

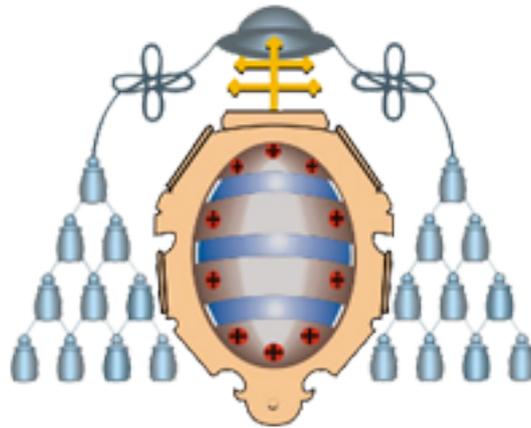
Universidad de Oviedo

**Programa de Doctorado
Investigación en Cirugía y Especialidades
Médico-Quirúrgicas**

***“Estudio comparativo entre la Disección
Cervical Supraomohioidea y la Biopsia de los
Ganglios Centinela en estadios T1-T2 del
Carcinoma Oral de Células Escamosas”***

**Josué Hernando Vázquez
Oviedo 2013**

Tesis Doctoral



Universidad de Oviedo

**Programa de Doctorado
Investigación en Cirugía y Especialidades
Médico-Quirúrgicas**

***“Estudio comparativo entre la Disección
Cervical Supraomohioidea y la Biopsia de los
Ganglios Centinela en estadios T1-T2 del
Carcinoma Oral de Células Escamosas”***

**Josué Hernando Vázquez
Oviedo 2013**

Tesis Doctoral



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: "Estudio comparativo entre la disección cervical supraomohioidea y la biopsia de los ganglios centinela en estadios T1-T2 del carcinoma oral de células escamosas"	Inglés: "Comparative study between elective neck dissection and sentinel node biopsy for early oral squamous cell"
2.- Autor	
Nombre: Josué Hernando Vázquez	
Programa de Doctorado: Investigación en Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas	
Órgano responsable: Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas	

RESUMEN (en español)

Se planteó un estudio prospectivo para evaluar las diferencias existentes en la estadificación cervical en función del empleo de una disección electiva supraomohioidea o la biopsia de los ganglios centinela en pacientes diagnosticados de carcinoma oral de células escamosas estadio T1-T2 N0.

Objetivos de trabajo.

A. Objetivo Principal.

Comparar el número de recidivas cervicales en función de la técnica de estadificación utilizada.

B. Objetivos Secundarios.

1. Comparar la supervivencia general y libre de enfermedad entre los dos grupos.
2. Valorar el rendimiento diagnóstico de cada uno de los métodos de estadificación a través de su sensibilidad y especificidad, determinando el valor predictivo positivo y negativo.
3. Evaluar la presencia y el grado de disfunción del hombro, características de las cicatrices cervicales y presencia de linfedema, en función de los dos tipos de estadificación objeto de estudio.
4. Conocer si existen diferencias en la variable ansiedad estado dependiente de el tipo de estadificación empleado.
5. Comparar el Tiempo de cirugía y la Estancia Hospitalaria entre los grupos.
6. Realizar una aproximación estimativa del análisis de costes de ambos procedimientos.

Material y método.

El grupo de pacientes que se sometió a la disección cervical supraomohioidea se compuso de 41 pacientes y 29 en el grupo de la biopsia de los ganglios centinela.

Las variables obtenidas del estudio del tumor primario y de los ganglios linfáticos centinela se obtuvieron del estudio anatomopatológico de las piezas histológicas. Se analizó su comportamiento según apareciera una recidiva cervical o no.

El rendimiento diagnóstico de las pruebas se derivó de la obtención de resultados verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos, todos constatados anatomopatológicamente.

Para validar el grado de disfunción del hombro se empleó la escala de Constant. Las características de la cicatriz cervical se obtuvieron con una escala objetiva y el grado de linfedema se obtuvo mediante la puntuación modificada para la escala de Foldi y cols.

El cuestionario de ansiedad estado/rasgo de STAI permite conocer mediante la autoevaluación los niveles de ansiedad como estado y como rasgo.

Se comparó el tiempo de cirugía empleado (minutos) para realizar la resección del tumor y la técnica de estadificación, así como la estancia de ingreso hospitalario (días).

Para la descripción de los costes derivados para cada paciente, perteneciente a uno u otro grupo, se confeccionó una hoja de gasto adecuada a nuestra muestra de paciente.

El procedimiento inferencial de la información recopilada se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 20.0



Resultados.

1. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidivas cervicales para los dos grupos de tratamiento, ni en el total de los pacientes ni para el subgrupo pN0 ($p=0.49$ y $p=0.69$, respectivamente).
2. La supervivencia general y libre de enfermedad entre los dos grupos de estadificación mostró resultados similares en el total de las muestras y para el subgrupo pN0.
3. Para los pacientes sometidos a la biopsia de los ganglios centinela, el grado de diferenciación histológica y el diámetro mayor del segundo ganglio resecaado presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los que desarrollaron recidivas cervicales y los que no ($p=0.039$ y $p=0.046$).
4. La sensibilidad y el valor predictivo negativo fue de 0.6 y 0.92 para el grupo de la disección cervical supraomohioidea, y del 0.6 y 0.923 para el grupo de la biopsia de los ganglios centinela.
5. El grado de afectación de la función del hombro y otro tipo de morbilidades fueron significativamente mayores en el grupo de la disección cervical supraomohioidea.
6. No se observaron diferencias para la ansiedad-rasgo ni ansiedad-estado entre los dos grupos de tratamiento ($p=0.54$ y $p=0.45$, respectivamente).
7. El tiempo de cirugía y la estancia media hospitalaria fueron significativamente menores en el grupo de la biopsia de los ganglios centinela.
8. Tras recoger los datos respecto de los costes derivados de cada técnica, podemos concluir que la realización de estas técnicas en los pacientes pN0 con evolución favorable generó un mayor gasto para la disección cervical supraomohioidea (40 % aproximadamente).

Conclusión.

La técnica de la biopsia de los ganglios centinela puede sustituir a la disección cervical supraomohioidea, como método de estadificación cervical en el carcinoma oral de células escamosas en estadios precoces de la enfermedad, con una menor morbilidad y coste asociado.

RESUMEN (en Inglés)

A prospective study was performed for the assessment of the differences on two cervical staging techniques. Supraomohyoid elective neck dissection or sentinel node biopsy were carried out for T1-T2 N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity.

Aims of the study

1.Principal aim.

To compare neck recurrences depending on neck staging technique used.

2.Secondary aim.

1. To compare overall and disease-free survival between the two groups.
2. To assess likelihood ratios of staging methods. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated.
3. To assess the shoulder dysfunction level, cervical scar features and the presence of lymphedema according to the two staging tools.
4. To know if there are differences in the anxiety variable state dependent of the kind of staging method applied.
5. To compare operating time and in-hospital stay between groups.
6. To make an estimative approach of cost-effectiveness.

Materials and method.

Forty-one patients were submitted to supraomohyoid neck dissection group and 29 underwent sentinel node biopsy procedure.

Pathologic characters of primary tumour and sentinel lymph nodes were recorded. Their clinical behaviour were analysed on neck recurrences.

Likelihood ratios were derived from true positive, true negative, false positive and false negative values, all pathologically contrasted.

To validate shoulder dysfunction, Constant score was used. Cervical scar features were obtained with an objective scale and lymphedema grade was obtained by modified scale



described by Földi et al.

State-trait anxiety inventory (STAI) is comprised of separate self-reported scales for measuring state anxiety and trait anxiety.

Operating time (minutes) and in-hospital stay (days) were compared between groups. Operating time comprised tumour resection and performance of neck staging technique.

Description of cost-effectiveness for patient from each group was performed.

All statistical tests were performed using SPSS statistics 20.0 software.

Results.

1. No statistically significant differences on cervical recurrences for both treatment groups were observed, either in total or for pN0 patients subgroup ($p=0.49$ and $p=0.69$, respectively).
2. Overall and disease-free survival between groups showed similar results in the total sample and for pN0 subgroup.
3. In sentinel node biopsy group, pathological differentiation grade and size of second sentinel node resected showed statistically significant differences between patients with neck recurrence and those without ($p = 0.039$ and $p = 0.046$).
4. The sensitivity and negative predictive value was 0.6 and 0.92 for neck dissection group, and 0.6 and 0.923 for sentinel node biopsy group.
5. Impairment of shoulder function and other morbidities were significantly higher in neck dissection group.
6. No differences were observed for trait-anxiety and state-anxiety between groups ($p = 0.54$ and $p = 0.45$, respectively).
7. Operating time and in-hospital stay were significantly lower in sentinel node biopsy group.
8. After collecting costs data of each staging tool, can be concluded that the performance of these techniques in patients with favorable pN0 generated more spending for supraomohyoid neck dissection (40% approximately).

Conclusion.

Sentinel node biopsy could replace elective neck dissection as neck staging method in early oral squamous cell carcinoma, with less morbidity and cost.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincera gratitud al director de esta tesis:

Prof. Dr. Luís Manuel Junquera, por su apoyo continuo y su ayuda inestimable. Además de maestro, amigo.

Al Dr. Pedro Villarreal, el otro pilar sin el que este trabajo no se podría haber llevado a cabo. Gracias también por tu apoyo incondicional en estos meses difíciles.

Al Dr. Luís García Consuegra y al Dr. Francisco Álvarez por su ayuda y trabajo dedicado en el análisis estadístico.

Al personal del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Central de Asturias, sin ellos no hubiera sido posible el desarrollo de la técnica del ganglio centinela.

Al Servicio de Radiodiagnóstico del citado hospital por su disponibilidad en todo momento para el estudio de las imágenes.

Al Servicio de Anatomía patológica del Hospital Universitario Central de Asturias por su trabajo a la hora de analizar las piezas tumorales y los ganglios linfáticos.

A nuestros pacientes que sufren esta penosa enfermedad, que son siempre el objetivo primordial de cualquier investigación médica.

A mi Padre, Médico. Gracias por transmitirme todos los días, con tu ejemplo, los valores humanos y actitudes tan importantes como la valentía, el espíritu de superación, la independencia de opinión, el ansia de saber y una curiosidad que siempre se renueva.

A Raquel y Eloy, mi pequeña familia, que es mi sustento y apoyo, por todo el tiempo que les robo y les pertenece.

A mis Hermanos de Comunidad, gracias por vuestra Oración.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

BGC: biopsia de los ganglios centinela

CO: cáncer oral

CDV: calidad de vida

cN0: cuello clínica y radiológicamente libre de enfermedad

cN+: cuello clínica y radiológicamente sospechoso de presentar enfermedad

DCE: disección cervical electiva

DE: desviación estándar

DF: disección cervical funcional

DR: disección cervical radical

DSOH: disección cervical supraomohioidea

E: especificidad

FN: falso negativo

GC: ganglio centinela

MBq: megabecquerio

PAAF: punción aspiración con aguja fina

PET: tomografía de emisión de fotones

pN0: estudio histológico de los ganglios linfáticos libre de enfermedad

pN+: estudio histológico de los ganglios linfáticos con evidencia de enfermedad

RM: resonancia magnética

RT: radioterapia

S: sensibilidad

SG: supervivencia general

SLE: supervivencia libre de enfermedad

TC: tomografía computarizada

TP: tumor primario

VP: verdadero positivo

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN..... pág. I

1. Cáncer oral. Generalidades	pág. 2
1.1. Concepto de cáncer oral	pág. 2
1.2. Carcinoma de células escamosas	pág. 3
1.3. Clasificación topográfica del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral	pág. 4
1.4. Clasificación topográfica de los niveles ganglionares cervicales	pág. 5
1.5. Clasificación TNM	pág. 7
2. Epidemiología del cáncer oral	pág. 10
2.1. Incidencia	pág. 10
2.2. Prevalencia	pág. 11
2.3. Supervivencia y mortalidad	pág. 11
3. Tratamiento del cuello en estadios tempranos de la enfermedad	pág. 13
4. Papel del ganglio centinela en el cáncer oral	pág. 18
5. Planteamiento del estudio	pág. 25

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN,

OBJETIVOS E HIPÓTESIS..... pág. 26

1. Pregunta de investigación	pág. 27
2. Objetivos	pág. 27
2.1. Objetivo principal	pág. 27
2.2. Objetivos secundarios	pág. 27
3. Hipótesis	pág. 28

III.MATERIAL Y MÉTODO..... pág. 29

1. Muestreo	pág. 30
1.1. Población diana	pág. 30
1.2. Población accesible	pág. 30
1.3. Población a estudio	pág. 32
1.4. Técnica de muestreo	pág. 33
2. Técnicas de estratificación cervical	pág. 34
2.1. Disección cervical supraomohioidea	pág. 34
2.2. Biopsia de los ganglios centinela	pág. 36
3. Otras variables a medir	pág. 37
3.1. Variables biométricas	pág. 37
3.2. Variables evolutivas y de seguimiento	pág. 37
3.3. Funcionalidad del hombro y otras complicaciones	pág. 37
3.3.1. Funcionalidad del hombro	pág. 37
3.3.2. Otras complicaciones	pág. 49
3.4. Niveles de ansiedad estado-rasgo	pág. 50
3.5. Tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria	pág. 54
3.6. Valoración de costes	pág. 54
4. Plan de trabajo	pág. 55
5. Análisis de los datos y estadística	pág. 56
5.1. Estadística descriptiva	pág. 56
5.2. Estadística inferencial	pág. 57

IV.RESULTADOS..... pág. 60

1. Estadística univariante o descriptiva	pág. 61
1.1. Variables biométricas	pág. 61
1.2. Caracteres del tumor primario	pág. 63
1.3. Descripción de la cirugía cervical	pág. 70

1.4.	Variables evolutivas y de seguimiento	pág. 87
1.5.	Complicaciones	pág. 95
1.6.	Tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria	pág. 97
2.	Análisis inferencial bivariantes	pág. 102
2.1.	Objetivo principal	pág. 103
2.2.	Objetivos secundarios	pág. 104
3.	Valoración de costes	pág. 118

V. DISCUSIÓN..... pág. 124

1.	Capacidad diagnóstica de la técnica de la biopsia de los ganglios centinela en los cuellos clínica y radiológicamente negativos en los pacientes con carcinoma oral	pág. 125
2.	Consecuencia de la positividad y/o negatividad de la biopsia de los ganglios centinela: recidivas y supervivencia	pág. 134
3.	Complicaciones DSOH versus complicaciones BGC. Perfiles de gasto	pág. 145
4.	Ansiedad estado-rasgo en los pacientes sometidos a la DSOH versus BGC	pág. 152
5.	Perspectivas futuras para la biopsia de los ganglios centinela	pág. 156

VI.CONCLUSIONES..... pág. 164

VII.BIBLIOGRAFÍA..... pág. 167

VIII. ANEXO I pág. 202

IX. ANEXO II..... pág. 207

I. INTRODUCCIÓN

I. Cáncer oral. Generalidades.

I.1. Concepto de cáncer oral.

Las neoplasias que asientan en la mucosa oral son aquellas que se presentan en los labios, mucosa bucal, encía, paladar, lengua y suelo de la boca. El cáncer oral (CO) es un tumor cada vez más frecuente dentro del grupo de los tumores de cabeza y cuello, representando el 5 % del total de neoplasias de la economía.^{1,2}

Los factores de riesgo independientes más frecuentemente asociados con su génesis son el alcohol y el tabaco, sin olvidar otros determinantes como la mala higiene oral, los déficits vitamínicos, contaminantes profesionales, luz solar y determinados hábitos perniciosos genuinos de áreas geográficas muy concretas.³⁻⁷

La mayoría de estas neoplasias se desarrollan a partir del epitelio de la mucosa oral, por lo que se tratan de carcinomas de células escamosas. Los subtipos presentes en la forma convencional son el carcinoma acantolítico, adenoescamoso, basaloide, canalicular, papilar, espinocelular y verrucoso.⁸⁻¹¹

Los carcinomas linfoepiteliales (no nasofaríngeos) constituyen el otro tipo de variante histológica en los carcinomas que asientan en la cavidad oral, independiente de los anteriores.¹²

I.2. Carcinoma de células escamosas.

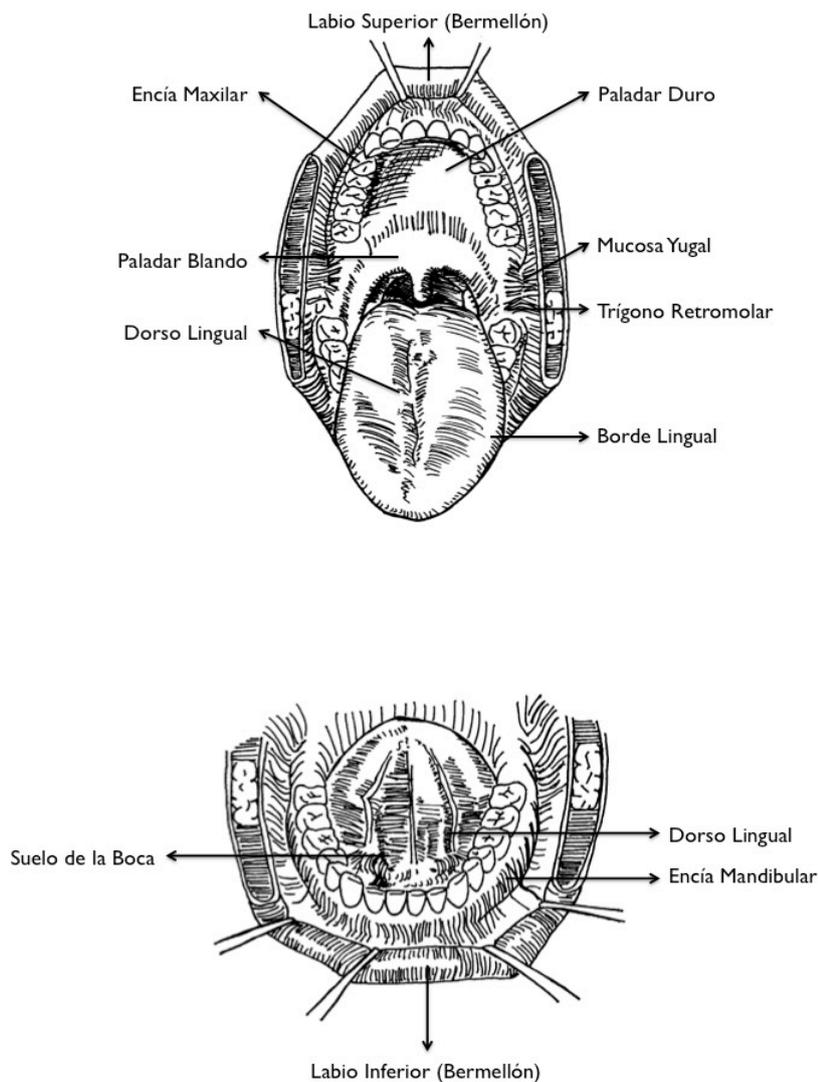
Esta neoplasia supone el 90 % de los tumores de la cavidad oral.^{13,14} Surge del epitelio pavimentoso de la cavidad oral y con un crecimiento celular anárquico, rompe la membrana basal e invade el estroma subyacente. También se denomina carcinoma espinocelular o carcinoma epidermoide.^{8,15}

Analizando la morfología histológica de este tumor y su mayor o menor semejanza con el epitelio normal del que deriva, el carcinoma epidermoide se clasifica en tres grados:^{7,16,17}

1. Carcinoma epidermoide bien diferenciado. Puede formar queratina, al igual que el epitelio normal, por lo que se producen conglomerados en el centro de grupos celulares (*globos o perlas córneas*). Los elementos epiteliales se disponen en nidos, cordones o masas sólidas con límites bien definidos.
2. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. La similitud con el epitelio normal es menor y se observan un menor número de *perlas córneas* con abundantes fenómenos de queratinización celular individual.
3. Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado. Los elementos celulares neoplásicos apenas guardan semejanzas con las células epiteliales normales.

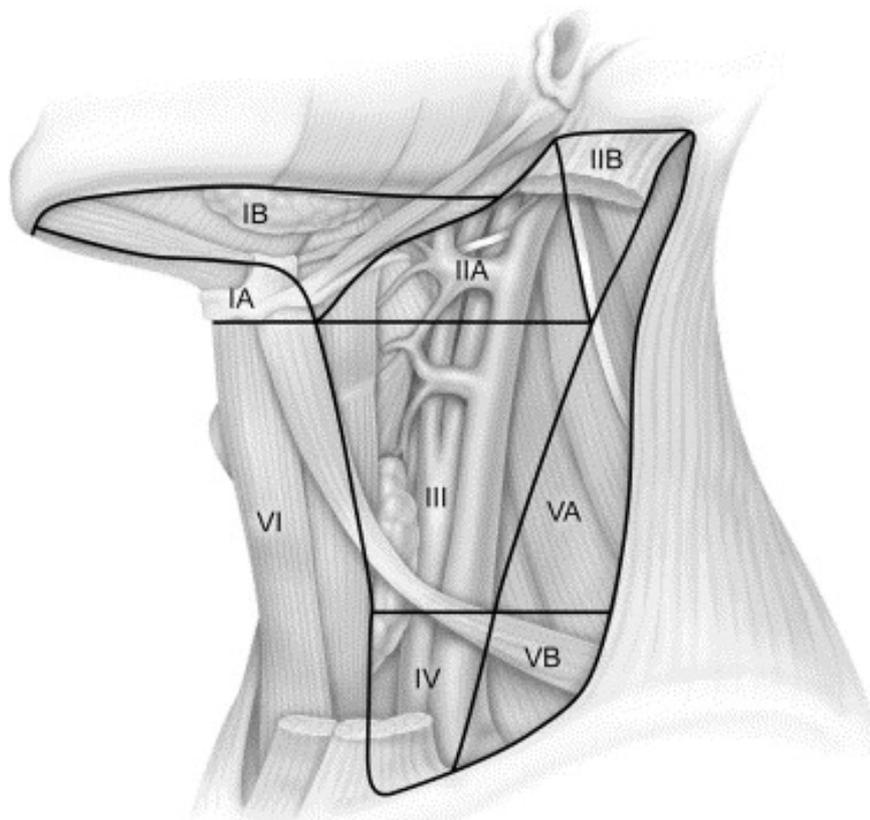
1.3. Clasificación topográfica del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral.

La cavidad oral, como define el comité americano del cáncer (American Joint Committee on Cancer-AJCC), se extiende desde la unión cutáneo mucosa de los labios hasta la unión entre paladar duro y blando en su porción más craneal y, caudalmente, hasta la “V” lingual. La AJCC divide las superficies mucosas en labio (bermellón superior e inferior con las comisuras), la mucosa bucal (mucosa yugal, mucosa de los labios, vestíbulo bucal y trígono retromolar), encía mandibular y maxilar, paladar, mucosa lingual (borde lingual, cara ventral y dorsal) y el suelo de la boca.¹⁸



I.4. Clasificación topográfica de los niveles ganglionares cervicales.

La organización clásica de los nódulos linfáticos se establecía en función de la estructura nerviosa o vascular adyacente. Así, la “cadena linfática espinal” y la “cadena cervical transversa”, por ejemplo, se disponían a lo largo del XI par craneal y la arteria cervical transversa, respectivamente. En 1981, Shah y cols,¹⁹ sugirieron que la clasificación clásica debía ser sustituida por otra más simple y basada en niveles, sistema que ya se utilizaba en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Otras modificaciones a este sistema han resultado en un nuevo sistema de clasificación aprobado por la “American Head and Neck Society” y la “American Academy of Otolaryngology”.²⁰⁻²³ Destacar que las regiones linfáticas buccal y retrofaríngea no se incluyen por lo raramente que se afectan en los tumores de cavidad oral.



- Nivel I: Contiene los ganglios submandibulares y submaxilares. Su límite inferior lo componen el vientre anterior y posterior del músculo digástrico junto al hueso hioides. El límite superior es la basal de la mandíbula.
- Nivel II: Contiene los ganglios yugulares superiores y se extiende desde la base del cráneo hasta el hueso hioides. El subgrupo IIA lo componen los ganglios anteriores al nervio espinal o XI par craneal. Los ganglios con localización posterior al citado nervio se sitúan en el nivel IIB o también llamado “*triángulo retroespinal*”.
- Nivel III: Contiene los ganglios yugulares medios. Se extiende desde el hueso hioides hasta el borde inferior del cartílago cricoides.
- Nivel IV: Contiene los ganglios yugulares bajos. Se extiende desde el borde inferior del cartílago cricoides hasta la clavícula.
- Nivel V: Contiene los ganglios situados en el triángulo cervical posterior. Sus límites posterior, anterior e inferior son el borde anterior del músculo trapecio, borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y la clavícula, respectivamente.
- Nivel VI: Contiene los ganglios del compartimento central. Se extiende desde el hueso hioides hasta el espacio celular de Burns. Los límites laterales son los bordes internos de las vainas carotídeas.

I.5. Clasificación TNM.

La clasificación TNM promovida por el “American Joint Committee on Cancer” en el 2010 es aplicable a todos los carcinomas que se diagnostican en la cavidad oral, salvo para los melanomas malignos.¹⁸

Tumor primario (T).

TX No puede identificarse.

T0 No existe evidencia del tumor primario.

Tis Carcinoma in situ.

T1 Tumor menor o igual a 2 cm de diámetro mayor.

T2 Tumor mayor de 2 cm pero menor a 4 cm de diámetro mayor.

T3 Tumor mayor de 4 cm en su diámetro mayor.

T4a Enfermedad local moderadamente avanzada.

Labio. El tumor invade el hueso subyacente, nervio alveolo-dentario inferior, suelo de la boca o piel del mentón o de la nariz.

Cavidad oral. El tumor invade las estructuras adyacentes: el hueso cortical (maxila o mandíbula), la musculatura extrínseca lingual (músculos geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso), el seno maxilar o la piel.

T4b Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio masticador, apófisis pterigoides, base del cráneo o engloba la arteria carótida interna.

Ganglios Linfáticos regionales (N).

NX No se identifican.

N0 No presenta ganglios linfáticos regionales metastásicos.

N1 Metástasis en un único ganglio linfático de 3 cm o menos en su diámetro mayor.

N2a Metástasis en un único ganglio linfático mayor de 3 cm pero menor de 6 cm de diámetro mayor.

N2b Metástasis ganglionares múltiples ipsilaterales, todas menores de 6 cm de diámetro mayor.

N2c Metástasis ganglionares múltiples contralaterales o bilaterales, ninguna mayor de 6 cm de diámetro mayor

N3 Metástasis ganglionar mayor de 6 cm en su diámetro mayor.

La presencia de nódulos linfáticos mediastínicos se consideran ganglios linfáticos regionales (nivel VII). Las adenopatías situadas en la línea media se consideran ipsilaterales.

Para los ganglios centinelas se distingue entre los depósitos tumorales como "células tumorales aisladas", determinadas como pN0 (i+, sn) y "micrometástasis", consideradas como ganglio positivo para enfermedad y definido como pN+ (mi, sn). Las "macrometástasis" en los ganglios centinela se clasifican como pN+ (sn).

Metástasis a distancia (M).

M0 No presenta metástasis a distancia.

M1 Presencia de metástasis a distancia.

La tabla adjunta resume los grupos de estadificación para los tumores de cavidad oral, salvo para los melanomas malignos:

ESTADIO	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	
Estadio I	T1	N0	
Estadio II	T2	N0	
Estadio III	T1-2	N1	
	T3	N0-1	M0
Estadio IVA	T1-3	N2	
	T4a	N0-2	
Estadio IVB	Cualquier T	N3	
	T4b	Cualquier N	
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tis: tumor *in situ*;

2. Epidemiología del cáncer oral.

2.1. Incidencia.

Cada año se diagnostican aproximadamente 275.000 nuevos casos de cáncer de cavidad oral (CO) en el mundo. Tres cuartas partes afectan a pacientes de países en vías de desarrollo mientras que en los países occidentales es el octavo tumor más frecuente.^{1,24-26} Entre el año 2004-2008, 40250 casos de CO se diagnosticaron en los Estados Unidos.²⁶ En España, la incidencia se sitúa entre 11-15 casos por 100.000 habitantes en hombres y 2.1-6 por 100.000 habitantes en mujeres. Esto nos coloca en el tercer puesto de la Unión Europea.²⁷

La proporción hombre-mujer en el CO es aproximadamente 3:1. En los últimos años se ha constatado un aumento en el número de nuevos casos en mujeres, seguramente producto de los cambios en el estilo de vida. A pesar de que la proporción de nuevos casos entre mujeres de raza negra y blanca es similar, los hombres de raza negra tienen hasta un 30 % más riesgo de padecer CO.²⁶

La edad media al diagnóstico suele rondar los 60 años, pero la incidencia en pacientes menores de 40 años parece ir en aumento. Este hecho parece obedecer a la infección por virus de papiloma humano (16 y 18).^{26,28,29}

Aunque los tumores de cabeza y cuello son relativamente raros, constituyen el 6º cáncer humano más frecuente. Sin embargo, existe una gran variabilidad geográfica con una mayor incidencia en América del Sur, Sudeste asiático y la India, donde el cáncer oral supone el 40 % de los tumores malignos.³⁰

2.2. Prevalencia.

En 1998, 219.175 pacientes presentaban historia de CO u orofaríngeo en los Estados Unidos con un porcentaje de casos en afroamericanos de 7.9 %, seguramente por el peor pronóstico de estos pacientes. En España, existe una prevalencia anual de 4032 varones y 959 mujeres que presentaron CO. El número de casos prevalentes tras 1, 3 y 5 años de seguimiento fue de 3524, 8715 y 12350 en varones y 821, 2122 y 3200 en mujeres (número de casos de cáncer prevalentes en España, según estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer para el año 2002).^{25,31}

El CO, a nivel mundial, supone el tercer tumor más frecuente después del cáncer de mama y el cáncer colorrectal. De los 1.6 millones de pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, aproximadamente el 50 % presenta un carcinoma oral.²⁵

2.3. Supervivencia y Mortalidad.

Las neoplasias orales presentan una de las supervivencias más bajas: alrededor de 50 % en 5 años. En Estados Unidos, la supervivencia relativa a 5 años, para todas las razas fue de cerca del 70 % en el periodo comprendido entre 2001-2007.²⁶ En España fallecieron 1730 pacientes varones a causa de CO y faringe en 2006. Para edades comprendidas entre 40-59 años, el CO y orofaríngeo se sitúan en el tercer puesto de mortalidad para varones y el 14º puesto para mujeres, con 646 y 88 fallecidos, respectivamente (datos obtenidos de www.seom.org). El factor aislado que tiene más efecto sobre la supervivencia es la presencia de adenopatías metastásicas.³² En estadios I-II, la presencia de enfermedad regional disminuye la supervivencia a los 5 años de 82 % al 53 %.²⁶

A nivel mundial, la mortalidad del cáncer oral fue de 127.000 pacientes.²⁵
Estos datos fueron proporcionalmente mayores para los países en vía de desarrollo, seguramente por el mejor manejo de estos pacientes en los países desarrollados.²⁵

3. Tratamiento del cuello en estadios tempranos de la enfermedad.

Los carcinomas de células escamosas orales y orofaríngeos se consideran verdaderas enfermedades loco-regionales por su tendencia a diseminarse a través de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos cervicales.^{33,34} En el momento actual, las técnicas diagnósticas existentes no permiten detectar de forma totalmente fidedigna la presencia de metástasis ganglionares, siendo necesaria la realización de una linfadenectomía cervical y su posterior estudio histopatológico, para determinar su presencia.³⁵

El instrumento diagnóstico más eficaz es la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía pero, incluso en manos expertas, la sensibilidad oscila entre 48-75 %.³⁶⁻³⁹ La tomografía computarizada (TC) y la resonancia nuclear magnética (RM) son herramientas similares en cuanto a la habilidad para determinar la existencia de enfermedad regional con una sensibilidad de 38-92 % y especificidad de 41-100 %.⁴⁰⁻⁴³ El TC se emplea más comúnmente por la rapidez, bajo coste y mayor tasa de identificación de adenopatías necrosadas.⁴⁴ Las técnicas de imagen definen una adenopatía sospechosa de malignidad como aquella con diámetro mayor de 10 mm.⁴⁵

Recientemente, el empleo de la tomografía de emisión de positrones (PET) asociada al TC se ha empleado para la identificación de tumores primarios de cabeza y cuello observando su eficacia en la estadificación cervical.^{46,47} La sensibilidad y especificidad del PET-TC oscila entre 71-96 % y 86-94 %, respectivamente, y muchos autores han sugerido que podría sustituir al TC / RM como método estándar de estadificación cervical.^{48,49} En 2005, Ng y cols.⁴⁷ publicaron un trabajo donde concluían que el PET-TC era superior al TC/RM en la identificación de enfermedad

cervical, mostrando una mayor sensibilidad. Sin embargo, el factor limitante de este estudio fue el hallazgo de una tasa de falsos negativos (FN) del 25 %.

En las últimas dos décadas, muchos esfuerzos se han enfocado en demostrar algún elemento predictor de riesgo para metástasis cervicales ocultas, determinando que el único factor pronóstico independiente es el grosor del tumor primario.⁵⁰⁻⁵² Sin embargo, este parámetro, junto con otras características del tumor, no son todavía suficientes para suplir la necesidad de realizar un procedimiento quirúrgico de estadificación cervical.⁵³ Esto se debe a la amplia variabilidad en la medición de las muestras, el tratamiento de las mismas y la inexactitud de la toma de las biopsias.⁵⁴

La disección cervical electiva (DCE) se mantiene como el “gold standard” para el manejo de los pacientes clínica y radiológicamente libres de enfermedad cervical (cN0), y nos aporta información sobre el estado cervical, además de tratar a aquellos pacientes con nódulos positivos (pN+).⁵⁵⁻⁵⁷ En 2004, Haberal y cols.⁴¹ mostraron que la exploración clínica, ecografía y el TC eran significativamente peores en la identificación de la enfermedad metastásica oculta, cuando la comparábamos con la disección cervical.

La técnica quirúrgica ha evolucionado mucho con los años desde que en 1906, Crile publicara un abordaje sistemático en el tratamiento del cuello en el contexto del cáncer de cabeza y cuello.⁵⁸ Esta intervención comprendía la resección en bloque de los ganglios linfáticos de los 5 niveles cervicales, junto al músculo esternocleidomastoideo (ECM), nervio accesorio espinal, glándula submandibular, músculo omohioideo, porción caudal de la glándula parótida, ramas periféricas del plexo cervical y la vena yugular interna. El tremendo impacto de este trabajo revolucionó el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, convirtiéndose en un procedimiento de rutina. En 1945, Dargent y cols.,⁵⁹ describieron la realización de

una disección cervical radical (DR) bilateral aconsejando respetar una vena yugular interna. En trabajos posteriores se recomendó preservar el nervio accesorio espinal, por la importante merma funcional del hombro que conlleva su sacrificio.

La DR produce una gran morbilidad y deformidad secundaria a la resección de las importantes estructuras cervicales antes mencionadas.^{60,61} En años sucesivos, se publicaron numerosas modificaciones a esta técnica, para conseguir una reducción en la morbilidad, con iguales resultados a largo plazo. La introducción de la disección cervical funcional (DF), permitió realizar la disección de todos los niveles ganglionares cervicales, preservando el ECM, el nervio accesorio espinal y la vena yugular interna. Bocca y cols.⁶² junto a Gavilan y cols.,⁶³ popularizaron esta técnica menos agresiva e igualmente efectiva para el tratamiento y estadificación de los tumores de cabeza y cuello.⁶⁴

Existe cierta controversia en la nomenclatura de las distintas disecciones cervicales que conviene aclarar. Existen tres tipos de DR modificada, según la estructura cervical noble que se reseca:⁶⁵

Tipo I: resección de la vena yugular interna y ECM.

Tipo II: resección únicamente de la vena yugular interna.

Tipo III: se conservan las tres estructuras.

El término “*disección cervical funcional*” ha sustituido al de “*disección cervical radical modificada*”. La DF es equivalente al tipo III de la DR modificada, en tanto que se conservan la vena yugular interna, nervio espinal y músculo esternocleidomastoideo. Sin embargo, la DF se acepta como un procedimiento basado en sólidos conceptos anatómicos, derivados de la existencia de elementos fasciales que dividen el cuello en distintos compartimentos.^{65,66}

En los últimos años, se ha producido un cambio de mentalidad producto de los trabajos publicados por Lindberg, Shah y Byers, que describen los patrones más comunes de drenaje linfático, en función de las distintas localizaciones del tumor primario.^{33,67,68} En general, los niveles I-III deben ser resecaados en carcinomas epidermoides que asientan en la cavidad oral y orofaringe. Los niveles II-IV para laringe e hipofaringe. Los niveles II-V, así como la región suboccipital superficial y profunda, para lesiones de la región posterior del cuero cabelludo, postauricular y suboccipital (melanoma y carcinoma cutáneo). La disección de los compartimentos centrales del cuello, niveles VI y VII, se reservan para los carcinomas de tiroides.

Estudios clínico-patológicos corroboran el hecho de que el empleo de la DF supone un sobretratamiento innecesario en el proceso de estadificación del carcinoma oral cN0. En un estudio prospectivo multicéntrico diseñado para comparar la DF y la disección cervical supraomohioidea (DSOH), en el manejo de estos pacientes, los índices de recurrencia y supervivencia libre de enfermedad fueron similares en ambos grupos de estudio.⁶⁹ Otros autores demostraron la baja incidencia de metástasis ganglionares en el nivel V, en ausencia de enfermedad en el resto de niveles.⁷⁰ Por tanto, en la actualidad, la DSOH, que incluye únicamente los niveles I-III, es la técnica de elección en aquellos pacientes que presentan un carcinoma oral cN0.⁷¹

Fletcher⁷² estableció que la irradiación electiva del cuello puede producir resultados equivalentes a la disección cervical en pacientes con cáncer oral (CO) y constituir una técnica alternativa al DSOH.^{73,74} Las ventajas principales del uso de la cirugía son la posibilidad de un estudio anatomopatológico de la pieza, evitar las complicaciones inherentes al tratamiento radioterápico y reservar esta terapia si fuera necesaria. En ocasiones se puede emplear en aquellos pacientes que lo prefieran, y se ha descrito la eficacia en el tratamiento de los tumores de lengua con braquiterapia y radioterapia (RT) externa.⁷⁵ En caso de tratar el tumor primario mediante RT, se irradiará también el cuello.⁷⁶

La política “*wait and see*” rechaza el empleo de una cirugía cervical evitando sus efectos deletéreos, sin embargo, el tratamiento de las metástasis ulteriores incluye cirugías más agresivas y el empleo de RT postoperatoria con un empobrecimiento del pronóstico.⁷⁷

Teniendo en cuenta que la incidencia de metástasis ocultas es de aproximadamente 30 % en carcinomas orales T1-T2, el empleo de la DSOH provoca un sobre tratamiento en cerca del 70-80 % de los pacientes.^{67,78}

4. Papel del Ganglio Centinela en el Cáncer Oral.

El concepto de ganglio centinela (GC), descrito por primera vez por Cabanas en 1977 en su trabajo sobre el carcinoma de células escamosas de pene,⁷⁹ se define como la primera/s adenopatía/s donde un tumor sólido metastatiza. La técnica de la biopsia de los ganglios centinela (BGC) se basa en la premisa de que el flujo linfático se realiza de forma secuencial y predecible, dirigiéndose en primer lugar al GC, para posteriormente diseminarse al resto de ganglios linfáticos regionales adyacentes.⁸⁰ De esta forma, el estado histológico del GC representa el estado del resto de ganglios cervicales. Si en el GC no existe infiltración metastásica, el resto de los ganglios linfáticos regionales pueden presumirse libres de enfermedad. Por el contrario, si existe enfermedad metastásica en algún GC, existe una probabilidad mayor de que otros ganglios estén afectados y debería realizarse el tratamiento quirúrgico del área ganglionar afectada.⁸⁰ Por tanto, únicamente se realizaría un procedimiento más extenso en caso de presentar un GC con enfermedad metastásica. Esto nos permite seleccionar a los pacientes y evitar disecciones cervicales innecesarias.

Morton y cols⁸¹ emplearon el concepto de BGC para el tratamiento de los melanomas de cabeza y cuello clínica-radiológicamente libres de enfermedad cervical (cN0). En este estudio prospectivo se identificaron intraoperatoriamente el 82 % de los GCs y se determinó un índice de falsos negativos (FN) menor de 1 %. Este modelo basado en la realización inicial de BGC, completando posteriormente la disección cervical, se ha empleado para validar esta técnica en múltiples localizaciones anatómicas.^{82,83} Actualmente, la BGC se ha mostrado como un excelente predictor de enfermedad metastásica ganglionar para melanoma y cáncer de mama, siendo procedimientos dentro del protocolo de tratamiento de estos

tumores.⁸⁴⁻⁸⁸ También ha sido utilizado con éxito para la estadificación de otros tumores como el de pene,⁸⁹ vulva⁹⁰ y el carcinoma de células de Merckel.⁹¹

Alex y Krag describieron por primera vez con éxito el empleo de la sonda exploratoria gamma para localizar las metástasis cervicales provenientes de un carcinoma epidermoide supraglótico.⁹² Sin embargo, otros investigadores obtuvieron resultados menos satisfactorios y mostraban mayor dificultad para identificar y resear los GCs.⁹³⁻⁹⁵ Además, el pequeño tamaño de la muestra limitaba estos trabajos, recibiendo el rechazo por parte de otros autores, hasta el punto de sugerirse el abandono de la BGC para el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello.⁹⁴ En 1999, Shoaib y cols.⁹⁶ demostraron que esta técnica no era adecuada para los pacientes con adenopatías clínica y radiológicamente positivas (cN+), e ineficaz cuando se empleaba únicamente tinciones tipo azul de Toluidina para la localización de los GC. Sin embargo, en 7 pacientes se añadió un trazador con un marcaje radiactivo, obteniendo una determinación del 100 % de los GCs. Werner y cols.⁹⁷ analizaron más detalladamente los problemas existentes en los casos cN+, por lo que muchas instituciones comenzaron a aplicar esta técnica únicamente en pacientes con tumores tempranos (T1-T2) cN0 de la cavidad oral y orofarínge.

A la vista del creciente interés y debido a la mejora de los resultados observados por investigadores independientes, en 2001 se realizó la primera conferencia internacional sobre BGC aplicada a los tumores mucosos de cabeza y cuello (“The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer”).⁴⁶ La sensibilidad (S) fue menor en aquellos centros que presentaban menos de 10 pacientes comparados con instituciones que trataron más de 10 pacientes (57% vs 95%, respectivamente). Este dato confirmó los hallazgos asociados a la aplicación de esta técnica en el melanoma, donde la curva de

aprendizaje asociada a la BGC es vital para obtener buenos resultados.⁹⁸ La limitación principal se debió a la variabilidad inter institucional debido al tamaño de la muestra y a las distintas localizaciones del tumor primario pero fue suficiente para sugerir el gran potencial de esta técnica aplicada a los tumores que asientan en las superficies mucosas de cabeza y cuello.

Como consecuencia de esta conferencia, numerosas instituciones iniciaron sus propios estudios en aras de validar esta técnica comparándola con el “gold standard” de la disección cervical electiva (DCE). Muchos de estos trabajos eran carentes de potencia estadística y fue difícil sacar una conclusión de ellos. Paleri y cols.⁹⁹ publicaron un meta-análisis de 19 de estos artículos en un intento de incrementar la potencia. En el trabajo se evaluó el empleo de la BGC en 367 pacientes, de los cuales, 301 presentaban lesiones de la cavidad oral, mostrando un índice de identificación de los GC del 97.7 %. La S obtenida fue de 92.6 % con un índice de FN del 3 %. Por tanto, el argumento principal para el empleo del BGC como elemento de estadificación cervical en el cáncer oral (CO) y orofaríngeo, debería ser el carácter menos invasivo y la calidad de vida (CDV) ganada en comparación con la DCE. Sin embargo, trabajos prospectivos y aleatorizados eran necesarios para validar esta hipótesis.

Stoeckly y cols.¹⁰⁰ realizaron un estudio observacional en 51 pacientes sometidos a la BGC y reservando la disección cervical únicamente en aquellos casos con GC positivos. La tasa de identificación de los GCs fuera de los niveles habituales fue de 13 %. De estos 51 pacientes, el 40 % resultaron ser pN+ obteniendo un valor predictivo negativo (VPN) de 94 %, con sólo 2 FNs y 6 % de recurrencias cervicales en el seguimiento. En la literatura se describe una tasa de recidiva regional para la disección cervical supraomohioidea (DSOH) de 3-7 %.⁵⁵ Por tanto, la BGC mostró

una efectividad similar a la disección cervical en términos de enfermedad cervical en el seguimiento y permitió la identificación de patrones aberrantes de drenaje.

En 2006, Civantos y cols.¹⁰¹ publicaron su experiencia en BGC en 106 pacientes cN0 a los que se les practicó esta técnica seguida de la DSOH. Cuarenta y tres pacientes presentaron lesiones en la cavidad oral de extirpe epidermoide y se observó una identificación de los GCs del 100 % para lesiones T1. Se observó un 10 % de FNs con un VPN de 92 %. El 14 % de los GCs se determinaron fuera de las vías habituales de drenaje para este tipo de lesiones, confirmando los datos anteriormente propuestos.¹⁰⁰ Este fue el punto de partida para un estudio multicéntrico norte-americano compuesto por 137 pacientes con diagnóstico de CO T1-T2 cN0, pertenecientes a 25 instituciones (*"American College of Surgeons Oncology Group [ACOSOG] Z0360 trial"*). Los pacientes siguieron el mismo protocolo con unos resultados preliminares que incluían una tasa de identificación de los GC próxima al 100 % con una incidencia de metástasis ocultas de 26 %.¹⁰² En los resultados finales, se determinó un VPN menor para los tumores asentados en el suelo de la boca (88 % vs 95.4 %) aunque no se hallaron diferencias estadísticas en función de la localización del tumor primario. Se concluyó que puede ser razonable iniciar la práctica de la BGC en pacientes con carcinoma epidermoide oral en estadios tempranos, reservando la disección cervical sólo en aquellos con un GC positivo.¹⁰³

Broglie y cols.¹⁰⁴ publicaron los resultados del primer estudio prospectivo tras 5 años de seguimiento, en el que se valoró la BGC en términos de supervivencia general (SG) y libre de enfermedad (SLE) para una cohorte de 79 pacientes en estadio T1-T2 cN0 con cáncer oral. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron GCs positivos y

negativos. Este trabajo permitió demostrar que la BGC es una herramienta exacta y eficaz para seleccionar a los pacientes que se deben someter a una disección cervical.

En 2004, Ross y cols.¹⁰⁵ incluyeron 134 pacientes en un estudio aleatorizado prospectivo, todos diagnosticados de cáncer oral y orofaríngeo en estadio T1-T2 cN0. Setenta y nueve fueron sometidos a la BGC y 55 recibieron el mismo tratamiento seguido de una DSOH. El índice de detección de los GC fue de 93 %, encontrando un 34 % de metástasis ocultas. La sensibilidad fue de 93 % con una media de seguimiento de 2 años. La sensibilidad para la BGC, en función de la localización del tumor primario, arrojó una diferencia importante entre el suelo de la boca y el resto de regiones (80 % vs 100 %, respectivamente) con un índice de FN de 3.8 %. Los pacientes tratados mediante BGC más DSOH mostraron un FN de 4 %. Tras estos resultados preliminares, recientemente se han publicado los datos obtenidos tras 5 años de seguimiento de este estudio multicéntrico.¹⁰⁶ La S y VPN determinados fueron significativamente menor para los tumores situados en los tumores del suelo oral (80 % vs. 97 % y 88 % vs. 98 %, respectivamente, $p=0.034$). La conclusión principal de este trabajo fue la idoneidad de este instrumento en la estadificación cervical salvo en pacientes con tumores del suelo oral.

De los datos del estudio multicéntrico comentado anteriormente¹⁰⁶ y de otras instituciones europeas, entre ellas nuestro departamento, se ha conformado un gran estudio prospectivo (The Network of European Studies [SENT]), iniciado en 2007 y concluido en 2010 con 473 pacientes, pendiente de analizar y publicar sus primeros resultados.¹⁰⁷ Recientemente se ha presentado el análisis retrospectivo de los pacientes con GC positivos. Sin embargo, este trabajo se encuentra sujeto a numerosas limitaciones y precisa de un seguimiento mayor para sacar conclusiones y poder aplicarlo a la práctica clínica.¹⁰⁷

La DSOH presenta una menor morbilidad cuando lo comparamos con cirugías más agresivas como la disección radical o funcional del cuello. Una cirugía más corta y la preservación de las estructuras cervicales, como la que se asocia a la BGC, supone otra ventaja para el empleo de esta técnica. Schiefke y cols.,¹⁰⁸ publicaron el primer análisis comparativo de la calidad de vida (CDV) y de la morbilidad postoperatoria entre las dos técnicas de estadificación. En su estudio, en 24 pacientes se realizó la BGC y en 25 el VSOH, para tumores de cavidad oral y orofaringe. Para analizar la afectación del estado de ánimo y la CDV se utilizaron una serie de cuestionarios estandarizados: el “European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30-questions”, el “Hospital Anxiety and Depression Scale” y el “Fear progression questionnaire”. La afectación funcional se comparó mediante escalas de puntuación que valoraban la cicatriz cervical, territorios sensitivos del plexo cervical, linfedema, función motora del nervio hipogloso y del hombro (“Constant Score”). Se obtuvieron mejores resultados para el grupo sometido a la BGC aunque las diferencias halladas para los cuestionarios de CDV no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Las limitaciones principales de este trabajo fueron el análisis retrospectivo de los datos y no tener en cuenta la comorbilidad de los pacientes. Además el tamaño muestral era escaso por lo que únicamente se encontrarían diferencias importantes entre los dos grupos.

Murer y cols.¹⁰⁹ realizaron otro análisis comparativo de la tasa de complicaciones y morbilidad postoperatoria, con énfasis especial en la afectación del hombro, en pacientes sometidos a estas dos herramientas de estadificación cervical. La disfunción del hombro se ha considerado como un ítem crucial para evaluar la CDV postoperatoria tras la disección cervical.⁶¹ Para el análisis comparativo entre

ambos grupos se emplearon las escalas de puntuación “*Neck dissection impairment Index (Questionary)*”, que evalúa la merma en la CDV del paciente, y el “*Constant Shoulder Assessment*”, que examina una forma objetiva y subjetiva valida la afectación del XI par craneal. En ambos casos, a pesar de los buenos resultados obtenidos, no se observaron diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Existen pocos trabajos que comparen de forma objetiva los costes derivados de la BGC y de la DSOH. Kosuda y cols.¹¹⁰ concluyeron que la introducción de la BGC en la estadificación cervical del CO permitía ahorrar 1218 dólares por paciente y, además, evitó las 7 muertes por mil procedimientos quirúrgicos que se producen en Japón en los pacientes sometidos a la DSOH. Sin embargo, en este trabajo, los autores no aplicaron el protocolo de análisis inmunohistoquímico que, obviamente, podría encarecer el proceso.

Otros autores evocaron la disminución del gasto, secundaria al empleo de la BGC, argumentando la disminución de procedimientos quirúrgicos más extensos y, además, por el menor tiempo de ingreso pero sin dar cifras monetarias exactas.^{100,111,112}

5. Planteamiento del estudio.

En base a lo mentado *ad hoc*, planteamos la realización de un estudio **prospectivo**, para conocer si existen diferencias en el índice de recidivas regionales, entre dos grupos de tratamiento, uno sometido a la Disección Cervical Supraomohioidea y otro en el que se realizó la Biopsia de los Ganglios Centinela, en pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de la cavidad oral.

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

1. Pregunta de Investigación.

¿Es la técnica de la Biopsia de los Ganglios Centinela (BGC) más efectiva clínica y económicamente que la técnica convencional, consistente en la Disección Cervical Supraomohioidea (DSOH), en la estadificación del carcinoma epidermoide oral en estadios precoces?

2. Objetivos.

2.1. Objetivo Principal.

Comparar el número de recidivas cervicales entre los dos grupos de tratamiento, la disección supraomohioidea (DSOH) y la biopsia de los ganglios centinela (BGC), en el total de los pacientes y el subgrupo pN0.

2.2. Objetivos Secundarios.

1. Contrastar la supervivencia general (SG) y libre de enfermedad (SLE) entre los grupos antes citados, en el total y el subgrupo pN0. Así mismo, se procederá a comparar la SG y SLE entre los pacientes con pN0 y pN+ para cada grupo, respectivamente.

2. Comparar el comportamiento de las siguientes variables en función de la presencia o no de una recidiva cervical: estadio T tumoral, localización, tamaño, grosor, profundidad del tumor primario y grado de diferenciación histológica. Específicamente, en el grupo de la BGC, se determinará la tasa de recidivas en función del diámetro mayor del ganglio centinela.

3. Valorar el rendimiento diagnóstico de cada uno de los métodos de estadificación a través de su sensibilidad y especificidad. Determinar el valor predictivo positivo y negativo.
4. Confrontar la presencia y el grado de disfunción en el hombro secundario a la realización de la cirugía cervical, características de las cicatrices cervicales y presencia de linfedema, en cada grupo de tratamiento, así como la frecuencia y el tipo de otras posibles complicaciones relacionables con cada uno de ellos.
5. Evaluar los niveles de ansiedad rasgo-estado en relación con cada uno de los dos métodos de estadificación cervical empleados.
6. Comparar el Tiempo de cirugía y la Estancia Hospitalaria entre los grupos.
7. Hacer una aproximación estimativa del análisis de costes de ambos procedimientos.

3. Hipótesis.

En consonancia con lo anterior la hipótesis operativa es:

La aplicación de la técnica de la biopsia de los ganglios centinela, para el manejo clínico del carcinoma escamoso de la boca (T1-T2), en pacientes sin metástasis cervicales conocidas, presenta un número de recurrencias cervicales, supervivencia general y libre de enfermedad similar al observable tras la realización de la disección cervical supraomohioidea, con una menor morbilidad, tiempo de cirugía e ingreso hospitalario y menor coste que esta última.

III. MATERIAL Y MÉTODO

I. Muestreo.

I.1. Población Diana.

La “población diana” del presente trabajo es el conjunto de pacientes afectados de carcinoma de células escamosas de cavidad oral (CO), más concretamente aquellos enfermos considerados cN0

I.2. Población Accesible.

El Principado de Asturias se encuentra dividido, en el momento actual, en 8 Áreas Sanitarias que gestionan 7 hospitales públicos, 6 concertados, 78 centros de salud, con una plantilla cercana a los 13.000 trabajadores, para una población de 1.084.341 habitantes (Instituto Nacional de Estadística-INE). El Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) está localizado en el Área IV (Figura 1).

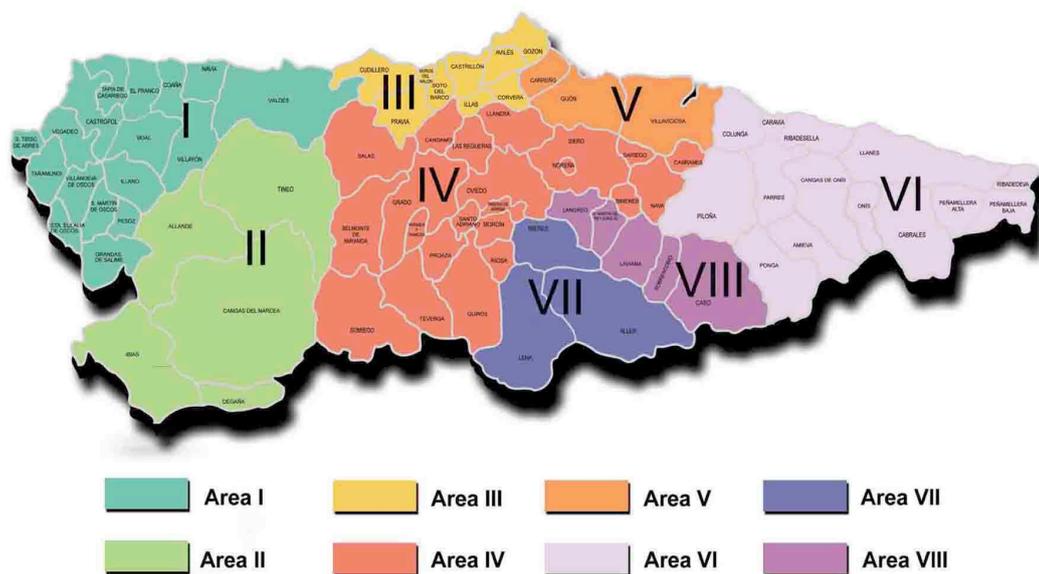
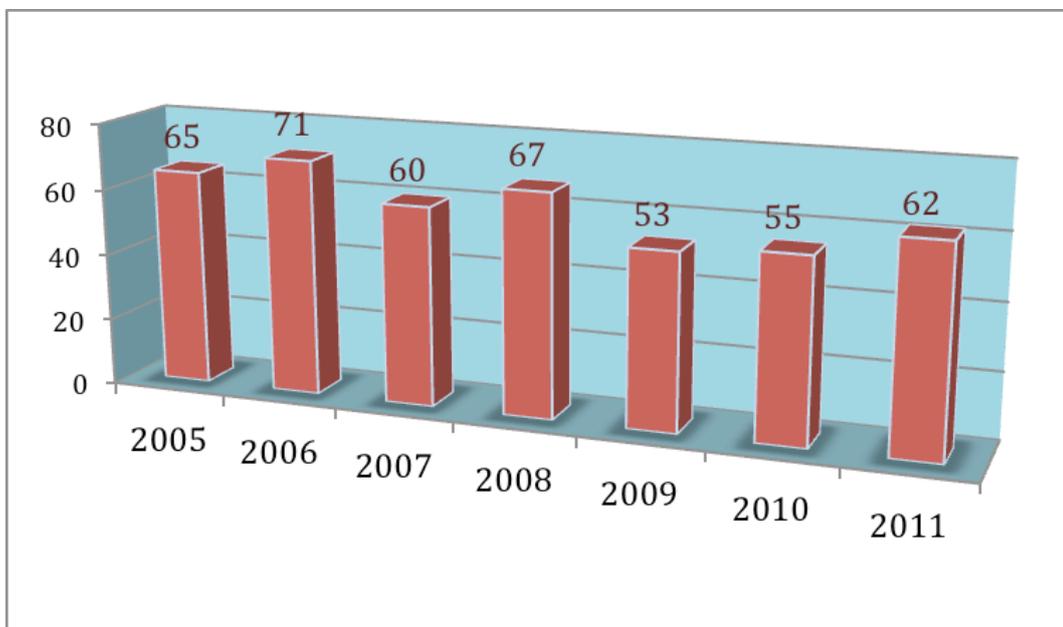


Figura 1: Distribución de Áreas Sanitarias en el Principado de Asturias.

El servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del HUCA es el servicio de referencia del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) para el tratamiento de las patologías que competen a esta especialidad. La “población accesible” es todo aquel paciente que presenta un CO y que se deriva a nuestro servicio. En los últimos años, se trataron de media 63 pacientes al año diagnosticados de CO (gráfico adjunto).



I.3. Población a estudio.

a) Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con carcinomas de células escamosas originados en la mucosa oral, comprobados histológicamente, desde el 1 Enero de 2005 hasta el 15 de Septiembre de 2012.
2. Tumores accesibles para la inyección correcta de un radiotrazador alrededor de los mismos, en estadio T1 o T2 (AJCC-6ª edición).¹¹³
3. Estadio clínico-radiológico N0 (AJCC-6ª edición)¹¹³ en el diagnóstico por imagen mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La evidencia radiológica sugestiva de metástasis cervical (necrosis central o ganglios linfáticos >10 mm de diámetro) se interpretará como cN+ y el caso será excluido del estudio.
4. Realización en el mismo acto quirúrgico de la resección del tumor primario y la técnica de estadificación cervical correspondiente.
5. No debe existir patología cervical ni tratamientos previos del tumor primario o del cuello (cirugía, radioterapia o quimioterapia) que pudieran alterar los canales linfáticos de drenaje. Durante y después de la BGC se permiten tratamientos locales que no afecten al cuello como braquiterapia o la quimioterapia intra-arterial.
6. Consentimiento informado firmado.

b) Criterios de Exclusión:

Se excluirán a los pacientes con alergia a alguno de los componentes del radiotrazador que será inyectado, mujeres durante el periodo de embarazo o lactancia y a todos aquellos que se nieguen a participar tras la información oportuna.

El diseño del estudio fue evaluado y aceptado por el comité de ética del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

1.4. Técnica de muestreo.

Como comentamos previamente, la técnica “*gold standard*” de estadificación cervical, en estadios tempranos T1-T2 del carcinoma oral de células escamosas, es la disección cervical supraomohioidea (DSOH).⁵⁷ Por tanto, proponer la realización de un estudio aleatorizado nos haría incurrir en un conflicto ético. Además, no existe en la literatura ningún trabajo que siga estos patrones.

El procedimiento que seguimos para incluir a los pacientes se basó en explicar de forma verbal y escrita las ventajas e inconvenientes de cada una de las técnicas de estadificación cervical, la biopsia de los ganglios centinela (BGC) y la DSOH. Una vez comprendida toda la información, el paciente, de forma totalmente libre y tras el tiempo necesario, eligió ser incluido en un grupo de tratamiento.

2. Técnicas de estadificación cervical.

2.1. Disección cervical Supraomohioidea.

A. Técnica quirúrgica.^{23,114}

Las disecciones cervicales denominadas “selectivas”, únicamente incluyen los niveles ganglionares más susceptibles de recibir las metástasis del tumor primario. En nuestro trabajo, todos los tumores asentaban en la cavidad oral. Por tanto, los ganglios linfáticos resecados se situaban en los triángulos submental y submandibular (nivel I), los ganglios yugulares altos, dispuestos alrededor del nervio espinal accesorio (nivel II) y los yugulares medios (nivel III).

Los tumores situados en la línea media o próximos a ella (menos de 10 mm) presentaban riesgo de sufrir metástasis en ambos lados del cuello. Por tanto, en estos casos se procedió a realizar una disección bilateral supraomohioidea.

Las variables que se analizaron, respecto a la cirugía cervical, fueron el número y lateralidad de los cuellos explorados.

Tras finalizar la cirugía cervical, se resecó el tumor primario (TP) con márgenes adecuados. Se enviaron biopsias intraoperatorias que debían resultar libres de enfermedad.

Las variables registradas para el análisis del TP: estadio T, localización anatómica, lateralidad, afectación de la línea media y método para reconstruir el defecto.

B. Anatomía patológica.

Todos los ganglios linfáticos del espécimen de la disección cervical se estudiaron mediante el examen histopatológico estándar: bisección hilar o a través de su eje mayor, tinción mediante hematoxilina y eosina (HE) y estudio de una sección de 3-4 micras de cada mitad.

Las variables estudiadas comprendían el n° de ganglios linfáticos en cada disección cervical, estadio pN, número de adenopatías positivas y presencia de diseminación extracapsular.

Para el tumor primario las variables obtenidas consideraron el diámetro mayor, grosor y profundidad tumoral, diferenciación histológica y análisis definitivo de los márgenes.

2.2. Biopsia de los Ganglios Centinela.

Se trata de una técnica multidisciplinar que precisa de la participación de médicos especialistas en Medicina Nuclear, Anatomía Patológica y diferentes especialidades quirúrgicas (Cirugía Oral y Maxilofacial, Otorrinolaringología y Cirugía Plástica y reparadora). Consiste en la aplicación sucesiva de tres procedimientos médicos distintos: linfogammagrafía, cirugía y análisis histopatológico (Figura 2).

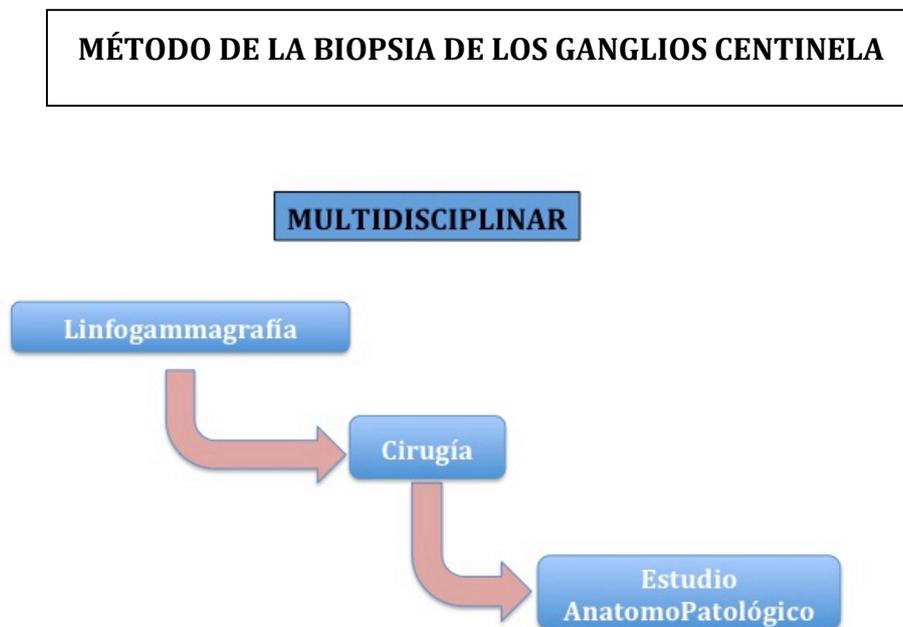


Figura 2: Etapas del protocolo de realización de la técnica de la biopsia de los ganglios centinela.

A. Linfogramgrafía cervical.

La linfogramgrafía (LGG) se realizó el mismo día de la cirugía.

En primer lugar, se procede a inyectar un radiotrazador (*Nanocoll®*, GE Healthcare Bio-Sciences, Madrid, España) compuesto por un nanocoloide (Figura 3) marcado con un isótopo radiactivo (^{99m}Tc), a través de la mucosa y submucosa peritumoral hasta la porción más profunda de la misma.

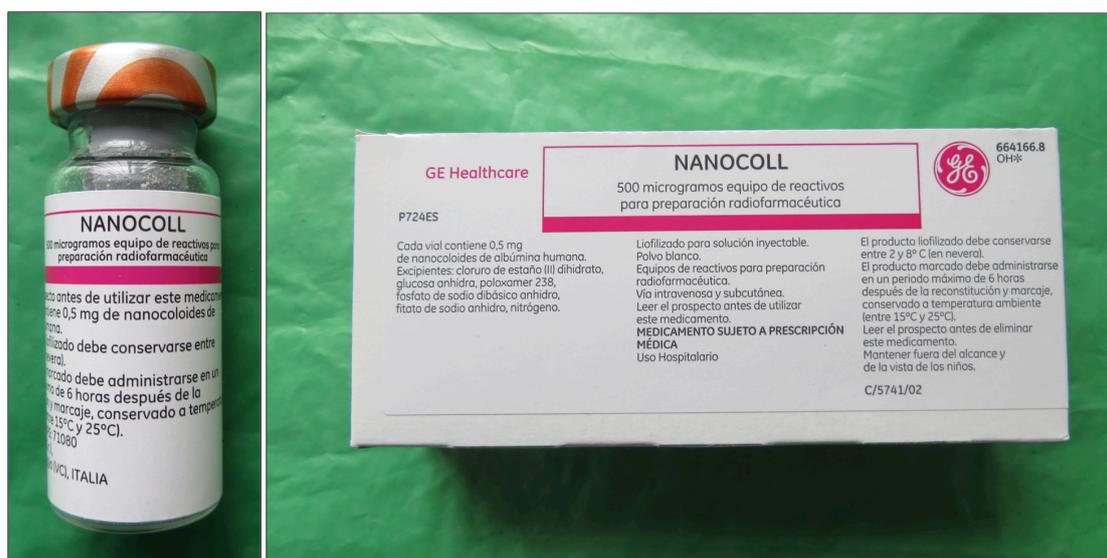
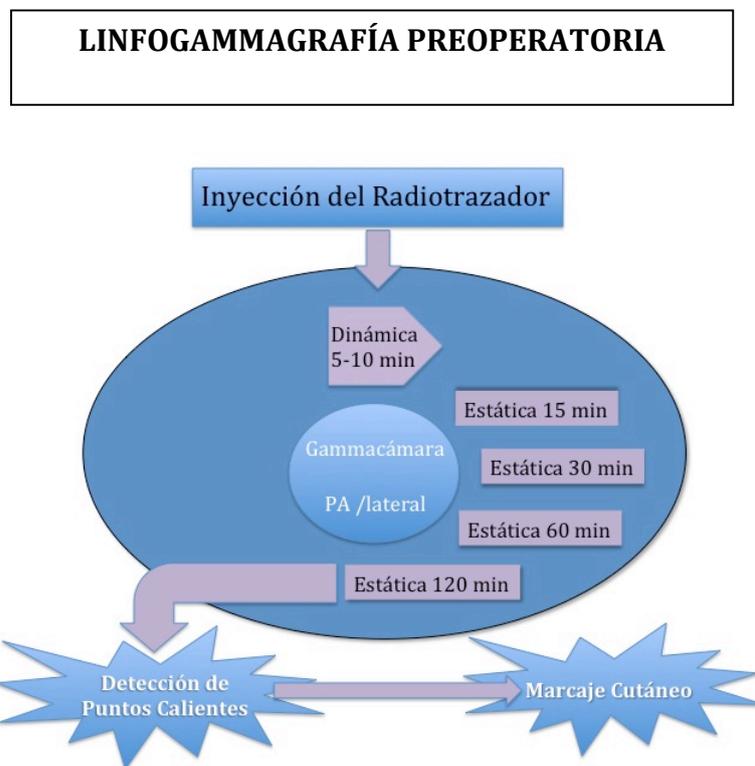


Figura 3: Radiotrazador empleado para la realización de la linfogramgrafía.

El radiotrazador difunde por los canales linfáticos hasta almacenarse en los primeros ganglios linfáticos de drenaje, los ganglios centinela (GCs). Se inyectan entre 15-25 megabecquerios (MBqs) con un volumen total instilado siempre inferior a 0.8 ml repartido en 4 puntos alrededor del tumor en posiciones horarias de las 3, 6, 9, 12.¹¹⁵ Habitualmente se emplearon jeringas de tuberculina con agujas de diámetro 25-27, por lo que no se utiliza anestesia de forma rutinaria. Este procedimiento se realiza en el Servicio de Medicina Nuclear.

Se obtuvieron imágenes del paciente mediante la gamma-cámara, objetivando los “puntos calientes” que representan los acúmulos de material radiactivo en los ganglios linfáticos. Durante los primeros 5-10 minutos post-inyección se realiza una LGG dinámica (una imagen cada 1-5 segundos), con el objeto de identificar la migración del radiotrazador por los canales linfáticos hasta alcanzar los primeros ganglios de drenaje que determinaremos como GC. Posteriormente, se realizan, en caso necesario, LGG estáticas en la que se obtienen imágenes a los 15, 30, 60 y 120 minutos postinyección, tal y como se resume en el esquema subyacente.



Se dispuso de imágenes de todos los enfermos, en proyección antero posterior y lateral, para localizar y marcar los GC en la posición más similar posible a la del paciente durante el acto quirúrgico (Figura 4). Las marcas en la piel del paciente se realizaron con tinta indeleble (Figura 5).

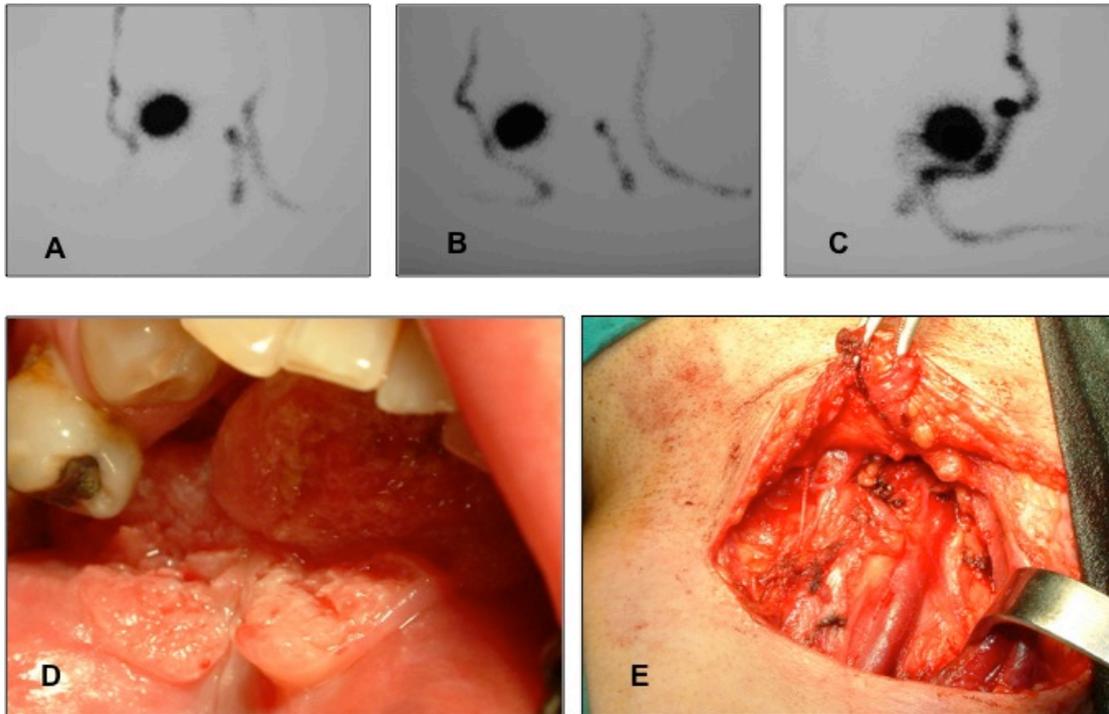


Figura 4. A: proyección antero-posterior; B: proyección lateral izquierda; C: proyección lateral derecha; D: imagen clínica del tumor primario; E: imagen clínica de la biopsia de los ganglios centinela. Se observa lesión primaria situada en el suelo oral izquierdo que alcanza la línea media, junto con 3 formaciones nodulares en la región izquierda del cuello, en los niveles cervicales II, III, IV.



Figura 5. Marcaje cutáneo con tinta indeleble como guía para la resección quirúrgica de los ganglios centinela.

Las variables derivadas del estudio mediante la LGG fueron la lateralidad de la captación cervical respecto al tumor primario, número de formaciones nodulares por paciente y nivel en el que se sitúan, según la clasificación propuesta por la AJCC en 2002.¹¹⁶

B. Cirugía.

En primer lugar, previamente a la cirugía cervical, se realizó la extirpación del tumor primario con márgenes adecuados. Se enviaron biopsias intraoperatorias al Servicio de Anatomía Patológica de los citados márgenes para constatar que se encontraban libres de tumor. El objeto de la resección previa del tumor primario es evitar enmascarar la búsqueda de los GCs por la radiactividad residual del tumor.

Las variables recogidas fueron: estadio T, localización anatómica, lateralidad, afectación de la línea media y método para reconstruir el defecto.

Posteriormente, se procedió a realizar la técnica quirúrgica *per se* con una incisión cervical adecuada y siempre pensando en la posibilidad de realizar una disección cervical en el futuro. La localización intraoperatoria de todos los GC radiactivos se realizó mediante un detector portátil de radiaciones gamma (*sonda gamma Europrobe®*) (Figura 6). El componente principal de la sonda genera una respuesta, generalmente auditiva, que responde al nivel de cuentas por segundo (CPS) detectado. Además se muestra en una pantalla una representación visual.



Figura 6. Sonda gamma portátil para identificar los ganglios centinela intraoperatoriamente.

Los GCs fueron clasificados según el nivel de radiactividad (GC1, GC2 y GC3) y nivel anatómico cervical. La medición del diámetro mayor de los GCs fue realizada por los cirujanos en el quirófano (Figura 7).



Figura 7. La determinación del diámetro mayor de los ganglios centinela se realizó intraoperatoriamente.

Los GCs identificados se enviaron de forma separada para su estudio histológico según el protocolo de Kuriakose y cols.¹¹⁷ El número medio recomendado de nódulos linfáticos resecados, tras consultar la literatura es de 3, por lo que se siguieron, a este respecto, los criterios propuestos por diversos autores.^{118,119}

Las variables recogidas comprendieron los cuellos explorados, lateralidad de los GCs, número total de GCs y nivel cervical donde se ubican. Para los cada uno de los GCs resecados por paciente se valoró el nivel cervical,¹¹⁶ la radiactividad emitida “in vivo”, “ex vivo” y en el lecho quirúrgico (CPS).

C. Anatomía Patológica.

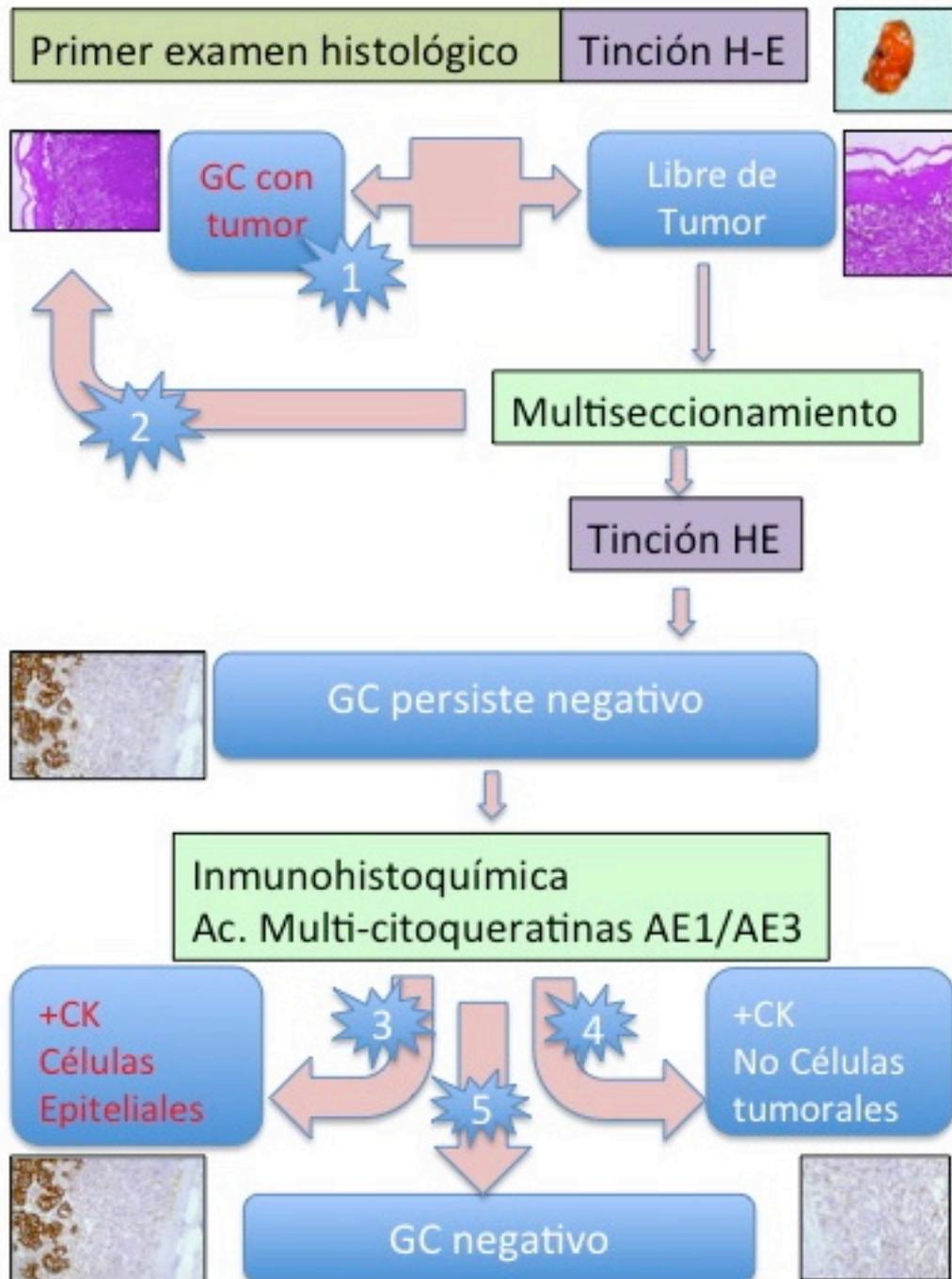
De forma análoga a la metodología aplicada en el grupo de pacientes en el que se realizó una DSOH, para el tumor primario se valoraron las siguientes variables: diámetro mayor, grosor y profundidad tumoral, diferenciación histológica y análisis definitivo de los márgenes.

Por otro lado, para el procesado de los GCs se fijaron en formol 10 % y se biseccionaron a través del hilio, si es identificable, o a través de su eje mayor. Si el espesor de las mitades es superior a 2.5 mm, los bloques son nuevamente seccionados para proporcionar bloques adicionales de 2.5 mm de espesor. Deben obtenerse dos secciones histológicas de cada rodaja de 2.5 mm: una para teñir con H&E y la otra con anticuerpos anti-citoqueratinas AE1/AE3 (*Dako Corporation, Carpinteria, CA, USA*).¹²⁰

En caso de que el GC se muestre microscópicamente libre del tumor después de la tinción con H&E, se realizará el seccionamiento múltiple seriado de forma obligatoria. Los bloques se cortan aproximadamente cada 150 μm y se teñirán alternativamente con H&E y anticuerpos multi-citoqueratinas (AE1/AE3). Todo resultado inmunohistoquímico positivo debe confirmarse en las secciones teñidas con H&E.

A continuación se expone de manera gráfica el protocolo de análisis histopatológico.

PROTOCOLO DE ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO



La interpretación de la histopatología e inmunohistoquímica de los GCs se categoriza según la tabla que sigue.

Estudio Histopatológico de los Ganglios Centinela	
1	Positivo para infiltración tumoral en el examen histopatológico inicial con H-E.
2	Inicialmente negativo pero con infiltración tumoral en el análisis mediante H-E y seccionamiento múltiple.
3	Negativo para los estadios 1 y 2 pero identificación de infiltración tumoral mediante el estudio inmunohistoquímico. Deben existir células viables con núcleo identificable en la preparación inmunohistoquímica y en el seccionamiento múltiple. En caso de aparecer citoqueratinas positivas sin las características celulares requeridas de células viables, serán categorizadas como estadio 4.
4	Análisis inmunohistoquímico positivo para infiltración tumoral sin identificar células viables. Se pueden observar fenómenos apoptóticos, cuerpos eosinofílicos sin un núcleo normal o macrófagos con cuerpos tumorales en su interior. Se debe comparar cuidadosamente este resultado con el obtenido en el seccionamiento múltiple y la inmunohistoquímica.
5	Negativo para todos los estudios.

En todo caso, para describir la afectación metastásica del GC, y por su uso generalizado en la literatura, empleamos la clasificación de Hermanek y cols.¹²¹ que diferencia tres subgrupos: las “*células tumorales aisladas*” o pequeño conjunto de células tumorales dentro de los senos ganglionares y con dimensiones menor de 0.2 mm, depósitos tumorales en el parénquima ganglionar y diámetro mayor de 0.2-2 mm (“*micrometástasis*”) y, por último, la infiltración de los ganglios linfáticos mayores de 2mm (“*macrometástasis*”). Los depósitos intrasinusoidales sin evidencia de extravasación, reacción estromal o proliferación extravascular de las células tumorales se clasifican como “*células tumorales aisladas*”.

Las variables que se derivan del estudio histológico de los GCs fueron: el diámetro mayor para los primeros GCs resecados, el estadio pN y la distribución de las adenopatías positivas por niveles cervicales¹¹⁶ y según la clasificación de Hermanek.¹²¹

3. Otras variables a medir.

3.1. Variables biométricas.

Las variables biométricas recogidas fueron: edad (años), sexo (hombre y mujer), hábito tabáquico (número de cigarrillos /día) y hábito alcohólico (número de ml de alcohol al día).

3.2. Variables evolutivas y de seguimiento.

En este apartado se agrupan las siguientes variables: el tiempo de seguimiento en meses y el estado tras el mismo, tiempo de evolución y los desenlaces evolutivos correspondientes. Así mismo se estudiaron la presencia de recidivas cervicales, tiempo transcurrido hasta su presentación y ubicación cervical, recurrencia local, empleo de radioterapia postoperatoria, fallecimiento de los pacientes y el tiempo transcurrido hasta el mismo.

3.3. Funcionalidad del hombro y otras complicaciones.

3.3.1. Funcionalidad del hombro.

Para evaluar la funcionalidad del hombro tras la cirugía cervical se utilizó el test, plenamente consolidado en la literatura, propuesto por Constant y cols.¹²² Se exploró en todos los enfermos, antes de la cirugía, la dinámica en la articulación de ambos hombros, por un único observador, al objeto de descartar cualquier patología previa.

Tres meses después del tratamiento, el mismo explorador evaluó de nuevo a todos los pacientes al objeto de recoger la información cualitativa y cuantitativa que se muestra en la tabla siguiente:

Valores Medios para cada dominio del “Constant Score”¹²²		
CARACTERÍSTICAS	MEDIA	
	DSOH	BGC
Dolor (0-15)		
Actividad cotidiana (0-10)		
Habilidad de elevar el brazo (0-10)		
Movilidad activa global del brazo (0-40)		
EAA (0-10)		
Abducción (0-10)		
RE 90° (0-10)		
RI con la mano detrás (0-10)		
Fuerza (0-25)		
Puntuación de Constant		

DSOH: disección cervical supraomohioidea; BGC: biopsia de los ganglios centinela; EAA: elevación activa anterior del brazo; RE 90°: rotación externa con el brazo a 90° respecto a la escápula; RI: rotación interna con la mano colocada detrás de la espalda.

3.3.2. Otras complicaciones.

Otras variables recogidas en relación con los dos tipos de tratamiento cervical (DSOH vs BGC) fueron:

I. Características cicatriciales del cuello

Se diseñó una evaluación cuantitativa realizada por un único explorador a los seis meses del tratamiento quirúrgico, cuyas variables se recogen en la tabla subyacente. De manera genérica, se puede derivar que la obtención de una mayor puntuación conlleva peores resultados.

Características de las cicatrices cervicales				
	0	1	2	3
Coloración	Blanca, sin cambio de coloración.	Leve hiperemia en algunos lugares.	Rosácea en toda su extensión.	Roja, con telangiectasias.
Movilidad	Función del platisma normal. Piel móvil.	Platisma no funcional en algunos lugares.	Función ausente de platisma. Piel adherida.	

Además de estos apartados se comparó la longitud total de la cicatriz medida en milímetros.

2. Grado de linfedema cervical.

Se cuantificó utilizando una modificación de la escala propuesta por Földi y cols.¹²³ Se clasificó en tres grados, a los tres meses del tratamiento, excluyéndose del estudio los enfermos que recibieron radioterapia. Todas las evaluaciones se llevaron a cabo por un único especialista.

La tabla que se muestra a continuación expone los tres grados de linfedema:

Escala modificada de Földi y cols.¹²³ para linfedema de cabeza y cuello	
Grado 1	No existe tumefacción ni síntomas clínicos. Sólo cambios histológicos
Grado 2	Signos clínicos de tumefacción, zonas de edema y déficit funcional leve
Grado 3	Aumento de grosor cutáneo, signo de fovea a la presión, déficit funcional marcado
Grado 4	Signos clínicos de elefantiasis, vesículas verrucosas, pápulas y pérdida total de función

3. Otras complicaciones.

En este apartado se recogieron todas aquellas complicaciones derivadas de los procedimientos quirúrgicos y se dividieron en locales (afectación de la cavidad oral) y cervicales.

3.4. Niveles de ansiedad Estado-Rasgo.

Se utilizó el cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (State Trait Anxiety Inventory-STAI) internacionalmente aceptado, que permite conocer mediante autoevaluación los niveles de ansiedad como “estado”, valorando la situación actual tras el tratamiento del proceso oncológico y como “rasgo”, considerado en este último caso como el sentimiento general.¹²⁴

Esta información se recogió durante la primera revisión tras el tratamiento por un único explorador, en todos los pacientes. Los modelos de cuestionarios empleados se incluyen en el anexo I.

Como se puede observar, la mitad de las preguntas pertenecen a la subescala estado y la otra mitad a la de rasgo. No existe un tiempo estipulado para su realización, si bien se necesitan 15 minutos únicamente. Las puntuaciones positivas y negativas distribuidas entre los distintos puntos de los cuestionarios se resumen en las tablas que siguen.

Para obtener la puntuación positiva de ansiedad de cada escala se han de sumar las respuestas a los siguientes ítems:

A/E (+)	A/R (+)
3	22
4	23
6	24
7	25
9	28
12	29
13	31
14	32
17	34
18	35
	37
	38
	40

A/E: ansiedad-estado; A/R: ansiedad-rasgo

Para obtener las puntuaciones negativas, los ítems son los siguientes:

A/E (-)	A/R (-)
1	21
2	26
5	27
8	30
10	33
11	36
15	39
16	
19	
20	

A/E: ansiedad-estado; A/R: ansiedad-rasgo

Fiabilidad.

El coeficiente alfa de los estudios originales oscila entre 0.83 y 0.92. En la muestra española los índices KR20 para A/E oscilan entre 0.90 y 0.93 y en A/R entre 0.84 y 0.87. La fiabilidad pre-test se obtuvo en un subgrupo de sujetos normales con diferentes intervalos.

GRUPO	I Hora		20 Días		104 Días	
	N	r	N	r	N	R
A/E Varones	88	0.33	38	0.54	25	0.33
A/E Mujeres	109	0.16	75	0.27	22	0.31
A/R Varones	88	0.84	38	0.86	25	0.75
A/R Mujeres	109	0.76	75	0.76	22	0.77

Validez.

Se obtuvieron datos de validez concurrente mediante la correlación del STAI (A/R) y otros cuestionarios de ansiedad.

La puntuación de cada escala puede oscilar entre 0-60, indicando las puntuaciones más altas, niveles más mayores de ansiedad, siguiendo el baremo STAI para adultos de la tabla que se muestra a continuación. Como se puede apreciar la información recogida se puede expresar en percentiles o decatipos.

BAREMOS STAI					
Centiles	VARONES		MUJERES		Decatipo
	Estado	Rasgo	Estado	Rasgo	
99	47-60	46-60	54-60	49-60	10
97	43	39-40	49	45	9
96	42	38	48	44	9
95	40-41	37	47	43	9
90	37	33	41	40	8
89	36	32	40	39	8
85	33	29	37	37	8
80	30	27	34	34	7
77	29	26	32	33	7
75	28	25	31	32	7
70	25	24	29	30	7
65	23	23	26	29	6
60	21	21	24	27	6
55	20	20	23	26	6
50	19	19	21	24	6
45	18	18	19	23	5
40	16	17	18	21	5
35	15	16	17	20	5
30	-	15	16	18	4
25	14	14	15	17	4
23	13	-	14	-	4
20	12	13	13	16	4
15	10	11	12	14	3
11	9	10	11	13	3
10	8	9	10	12	3
5	6	8	7	11	2
4	5	7	6	10	2
1	0-2	0-4	0-2	0-7	1

3.5. Tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria.

El tiempo quirúrgico se determinó en minutos y cuantificaba el invertido en realizar la resección del tumor y el método de estadificación cervical para cada grupo.

Se determinó el tiempo medio hospitalario de los pacientes definido en días, pertenecientes a cada grupo.

3.6. Valoración de los Costes.

Para realizar una aproximación comparativa de los costes entre las dos técnicas de estadificación cervical, se confeccionó una hoja de gasto adecuado a nuestra muestra de pacientes. Destacar la exclusión de las recidivas locales que no se ven afectadas por el método de estadificación empleado.

Los valores exactos en euros, para cada apartado se recogieron del departamento de gestión económica del Hospital Universitario Central de Asturias. Para clasificar la información se diseñaron unas hojas específicas que se recogieron en el anexo II.

4. Plan de trabajo.

El reclutamiento de los pacientes comenzó el día 1 de Enero de 2005, introduciendo a los pacientes de forma consecutiva a uno u otro grupo, según la técnica de muestreo comentada previamente. El último paciente fue incorporado al estudio el día 15 de Septiembre de 2009.

El seguimiento de los pacientes se inició el día 2 Febrero de 2005, cuando fue intervenido el primer paciente. La fecha de último contacto se produjo el día 6 de Agosto de 2012. Fue entonces cuando se comenzó el análisis de los datos recogidos que finalizó el día 1 de Diciembre de 2012.

La cronología se expone en el gráfico adjunto:



5. Análisis de los datos y Estadística.

5.1. Estadística Descriptiva.

La descripción de las variables cuantitativas se llevo a cabo mediante la media y la desviación estándar, en aquellas variables que siguieron una distribución normal. Si no se pudo acomodar a una distribución normal, se empleó la mediana y el rango. Los gráficos empleados en este tipo de variables fueron el histograma o el diagrama de cajas.

Para evaluar el ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas, se empleó el test Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Por otro lado, las variables cualitativas se expusieron mediante la frecuencia y porcentaje. Se emplearon el gráfico de sectores y las barras agrupadas para su representación.

5.2. Estadística Inferencial.

El software empleado para la realización del análisis estadístico fue el SPSS® Statistics 20.0 (IBM Corporation, Somers, NY, USA).

1. En primer lugar, la asociación entre el método de estadificación cervical empleado y la tasa de recidivas cervicales se validó mediante el test Chi^2 o el test exacto de Fisher. Las condiciones, para poder emplear el test Chi^2 , exigen que al menos el 80 % de los valores esperados para una tabla 2x2 sean mayores de 5. Se tomará como valor estadísticamente significativo una $p < 0.05$ y una Odds Ratio cuyo intervalo de confianza al 95% no incluya la unidad.

2. Se muestran las curvas de supervivencia según la función de Kaplan y Meyer para ambos grupos de estadificación. El test utilizado para su comparación fue el estadístico *Log-Rank*.

3. La relación entre la tasa de recidivas cervicales y las variables estadio T, localización del tumor primario y grado de diferenciación histológica se analizó mediante el test Chi^2 o test exacto de Fisher, según las condiciones anteriormente mencionadas. Por otro lado, para estudiar el comportamiento de las variables cuantitativas tamaño, grosor y profundidad tumoral junto con el diámetro del ganglio centinela resecado, en función de la presencia de recidiva cervical, se empleo el test *t-Student* o la *U de Mann-Whitney* (test paramétrico y no paramétrico, respectivamente). Para poder aplicar el test *t-Student* la variable deberá seguir una distribución que se asemeje a la normal.

4. Valoración de las pruebas diagnósticas.

La sensibilidad (S) es el cociente entre los verdaderos positivos (VP) y el total de los pacientes con enfermedad regional y nos permite descartar la enfermedad en sujetos enfermos.¹²⁵

$$S = VP / (VP + FN)$$

La especificidad (E) es el cociente entre los verdaderos negativos (VN) y el total de los pacientes sin enfermedad regional y su utilidad principal es que nos permite detectar la ausencia de enfermedad.

$$E = VN / (VN + FP)$$

El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad cuando el resultado de la prueba es positivo. Nos permite responder a la pregunta *“¿cuántos de los que dieron positivo en la prueba de estadificación están realmente enfermos?”*:

$$VPP = VP / (VP+FP)$$

El valor predictivo negativo (VPN) se estimará dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba. Nos permite responder a la pregunta *“¿cuántos de los que dieron negativo en el test, están realmente libres de enfermedad?”*:

$$VPN = VN / (VN+ FN)$$

5. Funcionalidad del hombro y otras complicaciones.

El análisis de la funcionalidad del hombro se llevó a cabo comparando la media de la puntuación obtenida en el *Constant Score* para cada paciente perteneciente a los grupos de tratamiento. El test empleado fue la *t de Student* o la *U de Mann-Whitney*, en función de que la variable siga o no una distribución normal.

Para contrastar las características de las cicatrices cervicales se compararon las medias resultantes de la puntuación obtenida para la clasificación de las variables de coloración y movilidad de la cicatriz. El test utilizado para compararlos fue la *t de Student* o la *U de Mann-Whitney* según cumplieran los requisitos.

El grado de linfedema en cada uno de los grupos para la modificación de la escala de Földi y cols.¹²³ se comparó mediante la *Chi²* o el test exacto de *Fisher*, según se cumplieran las condiciones comentadas previamente.

6. La comparativa entre grupos para el estado-rasgo de ansiedad se determinó contrastando las medias de puntuación obtenida en el inventario antes expuesto, para los dos grupos de estadificación cervical.

7. El estudio de el tiempo de cirugía y la estancia hospitalaria entre ambos grupos de tratamiento se realizó haciendo uso del test *t-Student* o la *U de Mann-Whitney* cuando cumplió los requisitos antes dispuestos.

Los valores p menores de 0.05 se estimaron estadísticamente significativos.

IV. RESULTADOS

I. Estadística univariante o descriptiva.

I.1. Variables biométricas.

El grupo de pacientes que se sometió a la disección cervical supraomohioidea (DSOH) se compuso de 41 pacientes y 29 en el grupo de la biopsia de ganglios centinela (BGC). Todos los pacientes fueron intervenidos por dos cirujanos con más de 15 años de experiencia.

La edad presentó, en el grupo de la DSOH una media de 66.3 años y una desviación estándar (DE)=14. La media en el grupo de la BGC fue 66.7 años con una DE de 13.

La distribución del sexo por grupos de estadificación se resume en la tabla que sigue.

DISTRIBUCIÓN SEXO				
		DSOH	BGC	TOTAL
Sexo	Varón	28 (68.3 %)	21 (72.4 %)	35
	Mujer	13 (31.7 %)	8 (27.6 %)	35
TOTAL		41	29	70

DSOH: Disección cervical supraomohioidea; BGC: biopsia de los ganglios centinela.

El número de cigarrillos que un paciente fuma al día (cig./día), en el grupo sometido a la DSOH presentó una media de 11.9 cig/día (DE=13). Para la BGC, los pacientes fumaban más con una media de 12.2 cig./día (DE=17).

El hábito alcohólico de los pacientes se midió en ml/día ingeridos. En el grupo de DSOH la media fue de 365.8 ml/día (DE=480). Para el grupo sometido a la BGC, la media fue 324.6 ml /día con una DE de 429.

1.2. Caracteres del tumor primario.

Las variables recogidas a propósito del tumor primario (TP) fueron: estadificación T, localización anatómica del TP, lateralidad y afectación de línea media, características histopatológicas (diámetro mayor, grosor, profundidad tumoral, grado de diferenciación histológica y márgenes quirúrgicos), y método empleado para reconstruir el defecto generado tras la resección tumoral.

Como se expuso anteriormente en los criterios de inclusión, todos los pacientes debían presentarse en estadios tumorales T1 o T2. La distribución por estadio T en los pacientes sometidos a la disección cervical supraomohioidea (DSOH) fue similar a la encontrada en el grupo de la biopsia de los ganglios centinela (BGC) como se resume en la tabla:

DISTRIBUCIÓN DE LOS ESTADIOS TUMORALES				
		DSOH	BGC	TOTAL
Estadio T	T1	19 (46.3 %)	16 (55.2 %)	35
	T2	22 (53.7 %)	13 (44.8 %)	35
TOTAL		41	29	70

DSOH: Disección cervical supraomohioideo; BGC: biopsia de los ganglios centinela.

La localización del TP presentó una amplia variabilidad para los dos grupos de tratamiento, con predominio de su presencia en borde lingual (BL) y en el suelo de la boca (SdB). La tabla adjunta expone la distribución de los pacientes según la localización anatómica del TP.

DISTRIBUCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN TUMORAL				
		DSOH	BCG	TOTAL
Localización	Borde Lingual	16 (39 %)	11 (37.9 %)	27
	Suelo de Boca	9 (21.9 %)	9 (31.0 %)	18
	Dorso Lingual	2 (4.9 %)	0 (0.0 %)	2
	Encía Mandibular	2 (4.9 %)	3 (10.3 %)	5
	Paladar	3 (7.3 %)	0 (0.0 %)	3
	Trígono Retromolar	1 (2.4 %)	0 (0.0 %)	1
	Mucosa Yugal	4 (9.8 %)	2 (6.9 %)	6
	Labio Inferior	4 (9.8 %)	4 (13.8 %)	8
TOTAL		41	29	70

DSOH: disección cervical supraomohioidea; BGC: biopsia de los ganglios centinela.

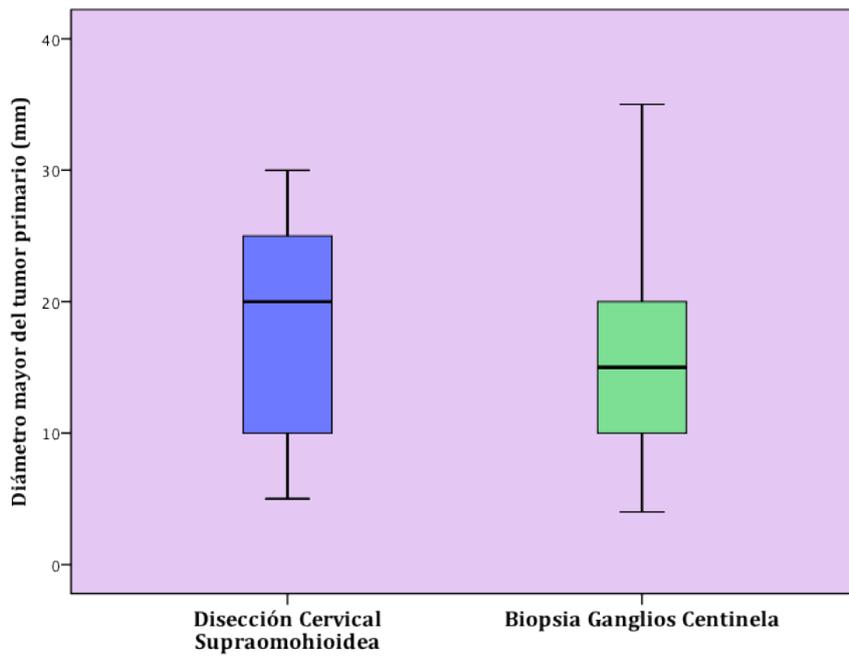
La distribución de la lateralidad del tumor primario se resume en la tabla que sigue.

DISTRIBUCIÓN DE LA LATERALIDAD DEL TUMOR PRIMARIO				
		DSOH	BGC	TOTAL
Lateralidad Tumoral	D	21 (51.2 %)	12 (41.4 %)	34
	I	15 (36.6 %)	12 (41.4 %)	26
	LM	5 (12.2 %)	5 (17.2 %)	10
TOTAL		41	29	70

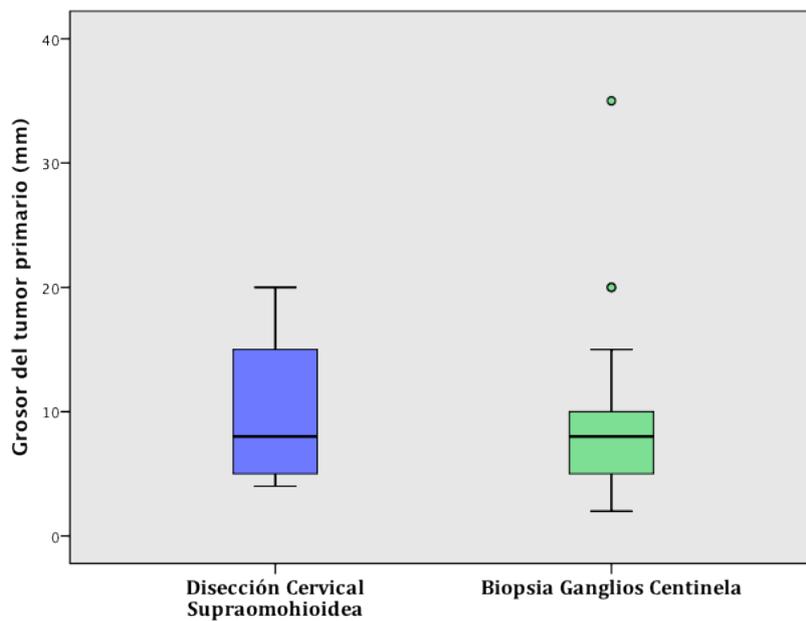
DSOH: disección cervical supraomohioidea; BGC: biopsia de los ganglios centinela; D: derecho; I: izquierda; LM: línea media.

Como comentamos anteriormente, las características histopatológicas analizadas respecto al TP fueron el diámetro mayor, grosor y profundidad tumoral junto con el estado de los márgenes quirúrgicos.

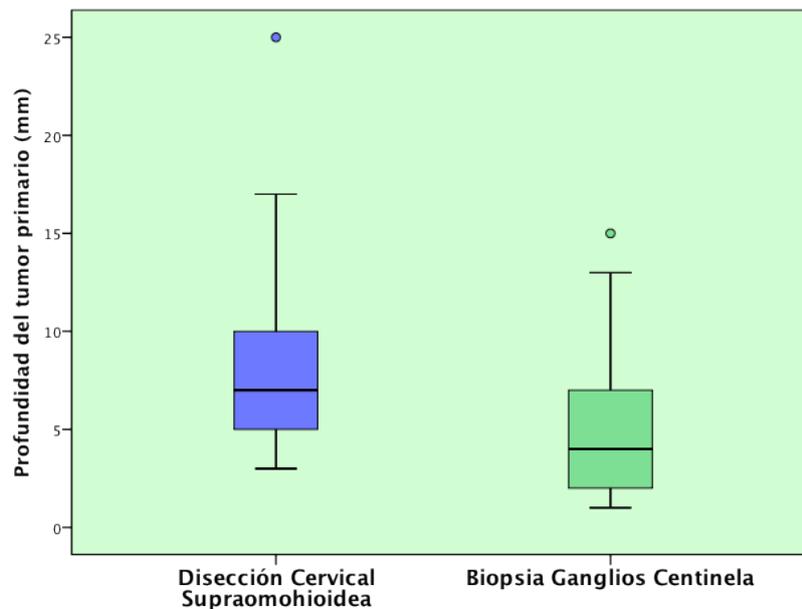
El diámetro mayor medio fue de 18.4 mm (DE=8) y 17.8 mm (DE=9) para el grupo de la DSOH y BGC, respectivamente. El diagrama de cajas se muestra a continuación:



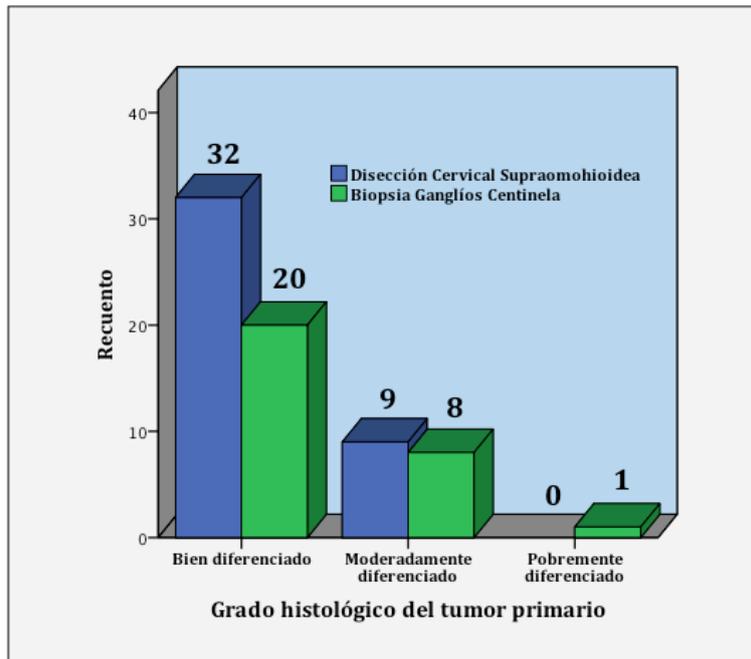
El grosor tumoral mostró una media de 10.1 mm (DE=5) el grupo de la DSOH. Por otro lado, el grupo sometido a la BGC, presentó una mediana de 8 mm (rango: 2-35 mm). Se expone el diagrama de cajas.



La profundidad que el TP alcanza en el lecho subyacente mostró una mediana de 7 mm (rango: 3-25 mm), en el grupo de la DSOH. Se determinó una media de 4.9 mm (DE=4), en el grupo de la BGC. El diagrama de cajas es el que sigue.

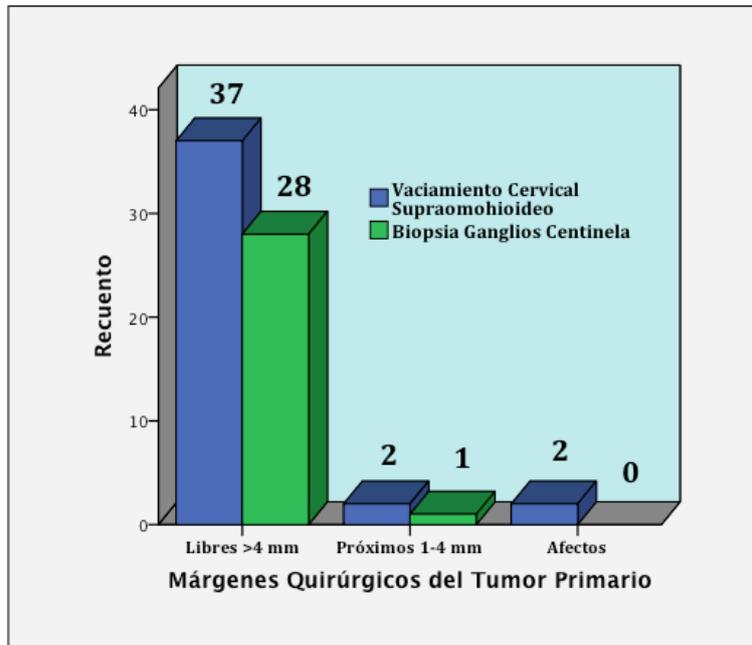


El grado de diferenciación histológica del TP presenta un porcentaje similar para los dos grupos de estadificación, siendo más frecuentes los TP bien diferenciado en los pacientes sometidos a la DSOH (78.0 % vs 69.0 %). Los tumores moderadamente diferenciados presentan un número relativo menor en el grupo de la DSOH con 9 pacientes (22.0 %), mientras que en el grupo de la BGC se encontraron en 8 pacientes (27.6 %). Sólo se halló un tumor pobremente diferenciado, perteneciente en el grupo de la BGC. Todos los datos a este respecto se resumen en el gráfico adjunto:

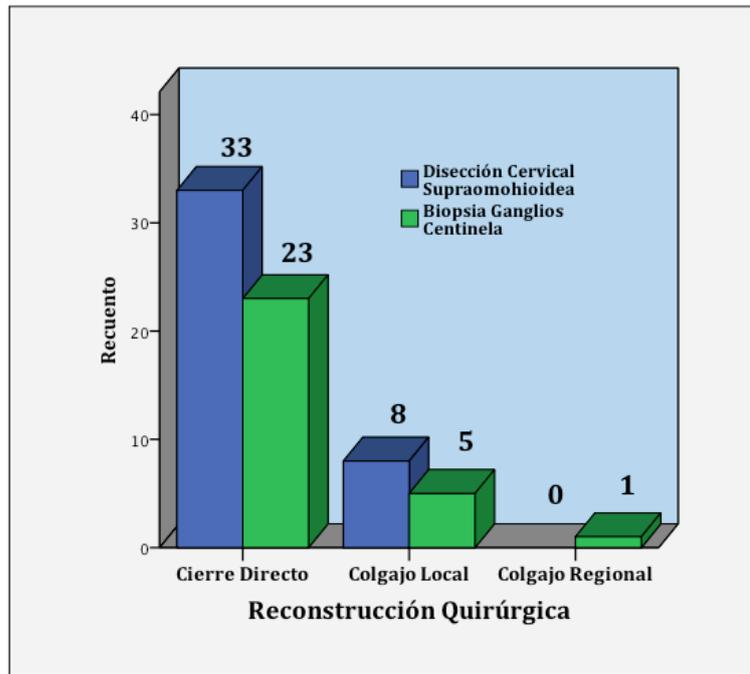


El último de los parámetros anatómo-patológicos del TP que fue analizado fue el estado de los márgenes quirúrgicos. Se debe destacar que, en los dos grupos, el grueso de los pacientes presentó márgenes libres de infiltración neoplásica con 37 casos (90.2 %) en los sometidos a la DSOH y 28 (96.6 %) en la BGC. Únicamente 2 (4.9 %) pacientes presentaron bordes próximos al tumor en el grupo de la DSOH, mientras que un solo caso (3.4%) en la BGC.

Dos pacientes (4.9%) presentaron bordes de resección afectados en el grupo de la DSOH. Ningún paciente presentó márgenes con infiltración tumoral en la BGC. El gráfico adjunto resume estos resultados:



Los métodos de reconstrucción para el defecto generado de la resección tumoral el gráfico de barras agrupadas expuestas a continuación. La técnica más utilizada fue el cierre directo, con 33 pacientes en el grupo de la DSOH y 23 en el de la BGC. En 8 casos en los que se realizó la DSOH, se empleo colgajos locales (5 colgajos nasogenianos, 2 mucoperiósticos palatinos y un colgajo según la técnica de “Yu”¹²⁶). En el grupo de la BGC se llevaron a cabo 5 colgajos locales (3 nasogenianos y 2 colgajos de “Yu”¹²⁶). Únicamente se confeccionó un colgajo regional de músculo temporal para la reconstrucción de un defecto maxilar, en el grupo de la BGC.



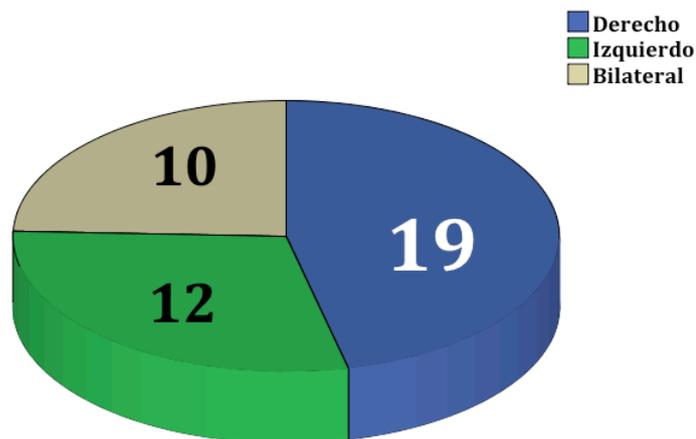
1.3. Descripción de la cirugía cervical.

En este apartado se describen las variables asociadas a cada una de las cirugías realizadas en cada grupo de tratamiento.

Disección Cervical Supraomohioidea.

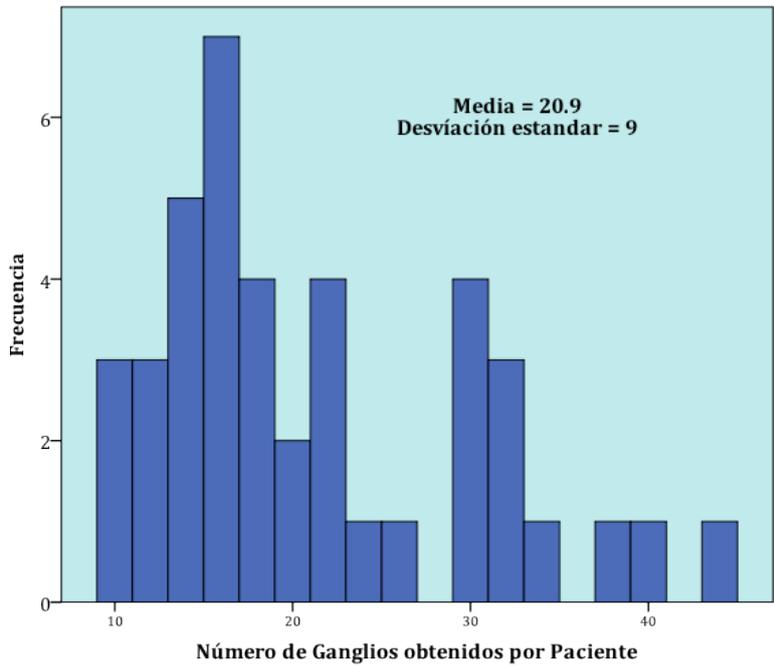
Las variables recogidas en el grupo sometido a la disección cervical supraomohioidea (DSOH) fueron las siguientes: cuellos intervenidos, número de ganglios obtenidos en la cirugía, estado pN, número de adenopatías positivas y valoración de presencia de diseminación extracapsular.

Se realizaron un total de 51 DSOH distribuidas en 31 disecciones cervicales unilaterales (75.6 %) y 10 cirugías bilaterales (24.4 %). Analizando estos resultados en función del lado intervenido, se confeccionaron 19 DSOH derechas, 12 DSOH izquierdas (29.3 %) y las ya mencionadas 10 cirugías (24.4 %) en los dos lados del cuello de forma simultanea.

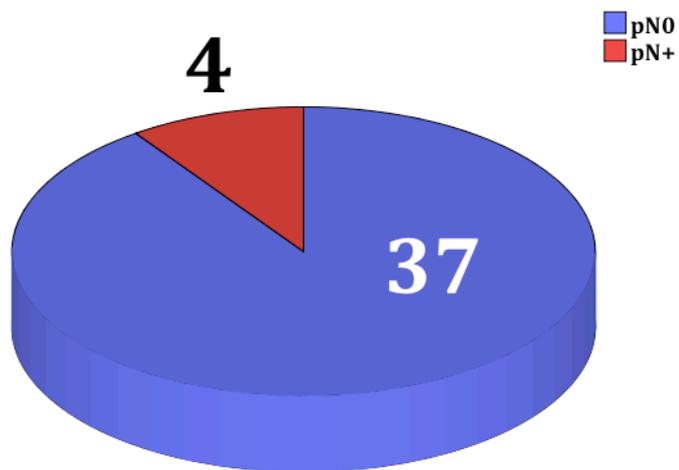


Cuellos Explorados

La media de ganglios obtenidos por paciente fue de 20.9 con una desviación estándar (DE)=9. El histograma que resume estos datos se expone a continuación.



La distribución de los pacientes en función del resultado anatomopatológico de las disecciones cervicales realizadas mostró un predominio de los casos pN0 con 37 pacientes (90.2 %). Se determinaron 4 pacientes pN+ (9.8 %). El gráfico de sectores resume estos datos.



Estado Anatomopatológico de los ganglios

En los 4 casos con presencia de infiltración tumoral en los ganglios linfáticos, se determinó una mediana de afectación ganglionar de 2 (rango: 2-4). No se encontró ningún ganglio que presentara diseminación extracapsular. Todos estos pacientes se sometieron a radioterapia adyuvante.

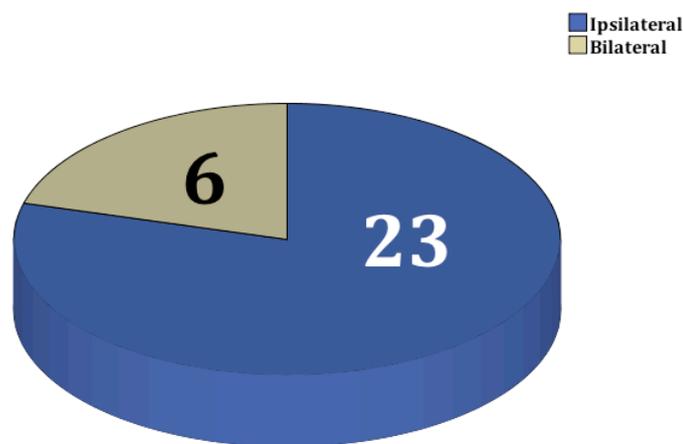
Biopsia de los Ganglios Centinela.

La descripción de las variables asociadas a la técnica de la biopsia de los ganglios centinela (BGC) se dividen en dos grupos principalmente: las obtenidas en la linfogammagrafía cervical (LGG) y las derivadas de la fase quirúrgica en la biopsia de los ganglios.

LINFOGAMMAGRAFÍA CERVICAL.

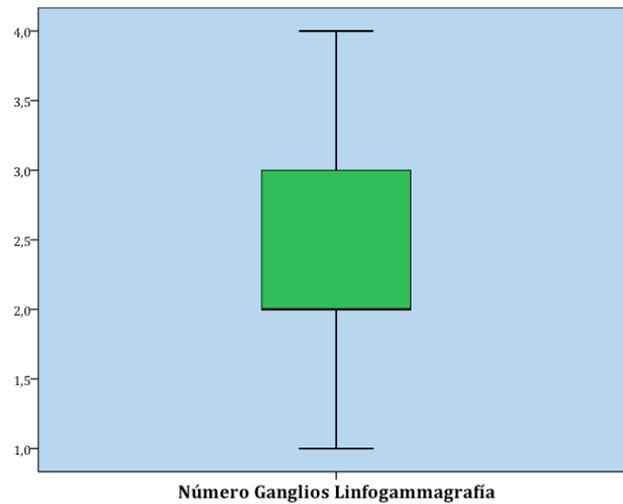
Las variables analizadas fueron la lateralidad de las imágenes obtenidas de captación cervical respecto del tumor primario (TP), el número total de formaciones nodulares y su distribución por niveles cervicales.

En 23 casos (79.3 %) se obtuvieron imágenes cervicales de forma unilateral, encontrando en 5 de estos pacientes que el TP alcanzaba la línea media y, por tanto, presentaba riesgo de afectación contralateral. Los 6 casos restantes (20.7 %) mostraron una presencia bilateral del radiotrazador. No se obtuvo ningún caso que presentara una imagen compatible con un drenaje cervical exclusivamente contralateral al tumor primario. El gráfico de sectores resume estos resultados.



Captación Linfogammagrafía

El número total de formaciones nodulares cervicales detectadas fue 65, con una media de 2.4 ganglios por paciente y una desviación estándar (DE)=1. Se expone a continuación el diagrama de cajas resultante.



En la tabla que se expone a continuación se muestra el número total de formaciones nodulares obtenidas, la mediana y el rango, para cada nivel cervical.

NÚMERO DE FORMACIONES NODULARES POR NIVEL CERVICAL LINFOGAMMAGRAFÍA			
	Biopsia de los Ganglios Centinela		
	Suma	Mediana	Rango
Nivel I	21 (32.2 %)	1	0-2
Nivel II	19 (29.3 %)	2	0-3
Nivel III	19 (29.3 %)	1	0-3
Nivel IV	5 (7.7 %)	0	0-2
Nivel V	1 (1.5 %)	0	0-1
TOTAL		65	

LGG: linfogramagrafia.

Las localizaciones del tumor primario (TP) que presentaron una adenopatía en el nivel IV fueron el suelo de la boca (2/4), la encía mandibular y el labio inferior. Destacar que, en ningún caso, se resecó un único ganglio centinela en este nivel.

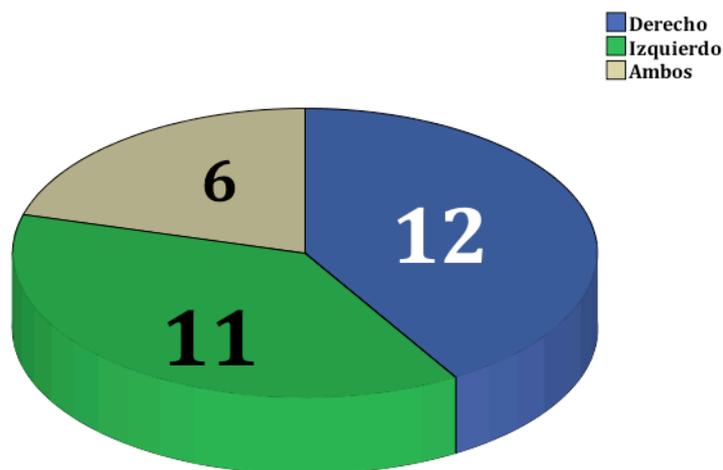
Por último, la identificación de una formación nodular en el nivel V se llevó a cabo en un TP asentado en el borde lingual izquierdo. Así mismo, no se resecaron únicamente en este nivel cervical.

CIRUGÍA DE LA BIOPSIA DE LOS GANGLIOS CENTINELA.

Se analizaron las siguientes variables:

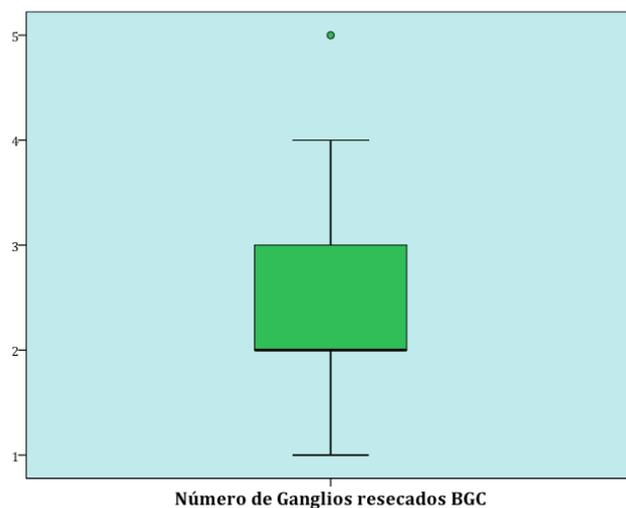
Lateralidad de los cuellos intervenidos quirúrgicamente, n° de ganglios centinela (GC) totales y su distribución por niveles. Para los tres primeros GCs resecados por paciente, se determinó la distribución por nivel cervical, radiactividad obtenida (“*in vivo*”, “*ex vivo*” y en el lecho quirúrgico) y diámetro mayor de la muestra. El estadio pN y la distribución por niveles de las adenopatías positivas también se examinaron, así como la presencia de macro, micrometástasis y células tumorales aisladas.

De los 29 pacientes sometidos a la biopsia de los ganglios centinela (BGC), se realizaron un total de 35 procedimientos cervicales. En 12 (41.4 %) se realizó la cirugía sólo en el lado derecho, en 11 (37.9 %) en el lado izquierdo y en 6 (20.7 %) casos se realizó una cirugía bilateral:



Cuellos Explorados

El número total de formaciones nodulares reseca­das fue de 65 con una media de 2.4 ganglios extirpados por paciente (DE=1). El diagrama de cajas expone estos datos:

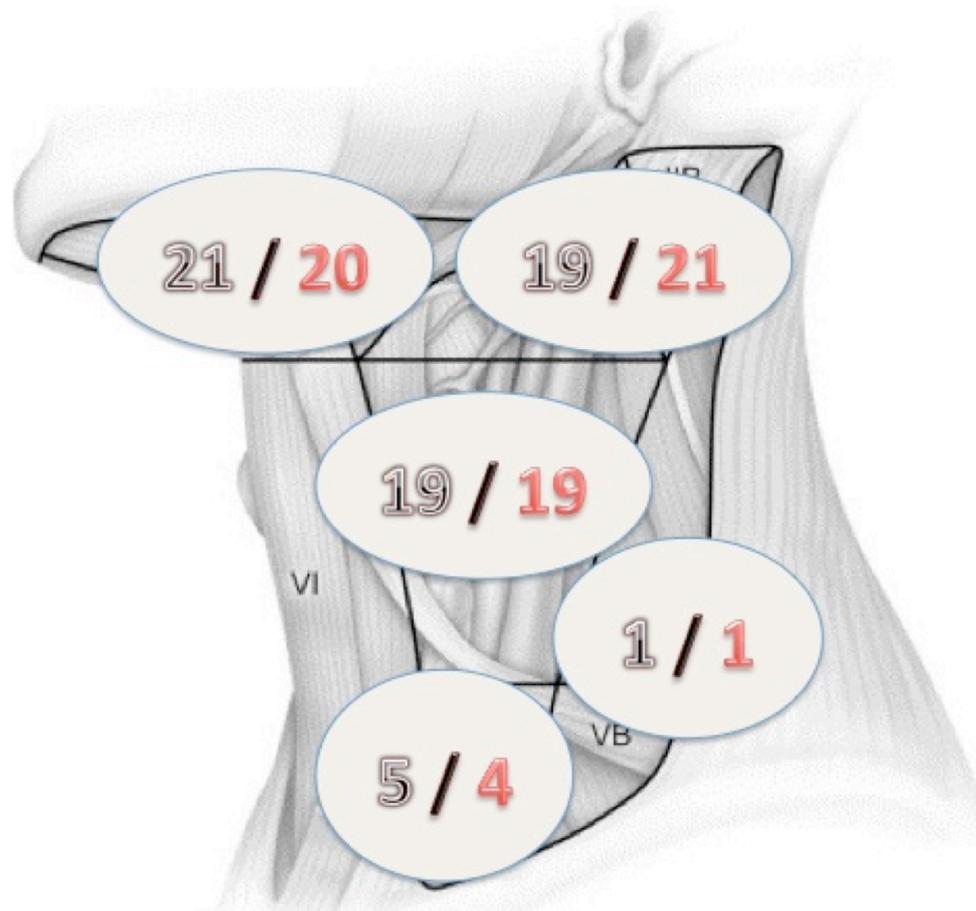


Los ganglios reseca­dos siguieron una distribución similar por niveles a la obtenida en la LGG, como muestra la tabla adjunta. Los ganglios se encontraron predominantemente en los niveles I-III con un hallazgo anecdótico en los niveles IV y V:

NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS RESECADOS			
Biopsia de los Ganglios Centinela			
	Suma	Mediana	Rango
Nivel I	20 (30.9 %)	1	0-2
Nivel II	21 (32.3 %)	1	0-3
Nivel III	19 (29.2 %)	0	0-3
Nivel IV	4 (6.1 %)	0	0-1
Nivel V	1 (1.5 %)	0	0-1
TOTAL		65	

A pesar de hallar un número total de ganglios resecaos igual a la LGG, existieron dificultades para determinar algunos ganglios. En el nivel cervical I no se pudo hallar un GC que se había predicho en la LGG. Este caso presentaba el tumor primario (TP) en el suelo de la boca. Además, la resección de los ganglios también fue dificultosa en otro caso que, tras la predicción en la LGG de 2 formaciones nodulares en el nivel IV, sólo se pudo resecar una de ellas. Este caso asentaba en el paladar. En el nivel II se resecaron 2 ganglios sospechosos, a pesar de no ser predichos por la LGG. Por tanto, la precisión de la técnica fue de 99.5 % (63/65), en tanto a los ganglios resecaos, y de 93.1 % (27/29), en tanto a los pacientes tratados.

El gráfico que se expone a continuación resume el número y la ubicación de las formaciones nodulares detectadas en la LGG y los ganglios linfáticos que posteriormente se resecaron.



En la distribución de los ganglios por niveles se observó una gran variabilidad por paciente. Sin embargo, se pudo ver un predominio de la agrupación en los niveles I y II, nivel I y nivel II (con 5 casos, respectivamente). El resto de posibles agrupaciones también se muestran en la tabla y el gráfico de sectores adjuntos:

AGRUPACIONES DE LOS GANGLIOS POR NIVELES CERVICALES		
	Biopsia de Los Ganglios Centinela	
Niveles Cervicales	I+II	5 (17.2 %)
	I	5 (17.2 %)
	II	5 (17.2 %)
	III	3 (10.3 %)
	II+III	3 (10.3 %)
	I+III	2 (4.9 %)
	III+IV	2 (4.9 %)
	IV	1 (3.4 %)
	I+IV	1 (3.4 %)
	II+V	1 (3.4 %)
	II+III+IV	1 (3.4 %)
TOTAL	29	

Como comentamos anteriormente, se procedió al estudio de los tres primeros ganglios centinela resecaados en términos del nivel cervical donde se identificaron, lateralidad, radiactividad emitida (“*in vivo*”, “*ex vivo*” y en el lecho quirúrgico), diámetro mayor y resultado anatomopatológico. Debemos destacar que el criterio para ordenar los GC en cada paciente fue la radiactividad emitida en orden decreciente.

En todos los pacientes se resecó un primer ganglio centinela (GCI). Los niveles donde se encontraron se muestran en la tabla adjunta.

DISTRIBUCIÓN GCI	
Nivel I	12 (41.4 %)
Nivel II	11 (37.9 %)
Nivel III	6 (20.7%)
Nivel IV	0
Nivel V	0
Total Pacientes	29

GCI: primer ganglio centinela reseado.

En 24 pacientes se reseó un segundo ganglio centinela (GC2) presentando una variabilidad más amplia según el nivel cervical donde se encontraron. Seguidamente se expone la tabla que incluye estos datos.

DISTRIBUCIÓN GC2	
Nivel I	6 (25 %)
Nivel II	8 (33.3 %)
Nivel III	8 (33.3 %)
Nivel IV	1 (4.2 %)
Nivel V	1 (4.2 %)
Total Pacientes	24

GC2: segundo ganglio centinela reseado.

Únicamente en 9 pacientes se reseó un tercer ganglio centinela (GC3). La tabla resume la distribución por niveles cervicales.

DISTRIBUCIÓN GC3	
Nivel I	1 (11.1 %)
Nivel II	1 (11.1 %)
Nivel III	5 (55.5 %)
Nivel IV	2 (22.3 %)
Nivel V	0
Total Pacientes	9

GC3: tercer ganglio centinela.

Se debe poner de manifiesto que se identificó un cuarto ganglio centinela (GC4) en un único paciente. Este GC estaba localizado en el nivel IV.

Como se comentó en el apartado reservado al describir las variables asociadas a la LGG, las adenopatías resecaadas presentaban una disposición bilateral en 6 pacientes (29.7 %) y unilateral en 23 (79.3 %). En ningún caso se determinó una adenopatía exclusivamente contralateral al TP.

La radiactividad emitida se evaluó en cuentas por segundo (CPS) y se determinó en tres momentos de la resección del GC: “in vivo”, “ex vivo” y sobre el lecho quirúrgico donde asentaba.

Se muestran a continuación la media y desviación estándar de los tres primeros GCs que resumen la distribución de los datos.

RADIATIVIDAD (cps) GCI			
	In-vivo	Ex-vivo	Lecho
Media	3402.5	2057.7	151.1
DE	3886	3028	216

GC: ganglio centinela; cps: cuentas por segundo; DE: desviación estándar

RADIATIVIDAD (cps) GC2			
	In-vivo	Ex-vivo	Lecho
Media	3203.6	2640.3	154
DE	3450	2861	162

GC: ganglio centinela; cps: cuentas por segundo; DE: desviación estándar.

RADIATIVIDAD (cps) GC2			
	In-vivo	Ex-vivo	Lecho
Media	2820	1747	128
DE	2976	2329	121

GC: ganglio centinela; cps: cuentas por segundo; DE: desviación estándar.

El único GC4 que se obtuvo presentó un contaje in-vivo, ex-vivo, y en el lecho quirúrgico de 720, 362 y 115 cps, respectivamente.

El diámetro mayor medio de los ganglios linfáticos resecados fue de 11.7 mm. En la distribución de los GCs por diámetro mayor debemos destacar que únicamente fue posible obtener medidas de dispersión para los tres primeros GC, debido a que sólo se determinó un cuarto GC en un único caso. Los valores de la media y DE para cada GC se muestran a continuación.

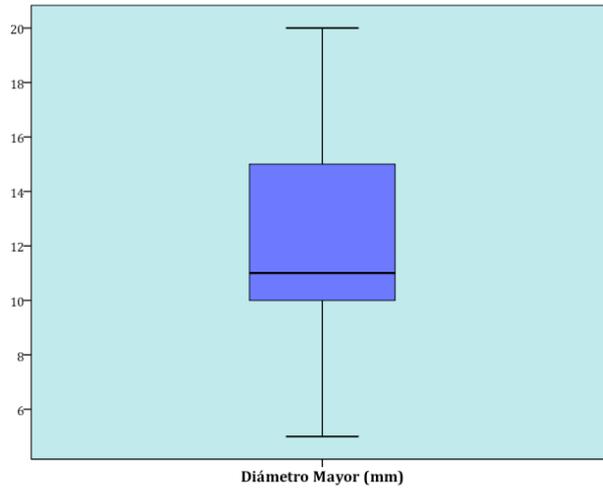
DIÁMETRO MAYOR (mm) DEL GC			
	GC1	GC2	GC3
Media	12.6	11.4	11.3
DE	6	4	6

GC: ganglio centinela; DE: desviación estándar.

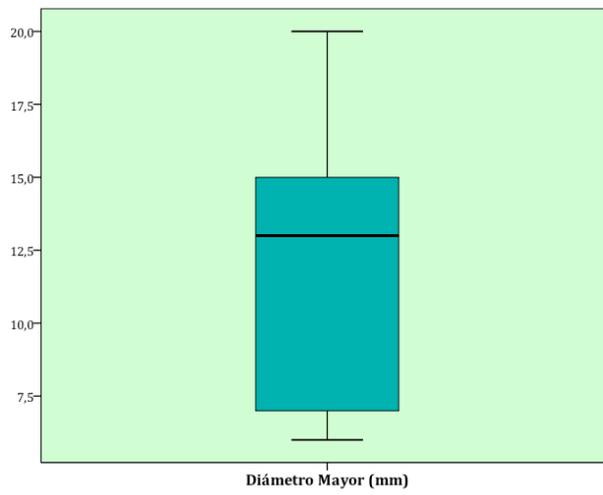
El único GC 4 resecado presentó un diámetro mayor de 13 mm.

Los diagramas de cajas para expresar la distribución del diámetro mayor se expone a continuación.

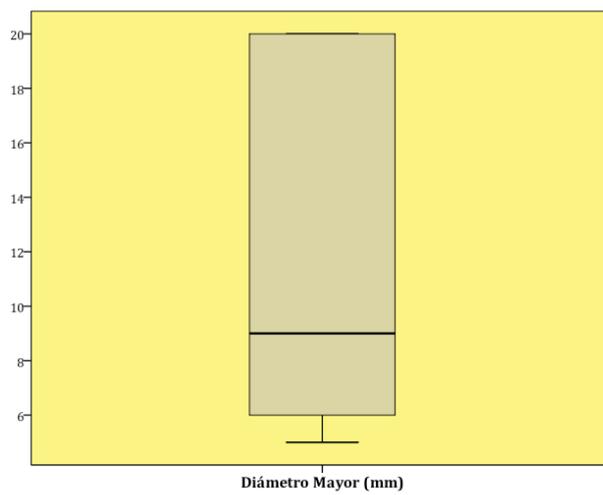
GC1



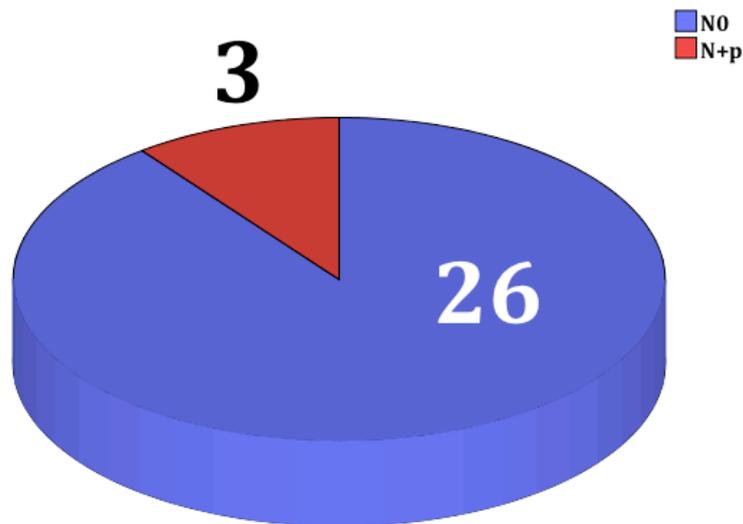
GC2



GC3



La distribución de los pacientes en función del resultado anatomopatológico de los ganglios centinela resecaados mostró un predominio claro de los casos libres de infiltración metastásica con 26 pacientes (89.7%) pN0. Se obtuvieron 3 pacientes pN+ (10.3%). El gráfico de sectores resume estos datos:



Estado anatomopatológico de los ganglios

La localizaciones específicas del TP con GC positivo fueron el suelo oral, el borde lingual y la encía mandibular, respectivamente. La tabla adjunta expone el GC que resultó positivo para cada caso.

RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO POSITIVO				
		GC1	GC2	GC3
Localización del Tumor Primario	Encía Mandibular	-	+	-
	Suelo de la Boca	-	+	-
	Borde Lingual	-	+	-

GC: ganglio centinela.

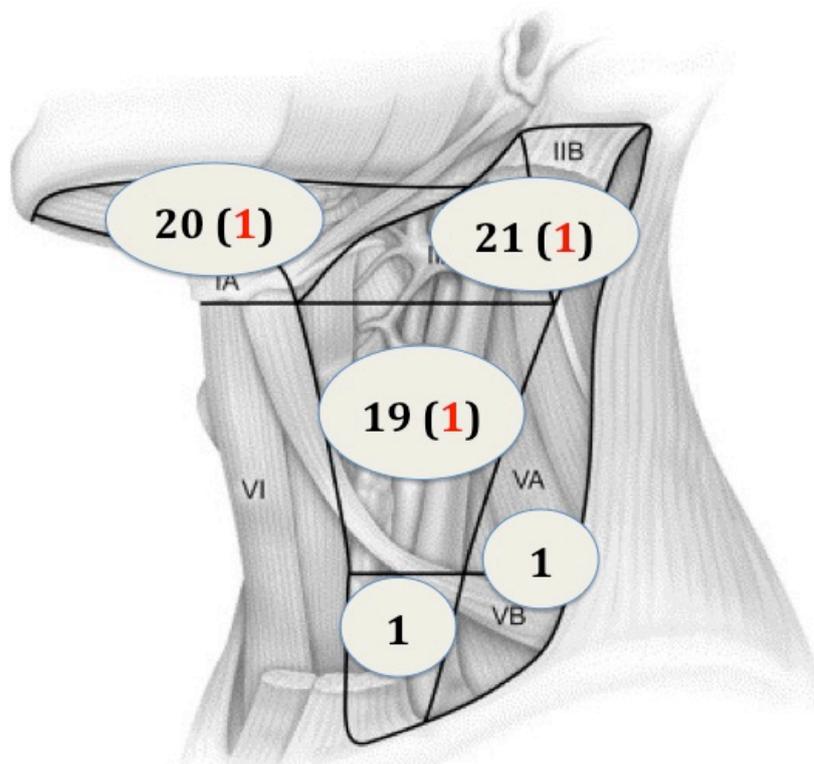
La radiactividad emitida in vivo, ex vivo y en el lecho quirúrgico para los tres GC positivos se muestra en la tabla que sigue.

RADIATIVIDAD (cps) DE LOS GC POSITIVOS			
	In-vivo	Ex-vivo	Lecho
Encía Mandibular	910	752	72
Suelo de la boca	270	300	10
Borde lingual	2350	2500	5

Cps: cuentas por segundo; GC: ganglio centinela.

Las adenopatías positivas presentaron un diámetro mayor de 13, 15 y 21 mm respectivamente.

El gráfico que se muestra seguidamente expone los ganglios linfáticos resecaos por niveles junto a aquellos en los que se obtuvo un resultado positivo en el análisis anatomopatológico.

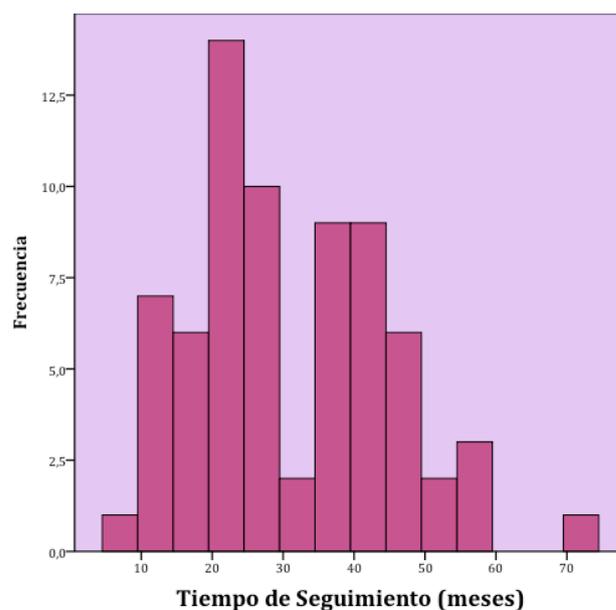


Al analizar las piezas anatomopatológicas y, siguiendo la clasificación de Hermanek y cols.,¹²¹ todos los casos con BGC positiva presentaron infiltración tumoral tipo macrometástasis. Uno de los pacientes presentó diseminación extracapsular (DEC) en el ganglio afectado. Todos estos pacientes se sometieron en el plazo máximo de un mes a la realización de una disección funcional, añadiendo RT postoperatoria en el caso con DEC.

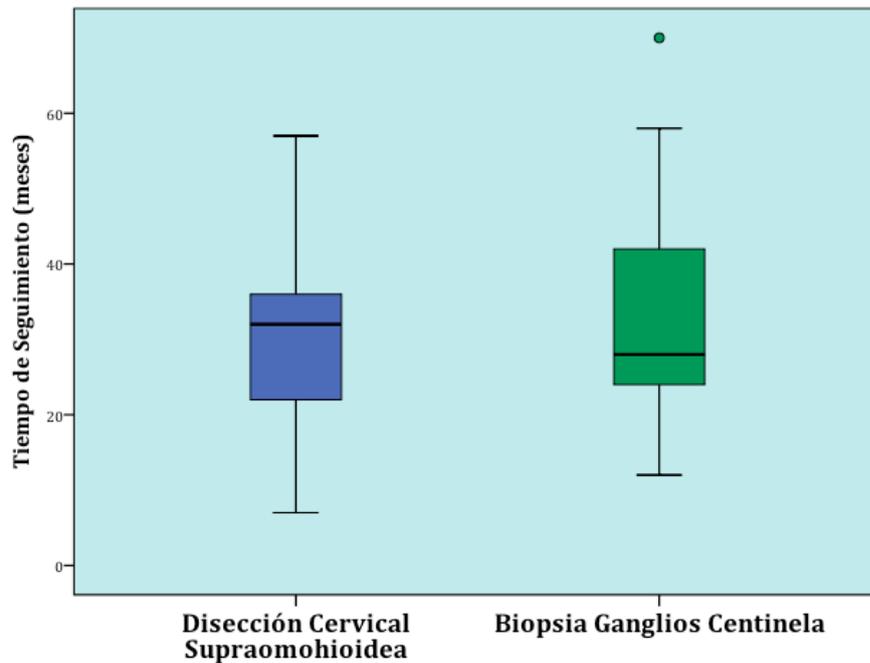
1.4. Variables evolutivas y de seguimiento.

Las variables analizadas en cuanto a este apartado fueron: el tiempo de seguimiento y estado de los pacientes tras el mismo, tiempo de evolución y distribución de los desenlaces evolutivos, presencia de recidiva regional (tiempo que transcurre hasta ella y nivel cervical de la misma) y local, empleo de radioterapia adyuvante, fallecimiento del paciente y tiempo que transcurre hasta el mismo.

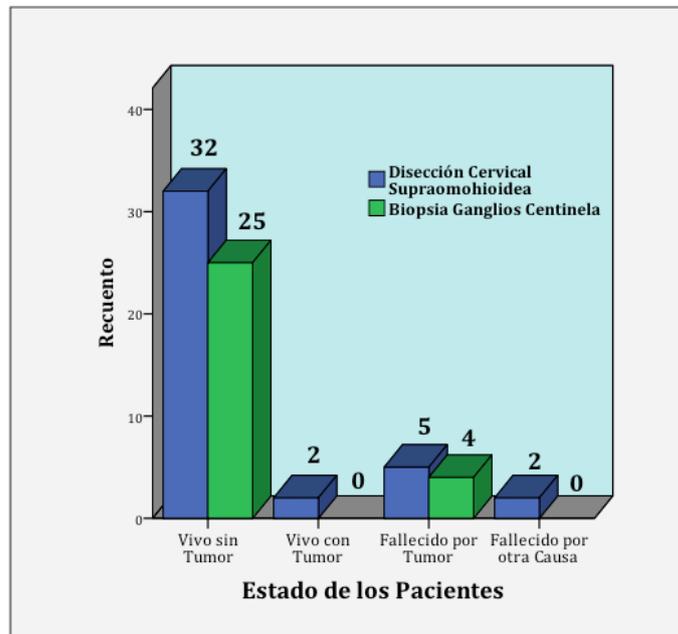
El tiempo de seguimiento se definió como aquel periodo transcurrido entre el inicio de la observación del paciente y la finalización del mismo. Este puede concluir por alcanzar el final del periodo de observación (mínimo de 24 meses), la pérdida del paciente por causas que se desconocen o por el fallecimiento del mismo. En primer lugar se expone el tiempo de seguimiento para toda la muestra de pacientes para luego describirlo por los grupos de tratamiento. La media de seguimiento fue 31.5 meses con una desviación estándar (DE)=13 meses (rango 7-70 meses). El histograma que resume estos datos se expone seguidamente.



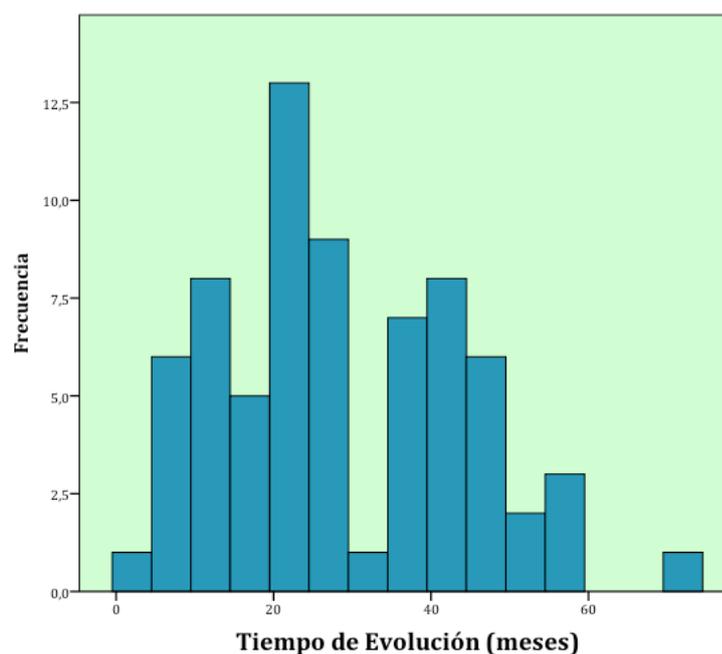
La disección cervical supraomohioidea (DSOH) mostró una media de seguimiento de 31.5 meses (DE=13 y rango 7-57 meses). Para la biopsia de los ganglios centinela (BGC), la media fue de 31.5 (DE=14 y rango 12-70 meses). Los diagramas de cajas resultantes son:



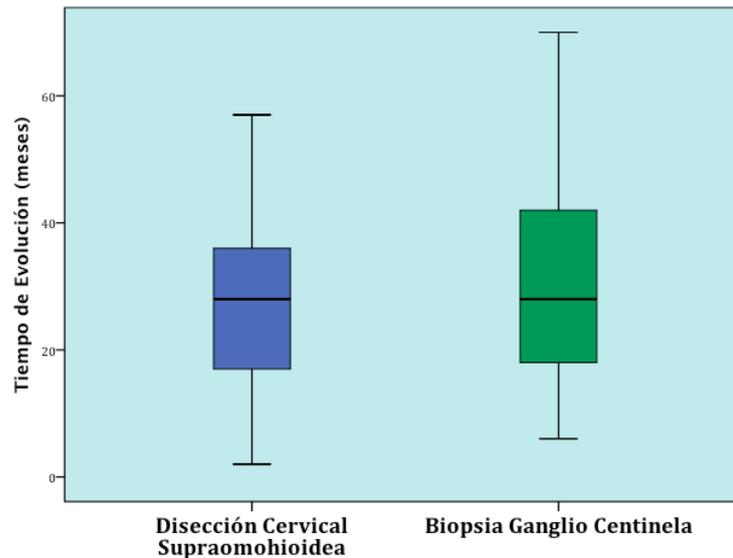
Al terminar el tiempo de seguimiento, el resultado en términos de estado para cada paciente se expone en el gráfico de barras agrupadas por grupos de estadificación. Destacar el claro predominio de los pacientes que han evolucionado satisfactoriamente en los dos grupos y que, al término del periodo de seguimiento, se encuentran vivos y libres de enfermedad.



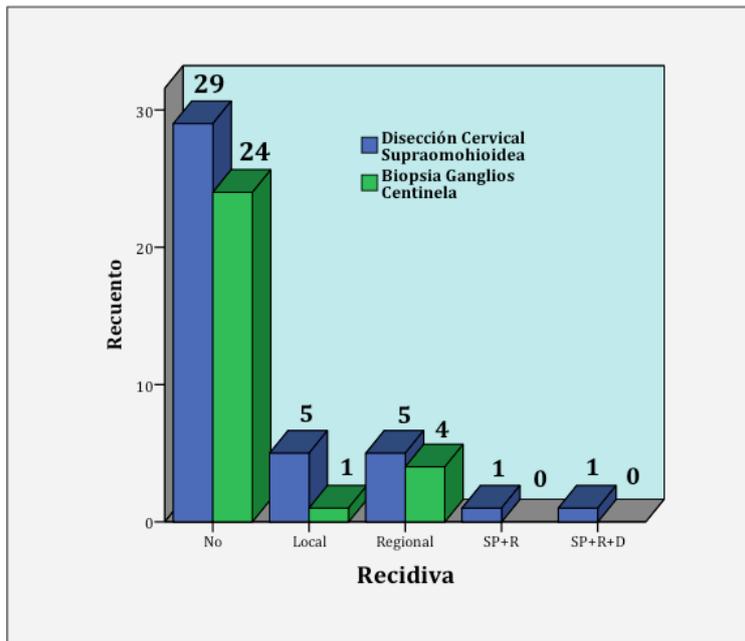
El tiempo de evolución se definió como el periodo transcurrido hasta que se produce la detección de una recidiva cervical en un paciente, que es el objetivo principal de este trabajo. De forma análoga al seguimiento, describiremos la variable tiempo de evolución para el total de la muestra y, posteriormente, por grupos. La media fue de 29 meses con una DE=15 meses (rango 2-70 meses). El histograma se expone a continuación:



Para la DSOH, la media de tiempo de evolución fue de 28.8 meses con una DE = 14 meses (rango 2-57). Por otro lado, en el grupo de la BGC la media fue 29.1 meses (DE=16 y rango 6-70). Igual que para el tiempo de seguimiento, los diagramas de cajas se exponen convenientemente:

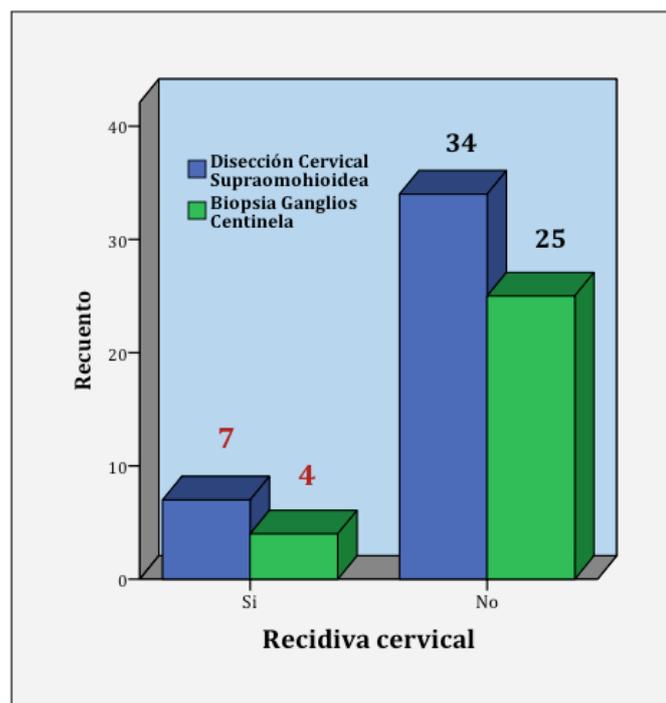


Los resultados en términos de la presencia y tipo de recidiva detectada se exponen el gráfico de barras agrupadas que sigue. Se debe resaltar que en la mayoría de los pacientes, para ambos grupos, presentaron una evolución favorable. En tanto a las recidivas locales, se observó un número mayor en el grupo sometido a la DSOH (5 vs 1). Dos pacientes pertenecientes al grupo de la DSOH presentaron un segundo primario (SP) en la cavidad oral que, en el seguimiento, desarrolló una recidiva cervical. Un SP se define como una nueva lesión diagnosticada mediante biopsia y que dista del tumor primario (TP) más de 3 cm.¹²⁷ En este caso, los dos TP se asentaban en el borde lingual derecho y los SP en la mucosa yugal retrocomisural y triángulo retromolar, respectivamente. El análisis de las recidivas cervicales se realiza con más profundidad en puntos posteriores de este trabajo.

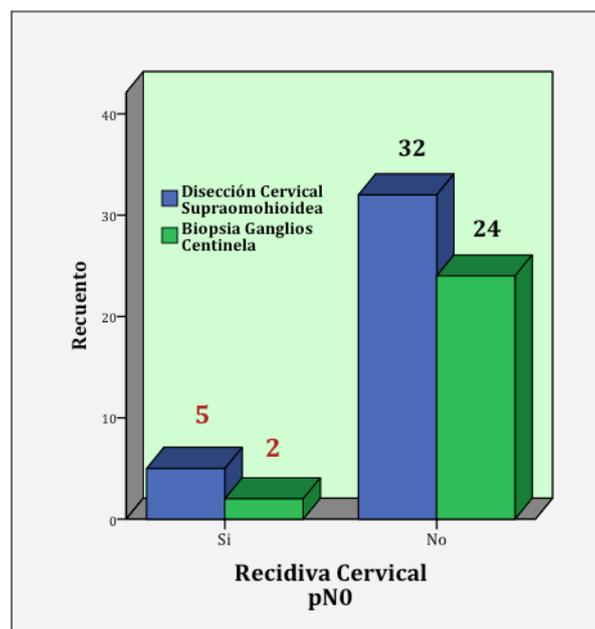


SP: segundo primario; R: recidiva regional; D: enfermedad a distancia.

El número de recurrencias cervicales encontrado en el grupo de pacientes sometido a la DSOH fue de 7 casos (17.1 %). En el grupo de la BGC se observaron 4 pacientes (13.8 %) que sufrieron una recurrencia regional. Se expone en la gráfica de barras agrupadas.

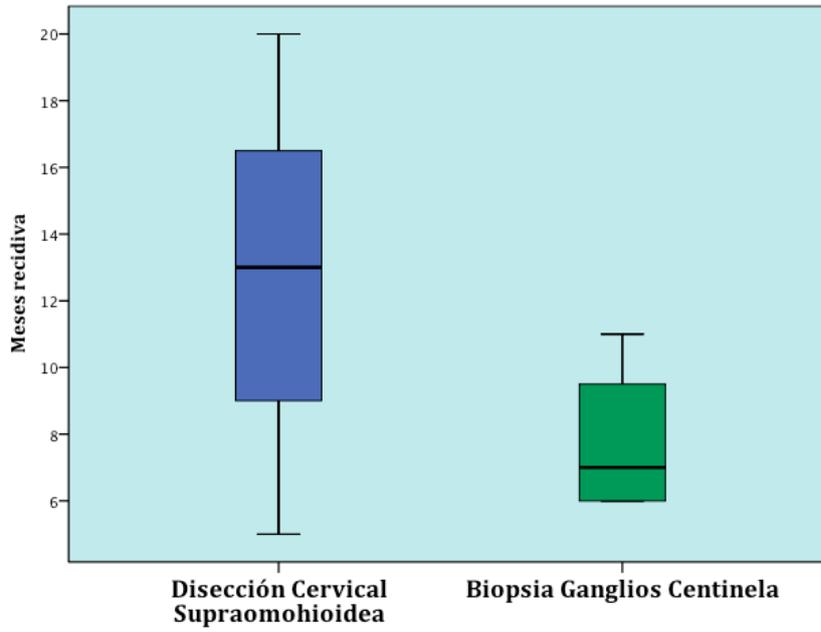


Un falso negativo (FN), como se comentó en puntos previos del trabajo, se definió como aquellos pacientes pN0 en el examen inicial en los que, en su evolución, aparece una recidiva cervical. En el grupo de la DSOH, de los 37 pacientes pN0, 5 casos (13.5 %) presentaron una recurrencia regional, de los que 3 se consideraron FN (8.1 %), ya que se excluyeron los 2 pacientes que presentaron previamente un SP en la cavidad oral. En el grupo de la BGC se encontraron 2 FN (7.7 %). Estos datos se exponen gráficamente.

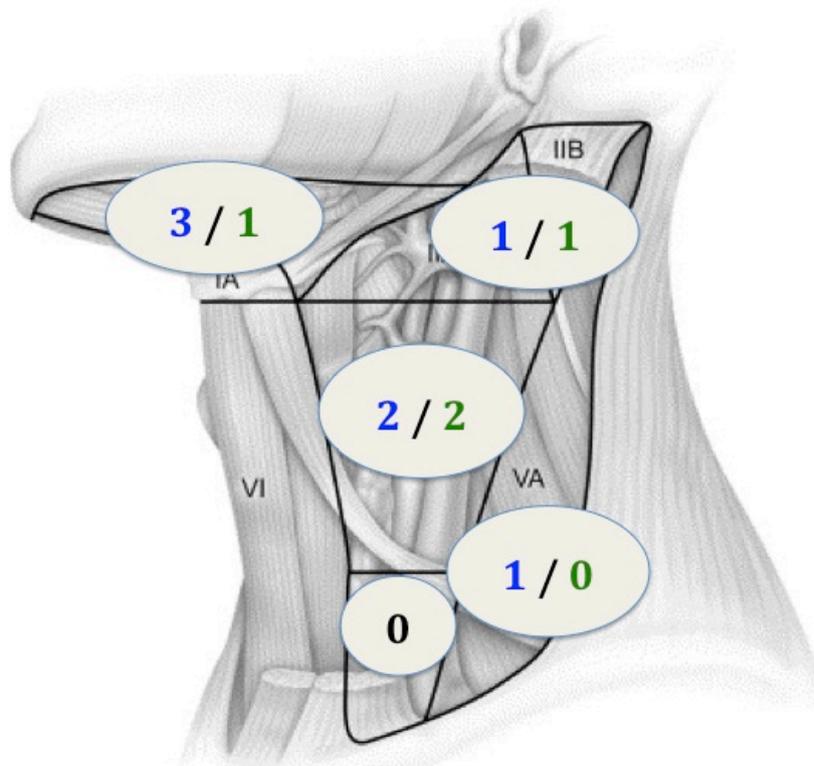


En cuanto al tiempo transcurrido hasta la aparición del total de recidivas cervicales presentes en ambos grupos, debemos destacar que todas se produjeron antes de los 20 meses de seguimiento, con una media de aparición de 10.8 meses (DE=4 y rango 5-20).

La media de tiempo que transcurrió hasta el desarrollo de una recidiva cervical, en el grupo de la DSOH, fue 12.7 meses (DE=5 y rango 5-20 meses). En el grupo de pacientes sometido a la BGC, la media de meses hasta el diagnóstico fue de 8.2 (DE=2 y rango 6-11 meses). El diagrama de cajas expone estos datos.

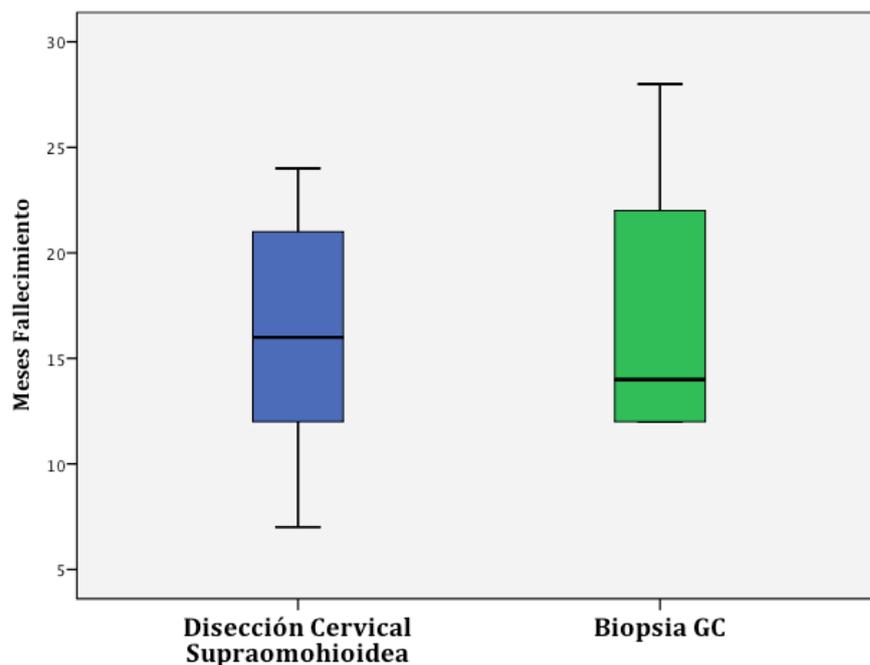


En el esquema cervical se muestran los niveles en los que se determinaron las metástasis cervicales. Destacar la presencia de una recidiva en el nivel V en un pacientes del grupo de la DSOH, región muy inusual para este evento.



El número de fallecidos en el grupo de la DSOH fue 7 (17.1 %). En 5 de ellos la muerte fue a causa de la enfermedad. Los 2 casos restantes fallecieron por causas ajenas a la enfermedad. Por otro lado, en el grupo de la BGC se observaron 4 fallecimientos (13.8 %). Tres de estos casos presentaron una recurrencia cervical y el paciente restante una recidiva local.

La media de meses que transcurrieron hasta el fallecimiento de los pacientes en el grupo de la DSOH fue 16.1 (DE = 6 y rango 7-24 meses). Por otro lado, en el grupo de la BGC, la media fue 17 meses (DE = 7 y rango 12-28 meses). El diagrama de cajas se expone seguidamente.



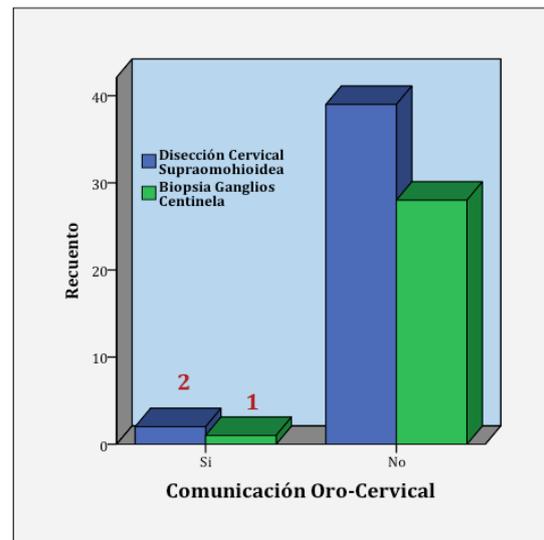
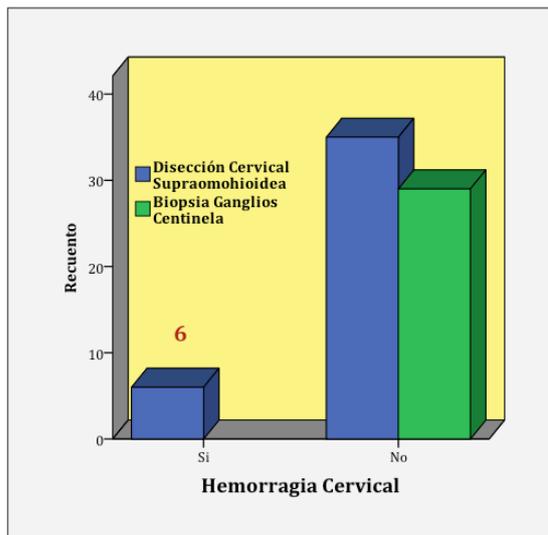
I.5. Complicaciones.

I. Complicaciones locales.

Dentro de las complicaciones locales, se observaron 4 pacientes que presentaron una dehiscencia de la sutura intraoral, todos en el grupo de la biopsia de los ganglios centinela (BGC), 3 pacientes con tumores del suelo oral y otro con un tumor en el borde lingual. En todos los casos se resolvió mediante un proceso de cicatrización por segunda intención. Por otro lado, se objetivó un episodio de sangrado oral, de origen arterial que requirió su revisión en quirófano bajo anestesia general. Este caso se produjo también en el grupo de pacientes de la BGC.

2. Complicaciones cervicales.

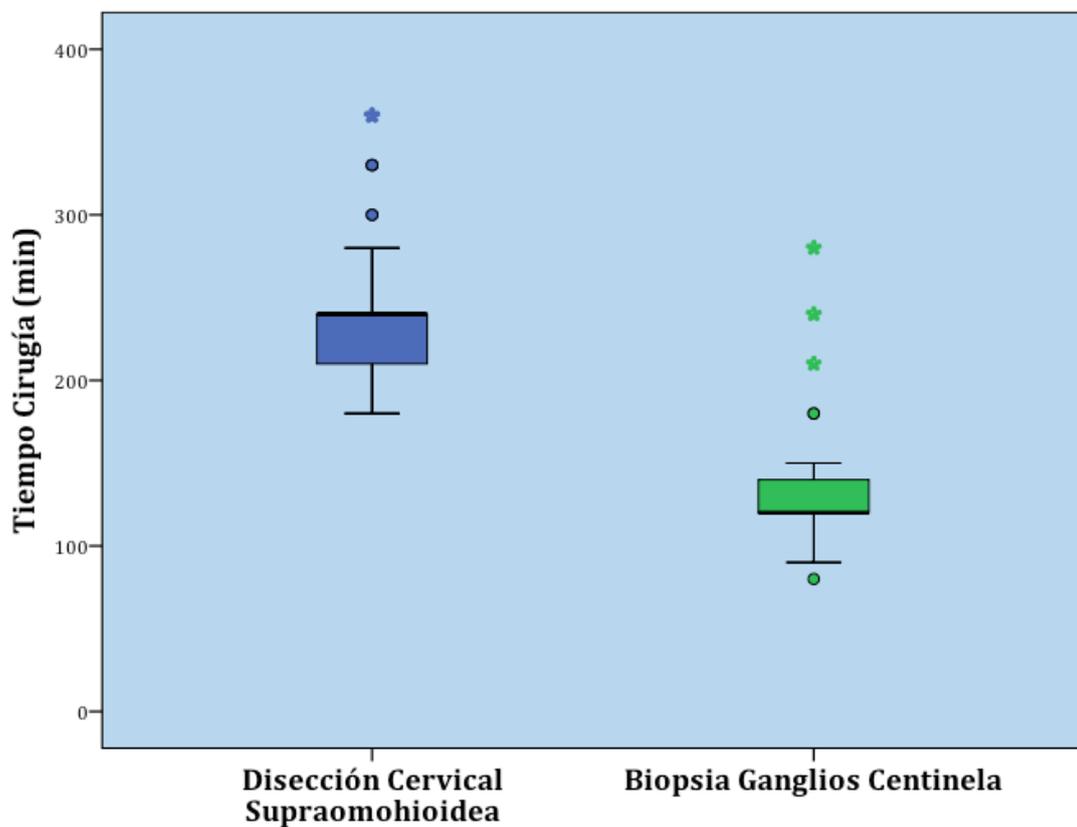
Las complicaciones cervicales se produjeron predominantemente en el grupo sometido a la disección cervical supraomohioidea (DSOH). Se constataron 6 episodios de sangrado cervical agudo, que supusieron la necesidad de revisión quirúrgica bajo anestesia general. En el grupo de la BGC no se determinó ningún caso de sangrado cervical. Además, se observaron 3 casos de comunicación orocervical, 2 de ellos en el grupo de la DSOH y el restante en el grupo sometido a la BGC.



1.6. Tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria.

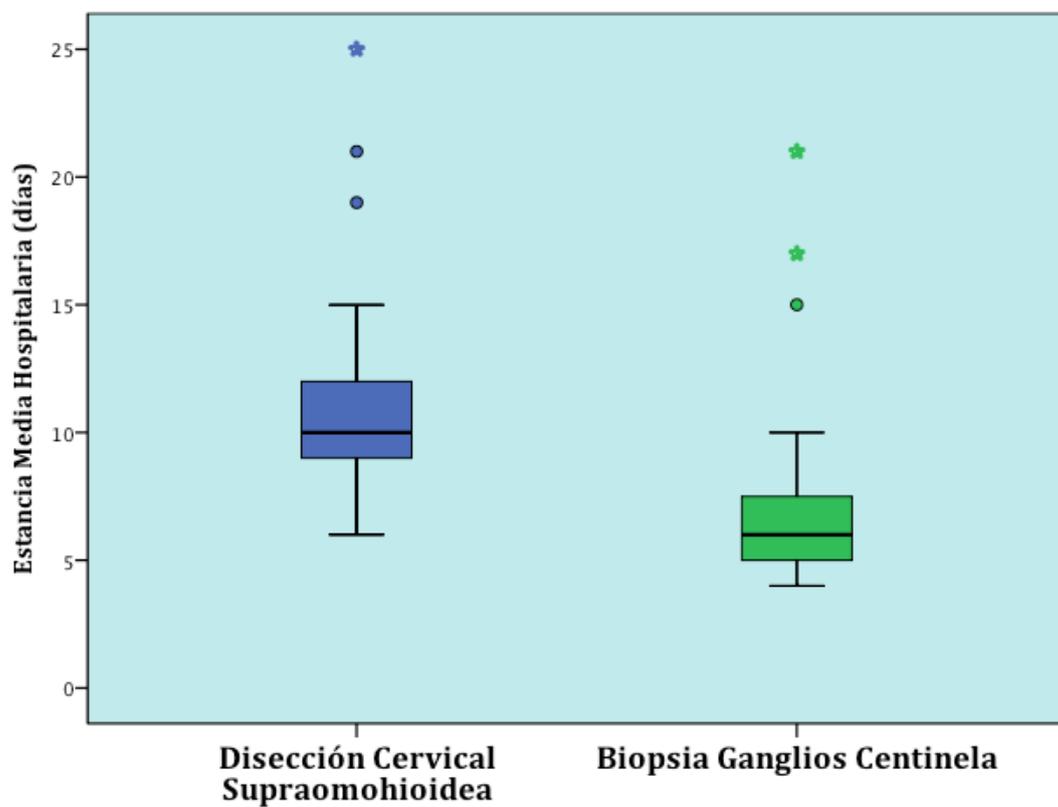
I. Tiempo quirúrgico.

En este apartado se resume el tiempo, medio en minutos (min), empleado para realizar la resección del tumor primario y el método de estadificación para cada paciente. La mediana en el grupo de la DSOH fue 240 min (rango 180-360 min). Por otro lado, el grupo de la BGC obtuvo una mediana de 120 min (rango 80-280 min). A continuación se exponen los diagramas de cajas resultante.



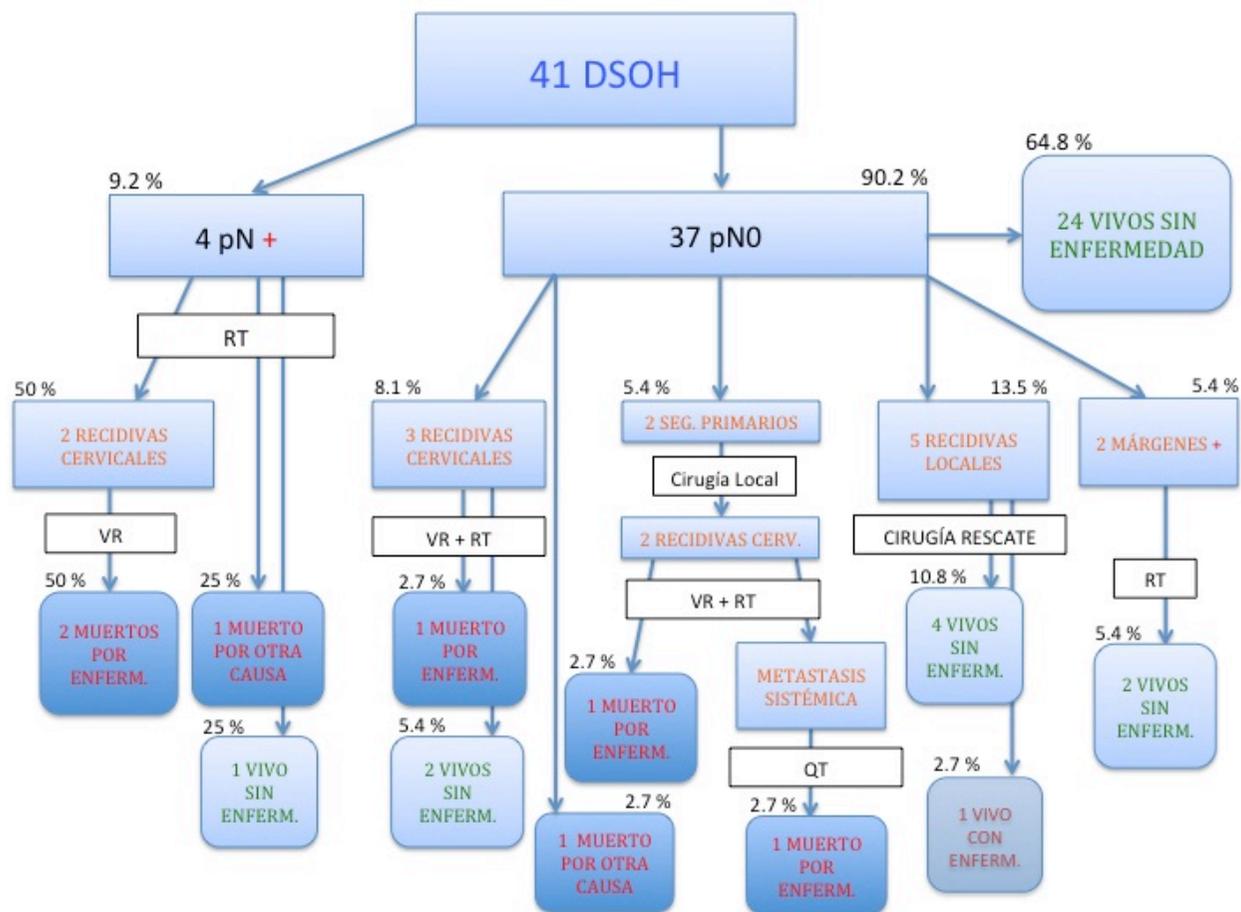
2. Estancia hospitalaria.

El tiempo medio de ingreso para cada paciente se midió en días. La media determinada para el grupo de la DSOH fue de 11 días (DE = 3). En los pacientes sometidos a la BGC la media encontrada fue 7.2 días (DE = 4). Igual que en el apartado anterior se muestran los diagramas de cajas.



A continuación se muestran los árboles evolutivos para cada uno de los grupos de tratamiento:

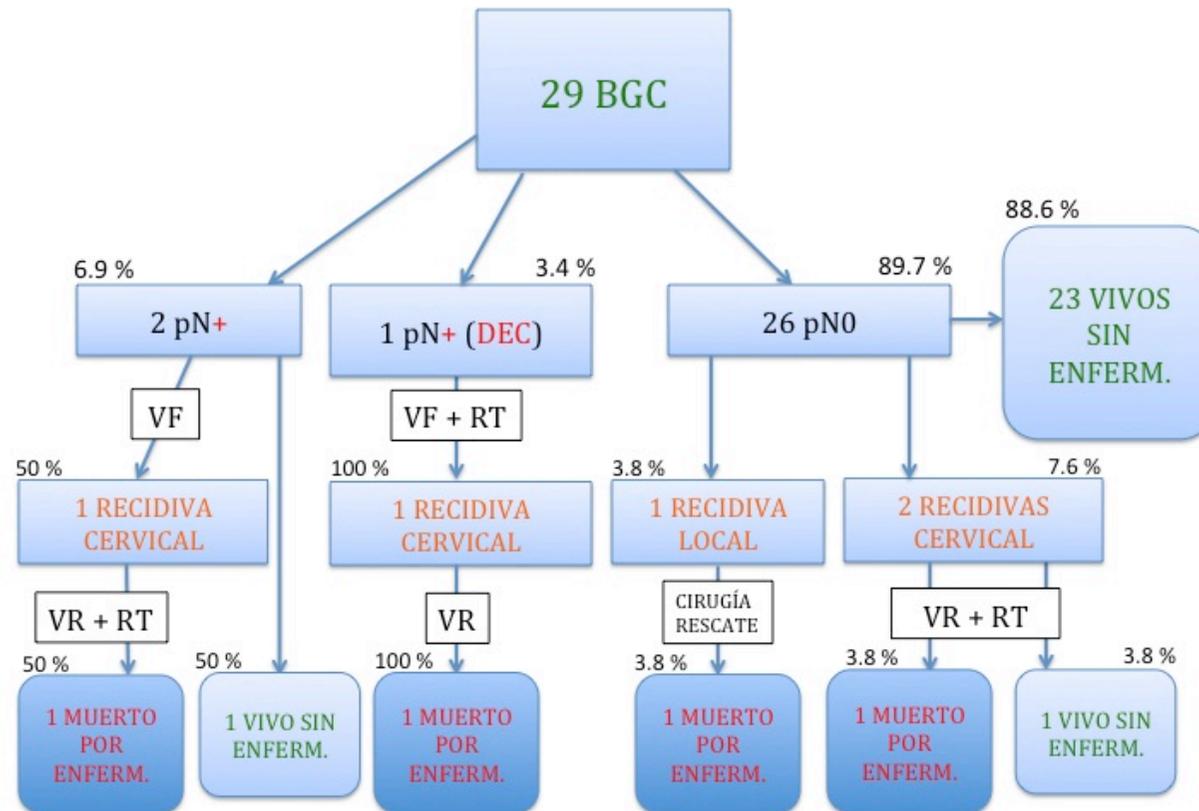
Árbol Evolutivo del grupo sometido a la disección cervical supraomohioidea.



Árbol Evolutivo del grupo sometido a la disección cervical supraomohioidea.

DSOH: disección cervical supraomohioidea. pN +: infiltración tumoral en los ganglios linfáticos. pN0: ausencia de enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos. RT: radioterapia. VR: vaciamiento radical.

Árbol Evolutivo del grupo de la biopsia de los ganglios centinela.



Árbol Evolutivo del grupo sometido a la disección cervical supraomohioidea.

BGC: biopsia de los ganglios centinela. pN +: infiltración tumoral en los ganglios linfáticos. pN0: ausencia de enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos. DEC: diseminación extracapsular. VR: vaciamiento radical. RT: radioterapia.

2. Análisis inferencial bivariante.

El objeto principal de este trabajo, según el plan de análisis, es comparar el número de recurrencias cervicales entre los dos grupos de tratamiento, la disección cervical supraomohioidea (DSOH) y la biopsia de los ganglios centinela (BGC).

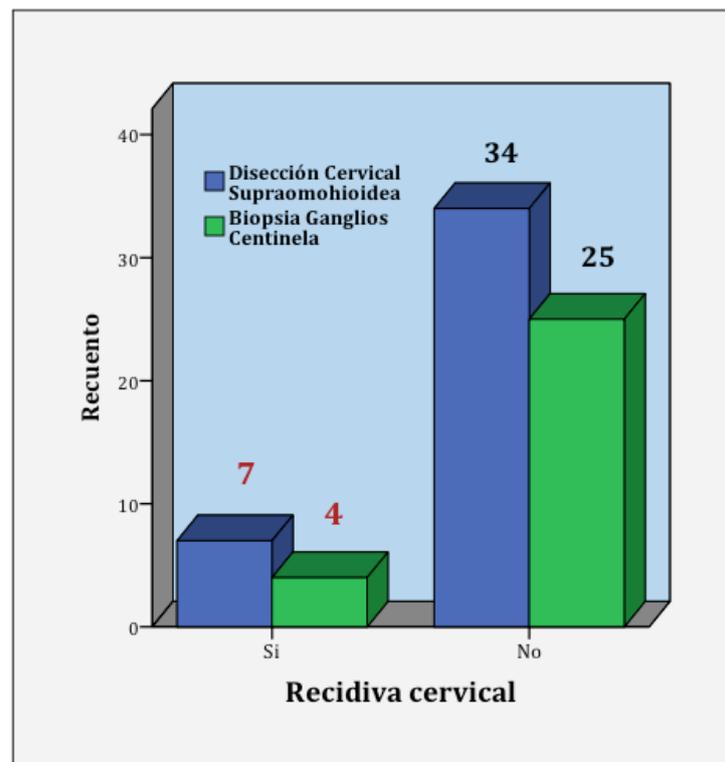
La premisa necesaria para poder realizar la comparación entre los dos grupos de tratamiento es que ambos sean homogéneos en sus características biométricas, de factores de riesgo y del tumor primario. Dicha homogeneidad se analiza en la tabla adjunta.

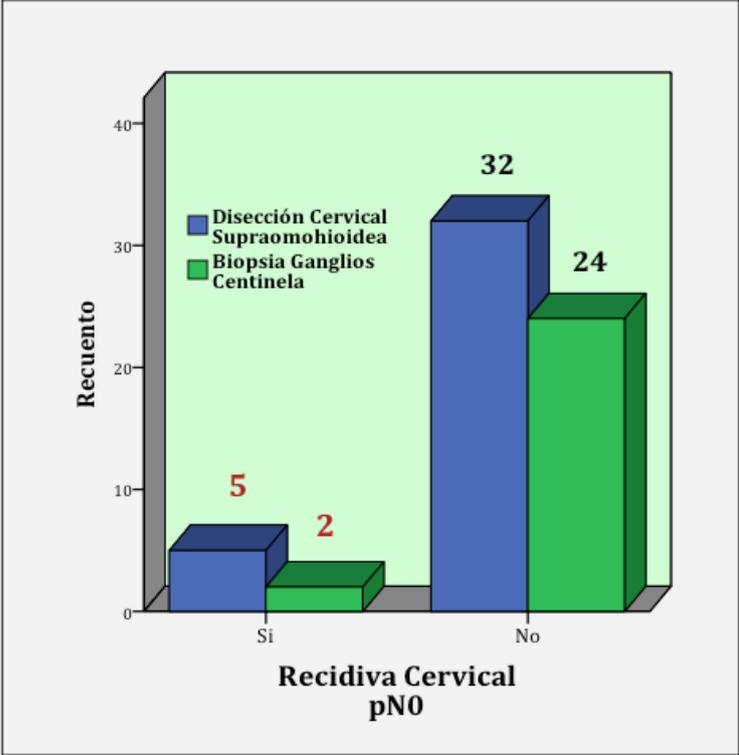
		DSOH	BGC	p-Valor
Edad (años)		x = 66.3 ± 14	x = 66.7 ± 14	0.681*
Sexo	Hombre	68.3 %	72.4 %	0.712**
	Mujer	31.7 %	27.6 %	
Tabaquismo (cig/día)		Mediana 0 (5-50)	x = 12.2 ± 17	0.706***
Etanol (mg/día)		x = 365.8 ± 480	Mediana 0 (0-1000)	0.380***
Estadio T	T1	19 (46.3 %)	16 (55.2 %)	0.467**
	T2	22 (53.7 %)	13 (44.8 %)	
Localización agrupada	Borde Lingual	16 (39 %)	11 (38 %)	**0.252
	Suelo de la Boca	9 (21.9 %)	9 (31 %)	
	Otra	16 (46.4 %)	9 (31 %)	
Diámetro Mayor (mm)		x = 18.4 ± 8	x = 17.8 ± 9	*0.495
Grosor TP (mm)		x = 10.1 ± 5	Mediana 8 (2-35)	***0.350
Profundidad del TP (mm)		Mediana 7 (3-25)	x = 4.9 ± 4	***0.120

Tabla: Homogeneidad entre los grupos. *: Student t-test; **: test Chi-cuadrado; ***: test U Mann-Whitney; BGC: biopsia de los ganglios centinela; DSOH: disección cervical supraomohioidea.

2.1. Objetivo principal.

No se observaron diferencias que alcanzasen la significación estadística al comparar la tasa de recidivas entre los grupos con diferente método de estadificación cervical: la disección cervical supraomohioidea (DSOH) y biopsia de los ganglios centinela (BGC). Se obtuvo un p-valor aplicando el test exacto de Fisher de 0.490 y una Odds Ratio (OR)= 1.287 (intervalo de confianza al 95 % (IC 95%): 0.34-4.88). Por otro lado, en el subgrupo de pacientes pN0, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos antes citados. El test exacto de Fisher mostró una OR=1.875 (IC 95 %: 0.335-10.505) y un valor p=0.690.

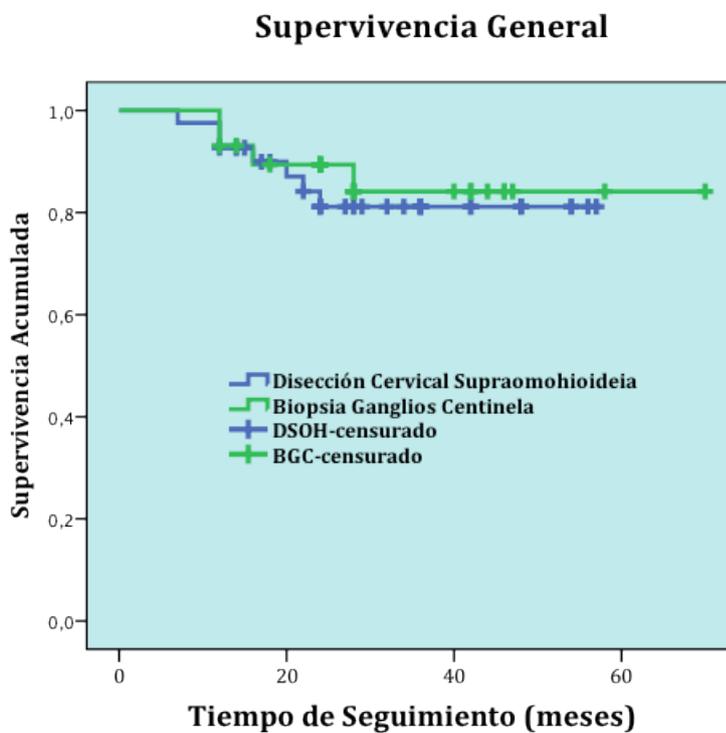




2.2. Objetivos Secundarios.

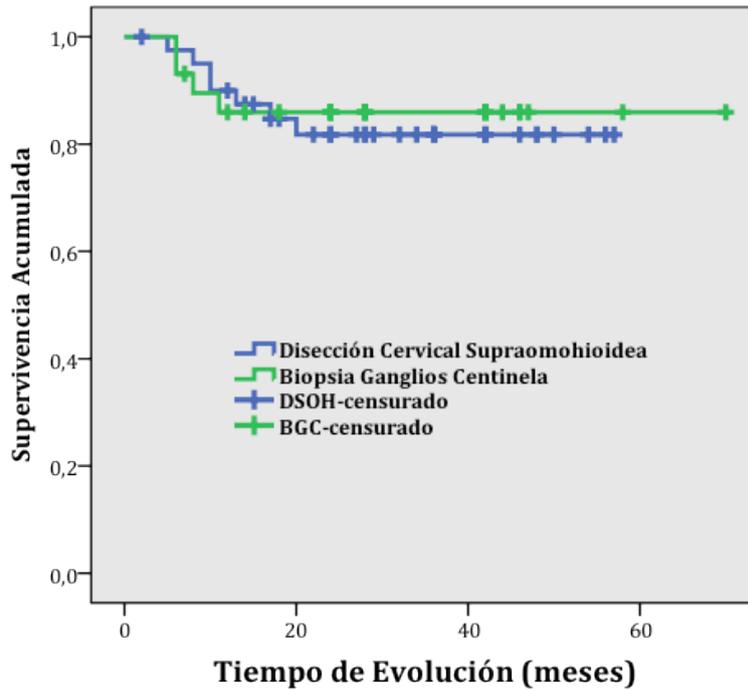
I. Análisis de la Supervivencia.

El análisis de la supervivencia general (SG) y libre de enfermedad (SLE) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estadificación para el total de los pacientes. Para la SG se obtuvo un p-valor en el test de Mantel-Cox (log rank) de 0.671. El gráfico de supervivencia se expone a continuación.



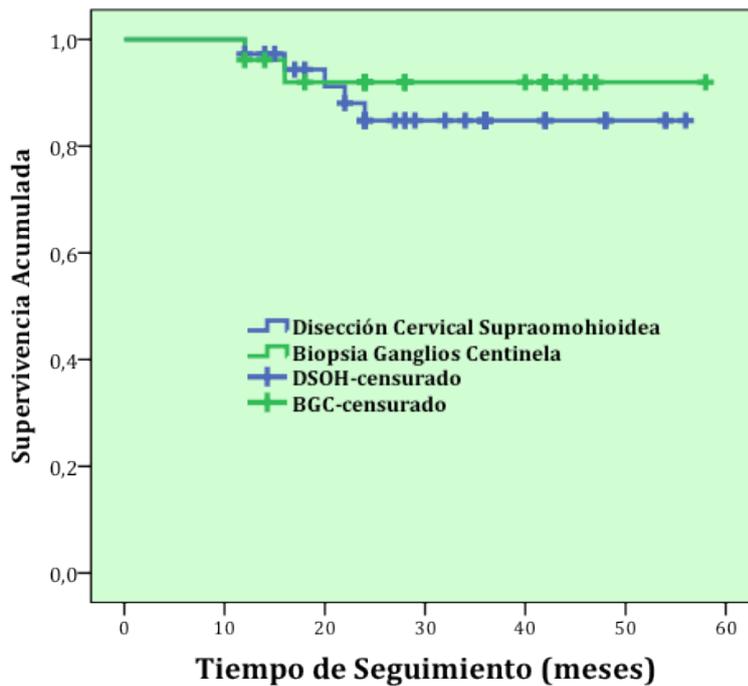
Para la SLE en el total de los grupos, se determinó un valor $p=0.758$ para el Log Rank test. El gráfico de supervivencia se expone seguidamente.

Supervivencia Libre de Enfermedad

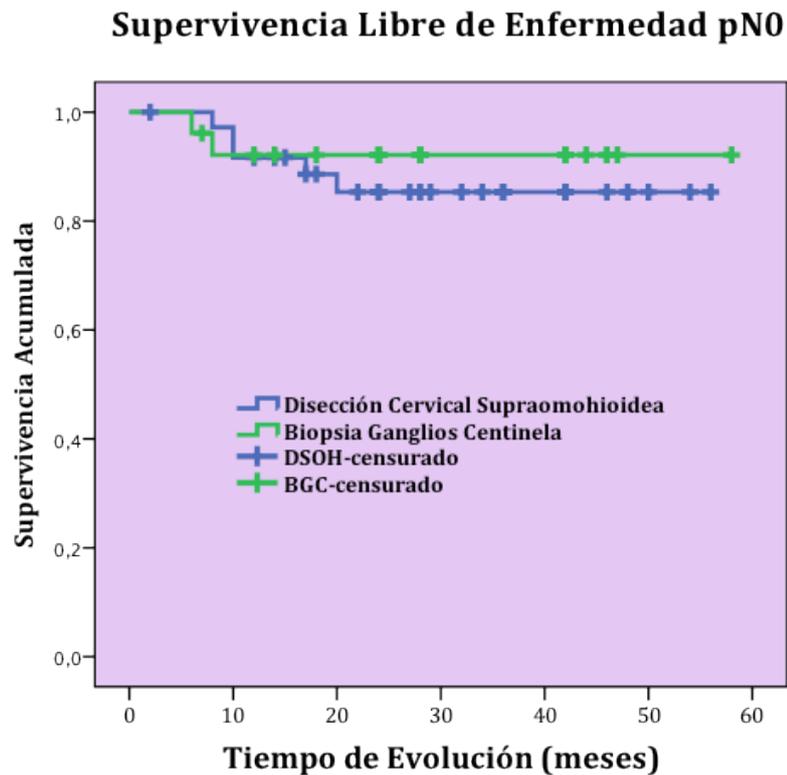


Para el subgrupo de pacientes pN0, no se determinaron diferencias significativas en el estudio de la SG (Log Rank test 0.498 $p=0.480$). Se muestra el gráfico de la supervivencia.

Supervivencia General pN0

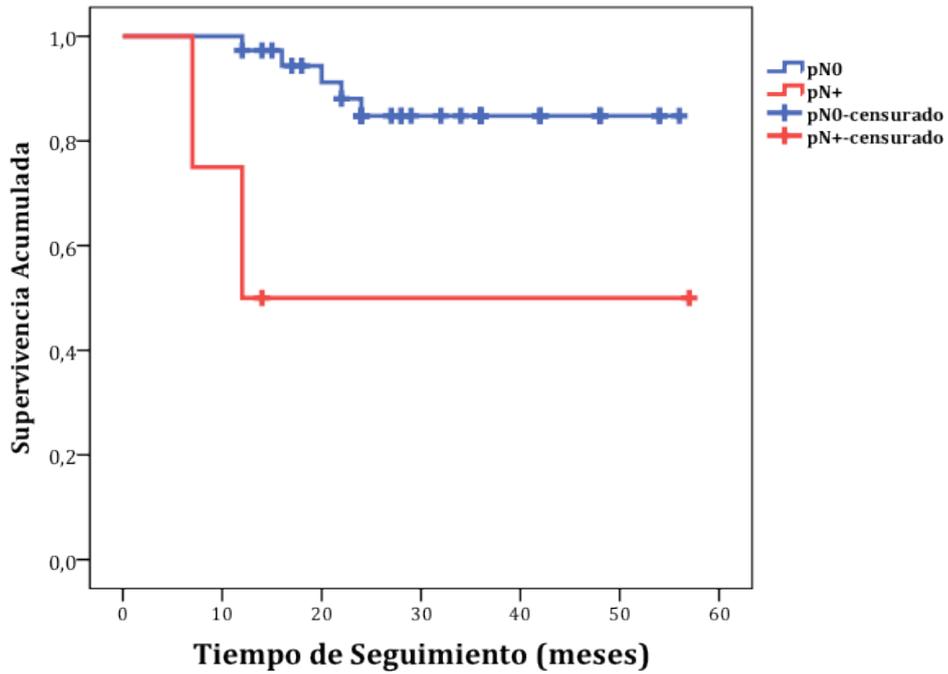


Así mismo, las diferencias en la SLE no mostraron significación estadística tras aplicar el Log Rank test (Chi cuadrado : 0.432), con un valor $p=0.511$. A continuación se presentan las curvas de supervivencia.



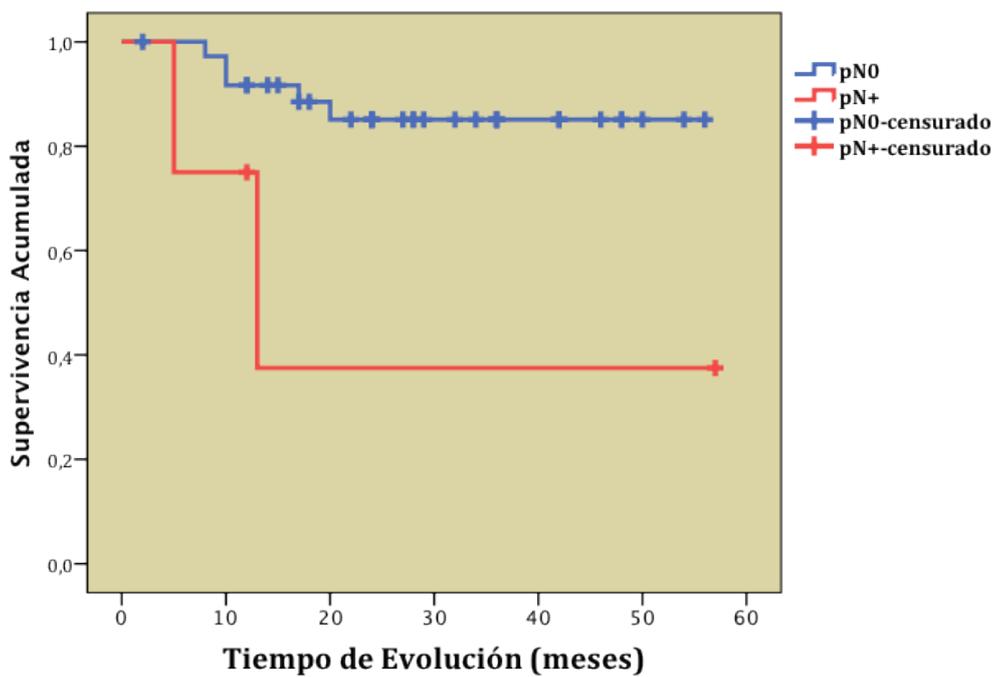
Se obtuvieron, sin embargo resultados estadísticamente significativos cuando comparamos los pacientes pN0 y pN+, pertenecientes al grupo de la DSOH. En materia de SG, el estadístico Log Rank test resultó ser de 7.522 con un p-valor de 0.006. Se muestran a continuación las curvas de supervivencia.

Supervivencia General Disección Cervical Supraomohioidea pN0 vs pN+

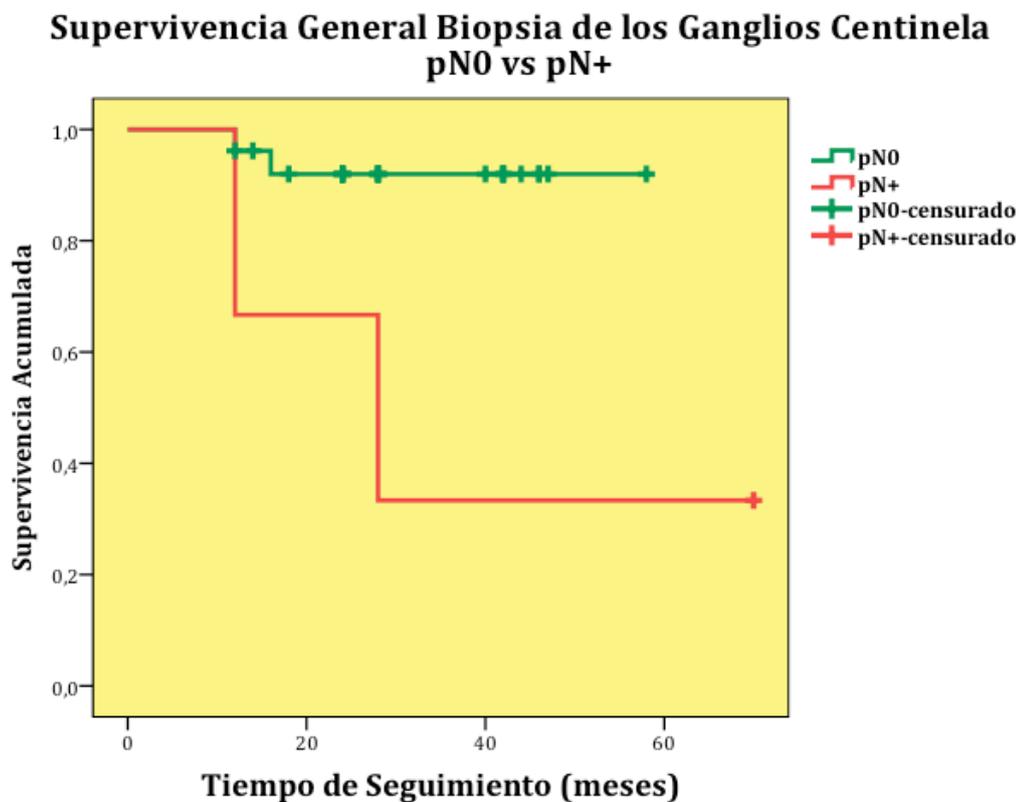


Al analizar la SLE también se encontró un resultado estadísticamente significativo para las diferencias entre grupos, con un Log Rank de 5.508 (p-valor 0.019), como expresan las curvas de supervivencia.

Supervivencia Libre de Enfermedad Disección Cervical Supraomohioidea pN0 vs. pN+

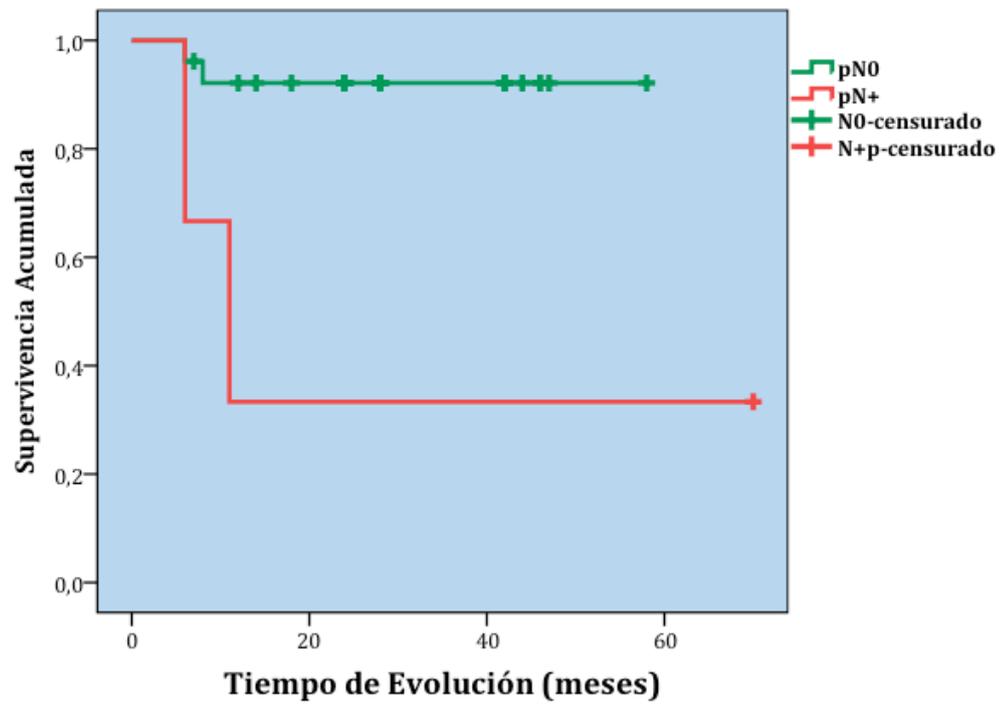


Por otro lado, también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al comparar las curvas de supervivencia entre los pacientes con ganglio centinela positivo (GC+) y negativo (GC-). La SG mostró un valor $p=0.008$ para el Log Rank test (Chi cuadrado : 7.145). Se exponen a continuación los resultados gráficos.



Las diferencias en la la SLE, para estos dos grupos de pacientes, también mostraron significación estadística. El Log Rank test presentó un valor de Chi cuadrado 8.276 con un p-valor 0.004.

Supervivencia Libre de Enfermedad Biopsia de los Ganglios Centinela pN0 vs. pN+



2. Comportamiento de variables asociadas al tumor primario respecto a la presencia de recidiva cervical.

En el grupo sometido a la DSOH, las variables que se analizaron fueron el estadio T, localización del tumor primario (TP), tamaño, grosor y profundidad tumoral junto con el grado de diferenciación histológica.

El citado análisis se resume en la tabla adjunta.

DISECCIÓN CERVICAL SUPRAOMOHIOIDEA				
		Recidiva Cervical		p-Valor
		Si	No	
Estadio T	T1	2 (28.6 %)	17 (50 %)	0.420*
	T2	5 (71.4 %)	17 (50 %)	
Localización agrupada	Borde Lingual	4 (51.1 %)	9 (25.6 %)	0.071*
	Suelo de la Boca	2 (28.6 %)	4 (11.8 %)	
	Otra	1 (14.3 %)	21 (61.8 %)	
Diámetro Mayor (mm)		x = 22 ± 3	x = 17.6 ± 1	0.207**
Grosor Tumor Primario (mm)		x = 11.5 ± 2	x = 9.8 ± 1	0.340**
Profundidad del Tumor Primario (mm)		Mediana 8 (5-25)	Mediana 6.5 (3-17)	0.490***
Grado Diferenciación Histológica	Bien Dif.	5 (71.4 %)	27 (79.4 %)	0.637*
	Moderadamente Dif	2 (28.6 %)	7 (20.6 %)	

Tabla: Comportamiento de las variables del grupo de la disección cervical supraomohioidea, asociadas al tumor primario, en función de la presencia de recidiva cervical. *: test exacto de fisher; **: test t-Student; ***: test U Mann-Whitney;

Similares variables fueron investigadas en el grupo de la técnica de la biopsia de los ganglios centinela, incorporándose en estos enfermos la variable diámetro mayor (mm) de los ganglios. Sus datos se resumen en la siguiente tabla.

BIOPSIA DE LOS GANGLIOS CENTINELA				
		Recidiva Cervical		p-Valor
		Si	No	
Estadio T	T1	3 (75 %)	13 (52 %)	0.606*
	T2	1 (25 %)	12 (48 %)	
Localización agrupada	Borde Lingual	0	8 (32 %)	0.387*
	Suelo de la Boca	2 (50 %)	7 (28 %)	
	Otra	2 (50 %)	10 (40 %)	
Diámetro Mayor (mm)		x = 13 ± 5	x = 17.6 ± 1	0.317**
Grosor Tumor Primario (mm)		Mediana 5 (4-10)	Mediana 10 (2-35)	0.210***
Profundidad del Tumor Primario (mm)		x = 4.2 ± 1	x = 5 ± 1	0.702**
Grado Diferenciación Histológica	Bien Dif.	2 (50 %)	18 (72 %)	0.039*
	Moderadamente Dif	1 (25 %)	7 (28 %)	
	Pobrementemente Dif.	1 (25 %)	0	
Diámetro Mayor (mm)	GC 1	x = 10.6 ± 3	x = 13 ± 1	0.902**
	GC 2	x = 16 ± 2	x = 10 ± 1	0.046**
	GC 3	x = 15 ± 4	x = 10 ± 2	0.195**

Tabla: Comportamiento de las variables del grupo de la disección cervical supraomohioidea, asociadas al tumor primario, en función de la presencia de recidiva cervical. *: test exacto de Fisher; **: test t-Student; ***: test U Mann-Whitney; GC: ganglio centinela

3. Valoración de las pruebas diagnósticas.

El número de verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) se resumen en la tabla que sigue.

	DSOH	BGC
Verdadero Positivo	4	3
Verdadero Negativo	34	24
Falso Positivo	0	0
Falso Negativo	3	2

Tabla: Resultado de la validación de las técnicas de estadificación cervical.

El análisis de la Sensibilidad (S), Especificidad (E) de la técnica se expone en la tabla adjunta junto con el Valor Predictivo Positivo (VPP) y Negativo (VPN) resultante.

	DSOH	BGC
$S=VP / (VP+FN)$	60 %	60 %
$E=VN / (VN+FP)$	100 %	100 %
$VPP=VP / (VP+FP)$	100 %	100 %
$VPN=VN / (VN+FN)$	91.9 %	92.3 %

4. Funcionalidad del Hombro y otras complicaciones.

a) La tabla adjunta muestra los resultados obtenidos sobre la funcionalidad del hombro, mediante la escala de Constant.¹²²

Valores Medios para cada dominio del “Constant Score”¹²²			
CARACTERÍSTICAS	MEDIA		p-Valor*
	DSOH	BCG	
Dolor (0-15)	14.2 ± 3.2	10.3 ± 2.1	0.031
Actividad cotidiana (0-10)	8.7 ± 1.8	9.2 ± 1.4	0.12
Habilidad de elevar el brazo (0-10)	10 ± 0.0	10 ± 0.0	1.00
Movilidad activa global del brazo (0-40)			
EAA (0-10)	8.7 ± 1.8	9.5 ± 1.3	0.073
Abducción (0-10)	8.2 ± 1.3	9.3 ± 2.1	0.043
RE 90° (0-10)	9.2 ± 2.1	9.5 ± 1.4	0.45
RI con la mano detrás (0-10)	8.1 ± 1.2	8.5 ± 1.1	0.32
Fuerza (0-25)	18.4 ± 5.3	21.2 ± 7.3	0.21
Puntuación de Constant	81.5 ± 8.3	91.5 ± 12.4	0.037

DSOH: disección cervical supraomohioidea; BGC: biopsia de los ganglios centinela; EAA: elevación activa anterior del brazo; RE 90°: rotación externa con el brazo a 90° respecto a la escápula; RI: rotación interna con la mano colocada detrás de la espalda; *: Student t-test.

Se determinaron resultados estadísticamente significativos entre ambos grupos para el cómputo global de la puntuación de la escala de Constant.¹²² De manera específica, el dolor en la región del hombro junto con la abducción del brazo mostraron resultados con significación estadística.

b) En la evaluación de las características de las cicatrices cervicales se encontraron resultados estadísticamente significativos para la movilidad del cuello y la longitud media de la cicatriz cervical. Por otro lado, la coloración cutánea no mostró diferencias estadísticamente significativas. El test utilizado fue la *t* de Student. Esta información se detalla en la siguiente tabla:

Características de las cicatrices cervicales			
	Método de Estadificación Cervical.		p-valor
	DSOH	BGC	
Coloración (0-3)	1.2 ± 0.4	0.8 ± 0.1	0.12
Movilidad (0-2)	1.2 ± 0.5	0.3 ± 0.2	0.021
Longitud (mm)	183.3 ± 23.1	84.2 ± 42.1	<0.0001

DSOH: disección cervical supraomohioidea; BGC: biopsia de los ganglios centinela; *: Student t-test.

c) La comparativa entre los dos grupos de tratamiento en la aparición y grado de linfedema, según la escala modificada de Földi y cols.¹²³ no mostró diferencias estadísticamente significativas. Tras aplicar el test χ^2 , se obtuvo una OR=1.458 (IC 95 % 0.354-6.214) con un valor p=0.762.

Linfedema Cervical		
	Método de Estadificación Cervical.	
	DSOH	BGC
Grado 1	34 (82.9 %)	24 (82.7 %)
Grado 2	7 (7.1 %)	5 (7.3 %)
Grado 3	0	0
Grado 4	0	0
TOTAL	41	29

DSOH: disección cervical supraomohioidea; BGC: biopsia de los ganglios centinela.

5. Ansiedad estado-riesgo.

Tal y como se explicita en el cuadro adjunto, los valores medios de ansiedad- estado son superiores en los grupos investigados respecto a los observados en la variable ansiedad-rasgo, pero sin poder reconocer la existencia de diferencias significativas entre ninguno de los grupos analizados.

Los resultados del análisis estadístico se expone a continuación:

Valoración de Ansiedad Estado / Riesgo					
	Grupo	N	Media	DE	p-Valor*
ANSIEDAD RASGO	DSOH	41	24.4	15	0.54
	BGC	29	23.2	11	
ANSIEDAD ESTADO	DSOH	41	27.8	17	0.45
	BGC	29	25.8	13	

DSOH: disección cervical supraomohioidea; BGC: biopsia de los ganglios ceninela; N: tamaño muestral; DE: desviación estándar; *: Student t-test.

La ansiedad rasgo media en el grupo de la DSOH fue ligeramente menor en el sexo masculino que en el femenino (26.4 versus 23.4) pero los valores medios de ambos estaban incluidos en el decatipo 6. Resultados similares en cuanto a sexo se objetivaron en el grupo de pacientes en los que se realizó la BGC. También los valores medios obtenidos correspondían con el decatipo 6.

6. Tiempo de cirugía y estancia media hospitalaria.

Tras comparar el tiempo de cirugía entre los dos grupos de estadificación cervical, se encontró un resultado estadísticamente significativo. También pudimos observar la existencia de diferencias significativas en relación con la variable estancia hospitalaria. Los enfermos sometidos a una BGC presentaban tiempos de ingreso significativamente menores.

La tabla expone los datos anteriores.

	DSOH	BGC	p-Valor
Tiempo quirúrgico (min)	Mediana 240 (rango 180-360)	Mediana 120 (rango 80-280)	<0.0001*
Estancia hospitalaria (días)	$x = 11 \pm 3$	$x = 7.2 \pm 4$	<0.0001**

*: test U Mann-Whitney. **: test t-Student.

3. Valoración de costes.

La exposición de los datos económicos derivados de la comparativa entre los 2 grupos muestra en las tablas siguientes.

Los datos referidos al tiempo de quirófano y estancia hospitalaria se obtuvieron de la medias para cada grupo de pacientes.

Se insiste nuevamente sobre la variabilidad de los costes absolutos en función de la fuente consultada por lo que el valor cuantitativo de esta información se expresará en porcentajes.

Vía tradicional:

Resección tumoral + Disección Cervical Supraomohioidea.

TUMOR PRIMARIO Estadio I Estadio II	RESECCIÓN TP DSOH RECONSTRUCCIÓN	CIRUGÍA		Horas: 4	€	1831,25
		Estancia Hospital		Días: 11	€	10769,00
		Estudio histológico Examen macroscópico de los ganglios linfáticos y valoración de los márgenes			€	2763,70
		Estancia en REANIMACIÓN		Días: 1	€	3955,00
		Alto Riesgo Márgenes próximos ≥ 2 Ganglios (+) Diseminación Extracapsular		RT ADYUVANTE	€	1900,00
		TC cervicofacial		Anual	€	147,84
	RECIDIVA CERVICAL	Disección cervical	CIRUGIA	Horas: 3	€	1373,25
			Estancia Hospital	Días: 11	€	10769,00
		Estudio histológico Examen macroscópico de los ganglios linfáticos			€	1658,00
		Estancia en REANIMACIÓN		Días: 1	€	3955,00
		Alto Riesgo ≥ 2 Ganglios (+) Diseminación Extracapsular		RT ADYUVANTE	€	1900,00

DSOH: disección cervical supraomohioidea; TP: tumor primario; RT: radioterapia; TC: tomografía computarizada.

Método de Biopsia de los Ganglios Centinela Cervicales (BGC):

Resección tumoral +Biopsia de los Ganglios Centinela.

LGG				€	116,00	
BGC	RESECCIÓN TP BGC	CIRUGÍA	Horas: 2	€	732,50	
		Estancia Hospital	Días: 7	€	6853,00	
		Estancia en REANIMACIÓN	Horas: 3	€	165,00	
Sonda Gamma intraoperat.				€	176,00	
Estudio Histológico Seccionamiento múltiple Inmunohistoquímica valoración de los márgenes				€	3178,00	
	GANGLIO CENTINELA (-)	TC cervicofacial	Anual	€	147,84	
		GANGLIO CENTINELA (+)	Disección Cervical Después de 1-4 semanas	CIRUGIA	Horas: 3	€
	Estancia Hospital			Días: 11	€	10769,00
	Estudio histológico Examen macroscópico de los ganglios linfáticos			€	1658,00	
	Estancia en REANIMACIÓN		Días: 1	€	3955,00	
	Alto Riesgo ≥ 2 Ganglios (+) Diseminación Extracapsular	RT ADYUVANTE	€	1900,00		

	RECIDIVA CERVICAL	Disección Cervical	CIRUGIA	Horas: 3	€	1373,25	
			Estancia Hospital	Días: 11	€	10769,00	
			Estancia en REANIMACIÓN	Días: 1	€	3955,00	
		Estudio histológico Examen macroscópico de los ganglios linfáticos				€	1658,00
		Alto Riesgo ≥ 2 Ganglios (+) Diseminación Extracapsular			RT ADYUVANTE	€	1900,00

LGG: linfogammagrafía; BCG: biopsia de los ganglios centinela; TP: tumor primario; TC: tomografía computarizada; (-): negativo; (+): positivo; RT: radioterapia.

Para cada tipo de paciente, en función del resultado evolutivo (verdadero negativo, verdadero positivo y falso negativo), se obtuvo el gasto teórico derivado.

La tabla adjunta resume el gasto para cada posibilidad evolutiva.

		Método de Estadificación Cervical	
		DSOH	BGC
pN0		19466,95	11368,57
pN0 + Recidiva Cervical		37222,5	29124,28
	RT	39122,5	31024,28
pN+		19466,95	29124,28
	RT	21366,79	31024,28
pN+ + Recidiva Cervical		37222,5	46879,99
	RT	39122,5	48779,99

DSOH: disección cervical supraomohioidea; BGC: biopsia de los ganglios centinela; pN0: ausencia de enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos; pN +: infiltración tumoral en los ganglios linfáticos; RT: radioterapia.

Por tanto, podemos sacar las siguientes conclusiones de estos datos:

I. La técnica de la DSOH generará un mayor coste que la BGC en aquellos pacientes que, sin presentar enfermedad metastásica cervical en el análisis inicial (pN0), tienen una evolución favorable (19.466,95 € vs. 11.368,57 € por paciente, respectivamente). Esta categoría de pacientes fueron los más frecuentes para cada grupo (80.5 % y 82.7 % del total de los pacientes, respectivamente). En este modelo, únicamente se tuvieron en cuenta los desenlaces evolutivos cervicales en términos de recidiva.

2. Para los pacientes pN0 que, en su evolución, desarrollaron una metástasis cervical y precisaron una cirugía de rescate, el gasto fue mayor también en los casos pertenecientes al grupo de la DSOH, independientemente de si se requirió RT postoperatoria. Estos pacientes supusieron un porcentaje muy pequeño del total de la muestra para cada grupo de tratamiento (7.3 % y 6.8 %, respectivamente).

3. Los pacientes con infiltración neoplásica cervical en el estudio inicial (pN+), independientemente del empleo de radioterapia adyuvante, generaron un 33 % más de gasto en el grupo de la BGC, si bien el porcentaje atribuido a estos pacientes fue, como ocurrió en el punto anterior, muy pequeño (4.8 % en la DSOH y 3.4 % en la BGC).

4. Por último, en los pacientes pN+ que, posteriormente sufrieron una recidiva cervical, se proporcionó aproximadamente un coste 20 % superior en el grupo de la BGC. El porcentaje de pacientes pertenecientes a este subgrupo fue de 4.8 % para el grupo de DSOH y 6.8 % en el de la BGC.

V. DISCUSIÓN

I. Capacidad diagnóstica de la técnica de la biopsia de los ganglios centinela en los cuellos clínica y radiológicamente negativos en los pacientes con carcinoma oral.

El motivo que justificó en su día la puesta en marcha de esta técnica y del presente estudio, no era otro que el de dar respuesta aun definido interrogante:

¿Puede, en nuestro medio, un ganglio centinela histológicamente negativo asegurar la existencia de un cuello igualmente libre de metástasis?

La respuesta a día de hoy, parece estar internacionalmente admitida con un alto nivel de evidencia (Ia) y grado de recomendación A (*Oxford Centre for Evidence-based Medicine-OCEBM*). La probabilidad de que, con un ganglio centinela negativo para malignidad, exista en el cuello objeto de estudio un ganglio metastásico es menor del 2 %.¹²⁸ Con todo, es importante matizar que esta afirmación tiene verdadera consistencia, por el momento, para carcinomas epidermoides (T1-T2) que afectan al territorio oral (especialmente lengua y suelo de la boca) y precisará de estudios cuantitativamente más numerosos para otras localizaciones como la orofarínge.

En diciembre de 2012, Thompson y cols.,¹²⁸ publican el segundo metanálisis sobre el valor diagnóstico de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de cabeza y cuello. Este estudio, procesa la información correspondiente a 26 trabajos que, reuniendo los criterios apropiados para la validación de la técnica como instrumento diagnóstico, permiten disponer de una cohorte de 766 enfermos. Prescindiendo de las localizaciones ajenas a nuestro estudio (orofarínge: 72 pacientes; hipofarínge: 5 pacientes y laringe: 58 pacientes) y de aquellos casos con carcinomas epidermoides

etiquetados de T3 y T4 (38 casos), se puede establecer que en 593 pacientes sometidos a la técnica de la biopsia de los ganglios centinela (BGC), 177 mostraron positividad metastásica en el estudio histopatológico inicial. Por otro lado, 8 casos fueron negativos para la BGC y, posteriormente, se observó al menos un ganglio afecto en el resto de las estructuras ganglionares de sus disecciones cervicales ulteriores. Esta elevada sensibilidad (S) y valor predictivo negativo (VPN) se recoge en las figuras 7 y 8.

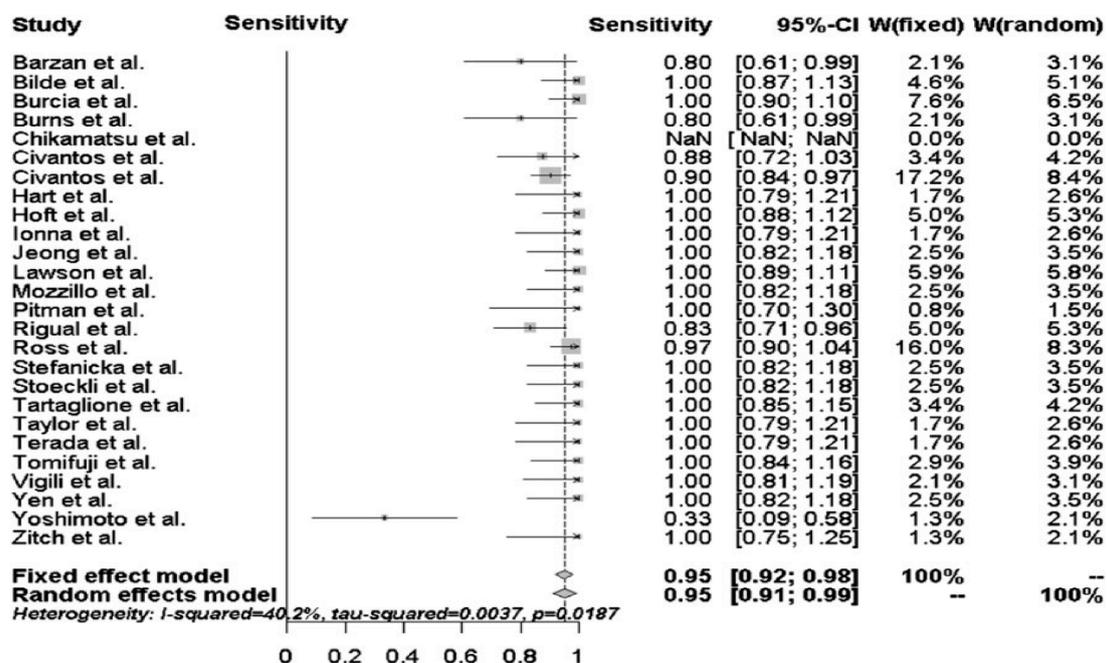


Figura 7. Sensibilidad encontrada en los artículos que conformaron el metaanálisis.

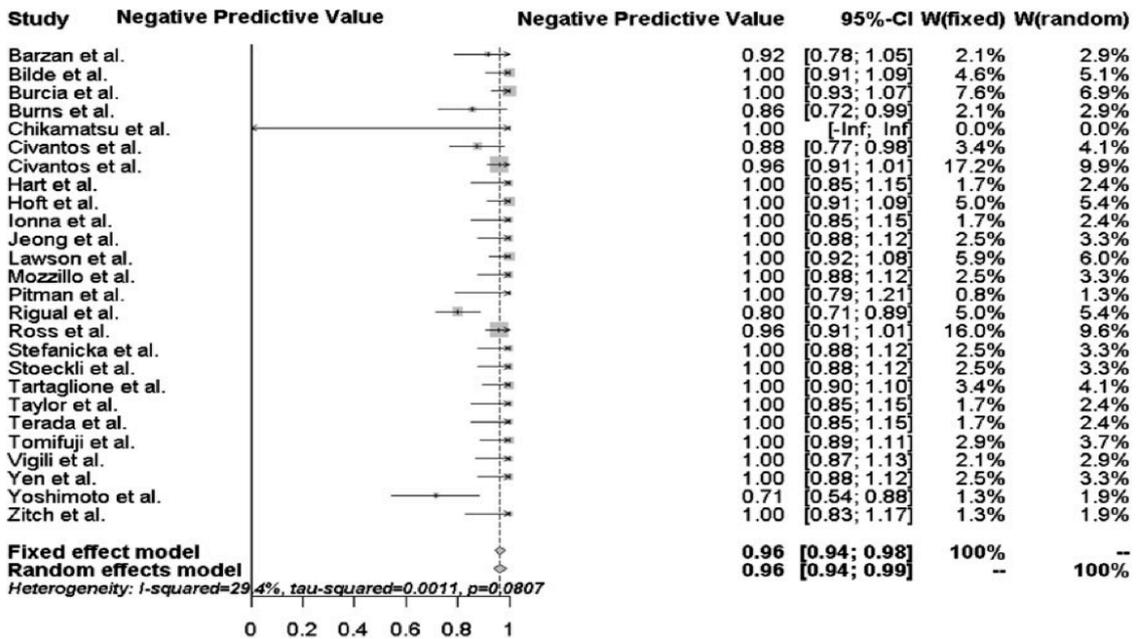


Figura 8. Valor predictivo negativo para los distintos artículos incluidos en el metaanálisis.

Previamente al mentado metanálisis, Palerie y cols.⁹⁹ publicaron el primer metanálisis sobre la información existente en relación con la BGC. En este trabajo, sobre 301 pacientes con carcinoma epidermoide oral, el porcentaje de falsos negativos (FN) era del 3 %. El estudio recoge también la información sobre 46 pacientes con carcinoma de orofaringe e incide sobre la falta de homogeneidad en la técnica de resección de los GCs y en la recogida de información observable en algunos trabajos.

La información proporcionada en la literatura sobre la fiabilidad diagnóstica que define a la BGC procede de dos grandes grupos multicéntricos, uno de ellos europeo¹⁰⁵ y otro americano (ACOSOG multi-institutional trial).¹⁰³ El primero de ellos celebró en Londres, en 2001, la “*First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer*”, donde se elaboró un protocolo de trabajo

al que se adhirió nuestro centro. El principal empuje de este grupo esta encabezado por especialistas ingleses, alemanes y suizos.

En el año 2004, el mencionado grupo europeo publicó sus resultados sobre una serie de 227 enfermos, procedentes de seis centros, cuyos datos se recogieron entre junio de 1998 y noviembre de 2002. El mínimo tiempo de control fue de 12 meses. El tamaño de la muestra fue de 134 enfermos. En 55 pacientes se realizó la BGC más la disección cervical supraomohioidea (DSOH) y en 79 la BGC exclusivamente. El reconocimiento e individualización del GC se alcanzó en 125 de los 134 pacientes (93 %), siendo el suelo de la boca la localización primaria en la que, con mayor frecuencia no se logró identificar el ganglio centinela (6 pacientes). La S de la técnica fue del 93 % y el VPN resultó del 95 % tras 5 años de seguimiento.

Stoekli y cols.,¹²⁹ en 2009, hicieron una revisión de la experiencia europea y americana sobre la técnica de la BGC enfatizando sobre la serie más extensa proveniente de una única institución con 53 enfermos.¹⁰⁰ En este trabajo, la S fue del 98 % y el VPN el 94 %.

El grupo americano (ACOSOG)¹⁰³ publicó su estudio multicéntrico (25 instituciones), prospectivo, no randomizado que incluyó a 140 enfermos con tumores clínicamente T1 (52 pacientes) y T2 (88 pacientes), todos ellos clínica y/o radiológicamente N0. La mayor parte de los tumores se ubicaron en la lengua (95 casos) y en el suelo de la boca (26 tumores). En este estudio no se incluyeron tumores de pequeño tamaño (menores de 6 mm) o considerados de mínima invasión. Este concepto último es relativamente confuso en la medida en la que, en el propio trabajo, se pone en evidencia que al menos dos casos, en los que inicialmente

se filieron com o T1/T2, resultaron ser T3/T4. De los 106 pacientes con GC biopsiados clínica e histopatológicamente negativos tras la tinción con hematoxilina-eosina, 100 casos no mostraron ganglios metastásicos tras la realización de la disección cervical, lo que significa un VPN de 94 %, que se incrementó hasta un 96 % al añadir técnicas de seccionamiento múltiple e inmunohistoquímicas. En este trabajo tomaron parte 34 cirujanos.

Otros trabajos más recientes, como la serie publicada en 2012, procedente del Instituto Gustave Roussy,¹³⁰ mantienen el valor diagnóstico de la técnica para el reconocimiento de las metástasis ocultas, especialmente en los tumores con localización lingual, en estadio T2 o con mayor profundidad de invasión. Sin embargo, recogieron un valor elevado de FN (42 %) en las biopsias intraoperatorias convencionales por congelación.

La comparación de los resultados observados en nuestro estudio con la información internacional previamente detallada, nos permite afirmar que también en nuestro medio podemos considerar que la técnica de la BGC en los carcinomas orales de pequeño tamaño, con cuellos libres de tumor clínica e instrumentalmente, es fiable y reproducible con un alto nivel de recomendación, pero con peores valores que los hasta ahora publicados por diversos autores.^{100,103,128,130} En nuestro estudio de 29 pacientes sometido a la técnica de la BGC recogimos dos casos de FN y el VPN de nuestra serie fue 92.3 %, ligeramente inferior al publicado por otros autores.^{35,100} Sin embargo, la S diagnóstica observada en nuestro trabajo es claramente inferior y, lo aún más sorprendente, es que la S observada para la DSOH (teórico gold estándar del estadiaje cervical) es llamativamente inferior a la esperada.

El porcentaje de metástasis ocultas descubiertas con la DSOH en nuestros pacientes (9.8 %) fue menor de lo esperado según la información bibliográfica, pero coincidente con un estudio previo en el mismo departamento donde la cirugía cervical se realizó por otros especialistas.¹³¹ Una posibilidad, que podría justificar el bajo porcentaje de metástasis ocultas del presente trabajo, podría ser la inclusión de hasta 8 casos de carcinomas epidermoides labiales (4 pacientes en el brazo DSOH y otros 4 sometidos a la BGC). Es reconocida la menor tendencia metastatizante cervical asociada con el carcinoma labial inferior,¹³²⁻¹³⁴ lo que conduce en muchos centros a una política de observación cervical para el tratamiento de estos cánceres. En el trabajo del grupo americano (ACOSOG)¹⁰³ y en la mayoría de las series publicadas,^{130,135} la localización labial no era contemplada en el estudio. Sin embargo, en el primer estudio multicéntrico europeo sobre la BGC,¹⁰⁵ si se recogen al menos 4 enfermos con cáncer labial a los que se les realizó una u otra técnica de estadificación cervical.

Por otra parte, el bajo número de metástasis ocultas identificadas tras la realización de la DSOH en los enfermos de nuestro trabajo, nos obliga a debatir sobre un tema que constituye una cuestión polémica en los árboles de decisión oncológica, en el carcinoma de cabeza y cuello, desde hace más de diez años:

¿Cuál es la conducta más apropiada frente a los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, en estadio T1-T2, sin adenopatías clínicamente identificables?

La respuesta es que, hasta el momento, no existe una evidencia sólida que permita aseverar que la disección cervical electiva conlleva un mejor pronóstico que la mera observación cervical.¹³⁴ En el clásico estudio de Weiss y cols.¹³⁶ se postula que cuando el riesgo de una metástasis oculta supera el 20 %, el paciente debe recibir un tratamiento cervical profiláctico. Localización (lengua), tamaño (T2) y profundidad de invasión tumoral (>4 mm) pueden considerarse como factores de riesgo de metástasis insospechadas.¹³⁶ Con todo, el porcentaje reconocido en la literatura es muy variable tal y como se detalla en la tabla:

Prevalencia Metástasis Ocultas en función de Estadio T			
Autor	N	T1	T2
Iype y cols.¹³⁷	172	25.4 %	29.4 %
Thiede y cols.¹³⁸	122	5.9 %	19.7 %
Civantos y cols.¹⁰³	140	25 %	32 %

N: tamaño muestral.

De otra parte, existen un número aceptable de estudios prospectivos que comparan los resultados entre la realización de una DSOH y la mera observación con resultados dispares, tal y como se resume en la tabla:

Series Retrospectivas que comparan la Disección Electiva y Observación en Cáncer oral Precoz						
Estudios	N	Estadios	% MO (DC)	% Enf Cervical (OBS.)	% Spv DC/OBS	Recomend.
Ebrahimi y cols.¹³⁹	153	TI-T2 CO	37	39	92, 69	DC
Dias y cols.¹⁴⁰	49	TI L, SB	21	28	97, 74	DC
Haddadin y cols.¹⁴¹	137	TI-T2 L	38	41	80.5, 53.6	DC
Capote y cols.¹⁴²	154	TI-T2	0	27	92.5, 71.4	DC
Cunningham y cols.¹⁴³	54	TI-T2 L, SB	14	42	88, 77	DC
Lydiatt y cols.¹⁴⁴	156	TI-T2 L	20	17	55, 33	DC
Duvvuri y cols.¹⁴⁵	359	TI-T2 CO, OF	23	27	73, 58	DC
Keski-Santii y cols.¹⁴⁶	80	TI-T2 L	34	44	82, 77	DC
Franceschi y cols.¹⁴⁷	149	TI-T2 L	41	26	62, 63	Obs.
O`Brien y cols.¹⁴⁸	162	TI-T4 CO, OF	30	9	86, 94	Obs.
Khafif y cols.¹⁴⁹	590	TI-T4 CO, OF, LN	41	16	56, 49	Obs.
D`Cruz y cols.¹⁵⁰	359	TI-T2 L	20	47	74, 68	Obs.
Layland y cols.³²	621	TI-T4 CO	12	Desc.	54, 58	Obs.
Liu y cols.¹⁵¹	131	TI L	24	23	80, 74	Obs.

N: tamaño muestral; MO: metástasis ocultas; DC: disección cervical; Obs: observación; spv: supervivencia; CO: cáncer oral; L: lengua; SB: suelo de la boca; OF: orofarínge; LN: laringe. Desc: se desconoce.

Sin embargo, se han publicado, que nosotros sepamos, cuatro estudios prospectivos randomizados que comparan los resultados observables entre la realización de una disección cervical y la observación.

Ninguno de ellos muestra diferencias significativas en la supervivencia y sólo uno considera recomendable la realización de la cirugía cervical. En todo caso, el número total de pacientes fue 283 y la homogeneidad de los tratamientos cervicales es pobre, tal y como se detalla en la tabla.

Resultados de los Estudios Prospectivos en el manejo del Cáncer Oral cN0						
Estudio	N	Tipo de DC	MO y RC (DC)	RC. (Obs)	SLE (DC/Obs)	Beneficio en supervivencia por DC
Vandenbrouck y cols.¹⁵²	75	DR	49 % / 9 %	53 %	46 % / 58 % a los 3 años	No
Fakih cols.¹⁵³	70	DR	33 % / 30 %	57 %	63 % / 52 % al año	No
Kligerman y cols.⁹⁸	67	DCE	21 % / 24 %	42 %	72 % / 49 % a los 3 años	Si
Yuen y cols.⁹⁸	71	DCE	22 % / 4 %	31 %	89 % / 87 % a los 5 años	No

cN0: cuello clínica y radiológicamente N0; N: tamaño muestral; DC: disección cervical; MO: metástasis cervicales ocultas; RC: recidivas cervicales; SLE: supervivencia libre de enfermedad; Obs: observación; DR: disección cervical radical; DCE: disección cervical electiva.

En resumen, en el momento actual no hay suficiente evidencia científica para asegurar que la DSOH sea una mejor forma de tratamiento para los tumores precoces cN0, mientras que el estadiaje cervical, mediante la BGC, rinde similares resultados que la DSOH. Estas afirmaciones son coincidentes con los hallazgos objetivados en nuestro medio, en el presente trabajo.

2. Consecuencia de la positividad y/o negatividad de la biopsia de los ganglios centinela: recidivas y supervivencia.

Una de las principales cuestiones de nuestro trabajo era la de conocer la influencia pronóstica que los diferentes patrones histológicos (positividad / negatividad) de los ganglios centinela (GCs) extirpados pudieran tener en la recidiva cervical y la supervivencia de los enfermos. En este sentido, la comparación y utilización como “*gold standard*” de enfermos, a quienes se les realizó la disección cervical supraomohioidea (DSOH) no admite dudas. Podemos afirmar, con las limitaciones inherentes al limitado número de casos que, en nuestro medio, el número de recidivas, la supervivencia general (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) es similar entre los pacientes a los que se les realiza una DSOH o una técnica de biopsia de los ganglios centinela (BGC) siempre y cuando, a estos últimos, se les practique una disección cervical funcional (niveles cervicales I-V) en un periodo inferior a un mes, cuando se evidencia un resultado pN+ en la BGC. El tiempo de seguimiento fue de 31.5 meses y todas las recidivas cervicales recogidas, con independencia del modelo de estadiaje empleado se identificaron antes de los 20 meses de seguimiento, con una media de aparición de 10.8 meses (rango: 5-20 meses). Que sepamos, no hay muchos estudios en la literatura sobre la BGC que profundicen en el pronóstico y supervivencia de los enfermos a lo que se les aplicó la técnica.^{127,154-156}

En este momento la pregunta a la que debemos responder es:

¿Cuál es la evolución de los enfermos que con un resultado negativo en la BGC presentan una recidiva cervical?

En la literatura revisada hemos recogido cinco trabajos que evalúan este interrogante:

Porcentaje de Recurrencias en la Biopsia de los Ganglios Centinela			
Autores	N	Nº de recurrencias	Seguimiento (meses)
Terada y cols.¹⁵⁷	38	7.9 %	46
Broglie y cols.¹⁵⁶	69	4.3 %	25
Yamaguchi y cols.¹⁵⁸	11	11.1 %	37
Freich y cols.¹⁵⁹	32	6.3 %	24.9
Ross y cols.¹⁰⁵	52	3.8 %	24

N: tamaño muestral.

De ellos se deduce que sobre unos 200 casos revisados susceptibles de presentar este problema se han registrado 11 recidivas cervicales (una media de 6.7 %) con una biopsia negativa de ganglio centinela.

Este porcentaje es similar al publicado por Yuen y cols.,¹⁶⁰ para el tratamiento de los tumores de lengua T1-T2, a los que se les realizó una disección cervical electiva. En nuestro medio, hasta un 13.8 % de los enfermos con BGC negativa, presentaron una recurrencia cervical, si bien el porcentaje de recidivas cervicales observado tras la DSOH fue muy similar (13.5 %). Dias y cols.¹⁶¹ refieren en su trabajo un 14 % de recidivas tras la disección electiva y postulan su empleo frente a la mera observación del cuello en razón de un mayor porcentaje y tardío diagnóstico de la recidiva inherente en este último planteamiento, que conduce a realizar cirugías cervicales más agresivas.

Uno de los factores que hasta hace poco justificaba la consideración de las disecciones cervicales electivas, frente a la mera observación cervical en los carcinomas orales precoces cN0, era consecuencia de la mayor frecuencia en la afectación extracapsular observable en la recidiva de los pacientes a los que no se les había realizado una cirugía cervical.^{98,141} Como consecuencia de ello, el porcentaje de éxito de la cirugía de rescate cervical era en alguna serie muy limitado (27 %),⁹⁸ lo que conllevaba una menor supervivencia en los pacientes con mera observación frente a aquellos en los que se había realizado la disección cervical más la extirpación del tumor primario.

A pesar de la abundante información bibliográfica previamente comentada^{103,130,135,155} sobre la fiabilidad de la BGC para el estadificación cervical de los pacientes con metástasis ocultas, existe hasta el momento poca información consistente sobre lo que sucede cuando se produce un FN, debido a que, en algunos enfermos, la BGC se realizó de manera sincrónica a la disección cervical.^{103,162} Nuestro trabajo, aunque limitado por su casuística, introduce un elemento de preocupación al observar que los dos enfermos con FNs de la serie precisaron una disección radical para tratar su enfermedad, reproduciendo con ello la misma limitación que se atribuye por diferentes autores al planteamiento “wait and see” para los cuellos cN0. La explicación que se recoge en la literatura para justificar este problema tiene que ver con un retardo diagnóstico de la recidiva cervical, en los cuellos sometidos al control (no intervenidos) asociable a un bajo nivel socioeconómico de los enfermos.¹⁶³ Esta justificación es difícilmente aplicable a los enfermos de nuestra serie.

Otra cuestión de interesante respuesta también contemplada en el presente trabajos es:

¿Cuál fue la evolución de los pacientes cuya BGC fue positiva?

Desde el clásico estudio retrospectivo de Layland y cols.³² sobre 3887 pacientes se admite que la SLE de los enfermos inicialmente considerados cN0 pasa del 67.9 % al 39.9 % cuando se identifican como pN+. En nuestro trabajo, la SLE en los pacientes a los que se les practicó una DSOH pasó del 85 % cuando eran pN0 al 38 % cuando se etiquetaran como pN+. Como se puede concluir, son porcentajes muy similares a los observados por Layland y cols.,³² si tenemos en cuenta que la mayor supervivencia de los enfermos pN0 de nuestra serie se justifica por el menor estadio T de la casuística.

De manera similar, a los enfermos a los que se les realizó una BGC y resultó pN0, la SLE para un seguimiento medio de 31.5 meses, disminuyó del 92 % al 36 % cuando la filiación histopatológica del GC fue positiva, a pesar de la realización de la DSOH en el mes subsiguiente al diagnóstico de la positividad del ganglio.

Hasta el momento, y que nosotros sepamos, existen tres trabajos publicados que contemplen la evolución de los pacientes con BGC positiva. Uno de ellos, recoge la experiencia del grupo de estudio europeo del ganglio centinela,¹⁶⁴ recopilando la información correspondiente a los 109 enfermos procedentes de 15 centros hospitalarios de diferentes países con GCs positivos para malignidad. Todos los enfermos se trataron con una disección cervical (I-III: 13 %; I-IV: 23 %; I-V: 64 %), de forma sincrónica a la realización de la BGC o a lo largo de las tres semanas siguientes. En los 122 vaciamientos cervicales realizados, por al positividad de la

técnica de la BGC, se evidenció positividad en otras estructuras distintas de la centinela en 42 disecciones (34.4 %). Con un seguimiento medio de 26.5 meses, 15/109 enfermos con BGC positiva (13.7 %) presentaron una recidiva.

Aunque los autores del trabajo señalan las limitaciones de este estudio (naturaleza preliminar de los resultados, diseño retrospectivo y heterogeneidad de la muestra), remarcan como principales conclusiones que la presencia de otras adenopatías metastásicas distintas del ganglio centinela, junto a su ubicación fuera del nivel cervical donde se identificó, son las dos principales variables pronósticas a tener en cuenta, con significativa influencia en la supervivencia de los pacientes. En nuestro estudio, mucho más limitado en su tamaño muestral, pero prospectivo y unicéntrico, si que objetiva un peor pronóstico sólo con la positividad del GC. Otros autores,¹⁰⁴ en su trabajo sobre 58 enfermos procedentes de un único centro, con largo tiempo de seguimiento (5 años), refieren resultados similares a nuestro trabajo. La SG y SLE pasó del 88 % y 96 %, respectivamente en los enfermos GCs negativos, al 74 % y 77 %, en los pacientes GCs positivos, siendo las diferencias estadísticamente significativas para la SLE.

En un trabajo más reciente, el mismo grupo investigador¹⁵⁶ muestran que un 4 % de los enfermos con GC negativo presentará una recidiva cervical antes de los 3 años, frente al 22 % de los GC positivo ($p=0.02$). En este trabajo sobre 111 pacientes y tras 3 años de seguimiento, la SG y SLE fue significativamente menor en los pacientes GC positivo que los diagnosticados como GC negativo.

Algunos autores¹⁰⁷ ponen de manifiesto una cuestión común a todos los interrogantes que hasta ahora nos hemos planteado en esta discusión:

¿Las comparaciones entre la técnica de la BGC y la DSOH evalúan exactamente lo mismo?

La respuesta es si, pero con diferente óptica y por tanto no podemos considerar los resultados como totalmente equiparables. En nuestro estudio, y en la mayor parte de los casos sobre los que se elaboran las series multicéntricas de mayor peso,^{103,104,106} la evaluación histológica de los GCs se realiza con técnicas inmunohistoquímicas de un número elevado de secciones a intervalos de 150 µm. Por otro lado, la evaluación del estado anatomopatológico (AP) de los ganglios de la disección cervical se sustenta por la secuencia: inspección – palpación – individualización de la adenopatía en el laboratorio AP y estudio con hematoxilina-eosina. Sobre esta cuestión, el trabajo de Cristensen y cols.¹⁶⁵ con un nivel de evidencia 2b (OCEBM), refiere que aplicando la misma metodología de estudio inmunohistoquímico de la BGC a los ganglios del vaciamiento no centinelas, se identifican como positivas 2 % de adenopatías que con la histopatología convencional habían permanecido ocultas. En todo caso el número de ganglios no centinela examinados en este trabajo (8), parece excesivamente bajo en relación a la media de adenopatías evidenciables en una disección cervical.

Una de las razones que se invoca en la literatura para no aplicar el protocolo AP en las dos técnicas de estadificación, tiene que ver con el incremento de tiempo y gasto que se deriva de un análisis profundo de todas las estructuras ganglionares de una disección cervical.¹⁶⁵ Sin embargo, algunos autores hallaron resultados similares en el estudio AP del GC tras realizar técnicas inmunohistoquímicas sobre muestras seccionadas a intervalos de 2 mm o sobre 150 µm.¹⁶⁶

Chone y cols.¹⁶⁷ han revisado esta cuestión recientemente, pero desde otra perspectiva:

¿Qué pasaría si el estudio histológico del GC se realizase sólo con hematoxilina-eosina (HE)?

Sobre un total de 63 cirugías cervicales, 53 BGC fueron negativas para malignidad con el estudio HE, y 10 resultaron positivos. Al aplicar las citoqueratinas AE1 / AE3 a los 53 ganglios centinelas negativos para la HE, se objetivó que dos ganglios (3.8 %) mostraban inmunomarcaje.

En la misma línea, Vorburger y cols.,¹⁶⁸ compararon la positividad del GC en 92 pacientes con la biopsia intraoperatoria y con el estudio definitivo del mismo tras microsección y técnicas inmunohistoquímicas. En el primer caso se obtuvieron 15 GC positivos (15/92), frente a los 34 (34/92) recogidos tras la tinción con citoqueratinas.

Más recientemente, otros autores¹⁵⁶ ponen de relieve la importancia que los diferentes tipos histológicos de metástasis del GC pudieran tener sobre la evolución de los enfermos, a los 3 años de seguimiento. Siguiendo la clasificación de Hermanek y cols.,¹²¹ 10 de los GC positivos eran del subgrupo células tumorales aisladas, 19 presentaron micrometástasis y 13 macrometástasis. Los diferentes tamaños de metástasis presentaban diferencias en la SG y SLE, a excepción del constituido por metástasis con células tumorales aisladas. No obstante, entre este grupo de enfermos y el correspondiente a los pacientes con BGC negativa, se encontraron diferencias en la SLE ($p=0.04$). En nuestro estudio, dado que todos los BGC positivas se etiquetaron como macrometástasis (>2 mm), no fue posible realizar este tipo de

análisis, pero si se evidenció que la positividad (macrometástasis) de un solo GC se asociaba con una menor supervivencia.

Por otra parte, la naturaleza prospectiva y uniforme del trabajo de Broglie y cols.¹⁵⁶ permite conocer alguna información muy poco detallada por otros investigadores, con relación a las características de los GCs investigados. El número medio obtenido fue de 3.6 con un tamaño medio de 10 mm (2-30 mm). No incluyeron información sobre la posible relación entre el diámetro mayor del ganglio linfático y la positividad o negatividad histopatológica de la misma. En nuestra serie, el número medio de GCs por paciente fue de 2.6, mayoritariamente ubicados en los niveles I, II y III y con un diámetro medio de 11.7 mm. Para Broglie y cols.,¹⁵⁶ el 95 % de los GCs positivos fueron los que mostraban una mayor captación radiactiva (cps) y por tanto eran considerados los GCI. Los otros GCs positivos fueron los inmediatamente inferiores (GC2) en captación radiactiva. Para estos autores, los ganglios con mayor captación son aquellos que tuvieron mayor posibilidad de ser positivos, pese a que, citando a diversos trabajos sobre el cáncer de mama, se señala que la exclusiva extirpación del ganglio con más radiactividad puede generar un importante porcentaje de FN (9-29 %).^{169,170}

Las observaciones de nuestro estudio, aunque limitadas por el reducido tamaño de la muestra, nos permiten detallar información diferente de la propuesta por Broglie y cols.¹⁵⁶ Todos los GCs positivos fueron recogidos del lecho quirúrgico con el segundo nivel de cps de la muestra (GC2). También “ex vivo” mostraron un menor valor de cps que los GCI. Aunque Broglie y cols.¹⁵⁶ identifican una mayor captación radiactiva con mayores posibilidades de metástasis, justifican esta

información por el trabajo de referencia “*Joint practice guidelines for radionuclide Lymphoscintigraphy*”.¹⁷¹ El mentado trabajo detallaba que el valor cps obtenido “in vivo” y “ex vivo” con la gammagrafía durante la técnica del BGC en los carcinomas de cabeza y cuello, no está suficientemente aclarado. Al menos un estudio,¹²⁷ no encontró diferencias significativas en los valores absolutos cps entre los ganglios positivos y negativos (medianas de 157 y 235, respectivamente), señalando que los GCs no tienen que ser los de mayor captación radiactiva (rango: 13-4716 cps). Esta información es consistente con nuestra observación e incide en un hecho no comentado en la literatura. Los GCs macroscópicamente positivos (>2 mm) como son los de nuestra serie, presumiblemente mostrarían una cps menor que los libres de tumor, o los que presenten micrometástasis o infiltración por células tumorales aisladas. Si bien esta observación precisa de estudios que la corroboren, incide sobre la importancia de la obtención de al menos tres ganglios durante la BGC al objeto de alcanzar un mayor rendimiento diagnóstico tal y como se señala previamente.¹⁷¹ Otra observación original del presente trabajo, a pesar del limitado número de pacientes investigados, es el hecho de que, a mayor diámetro medio exclusivamente de los GC2, se objetivó una frecuencia de recurrencias cervicales significativamente mayor. Que sepamos únicamente Langhans y cols.,¹⁷² analizaron el diámetro mayor de los GCs con el objeto de evaluar la posible relación entre su tamaño y la afectación metastásica. Si bien sólo el 68 % de sus mediciones se realizaron intraoperatoriamente, no observaron relación estadística entre los diferentes diámetros ganglionares analizados y su situación histopatológica. En nuestra serie, el 100 % de las determinaciones se hicieron en el propio quirófano

general, por un único explorador, y sobre la clasificación de los niveles de radiactividad (cps) de los ganglios determinados.

Puesto que los principales objetivos del trabajo se centraban en comparar la estadificación cervical con dos tipos de técnicas, era importante que las variables vinculadas con el tumor primario (localización, tamaño tumoral, grado de diferenciación histológica) y biométricas (edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol) fueran lo más homogéneas posible entre los dos grupos a comparar. Sólo en la variable de grado de diferenciación histológica tumoral se determinó que, en el grupo de la BGC, existía una mayor tendencia a la recidiva para los tumores más indiferenciados.

La mayor parte de los estudios revisados sobre la BGC no detallan estas relaciones,^{103,155} no encuentran asociación entre ellas y la supervivencia de los enfermos¹⁵⁶ o refieren la existencia de una congruencia entre la positividad/negatividad del GC y la localización, tamaño tumoral y la profundidad de invasión del tumor primario.¹³⁰

De todos estos factores, tal vez sea la profundidad de invasión tumoral, especialmente en los carcinomas de lengua, el que de manera más importante pueda influir sobre la presencia de metástasis ocultas cervicales. Para algunos autores,^{173,174} profundidades de invasión superiores a 4 mm se acompañan de un alto riesgo de presentar metástasis cervicales ocultas. Con todo, la principal limitación para la aplicación clínica de este parámetro estriba en las dificultades preoperatorias que conlleva una precisa definición de profundidad invasora del tumor primario, tras la biopsia.¹⁷⁵ Hoy en día y en muchos centros hospitalarios, la profundidad de invasión

tumoral de la pieza operatoria no se describe de manera habitual en los informes histopatológicos, sobre los carcinomas epidermoides orales.

3. Complicaciones DSOH versus complicaciones BGC. Perfiles de gasto.

Frente al elevado nivel de evidencia y de recomendación reconocidos a la técnica de la BGC, para el diagnóstico del carcinoma epidermoide oral T1-T2 cN0, tras los diversos trabajos publicados en la literatura desde 2001,^{103,115,128,129,155,176} diferentes autores coinciden en señalar la poca información existente, hasta el momento, en cuanto a la morbilidad que se pudiera derivar de la aplicación de una DSOH o tras la realización de una BGC, lo que lleva a postular que la información sobre este tema tiene un bajo nivel de evidencia y recomendación (4c OCEBM).¹⁶³

En este sentido, las observaciones de nuestro trabajo, con ser esperadas, pueden contribuir a incrementar la información que enfatiza sobre las ventajas clínicas asociadas con la utilización de la BGC.

Como era lógico suponer, nuestro estudio pone en evidencia la significativamente menor duración de los tiempos quirúrgicos en los tumores a los que se les aplicó la BGC con respecto a aquellos en los que se realizó la disección cervical. También, como era esperable, el número de sangrados cervicales que obligaron a una nueva cirugía fue mayor en los enfermos a los que se les realizó una DSOH y también el número de comunicaciones orocervicales registradas.

Sin embargo, en nuestra opinión, lo que resulta más interesante es el hecho de que, tras ajustar para evitar la interferencia que las complicaciones locales o cervicales podrían generar sobre la variable tiempo de ingreso hospitalario, pudimos comprobar que los pacientes a quienes se les realizó una BGC presentaron tiempos de ingreso significativamente menores. Esta observación no tiene exclusivamente un

interés económico. Recientemente se está reconociendo la importancia del concepto denominado síndrome post-hospitalización, definido como un periodo de riesgo para la salud en general que presentan los enfermos que han sufrido un ingreso hospitalario y que suele conducir a un nuevo ingreso a los 30 días del alta.¹⁷⁷ Aunque los factores que conducen a esta situación pueden tener diferentes orígenes,¹⁷⁸ una de las mejores maneras de minimizar esta situación es promoviendo menores tiempos de ingreso. Las alteraciones derivadas de los trastornos del sueño, el régimen de sedación aplicado y, especialmente en nuestro territorio, las deficiencias nutricionales que pueden alcanzar el 50 % de los requerimientos básicos hacen que un quinto de los enfermos ingresados en un hospital reingresen ulteriormente.¹⁷⁹

También desde hace unos años, se están publicando diferentes trabajos sobre la calidad de vida de los enfermos oncológicos en el territorio de cabeza y cuello. Existen diferentes cuestionarios de análisis sobre este tema, aunque el más empleado sea el propuesto por la Universidad de Washington (UW-QOL).¹⁸⁰ Aunque los resultados de este tipo de trabajos están sometidos a diversos factores moduladores, su importancia ha ido “*in crescendo*” especialmente en aquellos tumores que, con abordajes terapéuticos diferentes, muestran tasas de supervivencia similares, como son los carcinomas orofaríngeos.^{181,182}

Una de las áreas sujeta a investigación desde esta perspectiva, tiene que ver con el impacto sobre la calidad de vida en los enfermos que tiene el tipo de cirugía cervical aplicada. A este respecto, varios trabajos han puesto de relieve que cuanto

mayor sea la radicalidad de la cirugía cervical aplicada mayor será el impacto negativo en la calidad de vida de los enfermos oncológicos de cabeza y cuello.¹⁸³

Aunque el principal peso en los cambios observados en la calidad de vida de los enfermos intervenidos de un cáncer oral, al año de tratamiento, parecen estar asociados con su nivel socioeconómico, estadio avanzado y aplicación de radioterapia complementaria, la pluralidad de los enfermos contemplan como una variable a tener en consideración la funcionalidad del hombro.¹⁸⁴

En 1961 se registró en la literatura el término “síndrome del hombro” o “shoulder syndrome” configurado por la triada: escápula alada, hombro doloroso y limitación en la abducción del brazo. Nahum y cols.¹⁸⁵ asociaron este síndrome con las disecciones cervicales radicales que ocasionaban la sección de la porción periférica del nervio espinal con una atrofia de la porción cervical del músculo trapecio. Para algunos autores este síndrome estaría presente en el 60-80 % de los enfermos con una neurotmesis del XI par craneal.¹⁸⁶ Estudios ulteriores refieren la presencia del síndrome en el 18-77 % de los pacientes sometidos a una cirugía cervical en los niveles I-V y del 29 % al 39 %, en pacientes a los que se realizó disecciones cervicales selectivas (niveles I-III).¹⁸⁷ En líneas generales se admite que no todos los enfermos que sufren una sección del nervio espinal van a presentar un síndrome del hombro completo (si persiste la integridad del plexo cervical C2-C4) pero también que no toda la sintomatología del cuadro está relacionada con una disfunción neurológica. Capsulitis adhesivas, problemas musculares o de la articulación esterno-clavicular también pueden provocar dolores en el hombro y el cuello.^{188,189} Por otra parte, también se ha recogido en la literatura que, desde el

punto de vista anatómico, aquellos vaciamientos cervicales que incluyan el nivel IIb se acompañan de una mayor frecuencia del síndrome del hombro.^{187,190}

Existe por tanto, una aceptablemente sólida evidencia de que la calidad de vida de los enfermos oncológicos de cabeza y cuello empeora por el dolor cuando se realizan disecciones cervicales que individualizan o seccionan el nervio espinal. En estos casos, la frecuencia del síndrome del hombro y la presencia del dolor es significativamente mayor.¹⁹¹ En nuestro trabajo, utilizando como instrumento de medida la escala de Constant¹²² pudimos objetivar que los enfermos sometidos a una DSOH tienen un dolor y una limitación en la movilidad del hombro significativamente mayor que aquellos a los que se les practicó una BGC. La utilización en nuestro estudio de la escala de Constant¹²² obedece al hecho de que es la habitualmente empleada por los pocos trabajos publicados hasta el momento en la literatura consultada. Murer y cols.¹⁰⁹ comparan 29 enfermos a los que se les realizó una DSOH con 33 a los que se les practicó una BGC utilizando dos cuestionarios, el mentado de Constant y el denominado “*Neck Dissection Impairment Index*” (NDII).¹⁹² A la mayor parte de los enfermos se les había practicado una disección cervical de los niveles I-III (62 %) o I-IV (27.5 %). En los 29 enfermos sometidos a una disección cervical electiva se constataron 5 hemorragias cervicales que obligaron a una intervención y dos lesiones nerviosas, una que afectaba al *ramus marginalis* del VII par y otra al nervio lingual. Esta variable no fue contemplada en nuestra casuística. En los cuestionarios aplicados (Constant y NDII), a semejanza de nuestro trabajo, confirma la menor morbilidad asociada a la técnica de la BGC. En un estudio publicado en 2009, Schiefke y cols.¹⁰⁸ compararon 24 pacientes a los que se les aplicó la técnica de la biopsia del ganglio centinela con 25 a los que se les realizó una DSOH. Para la

evaluación emplearon diferentes cuestionarios (EORTC QLQ30,¹⁹³ cuestionario de ansiedad depresión hospitalaria HADS¹⁹³) y, entre ellos, la escala de Constant.¹²²

Sus resultados son muy similares a los que se recogen en nuestro estudio por lo que podemos concluir, incorporando los datos del presente trabajo que, por el momento y que nosotros sepamos, sobre una muestra constituida por 91 pacientes a los que se les realizó una DSOH frente a 86 a quienes se les realizó una BGC para la estadificación de un carcinoma epidermoide oral en enfermos T1-T2 cN0, la funcionalidad y el dolor fueron sensiblemente mejores en el grupo de BGC.

Otra importante morbilidad poco comentada con respecto a ambas técnicas es la habitual inclusión, en muchos centros, de la glándula submaxilar en las disecciones cervicales cuando los tumores pertenecen a la cavidad oral. Si bien la afectación de la glándula submaxilar por el tumor es inusual, sobre todo en tumores de pequeño tamaño aunque se ubiquen en el suelo oral, la posible afectación de los ganglios intra o periglandulares puede ser de difícil identificación, razón por la que se incluye sistemáticamente la submaxilectomía.¹⁹⁴

En relación con otro tipo de morbilidades y como no podría ser de otra manera, la longitud y características de la cicatriz cutánea en los enfermos a los que se realizó una BGC eran mucho más favorables. Semejantes resultados coinciden con las observaciones de otros autores.^{108,109}

Finalmente, la comparación de gastos inherentes a la aplicación de una u otra técnica de estadificación es un tema complejo, sujeto a amplias variaciones en función del centro hospitalario, país y situaciones cambiantes de las políticas sanitarias. Incluso en nuestro medio, la información sobre el coste de determinados

procedimientos o ingresos variaba en función de la fuente consultada. Por ello el objeto de este estudio sólo se limitó a la búsqueda de una visión preliminar lo más objetiva posible, sobre las diferencias de gasto. Con independencia del valor individual atribuible a cada concepto (ingreso en reanimación, hora de quirófano, etc), que es susceptible de amplia variación, pero debido también a la uniformidad de la común aplicación en ambos procedimientos, se puede llegar a una conclusión principal y esperable: en la mayor parte de los enfermos la realización de una BGC resulta más rentable económicamente que la DSOH. Sin embargo, cuando se constata un resultado positivo para malignidad en el ganglio centinela, el consumo de recursos asociado a la BGC supera al que acompaña a la realización de la DSOH. Que nosotros sepamos, existe muy poca información en la literatura sobre comparación de costes entre ambas formas de evaluación de la situación cervical de los carcinomas orales cN0. De manera aproximativa, Kovacs y cols.¹¹² contrastaron dos modelos de tratamiento: tomografía computarizada + DSOH *versus* tomografía de emisión de positrones + BGC. Sus observaciones se recogen en la siguiente tabla:

Comparativa aproximada del coste entre las dos técnicas en Alemania (2004)¹¹²						
	Imagen (€)	AP (€)	Ganancia (€)	TQ (min)	Drenajes / Vendaje	EH (días)
TEP/ BGC	TEP I.100 LGG-BGC 400	250	10000-12000	15-90	No	n
TC/DC	500	260- 430	10000-12000	45-180	Si	n + 3

Nota: los parámetros mencionados no pueden expresar la morbilidad que se evita respecto a la disección cervical. TEP: tomografía de emisión de positrones; BGC: biopsia de los ganglios centinela; LGG-BGC: linfogammagrafia-biopsia de los ganglios centinela; TC: tomografía computarizada; DC: disección cervical. AP: anatomía patológica; TP: tiempo quirúrgico; EH: estancia hospitalaria

Otros autores inciden exclusivamente sobre los genuinos costes derivados de la técnica de la BGC dependientes de la linfogammagrafía y de las técnicas de estudio inmunohistoquímico, necesarias para el análisis de los ganglios centinela.¹⁹⁵ Payoux y cols.¹¹¹ señalan las ventajas económicas derivadas del empleo de la BGC y mencionan un trabajo japonés¹¹⁰ donde se cimenta la reducción del coste en la disminución del número de disecciones cervicales realizadas, y con ello el gasto inherente a los mismos. Kosuda y cols.¹¹⁰ evaluaron las diferencias de gastos entre ambos procedimientos en función del número de horas quirúrgicas que suponen (sumando cirujanos, anestesistas, enfermeras, etc), añadiendo a la DSOH tres horas más. La labor del estudio histopatológico y linfogammagráfico de la BGC se calculó en un tiempo medio de 60 minutos. Tras transferir el valor en dólares de su análisis (120 yens = 1 dólar) concluyen que el ahorro en Japón tras la aplicación de la BGC a un paciente pN0 es de 1165 dólares, manteniéndose la misma supervivencia que con la disección cervical electiva.

4. Ansiedad estado-rasgo en los pacientes sometidos a la disección cervical supraomohioidea (DSOH) versus biopsia de los ganglios centinela (BGC).

La ansiedad se define actualmente como un estado emocional desarrollado ante diversos estímulos estresantes, que cursa con una respuesta de alarma en los planos fisiológico, motor y cognitivo.¹⁹⁶

Clásicamente, se distingue entre la ansiedad habitual, característica de una persona (ansiedad-rasgo) y la situación transitoria de un sujeto, en un momento dado y sometido a la influencia de un estímulo (ansiedad-estado). El objeto del presente estudio no era el de definir los trastornos de la ansiedad en las dos poblaciones examinadas (DSOH vs. BGC), sino el registro de las diferencias que sobre la variable ansiedad estado pudo generar la aplicación de un tipo u otro de estadificación cervical. Se admite que entre el 14 % y 18 % de la población general padece ansiedad/depresión clínicamente significativos¹⁹⁷, aunque sólo el 3-4 % de los casos son correctamente diagnosticados. La frecuencia con la que los denominados trastornos del ánimo están presentes en los pacientes oncológicos varía sensiblemente en función del estudio considerado (entre 23.3 % y el 50 %).^{198,199} En relación con los niveles de ansiedad para esta misma población, se estiman valores entre 28 % y 32.6 %.^{198,200}

Existen diferentes escalas susceptibles de ser utilizadas como instrumentos de medida del nivel de ansiedad en la práctica asistencial. Una de las más empleadas en oncología es la denominada “*Hospital Anxiety and Depression Scale*” (HADS).²⁰¹ Sin embargo y para el objetivo del presente trabajo, se empleó el cuestionario de

Ansiedad Estado-Rasgo de Spielberger (STAI)¹²⁴ por ser uno de los más utilizados en el mundo y permitirnos la obtención de una información más directamente relacionada con la posible influencia que el tipo de estadificación cervical practicado pudiera tener sobre la ansiedad-estado. En los estudios originales la consistencia interna de este cuestionario es buena tal y como se recoge en el apartado de material y método.

En general, se admite que los sujetos con elevado “rasgo” de ansiedad tienen más posibilidades de responder a situaciones de estrés con mayor ansiedad-estado, por lo que este cuestionario nos parece muy apropiado para la evaluación que buscamos. Sin embargo, la valoración de la ansiedad y la depresión en pacientes con cáncer puede conllevar a una confusión de síntomas propios de la enfermedad con otros somáticos inherentes a la ansiedad, razón por la que algunos autores²⁰² recomiendan la utilización de la escala HADS de ansiedad-depresión. Al suprimir estos síntomas somáticos es muy inusual que esto suceda si la población estudiada no alcanza niveles altos de ansiedad. En nuestro estudio, aunque los niveles objetivados de ansiedad-estado fueron ligeramente superiores a los de ansiedad-rasgo, no pudimos observar que existieran diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. A pesar de que tanto para la ansiedad-rasgo como para la ansiedad-estado, los valores medios fueron ligeramente superiores en mujeres, la media observada con independencia del sexo nos permitió incluir a los pacientes en el decatipo 6, tanto para la variable rasgo como para la variable estado.

En cualquier caso, para algunos autores²⁰³ los niveles de ansiedad decrecen de manera significativa durante el primer año de tratamiento.

Por otra parte, algunos trabajos postulan que los niveles de ansiedad de los pacientes oncológicos están, durante un determinado periodo de tiempo, fuertemente condicionados por el propio diagnóstico de cáncer.^{204,205} Por tanto, la posible influencia de variables como el tipo de procedimiento cervical aplicado tiene difícil cuantificación especialmente cuando, como es nuestro caso, no se dispone de información previa al tratamiento. En lo que si existen coincidencia entre los diferentes autores es que el conocimiento de la ansiedad-rasgo resulta capital para interpretar el valor de la ansiedad-estado, en la medida en la que la emocionalidad negativa previa es la principal variable de distorsión del resultado.^{206,207} En este sentido, los valores observados entre las dos variables ansiedad-rasgo/ansiedad-estado en nuestro estudio se pueden considerar como aceptablemente homogéneas.

En la actualidad se está imponiendo la teoría de que una excesiva intensidad, frecuencia o duración de las reacciones de ansiedad (ansiedad-rasgo), no sólo está en la base de los trastornos mentales más prevalentes, sino que se asocia frecuentemente a los trastornos depresivos sobre los cuales aparecen o se agravan cuadros somáticos como, por ejemplo, el dolor del síndrome de la boca ardiente.^{206,207} En algunos estudios sobre el cáncer pulmonar se considera que estos trastornos del estado de ánimo, además de empeorar la calidad de vida de los enfermos, puede incidir negativamente sobre el pronóstico.^{199,208}

En definitiva, en nuestro estudio y tras la aplicación del cuestionario STAI, para la evaluación de las variables ansiedad-estado y rasgo, pudimos observar que los valores medios de los enfermos pertenecientes a los grupos de tratamiento mostraban niveles de ansiedad (estado/riesgo) correspondientes al decatipo 6. De otra parte, la participación del tipo de estadificación cervical no parece influir en los niveles observados de ansiedad.

Con todo, el limitado tamaño de la muestra, el empleo de un único cuestionario, la realización de una sola entrevista, la disparidad de cuestionarios en la literatura y los enfoques sobre los trastornos del ánimo, nos obligan a considerar la información proporcionada como provisional. Es muy posible que factores no investigados en el presente trabajo como el tamaño tumoral, el tratamiento local, la calidad de vida tras el tratamiento y otros factores socioeconómicos tengan un peso importante en la interpretación de los niveles de ansiedad en los carcinomas de cabeza y cuello.^{199,208}

5. Perspectivas futuras para la biopsia de los ganglios centinela.

A. Nuevas indicaciones en los tumores de cabeza y cuello.

Las principales indicaciones para realizar la técnica de la biopsia de los ganglios centinela (BGC) en nuestro medio son las neoplasias de estirpe epidermoide que asientan en la piel y mucosas, estas últimas en estadios T1-T2, siempre que no se identifiquen metástasis cervicales clínica y/o radiológicamente, en el momento del diagnóstico (cN0).^{154,155,209,210} Otra indicación es el análisis cervical en aquellos tumores próximos o que alcanzan la línea media. Un tercer objetivo de esta técnica serían aquellos tumores que se acercan a la línea media y presentan una metástasis cervical ipsilateral, con ausencia de enfermedad en el cuello contralateral. En este último caso se realizaría una disección cervical en el cuello afectado y se aplicaría la BGC en la región libre de enfermedad, de forma que evitamos el sobre tratamiento de esta zona.¹¹⁵

Sin embargo, recientes estudios han aplicado la técnica de la BGC a pacientes con un tratamiento cervical previo. Flach y cols.²¹¹ realizaron la BGC en 22 pacientes con historia previa de cirugía, radioterapia más cirugía, radio-quimioterapia o cirugía más radio-quimioterapia. La identificación de los ganglios centinela (GC) fue del 100 % con un drenaje fuera de los patrones linfáticos normales en el 67 % de los casos. Se objetivó un valor predictivo negativo (VPN) del 100 % con control de enfermedad regional en todos los pacientes para 22 meses de seguimiento medio. Por otro lado, Hart y cols.²¹² refieren en una serie más pequeña un mayor VPN (91 %) con una resección exitosa de todos los GCs. Estos trabajos preliminares son alentadores para el empleo de esta técnica en aquellos pacientes que han sufrido tratamientos

cervicales previos, si bien son necesarios estudios prospectivos más numerosos para poder consolidar esta posible indicación.

Los tumores más voluminosos o que afectan a estructuras adyacentes (estadios T3-T4) se encuentran fuera de la indicación de la BGC por varios motivos. La dificultad de inyección del nanocoloide que debería rodear al tumor primario, es patente sobre todo para tumores localizados en regiones posteriores de la cavidad oral y orofaríngea. Sin embargo, para las lesiones situadas en regiones más anteriores y accesibles a la inyección del radiotrazador, sería conveniente tenerlas en cuenta para ser susceptibles de aplicar la BGC. Por otro lado, el acceso cervical necesario para practicar la resección de este tipo de lesiones puede hacer compleja la aplicación de la BGC.¹¹⁵ Otro motivo que se reseña para no aplicar la BGC en estadios avanzados es el mayor porcentaje de metástasis cervicales que se desarrollan.¹³⁴ Sin embargo, como comentamos en puntos previos del trabajo, la enfermedad regional al diagnóstico depende en gran medida de la localización del tumor primario, por lo que se podría aplicar esta técnica en tumores de labio avanzado, dato no considerado en la literatura hasta el momento.

El uso de la BGC está plenamente reconocido para la cavidad oral y orofaríngea. La aplicación de esta técnica a la laringe está sujeta a limitaciones a pesar de los resultados preliminares alentadores.^{213,214} La inyección preoperatoria del nanocoloide sería el principal escollo que nos encontramos. Sin embargo, recientemente se ha publicado una serie de 29 pacientes con carcinoma supraglótico donde se aplicó la BGC seguida de una disección radical modificada, en estadios T1-T3. Los resultados obtenidos en este trabajo (sensibilidad 100 %, especificidad 78 % y

VPN 100) son alentadores, aunque es necesario validar la técnica con estudios prospectivos que presenten una muestra más numerosa de esta localización.²¹⁵

Las neoplasias malignas de la glándula tiroides han sido objeto de estudio para la aplicación de la BGC. Sin embargo, algunos autores consideran esta técnica como poco útil para tumores bien diferenciados de tiroides, en los que el estado del cuello no muestra un impacto pronóstico importante.^{216,217} Por el contrario, el carcinoma folicular poco diferenciado, carcinoma medular y el carcinoma anaplásico de tiroides se beneficiarían de la aplicación de esta técnica. Recientemente se ha publicado un meta-análisis que muestra la BGC como una técnica prometedora que permitiría reducir el número de disecciones cervicales profilácticas hasta en el 57 % de los pacientes cN0.²¹⁸

El manejo del cuello en neoplasias que se derivan de las glándulas salivales muestra también cierta controversia en la literatura. Estas lesiones presentan una variabilidad histológica muy importante encontrando a su vez, para cada tipo de tumor, diferentes subtipos con diferentes pronósticos. Esto provoca que la casuística de cara a aplicar nuevas técnicas de estadificación sea difícil. Además, si bien para los tumores de alto grado de malignidad existe más consenso en la indicación de una disección cervical, para los tumores de bajo y medio grado no está nada claro.²¹⁹⁻²²¹ Existen pocas referencias del empleo de la BGC en tumores malignos de las glándulas salivales. Stárek y cols.²²² aplicaron la BGC en 6 casos de carcinoma de glándula parótida seguida de la cirugía electiva del cuello, presentado un FN. Moreno y cols.²²³ han iniciado el uso de la BGC para tumores de glándulas salivales menores como herramienta prometedora de estadificación cervical.

B. Nuevas técnicas radiológicas de identificación de los ganglios centinela.

La linfogammagrafía (LGG) es la técnica estándar para determinar el drenaje linfático hacia los GC según el protocolo expuesto por Alkureishi y cols.¹¹⁵ Recientemente, la tomografía de emisión de fotones asociada a la tomografía computarizada (SPECT/TC) ha mostrado muy buenos resultados para el cáncer de mama y melanoma, superando incluso a la LGG.²²⁴ Para el carcinoma epidermoide oral, el beneficio de esta técnica sobre la LGG está aun en debate, sobre todo para tumores del suelo oral, por su proximidad al nivel I cervical. Algunos autores sugieren que la SPECT/TC nos permitiría subsanar el problema de la BGC con los tumores situados en esta localización. Bilde y cols.²²⁵ encontraron un 47 % más de GCs mediante la SPECT/TC que con la LGG, mientras que otros autores detectan un número similar de GCs con las dos técnicas, sin beneficio para los localizados en el suelo de la boca.^{226,227}

El agente inyectado perfecto para determinar los GCs sería aquel que combine una gran sensibilidad, una rápida desaparición de la zona del tumor primario y una afinidad selectiva para los GCs. Ensayos clínicos en fase I y II para el carcinoma de mama y melanoma han comparado el nanocoloide marcado con Tc-99 con un nuevo agente, cuya fórmula es ácido dietil-N-triaminopentaacético manosil dextrano (*Lymphoseek*), y mostraron resultados prometedores.^{228,229} Se ha puesto en marcha un estudio prospectivo multicéntrico que validará la efectividad del “*Lymphoseek*” en términos de porcentaje de FN y VPN aplicados a la BGC para el cáncer oral.²²⁸

C. Nuevos paradigmas en el análisis histopatológico.

El rendimiento diagnóstico del análisis histopatológico de los GCs mediante el seccionamiento múltiple y las técnicas de inmunohistoquímica presenta un índice de FN entre 3-7 %, ¹²⁸ similar al presentado tras la realización de la disección cervical supraomohioidea.⁵⁵ En la literatura se han sugerido nuevas técnicas para intentar incrementar la sensibilidad de la BGC. La reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) se ha mostrado como un elemento prometedor en la detección de las metástasis cervicales en el cáncer oral. Recientemente, Goda y cols.²³⁰ compararon el empleo de la PCR y el protocolo anatomopatológico convencional para 65 pacientes con cáncer oral a los que se le realizó la BGC seguida de una disección cervical. Los resultados obtenidos fueron similares en rendimiento diagnóstico con un consumo de tiempo mucho menor en el empleo de la PCR (aproximadamente 30 minutos), lo cual representa una clara ventaja.

El estudio de determinados biomarcadores permitiría también mejorar la estratificación de los pacientes a los que se les debe practicar la disección cervical profiláctica. Huber y cols.²³¹ publicaron que la pérdida de expresión de E-cadherina muestra como precursor de la linfangiogénesis así como favorecedor de metástasis cervicales. Este mismo grupo de investigadores ha determinado que el exceso de expresión de la podoplanina en las células tumorales promueve la motilidad de las células tumorales y la linfangiogénesis, pudiendo ayudar a seleccionar aquellos pacientes con más riesgo de presentar metástasis cervicales ocultas.²³² Además, otra opción de futuro se basa en incrementar la fiabilidad del diagnóstico histopatológico

intraoperatorio del GC al objeto de proceder en un mismo tiempo a la realización de la disección cervical, si resultara positivo.

D. Nuevas tecnologías.

En los últimos años se han desarrollado nuevas tecnologías para disminuir la morbilidad asociada al tratamiento de las neoplasias de cabeza y cuello.

Un paso más en los métodos de estadificación cervical es el empleo de la endoscopia para realizar las disecciones cervicales. Dulguerov y cols.²³³ pusieron en marcha esta técnica en cadáveres constatando la no afectación de las estructuras nobles cervicales. El acceso al tejido celuloganglionar del cuello se realizó mediante tres incisiones que permitían introducir la cámara, el disector y un instrumento de prensión. Estudios clínicos iniciales muestran la posibilidad de su aplicación en tumores papilares de tiroides donde, a través de una pequeña incisión de 4 cm en la línea media, se realizó la disección cervical de los niveles II-V. Se necesitan tres asistentes para llevarla a cabo con garantías y comodidad, con tiempos de realización similares a la cirugía abierta.²³⁴ Aunque serán necesarias casuísticas más numerosas para apoyar estos resultados no cabe duda que la BGC puede constituir en el futuro una importante indicación.

De otra parte es posible que la aplicación de la cirugía asistida por robot vía transoral (TORS) incremente el número de indicaciones de la BGC al disminuir el número de abordajes cervicales convencionales para el tratamiento de las neoplasias de cabeza y cuello. El control a distancia de la cirugía permite resolver la problemática en las cuestiones relativas a la ergonomía. Además, la hemostasia se garantiza con el electro cauterio y otros dispositivos como el bisturí armónico o el láser carbón-dióxido.²³⁵ Weinstein y cols.,²³⁶ en sus estudios iniciales, han mostrado una reducción en el coste de los tratamientos por una menor estancia hospitalaria

junto a una menor morbilidad incluyendo las limitaciones psicosociales que se derivan de estos tratamientos. El tratamiento de los tumores orofaríngeos mediante esta tecnología ha mostrado resultados alentadores en términos de supervivencia libre de enfermedad, para tumores en estadio T1-T2. Los efectos desfavorables derivados de los abordajes de estos tumores también se evitan, considerándose una clara ventaja. Lawson y cols.²³⁷ publicaron un trabajo prospectivo de 24 pacientes con tumores T1-T3 localizados en la cavidad oral, orofarínge y en la región supraglótica. Se observó que la curva de aprendizaje era determinante en el uso de la TORS, mostrando un tiempo quirúrgico medio de 67 minutos (rango 12-180 minutos) y ninguna complicación postoperatoria. A pesar de que se consideró inicialmente esta técnica para realizar la resección tumores pequeños, Park YM y cols.²³⁸ publicaron la puesta en marcha de esta técnica para el tratamiento y reconstrucción microquirúrgica de tumores de cabeza y cuello vía abordaje retroauricular o tipo ritidectomía modificado. Los resultados obtenidos requieren, sin embargo, realizar estudios prospectivos con series más numerosas para validar esta tecnología y proponerla como tratamiento estandar.

VI. CONCLUSIONES

Tras comparar dos tipos de estadificación cervical (DSOH *versus* BGC) y con las limitaciones derivadas del tamaño muestral, podemos concluir:

1. El porcentaje de recidivas cervicales fue similar entre ambos grupos para el total de pacientes y para el subgrupo libre de enfermedad en el examen histológico inicial (pN0).
2. La supervivencia general (SG) y libre de enfermedad (SLE) entre los dos grupos de estadificación mostró resultados similares en el total de las muestras y para el subgrupo pN0. La presencia de adenopatías positivas en el análisis histológico inicial (pN+) disminuyó la SG y SLE de los pacientes en los dos grupos analizados.
3. Las características histopatológicas del tumor primario (TP) no mostraron influencia en el desarrollo de recidivas cervicales en el seguimiento de los pacientes del grupo sometido a la DSOH. Por otro lado, para los pacientes de la BGC, el grado de diferenciación histológica y el diámetro mayor del segundo ganglio centinela resecado, presentaron diferencias significativas entre los que desarrollaron recidivas cervicales y los que no.
4. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo fueron similares para los dos grupos de objeto de comparación.
5. El grado de afectación de la función del hombro y otro tipo de morbilidades fueron significativamente mayores en el grupo de la DSOH.

6. En nuestro estudio no objetivamos la existencia de diferencias significativas en las variables ansiedad rasgo-estado, dependientes del tipo de estadificación (DSOH *versus* BGC) efectuada. Los valores medios de ansiedad (estado-rasgo) se correspondían con el decatipo 6 en los dos grupos de estudio, con independencia del sexo.
7. El tiempo empleado en la cirugía y la estancia media hospitalaria fueron significativamente menor en los pacientes sometidos a la BGC.
8. En los pacientes pN0 con evolución favorable (la mayoría del estudio) el gasto tras la realización de la técnica de la BGC fue un 30 % menor por paciente que con la aplicación de la DSOH. Este menor gasto de la BGC también se objetivó para cada enfermo pN0 que desarrolló una recidiva cervical.

Por el contrario, en el reducido grupo de enfermos con pN+ y con independencia de la evolución, el gasto de la BGC fue alrededor de un 20 % superior al generado por la DSOH para cada paciente.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:1890-1900.
3. Wynder EL, Bross IJ, Feldman RM. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer* 1957; 10:1300-1323.
4. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997; 33:302-312.
5. Winn DM, Ziegler RG, Pickle LW, Gridley G, Blot WJ, Hoover RN. Diet in the etiology of oral and pharyngeal cancer among women from the southern United States. *Cancer Res* 1984; 44:1216-1222.
6. t Mannetje A, Kogevinas M, Luce Det al. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med* 1999; 36:101-107.
7. Tralongo V, Rodolico V, Luciani A, Marra G, Daniele E. Prognostic factors in oral squamous cell carcinoma. A review of the literature. *Anticancer Res* 1999; 19:3503-3510.
8. Sugerman PB, Savage NW. Current concepts in oral cancer. *Aust Dent J* 1999; 44:147-156.

9. Alos L, Castillo M, Nadal A et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology* 2004; 44:570-579.
10. Khan SM, Gossweiler MK, Zunt SL, Edwards MD, Blanchard SB. Papillary squamous cell carcinoma presenting on the gingiva. *J Periodontol* 2005; 76:2316-2321.
11. Chute DJ, Stelow EB. Cytology of head and neck squamous cell carcinoma variants. *Diagn Cytopathol* 2010; 38:65-80.
12. Morais D, Blasco MJ, Benito JI, Mateos JJ, Miyar V. [Undifferentiated carcinoma, or lymphoepithelioma, of the base of the tongue]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1996; 47:75-77.
13. Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant oral tumours in Sweden 1960-1989--an epidemiological study. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B:106-112.
14. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck* 2002; 24:165-180.
15. Al-Swiahb JN, Chen CH, Chuang HC, Fang FM, Tasi HT, Chien CY. Clinical, pathological and molecular determinants in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Future Oncol* 2010; 6:837-850.

16. Satoh S, Toda S, Inokuchi A, Sugihara H. A new in vitro model for analyzing the biological behavior of well-differentiated squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2005; 201:27-35.
17. Kang CJ, Liao CT, Hsueh C et al. Outcome analysis of patients with well-differentiated oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2011; 47:1085-1091.
18. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer, 2010.
19. Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B. Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities. *Clin Bull* 1981; 11:25-33.
20. Robbins KT, Atkinson JL, Byers RM, Cohen JI, Lavertu P, Pellitteri P. The use and misuse of neck dissection for head and neck cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193:91-102.
21. Pillsbury HC, 3rd, Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope* 1997; 107:1294-1315.
22. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:751-758.
23. Holmes JD. Neck dissection: nomenclature, classification, and technique. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2008; 20:459-475.

24. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-841.
25. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
26. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10-29.
27. O'Brien K, Cokkinides V, Jemal A et al. Cancer statistics for Hispanics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:208-226.
28. Gonzalez JV, Gutierrez RA, Keszler A et al. Human papillomavirus in oral lesions. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:363-368.
29. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:44-51.
30. Johnson NW. Orofacial neoplasms: global epidemiology, risk factors and recommendations for research. *Int Dent J* 1991; 41:365-375.
31. Huerta EE. Cancer statistics for Hispanics, 2003: good news, bad news, and the need for a health system paradigm change. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:205-207.
32. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* 2005; 115:629-639.

33. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29:1446-1449.
34. Shah JP, Andersen PE. The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissection. *Ann Surg Oncol* 1994; 1:521-532.
35. Alkureishi LW, Ross GL, MacDonald DGet al. Sentinel node in head and neck cancer: use of size criterion to upstage the no neck in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29:95-103.
36. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HVet al. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991; 180:457-461.
37. Takes RP, Righi P, Meeuwis CAet al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:1027-1032.
38. Righi PD, Kopecky KK, Caldemeyer KS, Ball VA, Weisberger EC, Radpour S. Comparison of ultrasound-fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. *Head Neck* 1997; 19:604-610.
39. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:213-218.

40. Friedman M, Mafee MF, Pacella BL, Jr., Strorigl TL, Dew LL, Toriumi DM. Rationale for elective neck dissection in 1990. *Laryngoscope* 1990; 100:54-59.
41. Haberal I, Celik H, Gocmen H, Akmansu H, Yoruk M, Ozeri C. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:197-201.
42. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1255-1260.
43. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:1457-1461.
44. Atula T, Hunter KD, Cooper LA, Shoaib T, Ross GL, Soutar DS. Micrometastases and isolated tumour cells in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:532-538.
45. Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37:205-209.

46. Ross GL, Shoaib T, Soutar DSet 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; 9:406-410.
47. Ng SH, Yen TC, Liao CTet al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med* 2005; 46:1136-1143.
48. Schoder H, Carlson DL, Kraus DHet al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med* 2006; 47:755-762.
49. Wong WL, Batty V. Role of PET/CT in maxillo-facial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47:259-267.
50. Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 1995; 17:473-479.
51. Kane SV, Gupta M, Kakade AC, A DC. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:795-803.
52. Clark JR, Naranjo N, Franklin JH, de Almeida J, Gullane PJ. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135:748-753.

53. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib Tet al. Does tumor depth affect nodal upstaging in squamous cell carcinoma of the head and neck? *Laryngoscope* 2008; 118:629-634.
54. Warburton G, Nikitakis NG, Roberson Pet al. Histopathological and lymphangiogenic parameters in relation to lymph node metastasis in early stage oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:475-484.
55. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:180-187.
56. Traynor SJ, Cohen JI, Gray J, Andersen PE, Everts EC. Selective neck dissection and the management of the node-positive neck. *Am J Surg* 1996; 172:654-657.
57. Pfister DG, Ang KK, Brizel DMet al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9:596-650.
58. Crile G. Landmark article Dec 1, 1906: Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. By George Crile. *JAMA* 1987; 258:3286-3293.
59. Dargent M, Papillon J. [Not available]. *Lyon Chir* 1945; 40:718-731.

60. Chepeha DB, Taylor RJ, Chepeha JC et al. Functional assessment using Constant's Shoulder Scale after modified radical and selective neck dissection. *Head Neck* 2002; 24:432-436.
61. Rogers SN, Ferlito A, Pellitteri PK, Shaha AR, Rinaldo A. Quality of life following neck dissections. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:231-236.
62. Bocca E, Pignataro O, Oldini C, Cappa C. Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. *Laryngoscope* 1984; 94:942-945.
63. Gavilan J, Gavilan C, Herranz J. Functional neck dissection: three decades of controversy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:339-341.
64. Ferlito A, Gavilan J, Buckley JG, Shaha AR, Miodonski AJ, Rinaldo A. Functional neck dissection: Fact and fiction. *Head Neck* 2001; 23:804-808.
65. Medina JE. A rational classification of neck dissections. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 100:169-176.
66. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:601-605.
67. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66:109-113.

68. Byers RM, Clayman GL, McGill Det al. Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head Neck* 1999; 21:499-505.
69. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. *Am J Surg* 1998; 176:422-427.
70. De Cicco C, Trifiro G, Calabrese Let al. Lymphatic mapping to tailor selective lymphadenectomy in cN0 tongue carcinoma: beyond the sentinel node concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:900-905.
71. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47:5-9.
72. Fletcher GH. Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 1972; 29:1450-1454.
73. Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Elective neck irradiation in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg* 1980; 3:15-20.
74. Spaulding CA, Korb LJ, Constable WC, Cantrell RW, Levine PA. The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:577-581.

75. Botstein C, Silver C, Ariaratnam L. Treatment of carcinoma of the oral tongue by radium needle implantation. *Am J Surg* 1976; 132:523-524.
76. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A, Smith RV. Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62:217-225.
77. Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers Ret al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck* 2002; 24:282-289.
78. Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA. The effect of occult nodal metastases on survival and regional control in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118:1191-1194.
79. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-466.
80. Zitsch RP, 3rd, Todd DW, Renner GJ, Singh A. Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:662-666.
81. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993; 11:1751-1756.

82. Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR, Gemignani ML. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer. *Oncologist* 2009; 14:695-705.
83. Andreou D, Tunn PU. Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma. *Recent Results Cancer Res* 2009; 179:25-36.
84. Eggermont AM, Voit C. Management of melanoma: a European perspective. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17:635-648, x.
85. Sakr R, Barranger E, Antoine M, Prugnonne H, Darai E, Uzan S. Ductal carcinoma in situ: value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2006; 94:426-430.
86. Ozmen V, Cabioglu N. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: current controversies. *Breast J* 2006; 12:S134-142.
87. Leong SP. Paradigm shift of staging and treatment for early breast cancer in the sentinel lymph node era. *Breast J* 2006; 12:S128-133.
88. Morton DL, Thompson JF, Essner Ret al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999; 230:453-463; discussion 463-455.
89. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CPet al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 1995; 154:1999-2003.

90. de Hullu JA, Doting E, Piers DA et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998; 39:1381-1385.
91. Hill AD, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86:518-521.
92. Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5:33-41.
93. Pitman KT, Johnson JT, Edington H et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:790-793.
94. Koch WM, Choti MA, Civelek AC, Eisele DW, Saunders JR. Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:455-459.
95. Mamelle G. Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157:193-200.
96. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21:728-733.

97. Werner JA, Dunne AA, Brandt Det al. [Studies on significance of sentinel lymphadenectomy in pharyngeal and laryngeal carcinoma]. *Laryngorhinootologie* 1999; 78:663-670.
98. Kligerman J, Lima RA, Soares JRet al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994; 168:391-394.
99. Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishman S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck* 2005; 27:739-747.
100. Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2007; 117:1539-1551.
101. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006; 112:1-15.
102. Civantos F, Jr., Zitsch R, Bared A, Amin A. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2008; 97:683-690.
103. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DEet al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1395-1400.

104. Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2732-2738.
105. Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald Det al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:690-696.
106. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib Tet al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2459-2464.
107. Gurney BA, Schilling C, Putcha Vet al. Implications of a positive sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012.
108. Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head & neck* 2009; 31:503-512.
109. 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; 33:1260-1264.
110. Kosuda S, Kusano S, Kohno Net al. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2003; 129:1105-1109.

111. Payoux P, Dekeister C, Lopez R, Lauwers F, Esquerre JP, Paoli JR. Effectiveness of lymphoscintigraphic sentinel node detection for cervical staging of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2005; 63:1091-1095.
112. Kovacs AF, Dobert N, Gaa J, Menzel C, Bitter K. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3973-3980.
113. Greene FL, American Joint Committee on Cancer., American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer-Verlag, 2002.
114. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Silver CE. Neck dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol* 2006; 120:87-92.
115. Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3190-3210.
116. Greene FL, American Joint Committee on Cancer., American Cancer Society. *AJCC cancer staging handbook : from the AJCC cancer staging manual*. New York: Springer, 2002.
117. Kuriakose MA, Trivedi NP. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17:100-110.

118. Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A et al. Number and location of radiolabeled, intraoperatively identified sentinel nodes in 48 head and neck cancer patients with clinically staged N0 and N1 neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259:91-96.
119. Atula T, Shoaib T, Ross GL, Gray HW, Soutar DS. How many sentinel nodes should be harvested in oral squamous cell carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265 Suppl 1:S19-23.
120. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S. Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112:111-115.
121. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86:2668-2673.
122. Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res* 1987:160-164.
123. Foldi E. The treatment of lymphedema. *Cancer* 1998; 83:2833-2834.
124. CD S, RL G, RE L. Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. 1994.
125. Brenner H, Gefeller O. Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence. *Stat Med* 1997; 16:981-991.

126. Lopez AC, Ruiz PC, Campo FJ, Gonzalez FD. Reconstruction of lower lip defects after tumor excision: an aesthetic and functional evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:317-323.
127. Kovacs AF, Stefenelli U, Seitz O et al. Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer-a long-term study on 103 patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:233-239.
128. 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 Otorhinolaryngol* 2012.
129. Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:787-793.
130. Melkane AE, Mamelle G, Wycisk G et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: a 10-year experience. *Laryngoscope* 2012; 122:1782-1788.
131. Junquera L, Albertos J, Ascani G, Ferreras J, Villarreal P. Ploidy and cellular kinetics in oral carcinoma. *International Journal Surgery Staging Science* 2001; 8:52-4.
132. Bilkay U, Kerem H, Ozek C et al. Management of lower lip cancer: a retrospective analysis of 118 patients and review of the literature. *Ann Plast Surg* 2003; 50:43-50.

133. Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J, Sorensen FB, Sogaard H, Nielsen JE. Histopathologic, stereologic, epidemiologic, and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 1996; 18:142-152.
134. Rodrigo JP, Shah JP, Silver CE et al. Management of the clinically negative neck in early-stage head and neck cancers after transoral resection. *Head Neck* 2011; 33:1210-1219.
135. Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y et al. Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:429-435.
136. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120:699-702.
137. Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal PG, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. *Oral Oncol* 2008; 44:1134-1138.
138. Thiele OC, Seeberger R, Flechtenmacher C, Hofele C, Freier K. The role of elective supraomohyoid neck dissection in the treatment of early, node-negative oral squamous cell carcinoma (OSCC): a retrospective analysis of 122 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40:67-70.

139. Ebrahimi A, Moncrieff MD, Clark JRet al. Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head Neck* 2010; 32:1288-1294.
140. Dias FL, Lima RA, Kligerman Jet al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:460-465.
141. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MH, Robertson AG, MacDonald DG. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck* 1999; 21:517-525.
142. Capote A, Escorial V, Munoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma- does it influence recurrence and survival? *Head Neck* 2007; 29:3-11.
143. Cunningham MJ, Johnson JT, Myers EN, Schramm VL, Jr., Thearle PB. Cervical lymph node metastasis after local excision of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1986; 152:361-366.
144. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck* 1993; 15:308-312.
145. Duvvuri U, Simental AA, Jr., D'Angelo Get al. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope* 2004; 114:2228-2234.

146. Keski-Santti H, Atula T, Tornwall J, Koivunen P, Makitie A. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncol* 2006; 42:96-101.
147. Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1993; 166:360-365.
148. O'Brien CJ, Traynor SJ, McNeil E, McMahon JD, Chaplin JM. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:360-365.
149. Khafif RA, Gelbfish GA, Tepper P, Attie JN. Elective radical neck dissection in epidermoid cancer of the head and neck. A retrospective analysis of 853 cases of mouth, pharynx, and larynx cancer. *Cancer* 1991; 67:67-71.
150. D'Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR et al. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial. *Head Neck* 2009; 31:618-624.
151. Liu TR, Chen FJ, Yang AK et al. Elective neck dissection in clinical stage I squamous cell carcinoma of the tongue: Does it improve regional control or survival time? *Oral Oncol* 2011; 47:136-141.
152. Vandembrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, Saravane D, Cachin Y, Micheau C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980; 46:386-390.

153. Fakih AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989; 158:309-313.
154. Broglie MA, Stoeckli SJ. Relevance of sentinel node procedures in head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55:509-520.
155. Stoeckli SJ, Broglie MA. Sentinel node biopsy for early oral carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20:103-108.
156. Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: Impact on survival. *Head & neck* 2012.
157. Terada A, Hasegawa Y, Goto M et al. Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. *Head Neck* 2006; 28:114-120.
158. Yamauchi K, Fujioka Y, Kohno N. Sentinel node navigation surgery versus observation as a management strategy for early tongue carcinoma. *Head Neck* 2012; 34:568-572.
159. Frerich B, Forster M, Schiefke F, Wittekind C, Hemprich A, Sabri O. Sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinomas of the lips and the oral cavity - a single center experience. *J Surg Oncol* 2007; 95:97-105.

160. Yuen AP, Ho CM, Chow TLet al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck* 2009; 31:765-772.
161. Dias FL, Kligerman J, Matos de Sa Get al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125:23-29.
162. Burcia V, Costes V, Faillie JLet al. Neck restaging with sentinel node biopsy in T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer: Why and how? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142:592-597 e591.
163. Monroe MM, Gross ND. Evidence-based practice: management of the clinical node-negative neck in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngologic clinics of North America* 2012; 45:1181-1193.
164. Gurney BA, Schilling C, Putcha Vet al. Implications of a positive sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012; 34:1580-1585.
165. Christensen A, Bilde A, Therkildsen MHet al. The prevalence of occult metastases in nonsentinel lymph nodes after step-serial sectioning and immunohistochemistry in cN0 oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2011; 121:294-298.
166. Jefferson GD, Sollaccio D, Gomez-Fernandez CR, Civantos F, Jr. Evaluation of immunohistochemical fine sectioning for sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144:216-219.

167. Chone CT, Aniteli MB, Magalhaes RSet al. Impact of immunohistochemistry in sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:313-317.
168. Vorburger MS, Broglie MA, Soltermann Aet al. Validity of frozen section in sentinel lymph node biopsy for the staging in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 106:816-819.
169. Liu LC, Lang JE, Jenkins Tet al. Is it necessary to harvest additional lymph nodes after resection of the most radioactive sentinel lymph node in breast cancer? *J Am Coll Surg* 2008; 207:853-858.
170. Camp ER, Cendan JC, Feezor R, Lind DS, Wilkinson E, Copeland EM. The hottest sentinel lymph node is not always the positive node. *Am Surg* 2004; 70:475-478; discussion 478.
171. Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JAet al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3190-3210.
172. Langhans L, Bilde A, Charabi B, Therkildsen MH, von Buchwald C. Evaluation of sentinel lymph node size and shape as a predictor of occult metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:249-254.
173. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous

- cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009; 115:1489-1497.
174. Asakage T, Yokose T, Mukai K et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer* 1998; 82:1443-1448.
175. Sarode SC, Karmarkar S, Sarode GS. Comment on 'Is preoperative ultrasonography is accurate in measuring tumor thickness in predicting the incidence of cervical metastasis in oral cancers?' (Taylor SM, Drove C, MacEachern, Bullock M, Hart R, Psooy B, Trites J. *Oral Oncol* 2010;46:38-41). *Oral oncology* 2010; 46:837.
176. Pattani KM, Califano J. Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer: a long-term study on 103 patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:231-232.
177. Krumholz HM. Post-hospital syndrome--an acquired, transient condition of generalized risk. *The New England journal of medicine* 2013; 368:100-102.
178. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *The New England journal of medicine* 2009; 360:1418-1428.
179. Kansagara D, Englander H, Salanitro A et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011; 306:1688-1698.

180. Hassan SJ, Weymuller EA, Jr. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head & neck* 1993; 15:485-496.
181. Kim TW, Youm HY, Byun H, Son YI, Baek CH. Treatment Outcomes and Quality of Life in Oropharyngeal Cancer after Surgery-based versus Radiation-based Treatment. *Clinical and experimental otorhinolaryngology* 2010; 3:153-160.
182. Weymuller EA, Yueh B, Deleyiannis FW, Kuntz AL, Alsarraf R, Coltrera MD. Quality of life in patients with head and neck cancer: lessons learned from 549 prospectively evaluated patients. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2000; 126:329-335; discussion 335-326.
183. Kuntz AL, Weymuller EA, Jr. Impact of neck dissection on quality of life. *The Laryngoscope* 1999; 109:1334-1338.
184. Yang ZH, Chen WL, Huang HZ, Pan CB, Li JS. Quality of life of patients with tongue cancer 1 year after surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2010; 68:2164-2168.
185. Nahum AM, Mullally W, Marmor L. A syndrome resulting from radical neck dissection. *Arch Otolaryngol* 1961; 74:424-428.
186. Leipzig B, Suen JY, English JL, Barnes J, Hooper M. Functional evaluation of the spinal accessory nerve after neck dissection. *American journal of surgery* 1983; 146:526-530.

187. Bradley PJ, Ferlito A, Silver CE et al. Neck treatment and shoulder morbidity: still a challenge. *Head & neck* 2011; 33:1060-1067.
188. Patten C, Hillel AD. The 11th nerve syndrome. Accessory nerve palsy or adhesive capsulitis? *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1993; 119:215-220.
189. Dilber M, Kasapoglu F, Erisen L, Basut O, Tezel I. The relationship between shoulder pain and damage to the cervical plexus following neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264:1333-1338.
190. Celik B, Coskun H, Kumas FF et al. Accessory nerve function after level 2b-preserving selective neck dissection. *Head & neck* 2009; 31:1496-1501.
191. Terrell JE, Welsh DE, Bradford CR et al. Pain, quality of life, and spinal accessory nerve status after neck dissection. *The Laryngoscope* 2000; 110:620-626.
192. Taylor RJ, Chepeha JC, Teknos TN et al. Development and validation of the neck dissection impairment index: a quality of life measure. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2002; 128:44-49.
193. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365-376.

194. Junquera L, Albertos JM, Ascani G, Baladron J, Vicente JC. [Involvement of the submandibular region in epidermoid carcinoma of the mouth floor. Prospective study of 31 cases]. *Minerva stomatologica* 2000; 49:521-525.
195. Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR et al. Current considerations in neck dissection. *Acta oto-laryngologica* 2002; 122:323-329.
196. Bound F. Anxiety. *Lancet* 2004; 363:1407.
197. D G, P H. Common mental disorders: a Bio-Social model. 1992.
198. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:733-742.
199. Arrieta O, Angulo LP, Nunez-Valencia C et al. Association of Depression and Anxiety on Quality of Life, Treatment Adherence, and Prognosis in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012.
200. Ghazali N, Kanatas A, Langley DJ, Scott B, Lowe D, Rogers SN. Treatment referral before and after the introduction of the Liverpool Patients Concerns Inventory (PCI) into routine head and neck oncology outpatient clinics. *Support Care Cancer* 2011; 19:1879-1886.
201. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-370.
202. Osborne RH, Elsworth GR, Sprangers MA, Oort FJ, Hopper JL. The value of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for comparing women

- with early onset breast cancer with population-based reference women. *Qual Life Res* 2004; 13:191-206.
203. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 2002; 64:773-786.
204. Nordin K, Berglund G, Glimelius B, Sjoden PO. Predicting anxiety and depression among cancer patients: a clinical model. *Eur J Cancer* 2001; 37:376-384.
205. Lampic C, Thurfjell E, Bergh J, Sjoden PO. Short- and long-term anxiety and depression in women recalled after breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2001; 37:463-469.
206. A C. Control emocional, estilo represivo de afrontamiento y cáncer: ansiedad y cáncer. *Psicooncología* 2005; 2:71-80.
207. Yusa H, Onizawa K, Hori Met al. Anxiety measurements in university students undergoing third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98:23-27.
208. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet* 2000; 356:1326-1327.
209. Sloan P. Head and neck sentinel lymph node biopsy: current state of the art. *Head Neck Pathol* 2009; 3:231-237.

210. Coughlin A, Resto VA. Oral cavity squamous cell carcinoma and the clinically n0 neck: the past, present, and future of sentinel lymph node biopsy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12:129-135.
211. Flach GB, Broglie MA, van Schie Aet al. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck. *Oral Oncol* 2012; 48:85-89.
212. Hart RD, Henry E, Nasser JGet al. Sentinel node biopsy in N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in patients previously treated with surgery or radiation therapy: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:806-809.
213. Barzan L, Sulfaro S, Alberti Fet al. Gamma probe accuracy in detecting the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:794-798.
214. Werner JA, Dunne AA, Folz BJ, Lippert BM. Transoral laser microsurgery in carcinomas of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Control* 2002; 9:379-386.
215. Lawson G, Matar N, Nollevaux MCet al. Reliability of sentinel node technique in the treatment of N0 supraglottic laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2010; 120:2213-2217.
216. Wiseman SM, Hicks WL, Jr., Chu QD, Rigual NR. Sentinel lymph node biopsy in staging of differentiated thyroid cancer: a critical review. *Surg Oncol* 2002; 11:137-142.

217. Tsugawa K, Ohnishi I, Nakamura Met al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with papillary carcinoma of the thyroid gland. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 Suppl 1:100s-103s.
218. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg* 2011; 98:334-344.
219. Papadogeorgakis N, Parara E, Petsinis V, Pappa E, Nikolaidis A, Alexandridis K. A retrospective review of malignant minor salivary gland tumors and a proposed protocol for future care. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 2011; 4:1-10.
220. Shukla NK, Hazarika S, Deo Set al. Salivary gland tumours: profile and management at a tertiary cancer centre. *J Indian Med Assoc* 2011; 109:381-385.
221. Valstar MH, van den Brekel MW, Smeele LE. Interpretation of treatment outcome in the clinically node-negative neck in primary parotid carcinoma: a systematic review of the literature. *Head Neck* 2010; 32:1402-1411.
222. Starek I, Koranda P, Zbooil V, Mrzena L. Sentinel lymph node biopsy in parotid gland carcinoma. *Clin Nucl Med* 2006; 31:203-204.
223. Moreno M, Moreno A, Tome C. Sentinel lymph node biopsy in adenocarcinoma of minor salivary gland. *Oral Oncol* 2008; 44:305-308.

224. Husarik DB, Steinert HC. Single-photon emission computed tomography/computed tomography for sentinel node mapping in breast cancer. *Semin Nucl Med* 2007; 37:29-33.
225. Bilde A, Von Buchwald C, Mortensen J et al. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:1096-1103.
226. Haerle SK, Hany TF, Strobel K, Sidler D, Stoeckli SJ. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3118-3124.
227. Keski-Santti H, Matzke S, Kauppinen T, Tornwall J, Atula T. Sentinel lymph node mapping using SPECT-CT fusion imaging in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:1008-1012.
228. Leong SP, Kim J, Ross M et al. A phase 2 study of (^{99m}Tc) -tilmanocept in the detection of sentinel lymph nodes in melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:961-969.
229. Wallace AM, Hoh CK, Ellner SJ, Darrah DD, Schulteis G, Vera DR. Lymphoseek: a molecular imaging agent for melanoma sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:913-921.
230. Goda H, Nakashiro K, Oka R et al. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2012; 48:958-963.

231. Huber GF, Zullig L, Soltermann A et al. Down regulation of E-Cadherin (ECAD) - a predictor for occult metastatic disease in sentinel node biopsy of early squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *BMC Cancer* 2011; 11:217-218.
232. Huber GF, Fritzsche FR, Zullig L et al. Podoplanin expression correlates with sentinel lymph node metastasis in early squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2011; 129:1404-1409.
233. Dulguerov P, Leuchter I, Szalay-Quinodoz I et al. Endoscopic neck dissection in human cadavers. *Laryngoscope* 2001; 111:2135-2139.
234. Lombardi CP, Raffaelli M, de Crea C et al. Report on 8 years of experience with video-assisted thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2007; 142:944-951; discussion 944-951.
235. Genden EM, Desai S, Sung CK. Transoral robotic surgery for the management of head and neck cancer: a preliminary experience. *Head Neck* 2009; 31:283-289.
236. Weinstein GS, O'Malley BW, Jr., Desai SC, Quon H. Transoral robotic surgery: does the ends justify the means? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17:126-131.
237. Lawson G, Matar N, Remacle M, Jamart J, Bachy V. Transoral robotic surgery for the management of head and neck tumors: learning curve. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:1795-1801.

238. Park YM, Lee WJ, Yun ISet al. Free flap reconstruction after robot-assisted neck dissection via a modified face-lift or retroauricular approach. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:891-898.

VIII. ANEXO I

INVENTARIO DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO

Ansiedad-Estado

Instrucciones: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted ahora mismo, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	<u>Casi Nunca</u>	<u>A veces</u>	<u>A menudo</u>	<u>Casi Siempre</u>
1. Me siento calmado	0	1	2	3
2. Me siento seguro	0	1	2	3
3. Estoy tenso	0	1	2	3
4. Estoy contrariado	0	1	2	3
5. Me siento cómodo (estoy a gusto)	0	1	2	3
6. Me siento alterado	0	1	2	3
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8. Me siento descansado	0	1	2	3
9. Me siento angustiado	0	1	2	3
10. Me siento confortable	0	1	2	3
11. Tengo confianza en mi mismo	0	1	2	3
12. Me siento nervioso	0	1	2	3

13. Estoy desasosegado	0	1	2	3
14. Me siento muy “atado” (como oprimido)	0	1	2	3
15. Estoy relajado	0	1	2	3
16. Me siento satisfecho	0	1	2	3
17. Estoy preocupado	0	1	2	3
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
19. Me siento alegre	0	1	2	3
20. En este momento me siento bien	0	1	2	3

INVENTARIO DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO.

Ansiedad-Rasgo

Instrucciones: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted ahora mismo, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	<u>Casi Nunca</u>	<u>A veces</u>	<u>A menudo</u>	<u>Casi Siempre</u>
21. Me siento bien	0	1	2	3
22. Me canso rápidamente	0	1	2	3
23. Siento ganas de llorar	0	1	2	3
24. Me gustaría ser tan feliz como los otros	0	1	2	3
25. Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0	1	2	3
26. Me siento descansado	0	1	2	3
27. Soy una persona tranquila, serena y sosegada	0	1	2	3
28. Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0	1	2	3
29. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	0	1	2	3

30. Soy feliz	0	1	2	3
31. Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	0	1	2	3
32. Me falta confianza en mi mismo	0	1	2	3
33. Me siento seguro	0	1	2	3
34. No suelo afrontar las crisis o dificultades	0	1	2	3
35. Me siento triste (melancólico)	0	1	2	3
36. Estoy satisfecho	0	1	2	3
37. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0	1	2	3
38. Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos	0	1	2	3
39. Soy una persona estable	0	1	2	3
40. Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado	0	1	2	3

IX. ANEXO II

Vía tradicional:

Resección tumoral + Disección Cervical Supraomohioidea.

TUMOR PRIMARIO Estadio I Estadio II	RESECCIÓN TP DSOH RECONSTRUCCIÓN	CIRUGÍA	Horas:	€		
		Estancia Hospital	Días:	€		
		Estudio histológico Examen macroscópico de los ganglios linfáticos y valoración de los márgenes			€	
		Estancia en REANIMACIÓN	Días:	€		
		Alto Riesgo Márgenes próximos ≥ 2 Ganglios (+) Diseminación Extracapsular	RT ADYUVANTE		€	
	RECIDIVA CERVICAL	CIRUGIA	Horas:	€		
		Estancia Hospital	Días:	€		
		Estudio histológico Examen macroscópico de los ganglios linfáticos			€	
		Estancia en REANIMACIÓN	Días:	€		
		Alto Riesgo ≥ 2 Ganglios (+) Diseminación Extracapsular	RT ADYUVANTE		€	

DSOH: disección cervical supraomohioidea; TP: tumor primario; RT: radioterapia.

Método de Biopsia de los Ganglios Centinela Cervicales (BGC):

Resección tumoral +Biopsia de los Ganglios Centinela.

LGG				€	
BGC	RESECCIÓN TP BGC	CIRUGÍA	Horas:	€	
		Estancia Hospital	Días:	€	
Sonda Gamma intraoperat.				€	
Estudio Histológico Seccionamiento múltiple Inmunohistoquímica valoración de los márgenes				€	
	GANGLIO CENTINELA (-)	TC cervicofacial		Anual	€
		GANGLIO CENTINELA (+)	Disección Cervical Después de 1-4 semanas	CIRUGIA	Horas:
	Estancia Hospital			Días:	€
	Estudio histológico Examen macroscópico de los ganglios linfáticos			€	
	Estancia en REANIMACIÓN		Horas:	€	
	Alto Riesgo ≥ 2 Ganglios (+) Diseminación Extracapsular		RT ADYUVANTE	€	

	RECIDIVA CERVICAL	CIRUGIA	Horas:	€	
		Estancia Hospital	Días:	€	
		Estancia en REANIMACIÓN	Horas	€	
		Estudio histológico Examen macroscópico de los ganglios linfáticos		€	
		Alto Riesgo ≥ 2 Ganglios (+) Diseminación Extracapsular	RT ADYUVANTE	€	

LGG: linfogammagrafía; BCG: biopsia de los ganglios centinela; TP: tumor primario; TC: tomografía computerizada; (-): negativo; (+): positivo; RT: radioterapia.