello NO_(sn) se detectó enfermedad ganglionar al realizarse un VGC por encontrarse el paciente en la fase de validación de la técnica (Id 24_(I)).

Enfermedad cervical adicional en cuellos N_(sn)

En la tabla 34 se recoge la localización de los GC+ (independientemente de si el diagnóstico histológico se produjo intraoperatoriamente o mediante el estudio seriado), así como el tipo de metástasis y la presencia de enfermedad cervical adicional ajena a los GC en cuellos N_(sn), que puede relacionarse con una de las siguientes situaciones:

- a) Presencia de enfermedad metastásica ganglionar en un GNC_{IQ}, es decir un GNC extirpado en el marco de la biopsia del ganglio centinela, ya sea por ser clínicamente sospechoso o por hallarse en íntima relación con el GC.
- b) Presencia de enfermedad metastásica ganglionar en el espécimen de VGC, indicado por el diagnóstico de depósitos tumorales en al menos un GC o por hallarse el paciente en la fase de validación.
- c) Presencia de enfermedad metastásica ganglionar no detectada mediante la técnica del ganglio centinela ni por un eventual VGC, manifestándose como una recidiva cervical aislada durante los primeros 24 meses de seguimiento.

Tabla 34. Presencia de enfermedad ganglionar adicional en cuellos N⁺_(sn)

Id	Localización del tumor primario (lateralidad)	Drenaje bilateral	Localización N ⁺ _(sn)					Tipo de metástasis en el GC+	Técnica de diagnóstico del GC+	GNC+ n		
			I	II	III	IV	V			a	b	c
5 _(I)	Lengua móvil (I)	NO		1				Ma+	FS/IC	0	1	0
13 _(D)	Suelo de boca (C)	SÍ	1					Ma+	FS/IC	0	2	0
17 _(I)	Lengua móvil (I)	NO		1				Ma+	FS/IC	0	1	0
24 _(D)	Suelo de boca (I)	SÍ	1					mi+	FS/IC	0	0	0
28 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	1	2			2	Ma+	FS/IC	0	3	0
29 _(I)	Suelo de boca (C)	NO	1					Ma+	FS/IC	0	1	0
31 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	1	1				Ma+	FS/IC	0	0	0
33 _(I) [†]	Suelo de boca (I)	NO		1				mi+	SSS	0	0	0
35 _(I)	Lengua móvil (I)	NO			2	1		Ma+	FS/IC	0	0	0
38 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	1					Ma+	FS/IC	0	0	0
39 _(I)	Lengua móvil (D)	SÍ		1				Ma+	FS/IC	0	0	0
39 _(D)	Lengua móvil (D)	SÍ		1				Ma+	FS/IC	0	0	0
45 _(I) ^{††}	Lengua móvil (I)	NO			1			ITC	SSS	0	0	0
46 _(I) ^{†††}	Suelo de boca (C)	SÍ				1		mi+	SSS	0	0	0
50 _(I)	Lengua móvil (I)	NO		1				Ma+	FS/IC	0	1	0
51 _(D)	Lengua móvil (D)	NO		1				Ma+	FS/IC	0	0	0
59 _(I)	Lengua móvil (I)	NO		1				Ma+	FS/IC	0	0	0
65 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	1					mi+	FS/IC	0	0	0
66 _(D)	Lengua móvil (D)	NO		1				mi+	SSS	2	0	0

(I): Izquierda; (D): Derecha; (C): Central (afectación de la línea media)

Ma+: macrometástasis; mi+: micrometástasis; ITC: células tumorales aisladas

FS/IC: cortes congelados / citología de impronta; SSS: cortes seriados

Los GNC+ corresponden a: (a) aquellos detectados intraoperatoriamente por resultar sospechosos o encontrarse en íntima relación con el GC; (b) aquellos detectados en el marco de un VGC o (c) aquellos que se manifestaron en el seguimiento como recidiva cervical aislada durante los primeros 24 meses.

† 33: Paciente con un tumor del suelo de boca izquierdo con presencia de una micrometástasis en un GC diagnosticada mediante SSS. Tras valoración en comité oncológico, se decide realizar controles, estando el paciente libre de enfermedad a los 24 meses.

†† 45: Paciente con un tumor de lengua móvil izquierdo con presencia de ITC en un GC, diagnosticada mediante SSS. Tras valoración en comité oncológico, se decide realizar radioterapia cervical por presencia de invasión perineural. La paciente se encontraba libre de enfermedad a los 24 meses.

††† 46: Paciente con un tumor del suelo de boca con afectación de línea media con presencia de una micrometástasis en un GC izquierdo diagnosticada mediante SSS. Tras valoración en comité oncológico, se decide realizar QTRT por presencia de invasión perineural y perivascular así como por afectación metastásica cervical derecha diagnosticada por la biopsia de un GNC sospechoso. El paciente se encontraba libre enfermedad a los 24 meses.

Entre los 19 cuellos N⁺_(sn), 7 presentaban enfermedad metastásica adicional (localizadas en el espécimen de VGC en 6 de ellos y en una ocasión en GNC sospechosos) y no se produjo ninguna recidiva cervical ipsilateral aislada durante los primeros 24 meses de seguimiento, resultando en una tasa de enfermedad ganglionar adicional del 36.8% en cuellos N⁺_(sn).

La existencia de enfermedad ganglionar adicional en cuellos N+(sn) parece guardar una especial relación con la presencia de macrometástasis en el GC (6/13; 46%), siendo menor la relación con la presencia de micrometástasis (1/5, 20%) o ITC (0/1; 0%). Debe destacarse que en el único caso en el que una mi+ se acompañó de depósitos tumorales adicionales en GNC (Id 66_(D)), estos últimos eran de tipo macrometástasis. Aunque la existencia de mi+ o ITC parece relacionarse muy débilmente con la existencia de enfermedad ganglionar adicional en GNC del mismo cuello (1 de 6 casos en la presente serie frente a 6 de 13 casos para las Ma+), el tamaño de la muestra impide comprobar si existe una relación estadísticamente significativa entre el tamaño del depósito ganglionar y el riesgo de presentar enfermedad ganglionar adicional.

Enfermedad cervical adicional en cuellos NO_(sn)

En el grupo de 150 cuellos a estudio, 131 de ellos (87.3%) fueron estadiados como NO en base al análisis histológico de los ganglios centinela remitidos a estudio (NO_(sn)), independientemente del resultado de los GNC extirpados en la misma intervención (GNC_(IQ)).

En la tabla 35 se recoge la presencia de enfermedad cervical adicional ajena a los GC en cuellos NO_(sn), que puede relacionarse con una de las siguientes situaciones:

- a) Presencia de enfermedad metastásica ganglionar en un GNC_(IQ), es decir un GNC extirpado en el marco de la biopsia del ganglio centinela, ya sea por ser clínicamente sospechoso o por hallarse en íntima relación con el GC.
- b) Presencia de enfermedad metastásica ganglionar en el espécimen de VGC, indicado por hallarse el paciente en la fase de validación.
- c) Presencia de enfermedad metastásica ganglionar no detectada mediante la técnica del ganglio centinela ni por un eventual VGC, manifestándose como una recidiva cervical aislada durante los primeros 24 meses de seguimiento.

Tabla 35. Presencia de enfermedad ganglionar adicional en cuellos NO_(sn)

Id (lateralidad)	Localización del tumor primario (lateralidad)	Drenaje bilateral	GNC+		
			a	b	c
24 _(I) *	Suelo de boca (I)	SÍ	0	1	0
46 _(D) **	Suelo de boca (C)	SÍ	1	3	0
57 _(D) ***	Lengua móvil (D)	NO	0	0	2
66 _(I) ****	Lengua móvil (D)	NO	0	0	1

(I): Izquierda; (D): Derecha; (C): Central (afectación de la línea media)

Ma+: macrometástasis; mi+: micrometástasis; ITC: células tumorales aisladas

FS/IC: cortes congelados / citología de impronta; SSS: cortes seriados

Los GNC+ corresponden a: (a) aquellos detectados intraoperatoriamente por resultar sospechosos o encontrarse en íntima relación con el GC; (b) aquellos detectados en el marco de un VGC o (c) aquellos que se manifestaron en el seguimiento como recidiva cervical aislada durante los primeros 24 meses.

***24_(ij)**: Paciente con tumor de suelo de boca izquierdo sin afectación de la línea media y con drenaje bilateral en el SPECT-CT. Sorprendentemente se detecta enfermedad ganglionar en un GC derecho (mi+), sin enfermedad adicional en el resto de ganglios cervicales derechos en el VGC. A pesar de no hallarse enfermedad ganglionar mediante el análisis del GC en el cuello izquierdo, se procedió a realizar un VGC (por encontrarse en la fase de validación), detectándose una macrometástasis.

****46_(ij)**: Paciente con tumor de suelo de boca con afectación de la línea media. Se detectan 2 GC derechos (ambos negativos) y con concordancia completa con las imágenes de SPECT-CT (1 en nivel II y 1 en nivel III). Adyacente al GC de nivel II se visualiza un ganglio no centinela, sin captación alguna de trazador pero de aspecto clínicamente sospechoso. El análisis histológico intraoperatorio evidencia la presencia de una macrometástasis con extensión extracapsular, procediéndose a completar la cirugía con un vaciamiento ganglionar cervical que permitió detectar 3 GNC adicionales (1 en nivel I y 2 en nivel III).

***** 57_(ij)**: Paciente con tumor de lengua móvil derecha, sin afectación de la línea media ni enfermedad cervical detectada mediante la biopsia del ganglio centinela. Se detectan 3 GC en el SPECT-CT, pero se extirpan 2 (el tercero, localizado en nivel III, tiene un número de cuentas <5% GCmax y no se detecta intraoperatoriamente). El paciente presenta una recidiva cervical aislada y precoz (2 meses post-IQ), procediéndose a un VGC que detecta afectación metastásica en 2 ganglios.

******66_(ij)**: Paciente con tumor de lengua móvil derecha sin afectación de la línea media, presentando drenaje unilateral derecho en el SPECT-CT. Se detecta intraoperatoriamente enfermedad ganglionar en 2 GNC sospechosos derechos y posteriormente una mi+ en un ganglio centinela derecho. A los 14 meses de la intervención desarrolla una recidiva cervical izquierda, sin tumor primario en territorios cervicofacial.

En 4 cuellos NO_(sn) se detectó enfermedad cervical no identificada por el análisis del ganglio centinela, constituyendo los 4 cuellos falsos negativos de la serie (sensibilidad 82.6%, razón de falsos negativos 17.4%). Dos de ellos fueron diagnosticados por el desarrollo de una recidiva cervical aislada, mientras que un tercero fue diagnosticado por la realización de un VGC indicado por encontrarse en la fase de validación de la técnica. El cuarto y último cuello falso negativo fue diagnosticado por detectarse intraoperatoriamente un GNC clínicamente sospechoso, por lo que se procedió a indicar un VGC que confirmó la presencia de 3 ganglios positivos adicionales.

Factores de riesgo para la existencia de enfermedad cervical adicional en cuellos N+_(sn)

Si bien algunos autores han descrito la existencia de una relación entre el porcentaje de GC positivos entre todos aquellos extirpados³⁶⁶, la exéresis de un escaso número de ganglios en cada procedimiento hace que pequeñas variaciones en el número de ganglios positivos repercuta significativamente en posibles correlaciones con el riesgo de presentar enfermedad adicional, siendo pues un parámetro de extrema volatilidad y escasa fiabilidad.

A modo ilustrativo, en el presente estudio, el 14% de los pacientes con depósitos tumorales en >50% de los GC extirpados presentaba enfermedad ganglionar adicional, mientras que dicha situación afectaba al 50% de los pacientes con depósitos tumorales en ≤50% de los GC extirpados. La lectura de dichas cifras podría hacer pensar que la afectación metastásica de ≤50% de los GC extirpados constituye una situación de riesgo para la existencia de enfermedad ganglionar adicional. Sin embargo, una sutil modificación en el umbral de la selección genera cifras significativamente distintas, ilustrando la necesidad de realizar análisis rigurosos e

interpretar con cautela los resultados de los estudios publicados: el 33% de los pacientes con depósitos tumorales en $\geq 50\%$ de los GC extirpados presentaba enfermedad ganglionar adicional, mientras que dicha situación afectaba al 40% de los pacientes con depósitos tumorales en $< 50\%$ de los GC extirpados.

Al margen de las implicaciones del comentario previo, el tamaño de la muestra impide comprobar si existe una relación estadísticamente significativa entre dichas variables.

5.6. ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE CAVIDAD ORAL

El diagnóstico y tratamiento previo de neoplasias malignas de la cavidad oral se consideró criterio de exclusión para el presente estudio. Sin embargo, durante el periodo de estudio, 6 pacientes con diagnóstico de ESOSCC y antecedente de carcinoma escamoso infiltrante o carcinoma *in situ* de cavidad oral fueron tratados en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebron, acordándose aplicar el protocolo del ganglio centinela para el estadiaje cervical con el objetivo de valorar la viabilidad de la técnica en este subgrupo de pacientes. Si bien la muestra resulta pequeña para sacar conclusiones con significancia estadística, se presentan a continuación los resultados obtenidos.

En el subgrupo de 6 pacientes con antecedentes de enfermedad tumoral en cavidad oral (tabla 36), la media de ganglios detectados pre e intraoperatoriamente fue de 3.5 y 3.2 respectivamente. Todos ellos presentaban tumores sin afectación de la línea media, aunque en un caso se produjo drenaje bilateral, probablemente justificable por la alteración del drenaje linfático cervical producido por un vaciamiento ganglionar ipsilateral previo. En los pacientes sin antecedente de vaciamiento ganglionar, la totalidad de los ganglios se encontraba en los niveles I a III (I: 7.7%; II: 61.5%; III: 30.8%). Sin embargo, en los pacientes con antecedente de vaciamiento ganglionar cervical destacó, además de la presencia de drenaje contralateral, el hallazgo de depósitos de radiotrazador en el lecho de un vaciamiento ganglionar cervical previo.

El análisis de los 19 GC y 4 GNC_{IQ} extirpados no evidenció presencia de depósitos tumorales en ninguno de los pacientes. El posterior seguimiento no evidenció el desarrollo de recidiva regional aislada en ninguno de los casos, aunque en uno de ellos se produjo una recidiva locorregional precoz (a los 2 meses de la cirugía). Tres de los otros cinco casos desarrollaron nuevos tumores primarios durante el seguimiento (dos en cavidad oral y uno en orofaringe).

Tabla 36. Características de los pacientes con antecedentes de cáncer de cavidad oral estudiados mediante biopsia del ganglio centinela

Id	Localización del tumor	lateralidad	Localización del tumor previo	Lateralidad previa	Diagnóstico previo	Tiempo transcurrido entre ambos diagnósticos (años)	VGC previo (lateralidad) (pN)
A1	Mucosa oral	Derecha	Mucosa oral	Derecha	Cis SCC infiltrante	5 2	NO (n/a) (n/a)
A2	Lengua móvil	Derecha	Lengua móvil	Izquierda	SCC infiltrante	>20	NO* (n/a) (n/a)
A3	Mucosa oral	Izquierda	Mucosa oral	Derecha	SCC infiltrante	2	Sí (derecho) (pN0)
A4	Lengua móvil	Izquierda	Lengua móvil	Izquierda	Cis**	6	NO (n/a) (n/a)
A5	Encía	Izquierda	Suelo de boca	Central	Cis	3	NO (n/a) (n/a)
A6	Encía	Derecha	Lengua móvil	Derecha	SCC infiltrante	4	Sí (derecho) (pN0)

* No se realizó un VGC, pero sí siguió un protocolo de radioterapia adyuvante.

** Además de dicho tumor, el paciente había sufrido la exéresis de lesiones con displasia severa en 3 ocasiones.

5.7. ANÁLISIS DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO INTRAOPERATORIO

5.7.1 DIAGNÓSTICO INTRAOPERATORIO Y REDUCCIÓN DE REINTERVENCIONES DIFERIDAS

La aplicación del protocolo de análisis histológico descrito permitió establecer intraoperatoriamente el diagnóstico de positividad del GC en 14 de los 18 pacientes (15 de los 19 cuellos) clasificados como N_(sn). Además, la biopsia de los ganglios no centinela sospechosos permitió diagnosticar intraoperatoriamente de enfermedad ganglionar contralateral a 1 paciente N_(sn) unilateral (Id 46) y también detectó enfermedad en un GNC en un paciente con un GC+ por mi+ (Id 66).

En la tabla 37 se recoge el momento de diagnóstico de la enfermedad cervical en los cuellos N_(sn); en la tabla 38 se recoge el momento y la forma de diagnóstico de enfermedad cervical en cuellos NO_(sn).

Tabla 37. Diagnóstico de enfermedad ganglionar en los cuellos N_(sn)

Id (lateralidad)	Localización del tumor primario (lateralidad)	Drenaje bilateral	Momento del diagnóstico	Tipo de metástasis en el GC
5 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Intraoperatorio	Ma+
13 _(D)	Suelo de boca (C)	SÍ	Intraoperatorio	Ma+
17 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Intraoperatorio	Ma+
24 _(D)	Suelo de boca (I)	SÍ	Intraoperatorio	mi+
28 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Intraoperatorio	Ma+
29 _(I)	Suelo de boca (C)	NO	Intraoperatorio	Ma+
31 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Intraoperatorio	Ma+
33 _(I)	Suelo de boca (I)	NO	Diferido	mi+
35 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Intraoperatorio	Ma+
38 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Intraoperatorio	Ma+
39 _(I)	Lengua móvil (D)	SÍ	Intraoperatorio	Ma+
39 _(D)	Lengua móvil (D)	SÍ	Intraoperatorio	Ma+
45 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Diferido	ITC
46 _(I)	Suelo de boca (C)	SÍ	Diferido	mi+
50 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Intraoperatorio	Ma+
51 _(D)	Lengua móvil (D)	NO	Intraoperatorio	Ma+
59 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Intraoperatorio	Ma+
65 _(I)	Lengua móvil (I)	NO	Intraoperatorio	mi+
66 _(D)	Lengua móvil (D)	NO	Diferido*	mi+

(I): Izquierda; (D): Derecha; (C): Central (afectación de la línea media)

Ma+: macrometástasis; mi+: micrometástasis; ITC: células tumorales aisladas

* El diagnóstico de enfermedad ganglionar tuvo lugar intraoperatoriamente gracias a la detección de una macrometástasis en un GNC sospechoso, permitiendo indicar la realización de un VGC en el mismo acto quirúrgico. El diagnóstico de enfermedad en el GC (positivo para mi+) se produjo tras el análisis con cortes seriados.

Tabla 38. Diagnóstico de enfermedad ganglionar en los cuellos NO_(sn)

Id (lateralidad)	Localización del tumor primario (lateralidad)	Drenaje bilateral	Momento del diagnóstico	Causa del diagnóstico
24 _(l)	Suelo de boca (l)	SÍ	Diferido	VGC (fase de validación)
46 _(D)	Suelo de boca (C)	SÍ	Intraoperatorio	GNC sospechoso
57 _(D)	Lengua móvil (D)	NO	Diferido	Recidiva cervical aislada
66 _(l)	Lengua móvil (D)	NO	Diferido	Recidiva cervical aislada

(l): Izquierda; (D): Derecha; (C): Central (afectación de la línea media)

Así pues, en la serie descrita, la aplicación del protocolo de análisis histológico intraoperatorio consistente en la combinación de citología de impronta y *multislice frozen section* facilitó la identificación de enfermedad ganglionar en 15 de 19 cuellos N_{+(sn)} (14 de los 18 pacientes N_{+(sn)}), permitiendo realizar el preceptivo VGC en el mismo acto quirúrgico. Respecto a los 4 cuellos (correspondientes a 4 pacientes) con diagnóstico N_{+(sn)} diferido:

- Id 33_(l): mi+ diagnosticada en el análisis histológico definitivo. En ausencia de criterios de mal pronóstico, se decide aplicar un protocolo de seguimiento estrecho, que no demuestra recidiva regional.
- Id 45_(l): ITC diagnosticada en el análisis histológico definitivo. Se decide aplicar un protocolo de radioterapia adyuvante por apreciarse criterios histológicos de mal pronóstico en el estudio de la pieza tumoral (PNI). El seguimiento no demuestra recidiva regional.
- Id 46_(l): mi+ de nivel IV diagnosticada en el análisis histológico definitivo. Se decide aplicar un protocolo de quimiorradioterapia adyuvante por hallarse criterios histológicos de mal pronóstico en el estudio de la pieza tumoral (LVI, PNI) así como enfermedad ganglionar en el cuello derecho (pN2), detectada exclusivamente por la presencia de GNC sospechosos (cuello NO_(sn)). El seguimiento no demuestra recidiva regional.
- Id 66_(D): mi+ diagnosticada en el análisis histológico definitivo. Sin embargo, se realiza VGC en el mismo tiempo de la resección tumoral por detectarse intraoperatoriamente enfermedad tumoral en dos ganglios no centinela. El seguimiento no demuestra recidiva regional ipsilateral.

Independientemente de la indicación de VGC en cuellos positivos por ITC o micrometástasis, en la presente serie el análisis intraoperatorio de los GC permitió evitar 14 reintervenciones cervicales en pacientes N_{+(sn)}. El estudio intraoperatorio de los GNC sospechosos permitió evitar un vaciamiento ganglionar diferido adicional (Id 66_(D)) e identificó un cuello falsamente negativo por la técnica de la SLNB (46_(D)).

5.7.2 VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO INTRAOPERATORIO

En la serie de 75 pacientes se extirparon 262 ganglios centinela y 64 ganglios no centinela (GNC_{IQ}), enviándose todos ellos para estudio histológico intraoperatorio (4.3 ganglios por paciente), consistente en una combinación IC y *multislice* FS (IC/FS).

Los datos de validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) del análisis intraoperatorio se calculan tomando como referencia el *gold-standard* para el estudio histológico del ganglio centinela, que es el análisis mediante cortes seriados (SSS).

De los 262 ganglios centinela analizados, 22 fueron positivos intraoperatoriamente (20 macrometástasis y 2 micrometástasis), confirmándose *a posteriori* presencia de depósitos tumorales en 4 ganglios adicionales (3 micrometástasis y 1 ITC).

De los 64 ganglios no centinela analizados, 3 fueron positivos intraoperatoriamente (3 macrometástasis), no hallándose depósitos tumorales adicionales en el estudio mediante cortes seriados.

El análisis histológico mediante cortes congelados presenta pues los siguientes datos de validez diagnóstica para la detección de depósitos tumorales (independientemente del tamaño) en el conjunto de GC y GNC_{IQ} remitidos a estudio intraoperatorio (tabla 39):

Sensibilidad	$S = 25/29 = 86.2\%$ (IC ₉₅ 73.6%-98.8%)
Especificidad	$E = 297/297 = 100\%$ (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 13.8%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	$VPN = 297/301 = 98.7\%$ (IC ₉₅ 97.4%-100 %)
Valor Predictivo Positivo	$VPP = 25/25 = 100\%$ (IC ₉₅ 100%-100%)
Cociente de Probabilidad Negativo	$CPN = 0.138$ (IC ₉₅ 0.056-0.343)
Valor Global	VG = 98.8%

Tabla 39. Tabla de contingencia para el análisis intraoperatorio de los GC y GNC

	N+	NO	TOTAL
IC/FS+	25	0	25
IC/FS-	4	297	301
TOTAL	29	297	326

RESULTADOS

Sin embargo, si se consideran únicamente los ganglios centinela, los datos de validez diagnóstica del estudio mediante cortes congelados son (tabla 40):

Sensibilidad	$S = 22/26 = 84.6\%$ (IC ₉₅ 70.8%-98.5%)
Especificidad	$E = 236/236 = 100\%$ (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 15.4%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	$VPN = 236/240 = 98.3\%$ (IC ₉₅ 96.7%-100%)
Valor Predictivo Positivo	$VPP = 22/22 = 100\%$ (IC ₉₅ 100%-100%)
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.154 (IC ₉₅ 0.062-0.379)
Valor Global	VG = 98.5%

Tabla 40. Tabla de contingencia para el análisis intraoperatorio de los GC

	N+	NO	TOTAL
IC/FS+	22	0	22
IC/FS-	4	236	240
TOTAL	26	236	262

En la presente serie, la sensibilidad de la prueba para la detección de ITC es del 0% (0/1), alcanzando el 40% para las micrometástasis (2/5) y el 100% para las macrometástasis (20/20).

5.8. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA PARA EL ESOSCC

5.8.1 ANÁLISIS POR PACIENTES

En la presente serie, la biopsia del ganglio centinela detectó metástasis en 18 de los 75 pacientes (24.0%), 14 de los cuales fueron diagnosticados intraoperatoriamente gracias al estudio mediante IC/FS de los GC extirpados. El resto de pacientes fue catalogado como NO_(sn).

La validez diagnóstica de la prueba se contrastó con los resultados del VGC (para aquellos pacientes en la fase de validación de la técnica) y con el seguimiento a 24 meses (para todos ellos). Se consideraron como falsos negativos los pacientes NO_(sn) (ausencia de enfermedad en el/los GC tras completar el protocolo de estudio histológico) enmarcados en una de las siguientes situaciones:

- Desarrollo de recidiva cervical aislada en los primeros 24 meses de seguimiento sin un tumor primario como posible origen de la diseminación tumoral.
- Presencia de enfermedad ganglionar cervical diagnosticada exclusivamente mediante el estudio histológico del espécimen de VGC realizado durante la fase de validación de la técnica.
- Presencia de enfermedad ganglionar cervical diagnosticada exclusivamente mediante el análisis histológico de aquellos GNC extirpados en el contexto de la disección necesaria para localizar y extirpar el/los ganglio(s) centinela.

Ningún paciente NO_(sn) de la fase de validación fue reestadiado como N+ en el subsiguiente VGC ni por presencia de depósitos tumorales en los GNC_{IQ}. Sin embargo, un paciente NO_(sn) de la fase de aplicación fue diagnosticado de recidiva cervical en ausencia de tumor primario (Id 57), constituyendo el único falso negativo de la serie y determinando una prevalencia de la enfermedad (tasa de MLO real) de 25.3% (19 de 75).

De acuerdo con la tabla de contingencia A derivada de los datos previamente descritos (tabla 41), se derivan los siguientes valores de validez diagnóstica de la prueba para el protocolo de la biopsia del ganglio centinela:

Sensibilidad	S = 94.7% (IC ₉₅ 84.7%-100%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 5.3%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 98.2% (IC ₉₅ 94.8%-100%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 1.8%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.053 (IC ₉₅ 0.008-0.355)
Valor Global	VG = 98.7%

Tabla 41. Tabla de contingencia A

	N+	NO	TOTAL
SLNB+	18	0	18
SLNB-	1	56	57
TOTAL	19	56	75

Los parámetros de validez de la biopsia del ganglio centinela en función de la localización del tumor primario se describen en la tabla 42. El tamaño de la muestra impide establecer correlaciones significativas entre las distintas localizaciones y los parámetros de validez de la prueba.

Tabla 42. Medidas de validez diagnóstica de la biopsia del ganglio centinela en función de la localización del tumor primario

	Labio	Lengua móvil	Encía	Suelo de la boca	Mucosa oral	TOTAL
VP	0	13	0	5	0	18
FP	0	0	0	0	0	0
FN	0	1	0	0	0	1
VN	3	37	3	11	2	56
TOTAL	3	51	3	16	2	75
Prevalencia (%)	0	27.5	0	31.3	0	25.3
S (%)	-	92.9	-	100	-	94.7
E (%)	100	100	100	100	100	100
TFN (%)	-	7.1	-	0.0	-	5.3
VPP (%)	-	100	-	100	-	100
VPN (%)	100	97.4	100	100	100	98.2
FOR (%)	-	2.6	-	0	-	1.8

5.8.2 ANÁLISIS POR CUELLOS

El análisis por pacientes previamente descrito responde a la forma de análisis de la series habitualmente presentada en la literatura y acordada en las últimas guías¹⁸³ y se centra en determinar la validez de la prueba para la detección de enfermedad en un paciente. No obstante, no permite poner en relieve los eventuales depósitos ganglionares contralaterales no detectados por la biopsia del ganglio centinela en pacientes N_(sn) unilateral. Si bien éstos podrían ser considerados como un fracaso de la técnica por no ser capaz de detectarlos, un análisis por pacientes los considerará N_(sn), por lo que no podrán ser catalogados como falsos negativos.

En la presente serie, dicha situación se produjo en 3 de los 18 pacientes N_(sn), en los que la biopsia del ganglio centinela ofreció un *diagnóstico incompleto*:

- Id 24: Paciente con tumor de suelo de boca izquierdo sin afectación de la línea media y con drenaje bilateral en el SPECT-CT. Sorprendentemente se detectó enfermedad ganglionar en un GC derecho (mi+), sin enfermedad adicional en el resto de ganglios cervicales derechos en el VGC. A pesar de no hallarse enfermedad ganglionar mediante el análisis del GC en el cuello izquierdo, se procedió a realizar un VGC (por encontrarse en la fase de validación), detectándose una macrometástasis. En caso de no haberse realizado dicho VGC, el paciente habría desarrollado una recidiva cervical aislada, aunque no podría haber sido considerado FN al haber resultado N_(sn).
- Id 46: Paciente con un tumor del suelo de boca con afectación de línea media con presencia de mi+ en un GC izquierdo de nivel IV y afectación metastásica cervical derecha diagnosticada por la biopsia de un GNC sospechoso. En ausencia de GC+, el cuello izquierdo debe considerarse NO_(sn) y por lo tanto un FN, pero en el análisis por pacientes el caso no puede ser catalogado como FN por haberse encontrado enfermedad en el cuello izquierdo.
- Id 66: Paciente con un tumor de lengua móvil derecho que desarrolla una recidiva cervical aislada en el cuello izquierdo a los 14 meses. La existencia de un depósito tumoral contralateral no fue diagnosticada mediante la biopsia del ganglio centinela, pero el caso no puede considerarse un FN por haberse detectado enfermedad en el cuello derecho.

No obstante, los parámetros de validez de la prueba no son capaces de recoger posibles fracasos de la técnica entre los verdaderos positivos, puesto que los parámetros que evalúan el fracaso se basan en la proporción de falsos negativos, ya sea entre los enfermos (TFN) o entre los negativos (FOR).

Para subsanar dicha limitación, se presenta a continuación un análisis de los resultados desglosado por cuellos.

En la presente serie, se analizó el patrón de drenaje tumoral en 150 cuellos, de los cuales:

- en 19 casos se detectó enfermedad ganglionar mediante la biopsia del ganglio centinela (cuello N+(sn))
- en 1 cuello NO (sn) se detectó enfermedad ganglionar mediante la biopsia de un GNC (Id 46(D)).
- en 2 cuellos NO (sn) se detectó recidiva cervical aislada en los primeros 24 meses de seguimiento (Id 57(D), Id 66(I)).
- en 1 cuello NO (sn) se detectó enfermedad ganglionar al realizarse un VGC por encontrarse el paciente en la fase de validación de la técnica (Id 24(I)).
- en ningún cuello N+(sn) se produjo recidiva cervical aislada durante el seguimiento, quedando reflejados los diagnósticos incompletos en cuellos N+(sn) en las medidas de validez de la prueba.

Así pues, el análisis por cuellos revela un total de 4 falsos negativos (Id 46(D), Id 57(D), Id 66(I), Id 24(I)) en una cohorte con una prevalencia de enfermedad que afecta al 15.3% de los cuellos. De acuerdo con la tabla de contingencia A' derivada de los datos previamente descritos (tabla 43), se derivan los siguientes valores de validez diagnóstica de la prueba para el protocolo de la biopsia del ganglio centinela con un análisis desglosado por cuellos:

Sensibilidad	S = 82.6% (IC ₉₅ 67.1%-98.1%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 17.4%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 96.9% (IC ₉₅ 94.0%-99.9%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 3.1%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.174 (IC ₉₅ 0.071-0.424)
Valor Global	VG = 97.3%

Tabla 43. Tabla de contingencia A' (análisis desglosado por cuellos)

	N+	NO	TOTAL
SLNB+	19	0	19
SLNB-	4	127	131
TOTAL	23	127	150

Considerando el análisis desglosado, el valor predictivo negativo para un *cuello* NO (sn) es del 96.9% (a interpretar con una prevalencia de enfermedad del 15.3%), manteniéndose un VPP (para un *cuello* N+(sn)) del 100%. Si bien es un enfoque con un gran interés para valorar la capacidad de diagnosticar los depósitos tumorales contralaterales y bilaterales, carece de representación en la literatura, lo que imposibilita comparar las cifras con series de referencia.

5.9. SIMULACIÓN DE ESCENARIOS

5.9.1 BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA OMITIENDO LOS DRENAJES CONTRALATERALES INESPERADOS: ESCENARIO B

Se presenta a continuación la simulación de un escenario con la población de la serie descrita en el que se aplica la técnica del ganglio centinela sin analizar los ganglios centinela contralaterales inesperados (escenario B). En los pacientes incluidos en la fase de validación, se asume que los depósitos tumorales ganglionares no detectados mediante la técnica del GC (pacientes $NO_{(sn)}$) se habrían manifestado durante el seguimiento como una recidiva cervical aislada. Se describe asimismo el desglose de los pacientes $N+_{(sn)}$ (equivalente a los Verdaderos Positivos en ausencia de falsos positivos), identificándose aquellos en los que no se habría diagnosticado la existencia de depósitos tumorales más allá de los territorios explorados de acuerdo con las condiciones del presente escenario.

Análisis por pacientes

La simulación de este escenario da lugar a dos falsos negativos (Id 24, Id 57), derivando en la siguiente tabla de contingencia (tabla 44) y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación. Además, tres pacientes $N+_{(sn)}$ presentarían recidivas cervicales aisladas (Id 39, Id 46, Id 66); ninguno de estos 3 casos, que constituyen *diagnósticos incompletos*, sería recogido por ninguno de los parámetros descritos, al no ser ninguno de ellos falsos negativos.

Sensibilidad	S = 89.5% (IC ₉₅ 75.7%-100%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 10.5%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 96.6% (IC ₉₅ 91.9%-100%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 3.4%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.105 (IC ₉₅ 0.028-0.390)
Valor Global	VG = 97.3%
VP con diagnóstico incompleto	3

Tabla 44. Tabla de contingencia B (análisis por pacientes)

	N+	NO	TOTAL
SLNB+	17	0	17
SLNB-	2	56	58
TOTAL	19	56	75

Análisis por cuellos

La simulación de este escenario da lugar a seis falsos negativos (1d 24_(I), 24_(D), 39_(I), 46_(D), 57_(D), 66_(I)), derivando en la siguiente tabla de contingencia (tabla 45) y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación. Ningún cuello N_(sn) presentaría recidiva cervical aislada durante el posterior seguimiento, quedando reflejados los diagnósticos incompletos en cuellos N_(sn) en las medidas de validez de la prueba.

Sensibilidad	S = 73.9% (IC ₉₅ 56.0%-91.9%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 26.1%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 95.5% (IC ₉₅ 92.0-99.0%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
False Omission Rate	FOR = 4.5%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.261 (IC ₉₅ 0.131-0.519%)
Valor Global	VG = 96.0%
VP con diagnóstico incompleto	0

Tabla 45. Tabla de contingencia (análisis desglosado por cuellos)

	N+	NO	TOTAL
SLNB+	17	0	17
SLNB-	6	127	133
TOTAL	23	127	150

5.9.2 BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA OMITIENDO LOS DRENAJES MÁS ALLÁ DE LOS NIVELES I-III: ESCENARIO C

Se presenta a continuación la simulación de un escenario con la población de la serie descrita en el que se aplica la técnica del ganglio centinela sin analizar los ganglios centinela localizados más allá de los niveles I-III (escenario C). En los pacientes incluidos en la fase de validación, se asume que los depósitos tumorales ganglionares no detectados mediante la técnica del GC (pacientes $NO_{(sn)}$) se habrían manifestado durante el seguimiento como una recidiva cervical aislada. Se describe asimismo el desglose de los pacientes $N_{(sn)}$ (equivalente a los Verdaderos Positivos en ausencia de falsos positivos), identificándose aquellos en los que no se habría diagnosticado la existencia de depósitos tumorales más allá de los territorios explorados de acuerdo con las condiciones del presente escenario.

Análisis por pacientes

La simulación de este escenario da lugar a dos falsos negativos (Id 46, Id 57), derivando en la siguiente tabla de contingencia (tabla 46) y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación. Además, dos pacientes $N_{(sn)}$ presentarían recidivas cervicales aisladas por presencia de enfermedad en niveles >I-III (Id 28, Id 35) y se seguiría produciendo una recidiva contralateral inesperada (Id 66) y una ipsilateral no diagnosticada mediante la biopsia del GC (Id 24); ninguno de estos 4 casos, que constituyen *diagnósticos incompletos*, sería recogidos por ninguno de los parámetros descritos, al no ser ninguno de ellos falsos negativos.

Sensibilidad	S = 89.5% (IC ₉₅ 75.7%-100%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 10.5%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 96.6% (IC ₉₅ 91.9%-100%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 3.4%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.105 (IC ₉₅ 0.028-0.390)
Valor Global	VG = 97.3%
VP con diagnóstico incompleto	4

Tabla 46. Tabla de contingencia del escenario C (análisis por pacientes)

	N+	NO	TOTAL
SLNB+	17	0	17
SLNB-	2	56	58
TOTAL	19	56	75

Análisis por cuellos

La simulación de este escenario da lugar a cinco falsos negativos (24I, 46D, 46I, 57D, 66I), derivando en la siguiente tabla de contingencia (tabla 47) y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación. Además, dos cuellos N+(sn) presentarían recidivas cervicales aisladas por presencia de enfermedad en niveles >I-III (Id 28_(I), Id 35_(I)); ninguno de estos 2 casos, que constituyen *diagnósticos incompletos*, sería recogidos por ninguno de los parámetros descritos, al no ser ninguno de ellos falsos negativos.

Sensibilidad	S = 78.3% (IC ₉₅ 61.4%-95.1%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 21.7%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 96.2% (IC ₉₅ 93.0%-99.5%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 3.8%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.217 (IC ₉₅ 0.101-0.472)
Valor Global	VG = 96.7%
VP con diagnóstico incompleto	2

Tabla 47. Tabla de contingencia del escenario C (análisis por cuellos)

	N+	NO	TOTAL
SLNB+	18	0	18
SLNB-	5	127	132
TOTAL	23	127	150

5.9.3 BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA OMITIENDO LOS DRENAJES INESPERADOS: ESCENARIO D

Se presenta a continuación la simulación de un escenario con la población de la serie descrita en el que se aplica la técnica del ganglio centinela sin analizar los ganglios centinela contralaterales inesperados así como aquellos localizados más allá de los niveles I-III (escenario D). En los pacientes incluidos en la fase de validación, se asume que los depósitos tumorales ganglionares no detectados mediante la técnica del GC (pacientes $NO_{(sn)}$) se habrían manifestado durante el seguimiento como una recidiva cervical aislada. Se describe asimismo el desglose de los pacientes $N+_{(sn)}$ (equivalente a los Verdaderos Positivos en ausencia de falsos positivos), identificándose aquellos en los que no se habría diagnosticado la existencia de depósitos tumorales más allá de los territorios explorados de acuerdo con las condiciones del presente escenario.

Análisis por pacientes

La simulación de este escenario da lugar a tres falsos negativos (Id 24, Id 46, Id 57), derivando en la siguiente tabla de contingencia (tabla 48 y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación. Además, dos pacientes $N+_{(sn)}$ presentarían recidivas cervicales aisladas por presencia de enfermedad en niveles >I-III (Id 28, Id 35) y en dos casos se produciría una recidiva contralateral inesperada (Id 39, Id 66); ninguno de estos 4 casos, que constituyen *diagnósticos incompletos*, sería recogido por ninguno de los parámetros descritos, al no ser ninguno de ellos falsos negativos.

Sensibilidad	S = 84.2% (IC ₉₅ 67.8%-100%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 15.8%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 94.9% (IC ₉₅ 89.3%-100%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 5.1%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.158 (IC ₉₅ 0.056-0.446)
Valor Global	VG = 96.0%
VP con diagnóstico incompleto	4

Tabla 48. Tabla de contingencia del escenario D (análisis por pacientes)

	N+	NO	TOTAL
SLNB+	16	0	16
SLNB-	3	56	59
TOTAL	19	56	75

Análisis por cuellos

La simulación de este escenario da lugar a siete falsos negativos (Id 24_(I), Id 24_(D), Id 39_(I), Id 46_(I), Id 46_(D), Id 57_(D), Id 66_(I)), derivando en la siguiente tabla de contingencia (tabla 49) y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación. Además, dos cuellos N_(sn) presentarían recidivas cervicales aisladas por presencia de enfermedad en niveles >I-III (Id 28_(I), Id 35_(I)), ninguno de estos 2 casos, que constituyen *diagnósticos incompletos*, sería recogido por ninguno de los parámetros descritos, al no ser ninguno de ellos falsos negativos.

Sensibilidad	S = 69.6% (IC ₉₅ 50.8%-88.4%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 30.4%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 94.8% (IC ₉₅ 91.0%-98.5%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 5.2%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.304 (IC ₉₅ 0.164-0.565)
Valor Global	VG = 95.3%
VP con diagnóstico incompleto	2

Tabla 49. Tabla de contingencia del escenario D (análisis por cuellos)

	N+	NO	TOTAL
SLNB+	16	0	16
SLNB-	7	127	134
TOTAL	23	127	150

5.9.4 VACIAMIENTO GANGLIONAR ELECTIVO: ESCENARIO E

Se presenta a continuación la simulación de un escenario con la población de la serie descrita en el que se realiza un VGC supraomohioideo electivo (escenario E), asumiéndose las siguientes condiciones:

- se realiza un VGC supraomohioideo (niveles I a III), siendo éste ipsilateral para los tumores de lateralidad bien definida y bilateral para los tumores con afectación de la línea media. Así pues, no se habrían detectado los depósitos tumorales en territorios más allá de los niveles I a III (Id 28_(I), Id 35_(I), Id 46_(I)) ni en el cuello contralateral para tumores lateralizados (Id 24_(D), Id 39_(I), Id 66_(I)).
- todo depósito tumoral localizado en los niveles I a III e identificado mediante el protocolo de estudio intraoperatorio (ya sea en GC o GNC) habría sido identificado mediante el protocolo de estudio H/E del VGC.
- los depósitos tumorales cuyo diagnóstico requirió de un estudio mediante cortes seriados no habrían sido diagnosticados mediante un protocolo de H/E estándar. Se asume pues que no se habría detectado enfermedad en 3 de los 4 cuellos N_(sn) por SSS (Id 33_(I), Id 45_(I), Id 46_(I)), pues el cuarto caso habría sido diagnosticado debido a la presencia de macrometástasis en GNC del nivel II (Id 66_(D)).
- todo depósito tumoral no diagnosticado (por localización o por no aplicarse el protocolo de cortes seriados) se habría manifestado como una recidiva cervical aislada.
- la recidiva precoz identificada en el paciente 57 (N0_(sn)) probablemente se deba a la incapacidad para detectar un depósito tumoral presente durante el momento de la cirugía (FN de la SLNB); aunque se desconoce el tamaño del depósito en ese momento, se asume que habría sido detectado por un VGC.

Se describe asimismo el desglose de los pacientes N_(sn) (equivalente a los Verdaderos Positivos en ausencia de falsos positivos), identificándose aquellos en los que no se habría diagnosticado la existencia de depósitos tumorales más allá de los territorios explorados de acuerdo con las condiciones del presente escenario.

Análisis por pacientes

La aplicación de un protocolo terapéutico basado en el SOHND derivaría, en la presente serie, en la realización de 89 VGC, de los cuales 17 resultarían positivos, implicando hasta 72 VGC innecesarios.

La realización de un SOHND electivo habría permitido diagnosticar enfermedad en un paciente NO_(sn) (Id 57), aunque no habría detectado enfermedad en dos pacientes N_(sn) (Id 33, Id 45), resultando en un total de 2 falsos negativos (tabla 50) y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación.

Además, tres pacientes pN+ presentarían recidivas cervicales aisladas por presencia de enfermedad en niveles >I-III (Id 28, Id 35, Id 46) y en tres casos pN+ se produciría una recidiva contralateral inesperada (Id 24, Id 39, Id 66); ninguno de estos 6 casos, que constituyen *diagnósticos incompletos*, sería recogido por ninguno de los parámetros descritos, al no ser ninguno de ellos falsos negativos.

La aplicación de un VGC radical modificado habría logrado los mismos resultados salvo por la identificación de enfermedad en niveles IV-V, evitando así dos recidivas cervicales aisladas en pacientes pN+ (Id 28, Id 35).

Sensibilidad	S = 89.5% (IC ₉₅ 75.7%-100%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 10.5%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 96.6% (IC ₉₅ 91.9%-100%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 3.4%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.105 (IC ₉₅ 0.028-0.390)
Valor Global	VG = 97.3%
VP con diagnóstico incompleto	6

Tabla 50. Tabla de contingencia del escenario E (análisis por pacientes)

	N+	NO	TOTAL
VGC +	17	0	17
VGC -	2	56	58
TOTAL	19	56	75

Análisis por cuellos

A pesar de implicar un sobretratamiento significativo (72 VGC pN0), la realización de un SOHND según los criterios descritos no implicaría la detección de enfermedad en todos los cuellos con presencia de depósitos tumorales. La realización de un SOHND electivo habría permitido diagnosticar enfermedad en tres cuellos NO_(sn) (Id 24_(l), Id 46_(D), Id 57_(D)), aunque no habría detectado enfermedad en seis cuellos (Id 24_(D), Id 33_(l), Id 39_(l), Id 45_(l), Id 46_(l), Id 66_(l)), resultando en un total de 6 falsos negativos (tabla 51) y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación. Además, dos cuellos pN+ presentarían recidivas cervicales aisladas por presencia de enfermedad en niveles >I-III (Id 28_(l), Id 35_(l)); ninguno de ellos, que constituyen *diagnósticos incompletos*, sería recogido por ninguno de los parámetros descritos, al no ser ninguno de ellos falsos negativos.

La aplicación de un VGC radical modificado habría logrado los mismos resultados salvo por la identificación de enfermedad en niveles IV-V, evitando así dos recidivas cervicales aisladas (Id 28_(l), Id 35_(l)).

Sensibilidad	S = 73.9% (IC ₉₅ 56.0%-91.9%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 26.1%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 95.5% (IC ₉₅ 92.0%-99.0%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 4.5%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.261 (IC ₉₅ 0.131-0.519)
Valor Global	VG = 96.0%
VP con diagnóstico incompleto	2

Tabla 51. Tabla de contingencia del escenario E (análisis por cuellos)

	N+	NO	TOTAL
VGC +	17	0	17
VGC -	6	127	133
TOTAL	23	127	150

5.9.5 WATCHFUL WAITING: ESCENARIO F

Se presenta a continuación la simulación de un escenario con la población de la serie descrita en el que se aplica un protocolo de *watchful waiting* (escenario F), en el que se asume que todo depósito tumoral no identificado se habría manifestado clínicamente durante el seguimiento.

Análisis por pacientes

La aplicación de un protocolo basado en la observación clínica derivaría, en la presente serie, en el infradiagnóstico de los 19 pacientes N+. Asumiendo el WW como un método diagnóstico (un ejercicio que permitiría comparar los resultados con los otros escenarios simulados), se obtendría la siguiente tabla de contingencia (tabla 52) y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación.

Sensibilidad	S = 0% (IC ₉₅ 0%-0%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 100%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 74.7% (IC ₉₅ 64.8%-84.5%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 25.3%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 1 (IC ₉₅ 1-1)
Valor Global	VG = 74.7%
Recidivas cervicales aisladas	19

Tabla 52. Tabla de contingencia del escenario F (análisis por pacientes)

	N+	NO	TOTAL
WW +	0	0	0
WW -	19	56	75
TOTAL	19	56	75

Análisis por cuellos

La aplicación de un protocolo basado en la observación clínica derivaría, en la presente serie, en el infradiagnóstico de los 23 cuellos N+, siendo esperable su manifestación en forma de recidiva cervical aislada. Asumiendo el WW como un método diagnóstico (un ejercicio que permitiría comparar los resultados con los otros escenarios simulados), se obtendría la siguiente tabla de contingencia (tabla 53) y los parámetros de validez de la prueba diagnóstica recogidos a continuación.

Sensibilidad	S = 0% (IC ₉₅ 0%-0%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 100%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 84.7% (IC ₉₅ 78.9%-90.4%)
<i>False Omission Rate</i>	FOR = 15.3%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 1 (IC ₉₅ 1-1)
Valor Global	VG = 84.7%

Tabla 53. Tabla de contingencia del escenario F (análisis por cuellos)

	N+	NO	TOTAL
WW +	0	0	0
WW -	23	127	150
TOTAL	23	127	150

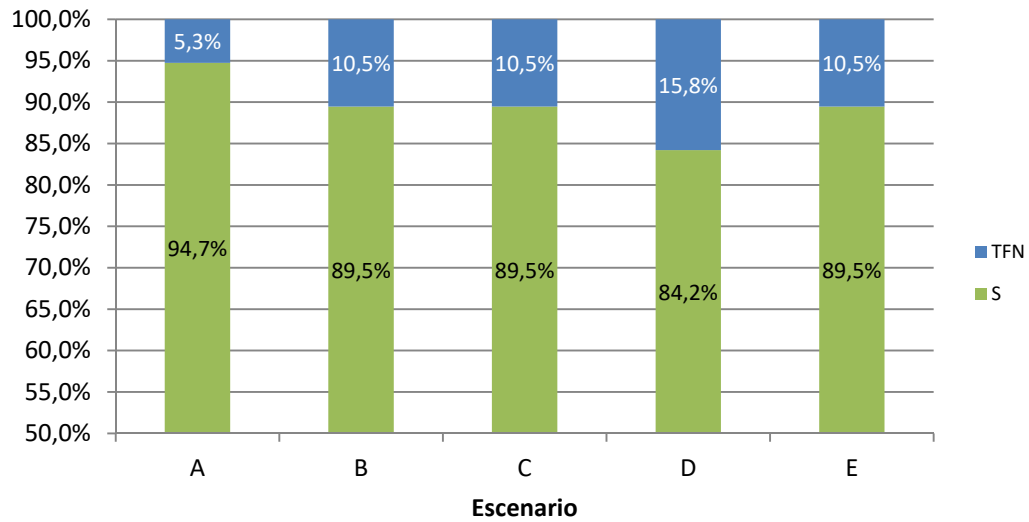
5.9.6 VARIACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE SEGURIDAD DE LA PRUEBA

Se representa a continuación la variación de los distintos parámetros de la prueba derivados de la aplicación de distintos escenarios en la serie descrita:

- A. Biopsia del ganglio centinela según el protocolo del presente estudio (escenario A)
- B. Biopsia del ganglio centinela omitiendo los drenajes contralaterales inesperados (escenario B)
- C. Biopsia del ganglio centinela omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III (escenario C)
- D. Biopsia del ganglio centinela omitiendo los drenajes inesperados (escenario D)
- E. Vaciamiento ganglionar supraomohioideo electivo (escenario E)
- F. *Watchful Waiting* (escenario F)

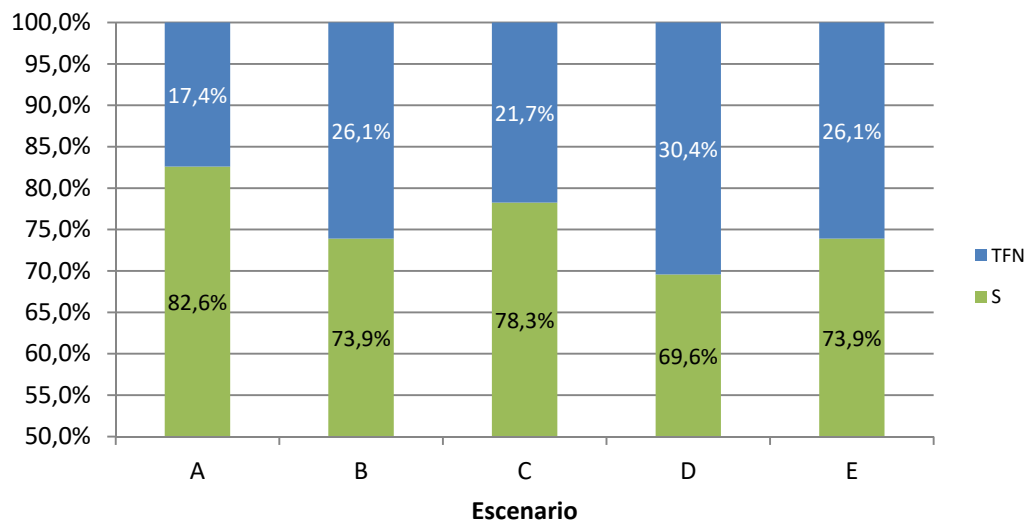
Sensibilidad y Tasa de Falsos Negativos

Figura 26. Sensibilidad y TFN en función de los escenarios A-E. Análisis por pacientes.



Para evitar distorsiones en la escala de ordenadas, se omiten los resultados del escenario F (S: 0%, TFN: 100%)

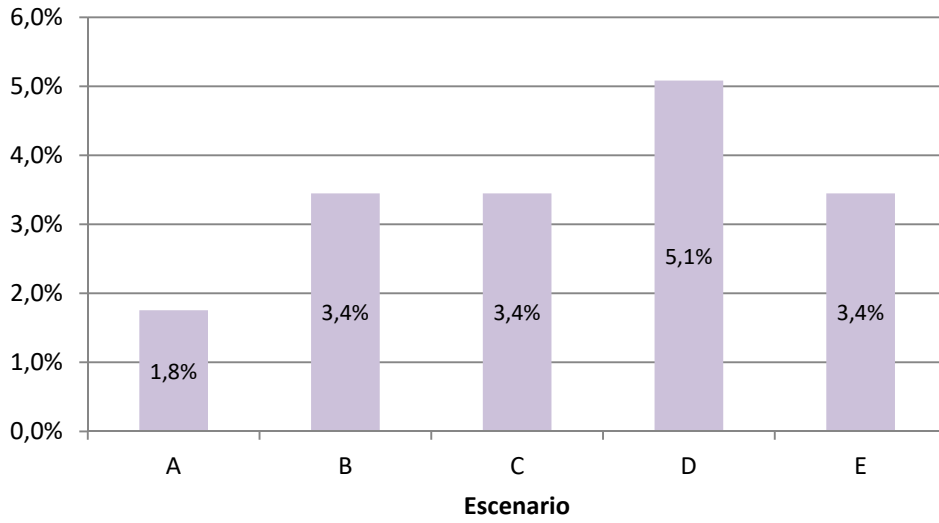
Figura 27. Sensibilidad y TFN en función de los escenarios A-E. Análisis por cuellos



Para evitar distorsiones en la escala de ordenadas, se omiten los resultados del escenario F (S: 0%, TFN: 100%)

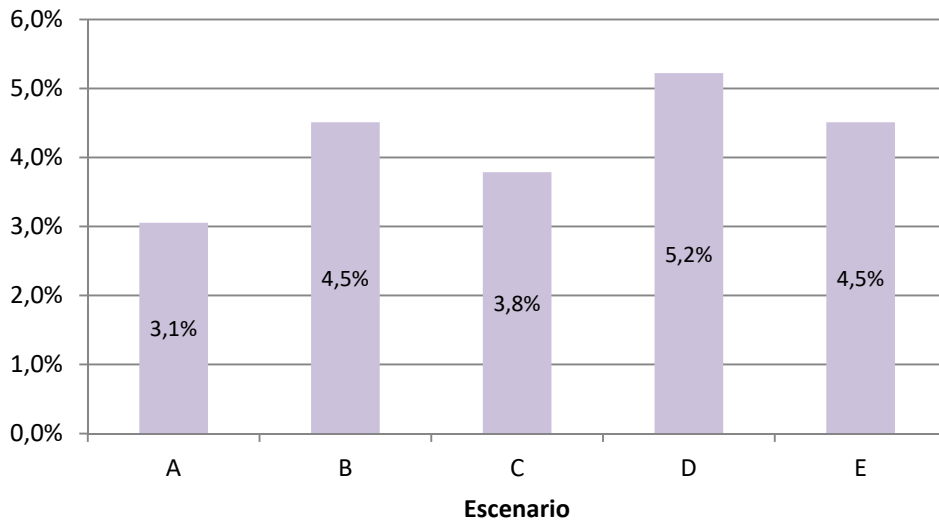
False Omission Rate

Figura 28. False Omission Rate en función de los escenarios A-E. Análisis por pacientes



Para evitar distorsiones en la escala de ordenadas, se omiten los resultados del escenario F (FOR: 25.3%)

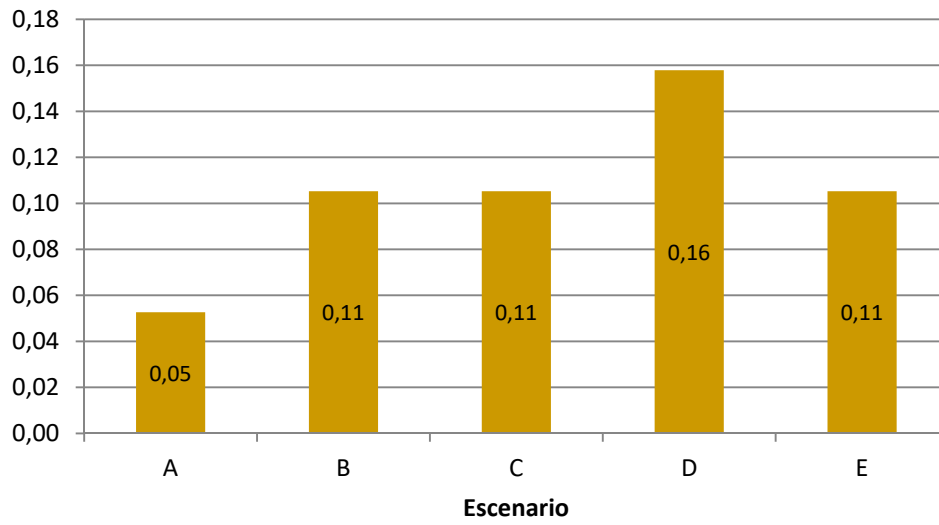
Figura 29. False Omission Rate en función de los escenarios A-E. Análisis por cuellos



Para evitar distorsiones en la escala de ordenadas, se omiten los resultados del escenario F (FOR: 15.3%)

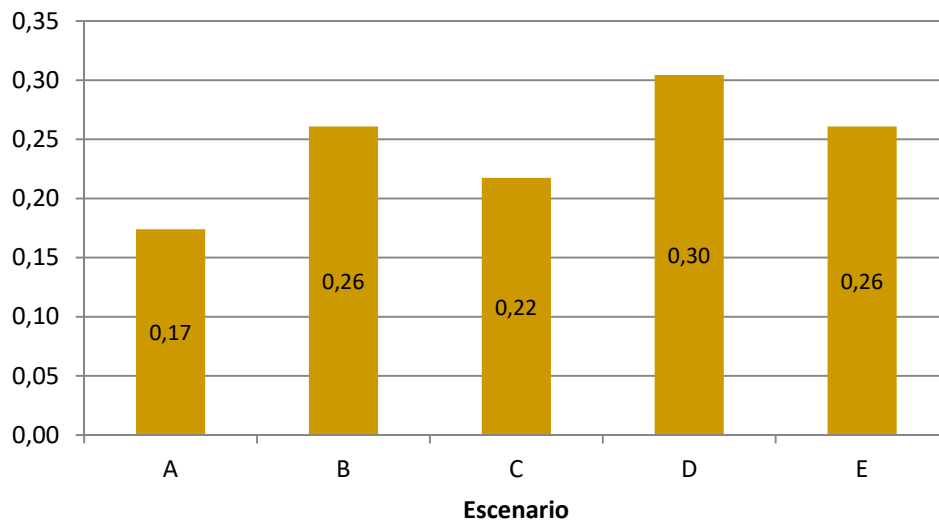
Cociente de Probabilidad Negativa

Figura 30. Cociente de Probabilidad Negativa en función de los escenarios A-E. Análisis por pacientes



Para evitar distorsiones en la escala de ordenadas, se omiten los resultados del escenario F (CPN: 1.0)

Figura 31. Cociente de Probabilidad Negativa en función de los escenarios A-E. Análisis por cuellos



Para evitar distorsiones en la escala de ordenadas, se omiten los resultados del escenario F (CPN: 1.0)

Falsos Negativos y Verdaderos Positivos

Se presenta a continuación la distribución desglosada de los pacientes enfermos (N+) en función de su estatus diagnóstico en los escenarios A-F, distinguiéndose:

- Falsos Negativos
- Verdaderos Positivos

Figura 32. Falsos Negativos y Verdaderos Positivos en función de los escenarios A-F. Análisis por pacientes

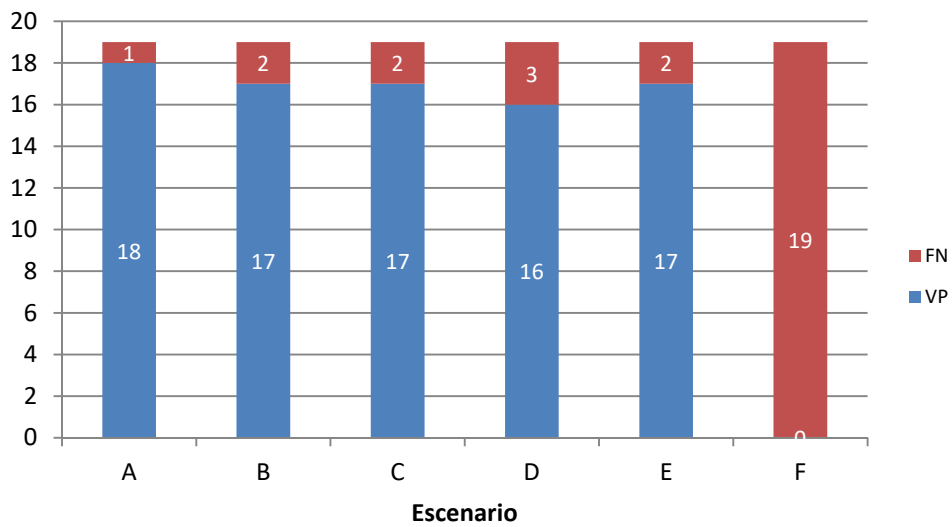
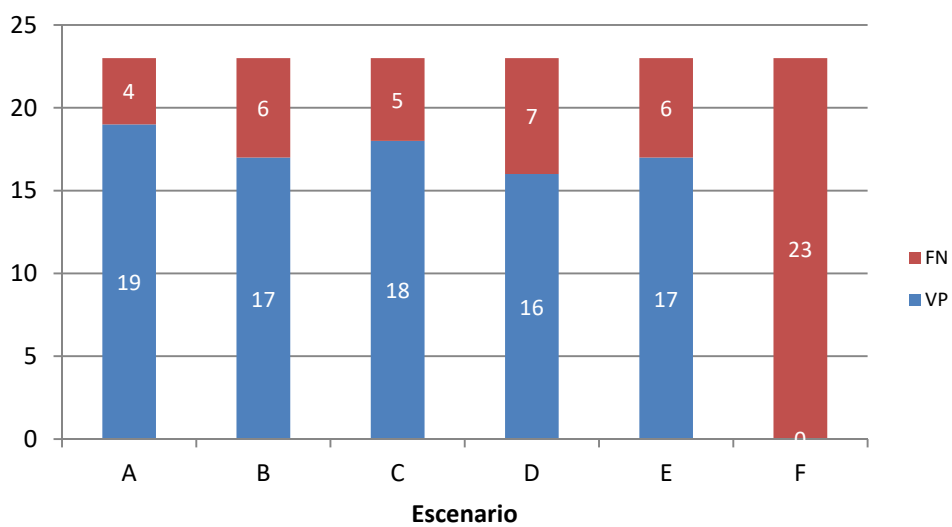


Figura 33. Falsos Negativos y Verdaderos Positivos en función de los escenarios A-F. Análisis por cuellos



Desglose diagnóstico de los pacientes enfermos

Se presenta a continuación la distribución desglosada de los pacientes N+ en función de su estatus diagnóstico en los escenarios A-F, distinguiéndose:

- Falsos Negativos
- Verdaderos Positivos, pudiendo éstos ser:
 - VP⁻: VP *sin* enfermedad ganglionar sin diagnosticar (aquellos que no habrían sufrido recidiva cervical aislada gracias a un diagnóstico completo de la enfermedad cervical)
 - VP⁺: VP *con* enfermedad ganglionar sin diagnosticar (aquellos que habrían sufrido recidiva cervical aislada por un diagnóstico incompleto de la enfermedad cervical)

Figura 34. Falsos Negativos, VP⁻ y VP⁺ en función de los escenarios A-F. Análisis por pacientes

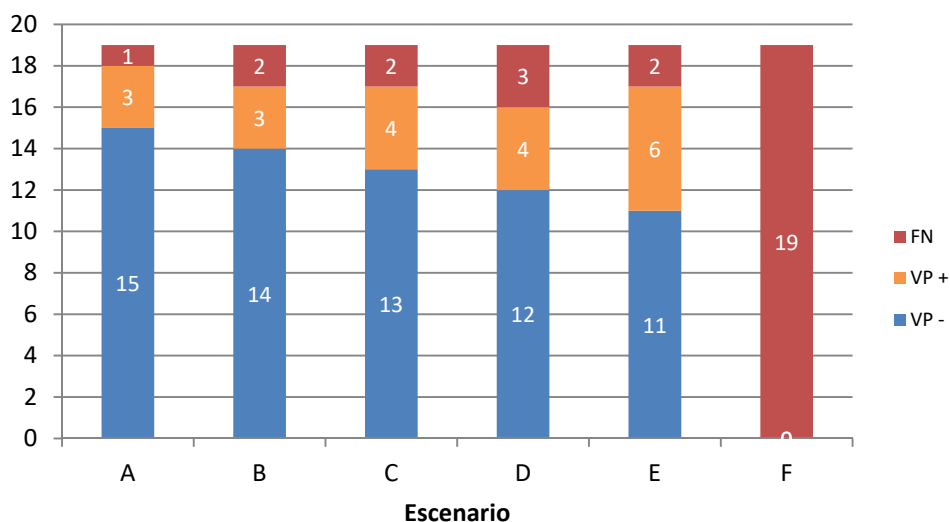
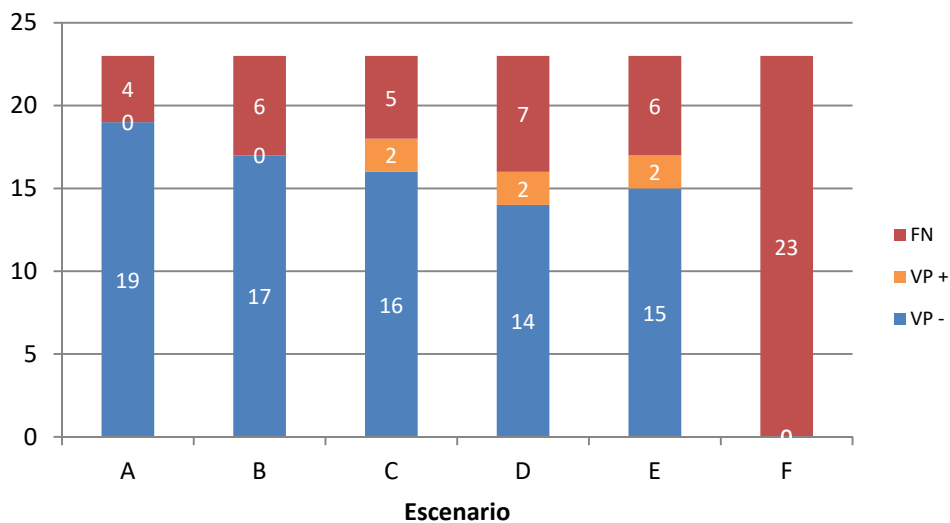
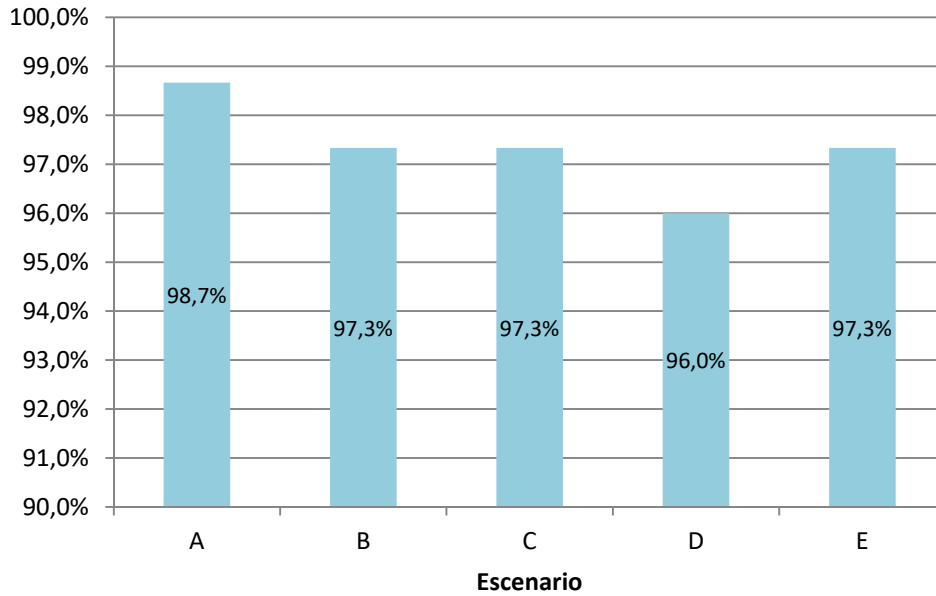


Figura 35. Falsos Negativos, VP⁻ y VP⁺ en función de los escenarios A-F. Análisis por cuellos



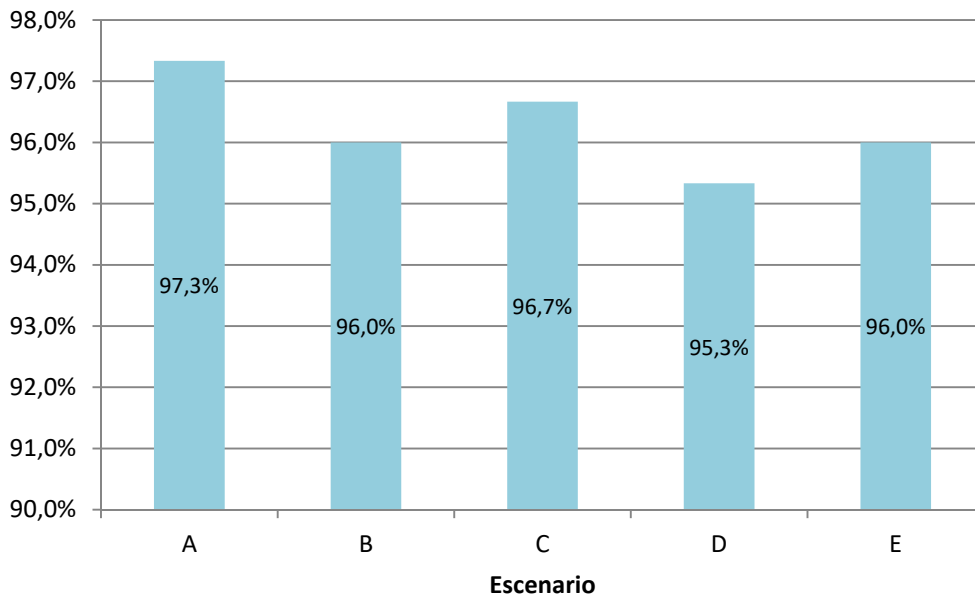
Valor Global

Figura 36. Valor Global de la prueba en función de los escenarios A-E. Análisis por pacientes



Para evitar distorsiones en la escala de ordenadas, se omiten los resultados del escenario F (VG: 74.7%)

Figura 37. Valor Global de la prueba en función de los escenarios A-E. Análisis por cuellos



Para evitar distorsiones en la escala de ordenadas, se omiten los resultados del escenario F (VG: 84.7%)

6. DISCUSIÓN

6.1. DEFINICIÓN DE UN GANGLIO CENTINELA: ¿CUÁNDO BIOPSIAR?

En sus inicios, el ganglio centinela fue descrito por Morton como el ganglio más cercano al tumor primario, en su vía de drenaje linfático²²¹. Giuliano priorizó posteriormente la secuencialidad del drenaje por encima de la proximidad, definiendo el ganglio centinela como el primer ganglio en recibir drenaje linfático del tumor, lo que lo convertía en el ganglio con mayores probabilidades de albergar depósitos tumorales en caso de extensión regional²²⁶. Si bien las bases conceptuales del ganglio centinela se han mantenido estables desde entonces, la publicación de sucesivos estudios se ha traducido en la continua actualización de conceptos y protocolos, repercutiendo en una gran variabilidad en la identificación del ganglio centinela, tanto en el estudio preoperatorio como en el acto quirúrgico.

Papel de la linfogramagrafía

La linfogramagrafía constituye una de las principales herramientas para determinar los ganglios tributarios de exéresis y análisis. Tal y como describe Flach²², algunos autores se limitan a biopsiar aquellos ganglios que aparecen en las imágenes tempranas, asumiendo que corresponden a los ganglios de primer escalón y descartando los ganglios calientes tardíos, donde las metástasis son menos frecuentes (Heuveling³⁶⁸). Otros biopsian únicamente el primer ganglio que capta radiotrazador, realizan un vaciamiento supraselectivo del territorio donde se halla el ganglio de primer escalón¹²⁵ o extirpan todos aquellos ganglios con depósito de trazador, independientemente de la localización^{369,370}.

La exéresis de todos los ganglios con cierto grado de captación de trazador puede resultar en la exéresis de un gran número de ganglios, parte de ellos sin relevancia clínica, a la vez que se aumenta la morbilidad y se aumenta la carga de trabajo del equipo de anatomopatología. Con el objetivo de reducir la morbilidad y evitar omitir ganglios con depósitos tumorales por no presentar suficiente radiactividad, varios autores han defendido biopsiar tanto los ganglios de la primera como de la segunda estación de drenaje^{118,371}, independientemente del valor relativo de cps. Para lograrlo, Bassi³⁷¹ propuso la inyección intraganglionar de colorante en aquellos ganglios identificados como de primera estación de drenaje para posteriormente identificar la segunda estación y limitar la exéresis a las dos primeras estaciones. Si bien el concepto puede resultar atractivo, su utilidad práctica parece limitada, pues no tiene en cuenta la captación tardía de trazador en ganglios de primer escalón, que impide determinar con absoluta certeza si un ganglio es de primera o segunda estación (una distinción que sólo se

podría realizar mediante la visualización de los vasos linfáticos). Así pues, debe asumirse que los ganglios biopsiados en el marco de la biopsia del ganglio centinela a menudo incluyen ganglios tanto de primer como de segundo escalón.

Papel de la sonda gamma

El uso de la sonda gamma como herramienta para detectar los potenciales ganglios centinela ha dado pie a utilizar el número de cuentas como valor objetivo para indicar qué ganglios deben ser considerados GC y por lo tanto extirpados para estudio histológico. Debido a los múltiples factores implicados en el valor absoluto de cuentas medido intraoperatoriamente (tipo de radiotrazador, tiempo desde la inyección...), no existe una cifra absoluta de cps que permita definir un ganglio centinela, siendo imprescindible considerar los valores relativos²³⁵. Algunos autores extirpan y analizan todos aquellos ganglios con un contaje superior o igual al triple del contaje de fondo¹¹⁸. Otros, para reducir la morbilidad quirúrgica, proponen limitar la exéresis a aquellos 3 o 5 ganglios con mayor contaje^{125,235,372}. Sin embargo, tal y como demostró Werner^{280,373}, el ganglio con mayor número de cuentas no tiene por qué ser el con mayor riesgo de presentar depósitos tumorales. De hecho, en su serie de 90 pacientes, la exéresis del ganglio con mayor contaje habría infradiagnosticado hasta el 39% de los pacientes con enfermedad cervical. Los resultados de la presente serie comparten su conclusión, pues si bien el 73% de los pacientes N_(sn)⁺ presentaba enfermedad en el GC1, en el 27% restante el ganglio centinela con mayor número de cuentas se encontraba libre de enfermedad. No obstante, en la serie actual, el análisis de los 3 ganglios con mayor número de cuentas habría diagnosticado todos los casos N_(sn)⁺, aunque de forma incompleta, pues no se habría detectado la presencia de depósitos tumorales en niveles más allá del alcance del SOHND en dos pacientes (niveles IV y V).

Así pues, la ausencia de enfermedad tumoral en el ganglio centinela con mayor depósito de radiotrazador (GC1) no constituye un factor predictor de la enfermedad en el resto de ganglios centinela, siendo esta una conclusión con suficiente soporte en la literatura^{280,373}. Parece razonable sin embargo omitir la exéresis de aquellos ganglios con un número de cuentas inferior al 10% del GC1, salvo para aquellos ubicados en el cuello contralateral de forma inesperada, que deben ser considerados de alto riesgo y biopsiados independientemente del número de cuentas.

Papel de la exploración intraoperatoria

Si bien pueden existir metástasis linfáticas en ganglios de pequeño tamaño y los ganglios positivos en un espécimen de VGC no son siempre los de mayor tamaño, se ha demostrado que los ganglios centinela de mayor tamaño tienen mayor riesgo de albergar depósitos tumorales³⁷². Así pues, la identificación visual durante la exploración quirúrgica de un ganglio con criterios clínicos de sospecha (tamaño, adhesión a tejidos adyacentes, firmeza) debe

constituir un criterio inexcusable para su exéresis y análisis histológico, tanto en presencia como en ausencia de depósitos de radiotrazador.

Evolución del consenso interancional

Las bases del concepto del ganglio centinela se sentaron con el consenso internacional derivado de la primera y la segunda conferencia internacional sobre la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de cabeza y cuello^{302,303}, aunque hasta la fecha sigue existiendo una amplia variabilidad²² en la interpretación de los estudios lifogammagráficos, tal y como reflejó Flach al poner de relieve una significativa variabilidad interobservador para la identificación de los ganglios centinela en base a un estudio linfogammagráfico²². Un estricto cumplimiento de las recomendaciones de las guías vigentes es crucial para la homogeneización de las publicaciones, indispensable para poder comparar los resultados entre distintas series.

En sus primeras ediciones, las recomendaciones internacionales publicadas por Alkureishi²³⁵ en 2009 subrayaban la importancia de diferenciar los depósitos de radiotrazador en función de su momento de aparición, destacando la necesidad de distinguir los ganglios centinela del primer escalón de los sucesivos. Recomendaban asimismo la exéresis de todos los ganglios con captación de radiotrazador identificable por sonda gamma, con un mínimo de tres, aunque reconocían también que algunos centros los ganglios con un número de cuentas inferior al 10% del GC_{max} no eran extirpados, una práctica basada en el Sunbelt Melanoma trial³⁷⁴ y que algunos autores cuestionan³⁷⁵, especialmente tras demostrarse que los ganglios positivos no necesariamente albergan el mayor depósito de radiotrazador³⁷⁰ (una observación compartida por el presente estudio).

El ensayo SENT, considerado el ensayo europeo más ambicioso y cuyos resultados fueron publicados en 2015¹⁶, defendía la exéresis de todos aquellos ganglios con un número de cuentas superior al triple de la radiación de fondo del cuello.

Las guías actuales^{183,263} mantienen la recomendación de identificar el orden de aparición de los ganglios centinela en las pruebas de imagen y diferenciar los *“highly probable SLNs”* (*“when lymph nodes appear between the injection site and a first draining node or when nodes with increasing uptake appear in other lymph node stations”*²⁶³) de los *“less probable SLNs”* (*“second-echelon lymph nodes in the head and neck”*²⁶³). No obstante, la estratificación del riesgo de los ganglios centinela no modifica la indicación de su exéresis, pues recomiendan extirpar todo ganglio con un número de cuentas (medido con sonda gamma) al menos 10 veces superior al del lecho quirúrgico y al menos 10% superior al número de cuentas del GC_{max}. Debe destacarse sin embargo que, hasta la fecha, la decisión de establecer un umbral del 10% es arbitraria; un cuidadoso estudio sería necesario para determinar el valor preciso del umbral en función de la tasa de falsos negativos que se considere asumible. Además, las guías actuales recomiendan biopsiar siempre los depósitos de radiotrazador en localizaciones atípicas, independientemente de su radiactividad¹⁸³.

En la serie actual, cuyo debut se produjo coincidiendo con la publicación de los resultados de la segunda conferencia internacional sobre la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de cabeza y cuello, se optó por indicar la exéresis de todo ganglio captante identificado en el estudio preoperatorio, sin tomarse en consideración su orden de aparición en el estudio linfogammagráfico. Sin embargo, y de forma acordada por el equipo tratante, se omitió la exploración quirúrgica de la región implicada cuando ésta constituía una localización manifiestamente secundaria (por ejemplo, la captación de radiotrazador a nivel axilar). Si bien la exéresis de los ganglios centinela ubicados en territorios inesperados repercutió en un mayor tiempo quirúrgico, no se asoció a un incremento de la morbilidad, quedando inalterada la tasa de complicaciones del procedimiento.

Asimismo, en la presente serie, la existencia de depósitos tumorales diagnosticados por la biopsia del ganglio centinela no se relaciona de forma constante con la positividad del GCmax, una situación que únicamente se da en 11 de los 15 pacientes previamente descritos (73%). Por otra parte, la aplicación de la *regla del 10%* como límite arbitrario para justificar la omisión de la exéresis de un ganglio centinela parece justificada con los resultados de la serie descrita (exceptuando los depósitos contralaterales, que deben estudiarse siempre), si bien un paciente (Id 57) desarrolló una recidiva cervical precoz coincidiendo con la incapacidad para detectar un GC con escasa actividad en el estudio linfogammagráfico (<10% GCmax); si bien la recidiva cervical precoz podría explicarse por la presencia de enfermedad tumoral en dicho ganglio (con un conteo <10% y no localizado mediante sonda gamma), no hay forma de saber con certeza si el GC3 es el origen de la recidiva o si esta se produjo por depósitos en ganglios en tránsito.

6.2. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

De forma general, la existencia de un antecedente de cáncer de cavidad oral o cirugía cervical previa se considera como una contraindicación para la aplicación de la técnica del ganglio centinela como herramienta para el estadiaje cervical de la recidiva o de un eventual segundo (o sucesivo) tumor primario.

Si bien existen estudios que demuestran que existe una alteración de los patrones de drenaje habituales en pacientes con antecedentes de cirugía o radioterapia cervical previa^{315,316}, tales hallazgos deberían fomentar y no coartar el uso de la técnica del ganglio centinela, pues ésta permitiría facilitar la detección de drenajes a territorios atípicos. Los estudios de Flach³¹⁴ y den Toom³¹⁵ demuestran la fiabilidad de la técnica para el estadiaje cervical en este grupo de pacientes, a pesar de la menor tasa de detección del ganglio centinela (alrededor del 85%).

La aplicación de la biopsia del ganglio centinela en el subgrupo de 6 pacientes con antecedentes de cáncer de cavidad oral permite comprobar, en esta serie, que la técnica es aplicable y que, además, permite valorar, en aquellos pacientes sometidos a un VGC con anterioridad, la redistribución del drenaje linfático. Si bien en esta pequeña muestra no destacó la afectación de territorios linfáticos más allá del alcance de un VGC supraomohioideo (considerado habitual en las recidivas^{315,316}), sí permitió identificar la persistencia de drenaje linfático sobre un lecho de VGC previo.

La biopsia del ganglio centinela debe considerarse como una herramienta fiable y de especial utilidad en pacientes con un segundo tumor primario con antecedentes de cirugía o radioterapia cervical previa, especialmente por la mayor tendencia a presentar afectación metastásica en territorios inesperados. Si bien su uso no se ha defendido para este subgrupo de pacientes hasta las recientes guías publicadas por Schilling¹⁸³, tiene el potencial de informar acerca de la redistribución del flujo linfático, que puede afectar tanto al cuello contralateral como al ipsilateral (tanto bajo forma de *skip metastasis* como en ganglios residuales post-vaciamiento), limitando así la agresión quirúrgica necesaria para analizar las regiones potencialmente afectadas.

6.3. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON cN+ UNILATERAL

En presencia de un paciente con afectación cervical clínicamente sospechosa pero sin afectación cervical contralateral (cN+ unilateral), las guías vigentes de la NCCN aceptan como tratamiento del cuello tanto el vaciamiento ganglionar cervical unilateral (cuando el tumor primario no afecta ni se aproxima a la línea media y no se localiza en el paladar) como el bilateral (cuando el tumor primario afecta o se aproxima a la línea media o cuando se trata de un tumor ubicado en el paladar) siempre y cuando el tumor primario sea resecable.

Clásicamente la técnica del ganglio centinela se ha desarrollado para el estadiaje del paciente sin enfermedad cervical clínicamente aparente (cN0). Sin embargo, ante un tumor primario cN+ unilateral, la SLNB puede constituir una herramienta útil para estudiar la posible diseminación linfática contralateral, especialmente ante tumores de alto riesgo de diseminación bilateral (primarios de paladar y aquellos próximos a la línea media o con afectación de la misma²⁹⁰). En estos casos, la SLNB puede ayudar al clínico a determinar si el paciente se puede beneficiar de un vaciamiento cervical bilateral o, por el contrario, no está justificado someterle a un procedimiento con una morbilidad significativa.

Existe escasa literatura acerca del manejo del cuello contralateral cuando existe afectación ganglionar unilateral. Algunos autores defienden directamente el vaciamiento cervical bilateral en tal circunstancia¹⁴⁴, aunque la morbilidad asociada es significativa, y el procedimiento se asocia a una tasa de sobretratamiento no menospreciable. Otros han propuesto reservar el vaciamiento ganglionar cervical para aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia cervical contralateral (Feng³⁷⁶). El estudio de Koo et al²⁰ abordó en 2006 de forma parcial dicha controversia. Su estudio presentaba una serie de 66 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral con cuello contralateral clínicamente negativo (siendo el ipsilateral sospechoso en 11 pacientes y clínicamente negativo en 55). Tras practicar un vaciamiento ganglionar bilateral (SOHND en los cuellos contralaterales y los ipsilaterales cN0 y MRND en los cuellos ipsilaterales cN+), hallaron:

- en los 55 pacientes con cuello cN0 tanto ipsi como contralateral: metástasis ganglionares ipsilaterales en 18 pacientes (33%) y contralaterales en 3 (5%).
- en los 11 pacientes con cuello cN+ unilateral: metástasis ganglionares ipsilaterales en 10 pacientes (lo que determina un cN+ falso positivo) y contralaterales en 4 (36%).

En la serie de Koo²⁰, la existencia de MLO contralaterales en el contexto de un tumor con afectación cervical unilateral no es menospreciable (36%). Tomando como referencia el umbral empleado para indicar un VGC en los ESOSCC (20%^{6,7,153,208}) parece razonable sugerir que los

pacientes con tumores primarios cN+ unilateral deberían ser tributarios de tratamiento cervical contralateral. A pesar de no estar contemplada como indicación formal en las guías actuales^{183,263}, ya en 2009 se propuso la biopsia del ganglio centinela como herramienta para el estadiaje del cuello contralateral en presencia de enfermedad cervical clínicamente unilateral, contribuyendo así a determinar la eventual necesidad de completar un VGC bilateral²³⁵.

A pesar de su potencial utilidad en estos casos, no debe olvidarse que en los pacientes con cuello clínicamente positivo el drenaje del marcador puede ser distorsionado por la presencia de masas tumorales intraganglionares que bloqueen el drenaje linfático y progresen a lo largo de las cadenas linfáticas sin producirse depósito de marcador en ganglios histológicamente comprometidos^{235,377}. En tales condiciones, es probable que la fiabilidad de la técnica se vea comprometida, con un posible incremento de la tasa de falsos negativos³²⁴ y una drástica reducción de la sensibilidad de la técnica (71% en cN+ frente al 100% en cN0 en la serie de Edkins³⁷⁷).

6.4. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CAVIDAD ORAL cT3-4N0

La mayoría de estudios han validado y aplicado la técnica del ganglio centinela para tumores en estadios iniciales (cT1-2N0). En tumores localmente avanzados con el cuello clínicamente negativo (cT3-4cN0), el riesgo de afectación linfática cervical puede ser de hasta un 50%-60%^{378,379} y por su extensión tienden a drenar de forma primaria a múltiples territorios linfáticos²³⁵, en cuyo caso el vaciamiento ganglionar cervical puede constituir la opción más recomendable. Por otra parte, los tumores localmente avanzados a menudo requieren de una disección cervical amplia para la exéresis del tumor primario o para la reconstrucción del defecto quirúrgico.

La literatura disponible acerca de la aplicación del SLNB en tumores cT3-4N0 es más bien escasa, aunque parece relacionarse con una pérdida de la eficacia diagnóstica de la técnica^{161,234,235} y un incremento significativo de los drenajes contralaterales durante el mapeo prequirúrgico³⁸⁰. Según el meta-análisis de Thompson¹⁶¹, la tasa de falsos negativos aumenta significativamente con el tamaño tumoral (98.1% para T1-2 versus 87.1% para T3-4), a la vez que disminuye la sensibilidad de la técnica (95.7% para T1-2 versus 63.6% para T3-4). Dicha pérdida de eficacia diagnóstica puede guardar relación con la alteración del flujo linfático local producido por la masa tumoral en lesiones de gran tamaño, siendo por lo tanto más frecuente hallar un patrón de drenaje linfático alterado en tumores T3-4¹⁵³.

A pesar de que históricamente ha habido un consenso global para limitar la SLNB a los tumores en estadios iniciales^{235,290,302,303,381}, las recomendaciones establecidas por las guías vigentes¹⁸³ sugieren que la selección de pacientes tributarios de SLNB se rija preferentemente por criterios de reseabilidad y reconstrucción quirúrgica en lugar de por el tamaño tumoral. Así pues, recomiendan que la técnica se ofrezca a aquellos pacientes con tumores quirúrgicamente reseables con márgenes suficientemente amplios y cuya reconstrucción se realice mediante técnicas locales que no requieran de acceso al cuello. Tal definición debe tener en consideración diversas variables, que incluyen tanto tamaño como localización del tumor. En efecto, algunos tumores de lengua de mayor tamaño (cT3) pueden ser reseados con márgenes suficientes y sin necesidad de reconstrucción microvascularizada con mayor facilidad que la mayoría de tumores cT2 del suelo de la boca. Por otra parte, en pacientes con reconstrucciones microvascularizadas, la necesidad de un vaciamiento ganglionar diferido por

un falso negativo del estudio intraoperatorio puede poner en riesgo la perfusión del colgajo³⁰⁶, por lo que las guías actuales sugieren la realización de la biopsia del GC alrededor de 10 días antes de la resección tumoral para poder disponer de la información necesaria para decidir el manejo del cuello¹⁸³ o directamente prescindir de la SLNB³²⁰. En cualquier caso, no existe una guía clara acerca de los límites de, aunque las recomendaciones actuales abren la puerta a su aplicación en tumores de mayor tamaño (especialmente de lengua móvil) a la vez que restringen su uso en tumores en localizaciones más comprometidas.

No obstante, y a pesar de las dificultades que pueda suponer la identificación de los márgenes tumorales para la inyección de trazador, la SLNB puede representar una herramienta de especial utilidad para el estadiaje del cuello contralateral en tumores voluminosos, con mayor riesgo de extensión linfática que, potencialmente, puede afectar al cuello contralateral.

Por otra parte, los recientes cambios en la definición del tumor primario (T) en la 8ª edición del Manual de Estadiaje del Cáncer de la AJCC han supuesto el sobreestadiaje de los tumores con mayor DOI. De esta forma, tumores previamente catalogados como T2 (y por lo tanto tributarios de biopsia del ganglio centinela) han pasado a formar parte de la categoría T3 en función de su DOI. Parece sensato asumir que ese grupo de tumores, actualmente catalogados como T3 “pequeños”, puedan seguir constituyendo una indicación válida para la biopsia del ganglio centinela.

6.5. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON TUMORES MULTIFOCALES Y MULTICÉNTRICOS

Los tumores multifocales son aquellos derivados de una misma línea clonal (por lo que no deben ser considerados tumores primarios múltiples³⁸²), mientras que los tumores multicéntricos se originan de diferentes líneas clonales y afectan a distintos órganos³⁸² (por lo que son considerados tumores primarios múltiples).

La técnica del ganglio centinela ha sido validada y aprobada para su uso en tumores multicéntricos y multifocales en el cáncer de mama, donde no existen diferencias significativas en la sensibilidad y tasa de falsos negativos respecto a los tumores solitarios^{383,384}. No existen sin embargo estudios que aborden esta problemática en el carcinoma escamoso de cavidad oral.

Tumores multifocales

Se desconocen de momento los mecanismos precisos que explican el desarrollo de focos tumorales anatómicamente diferenciados pero originados de una misma línea clonal (tumores multifocales). En el cáncer de mama se ha propuesto la migración intraductal como posible vía para la generación de focos monoclonales a distancia el uno del otro, y en cavidad oral se considera tanto la migración a través de la saliva como la migración intraepitelial de células tumorales³⁸⁵. Se sospecha que participa la interacción entre factores promotores e inhibidores tumorales, y se ha demostrado la correlación entre la multifocalidad y la mayor capacidad invasora de los depósitos metastásicos, que presentan menor tendencia a permanecer durmientes que en los tumores unifocales³⁸².

Tumores multicéntricos

Los carcinomas escamosos de cabeza y cuello se relacionan con cierta frecuencia con el desarrollo de tumores primarios múltiples, que pueden presentarse de forma sincrónica con el tumor índice o de forma diferida. La mayoría de tumores primarios múltiples diagnosticados en el contexto de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello se desarrolla en el territorio de cabeza y cuello, en los pulmones o el esófago³⁸⁶, que constituyen grandes superficies de mucosa expuesta a carcinógenos.

Debido a su capacidad para aparecer de forma sincrónica con el tumor índice, se recomienda que el diagnóstico de extensión incluya la realización de un PET-CT³⁸⁷. Cuando se desarrollan de forma diferida, no deben confundirse con tumor residual o recidiva tumoral, que se desarrollan en la misma localización que el tumor índice.

Aplicación de la SLNB en tumores multifocales y multicéntricos

La existencia de tumores primarios múltiples en el territorio de cabeza y cuello se explica por el concepto de campos de precancerización, fundamental en la carcinogénesis del OSCC. En tal caso, la dificultad para definir los márgenes de la mucosa microscópicamente alterada constituye una limitación significativa para la administración precisa del trazador, que además puede tener que abarcar un territorio anatómico relativamente extenso. Por otra parte, en el caso de tumores multifocales, la distancia entre los distintos focos amplía a su vez el área anatómica de interés. En ambos casos, el volumen de territorios linfáticos potencialmente afectados es considerable, reduciendo así la fiabilidad de la técnica e incrementando la extensión de la cirugía en caso de realizarse un SLNB.

Por todo ello, la biopsia del ganglio centinela puede resultar imprecisa en aquellos pacientes con campos de precancerización en cavidad oral o en presencia de tumores multifocales, siendo discutible su preferencia por delante de un vaciamiento ganglionar electivo²⁶³. Son necesarios estudios específicos de validación de la técnica para determinar su posible utilidad en estos escenarios.

6.6. ANÁLISIS HISTOLÓGICO

6.6.1. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO INTRAOPERATORIO

Los protocolos de estudio histológico de los ganglios resultantes de la técnica del ganglio centinela (tanto GC como GNC) presentan una gran variabilidad entre centros. Mientras que la mayoría se basa en el análisis histológico definitivo mediante cortes seriados (SSS), algunos defienden el uso de la aplicación de un protocolo de estudio intraoperatorio (cortes congelados, citología de impronta, RT-qPCR) que posteriormente se complementa con cortes seriados en caso de resultar negativo el estudio intraoperatorio.

Entre los primeros destacan centros de gran relevancia internacional (C. Schilling, University College London Hospital; McGurk, Guy's & St. Thomas's Hospital NHS Trust), así como la mayoría de centros que participaron en el ensayo SENT¹⁶. En la mayoría de casos, la decisión de omitir el análisis intraoperatorio se debe a motivos organizativos, puesto que algunos centros no disponen de la infraestructura o el equipo con la experiencia necesaria para el estudio histológico intraoperatorio de las muestras, aunque también se apoyan en su menor sensibilidad y en la pérdida de material asociada a la técnica, que puede incrementar el riesgo de omitir ITC y micrometástasis³⁸⁸.

La aplicación de protocolos de análisis intraoperatorio tiene por objetivo la reducción de la tasa de reintervenciones, inevitable cuando el diagnóstico de enfermedad regional se produce sistemáticamente con el estudio diferido de los ganglios. No obstante, implica tanto una sobrecarga de trabajo al equipo de anatomía patológica (con la necesidad de procesar y analizar las muestras en un tiempo muy reducido) como un reto en la programación quirúrgica (por el incremento de tiempo operatorio en aquellos casos que resultan positivos intraoperatoriamente).

Si bien la sensibilidad de la técnica es variable entre series, la mayoría de autores presenta cifras entre 47% y 77%^{13,285-288}, aunque algunos defienden valores por encima del 90% con la aplicación de un protocolo de multicortes^{284,289} (84.6% en la presente serie). En cualquier caso, incluso con cifras de sensibilidad de alrededor del 50% se produce una drástica reducción en la tasa de reintervenciones, con su consiguiente efecto sobre así la morbilidad y la estancia hospitalaria. Queda por estudiar la posible incidencia de la aplicación de este tipo de protocolos sobre la supervivencia global²⁸⁸.

Relevancia de la distribución intraganglionar de los depósitos tumorales

De forma general, los distintos protocolos de análisis histológico se basan en el concepto erróneamente aceptado de que las metástasis ganglionares se localizan de forma preferente en el plano central del ganglio linfático³⁸⁹. No obstante, distintos estudios han demostrado que la distribución de los depósitos tumorales en el seno del ganglio linfático sigue patrones específicos para cada estirpe tumoral, por lo que los resultados de las técnicas de análisis intraoperatorio no son extrapolables entre distintos tumores.

En el cáncer de mama, los depósitos tumorales afectan con mayor frecuencia el polo aferente del ganglio^{390,391}, describiéndose tres patrones de crecimiento metastásico: sinusoidal, nodular o difuso³⁹⁰. En el melanoma, por el contrario, los depósitos tumorales parecen seguir una distribución aleatoria según Riber-Hansen³⁹² (aunque existe discusión al respecto^{393,394}), lo que podría explicar la menor sensibilidad de los cortes congelados cuando no se aplica un protocolo de estudio seriado (47.4% en la serie de Fahy³⁹⁵).

La distribución intraganglionar de las metástasis del carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe parece ser similar a la del cáncer de mama, pues la mayoría de células tumorales se localizan en los planos centrales y en proximidad al polo aferente³⁸⁹.

Considerando la distribución de los depósitos tumorales en el cáncer de mama y en el OSCC, parece sensato que los estudios intraoperatorios con una única sección (*monoslice FS*) sean significativamente menos sensibles que los estudios con múltiples secciones (*multislice frozen section*). En el cáncer de mama, la aplicación de técnicas de *multislice FS* ha logrado aumentar significativamente la detección de macrometástasis (S 93.8% frente a 57%-74% para protocolos *monoslice*)³⁹⁶, aunque sigue sin ser especialmente sensible para las micrometástasis (41.7%)³⁹⁶.

Según Vorburger²⁸⁷, la sensibilidad del estudio intraoperatorio mediante *monoslice FS* (en comparación con cortes seriados con H/E e IHC) alcanza una sensibilidad y VPN de 47% y 77% respectivamente en el OSCC. Otros autores han presentado resultados algo superiores, con sensibilidades de alrededor del 60%^{286,288}. Dichos resultados son compatibles con el mapeo ganglionar publicado por Denoth, quien demostró que la bisección del ganglio sólo permitía detectar el 35% de las micrometástasis³⁸⁹.

Por su parte, Yoshimoto, Terada y Tschopp, autores de los principales artículos acerca de la aplicación de la *multislice FS* en el OSCC, defienden una sensibilidad que oscila entre 71.4% y 93%^{284,289,397,398} frente al estudio definitivo con SSS e IHC, unas cifras compatibles con aquellas presentadas en un reciente estudio prospectivo multicéntrico publicado por Miura (S=85.7%) y muy próximas a las del presente estudio (S=84.6% para los GC y 86.2% para el total de ganglios remitidos a estudio intraoperatorio). Dichos resultados son compatibles con los hallazgos de Denoth³⁸⁹, quien demostró que el 90% de las micrometástasis y el 80% de las células tumorales aisladas podrían ser diagnosticadas mediante el estudio con tinción de H/E e IHC de las 4 secciones más centrales (con intervalos de 150µm)³⁸⁹.

Relevancia de la potencial pérdida tisular

Respecto a la pérdida de tejido asociada a la realización de cortes por congelación, no existe evidencia fiable en la literatura que soporte la hipótesis. Al contrario, Madsen³⁹⁹ demostró que la aplicación de protocolos de cortes congelados en el estudio intraoperatorio para el ganglio centinela en el cáncer de mama no reduce la posibilidad de detectar depósitos tumorales en el estudio definitivo, salvo que se den situaciones muy particulares.

Relevancia del tamaño de los depósitos tumorales

La sensibilidad del análisis mediante FS depende fundamentalmente del tamaño de los depósitos tumorales. En la serie de Vorburger²⁸⁷ (basado en estudio mediante cortes congelados de una única sección) se pone de manifiesto la variación de la sensibilidad y el VPN del análisis mediante cortes congelados en función del tamaño de la metástasis ganglionar, siendo significativamente mayor para las macrometástasis (93% y 98%) que para las micrometástasis (43% y 90%) y las ITC (8% y 86%). Los resultados de Trivedi²⁸⁵ (basado en citología de impronta y 2 secciones a estudio mediante FS) son similares a los de Vorburger, por cuanto la FS no detectó ITC (0/5 casos), pero sí detectó el 57% de las micrometástasis (4 de 7 casos) y el 87.5% de las macrometástasis (7 de 8 casos).

En la presente serie, la sensibilidad del estudio mediante cortes congelados para la detección de ITC es del 0% (que responde a un único caso), logrando mejores resultados con las micrometástasis (40%) y alcanzando el 100% para las macrometástasis, siguiendo la misma tendencia que los estudios de Vorburger y Trivedi.

Debido a la limitada sensibilidad de los cortes congelados para la detección de micrometástasis e ITC (33% en su conjunto en la presente serie), resulta igualmente relevante el porcentaje de casos en los que existen depósitos tumorales ganglionares en ausencia de macrometástasis. Si bien en la serie actual dicha situación afectaba al 33% de los pacientes N_(sn) (igual que en la serie de Melkane⁴⁰⁰), llegaba a afectar hasta al 69% de los pacientes N_(sn) en la de Broglie⁴⁰¹.

Conclusión

No existe un consenso internacional acerca de la indicación de proceder a un estudio intraoperatorio del ganglio centinela^{183,263,402}. De hecho, las guías nacionales avaladas por la SECOMCyC no contemplan el estudio intraoperatorio en el protocolo del análisis histológico del ganglio centinela, haciendo inevitable un segundo tiempo quirúrgico para aquellos pacientes con GC positivo⁴⁰².

No obstante, la realización de un estudio intraoperatorio cuenta con la ventaja de evitar una segunda cirugía para aquellos pacientes en los que se detectan GC+ en el análisis intraoperatorio. La posibilidad de evitar una reentrada cervical reviste de especial relevancia en los pacientes frágiles así como en aquellos pacientes que requieren de una reconstrucción

microquirúrgica, pues un vaciamiento ganglionar cervical diferido constituye un procedimiento de alto riesgo para la viabilidad del colgajo.

Según la literatura, el VPN de los cortes por congelación oscila entre 77% y 99%^{15,203,235,284,287-289} (98.3% en la presente serie para los GC, para los que el CPN es de 0.154, indicando la calidad del test, clasificado como “bueno”), lo que reduce significativamente la necesidad de realizar un VGC de forma diferida (habitualmente por la existencia de ITC o micrometástasis).

En definitiva, la aplicación de un protocolo de estudio intraoperatorio basado en una citología de impronta y un análisis de cortes congelados multisección con intervalos de 2 mm constituye un protocolo de análisis histológico de elevada sensibilidad, permitiendo reducir la morbilidad asociada a una segunda cirugía así como la carga de trabajo en el posterior análisis mediante cortes seriados.

No obstante, incluso con la aplicación de un protocolo de tales características, la utilidad de la técnica depende esencialmente de la prevalencia de ITC y micrometástasis (pues son difícilmente detectadas mediante análisis por cortes congelados) así como de su relevancia clínica. La reducida capacidad para detectar micrometástasis e ITC cobra especial relevancia en series como la de Melkane, donde el 33% de los pacientes con enfermedad cervical presentaba micrometástasis en ausencia de macrometástasis⁴⁰⁰.

6.6.2 ELECCIÓN DE LA TÉCNICA DE ESTUDIO HISTOLÓGICO DEFINITIVO

Si bien las guías vigentes recomiendan el estudio definitivo mediante el protocolo de cortes seriados, algunos autores defienden que estudios menos exhaustivos y costosos son razonablemente similares. De hecho, el estudio mediante cortes seriados está diseñado para identificar con alta sensibilidad las micrometástasis y las células tumorales aisladas, cuya repercusión pronóstica continua siendo objeto de debate. Según Cochran⁴⁰³, los depósitos tumorales tienden a agruparse en el plano del hilio ganglionar, por lo que el estudio de las secciones centrales del ganglio podrían ser suficientes para detectar enfermedad metastásica, reduciendo así la carga de trabajo del equipo de anatomía patológica.

Para responder a esta pregunta, Thomsen estudió la eficacia diagnóstica de dos aproximaciones: A) sección seriada e IHC de los 1.000µm centrales del ganglio con secciones a intervalos de 250µm y B) sección seriada e IHC del ganglio completo a intervalos de 250µm. Sus resultados, publicados en 2007⁴⁰⁴, demostraron que la sección seriada del ganglio completo permite la identificación de un mayor número de macro y micrometástasis (hasta un 29% más). Dichas conclusiones son discutidas por Trivedi, quien sólo pudo confirmar su superioridad para la detección de ITC²⁸⁵ y por Jefferson, quien no logró demostrar la superioridad de los cortes seriados con IHC frente a un análisis con cortes a intervalos de 2mm⁴⁰⁵.

Por otra parte Bell subrayó en 2013 que las recomendaciones de análisis histológico publicadas en las distintas guías para el manejo del ESOSCC se basaban en estudios observacionales de cohortes y diferían en gran medida de aquellas propugnadas para el cáncer de mama y el melanoma⁴⁰⁶. Para poner a prueba su hipótesis, Bell elaboró un ensayo clínico prospectivo con 36 pacientes y aplicó un estudio histológico consistente en corte congelado intraoperatorio y un examen rutinario (cortes a 2mm) con H/E e IHC para citoqueratina AE1/AE3, que comparó con los resultados del vaciamiento ganglionar cervical. Con dichos parámetros, la técnica del ganglio centinela presentó una sensibilidad del 87.5% y un VPN de 96.4%, resultados que se encuadran en las cifras determinadas en un reciente meta-análisis de Liu³¹³, con una sensibilidad global de 87% (IC₉₅: 85%-89%) y un VPN global de 94% (IC₉₅: 93%-95%).

No obstante, la asunción de Cochran ha sido puesta en duda tanto para el cáncer de mama⁴⁰⁷, como para el melanoma³⁹² y el carcinoma escamoso de cavidad oral. Respecto a este último, destaca un estudio de Denoth³⁸⁹ donde analiza la distribución de los depósitos tumorales en el interior del ganglio, un factor esencial para decidir el tipo de análisis histológico más eficiente. Este interesante estudio confirmó que la mayoría de micrometástasis e ITC se encontraban en los planos centrales y próximos al polo aferente, de forma similar a lo que ocurre en el cáncer de mama^{390,391,408} y el cáncer colorrectal⁴⁰⁹, siendo discutible para el melanoma³⁹²⁻³⁹⁴. De acuerdo con sus resultados, un primer corte a través del hilio ganglionar puede revelar hasta el 35% de las micrometástasis y el 25% de las ITC. La realización de 2, 3 y 4 cortes adicionales a

intervalos de 150µm es suficiente para incrementar la sensibilidad para la detección de micrometástasis (60%, 70% y 90% respectivamente) e ITC (55%, 65% y 80% respectivamente).

La decisión de realizar estudios histológicos exhaustivos en el análisis definitivo de los GC depende fundamentalmente de la relevancia clínica de las micrometástasis y células tumorales aisladas, pues los cortes seriados están especialmente diseñados para identificarlas. Si bien en el cáncer de mama su relevancia clínica parece menor (la identificación de ITC o micrometástasis no obliga la realización de un vaciamiento ganglionar axilar debido a su escasa repercusión en la supervivencia⁴¹⁰), en el OSCC existen voces tanto a favor como en contra de su influencia negativa sobre el pronóstico del paciente, por lo que es necesario supeditar la decisión del protocolo de análisis histológico a los resultados de estudios de supervivencia comparada. Dichos estudios pueden conllevar un significativo impacto económico en el coste global del manejo del paciente con ESOSCC, tanto por su incidencia en los protocolos de análisis histológico (reduciendo los costes derivados del estudio con cortes seriados) como por su incidencia en los protocolos terapéuticos (evitando vaciamientos ganglionares innecesarios en caso de pasar a considerarse negativos aquellos ganglios con micrometástasis o ITC).

6.7. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL PROTOCOLO DEL GANGLIO CENTINELA

6.7.1. PRINCIPALES ESTUDIOS INTERNACIONALES

Los principales meta-análisis acerca de la eficacia de la biopsia del ganglio centinela indican que la sensibilidad de la técnica oscila entre 87 y 93%, con un VPN próximo al 95% (tabla 54).

Tabla 54. Resultados de los principales meta-análisis

	Fecha de publicación	Localización del tumor primario	n	Sensibilidad (IC ₉₅)	VPN (IC ₉₅)
Liu ³¹³	2017	Cavidad oral	3.566	87% (85%-89%)	94% (93%-95%)
Lin ⁴¹¹	2016	Cavidad oral	823	91% (88%-94%)	95.5% (NC)
Yamauchi ⁴¹²	2015	Cavidad oral y orofaringe	987	86.3% (80.6%-90.5%)	94.2% (91.6%-96.0%)
Govers ³⁰⁵	2013	Cavidad oral y orofaringe	847	93% (90%-95%)	NC*

* No consta un cálculo de VPN, pero éste oscila entre 80% y 100% en los estudios recogidos

No obstante, para una adecuada comparación de la sensibilidad (y, consecuentemente, de la tasa de falsos negativos) entre series, debe considerarse la prueba de referencia empleada en cada una de ellas. En los meta-análisis mencionados en la tabla 54, la mayoría de series tomó como prueba de referencia el vaciamiento ganglionar cervical (casi siempre de niveles I a III y raramente de niveles I a IV). Al tomar como referencia una prueba que a su vez adolece de falsos negativos (la *False Omission Rate* del VGC se estima de alrededor del 9% de acuerdo con un meta-análisis publicado por Massey⁴¹³) se incrementa falsamente la sensibilidad de la prueba en estudio.

Es por ello que resulta más realista comparar los resultados con las publicaciones de Schilling¹⁶ (sensibilidad 86% y VPN 95% tomando como referencia el desarrollo de recidiva cervical aislada a los 3 años de la cirugía), con una metodología similar a la presente serie salvo por el protocolo histológico y por la indicación de vaciamiento cervical para los casos positivos por ITC.

6.7.2. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y FALSOS NEGATIVOS

La existencia de falsos negativos constituye una de las principales limitaciones de la biopsia del ganglio centinela, pues resultan en una reducción de la supervivencia³⁰⁷. Las posibles causas de falsos negativos en la biopsia del ganglio centinela incluyen:

- el bloqueo de los canales o los propios ganglios linfáticos por émbolos tumorales¹⁵² o por alteraciones iatrogénicas (cirugía o radioterapia previa), que favorece el drenaje del trazador a través de vías linfáticas alternativas, impidiendo así su depósito en ganglios con afectación metastásica.
- el drenaje de trazador en ganglios considerados inesperados (cuello contralateral en tumores de lateralidad bien definida, ganglios más allá de los niveles I a III), si el equipo tratante decide no analizarlos asumiendo un bajo riesgo de afectación metastásica.
- la omisión de depósitos tumorales en el estudio histológico de los ganglios biopsiados.
- la incapacidad para detectar intraoperatoriamente un ganglio centinela con depósitos tumorales (a no confundir con los falsos negativos relacionados con las técnicas de análisis intraoperatorio, descritas en otro apartado), ya sea por un fenómeno *shine-through* o por una insuficiente experiencia del equipo tratante.

De acuerdo con la definición de Kataria¹⁵⁴ y el consenso publicado por Schilling¹⁸³, un falso negativo en la técnica del ganglio centinela se define por la ausencia de enfermedad en los GC biopsiados en presencia de depósitos tumorales en algún otro ganglio linfático cervical. Se trata de una definición que contempla al paciente en su conjunto, por lo que un paciente N_(sn) unilateral con una recidiva cervical aislada en el cuello estadiado como negativo por la biopsia del ganglio centinela no es considerado como un fracaso de la técnica (no es recogido como FN), si bien conceptualmente parece sensato sospechar que tal situación responde a un fracaso en la detección de la migración de células tumorales. Es por ello que resulta interesante comparar el análisis de resultados por pacientes y por cuellos, pues permite evaluar la potencial incidencia de los drenajes bilaterales.

Análisis por pacientes

En el periodo de estudio, 2 pacientes sometidos al protocolo de la biopsia del ganglio centinela fueron diagnosticados de enfermedad metastásica cervical aislada en los primeros 24 meses de seguimiento, no detectada por el protocolo de estudio y sin un segundo tumor primario como posible origen de la diseminación tumoral (Id 57, Id 66). En uno de los casos (Id 66) la recidiva se desarrolló en el cuello contralateral, siendo el cuello ipsilateral $N_{(sn)}$, por lo que un análisis clásico no puede considerarlo como un falso negativo (al ser $N_{(sn)}$) si bien la biopsia del ganglio centinela no fue capaz de detectar la presencia de depósitos tumorales en el cuello contralateral. El segundo caso (Id 57) no presentó enfermedad ganglionar en el GC, siendo catalogado como $NO_{(sn)}$ y constituyendo por lo tanto un falso negativo de la técnica.

Además, un paciente fue diagnosticado de enfermedad ganglionar ipsilateral no identificada por la biopsia del ganglio centinela, gracias a la realización simultánea de un vaciamiento ganglionar por encontrarse en la fase de validación de la técnica (Id 24). No obstante, habiéndose hallado enfermedad en el cuello contralateral mediante la biopsia del GC, el paciente fue catalogado como $N_{(sn)}$, impidiendo identificar como un falso negativo la omisión de la metástasis ipsilateral.

Finalmente, un paciente fue diagnosticado de enfermedad ganglionar cervical derecha gracias al estudio de un ganglio no centinela remitido a análisis por resultar clínicamente sospechoso (Id 46). No obstante, habiendo resultado positivo un ganglio izquierdo, el paciente fue catalogado como $N_{(sn)}$, impidiendo identificar como un falso negativo la omisión de la metástasis ganglionar derecha.

Si bien todos ellos pueden ser considerados como un fracaso (parcial o completo) de la biopsia del ganglio centinela, sólo uno puede ser considerado como un falso negativo según el análisis propuesto por Schilling (Id 57). De acuerdo con la tabla de contingencia A derivada de dicho análisis (tabla 41), la tasa de falsos negativos de la biopsia del ganglio centinela es del 5.3%, y la sensibilidad alcanza el 94.7% (IC_{95} 84.7%-100%), encontrándose en el margen alto de los meta-análisis más relevantes, publicados por Liu (S 87%, IC_{95} 85%-89%), Lin⁴¹¹ (S 91%, IC_{95} 88%-94%), Yamauchi⁴¹² (S 86.3%, IC_{95} 80.6%-90.5%) y Govers³⁰⁵ (S 93%, IC_{95} 90%-95%). En ausencia de falsos positivos, la especificidad es del 100%. Además, el CPN de la prueba (0.053) lo incluye en la categoría “excelente”.

Análisis por cuellos

Un análisis desglosado por cuellos (tabla 43), sin embargo, contempla 4 falsos negativos, incrementando pues la tasa de falsos negativos hasta un 17.4%, con una sensibilidad de 82.6% (IC₉₅ 67.1%-98.1%), quedando por debajo de los meta-análisis publicados por Liu (S 87%, IC₉₅ 85%-89%), Lin⁴¹¹ (S 91%, IC₉₅ 88%-94%), Yamauchi⁴¹² (S 86.3%, IC₉₅ 80.6%-90.5%) y Govers³⁰⁵ (S 93%, IC₉₅ 90%-95%). En ausencia de falsos positivos, la especificidad se mantiene en el 100%. De forma lógica, se resiente también el valor del CPN con respecto al análisis por pacientes, pasando de 0.053 (“test excelente”) a 0.174 (“test bueno”).

Desafortunadamente, la presentación de los resultados por cuellos carece de representación en la literatura. En un estudio publicado en 2010, Alkureishi³⁰⁴ describe tangencialmente los resultados de su serie por cuellos (“*When considering neck sides, the overall sensitivity of SNB was 44 of 49 (90%) and NPV was 95 of 100 (95%)*”, Alkureishi³⁰⁴), pero recoge únicamente aquellos cuellos explorados quirúrgicamente, lo que, de nuevo, impide poner de relieve aquellos casos en los que se producen metástasis ganglionar en territorios en los que la biopsia del ganglio centinela no ha evidenciado ni siquiera la existencia de vías de drenaje linfático.

Si bien el análisis por cuellos aporta información adicional con respecto al análisis por pacientes, su aplicación repercute inevitablemente en una caída del CPN y la sensibilidad, así como en un incremento de la TFN con respecto a un análisis por pacientes.

6.7.3. VALOR PREDICTIVO NEGATIVO Y *FALSE OMISSION RATE*

Análisis por pacientes

Debido a su intrínseca dependencia de la prevalencia, la comparación entre series del valor predictivo negativo (VPN) debe ser hecha considerando la prevalencia de enfermedad de cada una de ellas. El VPN de la presente serie ($VPN=56/57=98.2\%$ si consideramos el análisis por pacientes, que es el abordaje comparable a otros estudios publicados) con una prevalencia de enfermedad del 25.3% resulta difícilmente comparable con el meta-análisis de Lin⁴¹¹ que cuenta con una prevalencia agregada significativamente superior (35.5%), aunque su VPN es próximo al de la presente serie (95.5%). Sin embargo sí es comparable con la serie del ensayo SENT publicado por Schilling¹⁶, una de las principales referencias en la literatura y que cuenta con un VPN del 95% y una prevalencia de 26.2% y los meta-análisis de Liu³¹³ (VPN 94%, prevalencia agregada 27.2%) y Yamauchi⁴¹² (VPN 94.2%, prevalencia agregada 28.3%).

Además, y de acuerdo con las guías actuales¹⁸³, la comparación entre series requiere no sólo de la tasa de falsos negativos, sino también de la *False Omission Rate* (FOR). Si bien la TFN indica la proporción de pacientes enfermos incorrectamente diagnosticados como sanos (5.3% en la serie presentada, equivalente al “infratratamiento” de los pacientes enfermos), la FOR mide la tasa de recurrencia cervical en ausencia de tumor primario en la población diagnosticada como SLNB- (equivale al “infratratamiento” de los pacientes diagnosticados como sanos). Calculada como $FN/(FN+TN)$, constituye el complementario del VPN y también la mejor herramienta para determinar su superioridad o inferioridad respecto a otros abordajes terapéuticos como el WW o el VGC.

La FOR del VGC se estima de alrededor del 9%^{183,340,413} para el carcinoma escamoso de cavidad oral en estadios iniciales (donde corresponde a la proporción de pacientes pN0 que desarrollan una recidiva cervical aislada). Por su parte, la del WW equivale a la prevalencia de la enfermedad, asumida del 20%-30% (aunque existe discusión al respecto, pues algunos autores sugieren que en realidad se encuentra próxima al 40%¹⁸³). De acuerdo con la literatura actual, la FOR de la biopsia del ganglio centinela para el OSCC se encuentra por debajo del 5%¹⁸³ (1.8% en la serie actual) indicando que, entre los pacientes $N0_{(sn)}$, se espera una recidiva cervical por un diagnóstico incorrecto en el menos del 5% de los casos.

No obstante, el posible desarrollo de recidivas ganglionares contralaterales en pacientes $N+_{(sn)}$ unilateral no queda recogida por la VPN y la FOR, limitando su fiabilidad como parámetros de validez, motivo por el cual se aboga por presentar los resultados desglosados por cuellos.

Análisis por cuellos

Si bien el análisis por pacientes permite comparar los resultados de la serie con la literatura publicada, el VPN y la FOR calculados de esta forma no cuantifican el infratratamiento producido por recidivas contralaterales en pacientes $N_{(sn)}$ unilateral dado que el VPN y la FOR evalúan el seguimiento de los pacientes $NO_{(sn)}$.

Para ello, y a pesar de no contar con representación en la literatura, se propone analizar los resultados del VPN y la FOR desglosando los casos por cuellos, que en la presente serie son de 96.9% y 3.1% respectivamente. Se deduce pues que sólo en el 3.1% de los cuellos $NO_{(sn)}$ se producirá una recidiva por un diagnóstico incorrecto.

La presentación del rendimiento diagnóstico de forma desglosada por cuellos reviste de especial relevancia en los tumores de cavidad oral. Si bien en otros tumores en los que se emplea la biopsia del ganglio centinela como herramienta de estadiaje ganglionar es harto improbable que se produzca una recidiva ganglionar contralateral aislada (véase el cáncer de mama), la presencia de drenajes bilaterales en el cáncer de cavidad oral (incluso en tumores sin afectación de la línea media) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de recidivas ganglionares (sin tumor primario) en cuellos previamente estadiados como $NO_{(sn)}$ (o pNO si se prefiere el VGC).

En pacientes $N_{(sn)}$ por presencia de enfermedad ganglionar unilateral, una eventual recidiva ganglionar contralateral no se ve reflejada en el VPN ni la FOR de la prueba, pues en ambos parámetros el denominador es el conjunto de pacientes con un resultado negativo en la prueba ($NO_{(sn)}$). Tampoco pueden ser diferenciados por un parámetro cuyo denominador sea el conjunto de pacientes con un resultado positivo en la prueba ($N_{(sn)}$), puesto que no son falsos positivos y no hay forma de distinguirlos de otros verdaderos positivos.

En definitiva, la presentación de resultados desglosados por cuellos constituye una herramienta de gran utilidad para responder con mayor precisión a dos preguntas cruciales tanto para los pacientes como para el equipo tratante:

- Si el resultado de la biopsia del ganglio centinela ha sido negativo en este cuello, ¿qué probabilidad hay de que haya enfermedad oculta (que posteriormente se manifestará como una recidiva) en el cuello contralateral?
- Si el resultado de la biopsia del ganglio centinela ha sido negativo en este cuello, ¿qué probabilidad hay de que efectivamente no exista enfermedad oculta en el cuello contralateral?

6.7.4. UTILIDAD DEL ANÁLISIS DESGLOSADO POR CUELLOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MLO EN TERRITORIOS INESPERADOS

Si bien de forma general se considera como un fracaso de la técnica únicamente aquellos casos catalogados como Falsos Negativos (habitualmente diagnosticados como una recidiva cervical aislada tras resultar $NO_{(sn)}$ o en el contexto de un VGC en caso de hallarse la técnica en fase de validación), parece sensato contemplar como un fracaso parcial aquellos casos Verdaderos Positivos que presentan una recidiva cervical aislada (ya sea ipsilateral o contralateral), lo que debería sugerir que se ha producido un diagnóstico incompleto de la extensión de la enfermedad cervical.

Asumiendo una misma prevalencia de enfermedad, el aumento de falsos negativos repercute directamente en los parámetros de validez de la prueba, reduciendo la sensibilidad y el VPN y aumentando la TFN y la FOR. Sin embargo, la existencia de recidivas cervicales aisladas en pacientes $N_{(sn)}$ (Verdaderos Positivos) no se contempla en las guías actuales como criterio de fracaso parcial por diagnóstico incompleto de la extensión de la enfermedad cervical ni es recogido por los parámetros de validez de la prueba.

Para tratar de subsanar dicha limitación, se ha propuesto presentar los resultados desglosando los pacientes por cuellos, tratando de repercutir de esta forma la existencia de diagnósticos incompletos en los parámetros de validez de la prueba.

Identificación de MLO contralaterales inesperadas

La existencia de una red linfática de drenajes cruzados constituye una problemática de especial relevancia en la aplicación de la biopsia del ganglio centinela para el cáncer de cavidad oral. Las implicaciones de la posible existencia de MLO contralaterales en la fiabilidad de los parámetros de validez de la técnica han sido históricamente ignoradas por su prácticamente nula repercusión en el cáncer de mama, modelo en el que se basa la aplicación de la SLNB en el ESOSCC.

En el cáncer de mama secundario, la presencia de metástasis axilares contralaterales constituye un hallazgo infrecuente (1.9%-6%)⁴¹⁴⁻⁴¹⁶ clásicamente atribuido a la diseminación sistémica de células tumorales, motivo por el cual se clasifica como M1 (estadio IV) y no como N3 (estadio III). No obstante, apoyándose en un pronóstico diferenciado con respecto a los pacientes en estadio IV, varios autores defienden interpretar dicha situación como el resultado de una diseminación linfática aberrante secundaria a la cirugía previa^{416,417}, existiendo en el momento actual un intenso debate acerca de su consideración y manejo⁴¹⁸.

Sin embargo, la presencia de metástasis axilares contralaterales es un hallazgo extraordinariamente inusual en el cáncer de mama primario, existiendo menos de una decena

de *case reports* en la literatura⁴¹⁹⁻⁴²³. De acuerdo con los hallazgos linfogammagráficos de Lujan⁴²⁴ y Carmon⁴²⁵, su existencia sugiere la existencia de una vía de drenaje cruzado, aunque su relevancia en el cáncer de mama primario resulta menor debido a su rareza.

En el ESOSCC primario, la presencia de metástasis contralaterales inesperadas se produce con una frecuencia no menospreciable (4.9% en la presente serie), cobrando una mayor importancia su adecuada identificación, por lo que se requiere una sistemática específica para el análisis e interpretación de los resultados.

Un análisis clásico (por pacientes), identifica (e incorpora a los parámetros de la prueba) aquellos casos en los que se produce una recidiva cervical aislada en el cuello contralateral siempre y cuando el cuello ipsilateral haya resultado $NO_{(sn)}$, siendo así catalogado el paciente como un FN en base al seguimiento posterior (figura 38). Sin embargo, no identifica como FN la recidiva cervical aislada en un cuello contralateral cuando el ipsilateral haya resultado $N+_{(sn)}$, una situación mucho más probable que la anterior (figura 39).

Figura 38. En una hipotética situación en la que sólo existe enfermedad cervical contralateral y se cataloga el paciente como $NO_{(sn)}$ (por no considerarse necesario analizar los depósitos contralaterales en un tumor sin afectación de la línea media, por no detectarse intraoperatoriamente o por omitirse en caso de presentar escasa o nula captación de trazador) será esperable una recidiva cervical contralateral. Debido a la ausencia de enfermedad ganglionar ipsilateral, el paciente será catalogado como FN, por lo que la recidiva se verá reflejada en la FOR y en la TFN.

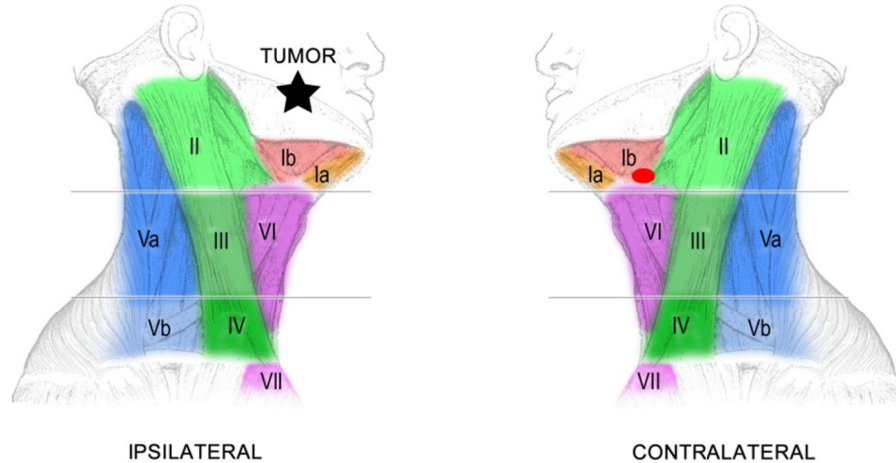
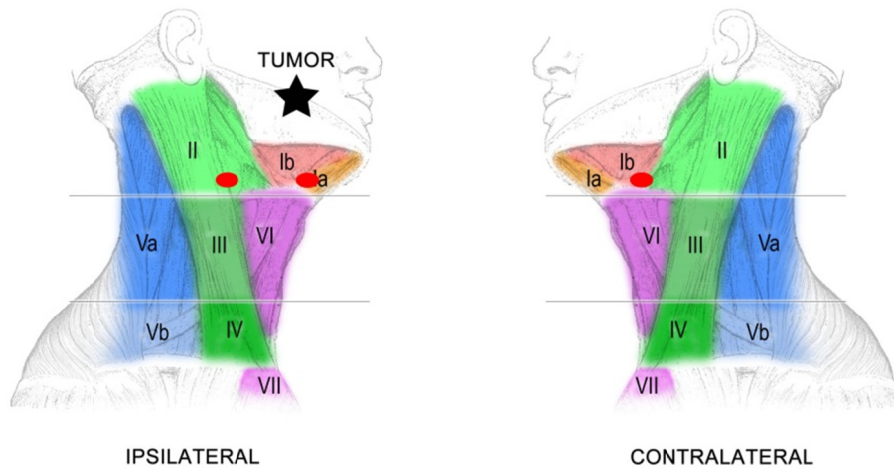


Figura 39. En una hipotética situación en la que existe enfermedad cervical bilateral y se detecta únicamente la afectación unilateral (por no considerarse necesario analizar los depósitos contralaterales en un tumor sin afectación de la línea media, por no detectarse intraoperatoriamente o por omitirse en caso de presentar escasa o nula captación de trazador) será esperable una recidiva cervical contralateral. No obstante, el paciente será catalogado como VP, por lo que la recidiva no se verá reflejada en la FOR ni en la TFN, quedando sin representación alguna en los parámetros de validez de la prueba.



Para ilustrar la relevancia de esta observación, se presenta a continuación la repercusión de una situación hipotética (figura 40) en los parámetros de la prueba. Asumiendo los resultados de la presente serie (escenario A en la tabla 55 y las figuras 41 y 42), si se añade un GC+ contralateral en un tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral $N_{+(sn)}$ (por lo que no aumentará la prevalencia de enfermedad) no se producirá ninguna repercusión en los parámetros diagnósticos de la prueba tanto si el GC+ contralateral es hallado (cuello contralateral $N_{+(sn)}$, escenario A' en la tabla 55 y las figuras 41 y 42) como si se manifiesta como una recidiva cervical aislada por no haberse detectado (cuello contralateral $N_{+(sn)}$, escenario A'' en la tabla 55 y las figuras 41 y 42). Sin embargo, si las mismas simulaciones se aplican en un análisis por cuellos (escenarios A, A' y A'' respectivamente en la tabla 55 y las figuras 41 y 42), ambos eventos se traducirán en un aumento de la prevalencia de enfermedad con repercusión en la sensibilidad, la TFN, el VPN, la FOR, el CPN y el VG de la prueba.

Figura 40. Situación hipotética en la que a un paciente $N_{+(sn)}$ por enfermedad cervical ipsilateral en contexto de un tumor sin afectación de la línea media se le añade un GC+ contralateral.



Tabla 55. Variación de los parámetros de la prueba diagnóstica en diferentes escenarios simulados tras añadir un GC+ contralateral en un tumor de lateralidad bien definida siendo el cuello ipsilateral N_(sn)

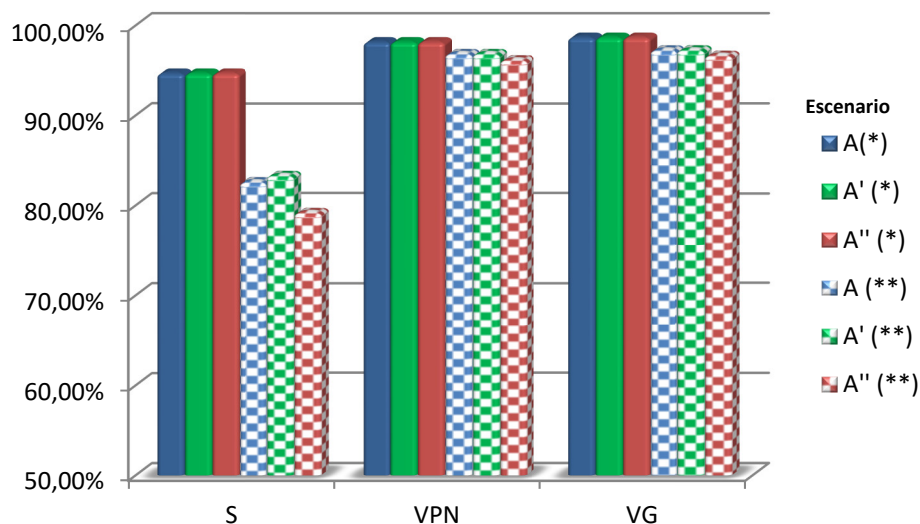
	Análisis por pacientes			Análisis por cuellos		
	Escenario A	Escenario A'	Escenario A''	Escenario A	Escenario A'	Escenario A''
VP	18	18	18	19	20	19
FP	0	0	0	0	0	0
VN	56	56	56	127	126	126
FN	1	1	1	4	4	5
Sensibilidad	94.7%	94.7%	94.7%	82.6%	83.3%	79.2%
Especificidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Tasa de Falsos Negativos	5.3%	5.3%	5.3%	17.4%	16.7%	20.8%
Tasa de Falsos Positivos	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Valor Predictivo Negativo	98.2%	98.2%	98.2%	96.9%	96.9%	96.2%
Valor Predictivo Positivo	100%	100%	100%	100%	100%	100%
False Omission Rate	1.8%	1.8%	1.8%	3.1%	3.1%	3.8%
Cociente de Probabilidad Negativo	0.053	0.053	0.053	0.174	0.167	0.208
Valor Global	98.7%	98.7%	98.7%	97.3%	97.3%	96.7%

Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método.

Escenario A': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para un único caso de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N_(sn). Se asume que dicho ganglio es localizado intraoperatoriamente y adecuadamente diagnosticado histológicamente.

Escenario A'': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para un único caso de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N_(sn). Se asume que dicho ganglio no es localizado intraoperatoriamente, siendo esperable la recidiva cervical aislada.

Figura 41. Evolución de los parámetros S, VPN y VG en los diferentes escenarios tras añadir un GC+ contralateral en un tumor de lateralidad bien definida siendo el cuello ipsilateral N_(sn)



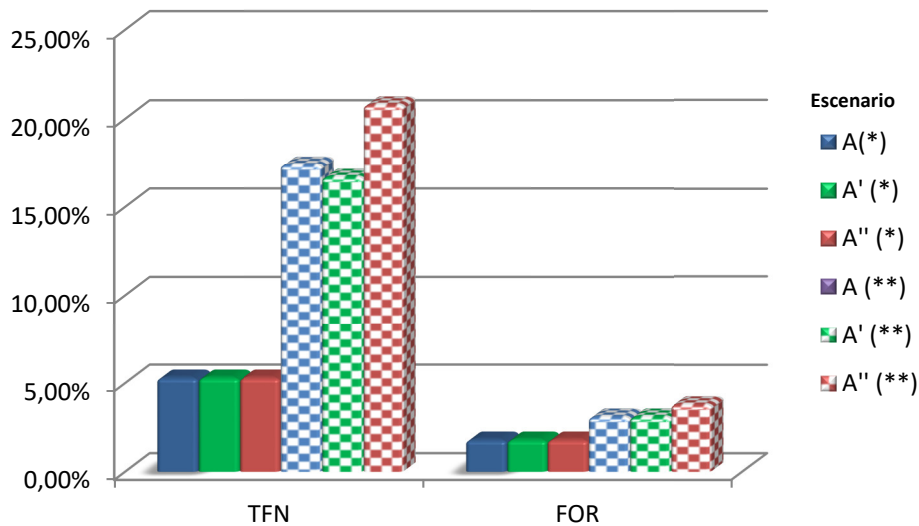
S: Sensibilidad; VPN: Valor Predictivo Negativo; VG: Valor Global; (*) Análisis por pacientes; (**) Análisis por cuellos.

Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método.

Escenario A': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para un único caso de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N_(sn). Se asume que dicho ganglio es localizado intraoperatoriamente y adecuadamente diagnosticado histológicamente.

Escenario A'': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para un único caso de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N_(sn). Se asume que dicho ganglio no es localizado intraoperatoriamente, siendo esperable la recidiva cervical aislada.

Figura 42. Evolución de los parámetros TFN y FOR en los diferentes escenarios simulados tras añadir un GC+ contralateral en un tumor de lateralidad bien definida siendo el cuello ipsilateral N_(sn)



TFN : Tasa de Falsos Negativos; FOR: False Omission Rate; (*) Análisis por pacientes; (**) Análisis por cuellos.

Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método.

Escenario A': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para un único caso de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N_(sn). Se asume que dicho ganglio es localizado intraoperatoriamente y adecuadamente diagnosticado histológicamente.

Escenario A'': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para un único caso de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N_(sn). Se asume que dicho ganglio no es localizado intraoperatoriamente, siendo esperable la recidiva cervical aislada.

Si se realiza el mismo ejercicio con los mismos escenarios aplicando el evento a 5 pacientes (figura 43) en lugar de a un único individuo (5 cuellos contralaterales con un GC+ contralateral en un tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N_(sn)) resulta más evidente la incapacidad del análisis por pacientes de poner en evidencia la habilidad (o su falta) para detectar los depósitos tumorales contralaterales, especialmente en comparación con el análisis por cuellos, que sería capaz de dar representación a los 5 casos con afectación bilateral o con recidiva cervical aislada, ambas situaciones con una dramática repercusión clínica y que sin duda guardan relación con la capacidad diagnóstica de la prueba (tabla 56 y figuras 44 y 45).

Figura 43. Situación hipotética en la que a 5 pacientes $N_{+ (sn)}$ por enfermedad cervical ipsilateral en contexto de un tumor sin afectación de la línea media se les añade un GC+ contralateral.

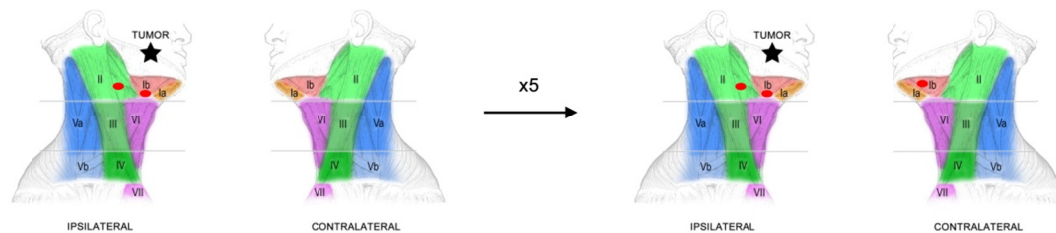


Tabla 56. Variación de los parámetros de la prueba diagnóstica en diferentes escenarios simulados tras añadir un GC+ contralateral en cinco pacientes afectados de un tumor de lateralidad bien definida siendo el cuello ipsilateral $N_{+ (sn)}$

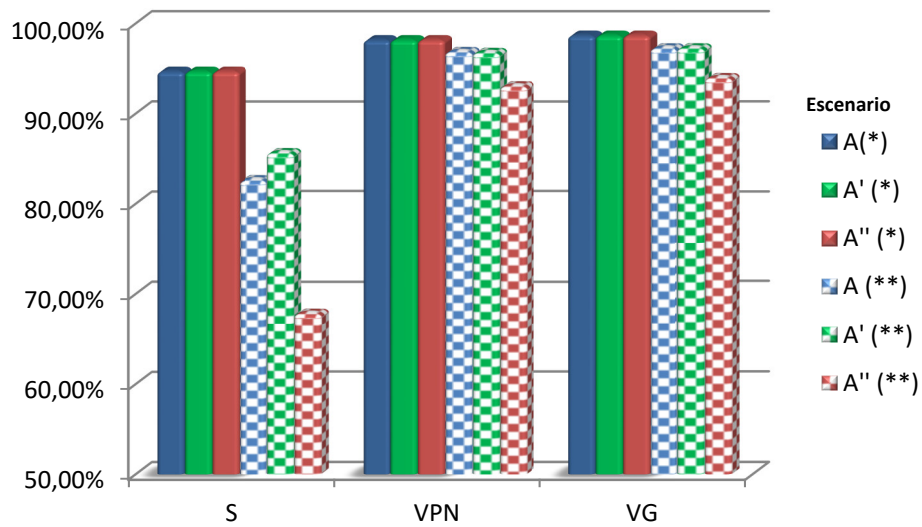
	Análisis por pacientes			Análisis por cuellos		
	Escenario A	Escenario A'	Escenario A''	Escenario A	Escenario A'	Escenario A''
VP	18	18	18	19	24	19
FP	0	0	0	0	0	0
VN	56	56	56	127	122	122
FN	1	1	1	4	4	9
Sensibilidad	94.7%	94.7%	94.7%	82.6%	85.7%	67.9%
Especificidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Tasa de Falsos Negativos	5.3%	5.3%	5.3%	17.4%	14.3%	32.1%
Tasa de Falsos Positivos	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Valor Predictivo Negativo	98.2%	98.2%	98.2%	96.9%	96.8%	93.1%
Valor Predictivo Positivo	100%	100%	100%	100%	100%	100%
False Omission Rate	1.8%	1.8%	1.8%	3.1%	3.2%	6.9%
Cociente de Probabilidad Negativo	0.053	0.053	0.053	0.174	0.143	0.321
Valor Global	98.7%	98.7%	98.7%	97.3%	97.3%	94.0%

Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método.

Escenario A': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para cinco casos de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral $N_{+ (sn)}$. Se asume que dichos ganglio son localizados intraoperatoriamente y adecuadamente diagnosticados histológicamente.

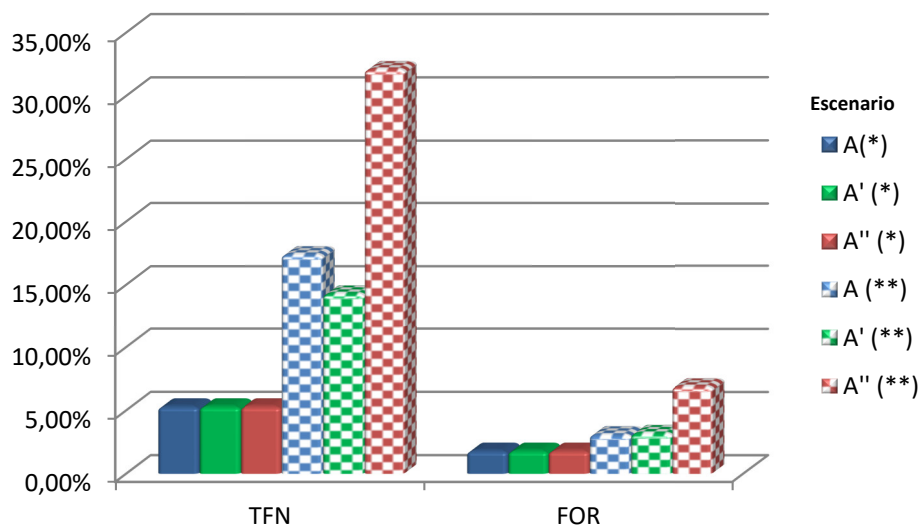
Escenario A'': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para cinco casos de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral $N_{+ (sn)}$. Se asume que dichos ganglios no son localizados intraoperatoriamente, siendo esperable la recidiva cervical aislada.

Figura 44. Evolución de los parámetros S, VPN y VG en los diferentes escenarios simulados tras añadir un GC+ contralateral en cinco pacientes afectados de un tumor de lateralidad bien definida siendo el cuello ipsilateral N+(sn)



S: Sensibilidad; VPN: Valor Predictivo Negativo; VG: Valor Global; (*) Análisis por pacientes; (**) Análisis por cuellos.
 Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método.
 Escenario A': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para cinco casos de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N+(sn). Se asume que dichos ganglio son localizados intraoperatoriamente y adecuadamente diagnosticados histológicamente.
 Escenario A'': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para cinco casos de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N+(sn). Se asume que dichos ganglios no son localizados intraoperatoriamente, siendo esperable la recidiva cervical aislada.

Figura 45. Evolución de los parámetros TFN y FOR en los diferentes escenarios simulados tras añadir un GC+ contralateral en cinco pacientes afectados de un tumor de lateralidad bien definida siendo el cuello ipsilateral N+(sn)



TFN : Tasa de Falsos Negativos; FOR: False Omission Rate; (*) Análisis por pacientes; (**) Análisis por cuellos.
 Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método
 Escenario A': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para cinco casos de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N+(sn). Se asume que dichos ganglio son localizados intraoperatoriamente y adecuadamente diagnosticados histológicamente.

Escenario A': casuística de la serie actual, añadiéndose un GC+ en el cuello contralateral para cinco casos de tumor de lateralidad bien definida, siendo el cuello ipsilateral N_(sn). Se asume que dichos ganglios no son localizados intraoperatoriamente, siendo esperable la recidiva cervical aislada.

Si bien parece que el análisis por cuellos aparentemente incorpora los casos de enfermedad cervical contralateral inesperada con relevancia pronóstica en los valores de la prueba, su aplicación en los escenarios simulados presentados en el apartado 5.9 (descrita a continuación) demuestra que dicho enfoque es más complejo de lo inicialmente esperado debido al efecto derivado de la existencia de pacientes con enfermedad contralateral inesperada en ausencia de enfermedad en el GC ipsilateral (Id 24 en la presente serie), dificultando así la interpretación de los resultados.

En un análisis por pacientes, el protocolo aplicado en la presente serie se saldó con un único FN (Id 57, que presentó una recidiva cervical aislada) y 3 casos N_(sn) con diagnóstico incompleto (Id 24, Id 46, Id 66). En caso de no haberse estudiado los drenajes contralaterales inesperados (escenario B), se habrían producido 2 FN (Id 24, Id 57) y 3 pacientes N_(sn) presentarían recidivas cervicales aisladas por un diagnóstico incompleto (Id 39, Id 46, Id 66). Si bien el FN adicional tendría repercusión sobre los valores de sensibilidad, TFN, VPN, FOR, CPN y VG, en ninguno de los dos casos se lograría repercutir la existencia de pacientes N_(sn) con diagnóstico incompleto en los valores diagnósticos de la prueba (tabla 57 y figura 46).

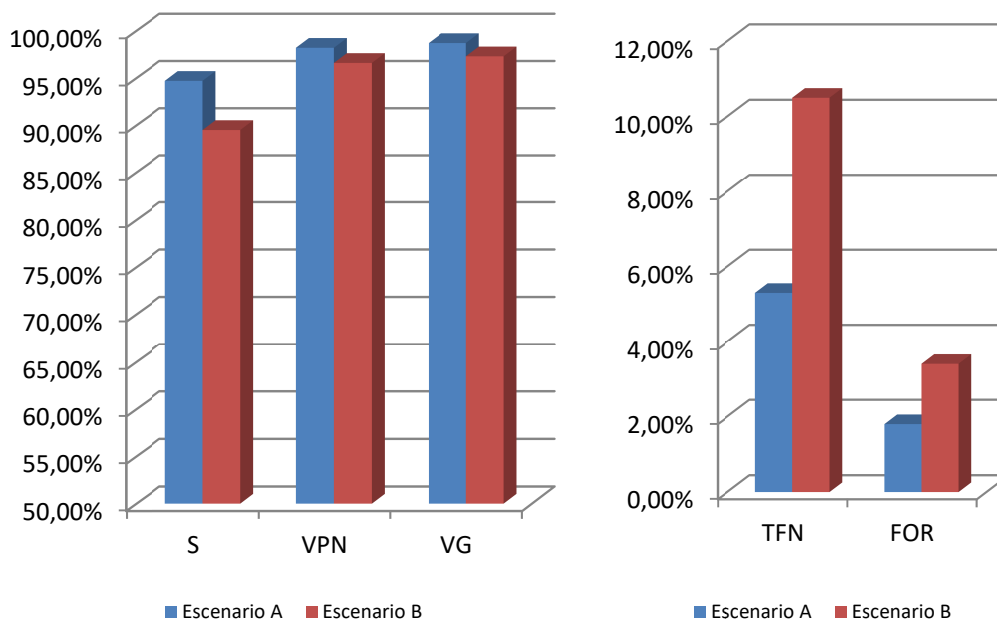
Tabla 57. Variación de los parámetros de la prueba diagnóstica en los escenarios A y B (análisis por pacientes)

	Escenario A (análisis por pacientes)	Escenario B (análisis por pacientes)
VP	18	17
FP	0	0
VN	56	56
FN	1	2
N _(sn) con diagnóstico incompleto	3	3
Sensibilidad	S = 94.7% (IC ₉₅ 84.7%-100%)	S = 89.5% (IC ₉₅ 75.7%-100%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 5.3%	TFN = 10.5%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 98.2% (IC ₉₅ 94.8%-100%)	VPN = 96.6% (IC ₉₅ 91.9%-100%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
False Omission Rate	FOR = 1.8%	FOR = 3.4%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.053 (IC ₉₅ 0.008-0.355)	CPN = 0.105 (IC ₉₅ 0.028-0.390)
Valor Global	VG = 98.7%	VG = 97.3%

Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método

Escenario B: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados

Figura 46. Evolución de los parámetros S, VPN, VG, TFN y FOR en los escenarios A y B (análisis por pacientes)



Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método

Escenario B: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados

En un análisis por cuellos, el protocolo aplicado en la presente serie se saldó con 4 cuellos FN (Id 46_(D), Id 57_(D), Id 66_(I), Id 24_(I)) y ningún cuello N_(sn) con diagnóstico incompleto. En caso de no haberse estudiado los drenajes contralaterales inesperados (escenario B), se habrían producido 6 cuellos FN (Id 24_(I), Id 24_(D), Id 39_(I), Id 46_(D), Id 57_(D), Id 66_(I)) y ningún cuello N_(sn) con diagnóstico incompleto. Así pues, el análisis por cuellos lograría computar los pacientes N_(sn) con diagnóstico incompleto (por existencia de enfermedad contralateral inesperada) como cuellos FN, permitiendo así traducir esta situación en una variación en los parámetros diagnósticos de la prueba (tabla 58 y figura 47).

Así pues, el análisis por cuellos parece una buena alternativa al análisis por pacientes por su capacidad de repercutir en los parámetros de validez la capacidad de la prueba para detectar la presencia de metástasis contralaterales, ya sean éstas esperables o no. Queda pues por determinar su utilidad en aquellos pacientes con depósitos tumorales en territorios más allá de los niveles I a III, situación descrita a continuación.

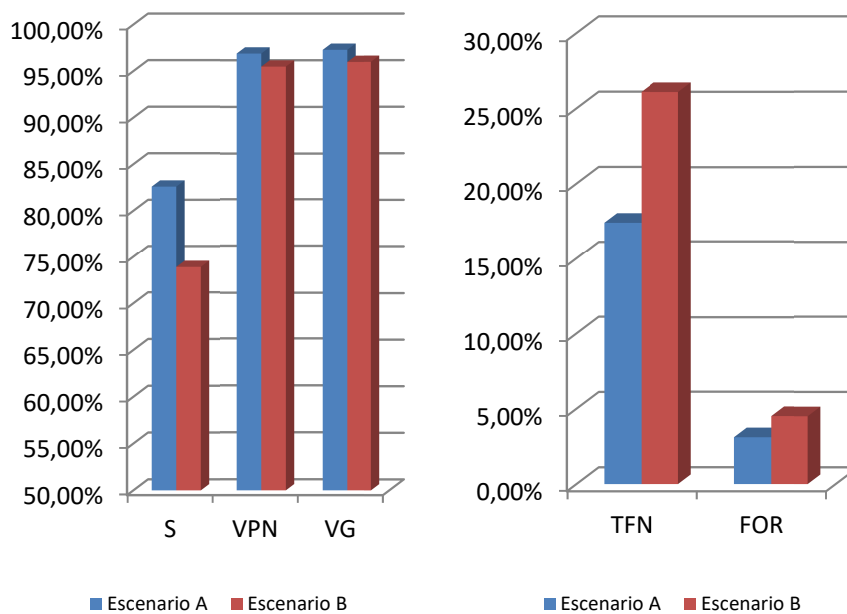
Tabla 58. Variación de los parámetros de la prueba diagnóstica en los escenarios A y B (análisis por cuellos)

	Escenario A (análisis por cuellos)	Escenario B (análisis por cuellos)
VP	19	17
FP	0	0
VN	127	127
FN	4	6
N ₊ (sn) con diagnóstico incompleto	0	0
Sensibilidad	S = 82.6% (IC ₉₅ 67.1%-98.1%)	S = 73.9% (IC ₉₅ 56.0%-91.9%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 17.4%	TFN = 26.1%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 96.9% (IC ₉₅ 94.0%-99.9%)	VPN = 95.5% (IC ₉₅ 92.0%-99.0%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
False Omission Rate	FOR = 3.1%	FOR = 4.5%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.174 (IC ₉₅ 0.071-0.424)	CPN = 0.261 (IC ₉₅ 0.131-0.519)
Valor Global	VG = 97.3%	VG = 96.0%

Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método

Escenario B: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados

Figura 47. Evolución de los parámetros S, VPN, VG, TFN y FOR en los escenarios A y B (análisis por cuellos)



Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método

Escenario B: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados

Identificación de MLO inesperadas en territorios >I-III

En un análisis por pacientes, el protocolo aplicado en la presente serie se saldó con un único FN (Id 57, que presentó una recidiva cervical aislada en nivel III) y 3 casos N_(sn) con diagnóstico incompleto (Id 24, Id 46, Id 66, dos de ellos por enfermedad ganglionar contralateral inesperada y uno por enfermedad ipsilateral no diagnosticada en niveles I-III). Ningún paciente presentó una recidiva cervical aislada en niveles más allá del alcance de un SOHND. En caso de no haberse estudiado los drenajes más allá de los niveles I a III (escenario C), se habrían producido 2 FN (Id 46, Id 57), dos pacientes N_(sn) presentarían recidivas cervicales aisladas por presencia de enfermedad en niveles >I-III (Id 28, Id 35) y se seguiría produciendo una recidiva contralateral inesperada (Id 66) y una ipsilateral no diagnosticada mediante la biopsia del GC (Id 24) (tabla 59 y figura 48). Este tipo de análisis permitiría incorporar un FN adicional en el escenario C, pero no sería capaz de dar visibilidad a los casos N_(sn) con diagnóstico incompleto (3 en el escenario A y 4 en el escenario C).

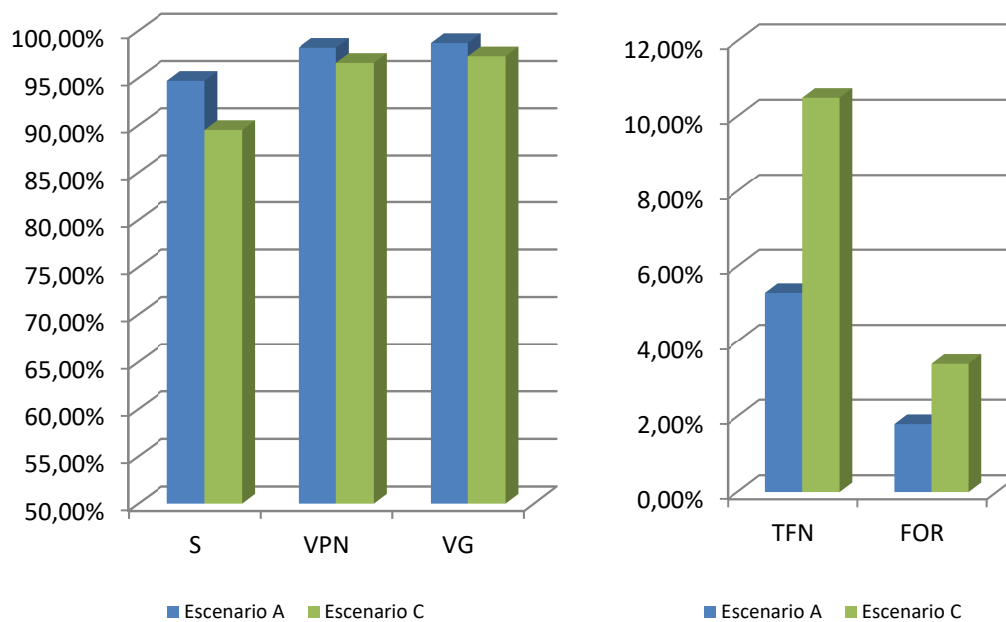
Tabla 59. Variación de los parámetros de la prueba diagnóstica en los escenarios A y C (análisis por pacientes)

	Escenario A (análisis por pacientes)	Escenario C (análisis por pacientes)
VP	18	17
FP	0	0
VN	56	56
FN	1	2
N _(sn) con diagnóstico incompleto	3	4
Sensibilidad	S = 94.7% (IC ₉₅ 84.7%-100%)	S = 89.5% (IC ₉₅ 75.7%-100%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 5.3%	TFN = 10.5%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 98.2% (IC ₉₅ 94.8%-100%)	VPN = 96.6% (IC ₉₅ 91.9%-100%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
False Omission Rate	FOR = 1.8%	FOR = 3.4%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.053 (IC ₉₅ 0.008-0.355)	CPN = 0.105 (IC ₉₅ 0.028-0.390)
Valor Global	VG = 98.7%	VG = 97.3%

Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método

Escenario C: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III

Figura 48. Evolución de los parámetros S, VPN, VG, TFN y FOR en los escenarios A y C (análisis por pacientes)



Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método

Escenario C: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III

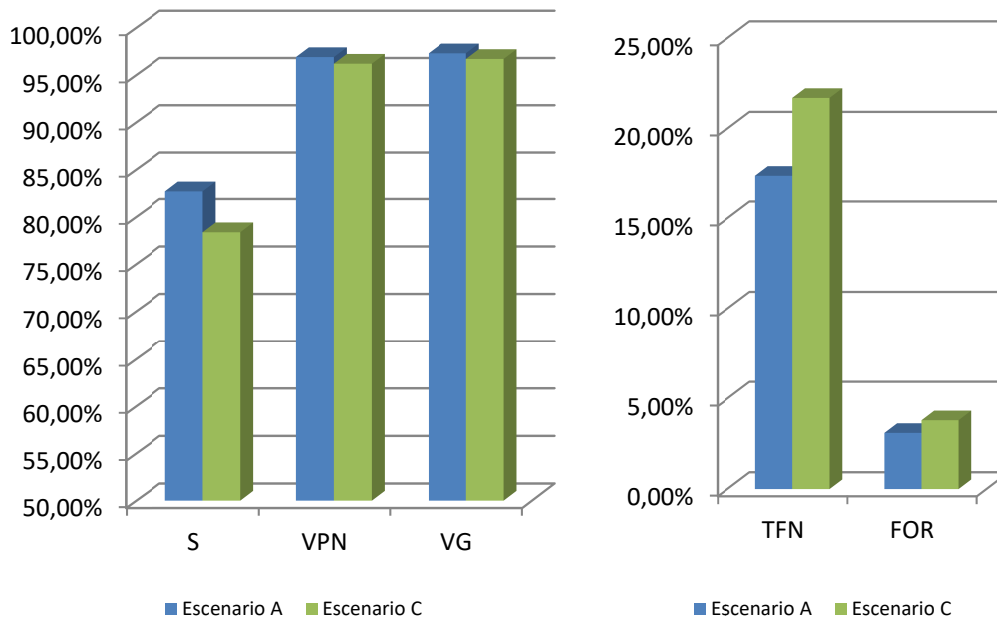
En un análisis por cuellos, el protocolo aplicado en la presente serie se saldó con 4 cuellos FN (Id 24_(I), Id 46_(D), Id 57_(D), Id 66_(I)) y ningún cuello N_(sn) con diagnóstico incompleto. Ningún cuello presentó una recidiva cervical aislada en niveles más allá del alcance de un SOHND. En caso de no haberse estudiado los drenajes más allá de los niveles I a III (escenario C, tabla 60 y figura 49), se habrían producido 5 cuellos FN negativos (24I, 46D, 46I, 57D, 66I), por añadirse el cuello Id 46_(I), afecto de una *skip metastasis* aislada a nivel IV. Además, dos cuellos N_(sn) presentarían recidivas cervicales aisladas por presencia de enfermedad en niveles >I-III (Id 28_(I), Id 35_(I)); ninguno de estos 2 casos, que constituyen *diagnósticos incompletos*, sería recogidos por ninguno de los parámetros descritos, al no ser ninguno de ellos falsos negativos. Así pues, en este caso el análisis por cuellos fracasaría en su intento de dar visibilidad a los casos N_(sn) con diagnóstico incompleto.

Tabla 60. Variación de los parámetros de la prueba diagnóstica en los escenarios A y C (análisis por cuellos)

	Escenario A (análisis por pacientes)	Escenario C (análisis por pacientes)
VP	19	18
FP	0	0
VN	127	127
FN	4	5
N ₊ (sn) con diagnóstico incompleto	0	2
Sensibilidad	S = 82.6% (IC ₉₅ 67.1%-98.1%)	S = 78.3% (IC ₉₅ 61.4%-95.1%)
Especificidad	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)	E = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
Tasa de Falsos Negativos	TFN = 17.4%	TFN = 21.7%
Tasa de Falsos Positivos	TFP = 0%	TFP = 0%
Valor Predictivo Negativo	VPN = 96.9% (IC ₉₅ 94.0%-99.9%)	VPN = 96.2% (IC ₉₅ 93.0%-99.5%)
Valor Predictivo Positivo	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)	VPP = 100% (IC ₉₅ 100%-100%)
False Omission Rate	FOR = 3.1%	FOR = 3.8%
Cociente de Probabilidad Negativo	CPN = 0.174 (IC ₉₅ 0.071-0.424)	CPN = 0.217 (IC ₉₅ 0.101-0.472)
Valor Global	VG = 97.3%	VG = 96.7%

Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método
 Escenario C: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III

Figura 49. Evolución de los parámetros S, VPN, VG, TFN y FOR en los escenarios A y C (análisis por cuellos)



Escenario A: casuística de la serie actual, analizada con la aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Método
 Escenario C: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III

En caso de decidirse omitir el estudio de los ganglios centinela más allá de los niveles I a III, el análisis por cuellos recogería cambios en los parámetros diagnósticos para aquellos casos en los que se producen *skip metastasis* (afectación más allá de niveles I a III sin depósitos tumorales en éstos) en presencia de enfermedad en el cuello contralateral, una situación que no alteraría ningún parámetro en el análisis por pacientes. Sin embargo, en caso de existir enfermedad ganglionar en los territorios I a III y, adicionalmente, en territorios más lejanos (véase cuellos Id 28_(I), Id 35_(I)), el análisis por cuellos no repercutiría su omisión en caso de decidirse limitar la biopsia del ganglio centinela a aquellos localizados en los niveles I a III, pudiendo producirse así recidivas cervicales aisladas en cuellos N_(sn) sin que se alterasen los parámetros de la prueba.

Conclusión

Para una adecuada valoración de la utilidad de la biopsia del ganglio centinela así como para la comparación de resultados entre centros, es crucial disponer de una sistemática de análisis de resultados suficientemente fiable y precisa. La presentación de resultados mediante los parámetros clásicos de una prueba diagnóstica (S, E, TFN, VPN, CPN) e incluso añadiendo la FOR (recientemente incluida en las recomendaciones de las guías internacionales vigentes¹⁸³) no permite calibrar la magnitud de la influencia de los depósitos tumorales en territorios inesperados.

Los parámetros de validez diagnóstica clásicos están diseñados para cuantificar la capacidad de detectar enfermedad en un paciente (sensibilidad) o la proporción de enfermos diagnosticados como sanos (tasa de falsos negativos) entre otros. Sin embargo, una vez un paciente ha sido correctamente diagnosticado como enfermo (verdadero positivo), ningún parámetro permite determinar si el protocolo de biopsia del ganglio centinela ha identificado de forma completa la extensión regional o si, una vez realizado el preceptivo vaciamiento ganglionar cervical, persistirán depósitos tumorales en territorios más allá del alcance de este último (pacientes N_(sn) con *diagnóstico incompleto*). Debido a las notables implicaciones pronósticas derivadas de la persistencia de enfermedad no diagnosticada, resulta necesario establecer un sistema de análisis de resultados que permita identificar y cuantificar dicha situación.

Si bien los datos sugieren que el análisis desglosado por cuellos permite incorporar los diagnósticos incompletos por existencia de depósitos tumorales contralaterales (e incluso por los falsos negativos ipsilaterales en contexto de un paciente N_(sn) por presencia de enfermedad en el cuello contralateral) o por *skip metastasis* (en situaciones precisas), no logra dar visibilidad a todos aquellos cuellos N_(sn) que presentan una recidiva cervical aislada. Cabe destacar, además, que la fidelidad de este abordaje se puede ver comprometida en función del protocolo de VGC establecido en caso de detectarse enfermedad en el GC: en caso de realizarse un SOHND por haberse detectado enfermedad en un GC de nivel II (a modo de

ejemplo), una eventual recidiva por presencia de enfermedad en nivel IV (depósito tumoral sin captación de radiotrazador) no se traduciría en una alteración de los parámetros de la prueba.

En definitiva, si bien la descripción desglosada por cuellos permite incorporar a los parámetros de validez la mayoría de fracasos producidos en pacientes $N_{(sn)}$, no permite identificar su totalidad de forma sistemática y altera significativamente la magnitud de los valores habituales presentados en la literatura, obligando a un importante ajuste tanto en la metodología de presentación como de interpretación de los resultados. Considerando dichos puntos, no parece justificable alterar la sistemática de análisis de resultados a un análisis desglosado por cuellos, pero se mantiene la necesidad de poner en relieve la relevancia de los diagnósticos incompletos en pacientes $N_{(sn)}$.

Con el objetivo de dar visibilidad a dichos casos y sacrificando el objetivo de repercutir su existencia en los parámetros de validez de la prueba, se propone incorporar a los resultados de cada serie la situación de los pacientes $N_{(sn)}$, con el objetivo de dar visibilidad tanto a los pacientes FN (ya sea con la TFN o la FOR) como a los pacientes VP con diagnóstico incompleto, una información que desgraciadamente ningún grupo de estudio del ganglio centinela pública.

6.7.5. UTILIDAD DEL ANÁLISIS POR PACIENTES CON DESCRIPCIÓN DESGLOSADA DE LOS VERDADEROS POSITIVOS: COMPARACIÓN DE LOS ESCENARIOS SIMULADOS

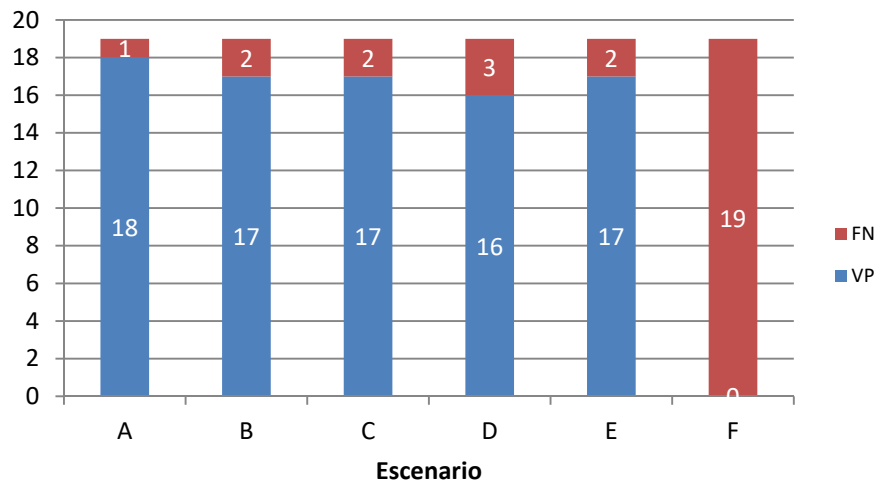
Si bien el análisis por cuellos no es suficiente para identificar la repercusión de todos los diagnósticos incompletos, es necesario modificar la forma de análisis de los datos para identificar adecuadamente la capacidad diagnóstica de la prueba. Para ello se propone presentar de forma desglosada los pacientes enfermos, identificando de forma separada:

- Pacientes $NO_{(sn)}$ con posterior recidiva cervical aislada (o evidencia de enfermedad en el VGC en caso de encontrarse en la fase de validación). Constituyen los Falsos Negativos (FN).
- Pacientes $N+_{(sn)}$ con *diagnóstico completo*, definido por la ausencia de recidiva cervical aislada a los 24 meses o de evidencia de enfermedad en el VGC (en caso de encontrarse en la fase de validación). Constituyen los Verdaderos Positivos *sin* enfermedad ganglionar sin diagnosticar (VP^-) y representan aquellos pacientes en los que no existe enfermedad más allá de los niveles incluidos en el VGC indicado por la detección de depósitos en el GC.
- Pacientes $N+_{(sn)}$ con *diagnóstico incompleto*, definido por la presencia de recidiva cervical aislada en los primeros 24 meses o evidencia de enfermedad en el VGC de un cuello $NO_{(sn)}$ (para aquellos casos en fase de validación en los que coexiste un cuello $NO_{(sn)}$ y un cuello $N+_{(sn)}$). Constituyen los Verdaderos Positivos *con* enfermedad ganglionar sin diagnosticar (VP^+) y representan aquellos pacientes en los que existe enfermedad más allá de los niveles incluidos en el VGC indicado por la detección de depósitos en el GC.

La presentación de los pacientes enfermos desglosados en VP^- y FN muestra discretas diferencias en los escenarios A-E simulados en el apartado 5.9 (figura 50), sugiriendo una leve ventaja en los resultados del escenario A (biopsia del GC según el protocolo descrito en el apartado 4. Material y Métodos) frente a los escenarios B (omisión de los drenajes contralaterales inesperados), C (omisión de los drenajes más allá de los niveles I-III) y E (SOHND electivo). La diferencia es discretamente mayor con el escenario D (omisión de todos los drenajes inesperados) y mayúscula con el escenario F (*watchful waiting*).

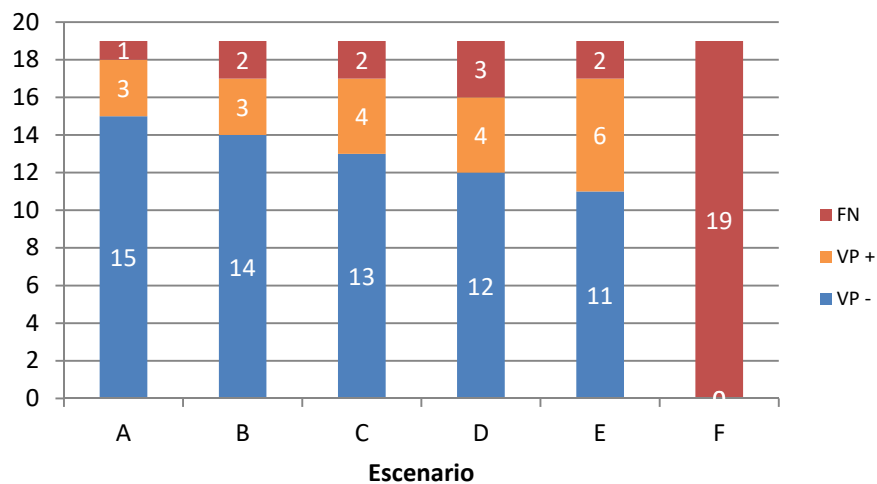
Sin embargo, un análisis pormenorizado (figura 51) basado en la presentación desglosada de los pacientes enfermos en tres categorías (FN, VP^- , VP^+) evidencia de forma manifiesta el infradiagnóstico asociado a cada escenario, representado por la suma de FN (no detectados por la prueba) y VP^+ (diagnosticados de forma incompleta).

Figura 50. Evolución de los parámetros VP y FN en los diferentes escenarios simulados con la casuística de la serie descrita



VP: Verdaderos Positivos; FN: Falsos Negativos; *Escenario A*: aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Métodos; *Escenario B*: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados; *Escenario C*: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III; *Escenario D*: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes inesperados; *Escenario E*: aplicación de un protocolo basado en el SOHND (ipsilateral para tumores de lateralidad bien definida, bilateral para aquellos con afectación de línea media); *Escenario F*: aplicación de un protocolo de *Watchful Waiting*

Figura 51. Evolución de los parámetros VP⁻, VP⁺ y FN en los diferentes escenarios simulados con la casuística de la serie descrita



VP: Verdaderos Positivos; FN: Falsos Negativos; *Escenario A*: aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Métodos; *Escenario B*: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados; *Escenario C*: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III; *Escenario D*: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes inesperados; *Escenario E*: aplicación de un protocolo basado en el SOHND (ipsilateral para tumores de lateralidad bien definida, bilateral para aquellos con afectación de línea media); *Escenario F*: aplicación de un protocolo de *Watchful Waiting*

Aunque el abordaje defendido por el presente estudio (escenario A) se saldaría con un total de 4 pacientes infradiagnosticados (1 FN y 3 VP⁺), los escenarios B, C y D se relacionarían con 5, 6 y 7 pacientes infradiagnosticados respectivamente, demostrando la superioridad del escenario A. Además, y contrariamente a lo que podrían sugerir los 2 falsos negativos asociados a un abordaje basado en el SOHND electivo (escenario E), un análisis desglosado de los pacientes enfermos revela un total de hasta 8 pacientes infradiagnosticados (2 FN, 6 VP⁺), demostrando así la superioridad de la biopsia del ganglio centinela (entendida según el protocolo defendido en el presente estudio) frente a un abordaje basado en el SOHND electivo, asociado no sólo a una mayor morbilidad (pues habría implicado 72 VGC innecesarios) sino también un mayor número de diagnósticos incompletos y a una proporción de enfermos con diagnóstico incompleto inusualmente alta. El infradiagnóstico asociado al END puede sugerir además que la tasa de MLO aceptada en la literatura para el ESOSCC (estimada en un 20%-30% en base a los resultados derivados del análisis de END) pueda ser en realidad superior, debido a la incapacidad de detectar depósitos tumorales en territorios inesperados así como por la dificultad para detectar micrometástasis e ITC.

Si bien podría ser tentador defender entonces la realización de un tipo de VGC más agresivo con el objetivo de reducir el infradiagnóstico, un abordaje basado en la realización de un MRND o un SOHND extendido (unilateral para los tumores de lateralidad bien definida y bilateral para aquellos con afectación de la línea media) se habría saldado con 2 FN y 4 VP⁺, siendo superior al SOHND pero igualmente inferior a los resultados del escenario A por la capacidad de éste para detectar depósitos tumorales en el cuello contralateral para tumores de lateralidad bien definida.

Habiéndose evidenciado la relevancia del análisis de los drenajes en territorios inesperados así como la incapacidad de los parámetros de uso habitual para poner en relieve la existencia de pacientes N_(sn) con un diagnóstico incompleto, se propone incorporar a la presentación de resultados tres nuevos parámetros:

- TVPi (Tasa de Verdaderos Positivos con diagnóstico incompleto): recoge la proporción de pacientes enfermos con diagnóstico de enfermedad y persistencia tumoral cervical por un diagnóstico incompleto, calculándose con la fórmula $TVPi = VP^+ / (FN + VP)$. Los resultados de dicho parámetro en los diferentes escenarios simulados en el apartado 5.9 se presentan en la tabla 61 y la figura 52.
- PEI (Proporción de Enfermos Infradiagnosticados): calculada como la suma de la TFN y la TVPi ($PEI = (VP^+ + FN) / (FN + VP)$), permite tomar conciencia de la proporción de enfermos a los que se les proporciona un diagnóstico insuficiente, ya sea por asumirse de forma incorrecta la ausencia de enfermedad (FN) o por diagnosticar de forma incorrecta la extensión de la misma (VP⁺). Los resultados de dicho parámetro en los diferentes escenarios simulados en el apartado 5.9 se presentan en la tabla 61 y la figura 52.
- TDC (Tasa de Diagnóstico Completo): se trata de un refinamiento del VG en el que el numerador, en lugar de incluir los pacientes VP y VN incluye únicamente aquellos en los que el protocolo diagnóstico-terapéutico (resultado de la combinación de la técnica de

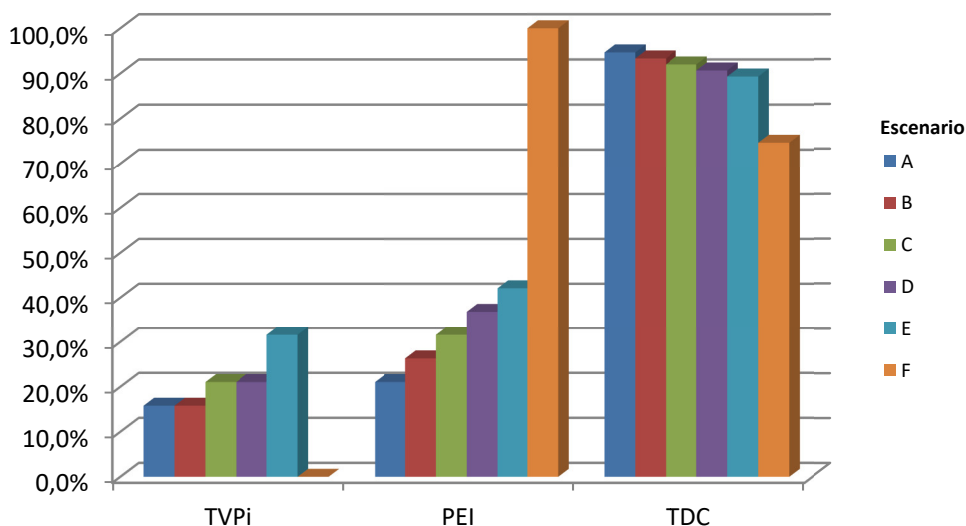
la biopsia del ganglio centinela y el eventual VGC) logra diagnosticar de forma completa (VP y VN). El denominador sería, de igual forma que en el VG, el total de pacientes, resultando en la fórmula $TDC = (VP + VN) / (VP + FP + FN + VN)$. Los resultados de dicho parámetro en los diferentes escenarios simulados en el apartado 5.9 se presentan en la tabla 61 y la figura 52.

Tabla 61. Evolución de los parámetros TVPi, PEI y TDC en los diferentes escenarios simulados con la casuística de la serie descrita

	TVPi	PEI	TDC
Escenario A	15.8%	21.1%	94.7%
Escenario B	15.8%	26.3%	93.3%
Escenario C	21.1%	31.6%	92.0%
Escenario D	21.1%	36.8%	90.7%
Escenario E	31.6%	42.1%	89.3%
Escenario F	0.0%	100.0%	74.7%

TVPi: Tasa de Verdaderos Positivos con diagnóstico incompleto; PEI: Proporción de Enfermos Infradiagnosticados; TDC: Tasa de Diagnóstico Completo; VP: Verdaderos Positivos; FN: Falsos Negativos. Escenario A: aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Métodos; Escenario B: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados; Escenario C: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III; Escenario D: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes inesperados; Escenario E: aplicación de un protocolo basado en el SOHND (ipsilateral para tumores de lateralidad bien definida, bilateral para aquellos con afectación de línea media); Escenario F: aplicación de un protocolo de Watchful Waiting

Figura 52. Evolución de los parámetros TVPi, PEI y TDC en los diferentes escenarios simulados con la casuística de la serie descrita



TVPi: Tasa de Verdaderos Positivos con diagnóstico incompleto; PEI: Proporción de Enfermos Infradiagnosticados; TDC: Tasa de Diagnóstico Completo; VP: Verdaderos Positivos; FN: Falsos Negativos; Escenario A: aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Métodos; Escenario B: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados; Escenario C: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III; Escenario D: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes inesperados; Escenario E: aplicación de un protocolo basado en el SOHND (ipsilateral para tumores de lateralidad bien definida, bilateral para aquellos con afectación de línea media); Escenario F: aplicación de un protocolo de Watchful Waiting

6.8. RECIDIVA CERVICAL EN EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL TRAS BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

De acuerdo con la literatura actual, las recidivas cervicales aisladas se producen durante los primeros 24 meses^{183,426} (con una mediana de 9 meses en la cohorte del ensayo SENT¹⁶). Es por ello que la técnica del ganglio centinela debería reservarse para aquellos pacientes dispuestos a someterse a un régimen de seguimiento estrecho, requiriéndose el adecuado cumplimiento del protocolo de seguimiento durante los primeros 2 años.

En el presente estudio, se detectaron 10 recidivas tumorales, diagnosticadas todas ellas durante los primeros 36 meses (promedio 10 meses). La tasa de recidivas cervicales aisladas (2/75=2.7%) es notablemente inferior a la esperable tras un END (alrededor del 9% de acuerdo con un reciente meta-análisis publicado por Massey⁴¹³), y es mayor en pacientes N_(sn) que en aquellos NO_(sn) (5.6% vs 1.8%), un hallazgo compartido con las series de Schilling¹⁶, Broglie¹⁵⁷ y Pedersen⁴²⁷ (14.9% vs 4.7%, 14.3% vs 4.3% y 16.2% vs 4.9% respectivamente).

Si bien resulta interesante comparar las tasas de recidiva entre series, es imperativo determinar si las metodologías resultan comparables. Así pues, en series como la de Melkane⁴⁰⁰, la tasa de recidivas cervicales aisladas (6/124=4.8%) se encuentra artefactada por la ausencia de exploración quirúrgica del cuello contralateral (con depósitos de radiotrazador para tumores próximos a la línea media) en tres de los pacientes con recidiva cervical aislada, que desarrollaron la recidiva en el cuello no explorado.

Experiencias como la de Melkane y Ganly³⁴⁰ (en cuya serie las recidivas regionales se produjeron en el lado contralateral en hasta el 39% de los casos) obligan a reconsiderar el manejo de los drenajes contralaterales en tumores de lateralidad bien definida y demuestran la utilidad de la biopsia del ganglio centinela como herramienta para identificar el patrón de drenaje específico de cada paciente, especialmente por su capacidad de estadiar el cuello contralateral. Tal y como defienden las guías actuales¹⁸³, su exéresis y análisis exhaustivo debe ser insoslayable, pues constituyen una prueba de la existencia de vías de drenaje linfático y, por ende, de territorios capaces de albergar depósitos tumorales.

6.9. RELEVANCIA DE LOS DRENAJES INESPERADOS EN EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

6.9.1. ORIGEN DE LOS DRENAJES INESPERADOS

La presencia de depósitos de radiotrazador en ganglios linfáticos en territorios inesperados (más allá de los niveles I a III ipsilaterales o en el cuello contralateral para tumores de lateralidad bien definida) constituye un hallazgo de controvertida relevancia en la biopsia del ganglio centinela, existiendo una gran variabilidad en su manejo²².

Según el consenso actual se deben considerar como GC todos aquellos ganglios con un número de cuentas diez veces superior al de la radiación de fondo y de al menos un 10% del GC1. Sin embargo, la presencia de radiotrazador depende de las características fisicoquímicas del mismo, de la dosis y la técnica de administración así como de la ausencia de alteraciones en las vías de drenaje linfático, por lo que el patrón de drenaje del radiotrazador puede no reproducir con exactitud el patrón de drenaje de las células tumorales¹⁵¹.

Por un lado, el menor tamaño de la partícula trazadora (5-80nm para Nanocoll® y 50-200nm para Nanocis®) frente al tamaño de una célula eucariota (10-30µm) favorece un drenaje mucho más rápido a lo largo del sistema linfático, por lo que los depósitos en niveles más bajos pueden responder sencillamente a la afectación de ganglios de estaciones de drenaje sucesivas en la secuencia de drenaje propio del tumor.

Por otro lado, algunos autores sugieren que la saturación del sistema linfático local con la inyección peritumoral de trazador puede producir la apertura de canales linfáticos “durmientes”. Dichos canales, escasamente permeables en situaciones normales, pueden ser reclutados por la sobrecarga de líquido intersticial en el momento de la inyección, siendo así responsables del drenaje del radiotrazador a localizaciones atípicas, especialmente a niveles bajos y, posiblemente, al cuello contralateral. Asimismo, el bloqueo de canales linfáticos por la presencia de émbolos tumorales también es capaz de alterar el patrón de drenaje.

Existen pues teorías que pueden explicar la acumulación de radiotrazador en territorios bajos y, potencialmente, en el cuello contralateral, sin que por ello participen vías de drenaje en las que viajen células tumorales en condiciones fisiológicas.

No obstante, la existencia de *skip metastasis*, bien documentada en la literatura y relacionada con un peor pronóstico, obliga a considerar la existencia de vías de drenaje que omiten las estaciones ganglionares de los niveles superiores, estableciendo una conexión directa entre niveles más allá del alcance de un SOHND y el tumor primario. Respecto a los drenajes contralaterales, la literatura también describe con cierta frecuencia la existencia de metástasis cervicales contralaterales en tumores con lateralidad bien definida, por lo que los depósitos de radiotrazador, si bien no necesariamente implican afectación tumoral, deben ser considerados como potenciales lechos receptores de células tumorales.

6.9.2. DRENAJES CONTRALATERALES INESPERADOS

Prevalencia de los drenajes contralaterales inesperados

De acuerdo con las cifras publicadas por Thomsen⁴²⁸, Shoab³³⁷, Stoeckli¹⁵ (fase de aplicación), Tartaglione¹¹⁸ y Schilling¹⁶ para el ESOSCC, la existencia de drenaje bilateral o contralateral en el estudio linfográfico preoperatorio es relativamente frecuente (10%, 13%, 13.7%, 17% y 18.6% respectivamente). Si bien la mayoría de series refieren cifras por debajo del 20%, en la serie de Flach¹⁷ esta situación se produjo en el 21% de los casos, alcanzando una cifra muy próxima a la descrita por Álvarez para una serie de OCC cT1-4N0 (20.8%), en la que el mayor tamaño tumoral podría explicar con mayor facilidad la extensión regional a territorios contralaterales.

La existencia de drenaje bilateral en el contexto de un tumor con afectación de la línea media constituye un hallazgo esperable debido a la existencia de una red linfática con drenaje cruzado en la línea media, superando de forma consistente la barrera del 50% en las series de Tartaglione¹¹⁸, Schilling¹⁶ y Flach¹⁷ (54%, 60.9% y 67% respectivamente) así como en la serie descrita en el presente estudio (78.6%).

Sin embargo, la prevalencia de drenajes bilaterales o contralaterales en tumores de lateralidad bien definida (drenajes contralaterales inesperados) apenas cuenta con referencias en la literatura, pues la mayoría de series que describen la existencia de drenaje bilateral en el estudio preoperatorio no especifica si éste se produce en el contexto de tumores con afectación de la línea media o en su ausencia, evidenciando una clara despreocupación por la potencial relevancia de los drenajes inesperados.

Destacan no obstante las publicaciones de Stoeckli¹⁵, Schilling¹⁶, Tartaglione¹¹⁸ y Flach¹⁷, quienes describen tasas de entre 12% y 16%. En la serie publicada en 2007 por Stoeckli¹⁵, 7 de los 45 pacientes con tumores sin afectación de la línea media (16%) presentaron drenaje contralateral inesperado (uno de ellos siendo exclusivamente contralateral), resultando positivos 2 de ellos (y desarrollando una recidiva cervical contralateral aislada un tercer paciente, resultando en una tasa de MGC del 6,7%). Con un tamaño muestral similar, en la serie de Flach¹⁷, 8 de los 50 pacientes con tumores lateralizados presentaron drenaje contralateral inesperado (16%), no hallándose enfermedad ganglionar contralateral inesperada en ninguno de ellos. En el ensayo SENT¹⁶, Schilling reportó en el grupo de tumores sin afectación de la línea media (n=369) una tasa de drenajes ipsilaterales del 87%, destacando un 11% de casos con drenaje bilateral y un 2% de drenaje exclusivamente contralateral; entre los 49 pacientes con drenaje contralateral o bilateral, 7 (14%) presentaron enfermedad ganglionar en el cuello contralateral (tasa de MGC del 1.9%). Respecto a la serie de Tartaglione¹¹⁸, hasta un 12% de los pacientes con tumores sin afectación de la línea media presentaba drenaje bilateral en el mapeo linfático prequirúrgico. En la serie actual, de los 61 pacientes con tumores sin afectación de la línea media, 13 mostraron drenaje bilateral en el

estudio preoperatorio (no existiendo drenaje contralateral aislado, como sí describió Schilling¹⁶), alcanzando una proporción de drenajes bilaterales inesperados del 21.3%.

Metástasis ganglionares contralaterales

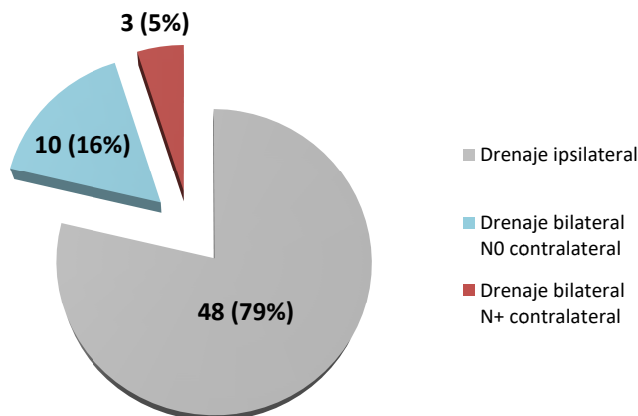
El desarrollo de metástasis ganglionares bilaterales puede ocurrir tanto en tumores de lateralidad bien definida, gracias a la presencia de vías de drenaje linfático que cruzan la línea media, como en tumores con afectación de la línea media que drenan por lo tanto en territorios linfáticos bilaterales. De acuerdo con los resultados presentados por Kowalski³³⁵ en un estudio basado en el END, dicha situación puede llegar a afectar al 33% de los pacientes diagnosticados de OCC cT1-4 e independientemente de la afectación de la línea media, constituyendo además un factor pronóstico indudablemente funesto^{20,429-433}. En el ESOSCC, sin embargo, se trata de un fenómeno menos frecuente, estimándose en alrededor del 9% de los casos⁴³³.

Entre las metástasis ganglionares bilaterales revisten de especial importancia las metástasis ganglionares contralaterales (MGC) definidas por la aparición de enfermedad ganglionar contralateral en tumores sin afectación de la línea media desde el momento del diagnóstico hasta 2 años después de la cirugía. Su existencia responde a las ricas conexiones linfáticas del territorios de cabeza y cuello, que proveen a los tumores de cavidad oral de un drenaje suficientemente extenso como para desarrollar metástasis ganglionares contralaterales incluso en ausencia de proximidad o afectación de la línea media^{20,336,431}.

Existe escasa información publicada acerca de la tasa de MGC en el ESOSCC, y no es posible inferirla a partir de las tasas de metástasis ganglionares bilaterales, pues la ratio entre tumores con afectación de la línea media y bien lateralizados es altamente variable entre serie. La revisión de la literatura al respecto ofrece pocas cifras precisas, aunque en su mayoría son inferiores al 7%, como se aprecia en las derivadas del análisis de los estudios de Stoeckli¹⁵ (6.7%), Pezier¹⁸ (5%), Koo²⁰ (6.4%), Habib⁴³⁴ (2.9%), Flach¹⁷ (0%) y Schilling¹⁶ (1.9%).

En la serie actual, 13 de los 61 pacientes con tumores sin afectación de la línea media presentaron drenaje bilateral en el estudio preoperatorio (proporción de drenajes bilaterales inesperados del 21.3%) (figura 53). De ellos, 2 presentaron depósitos tumorales en el cuello contralateral (Id 24: micrometástasis, Id 39: macrometástasis), diagnosticados gracias a la aplicación de la SLNB en territorios que no habrían sido tratados con el actual *gold-standard*, el vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral. En ninguno de los dos casos las metástasis se acompañaron de ganglios patológicos adicionales en el mismo cuello. La existencia metástasis ganglionares contralaterales en tumores sin afectación de la línea media (4.9% en la presente serie por la presencia de un tercer paciente con MGC, diagnosticado por una recidiva cervical aislada) confirma así que las vías de drenaje evidenciadas en el estudio linfogammagráfico preoperatorio constituyen vías de drenaje con potencial metastásico, poniendo así de relieve un defecto de infradiagnóstico e infratratamiento asociado al END.

Figura 53. Distribución de los tumores con lateralidad bien definida en función de distribución del radiotrazador. La presencia de drenaje bilateral en el estudio prequirúrgico afecta al 21% de los tumores sin afectación de la línea media; de éstos, un 23% contiene depósitos tumorales en el cuello contralateral.



Factores de riesgo para el desarrollo de metástasis contralaterales

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de MGC son:

· *Afectación o proximidad a la línea media*

Constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de MGC. De acuerdo con Koo, Kurita y Kowalski^{20,335,336}, aquellos tumores que cruzan la línea media o se encuentran a menos de 1cm de la misma presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar MGC (riesgo relativo 12.7 y 2.8 respectivamente según Kowalski³³⁵).

· *Localización del tumor*

Según Mukherji⁴³⁵, la lengua móvil y el suelo de la boca presentan una red linfática con drenaje cruzado, por lo que dichos tumores presentan un mayor riesgo de metástasis linfáticas bilaterales. Pedersen⁴²⁷ describió drenajes bilaterales hasta en el 43% de los pacientes con tumores del suelo de la boca, un hallazgo compartido por varios autores, aunque otros sugieren que la dirección de crecimiento del frente tumoral puede influir más que la posición absoluta del tumor^{336,376,433}. Dichos hallazgos se ven reforzados por los resultados de Kurita³³⁶, en cuya serie las MGC en ESOSCC se limitaba a los tumores localizados en la lengua móvil (con una tasa de MGC del 1.9%). En la serie presentada, el 21.3% de los tumores sin afectación de la línea media presentó drenaje contralateral, y la tasa de MGC se sitúa en 4.9% (3 de 61), siendo de 4.3% para tumores de lengua (2/47) y de 14.3% para tumores del suelo de la boca (1/7). El escaso tamaño de los subgrupos impide una valoración estadística de la relación entre localización tumoral y riesgo de MGC.

· *Tamaño tumoral*

Existe una fuerte correlación entre el tamaño tumoral y el riesgo de MGC. Según los datos de Kurita³³⁶, la tasa de MGC en los tumores T1, T2, T3 y T4 fue de 0%, 12.2%, 11.8% y 31.4% respectivamente. Los estudios de Koo²⁰ arrojan una tendencia similar (0%, 8%, 25% y 18%), y en la serie de Bier-Laning, centrada en los tumores de lengua móvil cT1-2N0, se identificó un mayor riesgo de MGC en tumores con un grosor superior a 3.75mm⁴³⁶. En la serie presentada, tanto los dos casos con metástasis contralateral identificada por SLNB como el caso manifestado mediante una recidiva ganglionar aislada se produjeron en tumores pT2.

· *Grado de diferenciación histológica*

El riesgo de MGC aumenta con el grado tumoral, tal y como han descrito diversos autores^{336,341,433,434,437}. En la serie presentada, los dos casos con metástasis contralateral diagnosticada por SLNB se produjeron en tumores moderadamente diferenciados.

· *Invasión perineural y linfovascular*

Constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de MGC^{335,341,433}. En la serie presentada, los dos casos con metástasis contralateral se produjeron en tumores con invasión perineural, aunque no se detectó afectación linfovascular. El caso diagnosticado de forma diferida bajo forma de recidiva cervical aislada estaba asociado a un tumor con PNI y LVI.

· *Ausencia de inflamación peritumoral*

El estudio de González-García³⁴¹ demuestra una correlación inversa entre la inflamación peritumoral y el desarrollo de MGC.

· *Extensión extranodal*

Según un análisis multivariante publicado por Feng en 2014, la presencia de ENE constituye un factor de riesgo independiente para la presencia de enfermedad ganglionar contralateral en tumores sin afectación de la línea media, con un riesgo relativo de 12.978 (IC95 1.328-126.829, p=0.028)³⁷⁶.

· *Presencia de metástasis ganglionares ipsilaterales*

De acuerdo con el estudio de Koo²⁰, la presencia de diseminación ganglionar clínica unilateral se asocia a un incremento en el riesgo de presentar enfermedad ganglionar oculta (36% frente a 5% en su serie). No obstante, tal y como demostró Lim⁴³⁸ en 2006, el desarrollo de MGC (1.9% en su serie, que sólo recoge tumores de lengua) no tiene por qué acompañarse de metástasis ipsilaterales, por lo que un VGC ipsilateral

negativo no implica que el cuello contralateral se encuentre libre de enfermedad, a pesar de que la presencia de metástasis ganglionares ipsilaterales constituya un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis ganglionares contralaterales⁴³¹. Dichos hallazgos son compartidos por la serie actual, dos de los tres pacientes con MGC presentaban asimismo enfermedad ganglionar en el cuello ipsilateral.

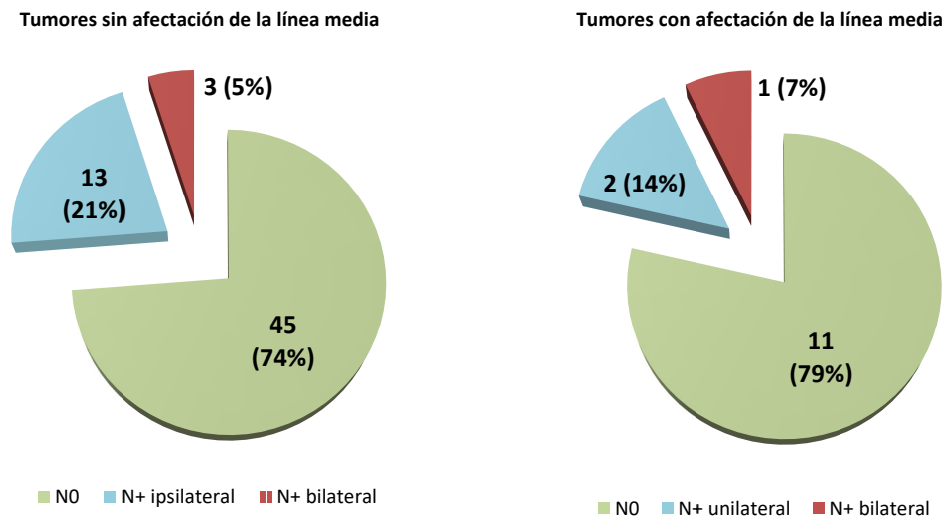
Relevancia del estudio de los drenajes contralaterales

La presencia de drenajes contralaterales en el estudio prequirúrgico no implica la presencia de depósitos tumorales, pero sí pone de manifiesto la existencia de una vía de drenaje linfático con potencial para facilitar el tránsito de células tumorales hacia el territorio linfático en cuestión. Es por ello que las guías actuales defienden su exéresis, con el objetivo de determinar el *status* ganglionar del cuello contralateral¹⁸³, si bien algunos autores siguen defendiendo analizar únicamente los ganglios ipsilaterales²².

La relevancia de los drenajes contralaterales en el estudio linfogammagráfico depende necesariamente de la tasa de metástasis ganglionares halladas en dichos ganglios. En la presente serie, el 21.3% de los pacientes con tumores de lateralidad bien definida presentó drenaje contralateral inesperado (13 de 61), una cifra discretamente superior a las presentadas por Stoeckli¹⁵, Schilling¹⁶, Tartaglione¹¹⁸ y Flach¹⁷ (16%, 16%, 14% y 12% respectivamente). De ellos, 2 fueron diagnosticados de enfermedad ganglionar contralateral inesperada (3.3%) gracias a la biopsia del ganglio centinela, siendo uno de ellos una micrometástasis (Id 24) y el otro una macrometástasis (Id 39). Además, un tercer paciente (Id 66) sin invasión de la línea media ni drenaje bilateral en el estudio preoperatorio presentó una recidiva ganglionar contralateral en ausencia de tumor primario, sugiriendo un posible fracaso en el protocolo diagnóstico por la incapacidad de detectar la existencia de vías de drenaje linfático hacia el cuello contralateral y estableciendo así una tasa de MGC en la presente serie de 4.9% (3 de 61), una cifra muy similar a las descritas por Stoeckli¹⁵ (6.7%), Pezier¹⁸ (5%) y Koo²⁰ (6.4%). No obstante, la recidiva se produjo tras la realización de un VGC derecho motivado por la positividad de la biopsia del ganglio centinela, por lo que la recidiva ganglionar contralateral también podría explicarse por la migración de células tumorales desde un ganglio en tránsito (ganglios linguales de Ozeki²⁷⁸) siguiendo un patrón de drenaje alterado por el vaciamiento ganglionar derecho, lo que a su vez explicaría la ausencia de migración de radiotrazador al cuello contralateral en el estudio prequirúrgico.

La existencia de metástasis cervicales bilaterales, si bien considerada esperable en los tumores con afectación de la línea media, presenta igualmente un peso significativo entre los tumores de lateralidad bien definida en la serie actual (figura 54). Además, la presencia de enfermedad cervical en los pacientes con drenaje bilateral inesperado no es menos apreciable (19% en la presente serie, 14% en la de Schilling¹⁶), por lo que el estudio de los drenajes contralaterales en pacientes afectados de tumores de lateralidad bien definida es imprescindible para establecer un diagnóstico completo.

Figura 54. Distribución de los casos N+ (N_{+sn} , pN+ por realización de VGC o con evidencia de enfermedad ganglionar por recidiva cervical aislada) en función de la localización de la enfermedad ganglionar. Izquierda: Tumores sin afectación de la línea media (61 pacientes). Derecha: Tumores con afectación de la línea media (14 pacientes).

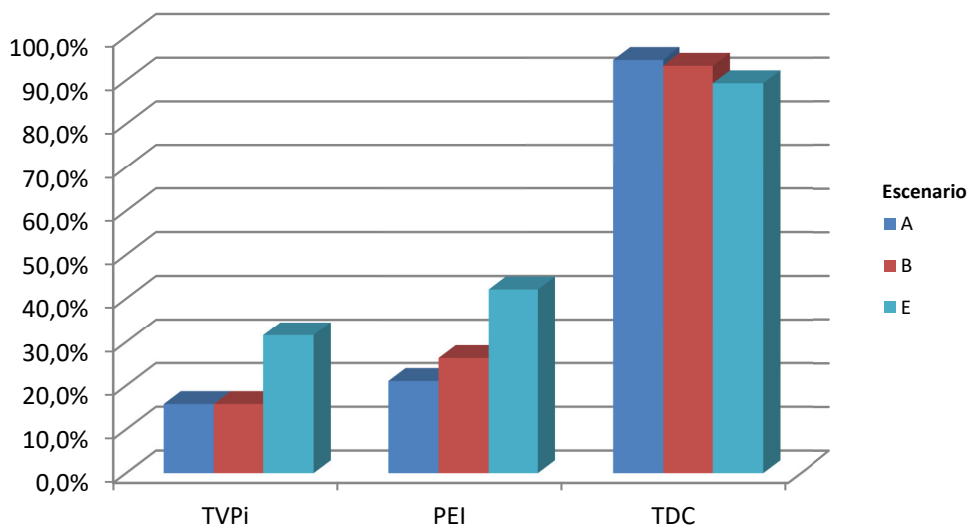


Manejo del cuello contralateral cN0 en tumores sin afectación de la línea media

El manejo del cuello contralateral clínicamente negativo (cN0) constituye un motivo de controversia, especialmente cuando no existen factores de riesgo que predigan una alta probabilidad de MGC (proximidad o afectación de la línea media, tumores de paladar, grosor tumoral superior a 3.75mm⁴³⁶). La posible afectación metastásica de ganglios contralaterales inesperados reviste de especial importancia, puesto que dichos ganglios quedan fuera del alcance diagnóstico y terapéutico de un vaciamiento cervical ipsilateral electivo, suponiendo a la vez un infradiagnóstico y un infratratamiento.

La existencia de metástasis linfáticas contralaterales inesperadas constituye uno de los factores que explican el infratratamiento asociado al END (figura 55). En la presente serie (TVPi 15.8%, PEI 21.1%, TDC 94.7%) un abordaje basado en el SOHND (unilateral para las lesiones de lateralidad bien definida y bilateral para aquellas con afectación de la línea media) habría infradiagnosticado 3 pacientes (TVPi 31.6%, PEI 42.1%, TDC 89.3%), siendo esperable una posterior recidiva cervical aislada, asociada a un peor pronóstico. Si bien la casuística es escasa como para establecer un patrón, cabe destacar que en los dos casos detectados mediante la biopsia del ganglio centinela, los ganglios afectados se encontraban en los niveles I y II, aunque el estudio prequirúrgico evidenció captación de radiotrazador en los niveles I a V. En definitiva, en caso de haberse decidido no biopsiar aquellos ganglios con depósito de radiotrazador en territorios cervicales contralaterales inesperados (TVPi 15.8%, PEI 26.3%, TDC 93.3%), 2 pacientes habrían sido infradiagnosticados y, con toda probabilidad, habrían desarrollado una recidiva cervical contralateral temprana durante el seguimiento.

Figura 55. Evolución de los parámetros TVPi, PEI y TDC en los diferentes escenarios simulados con la casuística de la serie descrita



TVPi: Tasa de Verdaderos Positivos con diagnóstico incompleto; PEI: Proporción de Enfermos Infradiagnosticados; TDC: Tasa de Diagnóstico Completo; VP: Verdaderos Positivos; FN: Falsos Negativos; Escenario A: aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Métodos; Escenario B: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados; Escenario E: aplicación de un protocolo basado en el SOHND (ipsilateral para tumores de lateralidad bien definida, bilateral para aquellos con afectación de línea media)

Así pues, la biopsia del ganglio centinela en el cuello contralateral en ausencia de afectación de la línea media permitió en la presente serie diagnosticar 2 de los 3 casos de afectación ganglionar contralateral inesperada (TVPi 15.8%, PEI 21.1%, TDC 94.7%), cuya prevalencia alcanzó el 4.9% en los pacientes con tumores de lateralidad bien definida. A pesar de que algunos autores justifican la omisión de los drenajes contralaterales inesperados asumiendo que los eventuales depósitos tumorales en dichas localizaciones tienen bajo riesgo de actividad metastásica (como ocurre con las ITC), los resultados hallados en la presente serie demuestran el potencial metastásico de las MGC tanto por la detección de una macrometástasis como por el desarrollo de una recidiva cervical aislada contralateral.

De acuerdo con los hallazgos de la presente serie y con las recomendaciones vigentes¹⁸³, la mera existencia de drenajes contralaterales en el estudio linfogammagráfico preoperatorio constituye una justificación suficiente para su análisis, independientemente de su localización.

6.9.3. DRENAJES INESPERADOS A TERRITORIOS MÁS ALLÁ DE LOS NIVELES I-III

Prevalencia de los drenajes más allá de los niveles I-III

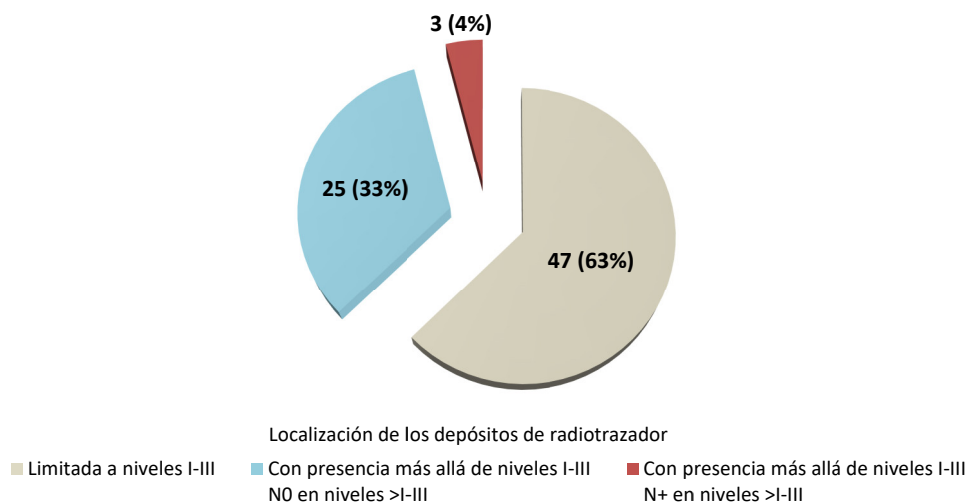
La presencia de ganglios más allá de los niveles I a III con captación de radiotrazador constituye un hallazgo inesperado como primera estación de drenaje aunque no infrecuente como escala sucesiva en el contexto del drenaje secuencial del radiotrazador. Su posible afectación metastásica reviste de especial importancia, puesto que dichos ganglios quedan fuera del alcance diagnóstico y terapéutico de un SOHND, en cuyo caso un vaciamiento ganglionar electivo supondría a la vez un infradiagnóstico y un infratratamiento.

En una serie de 108 pacientes, Loree⁴³⁹ describió una tasa de drenajes ipsilaterales a niveles IV y V del 7.4%, independientemente del orden de aparición. Por su parte, Tartaglione llegó a describir la identificación de los niveles IV y V como primera estación de drenaje en 8 de 434 pacientes (1.8%), aunque también subrayó que la aplicación de un protocolo en dos días (como en el presente estudio) se relacionó con un incremento en la detección de hotspots en los niveles IV y V ($p=0.498$)¹¹⁸. En el ensayo ACOSOG Z0360¹⁵¹, 40 pacientes (28.6% de un total de 140) presentaron depósitos de radiotrazador en los niveles IV y/o V, aunque sólo 5 de ellos (3.6%) en ausencia de ganglios calientes en los niveles I-II-III.

La afectación metastásica de los nivel IV y V en tumores de cavidad oral en fase inicial constituye un hallazgo infrecuente (1.4% en la serie de Farmer¹⁵¹, 3.6% en la serie de Shah¹⁹). Cuando se produce, se describe habitualmente en relación con tumores de lengua móvil^{142-145,203,211}, ya sea en forma de *skip metastasis* o en el marco de un drenaje secuencial. El detallado estudio de Mølstrøm²¹¹ confirma además que su existencia se correlaciona con una mayor tendencia a presentar *ganglios calientes* en niveles IV y V en la gammagrafía prequirúrgica; en su serie de 220 pacientes, 43 de los 60 (72%) ganglios detectados en nivel IV provenían de tumores de lengua móvil.

En la serie presentada, se detectó drenaje más allá de los niveles I a III en el 37.3% de los pacientes (28 de 75), ya sea en el estudio prequirúrgico o mediante el mapeo intraoperatorio con la sonda gamma (figura 56). Sólo en 4 casos dicha situación se produjo en el cuello contralateral para tumores de lateralidad bien definida (Id 69, Id 74, Id 20, Id 25), aunque en ninguno de ellos se detectó presencia de depósitos tumorales. La tasa de depósitos de radiotrazador en niveles bajos (>I-III) resulta moderadamente superior a la del ensayo ACOSOG Z0360¹⁵¹ (37.3% frente a 28.6%), así como su detección en ausencia de depósitos en niveles I a III (6.7% frente a 3.6%) y la presencia de enfermedad en dichos territorios (4.0% frente a 1.4%).

Figura 56. Distribución de los depósitos de radiotrazador en función de su presencia o ausencia en territorios más allá de los niveles I-III (detectados mediante LSG, SPECT-CT o sonda gamma)



En la presente serie, la prevalencia de las skip metastasis se sitúa en 1.3% (1 de 75), enmarcándose en los valores habitualmente publicados para este fenómeno (<6%^{139-141,146-150}).

Al margen de la afectación de niveles bajos (IV y V), existen otros territorios de drenaje ipsilateral inesperado, tal y como describieron Woolgar¹⁴ (ganglios parafaríngeos, linguales, bucales) y Ando (ganglios parahioideos⁴⁴⁰). Sin embargo es escasa la literatura referente a drenajes atípicos más allá de los niveles IV y V en el ESOSCC, cobrando mayor relevancia en los tumores de origen cutáneo⁴⁴¹.

La afectación de ganglios en la región parafaríngea y retrofaríngea es extraordinariamente infrecuente en el cáncer de cavidad oral (0.37% en la serie de 2.678 pacientes de Tseng⁴⁴²), y se asocia con un peor pronóstico^{443,444}. En la presente serie se detectó un único depósito de radiotrazador en región parafaríngea (1.3%), aunque resultó negativo una vez analizado el ganglio mediante cortes seriados.

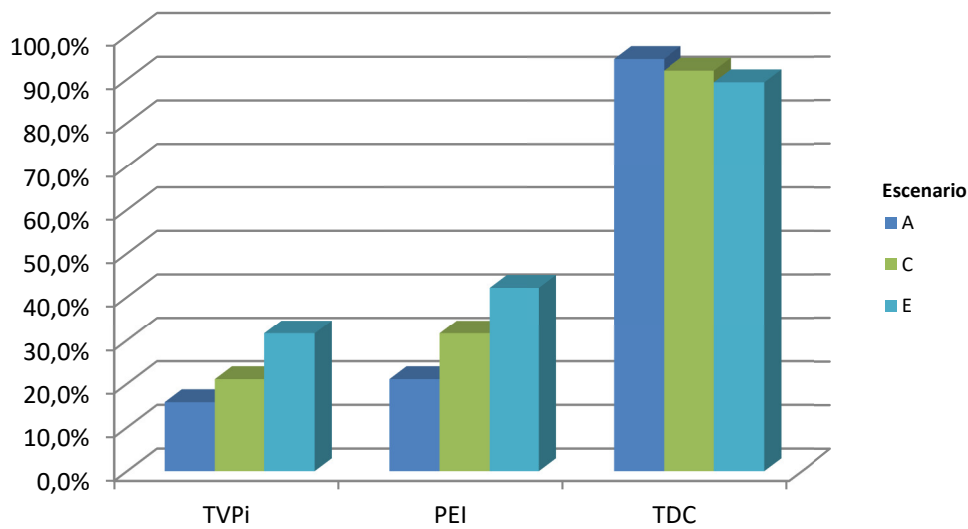
La existencia y posible afectación de los ganglios linguales, descritos por Ozeki²⁷⁸ y que son inconstantes en la población general, es de difícil detección y cuenta de momento con escaso soporte en la literatura⁴⁴⁵, aunque parecen relacionarse con un peor control locorregional⁴⁴⁶. En la presente serie no se dispone de casos que ilustren la existencia de ganglios linguales, aunque un caso de recidiva regional contralateral parece sugerir la migración de células tumorales desde dichos ganglios como posible origen de la recidiva ganglionar contralateral.

Relevancia del estudio de los drenajes más allá de los niveles I-III

Más de un tercio de los pacientes presentó depósitos de radiotrazador en territorios linfáticos más allá de los niveles I a III (figura 57), hallándose enfermedad en 3 pacientes (TVPI 15.8%, PEI 21.1%, TDC 94.7%), que no habrían sido diagnosticados en caso de haberse realizado un SOHND (TVPI 31.6%, PEI 42.1%, TDC 89.3%) o si se hubiese omitido la biopsia de los mismos por considerarse de bajo riesgo (TVPI 21.1%, PEI 31.6%, TDC 92.0%).

A pesar de que algunos autores justifican la omisión de los drenajes más allá de los niveles I-III asumiendo que los eventuales depósitos tumorales en dichas localizaciones tienen bajo riesgo de actividad metastásica (como ocurre con las ITC), los resultados hallados en la presente serie (3 Ma+ -dos de ellas en un mismo paciente- y 1 mi+) demuestran el potencial metastásico de los depósitos tumorales en dichos territorios.

Figura 57. Evolución de los parámetros TVPi, PEI y TDC en los diferentes escenarios simulados con la casuística de la serie descrita



TVPi: Tasa de Verdaderos Positivos con diagnóstico incompleto; PEI: Proporción de Enfermos Infradiagnosticados; TDC: Tasa de Diagnóstico Completo; VP: Verdaderos Positivos; FN: Falsos Negativos; Escenario A: aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Métodos; Escenario C: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III; Escenario E: aplicación de un protocolo basado en el SOHND (ipsilateral para tumores de lateralidad bien definida, bilateral para aquellos con afectación de línea media)

El 4% de los pacientes de la presente serie presentó enfermedad en territorios más allá de los niveles I a III en forma de *skip metastasis*. Dicha cifra se encuentra próxima a la tasa de afectación de los niveles IV y V descrita por Shah¹⁹ y Ross²¹ tras la realización de un END (3.5% y 4% respectivamente), aunque la prevalencia real puede ser superior a la descrita en sus estudios, dado que el protocolo de análisis histológico es menos exhaustivo sobre un espécimen de VGC que sobre un SLN.

La existencia de drenajes a niveles bajos en el estudio prequirúrgico no implica necesariamente la existencia de depósitos tumorales pero, tal y como muestran los estudios presentados así como la serie actual, sí se relaciona con la posibilidad de desarrollarlos, incluso en ausencia de afectación de los niveles I a III. Es por ello por lo que la técnica del ganglio centinela constituye una herramienta superior al SOHND en la correcta identificación de posibles metástasis ipsilaterales inesperadas, con el potencial de reducir el infratratamiento asociado al SOHND a la vez que evita la morbilidad derivada de la aplicación sistemática de VGC más amplios (SOHND extendido, MRND).

6.9.4. PAPEL DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES CON AFECTACIÓN DE LA LÍNEA MEDIA

De la misma forma que la SLNB permite detectar drenajes (y metástasis) contralaterales inesperados en tumores sin afectación de la línea media (superando así al VGC unilateral), parece sensato suponer que su aplicación en tumores con afectación de la línea media también puede limitar la morbilidad quirúrgica en caso de no existir vías de drenaje linfático bilateral a pesar de la afectación de la línea media.

De acuerdo con las series de Schilling¹⁶ y Tartaglione¹¹⁸, entre un 39% y un 46% de los pacientes con tumores con afectación de la línea media presentaron un drenaje unilateral en el mapeo linfático preoperatorio (33% en la serie de Flach¹⁷, aunque contaba únicamente con 6 pacientes con tumores centrales). Si bien en la serie presentada el porcentaje es significativamente menor (14.3%) y no existió recidiva cervical en el cuello no estudiado mediante biopsia del ganglio centinela (una información no disponible en los estudios citados), los datos disponibles sugieren que la biopsia del ganglio centinela constituye una herramienta de especial utilidad para reducir la morbilidad quirúrgica en pacientes con tumores con afectación de la línea media, evitando la realización innecesaria de un vaciamiento ganglionar cervical.

No obstante, la eficacia de la SLNB en los tumores con afectación de la línea media queda supeditada a la capacidad de minimizar la pérdida de sensibilidad derivada de los efectos *blooming* y *shine-through*, especialmente relevantes en los tumores del suelo de la boca y de lengua móvil.

6.10. RELEVANCIA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELA

La variabilidad en la definición de GC conlleva de forma inevitable una similar variabilidad en la definición del ganglio no centinela (GNC). De forma estricta, dicha definición aplica a aquellos ganglios sin captación de trazador, aunque no implica de forma necesaria la incapacidad para albergar depósitos tumorales.

La presencia de metástasis adicionales en ganglios no centinela es frecuente en el OSCC (36.8% de los cuellos $N_{(sn)}$ en la presente serie, 31% en los pacientes $N_{(sn)}$ en la serie de den Toom y 15% en la de Schilling¹⁶), por lo que la realización de un vaciamiento ganglionar cervical resulta obligada en presencia de depósitos tumorales en el GC. En la mayoría de casos, las metástasis en GNC se encuentran en el mismo nivel o en el nivel adyacente al GC positivo^{125,366,367}, aunque también se ha descrito la presencia de metástasis en GNC en niveles no adyacentes al GC positivo.

Los GNC+ pueden explicarse por tres razones: por la dificultad de depositar trazador en aquellos ganglios saturados de masa tumoral⁴⁴⁷, por la alteración del drenaje linfático en respuesta a émbolos tumorales o por la masa del tumor primario, o por la incorrecta infiltración de trazador peritumoral. La situación más peligrosa, sin embargo, es aquella en la que se produce captación de trazador en un ganglio libre de enfermedad mientras que un GNC presenta depósitos tumorales (GNC+ en $NO_{(sn)}$), pues puede constituir un motivo de falso negativo de la prueba. Es por ello que la sospecha clínica durante la exploración quirúrgica es considerada suficiente para justificar la exéresis de GNC y su análisis histológico definitivo mediante un protocolo estándar con hematoxilina/eosina¹⁸³.

En la presente serie, el análisis de los GNC_Q se realizó aplicando el mismo protocolo histológico que para los GC (citología de impronta, cortes congelados y cortes seriados). Gracias al análisis intraoperatorio de los GNC, un paciente diagnosticado de un tumor del suelo de la boca con afectación de la línea media (Id 46) fue diagnosticado de enfermedad ganglionar en el cuello derecho, siendo éste $NO_{(sn)}$. Además, también permitió evitar un VGC diferido en un paciente diagnosticado (de forma diferida) de $N_{(sn)}$ por $mi+$ (Id 66).

GNC+ en cuellos $N_{(sn)}$

La existencia de enfermedad tumoral en ganglios sin depósitos de radiotrazador en cuellos $N_{(sn)}$ no es infrecuente, y ha sido extensamente estudiada en el melanoma y el cáncer de mama, donde se ha relacionado con la profundidad de invasión tumoral en el GC afectado y la

localización microanatómica de las metástasis^{407,448-450}. Una extensa revisión de la literatura publicada por Den Toom cuantifica esta situación en un 31% para tumores de cavidad oral³⁶⁶ y relaciona el riesgo con el tamaño de la metástasis en el GC (13% para ITC, 20% para micrometástasis y 40% para macrometástasis). Gurney³⁶⁷ señala esta situación en hasta el 34% de los especímenes de VGC en cuellos N_(sn), ya sea en el mismo nivel que el GC+ (43%), en un nivel adyacente (50%) o en un nivel no adyacente (7%). Otros autores, sin embargo, señalan una tasa de GNC+ en N_(sn) mucho menor (4.8% en la serie de Contaldo³³⁸), llegando a sugerir que un VGC terapéutico tras el hallazgo de un GC positivo conlleva una tasa de sobretratamiento del 94.8%, siendo ésta una afirmación muy discutible y sin soporte en la literatura.

Respecto a su localización, algunos autores se apoyan en que los GNC+ en N_(sn) se localizan en habitualmente el mismo nivel linfático que el GC+^{367,451}, por lo que sugieren realizar un vaciamiento ganglionar supraselectivo de los niveles que presentan ganglios centinela¹²⁵ durante el mismo procedimiento. Sin embargo, dicho planteamiento aumenta significativamente la morbilidad de la cirugía y no permite detectar los GNC+ en otros niveles, una situación no tan infrecuente en la serie de Gurney³⁶⁷.

En la presente serie, el 36.8% de los cuellos N_(sn) presentaba depósitos tumorales adicionales en ganglios no centinela, una cifra similar a las descritas por Den Toom³⁶⁶ y Gurney³⁶⁷. De acuerdo también con los resultados de Den Toom³⁶⁶, se trata de un fenómeno especialmente relacionado con la presencia de macrometástasis en el GC. En la presente serie 3 pacientes con diagnóstico de N_(sn) por micrometástasis o ITC (3/6) presentaban macrometástasis en ganglios sin captación de radiotrazador (Id 24, Id 46, Id 66), aunque solo en un caso coexistían en el mismo hemicuello (Id 66). Resulta sorprendente que la proporción de casos con enfermedad ganglionar adicional en GNC no sea menor en pacientes N_(sn) por mi+ o IT (50%, 3/6) que en pacientes N_(sn) por Ma+ (50%, 6/12), aunque si la distinción se realiza por hemicuellos sí que se aprecia una mayor relación con las macrometástasis (46%, 6/13) que con las micrometástasis o ITC (17%, 1/6). Dicho hallazgo demuestra que la SLNB no necesariamente detecta el depósito tumoral de mayor tamaño lo que obliga a considerar la indicación de VGC en pacientes con GC+ para mi+ o ITC más por la posible coexistencia de otros depósitos tumorales que por su propio potencial metastásico.

Respecto a la relación de los depósitos tumorales adicionales con el número de GC+, Den Toom señala en su revisión³⁶⁶ tasas próximas para pacientes con un único GC+ frente a aquellos con más de un GC+ (24% y 29% respectivamente), de forma similar a los hallazgos de la presente serie (37.5% y 33.3% respectivamente).

Finalmente, la proporción de GC positivos entre todos los GC analizados por cada paciente pareció guardar relación con el riesgo de presentar enfermedad ganglionar adicional en el estudio de Den Toom³⁶⁶ (19% en pacientes con ≤50% GC+ y 38% en pacientes con >50% GC+), una interpretación inspirada en la publicación de Patel acerca de la densidad linfática⁴⁵². En la presente serie la tendencia parece inversa (50% y 14% respectivamente), aunque la existencia de varios casos en los que la mitad de los GC resulta positivo hace que una sutil variación en el

umbral (<50% vs ≥50%) cambie sustancialmente las proporciones (40% y 33.3% respectivamente), por lo que la asociación entre la proporción de GC+ y el riesgo de GNC+ debe ser interpretada con suma cautela.

La capacidad para predecir la existencia de enfermedad ganglionar más allá de los ganglios centinela reviste de especial importancia, pues ayuda a definir la actitud terapéutica sobre el cuello. Si bien se han descrito nomogramas destinados a tal efecto en el cáncer de mama⁴⁵³, es necesario ampliar estudios como el de Gurney³⁶⁷ para establecer protocolos similares para el OSCC, especialmente en relación a la presencia de depósitos ganglionares adicionales en pacientes con micrometástasis o ITC en el GC. En cualquier caso, no parece sensato cuestionar la indicación del vaciamiento ganglionar cervical en pacientes N_(sn)+ tal y como sugiere Contaldo³³⁸.

GNC+ en cuellos NO_(sn)

La identificación de enfermedad tumoral en GNC en un cuello NO_(sn) es muy infrecuente, siendo difícil de precisar su prevalencia salvo en estudios de validación. Cuantificada en un 1.3% y un 4% de los OSCC NO_(sn) en las series de Yoshimoto³⁹⁸ y Stoeckli³⁰³ respectivamente, constituye la principal limitación del ganglio centinela, pues es motivo de falsos negativos de la técnica que pueden manifestarse en el seguimiento del paciente en forma de recurrencias cervicales tempranas.

En la serie descrita, 4 cuellos inicialmente estadiados como NO_(sn) demostraron albergar depósitos tumorales, ya sea por el desarrollo de una recidiva cervical aislada (2 casos), por el estudio de la pieza de VGC (1) o por el análisis de un GNC sospechoso (1).

Conclusión

Si bien el estudio de los GNC sospechosos resultó crucial para diagnosticar enfermedad en un cuello NO_(sn) (Id 46) y para evitar un VGC diferido en un paciente con una mi+ en el GC (Id 66_(D)), el análisis de los GNC no sospechosos (aquellos extirpados conjuntamente con el GC) no permitió identificar enfermedad ganglionar adicional.

Parece pues sensato recomendar enviar a estudio intraoperatorio todo GNC sospechoso, siguiendo el mismo protocolo de análisis histológico que los GC. Sin embargo, no parece justificado remitir a estudio intraoperatorio aquellos GNC_{IQ} no sospechosos (extirpados por la proximidad con el GC); en la presente serie, su análisis mediante IC/FS repercutió en la carga de trabajo del equipo de anatomía patológica, sin lograr aportar información de relevancia para el diagnóstico y manejo terapéutico. Se recomienda pues efectuar su análisis de forma diferida, con una tinción estándar H/E, aplicando el mismo protocolo de estudio acordado para el análisis de los ganglios detectados en una pieza de vaciamiento ganglionar.

6.11. PAPEL DEL SPECT-CT EN LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

La linfogammagrafía planar (LSG) ha constituido durante años la técnica de elección para el mapeo preoperatorio del drenaje linfático cervical en la técnica del ganglio centinela. Sin embargo, la LSG ofrece imágenes bidimensionales, por lo que aporta únicamente información acerca de la cantidad, lateralidad y localización aproximada de los depósitos de radiotrazador²⁵⁷, a la vez que ofrece información cronológica acerca de la secuencia de drenaje. Su principal limitación es la ausencia de información anatómica, dificultando en gran medida la identificación intraoperatoria de los ganglios¹⁵¹. Además, infraestima con cierta frecuencia el número de ganglios centinela, especialmente cuando éstos se encuentran próximos entre ellos o próximos al tumor primario (fenómeno *blooming*)^{151,235}.

El desarrollo y la progresiva implementación del SPECT y el SPECT-CT como complemento del estudio prequirúrgico en el protocolo del ganglio centinela, ha permitido ampliar la información bidimensional de la linfogammagrafía planar aportando información tridimensional con eventual correlación anatómica, de especial relevancia para la ejecución quirúrgica de la técnica.

Las imágenes de SPECT se consiguen mediante la rotación de la gamma cámara (ya sea de cabezal único o múltiple), logrando así una serie de imágenes que son posteriormente reconstruidas para dar lugar a estudio tomográfico tridimensional. En un interesante estudio de Tartaglione basado en el ensayo SENT¹¹⁸, el uso de SPECT se asoció con un significativo incremento del número de ganglios biopsiados en el nivel I (25.7% de los casos estudiados mediante SPECT frente al 16.5% en los pacientes estudiados con LSG). El mismo estudio determinó una disminución de la tasa de falsos negativos del 13.5% al 10% con la introducción del SPECT como estudio preoperatorio.

La combinación del SPECT con un TAC convencional (SPECT-CT) da lugar a un estudio que permite localizar con una gran precisión anatómica los depósitos de radiotrazador. En caso de estar disponible, debe realizarse tras la toma de las imágenes planares tardías, aunque su uso no es indispensable para la adecuada ejecución del protocolo del ganglio centinela²⁶³.

Aunque el uso de equipos de tomografía computerizada de baja resolución ha fomentado conclusiones dispares acerca de la utilidad del SPECT-CT en el mapeo del ganglio linfático para el OSCC^{325,369,454-456}, la progresiva mejoría en la resolución de los equipos de SPECT-CT (*multi-*

slice SPECT-CT) ha aportado un grado de precisión superior en la identificación y localización de los depósitos de radiotrazador^{234,457}.

Ya en 2006, Bilde³⁶⁹ llegó a detectar hasta un 47% más de ganglios centinela con el SPECT-CT que con la linfogammagrafía planar. Años después, en 2009, Haerle³²⁵ publicó una serie que reforzaba las conclusiones de Bilde, aunque las guías publicadas ese mismo año seguían destacando la ausencia de consenso acerca de su utilidad real en el contexto de la SLNB²³⁵. En 2013, Wagner⁴⁵⁵ presentó un estudio defendiendo las ventajas del SPECT-CT frente a la LSG, que incluían: una mayor exactitud en la localización del GC, reducción de los falsos positivos derivados de contaminación por radiotrazador, reducción de los falsos negativos (por la visualización de ganglios captantes no identificados en la LSG) y capacidad de planificar la cirugía con mayor precisión.

Actualmente existe consenso acerca de la superioridad del SPECT-CT frente a la LSG por su capacidad de ofrecer información anatómica de especial relevancia para la localización intraoperatoria de los ganglios centinela⁴⁵⁷⁻⁴⁶⁰, que se traduce además en una reducción del tiempo quirúrgico³²⁵. La mayoría de autores defienden además que el uso de SPECT-CT aumenta la tasa de identificación del GC (98.7% en la presente serie, frente a 98.6% en el meta-análisis de Liu³¹³) a la vez que ofrece una mayor precisión en la identificación de los GC, aunque existen dudas acerca de su utilidad en la reducción de la sensibilidad por el fenómeno *blooming*^{290,326,369,457}. La correcta diferenciación del depósito de trazador en el lugar de inyección de los depósitos producidos en el marco de su diseminación linfática se correlaciona con un incremento del número de ganglios centinela peritumorales detectados mediante SPECT-CT frente a la LSG^{369,457,460} (un hallazgo no compartido en la serie descrita), aunque el rendimiento diagnóstico del SPECT-CT en el suelo de la boca sigue siendo inferior al que ofrece en otras localizaciones de la cavidad oral^{457,461} (también en la presente serie, donde el único caso de fracaso en la detección prequirúrgica de drenaje corresponde a un tumor del suelo de la boca). Por otra parte, la información anatómica aportada por el SPECT-CT puede reducir la morbilidad de la cirugía al identificar depósitos de trazador extralinfáticos que podrían artefactar una linfogammagrafía planar dificultando su adecuada interpretación²⁷⁵.

Tal y como apuntó ya en 2014 Valdés Olmos⁴⁶², la incorporación del SPECT-CT en el protocolo del ganglio centinela ha constituido un cambio en el paradigma de la fase quirúrgica del tratamiento, pasando de *open and see* al *see and open*, subrayando así la posibilidad de ejecutar la cirugía de forma planificada y precisa gracias a la información aportada por el SPECT-CT.

En definitiva, el SPECT-CT es una herramienta de especial utilidad para ofrecer información topográfica al equipo quirúrgico, a la vez que aumenta la sensibilidad en la detección de ganglios próximos al tumor y contribuye a reducir la morbilidad del procedimiento. Si bien hay estudios que demuestran un aumento en la supervivencia de pacientes afectos de melanoma⁴⁶³ en relación con el uso de SPECT-CT para la biopsia del ganglio centinela, son necesarios aún estudios para determinar si dicha correlación es extrapolable a los pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral.

6.12. MANEJO DE LAS MICROMETÁSTASIS E ITC

La presencia de **macrometástasis** ganglionares se asocia a un peor pronóstico, con una disminución de la supervivencia específica de enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global ($p=0.0001$, $p=0.017$ y $p=0.008$ respectivamente en el estudio de Broglie¹⁵⁷). Sin embargo, existe controversia acerca de la relevancia pronóstica de las micrometástasis y los depósitos de células tumorales aisladas en el OSCC. A pesar de que la presencia de ITC o micrometástasis no se relaciona con un peor pronóstico en el cáncer de mama^{410,464}, cada tumor tiene un comportamiento biológico diferenciado, por lo que no es prudente inferir su relevancia clínica en el OSCC a partir de otros tipos de tumor.

Las **células tumorales aisladas** (ITC) no presentan signos histológicos de actividad metastásica (reacción estromal, proliferación) ni penetración de las paredes de los senos linfáticos, por lo que parecería sensato que no se asociaran a un peor pronóstico¹⁵⁷. Sin embargo, algunos autores han demostrado una relación entre la presencia de ITC y un mayor riesgo de GNC+ (20% en la serie de Atula⁴⁶⁵, 13% en una revisión de 8 estudios publicada por Den Toom³⁶⁶ y 0% en la presente serie), un hallazgo compartido por van Deurzen en una revisión de 836 pacientes con cáncer de mama⁴⁵⁰. Además, en su serie de 111 pacientes, Broglie¹⁵⁷ evidenció una reducción de la supervivencia específica de enfermedad¹⁵⁷ en los pacientes con ITC frente a los pacientes NO_(sn), justificando así la realización de un VGC terapéutico para dichos casos. En el ensayo SENT¹⁶, la presencia de ITC también fue interpretada como criterio para realizar un VGC terapéutico, aunque se demostró que se relacionan con mejor pronóstico frente a otros tipos de metástasis ganglionares ($p= 0.032$).

La presencia de **micrometástasis** también se ha relacionado con una reducción de la supervivencia específica de enfermedad (superior a la de aquellos pacientes con macrometástasis pero inferior a la de los pacientes pNO^{157,338,400}) y un mayor riesgo de GNC+ (46% en la serie de Atula⁴⁶⁵, 21% en la de Melkane⁴⁰⁰ y 20% en una revisión de 8 estudios publicada por Den Toom³⁶⁶ y 60% en la serie actual). Algunos autores defienden por el contrario que la presencia de micrometástasis no se correlaciona con un peor pronóstico⁴⁶⁶, aunque su capacidad para presentar extensión extranodal¹⁵⁷ indica su capacidad invasora y contribuye a reforzar que la posición más prudente es realizar un vaciamiento ganglionar terapéutico⁴⁰⁰.

Aunque exista discusión al respecto, las guías actuales¹⁸³ recomiendan que todo paciente con depósitos tumorales en el estudio histológico reciba tratamiento adicional,

independientemente de su tamaño (macrometástasis, micrometástasis o ITC). Debido a la escasez de literatura al respecto, son necesarios más estudios para afianzar o corregir las recomendaciones actuales acerca del manejo del cuello ante la detección de micrometástasis o ITC en el ESOSCC. Dichos estudios deberán sin embargo tener en consideración el principio de incertidumbre propuesto por Weaver³⁶², basado en el hecho de que cuando se detecta un depósito tumoral bajo el microscopio, no necesariamente se identifica su mayor diámetro, lo que implica un potencial infradiagnóstico de los mismos. Por ello, así como por la posible presencia de depósitos adicionales con mayor potencial metastásico en GNC (50% entre los pacientes con micrometástasis o ITC en la presente serie) parece justificada la realización de un VGC en presencia de depósitos tumorales, independientemente de su tamaño.

6.13. MANEJO DE LOS TUMORES DEL SUELO DE LA BOCA

Efectos *blooming* y *shine-through*

La dificultad para detectar el ganglio centinela tanto en la fase preoperatoria (por el efecto *blooming*) como intraoperatoria (por el efecto *shine-through*) determina una significativa reducción de la sensibilidad (y, por lo tanto, una mayor tasa de falsos negativos) de la técnica del ganglio centinela para tumores del suelo de la boca frente a otras localizaciones, tal y como ha sido descrito en múltiples series^{17,21,151,158,214,304,323,324}. Destacan las de Schilling¹⁶ y Álvarez⁴⁶⁷ (únicas con más de 10 casos de tumores del suelo de la boca con presencia de enfermedad ganglionar), con una tasa de falsos negativos para los tumores del suelo de la boca de 13% y 36% respectivamente. Algunas series presentan cifras que oscilan entre 0% y 75%, pero deben interpretarse con cautela debido al escaso número de pacientes con MLO en el subgrupo de tumores del suelo de la boca.

En la presente serie, el único caso de fracaso en la detección preoperatoria del ganglio centinela (a pesar de la reinfiltración de radiotrazador), se produjo efectivamente un tumor del suelo de la boca (aunque durante la intervención se lograron identificar 2 ganglios centinela, ambos en nivel I, mediante el uso de la sonda gamma). Sin embargo, la sensibilidad de la técnica para la detección intraoperatoria del ganglio centinela no parece afectarse en la presente serie (S=100%).

Para aumentar la tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela en los tumores del suelo de la boca, resulta necesario emplear trazadores compatibles con técnicas de imagen con una mayor resolución espacial que el SPECT-CT. Si bien el uso de trazadores emisores de positrones (posteriormente detectados mediante un PET—CT) permite reducir el efecto *blooming*, presenta mayores dificultades a la hora de la detección intraoperatoria del ganglio centinela.

Para reducir la incidencia del efecto *shine-through* sobre la detección del ganglio centinela, resulta especialmente importante respetar la secuencia quirúrgica, debiéndose proceder a la resección tumoral en primer lugar para reducir la carga de radiotrazador en territorios próximos a los niveles Ia y Ib. Si bien algunos han sugerido realizar sistemáticamente disecciones superselectivas del nivel I para su exploración con sonda gamma³²⁷ (o incluso su vaciamiento²¹¹) o el empleo de sondas fhSPECT^{329,331,468}, el uso de trazador fluorescente parece una opción con menor morbilidad y altamente sensible para identificar aquellos ganglios próximos a la zona de infiltración de radiotrazador⁴⁶⁹.

Estadaje cervical bilateral

En la presente serie, más de la mitad de los tumores del suelo de la boca presentaban afectación de la línea media, y alrededor de un 30% de los que presentaban lateralidad bien definida mostraban drenaje bilateral en el estudio preoperatorio. Si bien es difícil determinar la influencia de la técnica de infiltración de radiotrazador sobre la correlación entre la existencia de depósitos de radiotrazador y la de drenaje efectivo de la masa tumoral (especialmente en un territorio de limitadas dimensiones y proximidad de la línea media), debe asumirse que la presencia de radiotrazador en el cuello contralateral para un tumor de lateralidad bien definida implica la capacidad de drenaje de células tumorales hacia dicho territorio.

Debido a la existencia de vías de drenaje linfático bilaterales en una proporción significativa de los tumores del suelo de la boca, resulta necesario realizar un estadaje cervical bilateral en este subgrupo de tumores. Para ellos, la biopsia del ganglio centinela reviste de especial relevancia, permitiendo limitar la necesidad de recurrir a un VGC bilateral. Además, en caso de existir depósitos de radiotrazador de forma bilateral, el estudio de ambos cuellos debe ser inexcusable, independientemente de la captación relativa de radiotrazador, una recomendación recientemente incluida en las guías vigentes¹⁸³. Si bien la serie descrita cuenta con un caso en el que no se analizó el drenaje contralateral de un tumor de suelo de boca por considerarse la captación de radiotrazador demasiado débil (<10% GCmax), y aun considerando que dicho paciente no presentó ninguna recidiva regional ni locorregional tras más de 5 años de seguimiento, la mera existencia de canales de drenaje hacia un territorio contralateral inesperado debe corresponderse con la exéresis y el análisis exhaustivo de los ganglios contralaterales inesperados.

La frecuente existencia de ganglios centinela bilaterales en los tumores del suelo de la boca, unida a las dificultades para su detección intraoperatoria derivadas del fenómeno *shine-through* ha constituido para algunos autores justificación suficiente para indicar medidas más invasivas para el manejo de estos tumores. En un reciente artículo publicado por Stoeckli³²⁷ (en cuya serie el 93% de los tumores del suelo de la boca con afectación de la línea media presentaban GC bilaterales en el nivel I), se presentó la posibilidad de movilizar de forma selectiva del paquete adiposo del nivel I (sin proceder al vaciamiento supraselectivo necesariamente), en una maniobra que permitiría la identificación de los GC mediante sonda gamma sin dirigirla hacia el lecho tumoral. Si bien constituye una opción interesante para evitar el efecto *shine-through*, el uso de trazadores fluorescentes o híbridos ofrece las mismas ventajas a la vez que no requiere de incrementar la morbilidad quirúrgica.

Conclusión

La elevada prevalencia de drenajes bilaterales en los tumores de lengua móvil y suelo de la boca así como la mayor tendencia a desarrollar metástasis ganglionares en los niveles IIb y IV en los tumores de lengua móvil hacen de la biopsia del ganglio centinela una herramienta de

especial utilidad para dichos tumores por su capacidad para determinar el patrón de drenaje específico, facilitando la detección de drenajes en territorios inesperados sin necesidad de recurrir a vaciamientos ganglionares bilaterales o con una extensión (y morbilidad) superior a la de un SOHND.

La dificultad para detectar el ganglio centinela en la fase intraoperatoria (por el efecto *shine-through*) constituye la principal limitación de la biopsia del ganglio centinela en este grupo de tumores, en los que se produce una reducción de la sensibilidad y un aumento de la tasa de falsos negativos. No obstante, el desarrollo de trazadores híbridos y de sistemas de navegación intraoperatoria (*freehand* SPECT) así como la aplicación de maniobras quirúrgicas para aislar la radiación emitida desde el nivel I permiten limitar la repercusión de este fenómeno.

6.14. MANEJO DE LOS TUMORES DE LENGUA MÓVIL

Algunos autores defienden la realización de un VGC electivo sistemático para aquellos pacientes afectados de tumores de lengua móvil, apoyándose en su supuesta mayor tendencia a desarrollar afectación ganglionar cervical (37.5% en tumores T1 y 62.5% en tumores T2 en la serie de D'Cruz¹⁶⁴). Sin embargo, de igual forma que los tumores del suelo de la boca, los tumores de lengua móvil presentan una red de drenaje linfático cruzado, siendo más probable la presencia de metástasis linfáticas bilaterales⁴³⁵. Por ello, un abordaje basado en el VGC se relacionaría inevitablemente con un elevado porcentaje de VGC bilaterales, a menudo innecesarios y sistemáticamente relacionados con una morbilidad significativa. Con el objetivo de seleccionar de forma más precisa los casos tributarios de VGC electivo y reducir así la necesidad de VGC bilaterales, Vijayakumar presentó en 2011 un estudio del que se desprendía la recomendación de aplicar dicho abordaje para todo tumor de lengua móvil con una profundidad superior a 4mm¹⁶². Sin embargo, es difícil contar con la precisión necesaria en los estudios prequirúrgicos para determinar si se ha alcanzado el nivel de corte, pues éstos se ven a menudo artefactados por el edema secundario a la biopsia diagnóstica.

Además, los tumores de lengua móvil han demostrado una mayor tendencia a desarrollar metástasis en los niveles IIb y IV^{142-145,203,216}, justificando un intenso debate acerca del tipo de VGC indicado en caso de optarse por un VGC electivo, pues el estudio sistemático de dichos niveles incrementa notablemente la morbilidad del procedimiento.

Es por ello por lo que la biopsia del ganglio centinela constituye una herramienta de gran utilidad para los tumores de lengua móvil, pues permite identificar la existencia de vías de drenaje linfático a territorios cuya exploración a menudo no queda incluida en un SOHND a la vez que ofrece un estadiaje cervical bilateral, evitando así la morbilidad derivada de un VGC bilateral.

6.15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Diseño del estudio y selección de pacientes

Las principales limitaciones del estudio son su carácter descriptivo y su aplicación en un único centro. La definición de los criterios de inclusión y exclusión se realizó con el objetivo de evitar situaciones que pudieran alterar el drenaje linfático del tumor, dando lugar a una cohorte de 75 pacientes.

Definición de afectación de la línea media

Analizar variables en relación con la lateralidad tumoral requiere poder establecer de forma inequívoca la existencia de afectación de la línea media. Desgraciadamente, en el territorio estudiado la proximidad a la línea media resulta frecuente y a menudo es difícil determinar con precisión si existe afectación de la misma: un tumor macroscópicamente próximo (pero no en contacto) con la línea media puede presentar frentes de invasión microscópica que la atraviesen. Esta situación dificulta asignar con certeza las categorías propuestas en el presente estudio para diferenciar los tumores bien lateralizados de aquellos con afectación de la línea media.

Por otra parte, la biopsia del ganglio centinela asume la concordancia entre el patrón de drenaje del tumor y el de un trazador infiltrado en la periferia del mismo. Asumiendo que la línea media pudiese ejercer de barrera infranqueable para la extensión regional de células tumorales, un tumor próximo a la misma podría presentar drenaje contralateral de trazador por dos motivos: por una mayor capacidad de difusión a través del intersticio que las células tumorales (pudiendo así atravesar la línea media) o por encontrarse la zona de infiltración (periferia tumoral) en contacto con la línea media. Tal situación podría sugerir erróneamente la participación de vías de drenaje linfático contralaterales, adulterando así las conclusiones derivadas del presente estudio.

No obstante, se ha demostrado que los tumores de lengua móvil y suelo de la boca presentan una red linfática con drenaje cruzado⁴³⁵, por lo que la línea media no ejerce de barrera infranqueable para la progresión de las células tumorales. Respecto a la posible difusión de radiotrazador más allá de la línea media debido a la infiltración en el margen tumoral para una lesión sin afectación directa de la línea media, tal situación no debe ser considerada como una limitación de la técnica, pues un tumor con suficiente proximidad a la línea media como para

que la infiltración peritumoral pueda suponer traspasar la misma debe ser considerado tributario de VGC bilateral en caso de optarse por un tratamiento basado en el END⁸.

Así pues, en el presente estudio, los tumores de lateralidad bien definida son aquellos en los que no existe contacto con la línea media ni una inmediata proximidad que pudiera justificar la difusión contralateral de radiotrazador por haberse infiltrado éste más allá de la línea media. En definitiva, se consideran en dicha categoría únicamente aquellos tumores para los que el tratamiento de elección en un protocolo basado en el END habría sido un VGC unilateral.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra impide establecer correlaciones estadísticamente significativas que permitan apoyar las hipótesis testadas. No obstante, debe destacarse que es superior al tercer cuartil de los más recientes meta-análisis, publicados por Liu^{313,411} y Lin.

Protocolo intraoperatorio

Merece mención especial la decisión de no emplear colorante para la identificación visual de los ganglios centinela, considerado como una herramienta opcional en las sucesivas guías. Si bien algunos autores defienden la superioridad de la técnica cuando se combina radiotrazador y colorante, un meta-análisis presentado por Govers³⁰⁵ ha demostrado una sensibilidad combinada similar para las dos opciones (0.93, IC₉₅ [0.91-0.98] para la detección con radiotrazador y 0.92, IC₉₅ [0.77-0.96] para el uso combinado de radiotrazador y colorante). El estudio de validación llevado a cabo en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebron se basó en el uso exclusivo del radiotrazador para la identificación del ganglio centinela, lográndose resultados acordes con los estándares de calidad. Si bien el desarrollo de nuevas tecnologías puede en un futuro llevar a modificar el protocolo actualmente empleado, las dificultades derivadas de la distorsión del lecho quirúrgico, especialmente para la resección tumoral, han sido consideradas hasta la fecha como razón suficiente para evitar el uso de colorante.

Seguimiento y diagnóstico de una recidiva cervical aislada

La identificación de los fracasos de la biopsia del ganglio centinela para la detección de enfermedad cervical se realizó en base a los resultados de un eventual vaciamiento ganglionar cervical (para aquellos pacientes incluidos en la fase de validación) o mediante la detección de recidivas cervicales aisladas a lo largo del periodo de seguimiento clínico. Para ello, en la presente serie se aplicó un protocolo de seguimiento acorde con las recomendaciones de Schilling¹⁸³, con el objetivo de lograr un seguimiento mínimo de 24 meses para todos los pacientes.

El análisis de resultados se inició tras cumplirse 5 años de seguimiento del último paciente intervenido, manteniéndose vigilancia de posibles recidivas hasta Agosto de 2019 con la esperanza de poder ofrecer resultados de seguimiento con un mayor horizonte temporal. No obstante, la baja tasa de cumplimiento del seguimiento a 5 años habría reducido significativamente el tamaño de la cohorte, por lo que se decidió presentar los resultados en base al seguimiento a 24 meses.

Entre los pacientes con diagnóstico de un segundo tumor primario en territorio cervicofacial (definido como aquél producido a más de 2 cm del tumor índice o como aquél diagnosticado al menos 3 años después del tumor índice) o persistencia/recurrencia tumoral, el desarrollo de enfermedad cervical puede responder a la diseminación de la nueva masa tumoral (presumiblemente la opción más probable) o a la presencia de depósitos tumorales del tumor índice no detectados mediante la técnica del GC. Es por ello que aquellos pacientes con desarrollo de un segundo tumor primario no han sido considerados como un fracaso de la biopsia del ganglio centinela en caso de desarrollar diseminación ganglionar cervical, si bien cabría una remota posibilidad de que la recidiva cervical guardara relación con el tumor índice, lo que potencialmente podría incrementar la TFN de la presente serie.

Simulación de escenarios

La interpretación de los parámetros derivados de los escenarios simulados requiere aceptar las condiciones enunciadas para cada uno de los escenarios. En los escenarios B a F se asume que todo tipo de depósito tumoral omitido se habría manifestado clínicamente durante el seguimiento. Si bien dicha suposición parece aceptable para las micrometástasis, puede ser debatible para las ITC, pues sigue existiendo discusión acerca del su potencial metastásico, y probablemente su peligro radique en su posible coexistencia con depósitos tumorales adicionales en GNC. De ser así, se habría asumido erróneamente un FN en el escenario E y una recidiva cervical aislada en el escenario F.

A su vez, en el escenario E se asume que las metástasis identificadas mediante estudio intraoperatorio en el escenario A habrían sido detectadas mediante un protocolo de H/E estándar. Sin embargo, se asume como no detectable por tinción de H/E todo aquel depósito tumoral que requirió de los cortes seriados para su identificación, entendiéndose así que no se detectaría en el análisis habitual del espécimen de VGC.

6.16. PERSPECTIVAS DE FUTURO

6.16.1. NUEVAS TÉCNICAS DE DETECCIÓN INTRAOPERATORIA

La precisión de la técnica del ganglio centinela basada en el uso de radiocoloide depende fundamentalmente de la capacidad de identificar intraoperatoriamente el ganglio que alberga depósitos de radiotrazador con la ayuda de una sonda gamma. Si bien los radiotrazadores se caracterizan por una elevada penetración tisular, carecen de resolución espacial suficiente y la detección intraoperatoria se puede ver limitada por la radiación de fondo, un fenómeno de especial relevancia para los tumores del suelo de la boca (fenómeno *shine-through*). Es por ello que el uso simultáneo de radiotrazadores y colorantes puede contribuir a facilitar la detección intraoperatoria del ganglio centinela.

No obstante, y a pesar de su relevancia histórica durante el desarrollo de la técnica del ganglio centinela, el uso de colorantes parece tener una utilidad limitada en la detección del ganglio centinela. Si bien algunos autores defienden el valor añadido de complementar el uso de radiotrazador con la inyección de colorante (en una serie de 40 pacientes, Shoaib²³⁴ halló metástasis en dos ganglios marcados con colorante en ausencia de captación de radiotrazador), su utilidad se limita habitualmente al de complemento visual para facilitar la detección de los ganglios que han captado radiotrazador¹¹².

El desarrollo de nuevas técnicas de detección, ya sea mediante la incorporación de nuevos trazadores o con el uso de sistemas de detección evolucionados, se plantea como una vía para incrementar la fiabilidad de la detección intraoperatoria de los ganglios centinela, especialmente cuando éstos se encuentran en territorios ganglionares profundos o próximos al tumor.

Se describen a continuación las siguientes novedades en el terreno de las técnicas de identificación preoperatoria y detección intraoperatoria de los ganglios centinela:

- Trazadores fluorescentes y trazadores híbridos
- Lymphoseek[®]
- Trazadores emisores de rayos Beta
- Gammacámara portátil
- Freehand SPECT
- Linfografía asistida por Resonancia Magnética Nuclear

- Equipos híbridos SPECT-RMN
- Trazadores superparamagnéticos

Trazadores fluorescentes y trazadores híbridos

El uso de verde de indocianina (ICG) como método de identificación intraoperatoria del ganglio centinela fue publicado por primera vez en 1999 en el contexto del cáncer de mama⁴⁷⁰. Sin embargo, fue utilizado como colorante tradicional hasta que, en 2005, se publicó el primer estudio en el que se basó la identificación del GC en la capacidad de detectar los depósitos de ICG por su fluorescencia⁴⁷¹. Hasta la fecha, la detección intraoperatoria del GC mediante fluorescencia ha sido validada para múltiples tumores (mama, melanoma, útero, vulva), y existen varios artículos que defienden su eficacia en los tumores de cavidad oral⁴⁷², orofaringe^{473,474} y cabeza y cuello⁴⁶⁹.

El ICG es un compuesto de escasa toxicidad y de metabolismo hepático que presenta fluorescencia en longitudes de onda del infrarrojo cercano, con un pico en los 765nm⁴⁷⁵. Una vez inyectado, el ICG se une a la albúmina, por lo que drena a través del sistema linfático sin extravasarse. Además, gracias a la elevada capacidad de penetración del NIR, es posible visualizar la fluorescencia del ICG a través de un cierto espesor de tejido (5-10mm según los estudios^{471,473,476}).

El ICG aporta las ventajas propias de un trazador visual, siendo de especial utilidad para localizar los depósitos de trazador próximos al tumor primario, de difícil identificación con sonda gamma debido al efecto *shine-through*; en un interesante estudio de Christensen⁴⁵⁸, hasta 11 de 94 ganglios centinela fueron identificados exclusivamente por su fluorescencia, resultando indetectables por la sonda debido al efecto *shine-through*. Además, también permite reducir la carga de trabajo del equipo de anatomía patológica al reducir el número de GNC remitidos a estudio, frecuente en el cuello debido a la tendencia de los ganglios a presentarse de forma agrupada. A pesar de que *a priori* pueda parecer una desventaja la necesidad de aparatología específica para su visualización (videocámara de infrarrojos), permite conservar un campo quirúrgico inalterado (salvo por una discreta coloración verde en el tejido linfático), a diferencia del azul de metileno, facilitando así la disección.

No obstante, el ICG puede transitar a través del GC sin realizar depósitos, tal y como ocurre con otros colorantes⁴⁵⁸, por lo que no debe ser utilizado como trazador único⁴⁷⁷. Para limitar los falsos negativos derivados de este fenómeno, van der Poel⁴⁷⁸ presentó en 2011 los resultados de la aplicación de un trazador multimodal obtenido por la unión no covalente del ^{99m}Tc-Nanocoll® con ICG (ICG-^{99m}Tc-Nanocoll®). Dicho trazador puede ser identificado tanto mediante sonda gamma (identificación acústica) como mediante visualización directa con la ayuda de una cámara NIR (identificación visual), aumentando así la precisión en la identificación intraoperatoria del ganglio centinela. Si bien algunos grupos defienden la infiltración de ambas sustancias por separado⁴⁷⁹, el uso de un trazador híbrido (^{99m}Tc-

Nanocoloide marcado con ICG) permite reducir el tiempo quirúrgico y alargar la permanencia del ICG en los tejidos.

Desde su presentación por van der Poel, el uso de trazadores híbridos ha sido publicado para tumores de próstata⁴⁷⁸, melanoma⁴⁸⁰, mama⁴⁸¹ y cavidad oral⁴⁵⁸, y los resultados parecen apoyar su universalidad como método de alta sensibilidad en la detección intraoperatoria del ganglio centinela en una amplia variedad de localizaciones y estirpes tumorales²⁷². Su uso parece aumentar la tasa de detección intraoperatoria del ganglio centinela gracias a la limitación del efecto *shine-through*. Además, en el territorio cervical, donde los ganglios a menudo se presentan agrupados, permite reducir la cantidad de GNC extirpados, al permitir distinguir visualmente el GC de los GNC adyacentes, una tarea más compleja con radiotrazadores por su menor resolución espacial^{476,482}.

Lymphoseek®

Presentado en 2003³³⁴ y aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) en 2013 y 2014 respectivamente, *Lymphoseek*® es un trazador (Tilmanocept) marcado con 99mTc y afinidad por los receptores CD206²⁵⁶, presentes en los macrófagos y las células dendríticas presentes en los ganglios linfáticos.

Gracias a su pequeño tamaño (alrededor de 7nm), es rápidamente absorbido, siendo escasa su acumulación en el lugar de inyección, a diferencia de la mayoría de nanocoloides²⁵⁷. Además, su afinidad por los macrófagos y las células dendríticas presentes en los ganglios linfáticos reduce su migración a ganglios distales³³³. De momento no se han descrito reacciones de hipersensibilidad y no presenta contraindicaciones. Varios estudios han demostrado su utilidad en la identificación del ganglio centinela para tumores de cavidad oral^{483,484}, con una drástica reducción en la tasa de falsos negativos (2.56% en la serie de Agrawal⁴⁸⁴, que logró un valor predictivo negativo de 97.8%).

Trazadores emisores de rayos beta

Las técnicas de estudio preoperatorio basadas en linfogammagrafía planar o SPECT-CT presentan como principal limitación la dificultad para detectar ganglios próximos al tumor primario (efecto *blooming*). Para tratar de mitigar este efecto, se han desarrollado marcadores basados en ⁸⁹Zr que permiten la identificación preoperatoria de los ganglios centinela mediante PET-CT, una herramienta con una resolución espacial significativamente mayor que el SPECT-CT de acuerdo con los estudios de Heuveling^{485,486}.

Si bien los estudios demuestran una reducción del efecto *blooming*, queda por resolver la identificación intraoperatoria, que podría realizarse mediante el uso de sondas específicas para radiación beta⁴⁸⁷, con la infiltración de marcadores adicionales, como el ICG o incluso

aprovechando un fenómeno propio de las partículas emisoras de positrones (como el ^{89}Zr): la radiación de Cerenkov⁴⁸⁸.

Gammacámara portátil

Presentada por Vermeeren²⁸¹ para su uso en tumores de cabeza y cuello, cuenta con la desventaja de ofrecer únicamente imágenes planares. De momento no existe suficiente información acerca de los beneficios que aporta a la biopsia del ganglio centinela en el territorio cervicofacial.

Freehand SPECT

El efecto *shine-through* constituye una de las principales limitaciones de la detección intraoperatoria de radiotrazadores. La adaptación de las herramientas de navegación intraoperatoria han permitido desarrollar el fhSPECT (freehand single- photon emission computed tomography), que permite localizar aquellos ganglios identificados intraoperatoriamente independientemente de la radiación de fondo. Aunque escasos, los estudios que desarrollan los resultados de esta nueva técnica demuestran la factibilidad de la técnica, aunque la detección de ganglios próximos al tumor primario sigue presentando dificultades^{329-331,489,490}.

Linfografía asistida por Resonancia Magnética Nuclear

Propuesto por Bae en 2017, consiste en la identificación de los ganglios centinela mediante RMN previa administración peritumoral e intravascular de gadolinio⁴⁹¹. Una vez identificados, los ganglios centinela son marcados con azul de metileno el día antes de la cirugía mediante una punción guiada con ecografía, basándose en los hallazgos de la RMN. A pesar de los buenos resultados presentados, se trata de un protocolo en exceso operador-dependiente, dificultando así su implementación.

Equipos híbridos SPECT-RMN

La presencia de agregados ganglionares supone un reto durante la fase quirúrgica de la biopsia del ganglio centinela. Debido a la escasa resolución espacial del SPECT-CT y de las sondas gamma, dicha situación a menudo conlleva la exéresis innecesaria de ganglios adyacentes. Una nueva modalidad de RMN, presentada por Buckle en 2016 bajo la denominación D-Prep (Diffusion-weighted-preparation)⁴⁹², parece ofrecer un significativo avance en la identificación preoperatoria del ganglio centinela así como de las estructuras vecinas, aportando de esta forma información adicional que permite planificar la cirugía con mayor precisión. Estudios

adicionales son necesarios para determinar el alcance real de esta nueva modalidad, cuyo potencial se explotaría en su totalidad con el desarrollo de equipos híbridos SPECT-RMN.

Trazadores superparamagnéticos

El desarrollo de trazadores superparamagnéticos nace del deseo de trabajar con trazadores no radiactivos, con el objetivo de limitar los inconvenientes que se derivan de su uso (exposición del paciente y del personal sanitario, disponibilidad de los radiotrazadores, cumplimiento de estrictas medidas para su implementación, dependencia del servicio de Medicina Nuclear, etc.). Basada en el uso de óxido de hierro superparamagnético (comercializado como Sienna+®), la técnica requiere la inyección perilesional del trazador tras la inducción anestésica, considerando un tiempo de migración medio de 20 minutos⁴⁹³. Debido a su tamaño (60nm), las partículas circulan a través del sistema linfático y son retenidas en los ganglios centinela, siendo identificadas intraoperatoriamente mediante la ayuda de un magnetómetro y visualmente por la coloración marronosa del compuesto. Su aplicación en el cáncer de mama ha superado recientemente un estudio de no inferioridad frente a la combinación de radioisótopo combinado con colorante azul, demostrando la viabilidad de la técnica para la detección intraoperatoria del ganglio centinela^{494,495}. Uno de sus principales inconvenientes es la formación de artefactos magnéticos, que pueden distorsionar las imágenes de RMN en los estudios de seguimiento postoperatorio⁴⁹⁶. La literatura acerca de su aplicación en el cáncer de cabeza y cuello sigue siendo escasa, destacando únicamente una publicación firmada por Mizokami en 2013⁴⁹⁷. En ella, describe su aplicación en 3 pacientes con cáncer de lengua, confirmando la concordancia completa de los resultados con el protocolo habitual basado en radiocoloide.

6.16.2. NUEVAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS MOLECULAR

El principal reto del estudio histológico intraoperatorio del ganglio centinela es la necesidad de ofrecer resultados fiables en el menor tiempo posible, de forma a evitar un segundo tiempo quirúrgico en caso de indicarse la realización de un vaciamiento ganglionar cervical. Las técnicas de estudio histológico clásicas trabajan por muestreo, de forma que no se valora la totalidad del tejido ganglionar. De esta forma es posible que se produzcan falsos negativos (tanto en el estudio intraoperatorio como en el definitivo) en caso de omitirse depósitos tumorales en las secciones no estudiadas. Con el objetivo de reducir dicho error de muestreo, se han desarrollado técnicas de análisis molecular (RT-qPCR, OSNA) cuya aplicación en el campo de la biopsia del ganglio centinela parece aumentar significativamente la sensibilidad en la detección de depósitos tumorales. Sin embargo, ambas técnicas requieren de la homogeneización (parcial o total) de los ganglios linfáticos a estudio, dificultando un posterior estudio histológico e impidiendo valorar la eventual presencia extensión extracapsular, factor pronóstico y a la vez criterio de tratamiento adyuvante.

A pesar de la elevada sensibilidad de las técnicas moleculares para la detección de micrometástasis, está aún por definirse la relevancia clínica de éstas, condicionando así la elección de la técnica de análisis histológico más eficiente para el carcinoma escamoso de cavidad oral.

PCR en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-qPCR)

La RT-qPCR es una variante cuantitativa de la RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa con transcriptasa inversa), una técnica con una elevada sensibilidad para la detección de células cancerígenas⁴⁹⁸ basada en la detección de marcadores de mRNA cuya expresión se encuentra aumentada en células malignas en comparación con el tejido linfático sano. De acuerdo con Thakare⁴⁹⁹, la RT-PCR puede detectar una célula tumoral aislada en una muestra de entre 10^6 y 10^9 células sanas, superando significativamente las técnicas inmunohistoquímicas (10^5) en la detección de micrometástasis.

Los resultados se obtienen en un plazo de tiempo que suele rondar los 30 minutos⁴⁹⁸ con un VPN del 96%⁵⁰⁰, ofreciendo así la posibilidad de realizar un eventual vaciamiento ganglionar cervical en el mismo tiempo quirúrgico. A pesar de su capacidad para detectar pequeños depósitos tumorales, puede requerir del sacrificio de una porción importante (incluso la totalidad, para algunos autores) de la muestra, dificultando o impidiendo su posterior análisis histológico^{498,500}. Además, algunos autores cuestionan firmemente la reproducibilidad y la fiabilidad de los resultados publicados⁵⁰¹, dificultando los estudios de coste-eficacia de una técnica que podría llegar a constituir una alternativa real a los cortes por congelación como método de estudio intraoperatorio.

Amplificación de ácido nucleico de un solo paso

Conocida como OSNA por sus siglas en inglés (*One-Step Nucleic Acid Amplification*), constituye un método semicuantitativo que permite detectar la expresión de mRNA para la citoqueratina 19, ampliamente expresada en tumores de estirpe epitelial. A diferencia de la RT-PCR, sin embargo, la amplificación se produce mediante una técnica de amplificación isotérmica³¹⁰. Si bien la duración del proceso es similar al de la RT-qPCR, es una técnica menos susceptible de falsos positivos por la interferencia de pseudogenes³¹⁰. Por su similitud con la RT-PCR, comparte como principal limitación la merma del tejido disponible para estudio histológico, pues es necesaria la homogeneización (parcial o total) de los ganglios linfáticos a estudio. En ambos casos, la extensión extracapsular de una eventual metástasis ganglionar deja de ser un parámetro objetivable.

Tras su validación para el cáncer de mama, el cáncer gástrico y el cáncer colorrectal, su uso para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello fue validado por Matsuzuka⁵⁰², quien describió una sensibilidad de 82.4% y una especificidad del 99.3% para un valor de corte de 131 copias/ μ L. La literatura acerca de la aplicación de la técnica para el cáncer de cavidad oral sigue siendo escasa, destacando estudios de Shaw⁵⁰³ y Goda⁵⁰⁴, en desacuerdo en cuanto a la validez de la técnica para el OSCC.

6.17. DISCUSIÓN FINAL

6.17.1. FIABILIDAD DEL SPECT-CT COMO HERRAMIENTA DE ESTUDIO PREOPERATORIO Y UTILIDAD DE LA SONDA GAMMA EN EL ACTO QUIRÚRGICO

El uso de radiotrazador como técnica de identificación preoperatoria constituye una opción con una elevada tasa de éxito, que alcanza el 98.7% de los casos analizados en la presente serie. La reinfiltración de radiotrazador es de obligado cumplimiento cuando no se detecta drenaje de radiotrazador en el estudio gammagráfico prequirúrgico, pudiendo además localizarse éste mediante sonda gammagráfica en ausencia de depósitos en el SPECT-CT. Dicha situación puede producirse con mayor frecuencia en tumores del suelo de la boca, donde el efecto *blooming* es más acusado.

La identificación prequirúrgica de los depósitos de radiotrazador mediante la realización de un SPECT-CT amplía la información bidimensional de la linfogammagrafía planar, aportando información tridimensional con un alto grado de concordancia anatómica con los hallazgos intraoperatorios. A pesar de ello, en hasta un 10% de los cuellos analizados en la presente serie la exploración quirúrgica permitió extirpar entre uno y dos ganglios centinela más de los detectados mediante SPECT-CT, un fenómeno explicado por las limitaciones de la resolución espacial del SPECT-CT para identificar de forma individual dos ganglios centinela adyacentes. El desarrollo de trazadores compatibles con equipos de PET-CT^{485,486} o RMN^{494,505} permitiría *a priori* reducir el efecto *blooming* y aumentar la resolución espacial del análisis prequirúrgico; no obstante, su implementación parece improbable por las mayores dificultades para la detección intraoperatoria de los ganglios centinela.

Si bien el uso de la sonda gamma permite guiar la disección quirúrgica, deben considerarse sus limitaciones, especialmente para tumores del suelo de la boca, donde el efecto *shine-through* dificulta sensiblemente la identificación intraoperatoria de los ganglios centinela. La disección selectiva del nivel I bilateral o la movilización en bloque del mismo son opciones válidas para aumentar la sensibilidad de la técnica en los tumores próximos a su territorio de drenaje primario, aunque el uso de trazadores fluorescentes o híbridos parece erigirse como una alternativa especialmente precisa para dichas situaciones^{476,482}. Si bien las herramientas de navegación intraoperatoria suponen una inversión considerable, su adaptación para la biopsia del ganglio centinela (fhSPECT) constituye una opción para lidiar con aquellos ganglios tributarios de biopsia que no logran ser identificados en el acto quirúrgico y que constituyen por lo tanto una posible fuente de fracasos de la técnica.

El uso de trazadores con mayor afinidad para el tejido linfático o de sistemas de detección con mayor sensibilidad incrementa necesariamente el número de ganglios en los que se identifica depósitos de trazador. Tal situación obliga a definir de forma precisa y objetiva los criterios empleados para determinar qué ganglios son biopsiados y cuáles no. Tal y como demostró Flach²², a pesar de las sucesivas conferencias internacionales y sus respectivas guías, existe una notoria variabilidad en la práctica clínica, no siendo infrecuente limitar los ganglios tributarios de biopsia en función de su localización o estableciendo un número máximo de ganglios.

La decisión de extirpar todos los ganglios centinela con un número de cuentas al menos 10 veces superior al del lecho quirúrgico y al menos 10% superior al número de cuentas del GC_{max} se basa en las conclusiones del Sunbelt Melanoma Trial³⁶⁰ pero adolece de arbitrariedad para los tumores de cavidad oral. Los resultados del presente estudio permiten confirmar los hallazgos de Werner^{280,373}, que demostraron que el ganglio con mayor número de cuentas no tiene por qué ser el ganglio con mayor riesgo de presentar depósitos tumorales. Si bien en la serie descrita se detectó enfermedad en un GC con un número de cuentas <10% GC_{max} (aunque coexistía con otros GC+ con mayor número de cuentas, por lo que su identificación no resultó determinante en el diagnóstico de extensión tumoral), en un caso el diagnóstico de enfermedad regional se produjo por la presencia de una micrometástasis en un ganglio cuyo número de cuentas era del 13% de GC_{max}, localizándose además dicho ganglio en el cuello contralateral para un tumor de lateralidad bien definida. Dicho hallazgo refuerza las recomendaciones establecidas por las guías vigentes¹⁸³, que instan a biopsiar aquellos GC ubicados en territorios inesperados independientemente de la magnitud de la captación de radiotrazador.

6.17.2. REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LAS MICROMETÁSTASIS Y CÉLULAS TUMORALES AISLADAS Y MANEJO DEL CUELLO N_(sn)⁺

De acuerdo con las guías vigentes de la NCCN⁸, la identificación de enfermedad ganglionar mediante la biopsia del ganglio centinela constituye una indicación para la realización de un vaciamiento ganglionar cervical (SND, RND o MRND para cuellos pN1-2 y RND o MRND para cuellos pN3).

Si bien la indicación de un vaciamiento ganglionar cervical (diferido o en el mismo acto quirúrgico) resulta indiscutible para aquellos pacientes afectados de macrometástasis y progresivamente más aceptado para aquellos pacientes afectados de micrometástasis por su relación con una reducción de la supervivencia específica de enfermedad^{157,338,400}, existe aún discusión acerca del manejo de los pacientes en los que la positividad del cuello depende de depósitos tumorales menores de 0.2 mm (ITC).

La escasa representación de las ITC entre los ganglios centinela positivos (ya sea por una menor prevalencia de las mismas frente a las micrometástasis y las macrometástasis o, con mayor probabilidad, por una menor sensibilidad de las técnicas histológicas para su detección) dificulta confirmar o rebatir su capacidad para generar una reducción de la supervivencia en aquellos pacientes N_(sn)⁺ por ITC.

No obstante, los hallazgos del presente estudio reafirman los de Atula⁴⁶⁵, Melkane⁴⁰⁰ y Den Toom³⁶⁶, demostrando así que la técnica del ganglio centinela no necesariamente identifica los ganglios con depósitos tumorales de mayor tamaño. Así pues, la potencial presencia de macrometástasis en ganglios no centinela constituye una eventualidad con suficiente entidad como para justificar la realización de un vaciamiento ganglionar cervical (preferiblemente SOHND o SOHND extendido) en presencia de un cuello N_(sn)⁺ por ITC o micrometástasis, incluso si éste debe realizarse de forma diferida.

6.17.3. IMPACTO DE LA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS EN LA VALORACIÓN DE LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS DIFERENTES ABORDAJES TERAPÉUTICOS PARA EL ESOSCC

El análisis de la biopsia del ganglio centinela como prueba diagnóstica para el cáncer de cavidad oral se enfrenta a una problemática prácticamente inexistente en su aplicación en otros territorios: la existencia de drenaje linfático contralateral. Si bien el drenaje linfático cruzado para los tumores de cavidad oral con afectación de la línea media es conocido y se asume la posible presencia de depósitos tumorales bilaterales, se ha demostrado la existencia de drenaje contralateral inesperado en una proporción significativa de tumores sin afectación de la línea media, no siendo infrecuente su afectación metastásica (21.3% y 4.9% respectivamente en la serie actual).

El análisis de datos clásico (por pacientes), derivado de la experiencia en otros territorios (especialmente de la mama) no permite trasladar a los parámetros de validez de la prueba la existencia de enfermedad ganglionar contralateral no diagnosticada en presencia de enfermedad ipsilateral, a pesar de constituir un fracaso parcial de la técnica.

Un análisis desglosado por cuellos permite incorporar las metástasis contralaterales omitidas como falsos negativos (y, por lo tanto, traducir en variaciones de TFN y FOR entre otros), a costa de alterar la prevalencia y la magnitud de los parámetros de validez, no resultando posible comparar los resultados con las series publicadas hasta la fecha. A pesar de ello, no permite dar visibilidad a todos aquellos cuellos N_(sn) con diagnóstico incompleto (en particular aquellos casos en los que coexiste enfermedad dentro y fuera de los límites del VGC), por lo que no parece justificado recomendar sistematizar un análisis desglosado por cuellos.

Un análisis pormenorizado de los resultados, basado en un análisis clásico (por pacientes) y desglosando los pacientes enfermos en tres categorías (FN, VP⁻, VP⁺) permite evidenciar los diagnósticos incompletos inherentes a cualquier abordaje terapéutico aplicado al OSCC, incluida la biopsia del ganglio centinela. Este modelo de análisis permite, con el cálculo de tres nuevos parámetros (TVPi, PEI y TDC), ofrecer una visión más completa de la validez diagnóstica de la prueba y, en el contexto del ESOSCC, plasmar la mayor precisión diagnóstica de la biopsia del ganglio centinela frente a otras opciones, especialmente por su capacidad de identificar la existencia de potenciales metástasis en territorios inesperados.

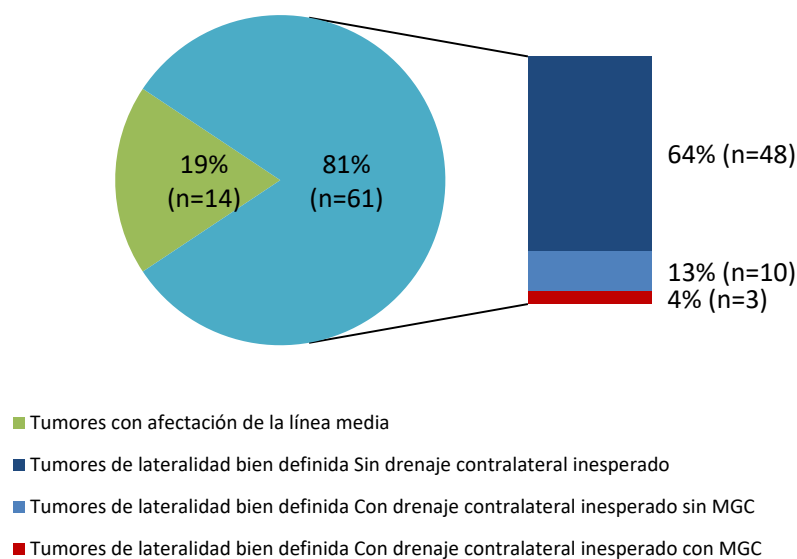
6.17.4. RELEVANCIA DEL ANÁLISIS DE LOS DRENAJES INESPERADOS EN LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA PARA EL ESOSCC E IMPACTO SOBRE SU PRECISIÓN DIAGNÓSTICA FRENTE A LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

La presencia de depósitos de radiotrazador en ganglios linfáticos en territorios inesperados (más allá de los niveles I a III ipsilaterales o en el cuello contralateral para tumores de lateralidad bien definida) constituye un hallazgo frecuente en el ESOSCC, siendo crucial determinar la prevalencia de enfermedad en dichos ganglios para poder emitir recomendaciones acerca de su manejo.

Relevancia del análisis de los drenajes contralaterales inesperados

En la presente serie, y de acuerdo con las cifras publicadas por autores de contrastada relevancia en el tema^{15-17,118}, la existencia de drenaje bilateral o contralateral en el estudio linfográfico preoperatorio es frecuente en tumores de lateralidad bien definida (12%-16% en los estudios citados, 21.3% en la serie descrita), y se relaciona con una tasa de MGC no menospreciable ([0%:6.7%]^{15-18,20,434}, 4.9% en el presente estudio). Considerando el volumen total de la serie, el 17% de los pacientes presentó depósitos de radiotrazador contralaterales inesperados, siendo positivos en el 4% de la serie (figura 58).

Figura 58. Distribución de los pacientes en función de la presencia de drenajes contralaterales inesperados y su eventual afectación metastásica



Nota: los pacientes afectados de MGC representan el 4% del total de la serie, pero el 4.9% de los pacientes con tumores de lateralidad bien definida.

De acuerdo con los escenarios simulados en el presente estudio (figura 59), el análisis de los ganglios centinela contralaterales inesperados repercute positivamente en los parámetros de validez del protocolo de SLNB. La afirmación se basa en la comparación entre la serie actual (escenario A: S 94.7%, E 100%, TFN 5.3%, VPN 98.2%, FOR 1.8%, CPN 0.053, VG 98.7%, TVPi 15.8%, PEI 21.1%, TDC 94.7%) y un escenario simulado en el que se omite la biopsia de los ganglios centinela contralaterales inesperados (escenario B: S 89.5%, E 100%, TFN 10.5%, VPN 96.6%, FOR 3.4%, CPN 0.105, VG 97.3%, TVPi 15.8%, PEI 26.3%, TDC 93.3%). A pesar de que el tamaño de la muestra impide lograr un nivel de significancia estadística suficiente, todos los parámetros descritos muestran una tendencia positiva en los resultados del protocolo de SLNB aplicado en la presente serie (escenario A) frente a su aplicación omitiendo el análisis de los ganglios centinela contralaterales inesperados (escenario B).

Figura 59. Evolución de los parámetros Sensibilidad, TFN, FOR, TVPi, PEI y TDC en los escenarios A y B.

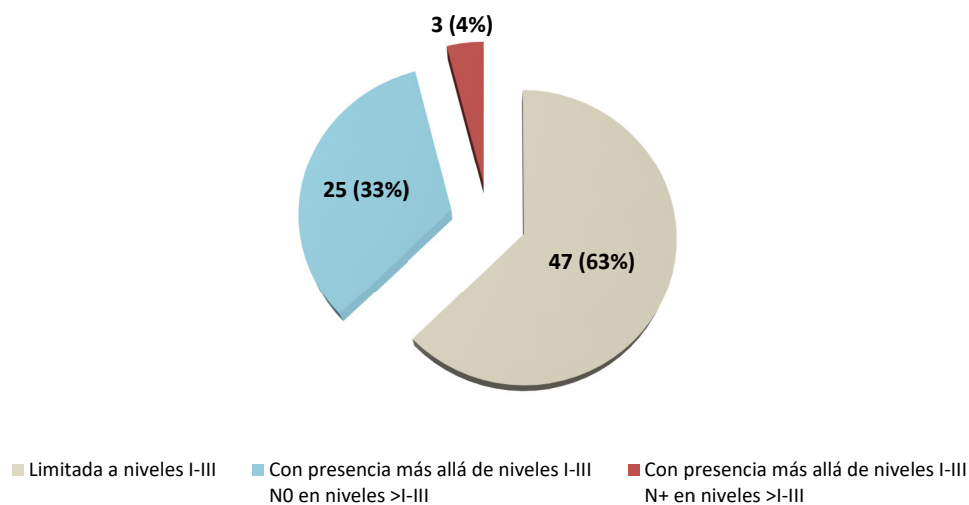


S: Sensibilidad; TFN: Tasa de Falsos Negativos; FOR: False Omission Rate; TVPi: Tasa de Verdaderos Positivos con diagnóstico incompleto; PEI: Proporción de Enfermos Infradiagnosticados; TDC: Tasa de Diagnóstico Completo; VP: Verdaderos Positivos; FN: Falsos Negativos; Escenario A: aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Métodos; Escenario B: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes contralaterales inesperados.

Relevancia del análisis de los drenajes en territorios >I-III

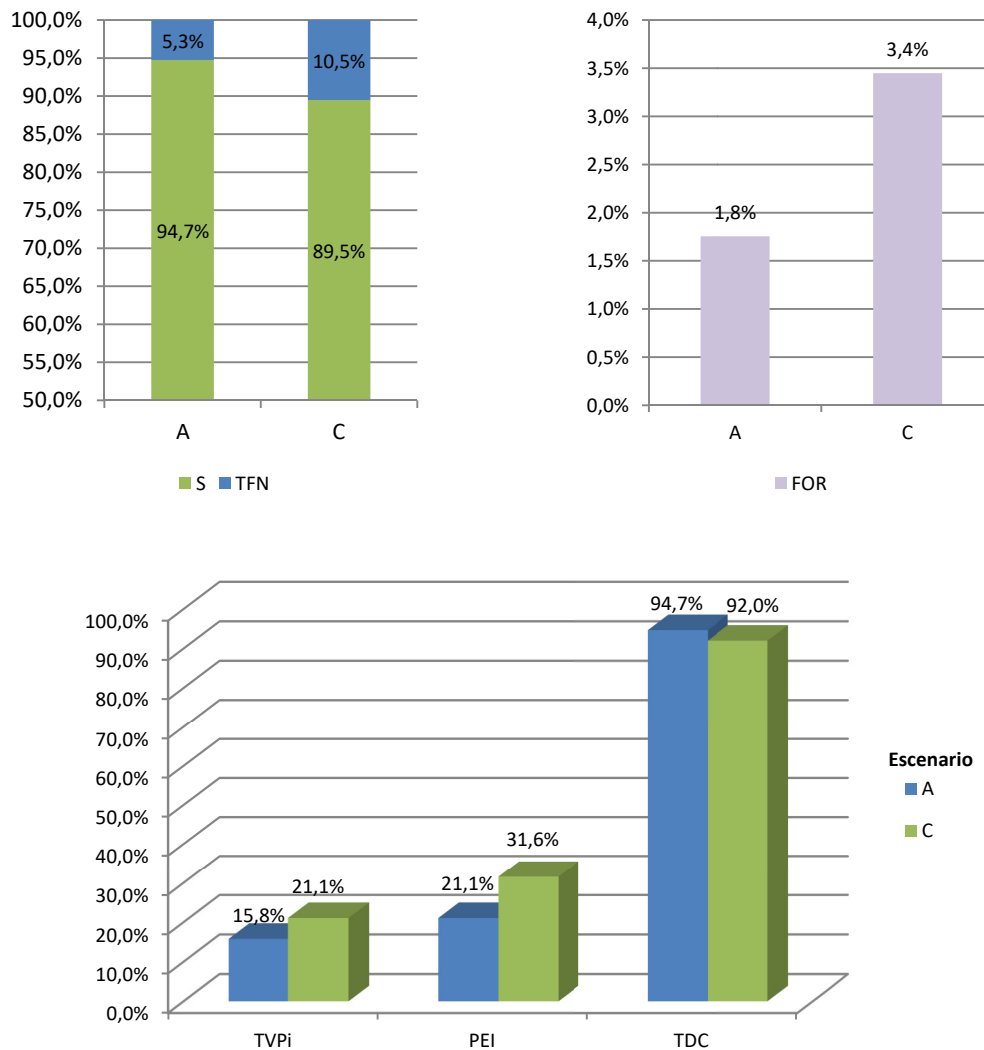
La existencia de depósitos de radiotrazador en niveles más allá del alcance de un SOHND (I-III) se ha descrito en hasta el 28.6% de los casos en series publicadas por autores de reconocido prestigio¹⁵¹, aunque es infrecuente que se presenten en ausencia de depósitos en territorios más próximos al tumor ([1.8%-3.6%]^{118,151}). En el presente estudio, un 37.3% de los pacientes presentó depósitos de radiotrazador más allá de los niveles I a III (6.7% en ausencia de depósitos más próximos al tumor), y un 4.0% presentó enfermedad ganglionar en dichos ganglios (aunque sólo un 1.3% en forma de *skip metastasis*) (figura 60).

Figura 60. Distribución de los pacientes en función de la presencia de drenajes inesperados en territorios más allá de los niveles I-III



De acuerdo con los escenarios simulados en el presente estudio (figura 61), el análisis de los ganglios centinela en territorios más allá de los niveles I-III repercute positivamente en los parámetros de validez del protocolo de SLNB. La afirmación se basa en la comparación entre la serie actual (escenario A: S 94.7%, E 100%, TFN 5.3%, VPN 98.2%, FOR 1.8%, CPN 0.053, VG 98.7%, TVPi 15.8%, PEI 21.1%, TDC 94.7%) y un escenario simulado en el que se omite la biopsia de los ganglios centinela ubicados más allá de los niveles I-III (escenario C: S 89.5%, E 100%, TFN 10.5%, VPN 96.6%, FOR 3.4%, CPN 0.105, VG 97.3%, TVPi 21.1%, PEI 31.6%, TDC 92.0%). A pesar de que el tamaño de la muestra impide lograr un nivel de significancia estadística suficiente, todos los parámetros descritos muestran una tendencia positiva en los resultados del protocolo SLNB aplicado en la presente serie (escenario A) frente a su aplicación omitiendo el análisis de los ganglios centinela ubicados más allá de los niveles I-III (escenario C).

Figura 61. Evolución de los parámetros Sensibilidad, TFN, FOR, TVPi, PEI y TDC en los escenarios A y C.

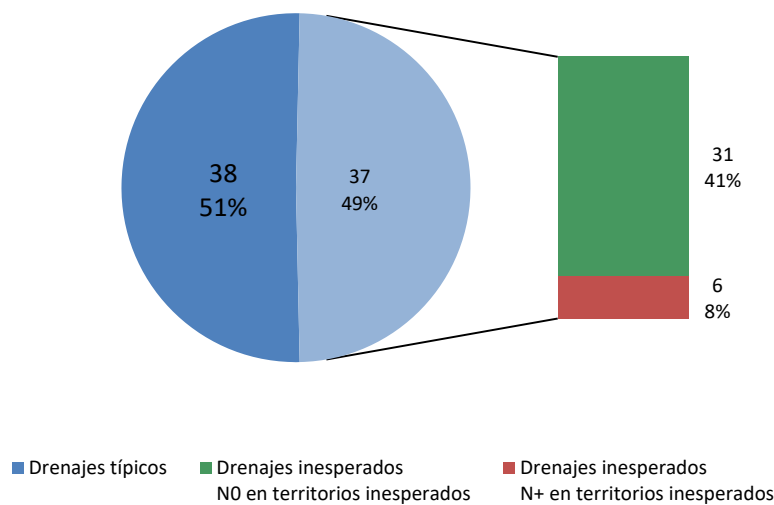


S: Sensibilidad; TFN: Tasa de Falsos Negativos; FOR: False Omission Rate; TVPi: Tasa de Verdaderos Positivos con diagnóstico incompleto; PEI: Proporción de Enfermos Infradiagnosticados; TDC: Tasa de Diagnóstico Completo; VP: Verdaderos Positivos; FN: Falsos Negativos; Escenario A: aplicación del protocolo descrito en 4. Material y Métodos; Escenario C: aplicación del protocolo del escenario A omitiendo los drenajes más allá de los niveles I-III.

Relevancia del análisis de los drenajes inesperados

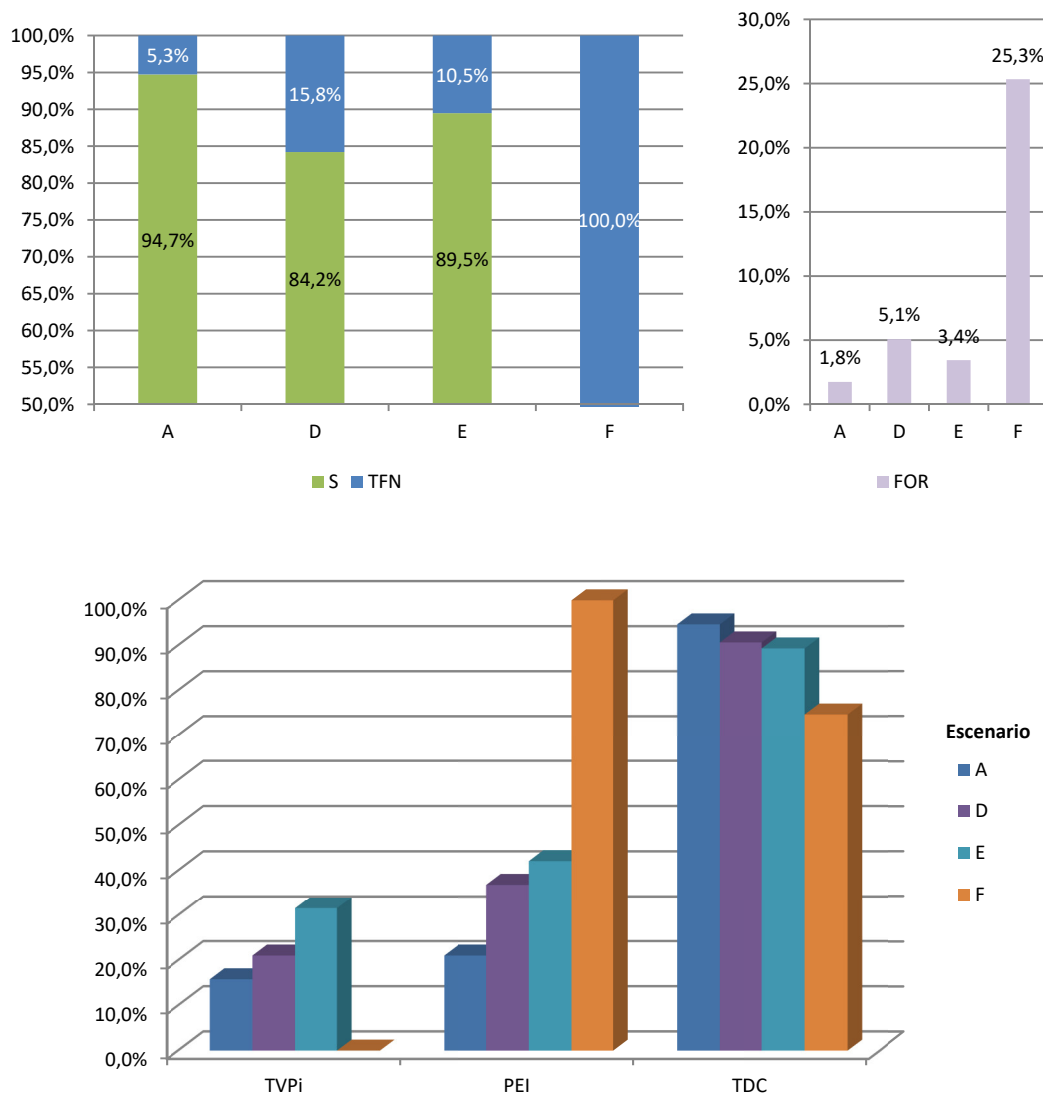
En la presente serie, un total de 37 pacientes presentaron depósitos de radiotrazador en territorios inesperados (más allá de los niveles I a III o en el cuello contralateral para tumores de lateralidad bien definida), representando hasta el 49% de la cohorte. De ellos, 6 presentaban enfermedad en territorios inesperados, que no habría sido diagnosticada de haberse procedido a aplicar un protocolo de SOHND (escenario E) (figura 62).

Figura 62. Distribución de los pacientes en función de la presencia de drenajes inesperados y su eventual afectación metastásica.



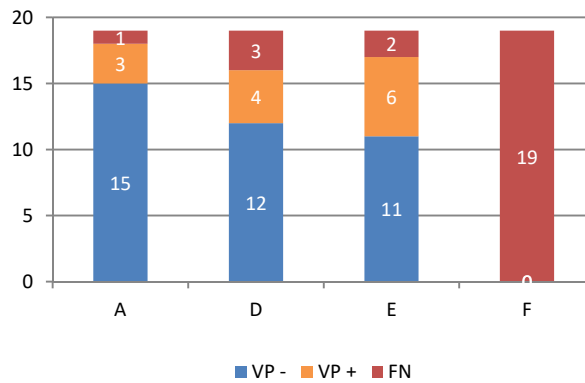
De acuerdo con los escenarios simulados en el presente estudio (figura 63), el análisis de los ganglios centinela inesperados (considerando tanto los contralaterales inesperados como aquellos ubicados en territorios más allá de los niveles I-III) repercute positivamente en los parámetros del protocolo de SLNB. La afirmación se basa en la comparación entre la serie actual (escenario A: S 94.7%, E 100%, TFN 5.3%, VPN 98.2%, FOR 1.8%, CPN 0.053, VG 98.7%, TVPi 15.8%, PEI 21.1%, TDC 94.7%) y un escenario simulado en el que se omite la biopsia de los ganglios centinela inesperados (escenario D: S 84.2%, E 100%, TFN 15.8%, VPN 94.9%, FOR 5.1%, CPN 0.158, VG 96.0%, TVPi 21.1%, PEI 36.8%, TDC 90.7%). A pesar de que el tamaño de la muestra impide lograr un nivel de significancia estadística suficiente, todos los parámetros descritos muestran una tendencia positiva en los resultados del protocolo SLNB aplicado en la presente serie (escenario A) frente a su aplicación omitiendo el análisis de los ganglios centinela inesperados (escenario D). Además, el análisis de los ganglios centinela inesperados produce una tendencia positiva sobre los parámetros de la SLNB frente al VGC electivo (escenario E: S 89.5%, E 100%, TFN 10.5%, VPN 96.6%, FOR 3.4%, CPN 0.105, VG 97.3%, TVPi 31.6%, PEI 42.1%, TDC 89.3%) y el *watchful waiting* (escenario F: S 0%, E 100%, TFN 100%, VPN 74.7%, FOR 25.3%, CPN 1, VG 74.7%, TVPi 0%, PEI 100%, TDC 74.7%).

Figura 63. Evolución de los parámetros Sensibilidad, TFN, FOR, TVPi, PEI y TDC en los escenarios A,D, E y F.



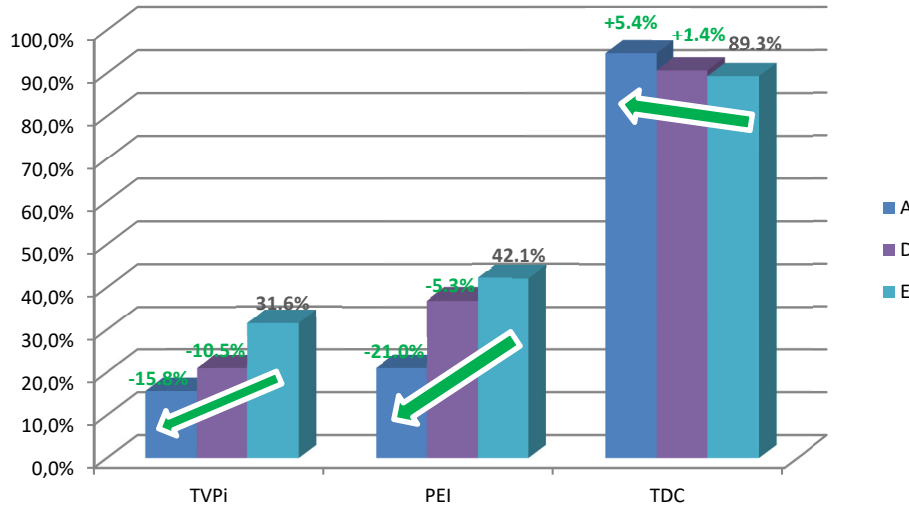
Si bien la lectura de los parámetros clásicos, especialmente S, TFN y FOR podría sugerir que un protocolo de SLNB sin análisis de los ganglios en territorios inesperados ofrecería peores resultados que un abordaje basado en el END, debe recordarse que dichos parámetros carecen de capacidad para dar visibilidad a los fracasos diagnósticos parciales. El análisis pormenorizado desglosando los VP en VP⁺ y VP⁻ (figura 64), demuestra una mayor capacidad diagnóstica del protocolo de SLNB (incluso omitiendo el análisis de los ganglios en territorios inesperados) en comparación con el END, una situación que sí es puesta de manifiesto mediante los parámetros TVPi, PEI y TDC (figura 63).

Figura 64. Falsos Negativos, VP- y VP+ en función de los escenarios A, D, E y F.



La mayor capacidad diagnóstica evidenciada en el escenario D (menor TVPi y PEI y mayor TDC) frente a un protocolo de SOHND (si bien en ambos casos se limita el análisis a los territorios I a III) se explica por la mayor sensibilidad del protocolo de análisis histológico. No obstante, el rendimiento diagnóstico de un protocolo de SLNB sin análisis de los ganglios en territorios inesperados es sólo discretamente superior a un protocolo basado en el SOHND, siendo la diferencia especialmente notable si se analizan los ganglios centinela ubicados en territorios inesperados (figura 65).

Figura 65. Repercusión del análisis de los ganglios centinela en territorios atípicos sobre los parámetros TVPi, PEI y TDC.



Así pues, incluso en ausencia de análisis de los ganglios centinela en territorios atípicos, la simulación de escenarios descrita sugiere una mayor capacidad diagnóstica de la biopsia del ganglio centinela frente al SOHND. El análisis de dichos ganglios queda justificado por su efecto positivo sobre los parámetros de validez de la prueba, contribuyendo a establecer la mayor precisión diagnóstica de la biopsia del ganglio centinela frente al vaciamiento ganglionar cervical electivo y el *watchful waiting*, quedando pues validada la hipótesis del estudio.

7. CONCLUSIONES

OBJETIVO PRINCIPAL

- 1) El análisis de los ganglios centinela inesperados (aquellos ubicados en territorios más allá de los niveles I a III o contralaterales para tumores de lateralidad bien definida) define con mayor precisión que sus alternativas la extensión de la diseminación cervical, permitiendo ajustar el abordaje terapéutico a la extensión real de la enfermedad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

En el contexto del carcinoma escamoso de la cavidad oral en estadios iniciales (T1-2N0):

- 2) Los parámetros de validez diagnóstica clásicos no permiten dar visibilidad a los pacientes con diagnóstico incompleto, limitando su utilidad para valorar las implicaciones terapéuticas del análisis de los ganglios centinela en territorios inesperados.
- 3) La identificación intraoperatoria de ganglios no centinela de aspecto clínicamente sospechoso debe considerarse motivo suficiente para justificar su exéresis y análisis histológico con el mismo protocolo que un ganglio centinela
- 4) La aplicación de un protocolo de análisis intraoperatorio basado en la citología de impronta y los cortes congelados ofrece la posibilidad de detectar intraoperatoriamente y con una elevada sensibilidad la existencia de depósitos tumorales, permitiendo reducir la realización de vaciamientos ganglionares diferidos.
- 5) La detección de diseminación ganglionar mediante la biopsia del ganglio centinela, el tipo de metástasis y el resultado del análisis del ganglio centinela con mayor depósito de radiotrazador no constituyen factores predictores de la enfermedad en el resto de ganglios centinela.

GLOSARIO

A

ADN: Ácido Desoxiribonucleico
AJCC: American Joint Committee on Cancer
AND: Vaciamiento Cervical Anterior (del inglés *Anterior Neck Dissection*)

C

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
CIS: Carcinoma in Situ
cN+: Cuello clínicamente positivo
CPN: Cociente de Probabilidad Negativa
CPP: Cociente de Probabilidad Positiva
CPS: Cuentas Por Segundo
CT: Tomografía Computarizada (del inglés *Computed Tomography*)

D

DOI: Profundidad de Invasión (del inglés *Depth Of Invasion*)

E

E: Especificidad
EMA: Agencia Europea del Medicamento (del inglés *European Medicines Agency*)
END: Vaciamiento Ganglionar Cervical Electivo (del inglés *Elective Neck Dissection*)
ENE: Extensión Extranodal (del inglés *ExtraNodal Extension*)
ERNND: Vaciamiento Cervical Radical Extendido (del inglés *Extended Radical Neck Dissection*)
ESOSCC: Carcinoma Escamoso de Cavidad Oral en Fases Iniciales, cT1-2N0 (del inglés *Early Stage Oral Squamous Cell Carcinoma*)

F

FDA: *Food and Drug Administration*
fhSPECT: *freehand Single Photon Emission Computed Tomography*
FN: Falso Negativo
FOR: *False Omission Rate*
FP: Falso Positivo
FS: Cortes por Congelación (del inglés *Frozen Section*)

G

GC: Ganglio Centinela
GC+: Ganglio Centinela positivo
GC_{max}: Ganglio Centinela con mayor captación de radiotrazador
GNC: Ganglio No Centinela
GNC_{iq}: Ganglio No Centinela extirpado durante la biopsia del ganglio centinela.

H

H/E: Hematoxilina / Eosina
HPV: Virus del Papiloma Humano (del inglés *Human PapillomaVirus*)

I

IAE: Incidencia Ajustada por Edad
IARC: *International Agency for Research on Cancer*
IC: Citología de Impronta (del inglés *Imprint Cytology*)
IC₉₅: Intervalo de Confianza al 95%
ICG: Verde de Indocianina (del inglés *IndoCyanin Green*)
IHQ: Inmunohistoquímica
IMC: Índice de Masa Corporal
ITC: Células Tumorales Aisladas (del inglés *Isolated Tumor Cells*)

L

LHR: Respuesta Linfocítica del Huésped (del inglés *Lymphocytic Host Response*)
LND: Vaciamiento Cervical Lateral (del inglés *Lateral Neck Dissection*)
LSG: Linfogammagrafía (del inglés *Lymphoscintigraphy*)
LVI: Invasión Linfovascular (del inglés *LymphoVascular Invasion*)

M

Ma+: Macrometástasis
MAE: Mortalidad Ajustada por Edad
MGC: Metástasis Ganglionar(es) Contralateral(es)
mi+: Micrometástasis
MIP: Proyección de Máxima Intensidad (del inglés *Maximum Intensity Projection*)
MLO: Metástasis Linfática(s) Oculta(s)
MLO_(sn): Metástasis Linfática(s) Oculta(s) diagnosticadas mediante la biopsia del ganglio centinela
MRND: Vaciamiento Cervical Radical Modificado (del inglés *Modified Radical Neck Dissection*)

N

N_(sn)+ Paciente/cuello con enfermedad cervical diagnosticado por la biopsia del ganglio centinela
N_(sn)0: Paciente/cuello sin enfermedad cervical en la biopsia del ganglio centinela
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*
NICE: *National Institute of Health and Care Excellence*

NIR: Infrarrojo Cercano (por sus siglas en inglés *Near InfraRed*)

O

OCC: Cáncer de Cavidad Oral (del inglés *Oral Cavity Cancer*)

OCT: Temperatura Óptima de Corte (del inglés *Optimal Cutting Temperature*)

OPC: Cáncer de Orofaringe (del inglés *Oropharyngeal Cancer*)

OR: *Odds Ratio*

OSCC: Carcinoma Escamoso de Cavidad Oral (del inglés *Oral Squamous Cell Carcinoma*)

OSNA: Amplificación de ácido nucleico de un solo paso (del inglés *One-Step Nucleic Acid Amplification*)

P

PEI: Proporción de Enfermos Infradiagnosticados

PET: Tomografía por Emisión de Positrones (del inglés *Positron Emission Tomography*)

PET-CT: Tomografía por Emisión de Positrones asociada a Tomografía Computarizada (del inglés *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*)

PF: Parafaríngeo

PGC: Gammacámara portátil (del inglés *Portable Gamma Camera*)

PM: Peso Molecular

PND: Vaciamiento Cervical Posterior (del inglés *Posterior Neck Dissection*)

PNI: Invasión Perineural (del inglés *PeriNeural Invasion*)

PTC: Productos de Tabaco Calentado

Q

QALY: Años de Vida Ajustados por Edad (del inglés *Quality-adjusted life year*)

QTRT: Quimioterapia-Radioterapia

R

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RND: Vaciamiento Cervical Radical (del inglés *Radical Neck Dissection*)

RT-qPCR: PCR en tiempo real con transcriptasa inversa

S

S: Sensibilidad

SCC: Carcinoma Escamoso (del inglés *Squamous Cell Carcinoma*)

SECOMCyC: Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial de Cabeza y Cuello

SENT: *Sentinel European Node Trial*

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

SLNB: Biopsia del Ganglio Centinela (del inglés *Sentinel Lymph Node Biopsy*)

SMS: Seccionamiento Múltiple Seriado

SND: Vaciamiento Cervical Selectivo (del inglés *Selective Neck Dissection*)

SOHND: Vaciamiento Cervical Supraomohioideo (del inglés *Supraomohyoid Neck Dissection*)

SPECT: Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único (del inglés *Single Photon Emission Computed Tomography*)

SPECT-CT: Combinación de Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único con Tomografía Computarizada (del inglés *Single Photon Emission Computed Tomography – Computed Tomography*)

T

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TDC: Tasa de Diagnóstico Completo

TFN: Tasa de Falsos Negativos

TFP: Tasa de Falsos Positivos

TND: Vaciamiento Ganglionar Cervical Terapéutico (del inglés *Therapeutic Neck Dissection*)

TNF: Tabaco No Fumable

TVPi: Tasa de Verdaderos Positivos con Diagnóstico Incompleto

V

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*)

VG: Valor Global

VGC: Vaciamiento Ganglionar Cervical

VN: Verdadero Negativo

VP: Verdadero Positivo

VP⁻: Verdadero Positivo sin enfermedad ganglionar sin diagnosticar

VP⁺: Verdadero Positivo con enfermedad ganglionar sin diagnosticar

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

W

WPOI: Peor Patrón de Infiltración (del inglés *Worst Pattern Of Invasion*)

WW: Watchful Waiting

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>. Accessed June 15, 2019.
3. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-164. doi:10.1002/ijc.23033
4. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–123 – IARC. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>. Accessed June 19, 2019.
5. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007;8(4):292-293. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431955>.
6. Jatin P Shah; Snehal G Patel; Bhuvanesh Singh. *Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology*. 4th ed. (Mosby, ed.); 2012.
7. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*. 1990;160(4):405-409. doi:10.1016/S0002-9610(05)80554-9
8. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Head and Neck Cancer - Version 1.2019.*; 2019. www.nccn.org/patients. Accessed June 22, 2019.
9. Zitsch RP, Todd DW, Renner GJ, Singh A. Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(5):662-666. doi:10.1016/S0194-5998(00)70192-6
10. Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, et al. Sentinel Node Localization in Oral Cavity and Oropharynx Squamous Cell Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2001;127(8):970. doi:10.1001/archotol.127.8.970
11. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(3):221-226. doi:10.1067/mhn.2001.118074
12. Mozzillo N, Chiesa F, Botti G, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(9 Suppl):103S-105S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11599888>.
13. Civantos FJ, Gomez C, Duque C, et al. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck*. 2003;25(1):1-9. doi:10.1002/hed.10213
14. Woolgar JA. The topography of cervical lymph node metastases revisited: the histological findings in 526 sides of neck dissection from 439 previously untreated patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(3):219-225. doi:10.1016/j.ijom.2006.10.014
15. Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2007;117(9):1539-1551. doi:10.1097/MLG.0b013e318093ee67
16. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2777-2784. doi:10.1016/j.ejca.2015.08.023
17. Flach GB, Bloemena E, Klop WMC, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1-T2 staged oral cancer: The Dutch multicenter trial. *Oral Oncol*. 2014;50(10):1020-1024. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.07.020
18. Pezier T, Nixon IJ, Gurney B, et al. Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma-A prospective case series. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3528-3533. doi:10.1245/s10434-011-2207-0
19. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 1990;66(1):109-113. doi:10.1002/1097-0142(19900701)66:1<109::aid-cnrcr2820660120>3.0.co;2-a

20. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2006;28(10):896-901. doi:10.1002/hed.20423
21. Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(7):690-696. doi:10.1245/ASO.2004.09.001
22. Flach GB, van Schie A, Witte BI, et al. Practice variation in defining sentinel lymph nodes on lymphoscintigrams in oral cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(12):2249-2256. doi:10.1007/s00259-014-2843-2
23. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(5):401-421. doi:10.3322/caac.21293
24. Zhang J, Gao F, Yang A-K, et al. Epidemiologic characteristics of oral cancer: single-center analysis of 4097 patients from the Sun Yat-sen University Cancer Center. *Chin J Cancer*. 2016;35(1):24. doi:10.1186/s40880-016-0078-2
25. Müller S, Pan Y, Li R, Chi AC. Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to young patients: 1971-2006. The Emory University experience. *Head Neck Pathol*. 2008;2(2):60-66. doi:10.1007/s12105-008-0054-5
26. Cheraghlou S, Schettino A, Zogg CK, Judson BL. Changing prognosis of oral cancer: An analysis of survival and treatment between 1973 and 2014. *Laryngoscope*. 2018;128(12):2762-2769. doi:10.1002/lary.27315
27. Monteiro LS, Antunes L, Santos LL, Bento MJ, Warnakulasuriya S. Survival probabilities and trends for lip, oral cavity and oropharynx cancers in Northern Portugal in the period 2000-2009. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:1-11. doi:10.3332/ecancer.2018.855
28. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262
29. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):633-641. doi:10.1097/MEG.0b013e3283484795
30. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):340-350. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.018
31. Tobacco Atlas | Tobacco Atlas. <https://tobaccoatlas.org/>. Accessed June 23, 2019.
32. Marcon A, Pesce G, Calciano L, et al. Trends in smoking initiation in Europe over 40 years: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(8):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0201881
33. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *Muertes Atribuibles Al Consumo de Tabaco En España, 2000-2014*. Madrid; 2016.
34. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. *Encuesta Sobre Alcohol y Otras Drogas En España (EDADES) 1995-2017*.; 2017. http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2017_Informe.pdf. Accessed June 23, 2019.
35. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol*. 2014;50(5):387-403. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.01.016
36. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJL, Ezzati M. Causes of cancer in the world: Comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366(9499):1784-1793. doi:10.1016/S0140-6736(05)67725-2
37. IARC. *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. Vol 83.; 2004.
38. Antonio M, Jagua Gualdrón A, Álvarez DL, Rincón A. El Cigarrillo: Implicaciones Para La Salud. *Rev la Fac Med*. 2006;54(3):191-205. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112006000300005.

39. OMS | Nota informativa sobre productos de tabaco calentados. *WHO*. 2018.
https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/heated-tobacco-products/es/.
Accessed June 22, 2019.
40. Ministerio de Sanidad C y BS. *Productos de Tabaco Por Calentamiento: Consideraciones de Tipo Sanitario y Legal.*; 2019.
https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/Informe_productos_tabaco_calentado.pdf.
41. *Comité Científico de Asesoramiento Sobre La Reglamentación de Los Productos Del Tabaco Recomendación Sobre Los Productos No Fumables Del Tabaco.*
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42663/9243590553.pdf;jsessionid=F411297CE9047D32F0792668579E3366?sequence=1>. Accessed June 22, 2019.
42. Winn DM. Epidemiology of Cancer and Other Systemic Effects Associated with the Use of Smokeless Tobacco. *Adv Dent Res*. 1997;11(3):313-321. doi:10.1177/08959374970110030201
43. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015;6(3):244-248.
doi:10.1080/21505594.2014.999570
44. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550-4559.
doi:10.1200/JCO.2013.50.3870
45. Hoppe-Seyler K, Bossler F, Braun JA, Herrmann AL, Hoppe-Seyler F. The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets. *Trends Microbiol*. 2018;26(2):158-168. doi:10.1016/j.tim.2017.07.007
46. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Mutat Res*. 2017;772(24):3-12. doi:10.1016/j.mrrev.2016.07.002
47. Attner P, Du J, NÅsman A, et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer*. 2010:NA-NA. doi:10.1002/ijc.24994
48. Kang H, Kiess A, Chung CH. Emerging biomarkers in head and neck cancer in the era of genomics. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(1):11-26. doi:10.1038/nrclinonc.2014.192
49. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-4301.
doi:10.1200/JCO.2011.36.4596
50. Lingen MW, Xiao W, Schmitt A, et al. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2013;49(1):1-8.
doi:10.1016/j.oraloncology.2012.07.002
51. Pierangeli A, Cannella F, Scagnolari C, et al. Frequent detection of high human papillomavirus DNA loads in oral potentially malignant disorders. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):95.e9-95.e15.
doi:10.1016/j.cmi.2015.09.011
52. Hernandez BY, Lynch CF, Chan OTM, et al. Human papillomavirus DNA detection, p16INK4a, and oral cavity cancer in a U.S. population. *Oral Oncol*. 2019;91:92-96.
doi:10.1016/j.oraloncology.2019.03.001
53. Sritippho T, Chotjumlong P, Iamaroon A. Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(15):6193-6200. doi:10.7314/APJCP.2015.16.15.6193
54. Li S, Ni XB, Xu C, Wang XH, Zhang C, Zeng XT. Oral sex and risk of oral cancer: A meta-analysis of observational studies. *J Evid Based Med*. 2015;8(3):126-133. doi:10.1111/jebm.12159
55. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España 2019.
https://www.seap.es/documents/10157/1760706/Libro_Blanco_Anatomia_Patologica_2019.pdf/87fe0625-9dc9-4170-a0ea-353d1cf06a66. Accessed June 22, 2019.
56. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11884-11894.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617944>.

57. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(10):777-789. doi:10.1093/jnci/djk179
58. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer - An appraisal of controversies. *Br Dent J*. 2009;207(10):471-475. doi:10.1038/sj.bdj.2009.1009
59. King GN, Healy CM, Glover MT, et al. Increased Prevalence of Dysplastic and Malignant Lip Lesions in Renal-Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 1995;332(16):1052-1057. doi:10.1056/NEJM199504203321602
60. Van Leeuwen MT, Grulich AE, McDonald SP, et al. Immunosuppression and other risk factors for lip cancer after kidney transplantation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):561-569. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0919
61. Petridou E, Zavras AI, Lefatzis D, et al. The role of diet and specific micronutrients in the etiology of oral carcinoma. *Cancer*. 2002;94(11):2981-2988. doi:10.1002/cncr.10560
62. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 1998;77(5):705-709. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19980831)77:5<705::AID-IJC8>3.0.CO;2-Z
63. Dasanayake AP, Silverman AJ, Warnakulasuriya S. Maté drinking and oral and oro-pharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2010;46(2):82-86. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.07.006
64. Ye L, Jiang Y, Liu W, Tao H. Correlation between periodontal disease and oral cancer risk: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(Supplement):C237-C240. doi:10.4103/0973-1482.200746
65. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391. doi:10.1002/HED
66. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(4):195-215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139232>.
67. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):317-323. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.016
68. Scully C, Bagan J V, Hopper C, Epstein JB. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent*. 2008;21(4):199-209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795514>.
69. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(2):149-152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9046281>.
70. Ng S-H, Yen T-C, Liao C-T, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med*. 2005;46(7):1136-1143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000282>.
71. Coughlin A, Resto VA. Oral cavity squamous cell carcinoma and the clinically n0 neck: The past, present, and future of sentinel lymph node biopsy. *Curr Oncol Rep*. 2010;12(2):129-135. doi:10.1007/s11912-010-0090-7
72. Alkureishi LWT, Ross GL, MacDonald DG, et al. Sentinel node in head and neck cancer: Use of size criterion to upstage the no neck in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2007;29(2):95-103. doi:10.1002/hed.20486
73. Langhans L, Bilde A, Charabi B, Therkildsen MH, Von Buchwald C. Evaluation of sentinel lymph node size and shape as a predictor of occult metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(1):249-254. doi:10.1007/s00405-012-1959-x
74. Ross G. Rationale for Sentinel Node Biopsy to Stage N0 Head and Neck Squamous-Cell

- Carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004;19(3):273-284. doi:10.1089/1084978041424963
75. Wensing BM, Vogel W V., Marres HAM, et al. FDG-PET in the Clinically Negative Neck in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope*. 2006;116(5):809-813. doi:10.1097/01.mlg.0000209151.78362.d0
 76. Pohar S, Brown R, Newman N, Koniarczyk M, Hsu J, Feiglin D. What Does PET Imaging Add to Conventional Staging of Head and Neck Cancer Patients? *Int J Radiat Oncol*. 2007;68(2):383-387. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.044
 77. Schöder H, Carlson DL, Kraus DH, et al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med*. 2006;47(5):755-762. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644744>.
 78. Kovács AF, Döbert N, Gaa J, Menzel C, Bitter K. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3973-3980. doi:10.1200/JCO.2004.01.124
 79. Gill A, Vasan N, Givi B, Joshi A. AHNS Series: Do you know your guidelines? Evidence-based management of oral cavity cancers. *Head Neck*. 2018;40(2):406-416. doi:10.1002/hed.25024
 80. *Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10-ES*. Vol 10^a. 2^a Ed.; 2018. www.msssi.gob.es.
 81. Chen SW, Zhang Q, Guo ZM, et al. Trends in clinical features and survival of oral cavity cancer: Fifty years of experience with 3,362 consecutive cases from a single institution. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4523-4535. doi:10.2147/CMAR.S171251
 82. LEVER WF. Adenocanthoma of sweat glands; carcinoma of sweat glands with glandular and epidermal elements: report of four cases. *Arch Derm Syphilol*. 1947;56(2):157-171. doi:10.1001/archderm.1947.01520080017002
 83. Lin J-S, Lin H-P, Liu C-J. Acantholytic squamous cell carcinoma of soft palate—case report and literature review. *J Dent Sci*. 2016;11(2):207-209. doi:10.1016/j.jds.2015.10.003
 84. Thanakappan P, Venkata NSC, Amudala R, Botu M. Adenosquamous carcinoma of oral cavity. *J Cancer Res Ther*. 11(4):1034. doi:10.4103/0973-1482.154054
 85. Gerughty RM, Hennigar GR, Brown FM. Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer*. 1968;22(6):1140-1155. doi:10.1002/1097-0142(196811)22:6<1140::aid-cnrc2820220610>3.0.co;2-1
 86. Lima CF, Acay R, Anbinder AL, Almeida JD, Carvalho YR. Oral adenosquamous carcinoma mimicking a pyogenic granuloma: A challenging diagnosis. *Braz Dent J*. 2016;27(6):781-786. doi:10.1590/0103-6440201600957
 87. Boza Oreamuno Y V. Carcinoma de células escamosas basaloide en paladar: Reporte de caso TT - Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Palate: Case Report. *Odovtos Int J Dent Sci*. 2017;19(3):17-25. doi:10.15517/ijds.v19i3.29667
 88. Flieger S, Owiński T. [Epithelioma cuniculatum an unusual form of mouth and jaw neoplasm]. *Czas Stomatol*. 1977;30(5):395-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/266444>.
 89. Farag AF, Abou-Alnour DA, Abu-Taleb NS. Oral carcinoma cuniculatum, an unacquainted variant of oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *Imaging Sci Dent*. 2018;48(4):233-244. doi:10.5624/isd.2018.48.4.233
 90. Sepúlveda I, Spencer L, Platin E, Bravo F. Maxillary Cuniculatum Carcinoma: a Case Report and Literature Review Carcinoma Cuniculatum Maxilar: Presentación de un Caso y Revisión de la Literatura. *Int J Odontostomat*. 2012;6(3):281-284. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v6n3/art06.pdf>.
 91. Serra A, Caltabiano R, Scalia G, Palmucci S, Di Mauro P, Cocuzza S. Papillary squamous cell carcinoma of the palatine tonsil: a rare cancer of the head and neck Carcinoma squamoso papillare della tonsilla palatina: un raro tumore della testa e del collo. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37:341-345. doi:10.14639/0392-100X-1281

92. Mehrad M, Carpenter DH, Chernock RD, et al. Papillary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(9):1349-1356. doi:10.1097/PAS.0b013e318290427d
93. G. Gómez Oliveira, J. Ferreras Granado LMJ. Carcinoma fusocelular de cavidad oral . Revisión de 9 casos. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2006;1:43-50. <http://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v28n1/clinico.pdf>.
94. Franklyn J, Janakiraman R, Tirkey AJ, Thankachan C, Muthusami J. Oral Verrucous Carcinoma: Ten Year Experience from a Tertiary Care Hospital in India. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 38(4):452-455. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo_153_16
95. Terada T. Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity: A Histopathologic Study of 10 Japanese Cases. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011;10(2):148-151. doi:10.1007/s12663-011-0197-x
96. Harishankar MK, Mohan AM, Krishnan AV, Devi A. Downregulation of Notch4 - a prognostic marker in distinguishing oral verrucous carcinoma from oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 85(1):11-16. doi:10.1016/j.bjorl.2017.09.005
97. Fujita S, Senba M, Kumatori A, Hayashi T, Ikeda T, Toriyama K. Human papillomavirus infection in oral verrucous carcinoma: genotyping analysis and inverse correlation with p53 expression. *Pathobiology*. 2008;75(4):257-264. doi:10.1159/000132387
98. Wang P, Yang J, Yu Q. Lymphoepithelial carcinoma of salivary glands: CT and MR imaging findings. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2017;46(8). doi:10.1259/dmfr.20170053
99. Menditti D, Laino L, Milano M, et al. Intraoral lymphoepithelial carcinoma of the minor salivary glands. *In Vivo*. 2012;26(6):1087-1089. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160698>.
100. Feller LL, Khammissa R, Kramer BB, Lemmer JJ. Oral squamous cell carcinoma in relation to field precancerisation: Pathobiology. *Cancer Cell Int*. 2013;13(1):1. doi:10.1186/1475-2867-13-31
101. Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res*. 2001;7(6):1523-1532. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410486>.
102. Van Houten VMM, Leemans CR, Kummer JA, et al. Molecular diagnosis of surgical margins and local recurrence in head and neck cancer patients: A prospective study. *Clin Cancer Res*. 2004;10(11):3614-3620. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0631
103. Folkman J. Tumor angiogenesis: role in regulation of tumor growth. ... *Symp Soc Dev Biol Symp*. 1974;30:43-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4600889>.
104. Lin X, Khalid S, Qureshi MZ, et al. VEGF mediated signaling in oral cancer. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016;62(14):64-68. doi:10.14715/cmb/2016.62.14.11
105. Meng M, Ye X, Yang X, et al. Apatinib and S-1 combination therapy for the treatment of advanced head and neck neoplasms: Three case reports. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(2):442-446. doi:10.4103/jcrt.JCRT_894_18
106. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med*. 2001;42(8):1198-1215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483681>.
107. Shields JW. Normal and tumor angiogenesis related to flow. *Lymphology*. 1999;32(3):118-122. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10494524>.
108. Stacker SA, Williams SP, Karnezis T, Shayan R, Fox SB, Achen MG. Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):159-172. doi:10.1038/nrc3677
109. Schito L. Hypoxia-Dependent Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1136:71-85. doi:10.1007/978-3-030-12734-3_5
110. Farnsworth RH, Karnezis T, Maciburko SJ, Mueller SN, Stacker SA. The interplay between lymphatic vessels and chemokines. *Front Immunol*. 2019;10(APR):1-14. doi:10.3389/fimmu.2019.00518
111. Hsu M-C, Pan M-R, Hung W-C. Two Birds, One Stone: Double Hits on Tumor Growth and

- Lymphangiogenesis by Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3. *Cells*. 2019;8(3):270. doi:10.3390/cells8030270
112. Martín GR. *Cirugía Maxilofacial - Patología Quirúrgica de La Cara, Boca, Cabeza y Cuello*. 4th ed. (Ergon, ed.); 2018.
 113. Sharma D, Koshy G, Grover S, Sharma B. Sentinel lymph node biopsy: A new approach in the management of head and neck cancers. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2017;17(1):e3-e10. doi:10.18295/squmj.2016.17.01.002
 114. Dedhia A, Gosavi S, Sharma B, Pagey R. Low Lymphatic Vessel Density Correlates with Lymph Node Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Dent Shiraz Univ Med Sci*. 2018;19(1):6-14.
 115. Padera TP, Kadambi A, di Tomaso E, et al. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. *Science*. 2002;296(5574):1883-1886. doi:10.1126/science.1071420
 116. Leong SPL, Tseng WW. Micrometastatic cancer cells in lymph nodes, bone marrow, and blood: Clinical significance and biologic implications. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(3):195-206. doi:10.3322/caac.21217
 117. Alkureishi LWT, Ross GL, Shoaib T, et al. Does tumor depth affect nodal upstaging in squamous cell carcinoma of the head and neck? *Laryngoscope*. 2008;118(4):629-634. doi:10.1097/MLG.0b013e31815e8bf0
 118. Tartaglione G, Stoeckli SJ, De Bree R, et al. Sentinel node in oral cancer: The nuclear medicine aspects. A survey from the sentinel European node trial. *Clin Nucl Med*. 2016;41(7):534-542. doi:10.1097/RLU.0000000000001241
 119. Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors : A 2013 update . DAHANCA , EORTC , HKNPCSG , NCIC CTG , NCRI , RTOG , TROG consensus guidelines q. 2014;110:172-181. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.010
 120. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(7):751-758. doi:10.1001/archotol.128.7.751
 121. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2008;134(5):536. doi:10.1001/archotol.134.5.536
 122. Bou-Assaly W. The forgotten lymph nodes: Review of the superficial head and neck lymphatic system. *J Radiol Imaging*. 2016;1(1):9-13. doi:10.14312/2399-8172.2016-3
 123. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, Gaspar LE, Washington MK. *AJCC Cancer Staging Manual (8th Ed)*. 8th ed. New York, NY: Springer New York; 2017.
 124. Pantvaidya GH, Pal P, Vaidya AD, Pai PS, D'Cruz AK. Prospective study of 583 neck dissections in oral cancers: implications for clinical practice. *Head Neck*. 2014;36(10):1503-1507. doi:10.1002/hed.23494
 125. Miura K, Hirakawa H, Uemura H, et al. Sentinel node biopsy for oral cancer: A prospective multicenter Phase II trial. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(3):319-326. doi:10.1016/j.anl.2016.07.008
 126. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. 1972;29(6):1446-1449. doi:10.1002/1097-0142(197206)29:6<1446::aid-cnrc2820290604>3.0.co;2-c
 127. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg*. 1988;10(3):160-167. doi:10.1002/hed.2890100304
 128. Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg*. 1985;150(4):414-421. doi:10.1016/0002-9610(85)90146-1
 129. De Bree R, Nieweg OE. The history of sentinel node biopsy in head and neck cancer: From

- visualization of lymphatic vessels to sentinel nodes. *Oral Oncol.* 2015;51(9):819-823. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.06.006
130. Deschler DG, Moore MG, Smith R V. *TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification*. Vol Fourth edi. 4th ed. (Alexandria, ed.). Va; 2014.
 131. Boeve K, Schepman K-P, Vegt B van der, et al. Lymphatic drainage patterns of oral maxillary tumors: Approachable locations of sentinel lymph nodes mainly at the cervical neck level. *Head Neck.* 2017;39(3):486-491. doi:10.1002/hed.24628
 132. Joosten MHMA, de Bree R, Van Cann EM. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. *Oral Oncol.* 2017;66:87-92. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.12.027
 133. Pandey M, Shukla M, Nithya CS. Pattern of lymphatic spread from carcinoma of the buccal mucosa and its implication for less than radical surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(2):340-345. doi:10.1016/j.joms.2010.02.031
 134. Balasubramanian D, Thankappan K, Battoo AJ, Rajapurkar M, Kuriakose MA, Iyer S. Isolated skip nodal metastasis is rare in T1 and T2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(2):275-277. doi:10.1177/0194599812439664
 135. Mishra P, Sharma AK. A 3-year study of supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection type I in oral cancer: with special reference to involvement of level IV node metastasis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(6):933-938. doi:10.1007/s00405-009-1155-9
 136. Haranadh S, Nandyala R, Bodagala V, Hulikal N. A prospective analysis of prevalence of metastasis in levels IIB and V neck nodes in patients with operable oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2018;83:115-119. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.06.020
 137. Warshavsky A, Rosen R, Nard-Carmel N, et al. Assessment of the Rate of Skip Metastasis to Neck Level IV in Patients With Clinically Node-Negative Neck Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* May 2019. doi:10.1001/jamaoto.2019.0784
 138. Lodder WL, Sewnaik A, den Bakker MA, Meeuwis CA, Kerrebijn JDF. Selective neck dissection for N0 and N1 oral cavity and oropharyngeal cancer: are skip metastases a real danger? *Clin Otolaryngol.* 2008;33(5):450-457. doi:10.1111/j.1749-4486.2008.01781.x
 139. Feng Z, Li JN, Niu LX, Guo C Bin. Supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinoma: special consideration for skip metastases at level IV or V. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(6):1203-1211. doi:10.1016/j.joms.2013.12.008
 140. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(3):460-465. doi:10.1016/j.otohns.2005.09.025
 141. Kowalski LP, Sanabria A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(3):113-117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17883186>.
 142. De Zinis LOR, Bolzoni A, Piazza C, Nicolai P. Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(12):1131-1135. doi:10.1007/s00405-006-0128-5
 143. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997;19(1):14-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9030939>.
 144. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47(1):5-9. doi:10.1016/j.bjoms.2008.06.001
 145. Cariati P, Cabello Serrano A, Fernandez Solis J, Martinez Lara I. Distribution of cervical metastasis in tongue cancer: Are occult metastases predictable? A retrospective study of 117 oral tongue

- carcinomas. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(1):155-161. doi:10.1016/j.jcms.2017.10.009
146. Khafif A, Lopez-Garza JR, Medina JE. Is dissection of level IV necessary in patients with T1-T3 N0 tongue cancer? *Laryngoscope*. 2001;111(6):1088-1090. doi:10.1097/00005537-200106000-00029
 147. Li C, Guo C. [The risk factor for metastasis in Level IV in tongue cancer patients]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2015;50(6):366-368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359041>.
 148. Dogan E, Cetinayak HO, Sarioglu S, Erdag TK, Ikiz AO. Patterns of cervical lymph node metastases in oral tongue squamous cell carcinoma: implications for elective and therapeutic neck dissection. *J Laryngol Otol*. 2014;128(3):268-273. doi:10.1017/S0022215114000267
 149. Riese CGU, Karstadt JA, Schramm A, et al. Validity of sentinel node biopsy in early oral and oropharyngeal carcinoma. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2018;46(10):1748-1752. doi:10.1016/j.jcms.2018.07.021
 150. S V, Rohan V. Cervical node metastasis in T1 squamous cell carcinoma of oral tongue- pattern and the predictive factors. *Indian J Surg Oncol*. 2014;5(2):104-108. doi:10.1007/s13193-014-0301-z
 151. Farmer RW, McCall L, Civantos FJ, et al. Lymphatic drainage patterns in oral squamous cell carcinoma: Findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) study. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2015;152(4):673-677. doi:10.1177/0194599815572585
 152. Pitman KT, Johnson JT, Brown ML, Myers EN. Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;112(12):2101-2113. doi:10.1097/00005537-200212000-00001
 153. Civantos F, Zitsch R, Bared A. Sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2007;96(4):330-336. doi:10.1002/jso.20865
 154. Kataria K, Srivastava A, Qaiser D. What Is a False Negative Sentinel Node Biopsy: Definition, Reasons and Ways to Minimize It? *Indian J Surg*. 2016;78(5):396-401. doi:10.1007/s12262-016-1531-9
 155. Hermanek P, Hutter R V, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer*. 1999;86(12):2668-2673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594862>.
 156. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S. Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;112(1):111-115. doi:10.1097/00005537-200201000-00019
 157. Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: Impact on survival. *Head Neck*. 2013;35(5):660-666. doi:10.1002/hed.23017
 158. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1395-1400. doi:10.1200/JCO.2008.20.8777
 159. Toom IJ, Janssen LM, Es RJJ, et al. Depth of invasion in patients with early stage oral cancer staged by sentinel node biopsy. *Head Neck*. 2019;41(7):2100-2106. doi:10.1002/hed.25665
 160. Samant S. Sentinel node biopsy as an alternative to elective neck dissection for staging of early oral carcinoma. *Head Neck*. 2014;36(2):241-246. doi:10.1002/hed.23288
 161. Thompson CF, St. John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(7):2115-2122. doi:10.1007/s00405-012-2320-0
 162. Vijayakumar M, Burrah R, Sabitha KS, Nadimul H, Rajani BC. To Operate or Not to Operate N0 Neck in Early Cancer of the Tongue? A Prospective Study. *Indian J Surg Oncol*. 2011;2(3):172-175. doi:10.1007/s13193-011-0083-5

163. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck*. 1992;14(5):359-363. doi:10.1002/hed.2880140504
164. D'Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR, et al. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial. *Head Neck*. 2009;31(5):618-624. doi:10.1002/hed.20988
165. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GKB. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2009;107(5):625-629. doi:10.1016/j.tripleo.2008.11.013
166. Kazi RA. The life and times of George Washington Crile. *J Postgrad Med*. 49(3):289-290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597804>.
167. Ward GE, Robben JO. A composite operation for radical neck dissection and removal of cancer of the mouth. *Cancer*. 1951;4(1):98-109. doi:10.1002/1097-0142(195101)4:1<98::aid-cncr2820040110>3.0.co;2-r
168. Green FL, Page DL, Fleming I., et al. *AJCC Cancer Staging Manual (6th Ed)*. 6th ed. (Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds.). New York, NY: Springer New York; 2002. doi:10.1007/978-1-4757-3656-4
169. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual (7th Ed)*. 7th ed. New York, NY: Springer New York; 2010.
170. Aires FT, Lin CS, Matos LL, Kulcsar MAV, Cernea CR. Risk Factors for Distant Metastasis in Patients with Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Undergoing Surgical Treatment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2017;79(6):347-355. doi:10.1159/000485627
171. Sakamoto Y, Matsushita Y, Yamada S-I, et al. Risk factors of distant metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;121(5):474-480. doi:10.1016/j.oooo.2015.11.022
172. Sumioka S, Sawai NY, Kishino M, Ishihama K, Minami M, Okura M. Risk factors for distant metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(7):1291-1297. doi:10.1016/j.joms.2012.12.023
173. National Cancer Registration and Analysis Service. http://www.ncin.org.uk/publications/data_briefings/oral_cavity_cancer_recent_survival_trends
174. Jones AS, Bin Hanafi Z, Nadapalan V, Roland NJ, Kinsella A, Helliwell TR. Do positive resection margins after ablative surgery for head and neck cancer adversely affect prognosis? A study of 352 patients with recurrent carcinoma following radiotherapy treated by salvage surgery. *Br J Cancer*. 1996;74(1):128-132. doi:10.1038/bjc.1996.327
175. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: Current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck*. 2005;27(11):952-958. doi:10.1002/hed.20269
176. Johnson RE, Sigman JD, Funk GF, Robinson RA, Hoffman HT. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head Neck*. 1997;19(4):281-286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9213106>.
177. Priya SR, D'Cruz AK, Pai PS. Cut margins and disease control in oral cancers. *J Cancer Res Ther*. 8(1):74-79. doi:10.4103/0973-1482.95178
178. Mair M, Nair D, Nair S, et al. Intraoperative gross examination vs frozen section for achievement of adequate margin in oral cancer surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(5):544-549. doi:10.1016/j.oooo.2016.11.018
179. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(S1):E1192-E1199. doi:10.1002/hed.24190
180. Pilborough AE, Lambert DW, Khurram SA. Extranodal extension in oral cancer: A role for the

- nodal microenvironment? *J Oral Pathol Med*. May 2019. doi:10.1111/jop.12870
181. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck*. 2005;27(12):1080-1091. doi:10.1002/hed.20275
 182. Wu K, Wei J, Liu Z, et al. Can pattern and depth of invasion predict lymph node relapse and prognosis in tongue squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-9. doi:10.1186/s12885-019-5859-y
 183. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck*. 2019;(March):1-10. doi:10.1002/hed.25739
 184. Goerkem M, Braun J, Stoeckli SJ. Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):527-535. doi:10.1245/s10434-009-0755-3
 185. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(2):167-178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15644773>.
 186. Brandwein-Gensler M, Smith R V., Wang B, et al. Validation of the Histologic Risk Model in a New Cohort of Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(5):676-688. doi:10.1097/PAS.0b013e3181d95c37
 187. Huber GF, Züllig L, Soltermann A, et al. Down regulation of E-Cadherin (ECAD) - a predictor for occult metastatic disease in sentinel node biopsy of early squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *BMC Cancer*. 2011;11(1):217. doi:10.1186/1471-2407-11-217
 188. Huber GF, Fritzsche FR, Züllig L, et al. Podoplanin expression correlates with sentinel lymph node metastasis in early squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer*. 2011;129(6):1404-1409. doi:10.1002/ijc.25795
 189. Chung MK, Min J-Y, So YK, et al. Correlation between lymphatic vessel density and regional metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. *Head Neck*. 2009;32(4):NA-NA. doi:10.1002/hed.21202
 190. Wakisaka N, Hasegawa Y, Yoshimoto S, et al. Primary Tumor-Secreted Lymphangiogenic Factors Induce Pre-Metastatic Lymphovascular Niche Formation at Sentinel Lymph Nodes in Oral Squamous Cell Carcinoma. Tang C-H, ed. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144056. doi:10.1371/journal.pone.0144056
 191. Karino M, Nakatani E, Hideshima K, et al. Applicability of Preoperative Nuclear Morphometry to Evaluating Risk for Cervical Lymph Node Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. Coleman WB, ed. *PLoS One*. 2014;9(12):e116452. doi:10.1371/journal.pone.0116452
 192. Li Y, Bai S, Carroll W, et al. Validation of the Risk Model: High-Risk Classification and Tumor Pattern of Invasion Predict Outcome for Patients with Low-Stage Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013;7(3):211-223. doi:10.1007/s12105-012-0412-1
 193. Brandwein-Gensler M, Wei S. Envisioning the Next WHO Head and Neck Classification. *Head Neck Pathol*. 2014;8(1):1-15. doi:10.1007/s12105-014-0529-5
 194. Studer G, Zwahlen RA, Graetz KW, Davis BJ, Glanzmann C. IMRT in oral cavity cancer. *Radiat Oncol*. 2007;2(1):16. doi:10.1186/1748-717X-2-16
 195. Omura K. Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(3):423-430. doi:10.1007/s10147-014-0689-z
 196. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope*. 2005;115(4):629-639. doi:10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1
 197. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative

- Oral Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):521-529. doi:10.1056/NEJMoa1506007
198. Fasunla 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*. 2011;47(5):320-324. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.03.009
 199. Kramer D, Durham JS, Jackson S, Brookes J. Management of the Neck in N0 Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *J Otolaryngol*. 2001;30(05):283. doi:10.2310/7070.2001.19563
 200. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg*. 1989;158(4):309-313. doi:10.1016/0002-9610(89)90122-0
 201. Yuen AP-W, Ho CM, Chow TL, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck*. 2009;31(6):765-772. doi:10.1002/hed.21033
 202. Werning JW, Heard D, Pagano C, Khuder S. Elective management of the clinically negative neck by otolaryngologists in patients with oral tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(1):83-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525200>.
 203. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2010;267(7):1001-1017. doi:10.1007/s00405-010-1206-2
 204. Hiraki A, Fukuma D, Nagata M, et al. Sentinel lymph node biopsy reduces the incidence of secondary neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(1):57-60. doi:10.3892/mco.2016.882
 205. Yuen APW, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head Neck*. 1997;19(7):583-588. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199710)19:7<583::AID-HED4>3.0.CO;2-3
 206. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg*. 1994;168(5):391-394. doi:10.1016/s0002-9610(05)80082-0
 207. Ding Z, Xiao T, Huang J, et al. Elective Neck Dissection Versus Observation in Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity With Clinically N0 Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(1):184-194. doi:10.1016/j.joms.2018.08.007
 208. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of Decision Analysis in Planning a Management Strategy for the Stage NO Neck. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1994;120(7):699-702. doi:10.1001/archotol.1994.01880310005001
 209. Busaba NY, Fabian RL. Extent of Lymphadenectomy Achieved by Various Modifications of Neck Dissection: A Pathologic Analysis. *Laryngoscope*. 1999;109(2):212-215. doi:10.1097/00005537-199902000-00008
 210. Motiee-Langroudi M, Amali A, Saedi B, et al. Occult level IV metastases in clinically node-negative patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2016;130(5):474-477. doi:10.1017/S0022215116000931
 211. Mølstrøm J, Grønne M, Green A, Bakholdt V, Sørensen JA. Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1–T2 oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer*. 2019;107:86-92. doi:10.1016/j.ejca.2018.10.021
 212. Woolgar JA. Detailed topography of cervical lymph-node metastases from oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1997;26(1):3-9. doi:10.1054/bjom.1999.0036
 213. Yu S, Li J, Li Z, Zhang W, Zhao J. Efficacy of supraomohyoid neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma and negative neck. *Am J Surg*. 2006;191(1):94-99. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.10.008
 214. Burns P, Foster A, Walshe P, O'Dwyer T. Sentinel lymph node biopsy in node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Laryngol Otol*. 2009;123(4):439-443.

- doi:10.1017/S0022215108003514
215. Pandey M, Karthikeyan S, Joshi D, Kumar M, Shukla M. Results of a randomized controlled trial of level IIb preserving neck dissection in clinically node-negative squamous carcinoma of the oral cavity. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):219. doi:10.1186/s12957-018-1518-z
 216. Manola M, Aversa C, Moscillo L, et al. 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*. 2011;31(3):130-134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22058590><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3185818>.
 217. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894;20(5):497-555. doi:10.1097/0000658-189407000-00075
 218. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960;13(1):77-78. doi:10.1002/1097-0142(196001/02)13:1<77::AID-CNCR2820130114>3.0.CO;2-D
 219. Schein CJ, Hasson J. The sentinel lymph nodes of the abdomen. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;141(6):922-923. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1188572>.
 220. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-466. doi:10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
 221. Morton DL. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392. doi:10.1001/archsurg.1992.01420040034005
 222. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2(3):137-143. doi:10.1016/0960-7404(93)90001-F
 223. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2(3):137-143. doi:10.1016/0960-7404(93)90001-F
 224. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The Orderly Progression of Melanoma Nodal Metastases. *Ann Surg*. 1994;220(6):759-767. doi:10.1097/0000658-199412000-00009
 225. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-398; discussion 398-401. doi:10.1097/0000658-199409000-00015
 226. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*. 1995;222(3):394-401. doi:10.1097/0000658-199509000-00016
 227. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med*. 1995;36(10):1775-1780. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7562041>.
 228. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: A multicenter trial. *Ann Surg*. 1999;230(4):453-465. doi:10.1097/0000658-199910000-00001
 229. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*. 1997;226(3):271-278. doi:10.1097/0000658-199709000-00006
 230. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339(14):941-946. doi:10.1056/NEJM199810013391401
 231. Ahmed MM, Moore BA, Schmalbach CE. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: A systematic review. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2014;150(2):180-187. doi:10.1177/0194599813511949
 232. Moncayo VM, Alazraki AL, Alazraki NP, Aarsvold JN. Sentinel Lymph Node Biopsy Procedures. *Semin Nucl Med*. 2017;47(6):595-617. doi:10.1053/j.semnuclmed.2017.06.004

233. TAYLOR A, MURRAY D, HERDA S, VANSANT J, ALAZRAKI N. Dynamic Lymphoscintigraphy to Identify the Sentinel and Satellite Nodes. *Clin Nucl Med*. 1996;21(10):755-758. doi:10.1007/s10434-001-0538-y
234. Bluemel C, Rubello D, Colletti PM, de Bree R, Herrmann K. Sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: current status and unresolved challenges. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(9):1469-1480. doi:10.1007/s00259-015-3049-y
235. Alkureishi LWT, Burak Z, Alvarez JA, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(11):1915-1936. doi:10.1007/s00259-009-1248-0
236. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope*. 2006;112(3 Pt 2 Suppl 109):1-15. doi:10.1097/01.mlg.0000200750.74249.79
237. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR. The Definition of a Sentinel Node. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(6):538-541. doi:10.1007/s10434-001-0538-y
238. International atomic energy agency. Radiopharmaceuticals for Sentinel Lymph Node Detection: Status and Trends Iaea Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series Publications. *IAEA Radioisot Radiopharm Ser*. 2015;6(6). <http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1674web-3264500.pdf>.
239. Tsopelas C, Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med*. 2002;43(10):1377-1382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12368377>.
240. Piñero A, Illana J, José Galindo P, Nicolás F, Parrilla P. Isosulfan blue compared with methylene blue in localizing sentinel lymph nodes in breast cancer | Estudio comparativo entre el azul de isosulfán y el azul de metileno para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Cir Esp*. 2004;75(2):81-84. doi:10.1016/S0009-739X(04)72282-4
241. Ramamurthy R, Kottayasamy Seenivasagam R, Shanmugam S, Palanivelu K. A Prospective Study on Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Cancers Using Methylene Blue Dye Alone. *Indian J Surg Oncol*. 2014;5(3):178-183. doi:10.1007/s13193-014-0337-0
242. Paulinelli RR, Freitas-Junior R, Rahal RM de S, et al. A prospective randomized trial comparing patent blue and methylene blue for the detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):118-123. doi:10.1590/1806-9282.63.02.118
243. Peek MC, Charalampoudis P, Anninga B, Baker R, Douek M. Blue dye for identification of sentinel nodes in breast cancer and malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2017;13(5):455-467. doi:10.2217/fon-2016-0255
244. Fattahi AS, Tavassoli A, Rohbakhshfar O, Sadeghi R, Abdollahi A, Forghani MN. Can methylene blue dye be used as an alternative to patent blue dye to find the sentinel lymph node in breast cancer surgery? *J Res Med Sci*. 2014;19(10):918-922. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538772>.
245. Yao L, Xue X, Yu P, Ni Y, Chen F. Evans Blue Dye: A Revisit of Its Applications in Biomedicine. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:18-24. doi:10.1155/2018/7628037
246. Pitman KT, Johnson JT, Edington H, et al. Lymphatic Mapping With Isosulfan Blue Dye in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1998;124(7):790. doi:10.1001/archotol.124.7.790
247. Ishiyama T, Kotoda M, Asano N, et al. The effects of Patent Blue dye on peripheral and cerebral oxyhaemoglobin saturations. *Anaesthesia*. 2015;70(4):429-433. doi:10.1111/anae.12932
248. Lai HC, Hsu HM, Cherng CH, et al. Interference of patent blue dye with pulse oximetry readings, methemoglobin measurements, and blue urine in sentinel lymph node mapping: A case report and review of the literature. *Acta Anaesthesiol Taiwanica*. 2011;49(4):162-164. doi:10.1016/j.aat.2011.11.004

249. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE, NEW START and ALMANAC study groups. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(4):399-403. doi:10.1016/j.ejso.2009.10.007
250. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3):497-500. doi:10.1016/S1081-1206(10)60921-0
251. Rzymiski P, Wozniak J, Opala T, Wilczak M, Sajdak S. Anaphylactic reaction to methylene blue dye after laparoscopic chromopertubation. *Int J Gynecol Obstet*. 2003;81(1):71-72. doi:10.1016/S0020-7292(03)00036-5
252. Sangwan P, Nilakantan A, Patnaik U, Mishra A, Sethi A. Sentinel Lymph Node Localization Using 1 % Isosulfan Blue Dye in Cases of Early Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;67(1):56-61. doi:10.1007/s12070-014-0752-0
253. Schwab W, Winkel K zum. [The current status of scintigraphy of the cervical lymphatic system]. *Nucl Med (Stuttg)*. 1967;6(2):234-249. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5593056>.
254. Van Der Linden N, Flach GB, De Bree R, Uyl-De Groot CA. Cost-utility of sentinel lymph node biopsy in cT1-T2N0 oral cancer. *Oral Oncol*. 2016;53:20-26. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.11.011
255. Thommesen P, Buhl J, Jansen K, Funch-Jensen P. Lymphoscintigraphy in the head and neck in normals diagnostic value. *Rofo*. 1981;134(1):80-82. doi:10.1055/s-2008-1056306
256. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1750-1766. doi:10.1007/s00259-015-3135-1
257. Seim NB, Wright CL, Agrawal A. Contemporary use of sentinel lymph node biopsy in the head and neck. *World J Otorhinolaryngol Neck Surg*. 2016;2(2):117-125. doi:10.1016/j.wjorl.2016.05.008
258. Persico MG, Lodola L, Buroni FE, Morandotti M, Pallavicini P, Aprile C. (99m)Tc-human serum albumin nanocolloids: particle sizing and radioactivity distribution. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2015;58(9):376-382. doi:10.1002/jlcr.3317
259. Champion JA, Mitragotri S. Role of target geometry in phagocytosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(13):4930-4934. doi:10.1073/pnas.0600997103
260. Decuzzi P, Pasqualini R, Arap W, Ferrari M. Intravascular delivery of particulate systems: does geometry really matter? *Pharm Res*. 2009;26(1):235-243. doi:10.1007/s11095-008-9697-x
261. Champion JA, Katare YK, Mitragotri S. Particle shape: a new design parameter for micro- and nanoscale drug delivery carriers. *J Control Release*. 2007;121(1-2):3-9. doi:10.1016/j.jconrel.2007.03.022
262. Gommans GM, van Dongen A, van der Schors TG, et al. Further optimisation of 99mTc-Nanocoll sentinel node localisation in carcinoma of the breast by improved labelling. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(10):1450-1455. doi:10.1007/s002590100590
263. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):623-637. doi:10.1007/s00259-018-4235-5
264. Burton DA, Cashman JN. Allergic reaction to nanocolloid during lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy. *Br J Anaesth*. 2003;90(1):105. doi:10.1093/bja/aeg501
265. Chicken DW, Mansouri R, Ell PJ, Keshtgar MR. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(2):12-13. doi:10.1308/147870807x160443
266. Cotrina-Monroy A, Perez-Iruela JA, Lopez-López A, De Juan R, Rodríguez-Torras ML, Gómez Embuena A. [Notification of an adverse effect to human albumin (^{99m}Tc-nanocolloid)]. *Rev Esp*

- Med Nucl.* 29(6):308-309. doi:10.1016/j.remnm.2010.04.005
267. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, Germain JS, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and Fetal Absorbed Dose Estimates from 99m Tc-Sulfur Colloid Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Localization in Breast Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2006;47(7):1202-1208.
268. Dosis de radiación en exámenes de rayos X y TAC. <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=safety-xray>. Accessed July 3, 2019.
269. Klausen TL, Chakera AH, Friis E, Rank F, Hesse B, Holm S. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005;25(4):196-202. doi:10.1111/j.1475-097X.2005.00611.x
270. Sera T, Mohos G, Papos M, et al. Sentinel Node Detection in Malignant Melanoma Patients: Radiation Safety Considerations. *Dermatologic Surg.* 2003;29(2):141-145. doi:10.1046/j.1524-4725.2003.29036.x
271. Waddington WA, Keshtgar MRS, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Eli PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2000;27(4):377-391. doi:10.1007/s002590050520
272. KleinJan GH, van Werkhoven E, van den Berg NS, et al. The best of both worlds: a hybrid approach for optimal pre- and intraoperative identification of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(11):1915-1925. doi:10.1007/s00259-018-4028-x
273. Tartaglione G, Vigili MG, Rahimi S, et al. The impact of superficial injections of radiocolloids and dynamic lymphoscintigraphy on sentinel node identification in oral cavity cancer: a same-day protocol. *Nucl Med Commun.* 2008;29(4):318-322. doi:10.1097/MNM.0b013e3282f4d399
274. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, et al. Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma. *Arch Surg.* 2000;135(10):1168-1172. doi:10.1001/archsurg.135.10.1168
275. Duce V, Manca G, Mazzarri S, et al. Sentinel Node Mapping in Melanoma of the Back: SPECT/CT Helps Discriminate "True" and "False" in-Transit Lymph Nodes. *Clin Nucl Med.* 2016;41(1):e66-7. doi:10.1097/RLU.0000000000000838
276. McMasters KM, Chao C, Wong SL, et al. Interval sentinel lymph nodes in melanoma. *Arch Surg.* 2002;137(5):543-547; discussion 547-9. doi:10.1001/archsurg.137.5.543
277. Brandão PHDM, Bertolli E, Doria-Filho E, et al. In transit sentinel node drainage as a prognostic factor for patients with cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2018;117(5):864-867. doi:10.1002/jso.25023
278. Ozeki S, Tashiro H, Okamoto M, Matsushima T. Metastasis to the linguallymph node in carcinoma of the tongue. *J Maxillofac Surg.* 1985;13(6):277-281. doi:10.1016/S0301-0503(85)80064-3
279. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, et al. The accuracy of head and neck, carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically NO neck. *Cancer.* 2001;91(11):2077-2083. doi:10.1002/1097-0142(20010601)91:11<2077::AID-CNCR1235>3.0.CO;2-E
280. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, et al. Number and location of radiolabeled, intraoperatively identified sentinel nodes in 48 head and neck cancer patients with clinically staged N0 and N1 neck. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2002;259(2):91-96. doi:10.1007/s00405-001-0421-2
281. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Klop WMC, Balm AJM, van den Brekel MWM. A Portable - Camera for Intraoperative Detection of Sentinel Nodes in the Head and Neck Region. *J Nucl Med.* 2010;51(5):700-703. doi:10.2967/jnumed.109.071407
282. Nagashima T, Suzuki M, Yagata H, et al. Intraoperative cytologic diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Acta Cytol.* 2003;47(6):1028-1032. doi:10.1159/000326640
283. Asthana S, Deo SVS, Shukla NK, Jain P, Anand M, Kumar R. Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer. *Head Neck.* 2003;25(5):368-372.

- doi:10.1002/hed.10211
284. Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, et al. Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. *Oral Oncol.* 2008;44(9):838-843. doi:10.1016/j.oraloncology.2007.11.006
 285. Trivedi NP, Ravindran HK, Sundram S, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2010;32(11):1437-1443. doi:10.1002/hed.21345
 286. Agarwal A, Bholra N, Kambala R, Borle RM. Touch Imprint Cytology: Can It Serve as an Alternative to Frozen Section in Intraoperative Assessment of Cervical Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(5):994-999. doi:10.1016/j.joms.2019.01.011
 287. Vorburger MS, Broglie MA, Soltermann A, et al. Validity of frozen section in sentinel lymph node biopsy for the staging in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2012;106(7):816-819. doi:10.1002/jso.23156
 288. Chakrabarti S, Singhavi HR, Bal M, et al. Intraoperative frozen section for detection of occult metastasis in clinically N0 neck does not improve outcome in oral cavity carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* May 2019. doi:10.1007/s00405-019-05484-8
 289. Tschopp L, Nuyens M, Stauffer E, Krause T, Zbären P. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(1):99-102. doi:10.1016/j.otohns.2004.09.010
 290. Stoeckli SJ, Alkureishi LWT, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2009;266(6):787-793. doi:10.1007/s00405-009-0955-2
 291. Battezzati M, Tagliaferro A, Donini I. [Laterocervical lymphadenography. (Technical note)]. *Minerva Chir.* 1960;15:499-501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13797569>.
 292. Jackson L, Wallace S, Farb SN, Parke WW, Toy F. Cervical Lymphangiography. *Laryngoscope.* 1963;73:926-941. doi:10.1288/00005537-196307000-00008
 293. Fisch U, Sigel ME. Cervical lymphatic system as visualized by lymphography. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1964;73:870-882. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14239533>.
 294. Fisch UP. Cervical lymphography in cases of laryngo-pharyngeal carcinoma. *J Laryngol Otol.* 1964;78:715-726. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14204617>.
 295. Hildmann H, Kosberg RD, Tiedjen KU. [Lymphoscintigraphic studies of regional lymph vessels in patients with head and neck tumors]. *HNO.* 1987;35(1):31-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558013>.
 296. Parell GJ, Becker GD, Simpson GT. Prediction of lymph node metastases by lymphoscintigraphy of the neck after peri-cancer injection of a radiocolloid. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 89(1):67-68. doi:10.1177/019459988108900114
 297. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Brenner W, et al. Lymphoscintigraphy in tumors of the head and neck using double tracer technique. *J Nucl Med.* 1999;40(5):776-782. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10319749>.
 298. Terui S, Terauchi T, Ebihara S, et al. Lymphoscintigraphy of head-and-neck cancer. *Angiology.* 1992;43(11):925-932. doi:10.1177/000331979204301107
 299. Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(1):33-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8789492>.
 300. Koch WM, Choti MA, Civelek AC, Eisele DW, Saunders JR. Gamma Probe-Directed Biopsy of the Sentinel Node in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1998;124(4):455. doi:10.1001/archotol.124.4.455
 301. Shoab T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 1999;21(8):728-733. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199912)21:8<728::AID-HED8>3.0.CO;2-P

302. Ross GL, Shoib T, Soutar DS, et al. The first international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(4):406-410. doi:10.1007/BF02573877
303. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(11):919-924. doi:10.1245/ASO.2005.11.024
304. Alkureishi LWT, Ross GL, Shoib T, et al. Sentinel Node Biopsy in Head and Neck Squamous Cell Cancer: 5-Year Follow-Up of a European Multicenter Trial. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2459-2464. doi:10.1245/s10434-010-1111-3
305. Govers TM, Hannink G, Merckx MAW, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol*. 2013;49(8):726-732. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.04.006
306. Schilling C, Shaw R, Schache A, et al. Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(8):757-762. doi:10.1016/j.bjoms.2017.07.007
307. Wu JX, Hanson M, Shaha AR. Sentinel node biopsy for cancer of the oral cavity. *J Surg Oncol*. 2019;10-11. doi:10.1002/jso.25493
308. Holden AM, Sharma D, Schilling C, et al. Biopsy of the sentinel lymph node in oral squamous cell carcinoma: analysis of error in 100 consecutive cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018;56(7):615-620. doi:10.1016/j.bjoms.2018.06.019
309. Bilde A, Von Buchwald C, Therkildsen MH, et al. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope*. 2008;118(3):408-414. doi:10.1097/MLG.0b013e31815d8e15
310. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2011;98(1):4-17. doi:10.1002/bjs.7229
311. Kanngurn S, Chewatanakornkul S, Premprapha T, Thongsuksai P. Comparability of different pathologic protocols in sentinel lymph node evaluation: An analysis of two step-sectioning methods for the same patients with breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(9):1437-1440.
312. Chone CT, Aniteli MB, Magalhães RS, et al. Impact of immunohistochemistry in sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(1):313-317. doi:10.1007/s00405-012-2032-5
313. Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis of 66 studies. *PLoS One*. 2017;12(1):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0170322
314. Flach GB, Broglie MA, van Schie A, et al. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck. *Oral Oncol*. 2012;48(1):85-89. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.08.015
315. den Toom IJ, Boeve K, van Weert S, et al. High rate of unexpected lymphatic drainage patterns and a high accuracy of the sentinel lymph node biopsy in oral cancer after previous neck treatment. *Oral Oncol*. 2019;94(October 2018):68-72. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.05.007
316. Machado RA, Moubayed SP, Hernandez-Prera JC, Urken ML. Influence of previous treatment of oral squamous cell carcinoma on the geographic distribution of recurrent neck metastases: A case series of unusual level 4 metastases. *Am J Otolaryngol*. 37(5):459-462. doi:10.1016/j.amjoto.2016.07.002
317. Wagner A, Kermer C, Zettinig G, et al. Validity of Sentinel Lymph Node (SLN) Detection following Adjuvant Radiochemotherapy (RCT) in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Technol Cancer Res Treat*. 2007;6(6):655-660. doi:10.1177/153303460700600610
318. Oakland K, Nadler R, Cresswell L, Jackson D, Coughlin PA. Systematic review and meta-analysis of

- the association between frailty and outcome in surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016;98(2):80-85. doi:10.1308/rcsann.2016.0048
319. Nieman CL, Stewart CM, Eisele DW, Pronovost PJ, Gourin CG. Frailty, hospital volume, and failure to rescue after head and neck cancer surgery. *Laryngoscope*. 2018;128(6):1365-1370. doi:10.1002/lary.26952
320. *NICE Recommendations | Cancer of the Upper Aerodigestive Tract: Assessment and Management in People Aged 16 and Over*. NICE; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng36/chapter/Recommendations#treatment-of-early-stage-disease>. Accessed July 7, 2019.
321. Derossis AM, Fey J V, Cody HS, Borgen PI. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2003;197(6):896-901. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2003.08.005
322. Eriksson AGZ, Montovano M, Beavis A, et al. Impact of Obesity on Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Newly Diagnosed Uterine Cancer Undergoing Robotic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2522-2528. doi:10.1245/s10434-016-5134-2
323. Rigual N, Douglas W, Lamonica D, et al. Sentinel lymph node biopsy: A rational approach for staging T2N0 oral cancer. *Laryngoscope*. 2005;115(12):2217-2220. doi:10.1097/01.mlg.0000187870.82699.ed
324. Hornstra MT, Alkureishi LWT, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS. Predictive factors for failure to identify sentinel nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2008;30(7):858-862. doi:10.1002/hed.20787
325. Haerle SK, Hany TF, Strobel K, Sidler D, Stoeckli SJ. Is There an Additional Value of SPECT/CT Over Planar Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Mapping in Oral/Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3118-3124. doi:10.1245/s10434-009-0632-0
326. Khafif A, Schneebaum S, Fliss DM, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2006;28(10):874-879. doi:10.1002/hed.20434
327. Stoeckli SJ, Huebner T, Huber GF, Broglie MA. Technique for reliable sentinel node biopsy in squamous cell carcinomas of the floor of mouth. *Head Neck*. 2016;38(9):1367-1372. doi:10.1002/hed.24440
328. Hamad AF, Alkureishi LWT, Shoaib T. Sentinel node biopsy in floor of mouth cancers: the need to clear level I. *BMJ Case Rep*. 2009;2009. doi:10.1136/bcr.09.2008.1015
329. Heuveling DA, Van Weert S, Karagozoglu KH, De Bree R. Evaluation of the use of freehand SPECT for sentinel node biopsy in early stage oral carcinoma. *Oral Oncol*. 2015;51(3):287-290. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.12.001
330. Bluemel C, Herrmann K, Kübler A, et al. Intraoperative 3-D imaging improves sentinel lymph node biopsy in oral cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(12):2257-2264. doi:10.1007/s00259-014-2870-z
331. Bluemel C, Herrmann K, Müller-Richter U, et al. Freehand SPECT-guided sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma. Andersen P, ed. *Head Neck*. 2014;36(11):E112-E116. doi:10.1002/hed.23596
332. van den Berg NS, Brouwer OR, Klop WMC, et al. Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-(99m)Tc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(7):1128-1136. doi:10.1007/s00259-012-2129-5
333. Surasi DS, O'Malley J, Bhambhani P. ^{99m}Tc-tilmanocept: A novel molecular agent for lymphatic mapping and sentinel lymph node localization. *J Nucl Med Technol*. 2015;43(2):87-91. doi:10.2967/jnmt.115.155960
334. Wallace AM, Hoh CK, Vera DR, Darrah DD, Schulteis G. Lymphoseek: a molecular

- radiopharmaceutical for sentinel node detection. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(5):531-538. doi:10.1245/aso.2003.07.012
335. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JRL, Santos RL, Tagawa EK, Santos IRB. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck*. 1999;21(2):104-110. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199903)21:2<104::AID-HED2>3.0.CO;2-L
336. Kurita H, Koike T, Narikawa J, et al. Clinical predictors for contralateral neck lymph node metastasis from unilateral squamous cell carcinoma in the oral cavity. *Oral Oncol*. 2004;40(9):898-903. doi:10.1016/j.oraloncology.2004.04.004
337. Shoab T, Soutar DS, MacDonald DG, Gray HW, Ross GL. The nodal neck level of sentinel lymph nodes in mucosal head and neck cancer. *Br J Plast Surg*. 2005;58(6):790-794. doi:10.1016/j.bjps.2005.04.055
338. Contaldo M, Di Napoli A, Pannone G, et al. Prognostic implications of node metastatic features in OSCC: A retrospective study on 121 neck dissections. *Oncol Rep*. 2013;30(6):2697-2704. doi:10.3892/or.2013.2779
339. Spiro RH, Alfonso AE, Farr HW, Strong EW. Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. A critical assessment of current staging. *Am J Surg*. 1974;128(4):562-567. doi:10.1016/0002-9610(74)90276-1
340. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, et al. Long-term regional control and survival in patients with "low-risk," early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation: The importance of tumor thickness. *Cancer*. 2013;119(6):1168-1176. doi:10.1002/cncr.27872
341. González-García R, Naval-Gías L, Rodríguez-Campo FJ, Sastre-Pérez J, Muñoz-Guerra MF, Gil-Díez Usandizaga JL. Contralateral lymph neck node metastasis of squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study in 315 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(7):1390-1398. doi:10.1016/j.joms.2008.01.012
342. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(9):1260-1264. doi:10.1002/hed.21622
343. Hernando J, Villarreal P, Alvarez-Marcos F, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera L. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(11):1307-1312. doi:10.1016/j.ijom.2014.07.016
344. Leipzig B, Suen JY, English JL, Barnes J, Hooper M. Functional evaluation of the spinal accessory nerve after neck dissection. *Am J Surg*. 1983;146(4):526-530. doi:10.1016/0002-9610(83)90246-5
345. Kuntz AL, Weymuller EA. Impact of neck dissection on quality of life. *Laryngoscope*. 1999;109(8):1334-1338. doi:10.1097/00005537-199908000-00030
346. Nibu K, Ebihara Y, Ebihara M, et al. Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(1):33-38. doi:10.1007/s10147-009-0020-6
347. Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck*. 2009;31(4):503-512. doi:10.1002/hed.21001
348. Shah S, Har-El G, Rosenfeld RM. Short-term and long-term quality of life after neck dissection. *Head Neck*. 2001;23(11):954-961. doi:10.1002/hed.1138
349. Lang K, Menzin J, Earle CC, Jacobson J, Hsu M-A. The economic cost of squamous cell cancer of the head and neck: findings from linked SEER-Medicare data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(11):1269-1275. doi:10.1001/archotol.130.11.1269
350. Speight PM, Palmer S, Moles DR, et al. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in

- primary care. *Health Technol Assess.* 2006;10(14):1-144, iii-iv. <http://www.hta.ac.uk>.
351. Lang K, Sussman M, Friedman M, et al. Incidence and Costs of Treatment-Related Complications Among Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2009;135(6):582-588. doi:10.1001/archoto.2009.46
 352. Santaolalla F, Sanchez JM, Ereño C, Sanchez A, Martinez A. Comparative study of patients with and without sentinel lymph node biopsy (SLNB) in oral and oropharyngeal cancer: Is SLNB an accurate and useful procedure? *Acta Otolaryngol.* 2009;129(2):199-204. doi:10.1080/00016480802032827
 353. Penel N, Lefebvre J-L, Cazin JL, et al. Additional direct medical costs associated with nosocomial infections after head and neck cancer surgery: a hospital-perspective analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(2):135-139. doi:10.1016/j.ijom.2007.08.002
 354. Lacau St Guily J, Borget I, Vainchtock A, Rémy V, Takizawa C. Head and neck cancers in France: An analysis of the hospital medical information system (PMSI) database. *Head Neck Oncol.* 2010;2(1):1-8. doi:10.1186/1758-3284-2-22
 355. Institut National du Cancer. *Analyse Economique Des Coûts Du Cancer En France - Impact Sur La Qualité de Vie, Prévention, Dépistage, Soins, Recherche.*; 2007.
 356. Cramer JD, Sridharan S, Ferris RL, Duvvuri U, Samant S. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Neck Dissection for Stage I to II Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope.* 2019;129(1):162-169. doi:10.1002/lary.27323
 357. Govers TM, Takes RP, Baris Karakullukcu M, et al. Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: A modeling study of the cost-effectiveness. *Oral Oncol.* 2013;49(8):771-777. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.05.001
 358. Kosuda S, Kusano S, Kohno N, et al. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(10):1105-1109. doi:10.1001/archotol.129.10.1105
 359. O'Connor R, Pezier T, Schilling C, McGurk M. The relative cost of sentinel lymph node biopsy in early oral cancer. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2013;41(8):721-727. doi:10.1016/j.jcms.2013.01.012
 360. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: How Many Radioactive Nodes Should be Removed? *Ann Surg Oncol.* 2001;8(3):192-197. doi:10.1007/s10434-001-0192-4
 361. Kroon HM, Lowe L, Wong S, et al. What is a sentinel node? Re-evaluating the 10% rule for sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Surg Oncol.* 2007;95(8):623-628. doi:10.1002/jso.20729
 362. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Mod Pathol.* 2010;23 Suppl 2:S26-32. doi:10.1038/modpathol.2010.36
 363. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1994;271(9):703-707. doi:10.1001/jama.271.9.703
 364. Aznar-Oroval E, Mancheño-Alvaro A, García-Lozano T, Sánchez-Yepes M. Razón de verosimilitud y nomograma de Fagan: 2 instrumentos básicos para un uso racional de las pruebas del laboratorio clínico. *Rev Calid Asist.* 2013;28(6):390-391. doi:10.1016/j.cali.2013.04.002
 365. Yueh B, Feinstein AR, Weaver EM, Sasaki CT, Concato J. Prognostic staging system for recurrent, persistent, and second primary cancers of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1998;124(9):975-981. doi:10.1001/archotol.124.9.975
 366. Den Toom IJ, Bloemena E, van Weert S, Karagozoglu KH, Hoekstra OS, de Bree R. Additional non-sentinel lymph node metastases in early oral cancer patients with positive sentinel lymph nodes.

- Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(2):961-968. doi:10.1007/s00405-016-4280-2
367. Gurney BAS, Schilling C, Putcha V, et al. Implications of a positive sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012;34(11):1580-1585. doi:10.1002/hed.21973
368. Heuveling DA, Flach GB, van Schie A, et al. Visualization of the sentinel node in early-stage oral cancer: limited value of late static lymphoscintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2012;33(10):1065-1069. doi:10.1097/MNM.0b013e3283571089
369. Bilde A, Von Buchwald C, Mortensen J, et al. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(10):1096-1103. doi:10.1080/00016480600794453
370. Kovács AF, Acker P, Berner U, Risse JH. Sentinel-Lymphknotenexstirpation. *HNO*. 2001;49(8):646-653. doi:10.1007/s001060170063
371. Bassi KK, Srivastava A, Seenu V, et al. The First and Second Echelon Sentinel Lymph Node Evaluation in Oral Cancer. *Indian J Surg*. 2013;75(5):377-382. doi:10.1007/s12262-012-0497-5
372. Atula T, Shoaib T, Ross GL, Gray HW, Soutar DS. How many sentinel nodes should be harvested in oral squamous cell carcinoma? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2008;265(SUPPL. 1):19-23. doi:10.1007/s00405-007-0548-x
373. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck*. 2004;26(7):603-611. doi:10.1002/hed.20062
374. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol*. 2004;86(4):212-223. doi:10.1002/jso.20084
375. Murphy AD, Britten A, Powell B. Hot or not? The 10% rule in sentinel lymph node biopsy for malignant melanoma revisited. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(3):316-319. doi:10.1016/j.bjps.2013.11.008
376. Feng Z, Niu LX, Yuan Y, Peng X, Guo C Bin. Risk factors and treatment of contralateral neck recurrence for unilateral oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 1482 cases. *Oral Oncol*. 2014;50(11):1081-1088. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.003
377. Edkins O, Hofmeyr C, Fagan JJ. Does sentinel lymph node biopsy have a role in node-positive head and neck squamous carcinoma? *South African J Surg*. 2013;51(1):22-25. doi:10.7196/SAJS.1357
378. Poissonnet G, Sudaka A, Bozec A, et al. Le ganglion sentinelle dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. *Oncologie*. 2009;11(3):123-127. doi:10.1007/s10269-008-1027-8
379. Kaya I, Gode S, Ozturk K, et al. The Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Oral Cavity Cancers. *Turk Otolarengoloji Arsivi/Turkish Arch Otolaryngol*. 2015;53(2):62-66. doi:10.5152/tao.2015.1178
380. de Veij Mestdagh PD, Jonker MCJ, Vogel W V, et al. SPECT/CT-guided lymph drainage mapping for the planning of unilateral elective nodal irradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(8):2135-2144. doi:10.1007/s00405-018-5050-0
381. Ross GL, Soutar DS, Shoaib T, et al. The ability of lymphoscintigraphy to direct sentinel node biopsy in the clinically N0 neck for patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Radiol*. 2002;75(900):950-958. doi:10.1259/bjr.75.900.750950
382. de Werra C, Donzelli I, Perone M, Micco R Di, Orabona G. Multifocal and Multicentric Tumors. In: *Multiple Primary Malignancies*. Milano: Springer Milan; 2009:129-142. doi:10.1007/978-88-470-1095-6_9
383. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey J V, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg*. 2003;197(4):529-535. doi:10.1016/S1072-7515(03)00677-X
384. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for

- sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3374-3380. doi:10.1200/JCO.2006.05.7372
385. Mohan M, Jagannathan N. Oral field cancerization: An update on current concepts. *Oncol Rev.* 2014;8(1):13-19. doi:10.4081/oncol.2014.244
386. Bugter O, van Iwaarden DLP, Dronkers EAC, et al. Survival of patients with head and neck cancer with metachronous multiple primary tumors is surprisingly favorable. *Head Neck.* 2019;(February 2018):1648-1655. doi:10.1002/hed.25595
387. Ishibashi-Kanno N, Yamagata K, Uchida F, Hasegawa S, Yanagawa T, Bukawa H. Usefulness of esophagogastroduodenoscopy and 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in detecting synchronous multiple primary cancers with oral cancer. *Oral Maxillofac Surg.* 2017;21(4):391-396. doi:10.1007/s10006-017-0644-z
388. Boeve K, Schepman KP, Schuurin E, et al. High sensitivity and negative predictive value of sentinel lymph node biopsy in a retrospective early stage oral cavity cancer cohort in the Northern Netherlands. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(4):1080-1087. doi:10.1111/coa.13107
389. Denoth S, Broglie MA, Haerle SK, et al. Histopathological mapping of metastatic tumor cells in sentinel lymph nodes of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck.* 2015;37(10):1477-1482. doi:10.1002/hed.23782
390. Paish EC, Green AR, Rakha EA, Macmillan RD, Maddison JR, Ellis IO. Three-dimensional reconstruction of sentinel lymph nodes with metastatic breast cancer indicates three distinct patterns of tumour growth. *J Clin Pathol.* 2009;62(7):617-623. doi:10.1136/jcp.2009.065219
391. Cserni G. Mapping metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(3):351-354. doi:10.1309/V0VC-25AF-09VY-T6Q1
392. Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T. The nodal location of metastases in melanoma sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(10):1522-1528. doi:10.1097/PAS.0b013e3181b0bd4f
393. Cochran AJ, Wen DR, Morton DL. Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma. An immunohistological study. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(8):612-618. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3041850>.
394. Morton DL, Hoon DSB, Cochran AJ, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Early-Stage Melanoma. *Trans . Meet Am Surg Assoc.* 2003;121(4):231-243. doi:10.1097/O1.sla.0000086543.45557.cb
395. Fahy AS, Grotz TE, Keeney GL, et al. Frozen section analysis of SLNs in trunk and extremity melanoma has a high false negative rate but can spare some patients a second operation. *J Surg Oncol.* 2016;114(7):879-883. doi:10.1002/jso.24430
396. Lim J, Govindarajulu S, Sahu A, Ibrahim N, Magdub S, Cawthorn S. Multiple step-section frozen section sentinel lymph node biopsy - A review of 717 patients. *Breast.* 2013;22(5):639-642. doi:10.1016/j.breast.2013.07.044
397. Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, et al. Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2011;268(3):429-435. doi:10.1007/s00405-010-1364-2
398. Yoshimoto S, Hasegawa Y, Matsuzuka T, et al. Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: A retrospective study of 177 patients in Japan. *Auris Nasus Larynx.* 2012;39(1):65-70. doi:10.1016/j.anl.2011.03.002
399. Madsen EVE, Van Dalen J, Van Gorp J, Van Oort PMP, Van Dalen T. Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer does not impair the probability to detect lymph node metastases. *Virchows Arch.* 2012;460(1):69-76. doi:10.1007/s00428-011-1171-1
400. Melkane AE, Mamelle G, Wycisk G, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: A 10-year experience. *Laryngoscope.* 2012;122(8):1782-1788. doi:10.1002/lary.23383

401. Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2732-2738. doi:10.1245/s10434-011-1780-6
402. Villarreal Renedo PM, García-Rozado González Á, Cebrián Carretero JL. *Biopsia de Los Ganglios Centinelas Cervicales En El Carcinoma de Células Escamosas Oral y Orofaringeo*. <http://www.secom.org/wp-content/uploads/2014/01/cap38.pdf>. Accessed July 21, 2019.
403. Cochran AJ, Ohsie SJ, Binder SW. Pathobiology of the sentinel node. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(2):190-195. doi:10.1097/CCO.0b013e3282f46d70
404. Thomsen JB, Christensen RK, Sørensen JA, Krogdahl A. Sentinel lymph nodes in cancer of the oral cavity: is central step-sectioning enough? *J Oral Pathol Med*. 2007;36(7):425-429. doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00538.x
405. Jefferson GD, Sollaccio D, Gomez-Fernandez CR, Civantos F. Evaluation of immunohistochemical fine sectioning for sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2011;144(2):216-219. doi:10.1177/0194599810391199
406. Bell RB, Markiewicz MR, Dierks EJ, Gregoire CE, Rader A. Thin serial step sectioning of sentinel lymph node biopsy specimen may not be necessary to accurately stage the neck in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(7):1268-1277. doi:10.1016/j.joms.2012.12.019
407. Fink AM, Wondratsch H, Lass H, et al. Validation of the S classification of sentinel lymph node and microanatomic location of sentinel lymph node metastases to predict additional lymph node involvement and overall survival in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1691-1697. doi:10.1245/s10434-010-1545-7
408. Diaz LK, Hunt K, Ames F, et al. Histologic Localization of Sentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(3):385-389. doi:10.1097/00000478-200303000-00012
409. Viehl CT, Guller U, Hamel CT, et al. Carbon dye staining of sentinel lymph nodes facilitates microstaging of colon cancer patients. *World J Surg*. 2006;30(3):453-456. doi:10.1007/s00268-005-0336-y
410. Dosani M, Truong PT. Controversies in locoregional management of breast cancer with low volume pN0(i+) and pN1mi nodal disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(9):803-810. doi:10.1080/14737140.2019.1660165
411. Lin R, Yan J, Liu W, Fan T, Tang L. The predictive value of cervical lymph node metastasis through sentinel lymph node biopsy in patients with oral cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(Supplement):C256-C259. doi:10.4103/0973-1482.200751
412. Yamauchi K, Kogashiwa Y, Nakamura T, Moro Y, Nagafuji H, Kohno N. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy in early head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Head Neck*. 2015;37(1):127-133. doi:10.1002/hed.23526
413. Massey C, Dharmarajan A, Bannuru RR, Rebeiz E. Management of N0 neck in early oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(8):E284-E298. doi:10.1002/lary.27627
414. Moosdorff M, Vugts G, Maaskant-Braat AJG, et al. Contralateral lymph node recurrence in breast cancer: Regional event rather than distant metastatic disease. A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(9):1128-1136. doi:10.1016/j.ejso.2015.05.015
415. Wang W, Yuan P, Wang J, et al. Management of contralateral axillary lymph node metastasis from breast cancer: a clinical dilemma. *Tumori*. 100(6):600-604. doi:10.1700/1778.19258
416. Strazzanti A, Gangi S, Trovato C, Pacini N, Basile F. Contralateral lymph node metastasis in a woman with new primary breast cancer: Systemic disease or locoregional diffusion? *Int J Surg Case Rep*. 2018;53:400-402. doi:10.1016/j.ijscr.2018.11.001
417. Chkheidze R, Sanders MAG, Haley B, Leitch AM, Sahoo S. Isolated Contralateral Axillary Lymph Node Involvement in Breast Cancer Represents a Locally Advanced Disease Not Distant

- Metastases. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):298-304. doi:10.1016/j.clbc.2017.10.019
418. Guru SD, Loprinzi CL, Yan E, Hoskin TL, Jakub JW. Contralateral Axillary Metastases in Breast Cancer: Stage IV Disease or a Locoregional Event? *Am Surg*. 2019;85(12):1391-1396. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31908224>.
419. Uçmak Vural G, Şahiner I, Demirtaş S, Efetürk H, Demirel BB. Sentinel Lymph Node Detection in Contralateral Axilla at Initial Presentation of a Breast Cancer Patient: Case Report. *Molecular Imaging Radionucl Ther*. 2015;24(2):90-93. doi:10.4274/mirt.91300
420. Stevens H, van der Burgh J, Vierhout RJ. Visualization of Contralateral Axillary Sentinel Node in Breast Cancer in a Patient With a History of Sternotomy. *Clin Nucl Med*. 2007;32(5):396-397. doi:10.1097/01.rlu.0000259638.60841.79
421. Zhou C, Richir MC, Leenders MWH, Langenhorst BLAM, Knol HP, Schreurs WH. Contralateral Axillary Lymph Node Metastases at the Time of Primary Breast Cancer Diagnosis: Curative or Palliative Intent? *Case Rep Surg*. 2013;2013:1-3. doi:10.1155/2013/389013
422. Huston TL, Pressman PI, Moore A, et al. The Presentation of Contralateral Axillary Lymph Node Metastases from Breast Carcinoma: A Clinical Management Dilemma. *Breast J*. 2007;13(2):158-164. doi:10.1111/j.1524-4741.2007.00390.x
423. Morcos B, Jaradat I, El-Ghanem M. Characteristics of and therapeutic options for contralateral axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(5):418-421. doi:10.1016/j.ejso.2011.01.024
424. Luján B, Carrera D, Picas J, et al. Visualización de ganglio centinela axilar contralateral por linfogammagrafía en cáncer de mama: implicaciones pronósticas. *Rev Española Med Nucl*. 2010;29(3):135-137. doi:10.1016/j.remn.2009.12.007
425. Carmon M, Mintz A, Hain D, Olsha O. Clinical implications of contralateral axillary sentinel lymph nodes. *The Breast*. 2006;15(2):266-268. doi:10.1016/j.breast.2005.03.007
426. Jang WII, Wu HG, Park CII, et al. Treatment of patients with clinically lymph node-negative Squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(6):395-401. doi:10.1093/jjco/hyn048
427. Pedersen NJ, Jensen DH, Hedbäck N, et al. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study. *Head Neck*. 2016;38(S1):E1033-E1040. doi:10.1002/hed.24153
428. Thomsen JB, Sørensen JA, Grupe P, Krogdahl A. Sentinel lymph node biopsy in oral cancer: validation of technique and clinical implications of added oblique planar lymphoscintigraphy and/or tomography. *Acta radiol*. 2005;46(6):569-575. doi:10.1080/02841850510021571
429. Cerezo L, Millán I, Torre A, Aragón G, Otero J. Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases. *Cancer*. 1992;69(5):1224-1234. doi:10.1002/cncr.2820690526
430. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JRL, Santos RL, Silva JF, Magrin J. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck*. 2000;22(3):207-214. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(200005)22:3<207::AID-HED1>3.0.CO;2-9
431. Villanueva-Alcojol L. Contralateral neck dissection in oral squamous cell carcinoma: when it should be done? *Plast Aesthetic Res*. 2016;3(6):181. doi:10.20517/2347-9264.2016.14
432. Shingaki S, Takada M, Sasai K, et al. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg*. 2003;185(3):278-284. doi:10.1016/s0002-9610(02)01378-8
433. Capote-Moreno A, Naval L, Muñoz-Guerra MF, Sastre J, Rodríguez-Campo FJ. Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(2):268-275. doi:10.1016/j.joms.2009.09.071
434. Habib M, Murgasen J, Gao K, et al. Contralateral neck failure in lateralized oral squamous cell carcinoma. *ANZ J Surg*. 2016;86(3):188-192. doi:10.1111/ans.13206

435. Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: What to expect. *Head Neck*. 2001;23(11):995-1005. doi:10.1002/hed.1144
436. Bier-Laning CM, Durazo-Arvizu R, Muzaffar K, Petruzzelli GJ. Primary tumor thickness as a risk factor for contralateral cervical metastases in T1/T2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2009;119(5):883-888. doi:10.1002/lary.20141
437. Liao C-T, Huang S-F, Chen I-H, et al. Risk stratification of patients with oral cavity squamous cell carcinoma and contralateral neck recurrence following radical surgery. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(1):159-170. doi:10.1245/s10434-008-0196-4
438. Lim YC, Lee JS, Koo BS, Kim S-H, Kim Y-H, Choi EC. Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation. *Laryngoscope*. 2006;116(3):461-465. doi:10.1097/01.mlg.0000195366.91395.9b
439. Loree JT, Popat SR, Burke MS, Frustino J, Grewal JS, Loree TR. Sentinel lymph node biopsy for management of the N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2019;(February). doi:10.1002/jso.25494
440. Ando M, Asai M, Asakage T, et al. Metastatic neck disease beyond the limits of a neck dissection: attention to the "para-hyoid" area in T1/2 oral tongue cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(4):231-236. doi:10.1093/jjco/hyp001
441. Creighton F, Bergmark R, Emerick K. Drainage Patterns to Nontraditional Nodal Regions and Level IIB in Cutaneous Head and Neck Malignancy. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2016;155(6):1005-1011. doi:10.1177/0194599816662864
442. Tseng JR, Ho TY, Lin CY, et al. Clinical outcomes of patients with oral cavity squamous cell carcinoma and retropharyngeal lymph node metastasis identified by FDG PET/CT. *PLoS One*. 2013;8(11). doi:10.1371/journal.pone.0079766
443. Yamazaki H, Sasaki M, Aoyama K, et al. Lateral retropharyngeal lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper gingiva: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017:68-72. doi:10.3892/mco.2017.1496
444. Umeda M, Shigeta T, Takahashi H, et al. Metastasis to the lateral retropharyngeal lymph node from squamous cell carcinoma of the oral cavity: report of three cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(9):1004-1008. doi:10.1016/j.ijom.2009.04.015
445. Nishio N, Fujimoto Y, Hiramatsu M, Yamamoto Y, Sone M. Sonographic detection of a lingual node metastasis from early squamous cell cancer of the tongue. *J Clin Ultrasound*. 2018;46(1):69-72. doi:10.1002/jcu.22486
446. Fang Q, Li P, Qi J, Luo R, Chen D, Zhang X. Value of lingual lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Laryngoscope*. March 2019. doi:10.1002/lary.27927
447. Matsuzuka T, Kano M, Ohtani I, Miura T, Shishido F, Omori K. Impact of sentinel node navigation technique for carcinoma of tongue with cervical node metastases. *Auris Nasus Larynx*. 2005;32(1):59-63. doi:10.1016/j.anl.2004.11.005
448. Rossi CR, Mocellin S, Campana LG, et al. Prediction of Non-sentinel Node Status in Patients with Melanoma and Positive Sentinel Node Biopsy: An Italian Melanoma Intergroup (IMI) Study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):271-279. doi:10.1245/s10434-017-6143-5
449. Mehta V, Nathan CA. What is the role of sentinel lymph node biopsy in early-stage oral cavity carcinoma? *Laryngoscope*. 2016;126(1):9-10. doi:10.1002/lary.25541
450. Van Deurzen CHM, De Boer M, Monninkhof EM, et al. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(22):1574-1580. doi:10.1093/jnci/djn343
451. Ross G, Shoaib T, Soutar DS, et al. The Use of Sentinel Node Biopsy to Upstage the Clinically N0 Neck in Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2002;128(11):1287. doi:10.1001/archotol.128.11.1287

452. Patel SG, Amit M, Yen TC, et al. Lymph node density in oral cavity cancer: Results of the International Consortium for Outcomes Research. *Br J Cancer*. 2013;109(8):2087-2095. doi:10.1038/bjc.2013.570
453. Wang N-N, Yang Z-J, Wang X, et al. A mathematical prediction model incorporating molecular subtype for risk of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients: a retrospective analysis and nomogram development. *Breast Cancer*. 2018;25(6):629-638. doi:10.1007/s12282-018-0863-7
454. Hutton BF. The origins of SPECT and SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41 Suppl 1:S3-16. doi:10.1007/s00259-013-2606-5
455. Wagner T, Buscombe J, Gnanasegaran G, Navalkisoor S. SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nucl Med Commun*. 2013;34(3):191-202. doi:10.1097/MNM.0b013e32835c5a24
456. Keski-Säntti H, Mätzke S, Kauppinen T, Törnwall J, Atula T. Sentinel lymph node mapping using SPECT-CT fusion imaging in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(11):1008-1012. doi:10.1007/s00405-006-0100-4
457. Meerwein CM, Sekine T, Veit-Haibach P, Bredell MG, Huber GF, Huellner MW. Multi-slice SPECT/CT vs. lymphoscintigraphy and intraoperative gamma ray probe for sentinel node mapping in HNSCC. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(3):1633-1642. doi:10.1007/s00405-016-4379-5
458. Christensen A, Juhl K, Charabi B, et al. Feasibility of Real-Time Near-Infrared Fluorescence Tracer Imaging in Sentinel Node Biopsy for Oral Cavity Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):565-572. doi:10.1245/s10434-015-4883-7
459. Remenschneider AK, Dilger AE, Wang Y, Palmer EL, Scott JA, Emerick KS. The predictive value of single-photon emission computed tomography/computed tomography for sentinel lymph node localization in head and neck cutaneous malignancy. *Laryngoscope*. 2015;125(4):877-882. doi:10.1002/lary.25024
460. Jimenez-Heffernan A, Ellmann A, Sado H, et al. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. *J Nucl Med*. 2015;56(9):1338-1344. doi:10.2967/jnumed.114.153643
461. Stephan K. H, Sandro J. S. SPECT/CT for Lymphatic Mapping of Sentinel Nodes in Early Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx. *Int J Mol Imaging*. 2010;2011:1-6. doi:10.1155/2011/106068
462. Valdés Olmos RA, Rietbergen DD, Vidal-Sicart S, Manca G, Giammarile F, Mariani G. Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from "open and see" to "see and open". *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;58(2):127-139. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835289>.
463. Stoffels I, Boy C, Pöppel T, et al. Association between sentinel lymph node excision with or without preoperative SPECT/CT and metastatic node detection and disease-free survival in melanoma. *JAMA*. 2012;308(10):1007-1014. doi:10.1001/2012.jama.11030
464. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385-1393. doi:10.1016/S1473-2045(18)30380-2
465. Atula T, Hunter KD, Cooper LA, Shoaib T, Ross GL, Soutar DS. Micrometastases and isolated tumour cells in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):532-538. doi:10.1016/j.ejso.2008.12.014
466. Woolgar JA. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999;37(3):181-186. doi:10.1054/bjom.1999.0037
467. Alvarez J, Bidaguren A, McGurk M, et al. Sentinel node biopsy in relation to survival in floor of

- the mouth carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(3):269-273. doi:10.1016/j.ijom.2013.10.022
468. Schilling C, Gnansegaran G, Thavaraj S, McGurk M. Intraoperative sentinel node imaging versus SPECT/CT in oral cancer – A blinded comparison. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(12):1901-1907. doi:10.1016/j.ejso.2018.08.026
469. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FPR, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping of the oral cavity in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2013;49(1):15-19. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.07.017
470. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Breast Cancer*. 1999;6(4):289-291. doi:10.1007/BF02966441
471. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(3):211-215. doi:10.2325/jbcs.12.211
472. Iwai T, Maegawa J, Hirota M, Tohna I. Sentinel lymph node biopsy using a new indocyanine green fluorescence imaging system with a colour charged couple device camera for oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(2):e26-8. doi:10.1016/j.bjoms.2012.03.002
473. Bredell MG. Sentinel lymph node mapping by indocyanin green fluorescence imaging in oropharyngeal cancer - Preliminary experience. *Head Neck Oncol*. 2010;2(1):31. doi:10.1186/1758-3284-2-31
474. Peng H, Wang SJ, Niu X, Yang X, Chi C, Zhang G. Sentinel node biopsy using indocyanine green in oral/oropharyngeal cancer. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):1-7. doi:10.1186/s12957-015-0691-6
475. Benson RC, Kues HA. Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. *Phys Med Biol*. 1978;23(1):159-163. doi:10.1088/0031-9155/23/1/017
476. Vahrmeijer AL, Hutteman M, van der Vorst JR, van de Velde CJH, Frangioni J V. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(9):507-518. doi:10.1038/nrclinonc.2013.123
477. Al-Dam A, Precht C, Barbe A, et al. Sensitivity and specificity of sentinel lymph node biopsy in patients with oral squamous cell carcinomas using indocyanine green fluorescence imaging. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2018;46(8):1379-1384. doi:10.1016/j.jcms.2018.05.039
478. van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, Valdés Olmos RA, van Leeuwen FWB. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol*. 2011;60(4):826-833. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.024
479. Murase R, Tanaka H, Hamakawa T, et al. Double sentinel lymph node mapping with indocyanine green and 99m-technetium-tin colloid in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(10):1212-1217. doi:10.1016/j.ijom.2015.05.008
480. Mathéron HM, Van Den Berg NS, Brouwer OR, et al. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):720-725. doi:10.1016/j.ygyno.2013.09.007
481. Schaafsma BE, Verbeek FPR, Rietbergen DDD, et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg*. 2013;100(8):1037-1044. doi:10.1002/bjs.9159
482. Gioux S, Choi HS, Frangioni J V. Image-guided surgery using invisible near-infrared light: Fundamentals of clinical translation. *Mol Imaging*. 2010;9(5):237-255. doi:10.2310/7290.2010.00034
483. Marcinow AM, Hall N, Byrum E, Teknos TN, Old MO, Agrawal A. Use of a novel receptor-targeted (CD206) radiotracer, 99mTc-tilmanocept, and SPECT/CT for sentinel lymph node detection in oral cavity squamous cell carcinoma: Initial institutional report in an ongoing phase 3 study. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2013;139(9):895-902. doi:10.1001/jamaoto.2013.4239

484. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, et al. [^{99m}Tc]Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3708-3715. doi:10.1245/s10434-015-4382-x
485. Heuveling DA, Van Schie A, Vugts DJ, et al. Pilot study on the feasibility of PET/CT lymphoscintigraphy with 89Zr-nanocolloidal albumin for sentinel node identification in oral cancer patients. *J Nucl Med*. 2013;54(4):585-589. doi:10.2967/jnumed.112.115188
486. Heuveling DA, Visser GWM, Baclayon M, et al. 89Zr-nanocolloidal albumin-based PET/CT lymphoscintigraphy for sentinel node detection in head and neck cancer: Preclinical results. *J Nucl Med*. 2011;52(10):1580-1584. doi:10.2967/jnumed.111.089557
487. Heller S, Zanzonico P. Nuclear probes and intraoperative gamma cameras. *Semin Nucl Med*. 2011;41(3):166-181. doi:10.1053/j.semnuclmed.2010.12.004
488. Holland JP, Normand G, Ruggiero A, Lewis JS, Grimm J. Intraoperative imaging of positron emission tomographic radiotracers using cerenkov luminescence emissions. *Mol Imaging*. 2011;10(3):177-186. doi:10.2310/7290.2010.00047
489. Green B, Blythe JNSJ, Brennan PA. Sentinel lymph node biopsy for head and neck mucosal cancers – an update on the current evidence. *Oral Dis*. 2016;22(6):498-502. doi:10.1111/odi.12470
490. Mandapathil M, Teymoortash A, Heinis J, et al. Freehand SPECT for sentinel lymph node detection in patients with head and neck cancer: first experiences. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(1):100-104. doi:10.3109/00016489.2013.832376
491. Bae S, Lee HJ, Nam W, Koh YW, Choi EC, Kim J. MR lymphography for sentinel lymph node detection in patients with oral cavity cancer: Preliminary clinical study. *Head Neck*. 2018;40(7):1483-1488. doi:10.1002/hed.25167
492. Buckle T, KleinJan GH, Engelen T, et al. Diffusion-weighted-preparation (D-prep) MRI as a future extension of SPECT/CT based surgical planning for sentinel node procedures in the head and neck area? *Oral Oncol*. 2016;60:48-54. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.06.015
493. Goyal A. New Technologies for Sentinel Lymph Node Detection. *Breast Care*. 2018;13(5):349-353. doi:10.1159/000492436
494. Alvarado MD, Mittendorf EA, Teshome M, et al. SentimagIC: A Non-inferiority Trial Comparing Superparamagnetic Iron Oxide Versus Technetium-99m and Blue Dye in the Detection of Axillary Sentinel Nodes in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3510-3516. doi:10.1245/s10434-019-07577-4
495. Man V, Wong TT, Co M, Suen D, Kwong A. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer: Magnetic Tracer as the Only Localizing Agent. *World J Surg*. 2019;43(8):1991-1996. doi:10.1007/s00268-019-04977-1
496. Forte S, Kubik-Huch RA, Leo C. Improvement in breast magnetic resonance imaging after a sentinel procedure for breast cancer with superparamagnetic tracers. *Eur J Radiol Open*. 2019;6(May):215-219. doi:10.1016/j.ejro.2019.05.006
497. Mizokami D, Kosuda S, Tomifuji M, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced interstitial magnetic resonance lymphography to detect a sentinel lymph node in tongue cancer patients. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(4):418-423. doi:10.3109/00016489.2012.744143
498. Ferris RL, Xi L, Seethala RR, et al. Intraoperative qRT-PCR for detection of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(7):1858-1866. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-3110
499. Thakare E, Gawande M, Chaudhary M, Seralathan M, Kannan K. Detection of micrometastasis in lymph nodes of oral squamous cell carcinoma: A comparative study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013;17(3):374-380. doi:10.4103/0973-029X.125202
500. Ferris RL, Stefanika P, Xi L, Gooding W, Seethala RR, Godfrey TE. Rapid molecular detection of

- metastatic head and neck squamous cell carcinoma as an intraoperative adjunct to sentinel lymph node biopsy. *Laryngoscope*. 2012;122(5):1020-1030. doi:10.1002/lary.22467
501. Bustin S, Nolan T. Talking the talk, but not walking the walk: RT-qPCR as a paradigm for the lack of reproducibility in molecular research. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(10):756-774. doi:10.1111/eci.12801
502. Matsuzuka T, Takahashi K, Kawakita D, et al. Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(12):3865-3870. doi:10.1245/s10434-012-2409-0
503. Shaw R, Christensen A, Java K, et al. Intraoperative Sentinel Lymph Node Evaluation: Implications of Cytokeratin 19 Expression for the Adoption of OSNA in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):4042-4048. doi:10.1245/s10434-016-5337-6
504. Goda H, Nakashiro KI, Oka R, et al. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012;48(10):958-963. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.03.026
505. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast*. 2014;23(2):175-179. doi:10.1016/j.breast.2014.01.004

o

