



Facultad de Medicina  
**Universidad Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

# **Ganglio centinela en cirugía de cabeza y cuello**

*Sentinel Lymph Node in Head and Neck Surgery*

Autor

Carlota Sevil Serrano

Director

José María Miguelena Bobadilla

Curso 2015/2016



# ÍNDICE

<b>1</b>	Resumen – Abstract	3
<b>2</b>	Justificación del tema	5
<b>3</b>	Introducción	7
	Historia natural del cáncer	
	El ganglio delfiano	
	Ganglio centinela: del término al concepto	
	Papel de ganglio centinela en el melanoma	
	Papel del ganglio centinela en el cáncer de mama	
	Estado del conocimiento en tumores de cabeza y cuello	
	Estado del conocimiento en tumores de tiroides	
<b>4</b>	Material y métodos	17
	Diseño	
	Estrategia de búsqueda	
	Criterios de inclusión y de exclusión	
	Extracción de datos	
	Análisis de los datos	
<b>5</b>	Resultados	21
	<u><b>Ganglio centinela en tumores de cavidad oral y orofaringe</b></u>	
	Estudios de validación de una prueba diagnóstica	
	Resultados a largo plazo de la BSGC en tumores de cabeza y cuello T1/2- N <sub>0</sub>	
	Ganglio centinela en el cuello previamente tratado	
	Nuevas técnicas para la identificación del ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello	
	Inmunohistoquímica, PCR y OSNA	
	Cambios histológicos previos a la invasión tumoral	
	Análisis coste-utilidad	
	<u><b>Ganglio centinela en tumores de tiroides</b></u>	
	Estudios de validación de la técnica	
	Nuevas técnicas para la identificación del ganglio centinela en tumores de tiroides	
	Papel del SPECT/TC	
	Anatomía patológica	
<b>6</b>	Discusión	35
<b>7</b>	Conclusiones	39
<b>8</b>	Bibliografía	41



# 1 RESUMEN

Las metástasis ganglionares en los tumores de cabeza y cuello suponen el principal factor pronóstico de los pacientes afectos de esta patología. Debido a que la prevalencia de dichas metástasis en el paciente clínica y radiológicamente  $N_0$  es muy variable, y a que a menudo su extirpación tiene como único fin el correcto estadiaje, se ha planteado en las últimas décadas la sustitución de la linfadenectomía sistemática por la biopsia selectiva de ganglio centinela. Esta técnica, ya reconocida y estandarizada para el estadiaje del melanoma y del cáncer de mama clínica y radiológicamente  $N_0$ , permitiría limitar la linfadenectomía a casos seleccionados.

*Palabras clave:*  
ganglio centinela,  
cabeza y cuello,  
cavidad oral,  
orofaringe, tiroides.

El objetivo de este trabajo es evaluar la viabilidad de la biopsia selectiva de ganglio centinela en tumores de cavidad oral y orofaringe y en tumores de tiroides. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura publicada en inglés y en español en los últimos cinco años en las principales bases de datos científicas.

En cuanto a los tumores de cavidad oral y orofaringe, la biopsia selectiva de ganglio centinela ha demostrado ser una técnica válida para el estadiaje de los tumores T1-T2  $cN_0$ . La *National Comprehensive Cancer Network* la ha incluido como alternativa a la linfadenectomía en los tumores de cavidad oral T1-T2  $cN_0$ . Además, el Tc99-tilmanocept ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* para la identificación del ganglio centinela, tras haber demostrado su precisión en un estudio de 2014. El verde de indocianina también ha demostrado ser una alternativa viable para la identificación del ganglio centinela. Tanto *Polymerase Chain Reaction* como *One-Step Nucleic Acid Amplification* han obtenido valores de sensibilidad y valor predictivo negativo que equipararían el estudio intraoperatorio del ganglio centinela al estudio anatomopatológico definitivo.

Respecto a la biopsia selectiva de ganglio centinela en tumores de tiroides, la técnica todavía requiere un mayor desarrollo para su implantación, que pasaría por el uso de radioisótopos para la identificación del ganglio centinela, en lugar de tinciones vitales. Además, sería necesario concretar la indicación que se persigue, para así poder definir el tipo de estudio necesario para la validación de esta técnica.

## 1 ABSTRACT

*Keywords:*  
*sentinel lymph*  
*node, head and*  
*neck, oral cavity,*  
*oropharynx,*  
*thyroid gland.*

Node metastases in head and neck cancer represent the main prognosis factor in these patients. Due to the variability in the prevalence of the node metastases in clinical and radiologically N<sub>0</sub> patient, and to the fact that node dissection is usually performed with the only purpose of the correct staging, it has been suggested the replacement of systematic lymphadenectomy by sentinel lymph node dissection during last decades. This technique, already recognized and standardized staging for melanoma and breast cancer clinical and radiologically N<sub>0</sub>, would limit lymphadenectomy to selected cases.

The aim of this paper is to assess the feasibility of sentinel lymph node dissection in cancer of the oral cavity and oropharynx and thyroid tumours. In order to do so, it was performed a systematic review of the literature published in English and Spanish in the past five years in major scientific databases.

As regards oral and oropharynx cancer, sentinel lymph node dissection has proven to be a feasible staging technique for T1-T2 cN<sub>0</sub> tumours. The National Comprehensive Cancer Network has included it as an alternative to lymph node dissection in T1-T2 cN<sub>0</sub> oral cavity cancer. Furthermore, the 99mTc-tilmanocept has been approved by the Food and Drug Administration to identify the sentinel lymph node after having demonstrated its accuracy on a study in 2014. Indocyanine green has also proven to be a feasible alternative for sentinel node identification. Both Polymerase Chain Reaction and One-Step Nucleic Acid Amplification have obtained sensitivity and negative predictive value that would equate intraoperative sentinel node study to the final pathology report.

Regarding sentinel lymph node dissection in thyroid tumours, the technique still requires further development for its implementation, which would include the use of radioisotopes for the identification of the sentinel lymph node instead of vital stains. It would be also necessary to specify the indication pursued, in order to define the type of study required for the validation of this technique.

## 2 JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Las metástasis ganglionares en los tumores de cabeza y cuello suponen el principal factor pronóstico de los pacientes afectados de esta patología. Debido a que la prevalencia de dichas metástasis en el paciente clínica y radiológicamente no es muy variable, y a que a menudo su extirpación tiene como único fin el correcto estadiaje, se ha planteado en las últimas décadas la sustitución de la linfadenectomía sistemática por la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

La (BSGC) es hoy en día una técnica reconocida y estandarizada para el estadiaje del melanoma y del cáncer de mama clínica y ecográficamente No. Su uso se ha extendido desde que la técnica fuese descrita para el melanoma en los 90 y hoy en día se está impulsando su implantación en tumores de otras localizaciones. Esto se debe a que la afectación ganglionar es un aspecto determinante a la hora de definir el tratamiento y el pronóstico de los pacientes, pero la realización de linfadenectomía electiva tiene importantes comorbilidades cuya aceptación de forma sistemática en el paciente No se está poniendo en duda.

Para poder iniciar el uso de la BSGC en un nuevo territorio, es fundamental conocer las cualidades fisiopatológicas, anatómicas y técnicas que hicieron del tumor de mama y del melanoma los idóneos para la aplicación de la misma. En primer lugar, se trata de tumores cuyo drenaje se realiza por cadenas linfáticas fácilmente accesibles a la exploración física y radiológica. En segundo lugar, existe una distancia suficiente entre el punto de infiltración del trazador y la situación del ganglio centinela, lo que permite un distanciamiento suficiente en tiempo y espacio para distinguirlos e identificarlos correctamente. Por último, se trata de territorios anatómicos técnicamente accesibles en el plano quirúrgico. Dadas estas características, los tumores de cabeza y cuello suponen unos buenos candidatos para la

aplicación de la BSGC, ya que cumplen dos de las premisas: son accesibles a la exploración y son accesibles a la extirpación. Sin embargo, no siempre es así en el caso de la tercera, distancia entre el punto de inyección y el ganglio centinela, ya que en ocasiones se produce una superposición de los mismos en las técnicas de imagen, dificultando su identificación en gammacámara. Además, se trata de tumores cuyo drenaje linfático se ha considerado tradicionalmente errático y de extensión discontinua, existiendo cierta suspicacia respecto a la eficacia de la BSGC y sus implicaciones en la supervivencia.

En este trabajo de fin de grado, se pretende realizar una revisión sistemática de la literatura referente a la situación de la BSGC en la cirugía de cabeza y cuello, desde su origen histórico hasta las publicaciones más relevantes de los últimos cinco años.

### 3 INTRODUCCIÓN

Cuando nos planteamos hablar del concepto y del fundamento del ganglio centinela, resulta problemático certificar la aparición del mismo, ya que la evolución del pensamiento humano y de las teorías científicas se basa en la proposición de supuestos e hipótesis que, a medida que se van confirmando o rechazando, configuran la base de conocimiento sobre la que asientan nuevas teorías. Se trataría, por tanto, de un círculo virtuoso en el que una simple idea genera gran cantidad de saber. Es por ello necesario realizar una introducción histórica que nos sitúe en el marco temporal en el que se encontraba la comunidad científica en relación con el cáncer, y en las preguntas que se tuvieron que responder antes de “alumbrar” este concepto que es el objeto de nuestra revisión: el ganglio centinela.

### **Historia natural del cáncer**

Campbell Greig de Morgan, un cirujano inglés nacido en 1811, podría considerarse el padre de la historia natural del cáncer. Tras 34 años de estudios, publicó entre 1871 y 1874 una serie de trabajos en los que postuló que el cáncer tenía inicialmente un crecimiento local y que posteriormente se diseminaba a los ganglios linfáticos primero, y a distancia después <sup>(1)</sup>. Aunque tuvo sus detractores, su teoría también fue aceptada por gran parte de la comunidad científica, y en las primeras décadas del siglo XX, varios autores publicaron series de casos haciendo referencia a la diseminación linfática de diversos tumores, entre los que encontramos los de cabeza y cuello. <sup>(2)</sup>

Uno de los cirujanos que más fuertemente apoyó la teoría de Grieg de Morgan (también encontrada en la literatura como teoría Halstediana) fue William S. Halsted, que en 1894 describió meticulosamente la técnica de la mastectomía radical para el tratamiento del cáncer de mama. <sup>(3)</sup> Aunque esta operación ya era conocida y practicada previamente, fue Halsted el primero en utilizarla con un fundamento científico en cuanto a la diseminación del cáncer <sup>(4)</sup>, de ahí lo relevante de su descripción de la técnica en bloque y que haya pasado a la historia como de su autoría.

### **El ganglio delfiano**

Con las líneas de pensamiento sobre la afectación ganglionar como estado evolucionado del cáncer, se extendió la creencia de que cuando en las cirugías de cuello por patología tiroidea existía una afectación del ganglio prelaríngeo o precricoideo, el pronóstico del paciente era fatal. Así pues, el estado de este ganglio era la gran incógnita y el gran temor en los pacientes intervenidos. Con este atributo pronóstico del que se dotó a dicho ganglio, un estudiante de medicina de cuarto año de la Universidad de Harvard llamado Raymond Randall, sugirió a Oliver Cope, su profesor de cirugía, denominarlo ganglio delfiano <sup>(5)</sup>. El epónimo provenía del símil entre el Oráculo de Delfos, que en la Grecia antigua dio respuestas a todo tipo de consultas a los dioses, y la capacidad de predicción del ganglio prelaríngeo. El término fue bien acogido y se incorporó a la literatura médica en 1948 en el libro de James Means "La tiroides y sus enfermedades"

### **Ganglio centinela: del término al concepto**

El término "ganglio centinela" fue acuñado por Ernest A. Gould et al. en 1960 <sup>(6)</sup> cuando en la realización de una parotidectomía total por un tumor benigno recurrente localizaron un nódulo de aspecto normal en la unión entre las venas facial y retromandibular. Este nódulo fue remitido para su estudio

anatomopatológico, el cual se informó como “nódulo linfático con metástasis tumoral” e implicó la disección ganglionar radical del cuello del paciente. Gould et al. extendieron este procedimiento a las siguientes 28 parotidectomías, encontrando que en 4 pacientes con tumoraciones malignas el ganglio centinela fue negativo, por lo que no se llevó a cabo la linfadenectomía. Tras el seguimiento de estos pacientes durante 6 a 8 años, ninguno de ellos presentó signos de recurrencia o metástasis, de modo que en la publicación de esta serie de casos <sup>(1)</sup> se recomendó la escisión y análisis del ganglio centinela (definido este por su localización anatómica) para un mejor manejo quirúrgico de los tumores parotídeos: necesidad o no de realización de una linfadenectomía radical.

En 1977, Ramón M Cabañas <sup>(7)</sup> <sup>a</sup>, basándose en este recién aparecido concepto anatómico de ganglio centinela, realizó un estudio para la aplicación del mismo en el carcinoma de pene. Tres fueron sus objetivos: primero, demostrar la existencia o no de un ganglio centinela en el carcinoma de pene; segundo, recomendar la biopsia de ganglio centinela inguinal bilateral de forma sistemática; y tercero, describir la técnica quirúrgica de la biopsia de ganglio centinela. Así, demostró la existencia de un ganglio centinela próximo a la vena epigástrica, localizado mediante linfangiografía. En ningún caso de

los estudiados hubo diseminación linfática del tumor sin haber pasado éste previamente por dicho ganglio. Apoyándose en estos resultados, recomendó la linfadenectomía sólo en aquellos casos con afectación del ganglio centinela, así como una nueva clasificación del carcinoma de pene basada en la presencia o ausencia de afectación del mismo.

Hasta este momento, para el mapeo linfático se vino usando la canalización de un conducto linfático e inyección de sustancias de base lipídica, seguido de radiografías seriadas, en las que se identificaba el recorrido gracias al contraste introducido. Sin embargo, en 1992, Morton et al.<sup>(8)</sup> describieron por primera vez el uso de azul de isosulfán mediante inyección intradérmica peritumoral en pacientes con melanoma para la identificación intraoperatoria del ganglio centinela. Así, el ganglio centinela dejó de tener una localización fija para adquirir una localización variable interindividual. La nueva definición propuesta por Morton et al. fue “*ganglio linfático con situación más próxima al tumor primario y que recibe directamente el drenaje linfático del mismo*”<sup>b</sup>. Con esto, el ganglio centinela se transforma en un concepto fisiopatológico.

Posteriormente, en 1993, Alex y Krag describieron una técnica no invasiva basada en la sonda gamma para la detección del ganglio centinela <sup>(9)</sup>. Los resultados fueron comparables a

<sup>a</sup> En muchos textos *Ramon M Cabanas* por la ausencia tipográfica de la “ñ” y la “ ’” en las publicaciones anglosajonas

<sup>b</sup> En el texto original *the lymph node nearest the site of the primary melanoma, on the direct drainage pathway.*

los obtenidos con la tinción de azul de isosulfán y aportaron las siguientes ventajas: localización precisa en la superficie de la piel del ganglio que se localiza debajo de ella, asistencia intraoperatoria al cirujano para la localización del mismo, verificación de que el ganglio disecado es el ganglio correcto, determinación de posibles ganglios centinela remanentes en el sitio quirúrgico, realización de incisiones de menor tamaño, sencillez y rapidez de la técnica.

Debido a la introducción de diversas técnicas para la localización del ganglio centinela, este concepto pasó a ser manejado por diversos especialistas, aportando nuevas definiciones a la ya existente, basadas en la interpretación de pruebas complementarias. En el campo de la medicina nuclear encontramos varias definiciones cuya base asienta en la interpretación de la linfoscintigrafía: ganglio visualizado más próximo al tumor <sup>(10)</sup>, primer ganglio que se hace visible en las imágenes <sup>(11)</sup>, ganglio más azul <sup>(11)</sup>, o ganglio más caliente <sup>(11)</sup>. El problema de estas definiciones es que, aunque útiles en la práctica, pueden pasar por alto ganglios que son centinela aun no siendo los más próximos al tumor (cadena linfática con recorrido tortuoso), ni el primero en visualizarse (en el caso de que haya dos ganglios centinela) ni el más azul o caliente (el ganglio centinela puede acumular menos radioisótopo por ser más pequeño o iluminarse "menos" por estar más lejos de la gammacámara que otro ganglio de la cadena). <sup>(12)</sup> Debido a

estas incorrecciones, Omgo E. Nieweg et al. sugirieron que las definiciones anteriores no son más que reflejos de la técnica aplicada para la detección del ganglio centinela. Consecuentemente, recuperan la definición de Morton (*ganglio linfático con situación más próxima al tumor primario y que recibe directamente el drenaje linfático del mismo*) y la reducen a: *primer ganglio linfático que recibe directamente el drenaje del tumor primario* <sup>(11)</sup>. Así, la definición de Morton modificada es la que mejor recoge la fisiopatología tumoral en su diseminación ganglionar y la que se ha mantenido hasta nuestros días. No obstante, es cierto que en algunos campos siguen usándose otras definiciones para poder unificar criterios dentro de cada especialidad.

### **Papel del ganglio centinela en el melanoma**

En 1992, Morton et al. describen por primera vez el uso de azul de isosulfán para el mapeo linfático y localización del ganglio centinela intraoperatorios en pacientes con melanoma maligno. Encontraron un alto valor predictivo positivo en pacientes con afectación ganglionar en comparación con la linfadenectomía radical (técnica estándar) <sup>(8)</sup>. Un año después, en 1993, Alex y Krag describen la utilización de tecnecio TC-99m azufre coloidal en inyección intradérmica peritumoral, seguido de imágenes preoperatorias, y sonda gamma intraoperatoria para la localización del ganglio centinela

(9). En 1994, Douglas Reintgen et al. llevan a cabo un estudio de validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) como técnica de estadiaje. Para ello, evalúan su sensibilidad comparada con el gold estándar, la linfadenectomía electiva, que fue del 92%.<sup>(13)</sup> De este modo, validan la teoría de la progresión ordenada de la afectación ganglionar metastásica en el melanoma, al no encontrar metástasis ganglionares sin implicación del ganglio centinela.<sup>(13)</sup>

Durante la segunda mitad de la década de los 90 surge una duda creciente en el valor de la linfadenectomía electiva en el paciente con melanoma ya que, desde los años 70, vienen publicándose series de casos en las que no se demuestra un aumento de la supervivencia global con la práctica de esta técnica.<sup>(14) (15)</sup> De este modo, su papel había quedado relegado a la indicación terapéutica, o no, del uso de interferón alfa-2b.<sup>(15)</sup>

En vista de la escasa efectividad (entendida como supervivencia) de la linfadenectomía electiva, y de los resultados en la investigación de la BSGC, diversos grupos de investigadores comienzan a usar la BSGC para el estadiaje, y limitan la linfadenectomía a los casos de pacientes con ganglio centinela positivo.<sup>(16) (17)</sup> Los resultados de estos estudios son recogidos en trabajos tipo metaanálisis, y la positividad o negatividad del ganglio centinela se convierte en el nuevo factor pronóstico más importante en los

pacientes con melanoma.<sup>(18) (19)</sup> Además, se demuestra una relación directamente proporcional entre el aumento del índice de Breslow y la positividad del ganglio centinela para metástasis.<sup>(20)</sup>

Por otra parte, Alex y Krag, que ya tuvieron un gran papel en la evolución de la BSGC en el melanoma, prueban la técnica en melanomas de cabeza y cuello, con resultados satisfactorios en cuanto a detección y supervivencia<sup>(21)</sup>, lo que abre una perspectiva de futuro en los tumores de cabeza y cuello no melanoma.

A la vista de los resultados, y en relación con la extensión del uso de la BSGC, el American Joint Committee on Cancer la incluye en 2002 en su sexta edición del *Manual para el estadiaje del cáncer* como técnica aplicable para estadiaje ganglionar del cáncer de piel tipo melanoma.<sup>(22)</sup>

En España también se ha implantado la técnica y encontramos las últimas indicaciones en la *Guía de práctica clínica sobre el melanoma cutáneo*<sup>(23)</sup>, creada en 2012 por la Sección Murciana de la Academia Española de Dermatología y Venereología (SM-AEDV) y editada por la Consejería de Sanidad y Política Social y el Servicio Murciano de Salud. Esta guía ha sido reconocida por la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica y es la que presenta como guía recomendada en su página web.<sup>(24)</sup> En sus recomendaciones, esta guía recoge que la BSGC está indicada en melanomas con Breslow  $\geq 1$  mm, o en

los casos <1mm que asocian signos de riesgo de metástasis ganglionar (ulceración, signos de regresión, Clark > III o índice mitótico  $\geq 1$ ). Así mismo, contraindica la BSGC en casos con exéresis previa de la lesión con márgenes amplios (>2cm) y/o reconstrucción con colgajo; así como la presencia de adenopatías palpables con PAAF o biopsia positiva, en cuyo caso estaría indicada la linfadenectomía. <sup>(23)</sup> En cuanto al estudio anatomopatológico del ganglio centinela, se deben practicar cortes seriados cada 250 $\mu$ m y emplear tinciones de hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica (HMB-45, Melan-A y S-100). En caso de detección de células de melanoma, la clasificación queda como sigue:

- Células tumorales aisladas: células neoplásicas en una extensión menor a 0.2mm.
- Micrometástasis: células neoplásicas en una extensión de entre 0.2 y 2mm.
- Metástasis: células neoplásicas en una extensión  $\geq 2$ mm. <sup>(23)</sup>

### **Papel del ganglio centinela en el cáncer de mama**

Paralelamente al desarrollo de la BSGC en el melanoma, comienza un interés creciente por emplear esta técnica en otras localizaciones, despuntando en el cáncer de mama. En 1994, se publica un estudio en el que se realizó mapeo linfático con inyección peritumoral

de tinción vital para la identificación del ganglio centinela, seguido de linfadenectomía. De los 174 pacientes incluidos, sólo se identificó correctamente el ganglio centinela en 114 casos. Sin embargo, se observó una importante curva de aprendizaje ya que, en los últimos 87 casos, la identificación fue del 100%. Esto suponía que, a pesar de los aparentemente malos resultados, con un equipo entrenado en la técnica, la mejoría era notable. <sup>(25)</sup>

Posteriormente, otros grupos de investigadores incorporaron el tecnecio- 99m azufre coloidal para la inyección peritumoral y, en 1998, se publica un estudio multicéntrico de validación en el New England Journal of Medicine que incluyó a 443 pacientes. Se identificó el ganglio centinela en un 93% de los pacientes, y dentro de estos, se encontró un valor predictivo negativo del 96%. Se concluye pues, que la BSGC predice correctamente la presencia o ausencia de metástasis ganglionares. <sup>(26)</sup>

El Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group nació en 1985 para estandarizar el tratamiento del cáncer de mama basándose en la mejor evidencia científica. Con sucesivas conferencias internacionales, fueron emitiendo documentos de consenso y guías clínicas y, tras la séptima conferencia internacional celebrada en 2001 en Suiza, la BSGC se incluye como técnica equiparable a la linfadenectomía en el tratamiento del carcinoma ductal in situ, existiendo todavía dudas de su uso en el carcinoma invasivo. <sup>(27)</sup>

El uso de la BSGC en el cáncer de mama en España también ha sido incorporado, y hoy en día representa la técnica de elección para la estadificación axilar, que permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional. <sup>(28)</sup> La Sociedad Española de Senología Mamaria, surgida en Barcelona en 1980 y formada por un equipo multidisciplinar, que tiene como objetivo el estudio y difusión de la Senología, emitió en 2013 su último consenso sobre la BSGC en el cáncer de mama. En este se indica que la BSGC es de elección en carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa (entendiendo estudio patológico negativo como aquél que se realiza en caso punción y análisis de ganglios sospechosos en las imágenes ecográficas); así como en los casos de carcinoma intraductal con indicación de mastectomía o alto riesgo para microinfiltración/infiltración.

Además, no son criterios de exclusión la biopsia escisional previa, la cirugía mamaria plástica previa, los tumores multifocales y multicéntricos, la cirugía conservadora con BSCG previa, ni ser mujer gestante puerpera lactante (previa retirada de la lactancia 24 horas). Así mismo, se incluyen como consideraciones especiales, que la BSGC en axila clínica y ecográficamente negativa de inicio, puede realizarse previa o posteriormente al tratamiento sistémico; y que en pacientes con

cN1/N2 con negativización tras la neoadyuvancia, puede realizarse BSGC. <sup>(28)</sup>

### **Estado del conocimiento en tumores de cabeza y cuello**

En 1996, Alex y Krag publican el primer caso de identificación del ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello no melanoma mediante sonda gamma <sup>(29)</sup> y numerosos investigadores comienzan estudios basados en el uso de coloides radiactivos, linfoescintigrafía y diversos protocolos quirúrgicos para la validación del ganglio centinela. En un intento de contrastar los resultados, y con el objetivo de emitir una recomendación, en junio de 2001 tiene lugar la primera conferencia internacional sobre biopsia del ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello en Glasgow, Reino Unido. Como resultado de esta conferencia, se publica en 2002 un documento que recoge los resultados de los 22 centros participantes en forma de metaanálisis. <sup>(30)</sup> De los 316 pacientes cN<sub>0</sub> incluidos, se identificó el ganglio centinela en 301 casos, con una sensibilidad global del 90%. Bien es cierto que la sensibilidad era menor en los centros en los que se realizó la técnica en menos de 10 pacientes, con las más baja de las sensibilidades situada en el 57%; mientras que, en los centros en los que se practicó la técnica en más de 10 pacientes, la sensibilidad alcanzó valores máximos del 94%

(en una serie de 77 pacientes).<sup>(30)</sup> Ante estos resultados, se concluyó que la sensibilidad de la BSGC para el estadiaje del cuello cN<sub>0</sub> tenía una sensibilidad similar a la disección ganglionar, por lo que parecía haber un papel para esta técnica en la práctica, aún por llegar.<sup>(30)</sup> Para poder recomendar su uso de forma sistemática, era necesario demostrar que la tasa de pacientes que presentaban enfermedad metastásica linfática tras BSGC fuese igual o inferior al 10%, ya que esta era la cifra de recurrencia tras linfadenectomía suprahioidea. Por ello, se recomendó la realización de un estudio multicéntrico para determinar si debería asumirse como la técnica estándar.<sup>(30)</sup>

En 2003, tiene lugar la segunda conferencia internacional sobre ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello en Zúrich, Suiza. El objetivo de la misma fue presentar los resultados de los estudios de validación de la BSGC y llegar a un consenso sobre los requerimientos metodológicos para la práctica de la misma, que fueron presentados en un artículo de la revista *Annals of Surgical Oncology* en 2005. Mediante el metaanálisis de los 379 pacientes de 20 centros que usaron BSGC seguida de linfadenectomía, el VPN de la BSGC fue del 96%.<sup>(31)</sup> Respecto a los requerimientos mínimos para la realización de la técnica, se establecen los siguientes<sup>(31)</sup>:

- Para el mapeo linfático: radiotrazador, linfoescintigrafía y sonda gamma portátil.

- Para el análisis anatómico-patológico: tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para citoqueratina de forma obligatoria; y sección de los ganglios cada 150 µm de forma recomendada.

Se recomienda también que en los centros en los que se plantee utilizar la BSGC como herramienta única de estadiaje, se debería realizar primero BSGC con linfadenectomía posterior en al menos 10 pacientes.<sup>(31)</sup>

A raíz de lo expuesto en las anteriores conferencias, en 2005 se inicia un estudio prospectivo multicéntrico bajo el nombre de Sentinel European Node Trial (SENT).<sup>(32)</sup> Se realizó BSGC en carcinomas de cabeza y cuello T1-T2 cN<sub>0</sub>. En caso de ganglio centinela negativo se tomó una actitud de vigilancia activa y en caso de ganglio centinela positivo se realizó linfadenectomía en las siguientes 3 semanas. Los resultados de este estudio se presentaron en el pasado mes de noviembre de 2015 y serán comentados en el apartado de resultados. Pero siguiendo con la evolución de la técnica, el comité del SENT en conjunción con la asociación europea de medicina nuclear (EANM) y el comité oncológico, publican en 2009 un trabajo multidisciplinar en forma de guía clínica para la aplicación de la BSGC en pacientes con carcinoma de células escamosas oral/orofaríngeo.<sup>(33)</sup>

Llegados a este punto, la BSGC en cabeza y cuello se transforma en el tema central de numerosos cursos,

congresos y sociedades a nivel internacional y, en 2013, la National Comprehensive Cancer Network incluye esta técnica en sus guías clínicas (versión 2.2013), donde se recoge que “la biopsia selectiva de ganglio centinela es una alternativa a la disección cervical para la identificación de metástasis ocultas en pacientes con carcinoma de cavidad oral T1-T2 en centros en los cuales se disponga de experiencia en esta técnica. Sus ventajas incluyen la disminución de la morbilidad y un mejor resultado estético”<sup>(34)</sup>. Esta recomendación sigue manteniéndose en sus guías de 2015.<sup>(34)</sup>

### **Estado del conocimiento en tumores de tiroides**

Aunque los tumores tiroideos han sido tradicionalmente excluidos de la clasificación de tumores de cabeza y cuello, nuestra revisión también tiene como objetivo abarcar la situación de la BSGC en este tipo de neoplasias.

Desde que en 1998 Kelemen et al. describiesen la técnica del mapeo linfático seguido de BSGC para nódulos tiroideos sospechosos<sup>(35)</sup>, no es mucha la literatura publicada que encontramos sobre este tema. Podemos atribuir esta escasez al hecho de que el valor pronóstico que las micrometástasis tienen en cuanto a supervivencia no está todavía definido<sup>(36)</sup><sup>(37)</sup>; así como a la buena supervivencia a largo plazo de estos pacientes, que implica que la realización de un estudio prospectivo tenga elevados costes y

un tiempo de seguimiento muy prolongado. Además, hay que tener en cuenta ciertos aspectos quirúrgicos. En primer lugar, el diagnóstico de tumor maligno es en algunos pacientes un diagnóstico posterior a la cirugía, que sólo puede realizarse con el estudio patológico completo. En segundo lugar, el tratamiento quirúrgico estándar de los tumores tiroideos no siempre implica la linfadenectomía, por lo que no tenemos una técnica de referencia con la que comparar los resultados de la BSGC.

Por otra parte, las muestras de pacientes son heterogéneas, ya que algunas sólo incluyen carcinomas papilares (el más frecuente y con mayor predilección por la vía linfática para dar metástasis) y otras todo tipo de tumores tiroideos e incluso nódulos. Esto hace que la comparación de los resultados entre unos y otros estudios sea poco valorable. No obstante, en la fase en la que se encuentra la BSGC en tiroides, puede considerarse que el principal valor los estudios realizados reside en el aprendizaje y realización de la técnica y en la obtención de resultados que indiquen que es una línea de investigación viable; lejos todavía de la estandarización de la BSGC como técnica de primera línea.



## 4 MATERIAL Y MÉTODOS

### **Diseño**

Se realizó una revisión sistemática de publicaciones en revistas, tesis doctorales y documentos de consenso de sociedades científicas dedicadas a la técnica del ganglio centinela. La búsqueda de dichos textos se realizó en Google Scholar, catálogo ArcorZe y Revistas AtoZ de la Universidad de Zaragoza (incluye suscripción a los portales Scopus y Science), Repositorio Institucional de Documentos ZAGUAN (UNIZAR), PubMed (motor de búsqueda de MEDLINE), publicaciones ELSEVIER, Dialnet (base de datos gestionada por la Universidad de la Rioja), ICYT, ISOC E IME (bases de datos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas), ResearchGate (red social con enlace a PubMed, CiteSeer, asXiv y la Biblioteca de la NASA) y la Biblioteca Cochrane Plus. Además, se revisaron los volúmenes de los últimos 5 años de la Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, Oral Oncology y Annals of Surgical Oncology.

Para poder acceder al mayor número posible de documentos se procedió al registro en:

- Servicio de Obtención de Documentos (UNIZAR): <http://biblioteca.unizar.es/servicios/obtencion-de-documentos>
- ResearchGate: <https://www.researchgate.net/signup.SignUp.html>
- The Journal of the American Medical Association: <https://login.ama-assn.org/account/signup>
- National Comprehensive Cancer Network: <https://www.nccn.org/Store/Login/Register.aspx>

Como gestor bibliográfico se utilizó Mendeley, ya que la Universidad de Zaragoza tiene acceso a la edición institucional:

<https://biblioteca.unizar.es/servicios/mendeley>

### **Estrategia de búsqueda**

Google Scholar:

- Allintitle: sentinel lymph node neck -melanoma -melanomas: 48 resultados.

AlcorZe (UNIZAR):

- SIn head neck NOT melanoma (2012-2016): 96 resultados.

PubMed:

- SIn head neck NOT melanoma NOT melanomas (5 years, English, Spanish, case reports, clinical trial, meta-anaysis, multicenter study, randomized controlled trial, review,

systematic reviews): 43 resultados

- SIn tongue cancer (5 years, English, Spanish, case reports, clinical trial, meta-anaysis, multicenter study, randomized controlled trial, review, systematic reviews): 7 resultados

- SIn oral cáncer (5 years, English, Spanish, case reports, clinical trial, meta-anaysis, multicenter study, randomized controlled trial, review, systematic reviews): 39 resultados

- SIn tongue cáncer (5 years, English, Spanish, case reports, clinical trial, meta-anaysis, multicenter study, randomized controlled trial, review, systematic reviews): 7 resultados

- SIn thyroid cáncer (5 years, English, Spanish, case reports, clinical trial, meta-anaysis, multicenter study, randomized controlled trial, review, systematic reviews): 20 resultados

- History sentinel node (5 years, English, Spanish, case reports, clinical trial, meta-anaysis, multicenter study, randomized controlled trial, review, systematic reviews): 130 resultados.

- PCR sentinel node head neck (5 years): 7 resultados.

Elsevier:

- Lymph node head neck (2012, 2013, 2014, 2015, 2016): 22 resultados

- Ganglio centinela oral (2012, 2013, 2014, 2015, 2016): 50 resultados

- Sentinel node oral (2012, 2013, 2014, 2015, 2016): 9 resultados
- Ganglio centinela tiroides (2012, 2013, 2014, 2015, 2016): 23 resultados
- Sentinel node thyroid (2012, 2013, 2014, 2015, 2016): no se obtuvieron resultados.

Biblioteca Cochrane Plus: no se obtuvieron resultados.

Dialnet:

- Ganglio centinela cabeza cuello: 13 resultados

ICYT, ISOC E IME

- Ganglio centinela cabeza cuello: 9 resultados

Researchgate: búsqueda de artículos puntuales ya que se indican dónde se encuentran disponibles de forma gratuita y, en caso de no estarlo, se puede realizar una solicitud al autor de su acceso gratuito.

Revista española de cirugía oral y maxilofacial:

- Ganglio centinela: 4 resultados

Oral oncology:

- Sentinel lymph node: 93 resultados

### **Criterios de inclusión y de exclusión**

Se revisó la literatura gris y se incluyeron aquellas publicaciones cuyo contenido resultó relevante para el tema tratado, utilizando como criterio el título y el abstract. Se excluyeron los artículos cuyo

contenido versaba sobre tumores de cabeza y cuello que no pertenecen a la especialidad de cirugía general (senos paranasales, nasofaringe, hipofaringe y laringe). Se excluyeron, así mismo, trabajos que por su diseño se consideró que eran de baja calidad o escasa relevancia para una revisión bibliográfica, tales como series muy cortas de pacientes, tumores benignos y malignos incluidos en un mismo análisis estadístico (por la falsa sobreestimación de los resultados) y estudios cuya hipótesis ya ha sido claramente desestimada o superada por la sociedad científica. Se realizó una revisión de las referencias bibliográficas (en las que se incluyeron aquéllas que se habían publicado hace menos de 5 años) de los artículos seleccionados para ampliar la búsqueda de estudios susceptibles de ser incluidos en la revisión. En el caso de los artículos de revisión, se acudió a los artículos originales de su bibliografía para reproducir fielmente las aportaciones de cada autor.

### **Extracción de datos**

Tras la búsqueda inicial se encontró un total de 620 artículos, de los que, tras el cribado por título y abstract, se seleccionaron 92 para su lectura completa y análisis del contenido y de las referencias bibliográficas. Finalmente se incluyeron 35 artículos y 3 guías de práctica clínica para la introducción histórica; y 34 artículos y 3 páginas web para la revisión propiamente dicha.

### ***Análisis de los datos***

La información referente a la revisión de los últimos cinco años se dividió en dos subapartados: uno dedicado a los tumores de cavidad oral y orofaringe; y otro dedicado a los tumores de tiroides. En el primer apartado, la información se estructuró siguiendo los temas abordados en el último simposio internacional sobre biopsia selectiva de ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello, por considerarse los de mayor relevancia y actualidad. En el segundo apartado, la información se agrupó por afinidad entre los artículos.

## 5 RESULTADOS

### Ganglio centinela en tumores de cavidad oral y orofaringe

#### ***Estudios de validación de una prueba diagnóstica***

Para la validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en cabeza y cuello, se han realizado múltiples estudios transversales, en los que se compararon los resultados obtenidos por esta técnica con la técnica gold standard: la disección ganglionar. En los últimos cinco años, encontramos en la literatura dos metaanálisis de ensayos clínicos que recogen dichos estudios.

El primero de estos metaanálisis realizó una revisión de los estudios comprendidos entre 1970 y 2011, de los que se excluyeron aquéllos en los que no se especificaba el tamaño del tumor y aquéllos en los que la técnica se aplicó sobre cuellos previamente tratados. Para un total de 766 pacientes, la sensibilidad (S) global obtenida de la BSGC fue del 95% (IC 91-99%) y valor predictivo negativo (VPN) global del 96% (IC 94-99%). Dividiendo los resultados por localizaciones, encontramos: S 94% (IC 89-98%) y VPN 96% (IC 93-99%) para tumores de cavidad oral (n = 631); S y VPN del 100% para tumores de orofaringe (n = 72). Podemos excluir así los resultados de tumores de hipofaringe y laringe. <sup>(38)</sup>

En el segundo metaanálisis se incluyeron veintiún estudios (847 pacientes) que versaban sobre tumores de células escamosas de cavidad oral y orofaringe con un estadiaje T1/T2 cN<sub>0</sub>. Se excluyeron los artículos tipo casos clínico. Se obtuvo una S global del 93% (IC 90-95%); y el VPN, que no se ofrece de forma global sino por subgrupos, oscila entre el 88 y el 100%. <sup>(39)</sup>

Aunque la fase de validación parecía estar ya superada en 2013, varios grupos de investigadores siguen probando la BSGC vs disección ganglionar en su medio. Este es el caso de un grupo de investigadores españoles, que en un estudio con 14 pacientes T1-T2 cN<sub>0</sub> utilizó azul patente y sonda gamma para la detección del ganglio centinela (GC), seguida de disección ganglionar del lado en el que se detectó el GC. La S de

detección de metástasis fue del 100% y el VPN del 92.8%. <sup>(40)</sup> Sin embargo, otro grupo de investigadores obtuvo resultados negativos, que contrasta con las optimistas líneas actuales. Se trató de una comparación de BSGC identificado mediante linfoescintigrafía, sonda gamma y azul vital, con la disección ganglionar de cuello en 33 pacientes. En aquéllos que resultaron N<sub>0</sub> (n = 13) la S y VPN fueron del 100%; mientras que en los pacientes N+ (n = 20), la S fue del 71% y el VPN 60%. Cabe destacar que en este estudio los pacientes incluidos tenían un estadiaje T1-T4 cN<sub>0</sub>, lo que es diferente al resto de diseños. <sup>(41)</sup>

Además de los estudios frente a la técnica gold standard, se ha realizado en este último lustro un estudio de concordancia, que representa la capacidad de un test de obtener los mismos resultados en distintas condiciones (en este caso distintos especialistas en la interpretación de imágenes). El estudio comparó la interpretación de imágenes de linfoescintigrafía entre 16 observadores y se obtuvo una concordancia del 71%. Una de las razones para esta baja concordancia es que, al no tratarse todavía de un procedimiento estandarizado, cada especialista utiliza criterios diferentes para la asignación de categorías. Por ello, los autores sugieren la creación de guías de práctica clínica en la interpretación de la linfoescintigrafía, con el objetivo de alcanzar mayor concordancia. <sup>(42)</sup>

### **Resultados a largo plazo de la BSGC en tumores de cabeza y cuello T1/2-N<sub>0</sub>**

En los últimos años se han comenzado a publicar estudios que ya hablan de resultados a largo plazo. En 2013, un grupo de investigadores del hospital de Chaleroi en Bélgica, basándose en los buenos estadiajes mediante BSGC de estudios anteriores, utilizó la BSGC como técnica definitiva (no seguida de disección ganglionar) en 31 pacientes T1-T2 cN<sub>0</sub>. Los pacientes fueron seguidos durante entre 28 y 72 meses, con una mediana de 59 meses. De los 31 sujetos se obtuvieron los siguientes resultados: 6 dieron resultados positivos para metástasis ganglionares y se practicó disección ganglionar; 2 presentaron células tumorales aisladas; 3 micrometástasis; y 1 macrometástasis. El resto fueron negativos. En el curso de todos los pacientes tratados hubo dos recurrencias en los pacientes con ganglio centinela positivo y ninguna en los pacientes con ganglio centinela negativo. Esto supone un control de la enfermedad del 88% en ganglio centinela positivo y del 100% en ganglio centinela negativo, no siendo estadísticamente significativa la diferencia. La supervivencia e ambos grupos fue del 100%.<sup>(43)</sup>

Un año después, se publica un estudio con el mismo diseño que el anterior, en el que se incluyeron 62 pacientes. De éstos, 20 presentaron ganglio centinela positivo (se trató con disección ganglionar, radioterapia o una combinación de ambas): 9 macrometástasis, 8

micrometástasis y células tumorales aisladas en 3 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 52.5 meses. De los 42 pacientes con ganglio centinela negativo, 5 de ellos sufrieron recurrencia regional, 4 de los cuales fueron tratados con éxito. En estos 42 pacientes, la supervivencia a 5 años libre de enfermedad fue del 72%, la supervivencia global del 92.7% y la supervivencia enfermedad-específica del 97.4%. En los 20 pacientes con ganglio centinela positivo, la supervivencia a 5 años libre de enfermedad fue del 73.3%, la supervivencia global de 79.7% y la supervivencia enfermedad-específica del 85%.<sup>(44)</sup>

Como se ha comentado en la introducción, el SENT, iniciado en 2005, no ha publicado sus resultados hasta el 2015. Por ello, se exponen a continuación dichos resultados. Para los 415 pacientes incluidos, se localizó el GC en el 99.5% de los casos, siendo este positivo en un 23%. De los pacientes identificados como negativos, 15 desarrollaron metástasis cervicales, por lo que fueron clasificados a posteriori como falsos negativos.<sup>(33)</sup> Finalmente la S fue del 86%, VPN del 95% y tasa de falsos negativos del 14%. Tras un seguimiento de 3 años, la supervivencia global fue del 88%, la supervivencia libre de enfermedad del 92% y la supervivencia enfermedad-específica del 94%.<sup>(32)</sup>

Por otra parte, se han publicado también resultados de estudios retrospectivos, de peor calidad que los anteriores, pero que por su largo periodo observado aportan datos

útiles. Se comparó la incidencia de metástasis ocultas en dos grupos de pacientes T1-T2 cN<sub>0</sub>, con estadiaje en uno de ellos con BSGC y el otro con disección ganglionar electiva. Aunque inicialmente la tasa de detección de metástasis ocultas en pacientes sometidos a BSGC fue menor, lo que induce a pensar que hubo una infradetección, la supervivencia a 10 años fue igual en ambos grupos. <sup>(45)</sup>

En 2015 se publica un estudio que constó de dos fases realizadas en un mismo centro. En la primera fase (n = 21), realizada entre 2002 y 2007, el objetivo fue validar la BSGC frente a la disección ganglionar, que se realizó en todos los pacientes. En la segunda fase (n= 40), entre 2007 y 2010, el objetivo fue aplicar los buenos resultados de la primera, estableciendo la BSGC como de elección y donde sólo se realizó disección ganglionar en los 6 pacientes con resultado positivo para metástasis ganglionares. Los resultados en la fase de validación fueron S y VPN del 100% con una tasa de control de la enfermedad del 95.2%; y S del 60% y VPN del 88.2% en la fase de aplicación, con una tasa de control de la enfermedad del 97.5%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica de enfermedad. <sup>(46)</sup>

### **Ganglio centinela en cuello previamente tratado**

En 2012 se publica en Oral Oncology un trabajo sobre la BSGC en pacientes que han recibido radioterapia o cirugía en el cuello previamente. Debido a la posible existencia de patrones de drenaje linfático aberrantes en los cuellos tratados (drenaje contralateral, no drenaje de tumores orales en los niveles I-III, o no drenaje de los tumores orofaríngeos en los niveles II-IV). El objetivo del estudio era evaluar la aplicación clínica de la técnica en este tipo de pacientes. El mapeo linfático se realizó mediante linfoescintigrafía, SPECT/TC, sonda gamma intraoperatoria y azul patente. De los 22 pacientes estudiados, 4 de ellos habían sido tratados en el lado contralateral y 18 homolateral o bilateralmente. En los que recibieron tratamiento previo contralateral, la tasa de detección fue del 100% y sólo se encontró un drenaje aberrante en 1 de los pacientes. En los pacientes tratados homo o bilateralmente, la tasa de detección fue del 83%. Tras un seguimiento con una mediana de 22 meses, la tasa de control regional del tumor y el valor predictivo negativo fueron del 100%. <sup>(47)</sup>

### **Nuevas técnicas para la identificación del ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello**

Hasta la fecha, para la identificación del ganglio centinela, la mayoría de investigadores y centros han usado una combinación de radioisótopos más

linfoescintigrafía con tinciones vitales. Sin embargo, existen ciertos inconvenientes en estas técnicas. En el caso de los radiocoloides, son la falta de información visual intraoperatoria y la necesidad de un radiofísico; y en el de las tinciones vitales, la penetración limitada del colorante y la tinción del campo quirúrgico. Por ello, se han investigado otras opciones para el mapeo linfático basadas en la fluorescencia.

La utilización de verde de indocianina fluorescente excitado con infrarrojo cercano se ha utilizado para la identificación del ganglio centinela en tumores de mama, melanoma, cérvix y vulva. Bredell et al. realizaron un primer estudio para valorar la viabilidad de esta técnica en tumores de cavidad oral, detectando el GC tan sólo cuando el tejido que lo cubría tenía un espesor igual o inferior a 5mm, por lo que sugieren investigación adicional de la técnica. <sup>(48)</sup> Por ello, en 2013, JR van der Vorst et al. realizan un estudio en 10 pacientes T1 cN<sub>0</sub> con los siguientes cambios sobre la técnica: adsorción del verde de indocianina a albúmina para enlentecer su distribución y aumentar la fijación en el GC; dosis de 0.62 mg (en lugar de 10 mg) para evitar el fenómeno de quenching (enfriamiento brusco). <sup>(49)</sup> En todos los pacientes se identificó al menos 1 GC y se detectaron un total de 17GC. De los 10 pacientes, 3 de ellos tenían enfermedad metastásica: en 2, el ganglio centinela fue el único ganglio afectado; y en 1, el ganglio afectado no fue el GC, ni tampoco había sido identificado mediante la

fluorescencia de infrarrojo cercano. Los autores concluyeron que las imágenes obtenidas mediante fluorescencia de infrarrojo cercano eran un método factible para la detección del drenaje linfático en tumores de cabeza y cuello, aunque la velocidad de migración del trazador desde el GC a ganglios secundarios seguía siendo rápida. <sup>(49)</sup>

Por otra parte, en marzo de 2013, y tras 30 años sin que ningún nuevo fármaco fuese aprobado para la detección de GC, la Food and Drug Administration (FDA) aprueba el uso de Lymphoseek® (Tecnecio 99m tilmanocept) para tumores de mama y melanoma. <sup>(50)</sup> Se trata de un trazador que se une al receptor de manosa CD 206, expresado en la superficie de los macrófagos y que permite, de este modo, la identificación del GC. <sup>(51)</sup> En junio de ese mismo año, se presenta en el encuentro anual de la sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular de Canadá un estudio multicéntrico que incluyó pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello T1-T4 N<sub>0</sub>, en los cuales se utilizó 99Tc-Tilmanocept para la detección de GC. Se obtuvo un VPN del 97.8% y una precisión total del 98.8%. <sup>(52)</sup> Derivado de estos resultados, la FDA aprueba en junio de 2014 el uso de Tc99-tilmanocept para la estadificación de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. <sup>(53)</sup>

Dados los buenos resultados obtenidos con el 99Tc-tilmanocept, un grupo de investigadores decidió

realizar un estudio comparando la tasa de identificación del GC cuando este fármaco era asociado a linfoescintigrafía vs cuando era asociado a SPECT/TC. Los pacientes incluidos presentaban carcinoma escamocelular de la cavidad oral cN<sub>0</sub>. Tras la inyección peritumoral del fármaco, se realizaron tanto linfoescintigrafía como SPECT/TC, y todas las áreas que presentaron realce en las imágenes fueron consideradas ganglios centinela. En todos los casos ambas pruebas presentaron realce en las mismas áreas anatómicas, aunque lo hicieron en diferente número de puntos. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En cualquier caso, cabe destacar que tras la realización de BSGC se obtuvo un VPN del 100% y una tasa de falsos negativos del 0%, lo cual apoya el valor de <sup>99</sup>Tc-tilmanocept en la BSGC de tumores de cabeza y cuello. <sup>(54)</sup>

Yendo más allá que el estudio anterior, otro grupo de investigadores decidió utilizar el SPECT/TC no sólo para la identificación previa de GC, sino para generar imágenes 3D intraoperatorias. La tasa de detección intraoperatoria de ganglios centinela previamente identificados (en las imágenes preoperatorias) fue del 98%, y el estadiaje fue correctamente realizado mediante BSGC en el 100% de los casos. Con estos resultados, los autores concluyen que se trata de una técnica factible para la identificación de GC en tumores de cavidad oral. <sup>(55)</sup>

Como no podemos olvidar que la utilización de radioisótopos y linfoescintigrafía está limitada a centros con experiencia y licencia para la realización de la misma, un grupo de investigadores de Japón decidió aplicar a los tumores de cabeza y cuello la BSGC guiada por la linfografía mediante TC. Esta novedosa técnica se basa en la inyección de lopamidol (un medio de contraste yodado) en el área peritumoral y la posterior obtención de imágenes mediante TC. La localización de los ganglios queda indicada mediante las coordenadas relativas a una planilla que se coloca en el cuello del paciente. Durante la cirugía, los datos obtenidos se combinan con el uso de azul vital para la identificación del GC. El VPN obtenido fue del 95.8%, pero la S fue del 90.3% (inferior al 95% que se obtiene con el uso de radioisótopos). <sup>(56)</sup> Esto abre una ventana de posibilidades a los centros que los que no se realiza BSGC debido a la falta de licencia para el uso de radioisótopos, y permitiría la expansión de la BGC a numerosos centros con recursos limitados de todo el mundo.

### **Inmunohistoquímica, PCR y OSNA.**

El uso de la PCR (polymerase chain reaction) para la detección micrometástasis en el GC es ya una realidad en el cáncer de mama. Con el objetivo de extender esta técnica a los tumores de cabeza y cuello, el primer paso a dar es la identificación, mediante técnicas de inmunohistoquímica, de un

marcador que sea positivo en las células metastáticas y no así en las sanas.

En primer lugar, y como analogía con los tumores de mama, se estudió la citoqueratina 19 (CK 19), a la cual se le añadieron otros marcadores propios de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, como son el p63, citoqueratina 903, (CK903), citoqueratina 8/18 (CK8/18) y citoqueratina AE1/AE3 (CK AE1/AE3). Se estudiaron 17 pacientes T1/T2 – cN<sub>0</sub>, que mostraron una pobre expresión de CK19 y CK8/18, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a CK 903, p63 y CK AE1/AE3. De entre los 3 marcadores valorables, el que se encontró en mayor proporción e intensidad fue p63, por lo que los autores sugirieron una línea de investigación en esta dirección. <sup>(57)</sup>

Otros autores comenzaron sus estudios directamente mediante PCR. Un grupo de investigadores de la Universidad de Pittsburgh realizó PCR para 40 potenciales marcadores genéticos en tumor primario, ganglio benigno y ganglio metastático, de los que se encontraron 2 muy prometedores: PVA (pemphigus vulgaris anties) y TACSTD1 (tumor-associated calcium signal transducer 1), también conocido como EpCAM (epitelial cell adhesión molecule). Para estos dos marcadores se desarrollaron curvas ROC que permitiesen evaluar el punto de corte de la qRT-PCR que determinase el valor positivo del test; y aplicando esta prueba se obtuvo un VPN del 96%. <sup>(58)</sup>

Siguiendo esta línea y también en la Universidad de Pittsburgh, se investigó si existía correlación entre el nivel de expresión de los marcadores y el porcentaje de células metastáticas presentes en los ganglios linfáticos, así como la posible correlación con el pronóstico clínico. En este caso, además de PVA y RACSTD1, se incluyó un tercer marcador, el PTHrP (parathyroid hormone-related peptide). Se encontró que en los tres casos existía correlación entre el nivel de expresión y el porcentaje de células tumorales. La correlación más fuerte fue la de PVA, con un coeficiente de correlación de 0.52 (moderadamente fuerte) en el test de Spearman. <sup>(59)</sup>

También mediante PCR, se ha realizado un estudio con un panel de 667 marcadores tumorales en ganglios metastáticos y no metastáticos, de los que se seleccionaron para su validación siete. Tras la realización de las curvas ROC correspondientes, MiR-203 y MiR-205 presentaron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 100%. <sup>(60)</sup>

A pesar de los buenos resultados en los estudios preliminares para PCR, encontramos el inconveniente de que la realización de esta técnica puede durar unas 3 horas, ya que requiere de entre 20 y 40 ciclos de incremento y disminución de temperatura. La técnica OSNA (one-step nucleic acid amplification), sin embargo, es isotérmica, y requiere tan sólo unos 30 minutos, por lo que se podría realizar de forma

intraoperatoria si esta fuese estandarizada en tumores de cabeza y cuello. En un estudio realizado en Japón, se utilizó el método OSNA para citoqueratina 19 en 65 pacientes (312 ganglios linfáticos), comparado con el análisis anatomopatológico habitual. La correlación entre las dos técnicas fue del 94.2%, y tras una adaptación de los valores de corte se encontraron concordancias de hasta el 95.2%. <sup>(61)</sup>

### ***Cambios histológicos previos a la invasión tumoral***

Debido al valor pronóstico del status ganglionar, la mayoría de los estudios han centrado sus esfuerzos en identificar las características del ganglio invadido. Sin embargo, se ha obviado el potencial que tendría identificar los cambios histopatológicos que preceden a la invasión tumoral, mediados por factores de crecimiento producidos por el tumor. Estos cambios en el microambiente ganglionar, que permiten el posterior asentamiento tumoral, se han recogido bajo el nombre de nicho pre-metastásico.

Para el primer estudio del nicho pre-metastásico de los carcinomas escamocelulares de cavidad oral, se realizaron técnicas de inmunohistoquímica con dos anticuerpos monoclonales diferentes: anti-D2-40 para las células endoteliales de los vasos linfáticos y anti-MECA-79 MAb para las vénulas endoteliales altas (lugar de extravasación de los linfocitos, que permite el proceso de

recirculación de los mismos y que se cree está involucrado en el reclutamiento de linfocitos y la respuesta inmunológica que tiene lugar en el ganglio linfático). La tinción inmunohistoquímica se realizó en ganglios no-centinela (GnC), ganglios centinela no metastáticos (GCm-) y ganglios centinela metastáticos (GCm+). Se observó que tanto la densidad de vasos linfáticos como la de vénulas endoteliales altas se encontraban aumentadas en GC- y GCm+ respecto a GnC. Así mismo, estas densidades estaban aumentadas en GCm+ respecto a GCm-, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido al pequeño tamaño muestra de los GCm+. <sup>(62)</sup>

Se estudió también el grado de expresión de factor de crecimiento endotelial C en el tumor y su relación con la densidad de vasos linfáticos en el ganglio linfático, que resultaron tener correlación mediante análisis multivariante. <sup>(62)</sup>

Con estos resultados, que coinciden con las líneas de investigación actuales en tumores de mama y melanoma, los autores recomiendan nuevos estudios con mayor tamaño muestral y estudios de seguimiento clínico-patológico en pacientes. <sup>(62)</sup>

### ***Análisis coste-utilidad***

Con la llegada de la BSGC a los tumores de cabeza y cuello, algunos centros están cambiando sus esquemas de tratamiento. Es por ello

que han surgido estudios de coste efectividad para valorar el rendimiento económico de la técnica. Uno de ellos comparó todas las armas terapéuticas a nivel ganglionar empleadas en tumores T1-T2 cN<sub>0</sub>, que fueron: disección ganglionar electiva, esperar y ver, perfil de expresión genética seguido de disección ganglionar o esperar y ver, biopsia selectiva de ganglio centinela seguida de disección ganglionar o esperar y ver, perfil de expresión genética y BSGC (si fue positivo) seguido de disección ganglionar o esperar y ver. La BSGC seguida de disección ganglionar o esperar y ver fue la técnica más efectiva y la más coste-efectiva. En comparación con la disección electiva, la ratio de incremento coste-efectividad fue de 3356€ por año de vida ajustado por calidad ganado. No obstante, los resultados varían en función de la incidencia de metástasis ocultas de la población estudiada. <sup>(63)</sup>

Basándose en el estudio anterior y con el objetivo de expandir las evidencias a favor de la BSGC como método más efectivo, se realiza un nuevo estudio que comparó las siguientes categorías: PAAF guiada por US, BSGC, PAAF guiada por US y si (-) BSGC, disección ganglionar electiva. Los resultados fueron analizados desde la perspectiva de los costes hospitalarios, con un resultado global a 5 y 10 años y a lo largo de una vida. A 5 y 10 años, la estrategia que más años de vida ajustados por calidad con menor coste aportó fue la BSGC. Sin embargo, cuando el plazo es el de toda una vida, los mejores resultados

son los de la disección ganglionar electiva. Bien es cierto que, si a sensibilidad de la BSGC se aumentase ligeramente, también pasaría a ser la mejor técnica a largo plazo (vital). <sup>(64)</sup>

### Ganglio centinela en tumores de glándula tiroides

#### **Estudios de validación de la técnica**

El primer paso para validar la BSGC es comparar la estadificación mediante GC frente a la técnica gold estándar. Esto puede parecer sencillo, ya que es el esquema que se ha seguido en todos los tipos de tumores para los que la BSGC está aceptada. Sin embargo, en los tumores de tiroides, encontramos la particularidad de que no existe consenso en el tratamiento estándar. No todos los centros realizan linfadenectomía electiva y, en el caso de que sí lo hagan, no todos la hacen de los mismos compartimentos cervicales. No obstante, y como no existe otra herramienta frente a la que comparar la BSGC, la linfadenectomía se ha utilizado como control en la mayoría de los trabajos revisados.

Para la identificación del GC existen, fundamentalmente, dos técnicas: las basadas en colorantes vitales y las basadas en radioisótopos. Abordaremos, pues, ambas.

En lo que se refiere a tinciones vitales, la gran mayoría de los autores utilizan azul de metileno. Aunque no existe un acuerdo en la dosis, ésta oscila entre 0.2 y 0.5 cc de

azul de metileno al 1 o al 2%, inyectados intra o peritumoralmente. A continuación, se realiza seguimiento "de visu" de la progresión del colorante hasta su llegada al ganglio centinela, el cual es extirpado. Seguidamente se procede a completar la linfadenectomía, que varía en función del tipo de tumor, su localización y el centro en el que se realiza la cirugía. Encontramos en el último lustro tres trabajos con series de pacientes suficientemente largas como para ser tomadas en cuenta.

En un estudio de la Universidad de Korea, se incluyeron 114 pacientes con carcinoma papilar de tiroides cN<sub>0</sub>. Se realizó BSGC (todos los ganglios recogidos fueron del compartimento central) seguida de linfadenectomía del compartimento central. El GC se identificó en 84 pacientes de los 114, siendo positivo en 24 de ellos en la biopsia intraoperatoria sobre muestra congelada. De los 60 con GC negativo en el estudio intraoperatorio, 7 fueron positivos en el estudio definitivo del GC y 6 presentaron metástasis en ganglios no centinela. Esto supone una S del 64.9%, E del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 78.3%; con una tasa de falsos positivos de 0% y de falsos negativos del 35.1%.<sup>(65)</sup>

Otro estudio canadiense, amplió los tipos de tumores incluidos en la muestra, que fueron carcinomas diferenciados de tiroides (papilar y folicular). Se practicó BSGC en 300 pacientes, siendo positiva para 33 en el examen intraoperatorio sobre

muestra congelada; y positiva para 43 en el examen definitivo. Tras el estudio de todos los ganglios de la disección del compartimento central, 48 pacientes fueron positivos para metástasis linfáticas. Los valores de S, E, VPP y VPN se muestran para el examen preliminar del GC: 68.8%, 100%, 100% y 94.4%; y para el examen definitivo del GC: 89.6%, 100%, 100%, 98.1%.<sup>(66)</sup>

También en España se han puesto en marcha estudios en este ámbito, encontrando una publicación del 2012 una serie de 23 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides cN<sub>0</sub>. El diseño fue diferente a lo anteriores. En este caso, tras la BSGC se realizó linfadenectomía del compartimento central del cuello y, en caso de que el GC fuese positivo en el estudio intraoperatorio, se realizó, además, linfadenectomía radical modificada de los grupos laterocervicales II a V. Este diseño responde a que los autores siguen la corriente de pensamiento de que la disección del compartimento central aumenta claramente la supervivencia, mientras que la del compartimento lateral supone una sobreactuación terapéutica en muchos casos. Finalmente, se obtuvo una S del 87.5%, E del 100%, VPP del 100% y VPN del 93.7%; valores considerados suficientes como para la selección de pacientes subsidiarios de linfadenectomía por compartimentos.<sup>(67)</sup>

### **Nuevas técnicas para la identificación del ganglio centinela en tumores de tiroides**

En lo referente a tinciones vitales, encontramos un estudio del hospital de Wenzhou, en China, que comparó la eficacia del azul de metileno y de nanopartículas de carbón como trazadores para la detección del ganglio centinela. Se incluyeron 200 pacientes con microcarcinomas de tiroides en los que se realizó BSGC, utilizando azul de metileno en 100 de ellos y nanopartículas de carbón en los 100 restantes. En el grupo en el que se usó azul de metileno (grupo control), se obtuvieron 102 GC, 48 de los cuales presentaron metástasis. La S fue del 80.6%, especificidad 100% y tasa de falsos negativos del 9.9%. En el grupo en el que se utilizaron nanopartículas de carbón (grupo experimental) se encontraron 126 GC, de los que 77 presentaron metástasis (mayor número que en el grupo control, de forma estadísticamente significativa). La S fue del 93.3%, la E del 100% y la tasa de falsos negativos del 5.2%. La tasa de metástasis en GC fue del 61.1% en el grupo experimental, frente al 47.1% del grupo control, suponiendo también una diferencia estadísticamente significativa. Ante estos resultados, los autores concluyen que se trata de una técnica que predice correctamente el status ganglionar y que además esta tinción aumenta la durabilidad de las imágenes del GC. <sup>(68)</sup>

Abandonando las tinciones vitales, varios grupos de investigadores han probado en el último lustro la

identificación del GC mediante radioisótopos. Se ha utilizado Tecnecio unido a diferentes nanocoloides en inyección intra o peritumoral (con el objetivo de aumentar su tiempo de permanencia en el ganglio centinela) seguido de linfoescintigrafía planar o de SPECT/TC. Posteriormente, y ya en quirófano, la actitud terapéutica (que sirve de control frente a GC) varió entre los estudios. En todos los casos se realizó linfadenectomía del compartimento central, pero cuando el GC fue positivo, unos autores realizaron disección radical modificada y otros, disección lateral de cuello.

En cuanto a los estudios en los que el GC positivo condicionó disección radical modificada, encontramos dos series de pacientes. La primera, de 94 pacientes con carcinoma papilar de tiroides, tenía como objetivo evaluar la tasa de identificación del GC mediante linfoescintigrafía planar, sin tener en cuenta a correlación del estadiaje entre el GC y la linfadenectomía. El GC fue detectado en 60 de los 94 pacientes, lo que supone una tasa de identificación del 63.8%. Bien es cierto que se observó una curva de aprendizaje y que en la fase final las tasas de identificación alcanzaron el 73.1%. <sup>(69)</sup> Por otra parte, el porcentaje de pacientes en los que se encontraron metástasis ocultas en el compartimento lateral del cuello, fue del 31.7% y se encontró una relación entre este porcentaje de metástasis ocultas y el número de ganglios centinela metastásicos en el compartimento central. La

segunda serie de pacientes, en este caso 39 sujetos con carcinoma papilar de tiroides, utilizó SPECT/TC para el mapeo linfático y tuvo una tasa de identificación del GC del 97.4%. Sin embargo, los resultados frente a gold standard variaron en función del compartimento ganglionar. Para el compartimento central se obtuvo S 79.1%, E 100%, VPP 100% y VPN 66.6%. Para el compartimento lateral la S fue del 88.2%, E 100%, VPP 100% y VPN 91.6%. En ambos casos el SPECT/TC demostró mayor precisión que los estudios previos que usaron linfoescintigrafía planar. <sup>(70)</sup>

En lo que respecta a los estudios en los que un GC positivo condicionó disección lateral de cuello, encontramos nuevamente dos series de pacientes. Una de ellas incluyó 23 pacientes con carcinoma papilar de tiroides y tuvo como objetivo valorar la identificación de GC mediante SPECT/TC y estudiar la relación entre la presencia de metástasis ocultas y ciertas características de los pacientes. El SPECT/TC fue capaz de identificar el GC en 21 de los 23 pacientes (91%) y la tasa de falsos negativos fue del 13%. Se encontró una asociación de la presencia de metástasis ganglionares con la invasión angiolinfática tumoral, la extensión extratiroidea y el tamaño del tumor. <sup>(71)</sup> En cuanto a la segunda serie de pacientes, 24 carcinomas papilares de tiroides, se identificó el GC mediante linfoescintigrafía (planar y SPECT/TC) en el 79% de los pacientes y mediante sonda gamma en el 96% de ellos. La tasa de falsos negativos fue del 7.7%. <sup>(72)</sup>

Encontramos por otra parte un estudio que combinó el azul vital con el uso de linfoescintigrafía para la detección del GC. Se incluyeron 34 pacientes y el GC se detectó en el 66.6% de los pacientes mediante linfoescintigrafía y en el 63.3% intraoperatoriamente. De los 11 casos en los que no se identificó un GC, cabe destacar que 8 de ellos pertenecen a la primera mitad del estudio y 3 de ellos a la segunda mitad, por lo que encontramos una curva de aprendizaje que influye claramente en la técnica. <sup>(73)</sup>

### **PCR y OSNA para el análisis del ganglio centinela**

En 2014 se aplica por primera vez la técnica OSNA en el análisis de ganglios linfáticos procedentes de linfadenectomías realizadas en el contexto de un carcinoma papilar de tiroides. Se trató de un grupo de investigadores polaco, que incluyó en su estudio 92 ganglios linfáticos de 32 carcinomas papilares de tiroides, con el objetivo de comparar OSNA para CK19 frente a PCR para CK19 y tiroglobulina, así como frente al estudio histopatológico. Mediante histopatología se determinó un total de 18 ganglios positivos, procedentes de 10 pacientes. Mediante OSNA, y estableciendo el valor de corte en 250 copias de mRNA por microlito, el resultado fue positivo para 16 ganglios de 11 pacientes. La PCR para CK19 resultó positiva en 18 ganglios de 13 pacientes; y para tiroglobulina en 23 ganglios. Tomando como referencia el análisis histopatológico, los valores

de S, E, VPP y VPN quedan como siguen para cada prueba:

- PCR para tiroglobulina: 75%, 89%, 65%, 93%.
- PCR para CK19: 70%, 93%, 92%, 74%.
- OSNA para CK19: 65%, 90%, 65%, 90%.

Valorando los resultados globalmente, 20 ganglios etiquetados como positivos mediante PCR u OSNA fueron negativos en la histología; y 18 ganglios negativos en las técnicas moleculares fueron positivos en la histología. Esto supone resultados distintos en cinco de los pacientes. No obstante, ningún ganglio fue etiquetado como falso negativo por los tres análisis moleculares, y sólo dos obtuvieron un falso negativo por OSNA. <sup>(74)</sup>

También en nuestro país se ha realizado un estudio para la valoración del OSNA para CK19 en las adenopatías procedentes de linfadenectomías de carcinomas papilares de tiroides. Se incluyeron 23 casos de carcinoma papilar de tiroides, en los que se obtuvieron 164 adenopatías, de las que 45 fueron positivas en el análisis histológico definitivo. Este estudio se realizó en un centro en el que habitualmente se realiza inmunohistoquímica para CK 19 intraoperatoria y estudio con hematoxilina-eosina para el análisis definitivo. Por ello, el objetivo fue comparar las sensibilidades de OSNA e inmunohistoquímica frente al análisis histopatológico definitivo, que fueron de 84% y 89%, respectivamente. Además, se realizó un análisis estadístico para valorar el

índice kappa de Cohen, que fue de 0.73, lo que supone una considerable (0.61-0.80) concordancia. <sup>(75)</sup>



## 6 DISCUSIÓN

En lo que a los tumores de cavidad oral y orofaringe respecta, la BSGC ha demostrado tener una sensibilidad y un valor predictivo negativo en los tumores cT1/T2 No suficiente como para representar una buena alternativa a la linfadenectomía <sup>(38)</sup> <sup>(39)</sup>. Además, hay que tener en cuenta que en los metaanálisis revisados se han incluido series de menos de 10 pacientes, que presentan resultados claramente peores que las series más extensas, por lo que posiblemente podríamos estar infraestimando los valores de la BSGC. El único caso en el que aún parece haber dudas es respecto a los tumores situados en el suelo de la boca, ya que por su proximidad al nivel I pueden presentar dificultades en cuanto a la identificación y disección del ganglio centinela. <sup>(38)</sup> Por otra parte, no se pueden soslayar las importantes complicaciones que la linfadenectomía electiva sistemática presenta y que la BSGC ha demostrado reducir: disfunción del hombro por lesión del nervio espinal, linfedema postoperatorio y lesión del nervio mandibular y de su rama lingual. <sup>(76)</sup>

En un artículo incluido en nuestra revisión encontramos resultados discordantes respecto al resto de estudios, con unos resultados poco concluyentes en cuanto a sensibilidad y valor predictivo negativo en los casos positivos para metástasis ganglionares. <sup>(41)</sup> Aunque se trata de un estudio que únicamente incluyó 33 pacientes, es importante analizar la justificación de estos resultados. En primer lugar, se trata de un grupo sin experiencia en BSGC, por lo que se considera que los primeros 10 casos responden a una curva de aprendizaje para la correcta ejecución de la técnica. En segundo lugar, se incluyeron tumores T3 y T4, y por tanto fuera de las recomendaciones de la NCCN. Por último, en el apartado de material y métodos no refleja la técnica utilizada para el estudio histológico intraoperatorio del GC, pero debido a que este estudio es un tipo de análisis que resulta menos sensible que el análisis histológico postoperatorio, algunas células tumorales podrían haber pasado desapercibidas en el estudio intraoperatorio. Esto, sumado a que la presencia de células tumorales aisladas es más prevalente en tumores T3-T4 que en tumores T1-T2, ayudaría a explicarlos los citados resultados.

Tal y como se recogió en la primera conferencia internacional sobre biopsia del ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello celebrada en 2009, para la estandarización de la BSGC era necesario demostrar una tasa de recurrencia tras su aplicación igual o inferior al 10% (tasa de recurrencia

tras linfadenectomía). <sup>(30)</sup> Esto ha sido demostrado por varios estudios <sup>(32)(43)</sup>, destacando el SENT <sup>(32)</sup> por su amplio tamaño muestral (415 pacientes) y por tratarse de un estudio multicéntrico, en el cual la tasa de recurrencia en los casos con GC negativo fue del 4.71%. Además, tanto en un estudio retrospectivo de Fan SF et al. de 2014, <sup>(45)</sup> como en otro prospectivo de Chung MK et al de 2015 <sup>(46)</sup> no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia entre BSGC y linfadenectomía. En el estudio de Chung MK et al., es destacable y conviene mencionar su diseño, que constó de dos fases: la primera de validación de la técnica y la segunda de aplicación. Este diseño permitiría a los centros que valoran la implantación de la BSGC el obtener datos de su propia eficacia de la técnica antes de comenzar con ella; muy útiles en aquéllos que no cuentan con experiencia previa.

En los últimos cinco años hemos encontrado un solo estudio que hace referencia a la BSGC en el cuello previamente tratado <sup>(47)</sup>, pero dados sus buenos resultados tanto en eficacia de detección de metástasis como en control de la enfermedad, sería interesante valorar la realización de más estudios con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento de cara al establecimiento o no de una nueva indicación para la BSGC.

Respecto a las técnicas de identificación del GC, se ha incorporado en el último lustro el uso de Lymphoseek® asociando tanto a

linfoescintigrafía como a SPECT-TC<sup>(53)</sup> <sup>(54)</sup>. No obstante, esta y otras técnicas (como el verde de indocianina)<sup>(49)</sup> están limitadas a centros con autorización para la realización de técnicas nucleares. Esto supone una barrera para los centros menos desarrollados en este campo, que podría superarse mediante el uso de lopamidol más TC, como sugieren Honda K et al.<sup>(56)</sup>; aunque sus resultados son aún inferiores a los de las técnicas vigentes y requerirían mayor investigación.

En cuanto al análisis intraoperatorio del GC, tanto PCR<sup>(58)(59)(60)</sup> como OSNA<sup>(61)</sup> suponen un prometedor horizonte para el análisis en tiempo real con una precisión similar a la del análisis histológico definitivo; y probablemente veremos su indicación establecida en los próximos años.

Dejando a un lado todo lo anterior, encontramos las líneas de investigación de BSGC en tumores de tiroides. Aunque existen descritas técnicas para la identificación del GC tanto con tinciones vitales como con radioisótopos, la mayoría de los autores siguen prefiriendo las tinciones vitales.<sup>(65)(66)(67)</sup> Aunque la BSGC todavía no ha alcanzado unas tasas de identificación propias de una técnica a estandarizar como de primera línea<sup>(65)(66)</sup>, sí que parece tener un lugar en la linfadenectomía del compartimento lateral como complemento a la linfadenectomía del compartimento central en aquéllos pacientes que presentaron GC positivo.<sup>(67)</sup>

Se han ensayado en los últimos cinco años nuevas técnicas para la identificación del GC que incluyen las nanopartículas de carbón<sup>(68)</sup>, y el tecnecio unido a diferentes nanocoloides.<sup>(69)-(73)</sup> Aunque bien es cierto que los resultados son mejores que con el azul vital, no existe todavía un gran número de estudios ni ningún metaanálisis de los ya existentes, por lo que resulta difícil afirmar con estas limitadas series de pacientes si es una técnica con resultados asumibles a los de la linfadenectomía. En cualquier caso, lo que sí parece observarse es una curva de aprendizaje en los grupos que ensayan la biopsia selectiva de ganglio centinela, cuyos resultados mejoran a medida que aumenta su experiencia,<sup>(73)</sup> tal y como se ha venido observando en los tumores de cavidad oral.<sup>(38)(39)</sup>

Tanto PCR como OSNA comienzan a ensayarse para el análisis intraoperatorio del GC y los resultados preliminares, con sensibilidades que oscilan entre el 75% y el 89%, parecen abrir un camino viable para la aplicación de ambas técnicas.

Con estos datos parece que la BSGC todavía dista de ser el gold standard para el estadiaje ganglionar de los tumores de tiroides, pero no cabe duda de que se trata de una línea de investigación con muchas posibilidades, tal y como ha demostrado en otras localizaciones a lo largo de las últimas décadas.



## 7 CONCLUSIONES

- 1.** La biopsia selectiva de ganglio centinela ha demostrado ser una técnica válida para el estadiaje de los tumores de cavidad oral y orofaringe T1-T2 cN<sub>0</sub>.
- 2.** La biopsia selectiva de ganglio centinela permite evitar la linfadenectomía sistemática en los tumores de cavidad oral y orofaringe T1-T2 cN<sub>0</sub>.
- 3.** La biopsia selectiva de ganglio centinela no ha demostrado ser una técnica válida para el estadiaje de los tumores de tiroides.
- 4.** La biopsia selectiva de ganglio centinela no sustituye a la linfadenectomía, cuando esta se indica, en los tumores de tiroides.
- 5.** Tanto las investigaciones sobre la identificación del ganglio centinela en tumores de tiroides como aquéllas dedicadas al estudio intraoperatorio del ganglio centinela continúan con plena vigencia.



## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Grange JM, Stanford JL, Stanford CA. Campbell De Morgan's "Observations on cancer", and their relevance today. *J R Soc Med.* 2002; 95(6): 296–299.
2. Kennedy RH. Epithelioma of the lip with particular reference to lymph-node metastasis. *Ann Surg.* 1934; 99(1): 81-93.
3. Halsted WS. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to Januray, 1894. *Ann Surg.* 1894 Nov; 20(5): 497–555.
4. Bland KI, Copeland EM. *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Volumen 2.* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
5. Iyer NG, Shaha AR, Ferlito A, Thomas Robbins K, Medina JE, Silver CE, et al. Delphian node metastasis in head and neck cancers--oracle or myth? *J Surg Oncol* 2010;102(4):354–8.
6. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13(1):77–8.
7. Cabanas RM. An approach for the reatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456–66.
8. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392–9.
9. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993. 2(3):137–43
10. Taylor AT, Murray D, Herda S, Vansant J, Alazraki N. Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med* 1996;21:755–8.
11. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(6):538–41.
12. Boxen I, McCreedy D, Ballinger JR. Sentinel node detection and definition may depend on the imaging agent and timing. *Clin Nucl Med.* 1999;24(6):390-4.
13. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg.* 1994;220(6):759–67.
14. Cole DJ, Baron PL. Surgical management of patients with intermediate thickness melanoma: current role of elective lymph node dissection. *Semin Oncol.* 1996; 23(6):719-24.
15. Piepkorn M, Weinstock MA, Barnhill RL. Theoretical and empirical arguments in relation to elective lymph node dissection for melanoma. *Arch Dermatol.* 1997; 133(8): 995-1002.
16. Cafiero F, Peressini A, Gipponi M, Rainero ML, Villa G, Sertoli MR, Bertoglio S, Moresco L. Sentinel node biopsy in patients with

cutaneous melanoma. *Semin Surg Oncol.* 1998 Dec;15(4):284-6.

17. Dresel S, Weiss M, Heckmann M, Rossmüller B, Konz B, Tatsch K, Hahn K. Diagnosis of sentinel lymph node in malignant melanoma: preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe guidance. *Nuklearmedizin.* 1998 Aug;37(5):177-82.

18. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999 Mar;17(3):976-83.

19. Landi G, Polverelli M, Moscatelli G, Morelli R, Landi C, Fiscelli O, Erbazzi A. Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000 Jan;14(1):35-45.

20. Haddad FF, Stall A, Messina J, Brobeil A, Ramnath E, Glass LF, Cruse CW, Berman CG, Reintgen DS. The progression of melanoma nodal metastasis is dependent on tumor thickness of the primary lesion. *Ann Surg Oncol.* 1999 Mar;6(2):144-9.

21. Alex JC, Krag DN, Harlow SP, Meijer S, Loggie BW, Kuhn J, et al. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(2):135-40.

22. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual.* Chicago. Springer. 2002. [https://cancerstaging.org/referenc es- tools/deskreferences/Documents/A\\_JCC6thEdCancerStagingManualPart1.pdf](https://cancerstaging.org/referenc es- tools/deskreferences/Documents/A_JCC6thEdCancerStagingManualPart1.pdf) (último acceso 1 junio 2016).

23. Sección Murciana de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Melanoma Cutáneo Guía Clínica Práctica.* Murcia. Consejería de Sanidad y Política Social, Servicio Murciano de Salud. 2012. [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/231551-MELANOMA\\_WEB.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/231551-MELANOMA_WEB.pdf) (último acceso 1 junio 2016).

24. Sociedad Española de Oncología quirúrgica. *SEQO.* <http://www.seoq.org/recursos.html> (último acceso 1 junio 2016).

25. Haigh PI, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Oper Tech Gen Surg.* 2000;2(2):161-5.

26. Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJ, Hart AA, van Dongen JA, Kroon BBR. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1998; 24(5): 427-30.

27. Goldhirsch BA, Glick JH, Gelber RD, Coates AS. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. 2001;19(18):3817-27.

28. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al.

Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014;47(1):22–32.

29. Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(1):33–41.

30. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Bessent RG, 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):406–10.

31. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, MacDonald DG, Wittekind C, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(11):919–24.

32. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Broglie MA, Huber GF, Sorensen JA, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer [Internet].* 2015;51(18):2777–84.

33. Alkureishi LWT, Burak Z, Alvarez JA, Ballinger J, Bilde A, Britten AJ, 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):1915–36.

34. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers.* National Comprehensive Cancer Network. Inc. 2015. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf) (último acceso 1 junio 2016).

35. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel Lymphadenectomy in Thyroid Malignant Neoplasms. *Arch Surg.* 1998; 133:288-292.

36. Randolph G, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward D, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. *Thyroid.* 2012;22:1144--52.

37. Conzo G, Docimo G, Pasquali D, Mauriello C, Gambardella C, Esposito D, et al. Predictive value of nodal metastases on local recurrence in the management of differentiated thyroid cancer. Retrospective clinical study. *BMC Surg. BioMed.* 2013;13(Suppl 2):S3.

38. 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):2115–22.

39. Govers TM, Hannink G, Merx MAW, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;49(8):726–32.
40. Gómez-pedraza A, Herrera-guerrero M, Granados-garcía M, Villa- V. Ganglio centinela en cáncer de lengua móvil T1 tongue carcinoma. 2016;1(55):366–70.
41. Ekins 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):22–5.
42. Flach GB, Schie A Van, Witte BI, Hoekstra OS, Bree R De. Practice variation in defining sentinel lymph nodes on lymphoscintigrams in oral cancer patients. 2014;2249–56.
43. Dequanter D, Shahla M, Paulus P, Lothaire P. Long term results of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2013;6:799–802.
44. Flach GB, Bloemena E, Klop WMC, Van Es RJJ, Schepman KP, Hoekstra OS, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1-T2 staged oral cancer: The Dutch multicenter trial. *Oral Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;50(10):1020–4.
45. Fan SF, Zeng ZY, Peng HW, Guo ZM, Wang SL, Zhang Q. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in patients with cT1-2N0 oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(2):186–90.
46. Chung MK, Lee GJ, Choi N, Cho JK, Jeong HS, Baek CH. Comparative study of sentinel lymph node biopsy in clinically N0 oral tongue squamous cell carcinoma: Long-term oncologic outcomes between validation and application phases. *Oral Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;51(10):914–20.
47. Flach GB, Broglie MA, van Schie A, Bloemena E, Leemans CR, De Bree R, et al. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck. *Oral Oncol*. 2012;48(1):85–9.
48. Bredell MG. Sentinel lymph node mapping by indocyanin green fluorescence imaging in oropharyngeal cancer - preliminary experience. *Head Neck Oncol*. 2010;2:31.
49. Van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, Keereweer S, Jansen JC, van der Velden L, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping of the oral cavity in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2013;49(1):15–9.
50. Food and Drug Administration. *FDA approves Lymphoseek to help locate lymph nodes in patients with certain cancers*. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm343525.htm> (último acceso 1 junio 2016).
51. Navidea Biopharmaceuticals. *Lymphoseek (technetium Tc 99m tilmanocept) injection*.

<http://www.lymphoseek.com/mechanism-of-action.html> (último acceso 1 junio 2016).

52. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, Chepeha DB, Hall NC, Carroll WR, 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):3708-15.

53. Food and Drug Administration. *FDA approves Lymphoseek to help determine the extent of head and neck cancer in the body*. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm401085.htm> (último acceso 1 junio 2016).

54. Marcinow AM, Hall N, Byrum E, Teknos TN, Old MO, Agrawal A. Use of a Novel Receptor-Targeted (CD206) Radiotracer, <sup>99m</sup>Tc-Tilmanocept, and SPECT/CT for Sentinel Lymph Node Detection in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; 2013; 139(9): 895–902.

55. Bluemel C, Herrmann K, Kübler A, Buck AK, Geissinger E, Wild V, et al. Intraoperative 3-D imaging improves sentinel lymph node biopsy in oral cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(12)2257–64.

56. Honda K, Ishiyama K, Suzuki S, Oumi E, Sato T, Kawasaki Y, et al.. Sentinel lymph node biopsy using computed tomographic

lymphography in patients with early tongue cancer. 2015;135(5): 507–12.

57. Yamauchi K, Fujioka Y, Kogashiwa Y, Kohno N. Quantitative expression study of four cytokeratins and p63 in squamous cell carcinoma of the tongue : suitability for sentinel node navigation surgery using one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol*. 2011;64(10)875–9.

58. 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): 1020-30.

59. Trivedi S, Mattos J, Gooding W, Godfrey TE, Ferris RL. Correlation of Tumor Marker Expression with Nodal Disease Burden in Metastatic Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 149(2)261–8.

60. De Carvalho AC, Scapulatempo-Neo C, Maia DC, Evangelista AF, Morini MA, Carvalho AL, et al. Accuracy of microRNAs as markers for the detection of neck lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Med*. 2015; 13:108.

61. Goda H, Nakashiro K, Oka R, Tanaka H, Wakisaka H, Hato N, et al. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012; 48: (10)958-63.

62. Chung MK, Do I, Jung E, Son Y. Lymphatic Vessels and High

Endothelial Venules are Increased in the Sentinel Lymph Nodes of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma Before the Arrival of Tumor Cells. 2012;1595–601.

63. Govers TM, Takes RP, Baris Karakullukcu M, Hannink G, Merks MA, Grutters JP, 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):771–7.

64. 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. 2016;53:20–6.

65. Ji YB, Lee KJ, Park YS, Hong SM, Paik SS, Tae K.. Clinical Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy Using Methylene Blue Dye in Clinically Node-Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6)1868–73.

66. Jozaghi Y, Richardson K, Anand S, Mlynarek A, Hier MP, Forest VI, et al. Frozen section analysis and sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;42:48.

67. Larrad Jimenez A, de Quadros Borrajo P, Martin Duce A. Valoración del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides T1-T2. Estudio preliminar. *Cir Esp.* 2012;90(7):440-445.

68. Hao RT, Chen J, Zhao LH, Liu C, Wang OC, Huang GL, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroid

microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(8):718–24.

69. Lee SK, Kim SH, Hur SM, Choe JH, Kim JH, Kim JS. The Efficacy of Lateral Neck Sentinel Lymph Node Biopsy in Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2011;35(12)2675–82.

70. Lee J, Na K, Lee J, Lee S, An Y, Yoon J, et al. The usefulness and accuracy of sentinel lymph node biopsy using single photon emission computed tomography with <sup>99m</sup>Tc phytate to detect locoregional lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc.* 2013;84(4)195–201.

71. Cabrera RN, Chone CT, Zantut-Wittmann D, Ferreira DM, Pereira PS, Ferrari RJ, et al. Value of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: initial results of a prospective trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(4):971–9.

72. Garcia-Burillo A, Roca Bielsa I, Gonzalez O, Zafon C, Sabate M, Castellvi J, et al. SPECT/CT sentinel lymph node identification in papillary thyroid cancer: lymphatic staging and surgical management improvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(11)1645–55.

73. Assadi M, Yarani M, Zakavi SR, Jangjoo A, Memar B, Treglia G, et al. Sentinel node mapping in papillary thyroid carcinoma using combined radiotracer and blue dye methods. *Endokrynol Pol.* 2014;65(4):281–6.

74. Kaczka K, Fendler W, Borowiec M, Młynarski W, Pomorski L. First one-step nucleic acid amplification testing in papillary thyroid cancer

lymph nodes-a comparison with histopathology and real-time PCR. *Endokrynol Pol.* 2014;65(6):422–30.

75. Arcas GF, Del Carmen S, Gatus Caldero S, Baena Fustegueras JA, Igesias Felip C, Gonzalez Lopez O, et al. Diagnóstico de metástasis ganglionar en el carcinoma papilar de tiroides mediante cuantificación de mRNA para citoqueratina CK19 en comparación con las técnicas morfológicas convencionales. *Cir Esp.* 2014;92(Espec Congr):19.

76. 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):1260-4.