



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

“PAPEL DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN LOS CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO”

“ROLE OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN HEAD AND NECK
CARCINOMA”

AUTOR

Cristina Burgos Polo

DIRECTOR/ES

Dra. María Isabel Adiego Leza

Dra. Victoria Simón Sanz

Facultad de Medicina Zaragoza/ Departamento de Cirugía (Otorrinolaringología)

ÍNDICE

1	<u>RESUMEN</u>	3
2	<u>ABSTRACT</u>	4
3	<u>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</u>	5
4	<u>INTRODUCCIÓN</u>	6
4.1	<u>CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO</u>	6
4.1.1	<u>Introducción</u>	6
4.1.2	<u>Epidemiología</u>	6
4.1.3	<u>Factores de riesgo</u>	7
4.1.4	<u>Localización y clínica</u>	8
4.1.5	<u>Diagnóstico</u>	8
4.1.6	<u>Estadía</u>	9
4.1.7	<u>Anatomía patológica</u>	16
4.1.8	<u>Tratamiento, seguimiento y pronóstico</u>	16
4.2	<u>BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA</u>	18
4.2.1	<u>Concepto</u>	18
4.2.2	<u>Técnica</u>	19
5	<u>METODOLOGÍA</u>	22
5.1	<u>Estrategia de búsqueda</u>	22
5.2	<u>Pregunta de investigación (PICO)</u>	22
5.3	<u>Criterios de inclusión/ exclusión</u>	23
5.4	<u>Valoración de sesgos</u>	23
5.5	<u>Criterios de elegibilidad para resultados y discusión</u>	24
5.6	<u>Resultados de la búsqueda</u>	25
5.7	<u>Diagrama de flujo</u>	27
6	<u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	28
6.1	<u>Resultados</u>	28
6.2	<u>Discusión</u>	32
7	<u>CONCLUSIONES</u>	34
8	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	36
9	<u>ANEXOS</u>	39

1. RESUMEN

Objetivos: Este trabajo tiene como objetivo la realización de una revisión sistemática de artículos publicados desde el 2017 hasta la actualidad, con el fin de valorar la confiabilidad de la biopsia del ganglio centinela (SLNB) para el tratamiento de las adenopatías cervicales después de la extirpación quirúrgica del tumor primario, en carcinomas de cabeza y cuello T1/T2 N0, frente a las otras dos opciones de manejo: la observación clínica (Watchful Waiting), o el vaciamiento ganglionar cervical (END). La afectación metastásica de los ganglios linfáticos regionales se ha descrito como el factor pronóstico individual más importante en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. La incidencia de metástasis linfáticas ocultas en pacientes con cuello clínicamente negativo (cT1-T2 N0) es de un 20% a un 30%, a pesar de ser clínica y radiológicamente indetectables. Por lo tanto, la disección ganglionar cervical profiláctica en este tipo de pacientes supone un tratamiento innecesario en más de un 70% de los casos; y la observación sin tratamiento “o espera vigilante” podría comprometer el pronóstico de hasta un 30% de los pacientes que presentan metástasis ocultas. El uso de la biopsia del ganglio centinela podría determinar qué pacientes tienen afectación ganglionar para realizar la disección de los ganglios linfáticos del cuello y cuáles no, minimizando la morbilidad asociada.

Método: Se realizó una revisión sistemática en diferentes bases de datos (Pubmed, EMBASE, Cochrane y Google Académico) usando las palabras clave: “sentinel lymph node biopsy” AND “head neck cancer” limitando la búsqueda del 2017 hasta la actualidad. Seleccionamos todos aquellos artículos que, cumpliendo criterios de inclusión, traten sobre la realización de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en estadios T1/T2 N0.

Resultados: En los 16 artículos encontrados en la literatura científica, recogidos en la tabla comparativa de anexos, se objetiva que la biopsia del ganglio centinela es una técnica válida y fiable para el diagnóstico de afectación ganglionar metastásica de los carcinomas de cabeza y cuello en estadio cT1-T2 N0 una vez extraído el tumor primario, con resultados equivalentes a la disección ganglionar profiláctica en cuanto a recurrencia regional y supervivencia libre de enfermedad.

Conclusión: La elevada sensibilidad de la SLNB y la menor morbilidad quirúrgica asociada justifica su uso como técnica diagnóstica de afectación ganglionar cervical en este tipo de pacientes, permitiendo un tratamiento más individualizado. En el caso de resultado positivo de la biopsia, sigue siendo necesario el vaciamiento ganglionar cervical unilateral o bilateral de los niveles I-IV/V, acompañado de RT/RTQT adyuvante si se precisa.

Palabras clave: Biopsia ganglio centinela, cáncer cabeza y cuello.

2. ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to carry out a systematic review of articles published from 2017 to the present, in order to assess the reliability of sentinel node biopsy (SLNB) for the treatment of cervical adenopathies after surgical removal of the primary tumor, in T1/T2 N0 head and neck carcinomas, compared to the other two management options: clinical observation (Watchful Waiting), or cervical lymph node dissection (END). Metastatic involvement of regional lymph nodes has been described as the single most important prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma. The incidence of occult lymphatic metastases in patients with a clinically negative neck (cT1-T2 N0) is 20% to 30%, despite being clinically and radiologically undetectable. Therefore, prophylactic cervical lymph node dissection in this type of patient involves unnecessary treatment in more than 70% of cases; and observation without treatment "or watchful waiting" could compromise the prognosis of up to 30% of patients with occult metastases. The use of sentinel node biopsy could determine which patients have lymph node involvement for neck lymph node dissection and which do not, minimizing associated morbidity.

Method: A systematic review was carried out in different databases (Pubmed, EMBASE, Cochrane and Google Scholar) using the keywords: "sentinel lymph node biopsy" AND "head neck cancer" limiting the search from 2017 to the present. We selected all those articles that, meeting the inclusion criteria, deal with the realization of sentinel node biopsy in patients with head and neck carcinoma in stages T1/T2 N0.

Results: In the 16 articles found in the scientific literature, listed in the comparative table of annexes, it is observed that sentinel lymph node biopsy is a valid and reliable technique for the diagnosis of metastatic lymph node involvement of cT1-T2 N0 head and neck carcinomas, once the primary tumor was removed, with equivalent results to elective neck dissection in terms of regional recurrence and disease-free survival.

Conclusion: The high sensitivity of SLNB and the lower associated surgical morbidity justify its use as a diagnostic technique for cervical lymph node involvement in this type of patient, allowing a more individualized treatment. In the case of a positive biopsy result, unilateral or bilateral cervical lymph node dissection of levels I-IV/V is still necessary, accompanied by adjuvant RT/RTQT if necessary.

Key words: Sentinel lymph node biopsy, head and neck cancer.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los tumores de cabeza y cuello tienen un riesgo sustancial de diseminarse a los ganglios linfáticos cervicales. Anteriormente, las técnicas diagnósticas tenían una precisión limitada para la detección de pequeñas metástasis ganglionares. Por ello, con el objetivo de erradicar las metástasis que permanecían por debajo del nivel de detección disponible (metástasis ocultas o microscópicas), en la mayoría de los pacientes con cuello clínicamente negativo (cN0), el Gold Standard era la disección electiva de los ganglios linfáticos cervicales.

Actualmente las técnicas de imagen de alta resolución tienen mucha precisión en la detección de pequeñas metástasis ganglionares. La prevalencia de metástasis ocultas oscila entre el 10 y el 35%. Sin embargo, la disección electiva del cuello, en algunos casos, se ha mantenido sin cambios. Una consecuencia importante de esto son las secuelas de la operación, como dolor y limitación en la movilidad del labio y hombro.

La biopsia del ganglio linfático centinela (SLNB) se ha convertido en un procedimiento de estadificación que permite detectar de forma bastante fiable la presencia de metástasis ganglionares. Esta técnica se basa en la teoría de que las células cancerosas progresan ordenadamente con el drenaje linfático desde el tumor primario hasta los ganglios linfáticos centinela antes de propagarse a los ganglios de drenaje posteriores y que el estado patológico del ganglio centinela refleja con precisión la histología de los ganglios linfáticos subsiguientes.

El objetivo general de este trabajo es evaluar la confiabilidad reportada de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de cabeza y cuello, mediante una revisión sistemática limitando la búsqueda a pacientes con carcinomas en estadios localizados T1/T2 N0, es decir, en ausencia de afectación linfática regional o a distancia detectable clínicamente y radiológicamente.

Los objetivos específicos son:

- Situar el contexto del cáncer de cabeza y cuello, su sintomatología, epidemiología, diagnóstico, estadiaje y las diferentes opciones terapéuticas disponibles en los estadios localizados T1/T2 N0 tras la resección del tumor: control clínico o Watchful Waiting, vaciamiento ganglionar cervical electivo y la biopsia del ganglio centinela.
- Definir el concepto de biopsia del ganglio centinela y explicar los pasos de la técnica de manera consecutiva: linfogammagrafía cervical, cirugía (disección ganglionar) y estudio histopatológico de la muestra.
- Explicar las diferentes opciones de tratamiento según el resultado anatomopatológico de la biopsia.
- Describir los estudios incluidos en la revisión sistemática, resultados y conclusiones derivadas de ellos.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

4.1.1. Introducción:

El cáncer de cabeza y cuello es una neoplasia maligna que afecta principalmente al tracto aéreo-digestivo superior y se subdivide según la región anatómica comprometida, clasificándose en cáncer de: senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca) y glándulas salivares. Se excluyen los tumores de la piel, cerebrales y tiroideos.¹

Corresponde al 3% de los cánceres en general, siendo el sexto más común a nivel mundial. Se ha demostrado su relación con el tabaco, el alcohol, el virus del papiloma humano, el virus de Epstein Barr, entre otros factores de riesgo.¹³

En estados iniciales (T1-2, N0), es de gran relevancia en el pronóstico la ausencia de diseminación a los ganglios linfáticos cervicales. En cuanto al cuello clínicamente negativo (cN0), existen tres opciones para su manejo: la observación clínica “wait and see”, el vaciamiento ganglionar cervical (END) y la biopsia del ganglio centinela (SLNB). La opción más aceptada es el vaciamiento ganglionar cervical como herramienta diagnóstica y terapéutica, sin embargo, está asociado a un aumento de la morbilidad del paciente y a una elevada tasa de sobretratamiento. Es por ello que en los últimos años se está intentando introducir la biopsia del ganglio centinela como un procedimiento diagnóstico menos invasivo.¹³

4.1.2. Epidemiología

De acuerdo con la “International Agency for Research on Cancer” (IARC GLOBOCAN 2020), más de 630.000 personas son diagnosticadas anualmente por este cáncer. La mayoría de casos son diagnosticados en Asia (65,8%), seguida por Europa (17,3%) y América (7,3%).²

Según la SEORL-CCC, en España, cada año se diagnostican más de 12.000 casos de cáncer de cabeza y cuello, ocupando el sexto lugar en incidencia en el país, en torno al 5% de los cánceres diagnosticados. Los más frecuentes son los de la cavidad oral, cuya incidencia, que aumenta cada año, es del 3% y su prevalencia de entre 11 y 17 casos por cada 100.000 habitantes.³³

La edad media de aparición está por encima de los 50 años, aunque los tumores de nasofaringe y glándulas salivares pueden aparecer antes.¹ Se presentan con una frecuencia dos veces mayor en hombres que en mujeres⁴⁰, aunque en los últimos años

está aumentando la prevalencia en las mujeres debido al aumento del hábito tabáquico en el sexo femenino.³

De forma general, se está presenciando un significativo aumento de la incidencia de cáncer de orofaringe en pacientes jóvenes a expensas de tumores relacionados con el virus del papiloma humano, mientras que el cáncer de cavidad oral fluctúa en relación con los hábitos tabáquicos.²

4.1.3. Factores de riesgo

Este tipo de tumores tienen una etiología fundamentalmente ambiental. Sus principales factores de riesgo son el tabaco y el alcohol. El tabaco aumenta el riesgo de tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. La duración y magnitud del consumo está directamente relacionado con el riesgo. El consumo de alcohol multiplica el riesgo de cáncer de laringe por 5 respecto a la población general (además de asociarse al cáncer de orofaringe, hipofaringe y cavidad oral). Estos factores actúan de forma sinérgica y con una carcinogenicidad dosis-dependiente.⁴

Aunque estos dos factores son los más frecuentemente implicados en el origen de estos tumores, existen otros:

- El déficit de vitaminas, fundamentalmente A y C, puede contribuir al inicio de estos tumores.
- La escasa higiene bucal y las zonas de roce de las prótesis dentales mal ajustadas se relacionan con los tumores de la cavidad oral fundamentalmente.
- La infección por el virus de Epstein-Barr se ha relacionado con el carcinoma de nasofaringe; en los últimos años, se está observando como un nuevo factor etiológico la infección por el virus del Papiloma Humano, serotipos 16 y 18. Esta forma de presentación se objetiva en tumores de cavidad oral y de orofaringe, de tipo escamoso, especialmente en pacientes no fumadores y no bebedores. Su determinación es importante debido a que presentan un mejor pronóstico, teniendo mejor respuesta a los tratamientos convencionales, pudiendo tener implicaciones en el tratamiento.¹

El peso relativo de cada uno de ellos presenta marcadas diferencias geográficas y temporales en relación con los hábitos de consumo de alcohol y tabaco, así como los cambios en hábitos sexuales. Las políticas de prevención del consumo de alcohol y tabaco han demostrado reducir la incidencia de los tumores relacionados, mientras que los cambios en los hábitos sexuales han provocado un incremento en la incidencia de cáncer de orofaringe.

En cuanto a la influencia de los factores genéticos, el cáncer de nasofaringe se ha asociado con ciertos haplotipos HLA, polimorfismos de la isoforma CYP2A6, que actúa

sobre el gen del metabolismo de las nitrosaminas.⁵ Las nitrosaminas se producen en grandes cantidades en el proceso de salación y curación del pescado salado cantonés “Guǎngdōng xiányú”. La incidencia de cáncer nasofaríngeo se ha demostrado que es significativamente mayor en las poblaciones que consumen grandes cantidades de este tipo de pescado (principalmente en el sur de China).⁶ Otra teoría implica al virus de Epstein-Barr, donde se ha demostrado que los extractos de pescado salado cantonés favorecen la activación del virus de Epstein-Barr en los pacientes ya infectados.

4.1.4. Localización y clínica

Existen algunas variaciones en cuanto a su frecuencia en distintas áreas geográficas, pero en Europa la localización más frecuente es la laringe, seguido de la orofaringe, cavidad oral y nasofaringe.

Atendiendo a la localización, la clínica es la siguiente:

- Cavidad oral: pueden asentarse sobre lesiones ulceradas, endofíticas o exofíticas, aunque en ocasiones pueden ser simplemente leucoplasias, eritroplasias o eritroleucoplasias.
- Faringe: odinofagia o disfagia; otalgia o tinnitus.
- Laringe: disfonía o disnea; odinofagia u otalgia.
- Senos paranasales y cavidad nasal: congestión de los senos paranasales que no se despeja; sinusitis que no se resuelve tras el tratamiento con antibióticos; sangrado por la nariz; dolores de cabeza frecuentes; dolor en los dientes superiores.
- Glándulas salivales: hinchazón debajo del mentón o alrededor del maxilar; adormecimiento o parálisis de los músculos de la cara; dolor en la cara, mentón o cuello que no desaparece.

La presencia de disfagia, sangrado, trismus o alteraciones nerviosas (tanto sensitivas como motoras) es indicativa de gran capacidad invasora.⁷

4.1.5. Diagnóstico

La exploración física sistemática es la mejor manera de detectar cánceres precozmente antes de que se hagan sintomáticos. Se recomienda un seguimiento estrecho a las personas con factores de riesgo conocidos como grandes fumadores y bebedores. Todo paciente con cualquier síntoma de cabeza y cuello o lesión en la cavidad oral que dura más de 3 semanas debería ser evaluado por un especialista de cabeza de cabeza y cuello.

El diagnóstico definitivo requiere la realización de una biopsia para estudio histológico. Las lesiones orales son evaluadas con una biopsia incisional o una biopsia por cepillado.

En las lesiones de nasofaringe, orofaringe o laríngeas se realiza una biopsia endoscópica a través de una fibrolaringoscopia.⁸

Para evaluar la extensión locorregional se requiere de un estudio de imagen, ya sea RMN o TAC. En líneas generales, el TAC es de elección en este tipo de tumores (excepto en el cáncer de cavum que actualmente se utiliza la RMN).

La RMN es más sensible para valorar los tejidos blandos, la afectación de la medular y la invasión perineural. Por el contrario, el TAC es de elección para valorar la erosión de la cortical y la afectación de los cartílagos laríngeos. Ambas técnicas son útiles para valorar la posible extensión a los ganglios linfáticos cervicales. El PET-TAC es otra herramienta para la valoración cervical y muy útil cuando se sospechan metástasis a distancia.

4.1.6. Estadíaaje

Hay varios sistemas de clasificación para definir la extensión y el pronóstico del tumor. El más utilizado es el TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), que tiene en cuenta los siguientes aspectos:

- T: indica el tamaño y la extensión del tumor primario.
- N: determina la afectación ganglionar regional.
- M: indica la presencia de metástasis a distancia.

La estadificación clínica (cTNM) se basa en los resultados del examen físico y las pruebas realizadas antes de la cirugía. La estadificación anatomopatológica (pTNM) se basa en las características anatomopatológicas del tumor primario y el número de ganglios positivos encontrados durante la cirugía.

El sistema TNM difiere según la localización del cáncer.⁹

Categoría T: Tumor primario

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

Cavidad oral y lengua:

- Tx: El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- Tis: Carcinoma in situ.
- T1: Tumor \leq a 2cm con profundidad de invasión \leq a 5mm.
- T2: Tumor \leq a 2 cm con profundidad de invasión $>$ de 5 mm o tumor $>$ 2 cm y \leq a 4 cm con profundidad de invasión \leq a 10 mm.
- T3: Tumor $>$ 4 cm o tumor de cualquier tamaño con profundidad de invasión $>$ a 10 mm.

- T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade solamente estructuras adyacentes, como la cortical de hueso maxilar o mandibular, el seno maxilar o la piel de la cara.
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio masticador, las fosas pterigoideas o la base del cráneo y/o recubre la arteria carótida interna.

Glándulas salivares:

- Tx: No se puede determinar.
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- T1: Tumor \leq 2 cm, sin extensión extraparenquimatosa.
- T2: Tumor $>$ 2 cm y $<$ 4 cm, sin extensión extraparenquimatosa.
- T3: Tumor $>$ 4 cm y/o extensión extraparenquimatosa.
- T4a: Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor invade piel, mandíbula, conducto auditivo y/o nervio facial.
- T4b: Enfermedad muy avanzada. El tumor invade la base del cráneo, fosas pterigoideas y/o recubre la arteria carótida.

Senos paranasales:

A. Seno maxilar:

- T1: Tumor limitado a la mucosa del seno maxilar sin erosión o destrucción del hueso.
- T2: Tumor que produce erosión o destrucción ósea incluyendo extensión al paladar duro y/o al meato medio, excepto extensión a la pared posterior del seno maxilar y las apófisis pterigoides.
- T3 - Tumor que invade cualquiera de los siguientes: pared posterior ósea del seno maxilar, tejido celular subcutáneo, suelo o pared medial de la órbita, fosa pterigoidea, seno etmoidal.
- T4a – Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor que invade el contenido orbitario anterior, piel de la mejilla, apófisis pterigoides, fosa infratemporal, lámina cribosa, senos frontal o esfenoidal.
- T4b – Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade cualquiera de los siguientes: vértice orbitario, duramadre, cerebro, fosa craneal media, pares craneales (excepto la división maxilar del nervio trigémino, V2), nasofaringe o clivus.

B. Cavidad nasal y seno etmoidal:

- T1: Tumores restringidos a una localización, con o sin invasión ósea.
- T2: Tumor que invade dos localizaciones en una sola región o que se extiende a un área adyacente dentro del complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea.
- T3: Tumor que invade el suelo o pared medial de la órbita, seno maxilar, paladar o lámina cribosa.

- T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor que se extiende a cualquiera de los siguientes: contenido orbitario anterior, piel de la mejilla o de la nariz, mínima extensión a fosa craneal anterior, apófisis pterigoides, senos frontal o esfenoidal.
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade cualquiera de los siguientes: vértice orbitario, duramadre, cerebro, fosa craneal media, pares craneales (excepto la división maxilar del nervio trigémino, V2), nasofaringe o clivus.

Cáncer de nasofaringe (cavum):

- T1: Tumor confinado a la nasofaringe, o que se extiende a la orofaringe y/o cavidad nasal sin afectación parafaríngea.
- T2: Tumor con extensión parafaríngea y/o infiltración del pterigoideo medial o lateral y/o musculatura prevertebral.
- T3: Tumor que infiltra estructuras óseas de la base del cráneo, vértebras cervicales, estructuras pterigoideas y/o senos paranasales.
- T4: Tumor con extensión intracraneal y/o compromiso de los pares craneales, hipofaringe, órbita, glándula parótida y/o infiltración más allá del músculo pterigoideo lateral.

Cáncer de hipofaringe:

- T1: Tumor limitado a un área de la hipofaringe y es ≤ 2 cm.
- T2: El tumor invade más de un área de la hipofaringe o una localización adyacente, o mide más de 2 cm pero menos de 4 cm, sin fijación de la hemilaringe.
- T3: Tumor mayor de 4 cm o con fijación de la hemilaringe o con extensión a esófago.
- T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor que invade alguna de las siguientes estructuras: cartílago tiroides/cricoides, hioides, glándula tiroides, esófago, partes blandas del compartimento central (que incluye musculatura prelaríngea y grasa subcutánea).
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade la fascia prevertebral, engloba la arteria carótida o invade estructuras del mediastino.

Para el cáncer orofaríngeo, también se tiene en cuenta el estado de la serología del HPV.¹⁰

Orofaringeo relacionado con el HPV (p16+)

- T0: No se identifica el tumor primario.
- T1: Tumor \leq 2 cm en su mayor dimensión.
- T2: Tumor $>$ 2 cm pero \leq 4 cm.
- T3: Tumor $>$ 4 cm o se ha diseminado a la epiglotis.
- T4: Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el músculo pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula.

Orofaringeo no relacionado con el HPV (p16 -)

- Tx: El tumor primario no puede ser evaluado.
- Tis: Carcinoma in situ.
- T1: Tumor \leq 2 cm en su mayor dimensión.
- T2: Tumor $>$ 2 cm pero \leq 4 cm.
- T3: Tumor $>$ 4 cm o se ha diseminado a la epiglotis.
- T4: Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el músculo pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula.
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, la fosa pterigoidea, nasofaringe lateral, la base del cráneo o recubre las carótidas internas.

Laringe:

A. Laringe supraglótica:

- T1: Tumor que afecta a una sola zona. Movilidad cordal normal.
- T2: Tumor con invasión mucosa de más de un área de la supraglotis, la glotis o zonas adyacentes a la supraglotis (ej.: mucosa de a base de la lengua, vallécula, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe.
- T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión de uno de los siguientes: área postcricóidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico y/o la cortical interna del cartílago tiroides.
- T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor que invade el espesor del cartílago tiroides y/o invade tejidos fuera de la laringe (ej.: tráquea, partes blandas del cuello incluyendo musculatura profunda/extrínseca de la lengua (geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso), musculatura infrahioidea, tiroides o esófago).
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade espacio prevertebral, engloba la arteria carótida o estructuras del mediastino.

B. Laringe glótica:

- T1: Tumor limitado a las cuerdas vocales (puede involucrar comisura anterior o posterior) con movilidad normal.
 - T1a: Limitado a una cuerda vocal.
 - T1b: Afecta a ambas cuerdas vocales.
- T2: Se extiende a supraglotis o subglotis. Movilidad disminuida de las cuerdas vocales.
- T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión del espacio paraglótico, y/o de la cortical interna del cartílago tiroides.
- T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor que invade la cortical externa del cartílago tiroides y/o invade tejidos fuera de la laringe (ej.: tráquea, partes blandas del cuello incluyendo musculatura profunda/extrínseca de la lengua (geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso), musculatura infrahioidea, tiroides o esófago).
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade espacio prevertebral, engloba la arteria carótida o estructuras del mediastino.

C. Laringe subglótica:

- T1: Tumor limitado a la subglotis.
- T2: El tumor se extiende a las cuerdas vocales con movilidad normal o alterada.
- T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales.
- T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade el cartílago cricoides o tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (ej.: tráquea, partes blandas del cuello incluyendo musculatura profunda/extrínseca de la lengua (geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso), musculatura infrahioidea, tiroides o esófago).
- T4b: Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade espacio prevertebral, engloba la arteria carótida o estructuras del mediastino.

Categoría N: Definición de la enfermedad ganglionar regional

Se denomina extensión extraganglionar (extranodal extension, ENE) cuando el cáncer se ha diseminado a través de un ganglio linfático y dentro de los tejidos circundantes. Saber si hay ENE presente tiene un papel importante en la evaluación de los ganglios linfáticos en los cánceres orales y orofaríngeos que no están relacionados con el VPH.

Senos paranasales, orofaringe (HPV -), hipofaringe, laringe, cavidad oral, lengua y glándulas salivares:

La clasificación atendiendo a la diseminación ganglionar regional es similar en los cánceres de las localizaciones nombradas, por lo que se ha unificado.

- Nx: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, $< o = a$ 3 cm en su mayor dimensión y ENE negativo.
- N2a: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral $>$ de 3 cm pero no mayor a 6 cm y ENE negativo.
- N2b: Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm y ENE negativo.
- N2c: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm y ENE negativo.
- N3a: Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm y ENE negativo.
- N3b: Metástasis en cualquier ganglio con extensión extraganglionar.

Orofaringeo relacionado con el VPH (p16 +)

- Nx: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: Afectación de uno o más ganglios linfáticos ipsilaterales, no mayores de 6 cm de tamaño.
- N2: Ganglios linfáticos contralaterales o bilaterales, no mayores de 6 cm.
- N3: Ganglio linfático mayor de 6 cm.

Nasofaringe o cavum:

La distribución y el impacto pronóstico de la diseminación linfática regional de este tipo de cáncer, particularmente el de tipo indiferenciado, es diferente del resto de tumores de cabeza y cuello; eso justifica el uso de un Sistema de clasificación N distinto.

- Nx: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: Metástasis en uno o más ganglios linfáticos cervicales ipsilaterales, no mayores de 6 cm en su mayor dimensión, sobre la fosa supraclavicular; y/o ganglios linfáticos retrofaríngeos unilaterales o bilaterales, no mayores de 6cm.
- N2: Metástasis de los ganglios linfáticos cervicales bilaterales, no mayores de 6 cm en su máxima dimensión, sobre la fosa supraclavicular.
- N3a: Metástasis de un ganglio linfático mayor de 6 cm.
- N3b: Extensión a la fosa supraclavicular.

La ubicación de las metástasis en los ganglios linfáticos tiene importancia pronóstica. La supervivencia es significativamente peor cuando las metástasis afectan a los ganglios linfáticos lejanos al primer escalón de drenaje linfático y, en particular, de los ganglios linfáticos de las regiones inferiores del cuello, es decir, nivel IV y nivel VB (región supraclavicular). En consecuencia, se recomienda que se registre cada categoría de etapa N para mostrar si los ganglios involucrados se localizan en las regiones superior o

inferior del cuello, dependiendo de su relación con el borde inferior del cartílago cricoides.

Categoría M: Definición de la enfermedad metastásica a distancia.

Los lugares más comunes de propagación a distancia son los pulmones y los huesos; las metástasis hepáticas y cerebrales aparecen con menor frecuencia. La afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos se considera metástasis a distancia, excepto los ganglios linfáticos del nivel VII.

- Mo: No hay metástasis a distancia.
- M1: Metástasis a distancia.

Estadios pronósticos:

La combinación de las categorías de la TNM da lugar a los Estadios Pronósticos de la AJCC, que agrupa en estadios a aquellos tumores que comparten características de extensión similares, por lo que comparten también el pronóstico de la enfermedad.

Senos paranasales, orofaringe (HPV -), hipofaringe, laringe, cavidad oral, lengua y glándulas salivares:

Estadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
III	T1-T3	N1	M0
IVA	T4a	N0-1	M0
IVA	T1-T4a	N2	M0
IVB	Cualquier T	N3	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nasofaringe o cavum:

Estadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
II	T2	N0-N1	M0
III	T1-T2	N2	M0
III	T3	N0-N2	M0
IVA	T4	N0-N2	M0
IVA	Cualquier T	N3	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Orofaringeo relacionado con el VPH (p16+):

Estadio	T	N	M
I	T0-T2	N0-N1	M0
II	T0-T2	N2	M0
II	T3	N0-N2	M0
III	T0-T2	N3	M0
III	T3-T4	N0-N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

4.1.7. Anatomía patológica

El tipo histológico principal es el carcinoma de células escamosas, correspondiendo a más del 90%.

Su grado de diferenciación refleja el nivel de agresividad, relacionándose con la tasa de recurrencia y el riesgo de enfermedad linfática regional.

Grado histológico:

- GX: No es posible asignar un grado (grado indeterminado).
- G1: Bien diferenciado (grado bajo).
- G2: Moderadamente diferenciado (grado intermedio).
- G3: Escasamente diferenciado (grado alto).
- G4: Indiferenciado (grado alto).

En general, cuanto más bajo es el grado del tumor, las células están más diferenciadas y mejor es el pronóstico.

En los tumores de grado 1, las células tumorales y la organización del tejido del tumor tienen una apariencia cercana a la normal. Estos tumores tienden a crecer y a diseminarse lentamente. Por el contrario, las células y de los tumores de grado 3 y 4 son atípicas, los tumores tienden a crecer rápidamente y a diseminarse con más rapidez que los tumores de un grado inferior.¹²

4.1.8. Tratamiento, seguimiento y pronóstico:

En este apartado, enfocamos el tratamiento a los tumores con cuello clínicamente negativo (cT1-T2 N0). Según las guías clínicas, en estadios iniciales el tratamiento de elección es la cirugía. También se acepta una terapia basada en radioterapia (braquiterapia para el tumor primario y radioterapia externa para el cuello) reservada para aquellos pacientes no candidatos a cirugía por sus comorbilidades o porque la rechazan como tratamiento.

La afectación linfática regional es el principal factor pronóstico en estadios iniciales, y por ello es importante la creación de un adecuado protocolo de tratamiento para los pacientes sin enfermedad cervical clínica. Actualmente no existe un consenso global, y por tanto hay una gran variabilidad en la elección del tratamiento en función del centro.

Watchful Waiting:

Consiste en la observación clínica estrecha tras la exéresis tumoral para detectar de forma precoz la presencia de afectación ganglionar cervical y proceder al vaciamiento ganglionar terapéutico lo antes posible.

Son candidatos a esta opción los pacientes con poco riesgo de diseminación linfática (tumor menor de 2 cm, DOI inferior a 4 mm y grado histológico favorable).

De esta manera se evita el sobretratamiento, pero requiere de un control frecuente y costoso para actuar de forma precoz.

Vaciamiento ganglionar cervical (END):

Constituye el Gold Standard para el manejo de los tumores T1-T2 N0, ya que resulta diagnóstico (da información acerca del estadio ganglionar cervical) y terapéutico (para aquellos diagnosticados de ganglios regionales positivos, pN+). Además, ha demostrado reducir la tasa de recidiva regional y metástasis a distancia.

EL VCG de elección en la mayoría de los centros es el SOHND (disección supraomohioidea), que abarca los niveles ganglionares I, II y III; aunque algunos autores abogan por extender el vaciamiento al nivel IV o V.¹³

El manejo del compromiso ganglionar cervical en esta patología es un tema controvertido. La disección ganglionar electiva es el tratamiento de elección debido a que los cuellos clínicamente N0 presentan metástasis ganglionares ocultas entre el 20 y el 30%, pero esto implica que la disección del cuello podría resultar innecesaria en al menos el 70% de los pacientes.¹⁴

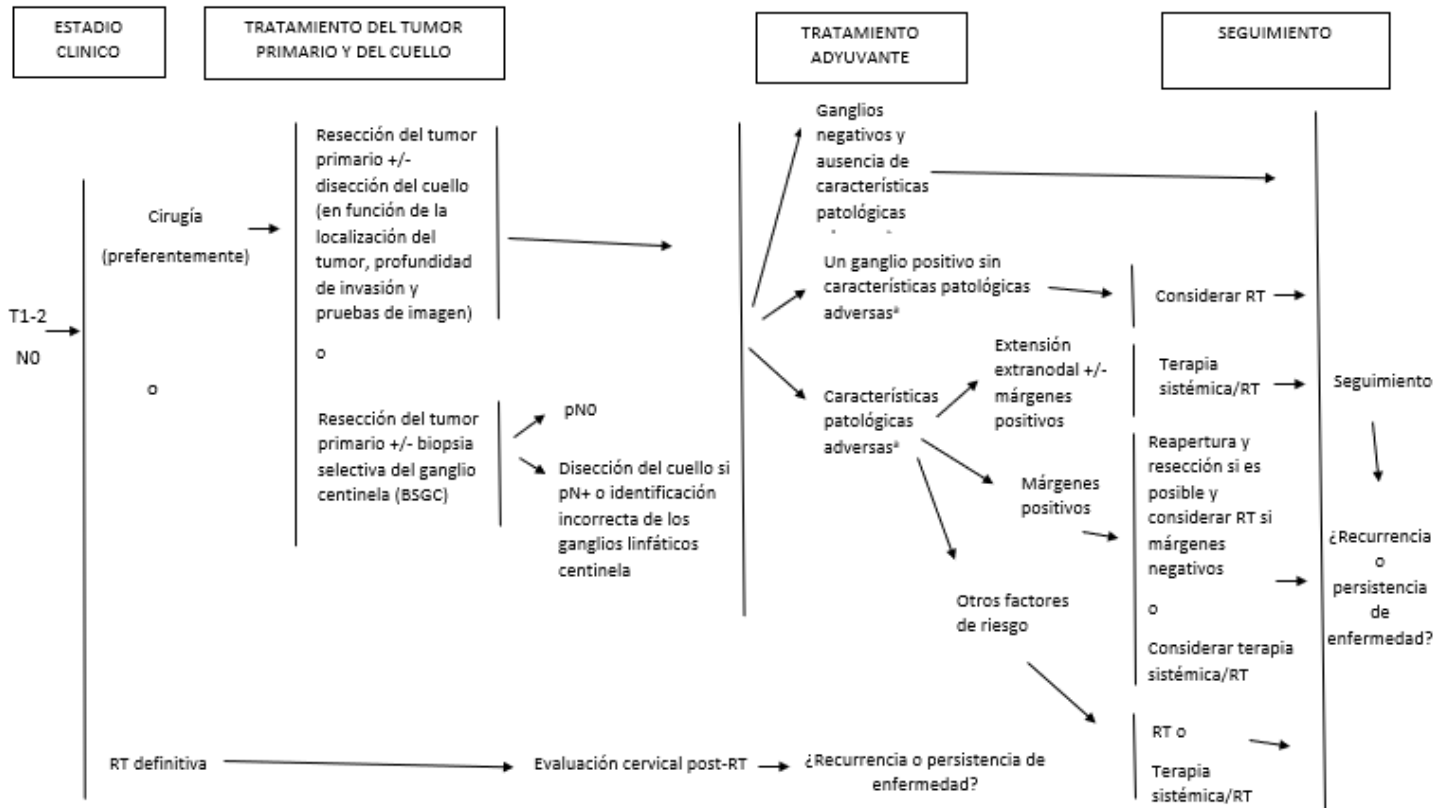
Por otro lado, la vigilancia expectante sin tratamiento perjudica hasta a un 30 % de los pacientes que presentan compromiso subclínico.

Es por ello que se plantea la necesidad de un método que determine con precisión qué pacientes tienen compromiso ganglionar y cuáles no, evitando disecciones profilácticas innecesarias.

Biopsia del ganglio centinela (SLNB):

Es una alternativa con menor morbilidad quirúrgica que la END (que se realizará como herramienta terapéutica cuando el ganglio centinela resulte positivo).

Los pacientes sometidos al SLNB deben completar un seguimiento estrecho para detectar precozmente recidivas cervicales debido a falsos negativos (poco probable, puesto que tiene tasas de éxito del 95 al 97% en la detección de afectación ganglionar).^{13,34}



^aCaracterísticas patológicas adversas: extensión extraganglionar, márgenes positivos, pT3 o T4, pN2 o N3, extensión ganglionar a los niveles IV o V, invasión perineural, invasión vascular e invasión linfática.

Figura 1. Algoritmo tratamiento tumores cavidad oral T1-T2 N0¹¹

4.2. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

4.2.1. Concepto

La biopsia del ganglio linfático centinela es el procedimiento en el que se identifica, extirpa y examina el ganglio linfático centinela para determinar la presencia de células tumorales. El ganglio centinela es el primer ganglio linfático hacia el que drena un tumor.¹⁶

La biopsia del SLN es una alternativa a la disección electiva del cuello para identificar metástasis cervicales ocultas en pacientes con carcinomas en estadios tempranos (T1 o T2) en centros donde se dispone de experiencia para este procedimiento. Si la biopsia da un resultado negativo, significa que el cáncer no se ha diseminado a los ganglios

linfáticos regionales. Si resulta positivo, la enfermedad podría haberse extendido a otras áreas del organismo.

De esta manera obtenemos información sobre el grado de extensión de la enfermedad y con ello determinar el tratamiento más eficaz.

La precisión de la biopsia del ganglio centinela para la estadificación ganglionar se ha probado ampliamente en múltiples estudios, donde se ha estimado una sensibilidad de 0,93; con valores predictivos negativos que oscilan entre 0,88 y 1,4.¹⁵ Faltan comparaciones directas con la disección electiva del cuello, pero la evidencia apunta hacia resultados de supervivencia comparables.

Se debe tener precaución ofreciéndolo como una alternativa a la disección electiva del cuello, puesto que las tasas de éxito del procedimiento para la identificación del ganglio centinela, así como la precisión de detectar metástasis linfáticas ocultas dependen de los conocimientos técnicos y la experiencia.

Hay ciertas localizaciones, como el cáncer de suelo de la boca, donde la precisión de la SLNB es más baja que en otras localizaciones como la lengua. Esto sucede también en la parte superior de la encía y el paladar duro, puesto que no se prestan bien técnicamente a este procedimiento.²² Asimismo, las metástasis cervicales ocultas son infrecuentes en el cáncer de labio temprano, pero la SLNB ha demostrado ser factible y eficaz en pacientes con cáncer de labio que se considera que tienen un alto riesgo de metástasis generalmente basado en el tamaño y la profundidad del tumor.¹¹

4.2.2. Técnica

Serán excluidos los pacientes con alergia a alguno de los componentes del radiotrazador inyectado, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y todos aquellos que se nieguen a participar.

Se trata de un procedimiento multidisciplinar que precisa de la participación del servicio de medicina nuclear, anatomía patológica y cirugía de cabeza y cuello.

Se basa en la aplicación de tres procedimientos médicos sucesivamente:¹⁶

1. Linfogramagrafía (Medicina nuclear).
2. Cirugía (Cirugía maxilofacial y ORL).
3. Estudio histopatológico (AP).

1. Linfogramagrafía cervical:

La linfogramagrafía (LGG) cervical se realiza el día anterior o el mismo día de la cirugía en función de la disponibilidad del hospital.

En primer lugar, se inyecta un radiotrazador de un isótopo radioactivo Tc-99m a través de la mucosa y submucosa peritumoral. Se inyectan entre 15 y 40 MBq con un volumen entre 0,5-1 mL, en los puntos necesarios para rodear completamente el tumor. El radiotrazador migrará a través de la vía linfática hasta almacenarse en los primeros ganglios linfáticos de drenaje, los ganglios centinela.

Mediante una gammacámara se obtienen imágenes del paciente y se observan los “puntos calientes” procedentes del almacenamiento de material radiactivo dentro de los ganglios linfáticos cervicales que han sido drenados.

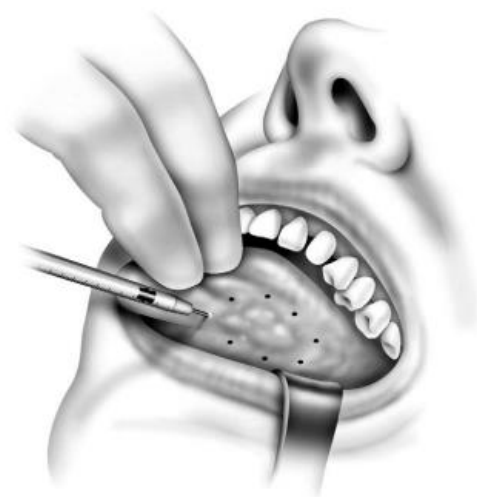


Figura 2. Inyección de Tc-99m preoperatorio.³⁶

En los primeros 5-10 minutos postinyección se realizará una linfogramagrafía (LGG) dinámica (una imagen cada 1-5 segundos) para identificar el patrón de drenaje del radiotrazador hasta los primeros ganglios linfáticos, que serán los ganglios centinela.

Si es necesario, posteriormente se realizarán LGG estáticas a los 15, 30 y 60 minutos postinyección, en proyección antero-posterior y lateral.

Se localizan los ganglios centinela en función de la radioactividad emitida por los mismos (técnica simple), evitando el empleo de colorante como el azul vital. Existe una técnica mixta, en la que se combinan colorante y radiotrazador, pero tiene algunas desventajas como la no tinción de algunos GC o la dificultad para valorar los márgenes de resección en zonas de difícil acceso porque han sido teñidos los tejidos peritumorales.¹⁵ Se marcará la posición exacta de los GC utilizando una tinta indeleble en la piel.

2. Cirugía:

Para comenzar el acto quirúrgico, se realiza una incisión cervical teniendo en cuenta la posibilidad de tener que realizar una futura disección cervical.

La localización intraoperatoria, disección y exéresis de los GC radioactivos se realiza mediante una sonda quirúrgica gamma portátil, confirmando la ubicación que previamente había sido determinada mediante la linfogramagrafía.

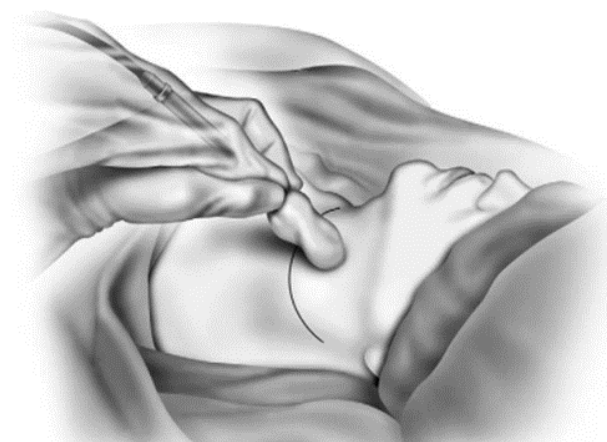


Figura 3. Localización exacta del GC mediante la sonda quirúrgica gamma portátil.³⁶

Esta técnica permite la identificación de patrones inusuales de drenaje linfático y una disección selectiva del cuello más precisa. Estos patrones han sido observados en los carcinomas de la cavidad oral, con la detección de ganglios submentonianos contralaterales, ganglios perifaciales y ganglios muy posteriores en la región yugular limitando con el nivel V, que podrían haber sido omitidos en la disección cervical electiva pero representan patrones importantes de drenaje.³⁶

Los GC extraídos serán marcados según su nivel de radioactividad y nivel anatómico cervical, y se enviarán por separado para su estudio histopatológico.



Figura 4. Resección del ganglio linfático radioactivo.³⁶

3. Estudio histopatológico:

El estudio histopatológico se realiza mediante técnicas de seccionamiento múltiple e inmunohistoquímica. Se lleva a cabo en dos partes:

Fase 1: Los ganglios centinela son fijados en formol al 10% y seccionados a través del hilio si es identificable, o a través de su eje mayor. Si el espesor de las mitades es superior a 2,5 mm, serán nuevamente diseccionadas para obtener bloques de 2,5 mm de espesor. De cada sección de 2,5 mm se obtendrán dos secciones histológicas: una para teñir con hematoxilina y eosina y la otra con anticuerpos anti-citoqueratinas AE1/AE3.

Fase 2: Si el GC aparece libre del tumor después de la fase I se realizará el seccionamiento múltiple seriado. Se obtendrán bloques de 150 micras y se teñirán alternativamente con HyE y anticuerpos multi-citoqueratinas AE1/AE3. Todo resultado inmunohistoquímico positivo se debe confirmar en las secciones teñidas con HyE.¹⁵

Manejo posterior:

Un ganglio centinela positivo obligará a una disección cervical dentro de las 4 semanas siguientes.

Los casos con más de 2 ganglios metastásicos o diseminación extracapsular deben tratarse con radioterapia postoperatoria, que comenzará durante las 6 semanas siguientes a la disección cervical.

Si aparece recidiva cervical contralateral se realizará disección cervical de rescate y tratamiento adyuvante con RT.

Seguimiento:

Cada 1 o 3 meses se realizará el seguimiento mediante exploración clínica (evaluar los síntomas, comportamientos de salud, nutrición, atención dental, la salud y la función del habla y la deglución) y TAC o RMN (cada 3-6 meses) hasta los 3 años, después cada 6 meses hasta los 5 años, con variaciones según la localización.

Si se objetiva cualquier recurrencia (local, regional o a distancia), se investigará y tratará según Protocolo.

5. METODOLOGÍA

5.1. Estrategia de búsqueda

Para abordar este tema se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica desde el año 2017 hasta la actualidad. Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos de Pubmed, Embase, Cochrane y Google académico, empleando vocabulario controlado y utilizando palabras clave relacionados con la biopsia del ganglio centinela y el cáncer de cabeza y cuello. A partir de los títulos y resúmenes identificados, se realizó la primera selección o cribado de los potenciales artículos elegibles.

5.2. Pregunta de investigación (PICO)

La pregunta PICO se utiliza para dar respuesta a la investigación clínica que queremos realizar. Es un interrogante que permite plantear cuestiones estructuradas, unificando los criterios de búsqueda bibliográfica y los criterios de inclusión y exclusión. Para ello tenemos que identificar cuatro componentes principales:

- P: Problema o Paciente.
- I: Intervención a analizar.
- C: Comparación.
- O: Outcomes o Resultado.

La pregunta de investigación de esta revisión sistemática fue:

¿Es eficaz/confiable la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de cabeza y cuello T1/T2 N0?

Para responder a esta pregunta, realizaremos una búsqueda bibliográfica en función de los siguientes ítems:

Paciente	Intervención	Comparación	Resultados
Paciente con cáncer de cabeza y cuello cT1-T2 N0	Biopsia del ganglio centinela	Disección profiláctica ganglios regionales u observación	Detección de ganglios linfáticos regionales patológicos

5.3. Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 5 años (desde 2017).
- Cualquier tipo de idioma.
- Estudios de cohortes, casos y controles y ensayos clínicos referentes a pacientes con T1-T2 N0 (carcinomas de cabeza y cuello) diagnosticados clínicamente y mediante una técnica de imagen, que no hayan recibido previamente ningún otro tratamiento relacionado con el tumor.

Criterios de exclusión

- Artículos publicados antes de 2017.
- Publicaciones que no incluían las palabras clave mencionadas.
- Artículos que incluyan series de pacientes menores de 18 años.
- Artículos referidos a la biopsia del ganglio centinela de los tumores de la piel, cerebrales o tiroideos.
- Artículos que incluyan pacientes diagnosticados previamente de una neoplasia de cabeza y cuello o que hubiesen tenido metástasis linfáticas o a distancia.
- Artículos duplicados.
- Artículos del mismo autor, sobre el mismo tema, que incluyan en el estudio series de pacientes ya valorados previamente en alguno de los artículos publicados.

5.4. Valoración de sesgos

Se utilizaron las plantillas CAPSe, herramienta metodológica que permite una correcta lectura crítica de la evidencia clínica. Estas plantillas efectúan 3 preguntas generales, cuyo objetivo es una adecuada selección de los artículos empleados en el desarrollo de la revisión sistemática.

Cada herramienta de evaluación del Programa de Habilidades de Evaluación Clínica hace 3 preguntas generales:

- ¿Son válidos los resultados?
- ¿Cuáles son los resultados?
- ¿Los resultados son aplicables en tu estudio?

Cada una de las 7 herramientas de evaluación incluye 10-12 preguntas. Las primeras preguntas son de cribado de manera que, si la respuesta es afirmativa en ambas, se procede con las preguntas restantes para evaluar el estudio.

Los artículos incluidos en este estudio respondieron positivamente a estas preguntas.

5.5. Criterios de elegibilidad para resultados y discusión

La población diana a estudio son pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello en estadio T1-T2 con cuello clínicamente negativo (N0) confirmado mediante una técnica de imagen. Se valoró la edad media/mediana, sexo, localización y el estadio tumoral según el sistema TNM actual. Se clasificó al tumor según el tipo histológico, la profundidad de invasión (DOI) y la gradación histológica G.

Se tuvo en cuenta la técnica de la biopsia del ganglio centinela realizada, su resultado, el tratamiento posterior (si se realiza), la tasa de recidiva ganglionar (local y regional) y de supervivencia libre de enfermedad. También se han observado los efectos secundarios notificados de las técnicas realizadas y la funcionalidad del cuello.

A partir de los artículos seleccionados se unifica la información en una tabla, recogida en la sección de anexos, basándose en los siguientes ítems:

- Autor principal y año de publicación.
- Número de participantes y edad media.
- Localización del tumor.
- Estadiaje tumoral.
- Tipo histológico, DOI y grado histológico.
- Método diagnóstico previo a la intervención.
- Técnica realizada y radiotrazador utilizado.
- Resultado de la BSLN (% de ganglios positivos).
- Tratamiento posterior realizado.
- Recidiva ganglionar (local y regional).
- Parámetros de validez de la biopsia del ganglio centinela.
- Funcionalidad del cuello post-intervención.
- Efectos adversos.
- Tasa de supervivencia libre de enfermedad.

5.6. Resultados de la búsqueda

Se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos de “Sentinel lymph node biopsy” AND “head and neck cancer”, limitando la búsqueda a los artículos publicados en los últimos 5 años (desde 2017 hasta la actualidad, puesto que la investigación comenzó a finales del año 2022). De esta forma, se obtuvieron un total de 396 resultados.

Se seleccionaron para el estudio aquellos que fuesen artículos de casos y controles, cohortes y ensayos clínicos y se excluyeron las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, que eran 80 de los 396.

Se realizó una lectura de los 316 artículos, excluyendo aquellos que no hablaban de la técnica de la biopsia del ganglio centinela o hacían referencia a carcinomas de otras localizaciones. De esta última selección se obtuvieron un total de 12 artículos.

La búsqueda realizada fue la siguiente:

Search: **sentinel node biopsy and head and neck cancer** Filters: **in the last 5 years** Sort by: **Most Recent**

((“sentinel lymph node biopsy”[MeSH Terms] OR (“sentinel”[All Fields] AND “lymph”[All Fields] AND “node”[All Fields] AND “biopsy”[All Fields]) OR “sentinel lymph node biopsy”[All Fields] OR (“sentinel”[All Fields] AND “node”[All Fields] AND “biopsy”[All Fields]) OR “sentinel node biopsy”[All Fields]) AND (“head and neck neoplasms”[MeSH Terms] OR (“head”[All Fields] AND “neck”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “head and neck neoplasms”[All Fields] OR (“head”[All Fields] AND “neck”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “head and neck cancer”[All Fields])) AND (y_5[Filter])

Translations

sentinel node biopsy: “sentinel lymph node biopsy”[MeSH Terms] OR (“sentinel”[All Fields] AND “lymph”[All Fields] AND “node”[All Fields] AND “biopsy”[All Fields]) OR “sentinel lymph node biopsy”[All Fields] OR (“sentinel”[All Fields] AND “node”[All Fields] AND “biopsy”[All Fields]) OR “sentinel node biopsy”[All Fields]

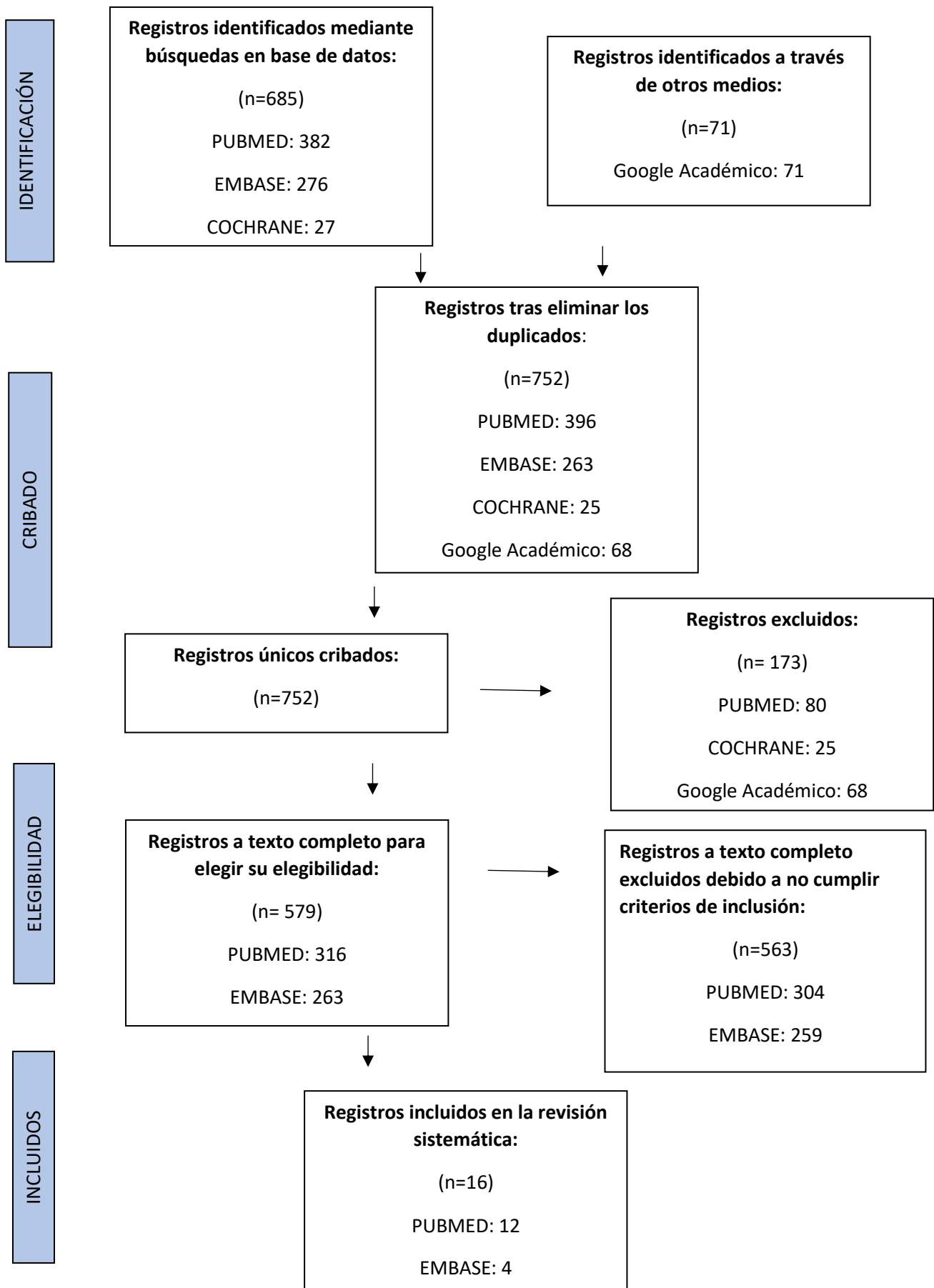
head and neck cancer: “head and neck neoplasms”[MeSH Terms] OR (“head”[All Fields] AND “neck”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “head and neck neoplasms”[All Fields] OR (“head”[All Fields] AND “neck”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “head and neck cancer”[All Fields]

Otra base de datos utilizada fue EMBASE, usando las palabras clave “Sentinel node biopsy” AND “head and neck cancer”, desde el 2017 hasta la actualidad. Se establecieron los mismos filtros utilizados en Pubmed. Además, se redujo la búsqueda a aquellos artículos cuyos pacientes fuesen adultos (18-64 años), obteniéndose un total de 276 artículos. Se procedió a leer cada uno de ellos seleccionando aquellos que se ajustaban a nuestros criterios de inclusión, resultando 20 artículos. De ellos, 13 artículos estaban repetidos en PubMed, por lo que utilizamos 7 artículos resultantes de esta búsqueda para la elaboración de nuestra tabla.

Posteriormente, se realizó una búsqueda a través de otras bases de datos como Google Académico, usando las palabras clave previamente mencionadas (especificando que estas palabras clave apareciesen en el título del artículo). Se obtuvieron un total de 71 artículos, de los cuales 3 estaban duplicados de Pubmed y EMBASE y el resto tenían alguno de los criterios de exclusión que habíamos establecido. Por último, realizamos la búsqueda a través de Cochrane utilizando los mismos filtros, de dónde obtuvimos 27 artículos, 2 de ellos repetidos de las otras bases de datos. 25 registros fueron eliminados por no poder acceder al texto completo y no ajustarse a los criterios de inclusión.

Finalmente, seleccionamos 16 artículos que cumplían nuestros requisitos, recogidos en las tablas adjuntas en el anexo. En el siguiente diagrama de flujo se resumen los resultados de la búsqueda:

5.7. Diagrama de flujo



6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

6.1- RESULTADOS:

Los 16 artículos recogidos de la literatura científica, presentados en la tabla de anexos, reúnen un total de 11.235 pacientes con una edad media general entorno a los 61 años, con una proporción similar entre hombres y mujeres.

En cuanto a la **localización del tumor**, la mayoría de ellos recogen tumores de la cavidad oral, como Garrel et al¹⁹, Moya-Plana et al²⁵, Doll et al²⁹ o Vigili et al³⁰. También son muy frecuentes los estudios referentes a carcinomas en otras localizaciones como la lengua, en el artículo de Abdul-Razak et al¹⁸, Park et al²³ o Hingsammer et al²⁶; y la orofaringe como en el de Riese et al³².

En cuanto al **estadiaje tumoral**, todos los pacientes presentan un tumor con estadio T1/T2 N0 clínico puesto que era un criterio de inclusión obligatorio en nuestro estudio. Para confirmar la ausencia de afectación linfática regional se utilizó principalmente el TC con contraste y/o la RNM; además del PET, la ecografía y la biopsia con PAAF si existían dudas.

En cuanto a **las características del tumor**, el 100% de los pacientes presentan carcinomas de células escamosas. En los estudios en los que se especifica, casi todos presentan una profundidad de invasión (DOI) mayor o igual a 4 mm, límite en el que las guías recomiendan el vaciamiento ganglionar de los niveles I-IV/V. La mayoría de los pacientes presentan un grado de diferenciación histológica G2 (moderadamente diferenciado), aunque en algún estudio el grado predominante es el G1, como el de Moya-Plana et al²⁵.

Den Toom et al²² investigó si el DOI puede predecir la presencia de metástasis ganglionares ocultas en 878 pacientes. El DOI medio de los pacientes con SLNB+ fue de 6 mm, diferente al de los pacientes con resultado negativo que fue de 4,7mm. Sin embargo, se encontraron metástasis regionales en el 15% de pacientes con DOI menor a 3,5 mm, por lo que se concluyó que el DOI no es un predictor suficiente para evaluar qué pacientes pueden someterse a SLNB y cuáles no.

En cuanto al **manejo del tumor** existen dos tipos de estudios:

- Trabajos como el de Abdul-Razak et al¹⁸ (de 60 pacientes) o Bowe et al²⁰ (46 pacientes) en los que se efectúa la SLNB en todos los pacientes, y según el resultado se decide realizar disección terapéutica de los ganglios linfáticos cervicales u observación clínica.
- Estudios como el de Hasegawa et al¹⁷ (271 pacientes) o Garrel et al¹⁹ (279 pacientes) en los que se comparan dos grupos de pacientes:
 - Pacientes a los que inicialmente se les realiza SLNB y posteriormente disección cervical si el resultado de la biopsia es positivo.

- Pacientes sometidos a una disección ganglionar cervical profiláctica uni/bilateral, de los niveles I-IV, sin una SLNB previa.

En todos los estudios revisados la SLNB se lleva a cabo utilizando una linfogammagrafía cervical dinámica con un isótopo radiactivo (en la mayoría ^{99}Tc marcado con un nanocoloide) y tras la detección de los ganglios centinela, se realiza una disección confirmando su ubicación previamente mediante una sonda gamma portátil o el SPECT/TC. En el ensayo de Hingsammer et al²⁶, efectuado sobre 41 pacientes, se aplicó antes de la operación el colorante verde de idocianina en pacientes seleccionados para una mejor detección intraoperatoria de los ganglios centinela.

En lo referente al **resultado de la biopsia del ganglio centinela**, el número de positivos oscila entre un 7,69% de un total de 13 pacientes en el estudio de Doll et al²⁹, y un 41% de 60 pacientes en el estudio de Abdul-Razak et al¹⁸, concentrándose la mayoría en torno al 25%. Todo esto concuerda con la información expuesta en la literatura en la que se habla de una incidencia de metástasis ocultas en cuellos clínicamente negativos del 10 al 30%.¹³

En cuanto al **tratamiento posterior** a la SLNB, en el caso de que el resultado de la biopsia sea positivo se procede a realizar una disección ganglionar cervical de los niveles I-IV/V.

En el estudio de Molstrom et al²⁸ se observó la distribución topográfica de las metástasis cervicales en 220 pacientes. La afectación metastásica del nivel IV del cuello fue rara y solo se observó en dos pacientes con cáncer de lengua anterior. Ningún paciente tuvo afectación de nivel V.

La disección ganglionar cervical puede ser unilateral o bilateral si el tumor se localiza en la línea media o si hay ganglios positivos contralaterales. En la mayor parte de los pacientes la disección ganglionar fue unilateral. Sin embargo, en el estudio de Moya-Plana et al²⁵ encontraron un 12,8% de SLNs contralaterales.

A la disección cervical se le añade tratamiento adyuvante (RT o QTRT) en caso de extensión extracapsular, márgenes positivos o pN2 o mayor.

Las **tasas de recidiva ganglionar** tras el tratamiento recibido son similares en ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas, como nos muestra el estudio de Den Toom et al²² (5% en ambos grupos) o Seferin et al²⁴ (20% en el grupo sometido a la SLNB y 17,1% en el grupo de la END profiláctica).

Centrándonos en los estudios en los que realizan únicamente SLNB a sus pacientes (con posterior END si el resultado es positivo) observamos que los pacientes con ganglios centinela negativos (y que por tanto no habían sido sometidos a disección ganglionar cervical) tenían un mayor riesgo de recurrencia ganglionar, como nos muestra el estudio de Hingsammer et al²⁶ (0% en el grupo SLNB + y 3% en el grupo SLNB -) y el de Boeve et al²⁷ (0% en el SLNB+ y 4% en el grupo SLNB-). Sin embargo, la tasa de fallecimiento por

enfermedad en este último estudio es mayor en el grupo SLNB+ (0% en el grupo SLNB- y 12% en el grupo SLNB+).

En el trabajo de Garrel et al¹⁹, la supervivencia libre de recurrencia regional a los 2 y 5 años para END y SLNB fue muy similar: 89,6 % frente a 90,7 % y 89,6 % frente a 89,4 %, respectivamente.

En términos de **supervivencia**, Hasegawa et al¹⁷ mostró una supervivencia general y libre de enfermedad similar para los grupos END y SLNB en cánceres de cavidad oral (siendo ésta 81,3 y 78,7%, respectivamente), con una funcionalidad postoperatoria mayor en el grupo SLNB. Garrel et al¹⁹ demostró la equivalencia en supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos para los cánceres de cavidad oral y orofaringe en etapa temprana (89,6% en el grupo END frente a 89,4% en el grupo SLNB). Todos los demás estudios en nuestro análisis no encontraron diferencias significativas en la supervivencia global entre las dos opciones de tratamiento.

En el estudio de Cramer et al²¹, de 8.328 pacientes, la SLNB se asoció con una morbilidad perioperatoria reducida, con una mediana de duración de la estancia hospitalaria de 1 días frente a 3 días después de la END. La mortalidad perioperatoria a los 30 días en el grupo de la SLNB fue del 0% frente al 0,7% después de la END.

En el estudio de Den Toom²² et al, la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con resultado negativo de la SLNB fueron del 100% y del 84%, en comparación con el grupo de SLNB positivos que fueron 73% y 88%. Además, se encontraron tasas más altas de supervivencia específica de la enfermedad (DSS) para pacientes T1 sometidos a SLNB (96%) en comparación con pacientes T1 sometidos a END directamente (90%).

En cuanto a la **funcionalidad postoperatoria del cuello**, el estudio de Garrel et al¹⁹, demostró mejores resultados funcionales para los pacientes que recibieron SLNB:

- Prueba de abducción del brazo en el mes 12: grupo END (78,38%), grupo SLNB (87,8%).
- Prescripción en fisioterapia: grupo END (33,33%), grupo SLNB (10.17%).

La incidencia de **efectos adversos o complicaciones**, en el estudio de Hasegawa et al¹⁷ fue un 14,6% en el grupo END frente a un 9% en el grupo SLNB.

En el estudio de Moya-Plana et al²⁵ se notificaron una tasa de complicaciones más alta para los pacientes sometidos a disección ganglionar electiva en comparación con los pacientes solamente sometidos a SLNB (28% vs 8% presentaron al menos una complicación, como la parálisis transitoria del nervio facial).

En cuanto a la **validez de la biopsia del ganglio centinela**, en el estudio de Den Toom et al²² informaron de una sensibilidad del 93% y un VPN del 97%. Sin embargo, en los tumores del suelo de la boca la SLNB tuvo una sensibilidad del 63% y un VPN del 90%.

Moya-Plana et al²⁵ informaron sobre la efectividad de la SLNB en 189 pacientes y calcularon una sensibilidad del 80% y un VPN del 95%. Esta menor sensibilidad se puede justificar debido a la gran cantidad de tumores en el piso de la boca (40%).

Mølstrøm et al²⁸ encontraron una sensibilidad del 83,3% y un VPN del 93,3% con una incidencia de metástasis oculta del 30%, en un total de 220 pacientes.

En el estudio de Boeve et al²⁷ se calculó una sensibilidad del 85% y un VPN del 94% en la detección de metástasis ocultas, con una incidencia del 33% en 91 pacientes con OSCC.

En todos los estudios en los que se notificó, la especificidad y el VPP de la SLNB es del 100%, como en el estudio de Abdul-Razak et al¹⁸, efectuado sobre 69 pacientes.

6.2- DISCUSIÓN:

En los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en estadio cT1-2 N0, la afectación de los ganglios linfáticos cervicales constituye el factor independiente con mayor significación pronóstica. La presencia de metástasis linfáticas ocultas puede estar presente hasta en un 30% de los pacientes, sin haber sido detectadas clínicamente ni radiológicamente. Por esta razón la disección ganglionar electiva se realiza de forma rutinaria en los pacientes una vez extirpado el tumor primario, para tratar la posible afectación linfática oculta. La consecuencia es que hasta el 70% de los pacientes no se benefician de esta disección profiláctica pero pueden sufrir sus efectos secundarios asociados, que pueden afectar negativamente a su calidad de vida.

La biopsia del ganglio centinela ha surgido como una alternativa a la disección ganglionar cervical y a la espera vigilante o “Watchful Waiting”. Se está demostrando que es la técnica menos agresiva y más efectiva para demostrar la presencia de metástasis ganglionares ocultas, con una sensibilidad mayor que las técnicas de imagen actuales, como el TC, RM o PET.

En este trabajo hemos realizado una revisión bibliográfica de los artículos encontrados en las bases de datos previamente mencionadas y que cumplen los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos, con el objetivo de estudiar la técnica de la biopsia del ganglio centinela valorando posibles características del tumor que pudiesen influir en su resultado (edad media de los pacientes, estadio tumoral, DOI, localización del tumor...), la morbilidad asociada o posibles efectos adversos derivados de la técnica, su efectividad a la hora de detectar metástasis ganglionares ocultas, y los resultados a medio-largo plazo en relación a la recidiva ganglionar y la supervivencia general y libre de enfermedad.

Los hallazgos de nuestro estudio demuestran que la SLNB presenta mejores resultados funcionales y menos complicaciones postoperatorias en comparación con la disección ganglionar cervical.

En la literatura médica, la sensibilidad de la biopsia del ganglio centinela en cáncer de cabeza y cuello oscila entre un 93 y 97%.¹³ En nuestro estudio, la sensibilidad de la técnica se cifra en una media de 86%. Sin embargo, en el carcinoma del suelo de la boca, la precisión para detectar metástasis en los ganglios linfáticos ocultos es significativamente menor. En el estudio de Den Toom et al²², la SLNB tuvo una menor sensibilidad en los tumores del suelo de la boca que en las otras localizaciones: 63% y 93% respectivamente. Estos hallazgos se deben al fenómeno del brillo, situación en la que el ganglio centinela no se detecta al estar dentro del foco de radiación del tumor primario, ya que se encuentran muy próximos.

Por ello, el uso de la técnica estándar de la SLNB en tumores del suelo de la boca es discutible. Hay autores que recomiendan no realizar una SLNB de forma rutinaria y

efectuar una disección superselectiva del cuello guiada por sonda gamma del triángulo preglandular del nivel I para los carcinomas de células escamosas localizados en el suelo de la boca.³⁷

En la literatura revisada el porcentaje de pacientes con metástasis ocultas oscila entre un 20 y un 30%. En nuestro estudio hemos encontrado una media de 25% de pacientes con ganglios centinela positivos. Es una cifra significativa de metástasis ocultas N0, lo que justifica la técnica de la biopsia del ganglio centinela y descarta la observación clínica sin tratamiento.

La SLNB detecta los ganglios linfáticos ipsilaterales y contralaterales, mientras que la END no suele abordar el cuello contralateral a no ser que el tumor primario se localice en la línea media. Aunque la incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos contralaterales es relativamente baja, el infradiagnóstico de la afectación linfática contralateral no es recomendable, ya que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos contralaterales se asocia con una supervivencia libre de enfermedad más baja.³⁸

Algunos estudios trataron de utilizar la profundidad de invasión (DOI) para decidir si realizar una SLNB o END. Aunque el DOI se asocia con el riesgo de diseminación linfática³⁹, según los resultados de nuestra revisión resulta difícil determinar un valor de corte del DOI para decidir entre una técnica u otra. Sin embargo, algunos autores como Civantos, afirman que los pacientes que presentan lesiones que clínicamente parecen superficiales (DOI < 4mm) el estándar de tratamiento es la “espera vigilante” u observación clínica.³⁶

De acuerdo con esta revisión, la SLNB parece no tener peores resultados oncológicos en comparación con la disección ganglionar cervical, en términos de recurrencia regional y tasa de supervivencia libre de enfermedad.³⁵

En general, nuestros hallazgos respaldan el uso de la SLNB en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y el uso de la disección selectiva del cuello de los niveles I-III/IV, en los casos de resultado positivo de la SLNB, siempre individualizando el tratamiento en función del paciente y los factores ya mencionados.

De esta manera, muchos de los pacientes podrían evitar el tratamiento invasivo innecesario después de la estadificación ganglionar. Si se establece un protocolo de seguimiento vigilante, se pueden garantizar excelentes resultados a largo plazo.

7. CONCLUSIONES:

1. El cáncer de cabeza y cuello se presenta mayoritariamente en individuos en torno a los 61 años, y está asociado a factores de riesgo como el alcohol, el tabaco, y las infecciones por el VPH y el VEB, según la localización del tumor primario.
2. Tras la extirpación quirúrgica del tumor primario, el tratamiento de las adenopatías cervicales en carcinomas de cabeza y cuello T1-T2 N0, sin afectación regional ni a distancia en estudio radiológico y clínico, tiene tres posibilidades:
 - a. Observación clínica o Watchful Waiting.
 - b. Disección ganglionar electiva de los niveles I-IV/V.
 - c. Biopsia del ganglio centinela y tratamiento posterior según el resultado.
3. Existe una probabilidad del 25% de tener metástasis linfáticas ocultas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio cT1-2 N0. Por esta razón, la observación clínica sin tratamiento no es una alternativa válida a la END.
4. La SLNB ha demostrado ser una técnica fiable para el diagnóstico de la afectación ganglionar metastásica en carcinomas de cabeza y cuello en estadios T1-2 N0 con alta sensibilidad y valor predictivo negativo.
5. En los tumores del suelo de la boca (FOM), la SLNB resulta menos precisa debido al fenómeno del brillo, y por lo tanto su uso resulta discutible.
6. La SLNB ofrece una mayor precisión diagnóstica al permitir una evaluación más precisa de los ganglios linfáticos, lo que resulta en una planificación del tratamiento más efectiva e individualizada y una mejor selección de pacientes para la terapia adyuvante si fuese necesaria.
7. La SLNB ha demostrado tener un menor riesgo de complicaciones postoperatorias y una mayor funcionalidad del cuello en comparación con la END. Esto resulta en una mejor calidad de vida para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
8. Tras un resultado positivo en la SLNB, es necesario un tratamiento de los ganglios linfáticos cervicales, siendo el más común la disección ganglionar cervical, ipsilateral o contralateral, de los niveles I-IV/V, según el patrón linfático observado. A la disección cervical se le añade tratamiento adyuvante (RT o QTRT) en caso de características patológicas adversas (extensión extracapsular, márgenes positivos o pN2 o mayor).
9. La elección del tratamiento tras la SLNB dependerá de varios factores como el estadio del cáncer, la ubicación del tumor primario, la presencia de metástasis a distancia y la salud general del paciente.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Sociedad Española de Oncología médica. Las cifras del cáncer en España [Internet]. seom. 2023 [citado 21 enero 2023]. Disponible en: www.seom.org
2. Cárcamo M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2018;29(4),388-396. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.009>
3. Institute of Oncology. Hospital Quirón Salud Barcelona [Internet]. Día Mundial del Cáncer de Cabeza y Cuello. [citado 10 diciembre 2022]. Disponible en: <https://iob-onco.com/>
4. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2009;18(2):541-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0347>
5. Taissoun Aslan Z, Moreno Tobón A, Árevalo Novoa J, Rojas Gutierrez AF, Giraldo Rendón LM, Anibal Restrepo C. Cáncer de nasofaringe. Rev Cirugia [Internet]. 2020;72(6). Disponible en: <https://doi.org/10.35687/s2452-45492020006776>
6. Chinese-Style Salted Fish. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal Habits and Indoor Combustions. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. 2012 [citado 15 diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304384/>
7. Instituto Nacional del Cáncer. Cánceres de cabeza y cuello [Internet]. NIH. 2021 [citado 20 diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/hoja-informativa-cabeza-cuello>
8. American Cancer Society. Pruebas para diagnosticar los tipos de cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet]. Cancer.org. 2018 [citado 20 diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8979.00.pdf>
9. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer. 2017 [citado 26 diciembre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>
10. Shah JP, Montero PH. Nuevo sistema de estadificación AJCC/UICC de los cánceres de cabeza y cuello, y tiroides. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2018;29(4),397-404. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.07.002>

11. Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Birkeland AC, Brizel DM, Busse PM, et al. Head and Neck Cancers, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. 2022[citado 12 enero 2023]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>
12. Instituto Nacional del Cáncer. Grado de un tumor [Internet]. NIH. 2013 [citado 20 diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/pronostico/hoja-informativa-grado-tumor>
13. Mijares Briñez A, Suárez CM, Franco Yamarte A. Confiabilidad del ganglio centinela en carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1 / T2 N0. Revista Científica CMDLT [Internet]. 2022;15(2). Disponible en: <https://doi.org/10.55361/cmdlt.v15i2.22>
14. Van den Bosch S, Czerwinski M, Govers T, Takes RP, de Bree R, Al-Mamgani A, et al. Diagnostic test accuracy of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx, and hypopharynx: A systematic review and meta-analysis. Head Neck [Internet]. 2022;44(11):2621-2632. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hed.27175>.
15. Villareal Renedo PM, García-Rozado González A, Cebrián Carretero JL. Biopsia de los ganglios centinelas cervicales en el carcinoma de células escamosas oral y orofaríngeo. Protocolos clínicos de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. SECOM CyC [Internet]. 523-535. Disponible en: <https://www.secomcyc.org/area-profesional/protocolos-clinicos-de-la-secom/>
16. Instituto Nacional del Cáncer. Biopsia del ganglio linfático centinela [Internet]. NIH. 2019 [citado 12 enero 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion/hoja-informativa-ganglio-centinela>
17. Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, et al. Neck dissections based on sentinel lymph node navigation versus elective neck dissections in early oral cancers: a randomized, multicenter, and noninferiority trial. J Clin Oncol [Internet]. 2021;39(18):2025–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03637>
18. Abdul-Razak M, Mwagiru D, Veness M, Wong E, Pang T, Morgan G. Does sentinel lymph node biopsy accurately stage the clinically negative neck in early oral cavity squamous cell carcinoma? J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2022;80(6):1134-1142. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.006>
19. Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, Fakhry N, Dolivet G, Lallemand B, et al. Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1–T2N0 oral and oropharyngeal cancer. J Clin Oncol Of J Am Soc Clin Oncol [Internet]. 2020;38(34):4010–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01661>

20. Bowe CM, Shastri M, Gulati A, Norris P, Corrigan A, Barrett AW, et al. Challenges and outcomes in establishing a sentinel lymph node biopsy service for oral squamous cell carcinoma in a regional district specialist hospital. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2021;59(2):217-221. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.057>
21. 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. *The Laryngoscope* [Internet]. 2019;129:162–169. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/lary.27323>.
22. den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, Bloemena E, Donswijk ML, de Keizer B, et al. Elective neck dissection or sentinel lymph node biopsy in early stage oral cavity cancer patients: The Dutch Experience. *Cancers* [Internet]. 2020;12(7):1783. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12071783>
23. Park W, Jin H, Heo Y, Jeong HS, Son YI, Chung MK, et al. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection: long-Term oncologic outcomes in clinically node-negative tongue cancer. *Clin Exp Otorhinolaryngol* [Internet]. 2022;15(1):107–114. Disponible en: <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.02411>
24. Seferin MR, Pinto FR, Lin CS, Nogueira AK, Sola PV, Dedivitis RA, et al. Sentinel lymph node biopsy in early oral cavity tumors: evaluation of the oncologic efficacy compared to elective neck dissection. *Arch Head Neck Surg* [Internet]. 2018;47:1–14. Disponible en: <https://doi.org/10.4322/ahns.2018.0876>
25. Moya-Plana A, Aupérin A, Guerlain J, Gorphe P, Casiraghi O, Mamelle G, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: long-term follow-up and nodal failure analysis. *Oral Oncol* [Internet]. 2018;82:187–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.05.021>.
26. Hingsammer L, Seier T, Zweifel D, Huber G, Rücker M, Bredell M, et al. Sentinel lymph node biopsy for early stage tongue cancer-a 14-year single-centre experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019;48(4):437-442. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.10.011>
27. Boeve K, Schepman KP, Schuurin E, Roodenburg JL, Halmos GB, van Dijk BA, 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* [Internet]. 2018;43:1080–1087. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/coa.13107>
28. 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* [Internet]. 2019;107:86–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.021>
29. Doll C, Steffen C, Amthauer H, Thieme N, Elgeti T, Huang K, et al. Sentinel lymph node biopsy in early stages of oral squamous cell carcinoma using the receptor-

- targeted radiotracer 99mTc-tilmanocept. *Diagnostics* [Internet]. 2021;11(7):1231. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071231>
30. Vigili MG, Rahimi S, Marani C, Natale ME, Tartaglione G. Radioguided sentinel node biopsy to avoid unnecessary neck dissection in T1–T2N0 oral cavity squamous cell carcinoma: personal experience with same day protocol. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020;277:3479–348. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06107-3>
 31. Honda K, Ishiyama K, Suzuki S, Kawasaki Y, Saito H, Horii A. Sentinel lymph node biopsy using preoperative computed tomographic lymphography and intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in patients with localized tongue cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2019;145(8):735–740. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1243>
 32. Riese CG, Karstadt JA, Schramm A, Güleriyüz S, Dressel G, Lorenz KJ, et al. Validity of sentinel node biopsy in early oral and oropharyngeal carcinoma. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* [Internet]. 2018;46(10):1748–1752. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.07.021>
 33. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y cuello. Cáncer de cabeza y cuello [Internet]. SEORL CCC. 2019 [citado 3 marzo 2023]. Disponible en: www.seorl.net
 34. Rigual N, Douglas W, Lamonica D, Wiseman S, Cheney R, Hicks W, et al. Sentinel lymph node biopsy: a rational approach for staging T2N0 oral cancer. *Laryngoscope* [Internet]. 2005;115:2217–2220. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000187870.82699.ed>
 35. De Bree R, de Keizer B, Civantos FJ, Takes RP, Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2020?. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2021;278:3181–3191. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06538-y>
 36. Civantos FJ, Werner JA, Bared A. Sentinel node biopsy in cancer of the oral cavity. *Operative Techniques in Otolaryngology* [Internet]. 2005;16:275–285. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.otot.2005.09.009>
 37. 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* [Internet]. 2016;38:1367–1372. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hed.24440>
 38. Feng Z, Niu LX, Yuan Y, Peng X, Guo CB. Risk factors and treatment of contralateral neck recurrence for unilateral oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 1482 cases. *Oral Oncol* [Internet]. 2014;50:1081–1088. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.003>
 39. Salzano G, Togo G, Maffia F, Vaira LA, Maglittero F, Committeri U, et al. Early-Stage Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma and a Positive Sentinel Lymph Node

Biopsy: Description of a Prognostic Correlation between Pre-Treatment Inflammatory Biomarkers, the Depth of Invasion and the Worst Pattern of Invasion. J Pers Med [Internet]. 2022;12(11):1931. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm12111931>

40. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021;71(1):7-33. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.2165>

9. ANEXOS:

Autor y año de publicación	Nº de pacientes y edad media	Localización del tumor	Estadio	Tipo histológico, DOI, grado G	Método diagnóstico o Previo (para evaluar N0)	Técnica	Resultado BSLN (pN+)	Tto posterior	Recurrencia (o recidiva ganglionar)	Validación SLNB	Funcionalidad cuello	Efectos adversos	Tasa supervivencia Libre De enfermedad
Hasegawa et al ¹⁷ 2021	271 en total Grupo 1: 137 Grupo 2: 134 Mediana edad: 63 años	Cavidad oral y lengua	T1-T2 N0	Carcinoma de células escamosas DOI > o = 4 mm	TC con cte cabeza y cuello (+ ECO si necesaria)	Grupo 1: END (disseccion suprahom o-hioidea SOHND) Grupo 2: SLNB con fitato de 99Tc (74MBq)	Grupo 1: 24,8% Grupo 2: 33,6%	Grupo 2: END terapéutica niveles I-IV/V (+ RT adyuv si disem extracapsular)	Grupo 1: 18.2% Grupo 2: 21.6%		Grupo 2: Mejor funcionalidad post-operatoria del cuello	Grupo 1: 14,6% Grupo 2: 9%	(a los 3 años) Grupo 1: 81,3% Grupo 2: 78,7%
Abdul-Razak et al ¹⁸ 2022	60 Media edad: 59 años	Lengua: 73,7% Cavidad oral: 26,7%	T1: 53% T2: 47% N0	Carcinoma de células escamosas DOI: 7,5 mm, G1/G2: 55% G3: 45%	Tc con cte o RNM (Bx por PAAF si existencias)	SLNB con trisulfuro de antimonio + pertecnato de 99mTc	SLNB+: 41%	SOHND I-III a todos los pacientes -Ipsilateral: SLN negativa o si SLN positivos ipsilaterales -Bilateral: si tumor primario de la línea media o SLN		Sensibilidad 96% (IC 95%: 80-100%). Especificidad 100% (IC 95%:			

								positivos bilaterales/C L		90-100%). Tasa detección: 98% VPN 97%			
Garrel et al ¹⁹ 2020	279 en total Grupo 1: 139 Grupo 2: 140 Media edad: 59 años	Cavidad oral: 85,6% Orofaringe: 14,4 %	T1: 65,5% T2: 34,5% N0	Carcinoma de células escamosas	Tc con cte o RMN si el TC estaba Cl.	Grupo 1: disección cervical homolateral (o bilateral si tumor en línea media) Grupo 2: SLNB	Grupo 2: 15.9% intraoperatorio. Disección cervical posterior por N+ en 9% de los pc con pN- intraoperatorio)	Grupo 2: Disección cervical bilateral en caso de pSN+ contralateral o drenaje bilateral (+ RT si dos o más ganglios pN+) (+ QT si factores de mal pronóstico)	Grupo 1: 10,1% Grupo 2: 9,3%	Sensibilidad: 63,6%, Especificidad: 100% VPN: 89,2% VPP: 100%	Prueba de abducción en el mes 12 Grupo 1: 78,38% Grupo 2: 87,8% Prescripción fisioterapia: Grupo 1: 33,33% Grupo 2: 10,17%		(a 2 años) Grupo 1: 89,6% Grupo 2: 90,7% (5 años) 1: 89,6% 2: 89,4%
Bowe et al ²⁰ 2020	46 en total Media edad: 62 años	Lengua: 69,5% Suelo de la boca (FOM): 21,7% Otros:	T1-T2 N0 T1: 89,1% T2: 10,9%	Carcinoma de células escamosas	Ecografía, TC con cte y/o RNM	SLNB: marcador coloical con 99Mtc + colorante	17 SLN +(36,9%)	pN+: END homolateral terapéutica niveles I-IV (en 1 pc fue bilateral) +/-	0% en los 2 grupos (19 meses de	Tasa de detección intraoperatoria		SLNB: 2 casos de sangrado	100% en los 2 grupos (19 meses de

		10,8%		DOI: 4 mm		azul + linfogammagrafía dinámica + SPECT/TC		RT adyuv +/- QTRT (si extensión extraganglionar) pN-: ecografías trimestrales durante 18 meses	seguimiento de media)	ganglios 100% Sensibilidad: 100% VPN: 100%		END: 1 caso de fuga de quilo	seguimiento de media)
Cramer et al ²¹ 2018	8.328 en total Grupo 1: 240 %H: 55,4% Grupo 2: 8088 %H: 58,7% (edad no especificada)	Cavidad oral y lengua	Grupo 1: T1: 70,8% T2: 29,2% Grupo 2: T1: 40,9% T2: 50,1%	Carcinoma de células escamosas	No especificado	Grupo 1: SLNB Grupo 2: END (+ 29,8% RT adyuv + 9,9% QT adyuv)	Grupo 1: 12,9% Grupo 2: 23,2%	Grupo 1: 30,4% END tras el SLNB (+ 16,7% RT adyuv + 3,8% QT adyuv)	Grupo 1: 5,8%, END posteriormente		(mediana de estancia hospitalaria) Grupo 1: 1 día Grupo 2: 3 días	(mortalidad perioperatoria a 30 d) Grupo 1: 0% Grupo 2: 0.7%	No especificado. Supervivencia global equivalente en ambos grupos
Den Toom et al ²² 2020	878 en total G1: 488 H: 51% Edad: 63 G2: 390 H: 54% Edad: 62	Grupo 1 Lengua: 62% Suelo boca (FOM): 27% Resto boca: 11% Grupo 2: Lengua: 50 Suelo: 34	Grupo 1: T1: 69% T2: 31 Grupo 2: T1: 35 T2: 65 N0	Carcinoma de células escamosas	Ecografía, TC y/o RNM (+Biopsia con PAAF si duda)	Grupo 1: SLNB con 99 Tc-nanocoloide + colorante azul Grupo 2: END niveles I-	Grupo 1: 22% Grupo 2: 25%	Grupo 1: pc con SLNB+: END en el 86% RT sin DCG en el 2%	Grupo 1: 5% Grupo 2: 5%	Sensibilidad: 93% VPN: 97% <u>FOM:</u> Sensibilidad: 63%		(fallecido por enfermedad) Grupo 1: 4% Grupo 2: 11%	(a los 5 años) Grupo 1: 93% Grupo 2: 88%

		Resto: 16				III/IV/V (+34% Rt adyuv)				VPN: 90%			
Park et al ²³ 2020	211 en total Hombres: 56,9% Edad media: 53.12 años G1: 91 G2: 120	Lengua	T1: 65,4% T2: 34,6%	Carcinoma de células escamosas DOI: 6.24 mm	TC, RNM y PET	Grupo 1: SLNB con 99 Tc- con coloide de estaño G2: END ipsilateral niveles I- III/IV (+ 89,5 % RT/QTRT adyuv)	Grupo 1: 11,8% Grupo 2: 15,8%	Grupo 1: si SLNB +: END (+66,7% RT/QTRT adyuv)	(dentro de los 6 meses: FN) G1: 3,3% G2: 4,4% (posterior) Grupo 1: 15% Grupo 2: 15%		Tasas control regional G1: 91,7% G2: 87,9%		(a los 5 años) Grupo 1: 84,6% Grupo 2: 79,5%
Seferin et al ²⁴ 2018	70 en total Grupo 1: 35 Edad media: 59.8 H: 68,6% Grupo 2: 35 Edad media: 61,9 H: 80%	Cavidad oral y lengua	Grupo 2: T1: 37,1% T2: 62,9%	Carcinoma de células escamosas		Grupo 1: SLNB con 99mTc- Dextran 70 Grupo 2: END (+ RT adyuv en 28,6% + QT 5,7%)	Grupo 1: 20% Grupo 2: 17,1%	Grupo 1: Si SLNB +: END (+ RT adyuv en 22,9% + Qt en 8,6%)	G1: 20 % G2: 17,1%	Precisión SLNB: 88,9% Sensibilidad: 77,8% Esp: 100% VPN: 100% VPP: 92,6%		(fallecido por la enfermedad): G1: 11,4% G2: 14,2%	G1: 71,5% G2: 73%

										Tasa identifi- cación: 93,9% VPN: 92,7%			
Moya- Plana et al ²⁵ 2018	Ed Med: 57 H: 66,3% Grupo 1: 179 Grupo 2: 50	Cavidad oral: Suelo boca (FOM): 40% Lengua móvil: 52% Encía: 5% Mucosa labial: 3%	T1: 52% T2: 48%	Carcino- ma de células escamos- as G1: 81% DOI > 5mm: 49%	TC	Grupo 1: SLNB con 99mTc- marcado con coloide de sulfuro de renio Si SLNB+: END Grupo 2: SLNB + END sistemática niveles I-IV	(de todos los pz) SLNB+: 21,4%, 12,8% contralat- erales	Grupo 1: si SLNB+: END	(de todos): 17,6%	Sensibi- lidad: 80% VPN: 95%		Grupo 2: 28% al menos 1 compli- cación (parális- is transit- oria nervio facial) Grupo 1: 8%	(supervi- vencia global) G1: 76,4% G2: 78,7%
Hingsam- mer et al ²⁶ 2019	41 en total H: 68% Mediana: 57 años	Lengua	T1: 71% T2: 29% NO	Carcino- ma de células escamos- as G1: 17% G2: 63% G3: 20%	ECO, TC y/o RNM con cte	SLNB con verde de idocianina	SLNB+: 17%	SLNB+: END unilateral niveles I- III/IV SLNB -: Observación	SLNB +: 0 SLNB-: 3%	Tasa identifi- cación: 100% VPN: 97% TFN: 3%			SLNB+: 86% SLNB-: 97%

										Sensibilidad: 85% VPN: 94%			
Boeve et al ²⁷ 2018	91 en total H: 48% Mediana: 62 años	Cavidad oral: Lengua: 57% Suelo boca (FOM): 30% Resto: 13%	T1: 73% T2: 27% N0	Carcinoma de células escamosas G1: 32% G2: 68%		SLNB	SLNB+: 27%	SLNB+: END SLNB -: Observación	SLNB+: 0 SLNB-: 4%	Sensibilidad: 85% VPN: 94%		(fallecimiento por enfermedad) SLNB-: 0 SLNB+: 12%	
Mølstrøm et al ²⁸ 2018	220 en total H: 60,5% Media: 64,4 años	Cavidad oral	T1: 66,4% T2: 33,6% N0	Carcinoma de células escamosas	ECO, biopsia, RNM y/o TC	SLNB con 99mTc-marcado con nanocoloide de albúmina	SLNB: 25% (metástasis en 9,2%)	SLNB+: disección cervical completa I-IV (+ RT postoperatoria si márgenes positivos, >pN2 o extensión extracapsular)	SLNB+: 5,5% SLNB-: 3,6%	Tasa detección: 99,1% Sensibilidad: 83,3% VPN: 93,3%			
Doll et al 2021 ²⁹	13 en total H: 46,1% Media: 65,7 años	Cavidad oral:	T1: 92,3% T2: 7,7%	Carcinoma de células	TC o RNM	Resección tumor primario + SLNB con	SLNB+: 7,69%	SLNB+: disección radical de cuello	0%				Supervivencia libre enferme

		-Suelo boca (FOM): 46,1% -Lengua: 38,4% -Paladar duro: 15,38%	N0	escamosas		99mTc-tilmanocept		modificada (MRND) ipsilateral SLNB-: observación					edad 20 meses: 100%
Vigili et al ³⁰ 2020	48 en total H: 47,9% Media: 64,6 años	Cavidad oral	T1: 73% T2: 27% N0	Carcinoma de células escamosas	Tc y/o RMN	Resección tumor primario + SLNB con 99 mTc-HSA nanocoloide	SLNB+: 31,2% niveles I y II	SLNB+: disección radical de cuello modificada hasta nivel IV	23%: SLNB-: 14,6% SLNB+: 8,4%	Sensibilidad: 97% VPN: 97,5% TFN: 6,25%		(complicaciones menores) SLNB: hematoma y seroma en pocos casos	(5 años) 85%
Honda et al ³¹ 2019	18 en total H: 44,44% Media: 65,5 años	Cáncer de lengua	T1: 38,8% T2: 61,2% localizado: 36,3% avanzado: 63,4% N0	Carcinoma de células escamosas		Glosectomía parcial + SLNB (linfografía TC preop + ICG intraop)	SLNB+: 31%	SLNB – en T2N0 avanz: disección selectiva cervical I-III SLNB+: disección radical cervical	SLNB-: 18% SLNB+: 0	Tasa de detección SLNB: 89%			

Riese et al ³² 2018	36 en total H: 66,6% Media: 62,8 años	Carcinoma oral y orofaríngeo	T1: 55,56% T2: 44,44% % NO	Carcinoma de células escamosas	TC, RNM o PET	Resección tumor primario + SLNB con 99m-Tc nanocoloide	SLNB+: 33,33% (2,8% CL)	SLNB+: disección cervical ipsi/bilateral					
-----------------------------------	---	------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	---------------	--	-------------------------	--	--	--	--	--	--

SLNB/BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela/ SLN/GC: Ganglios centinela/ END/DGC: Disección ganglionar cervical/ SOHND: Disección supraomohioidea cervical/ RT: Radioterapia/ QT: Quimioterapia/ QTRT: Quimiorradioterapia/ DOI: Profundidad de invasión/ H: Hombres/ M: Mujeres/ BX: Biopsia/ PAAF: Biopsia con aspiración de aguja fina/ IC: Intervalo de confianza/ CL: Contralateral/ CI: Contraindicado/ CTE: Contraste/ MRND: Disección radical cervical modificada/ FOM: Cáncer del suelo de la boca/ VPP: Valor predictivo positivo/ VPN: Valor predictivo negativo/ FN: Falsos negativos/ TFN: Tasa de falsos negativos/ OSCC: Carcinoma oral de células escamosas.