



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

María Ana
Suárez Ajuria

Tesis doctoral

Valoración de la técnica del
ganglio centinela en pacientes
con carcinoma oral de células
escamosas

Santiago de Compostela, 2022



TESIS DE DOCTORADO

**VALORACIÓN DE LA TÉCNICA
DEL GANGLIO CENTINELA EN
PACIENTES CON CARCINOMA
ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

María Ana Suárez Ajuria

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2022



DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

D./Dña. **María Ana Suárez Ajuria**

Título de la tesis: **Valoración de la técnica del ganglio centinela en pacientes con carcinoma oral de células escamosas**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirмо que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En **Santiago de Compostela, 30 de septiembre de 2022.**

Firma electrónica



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

VALORACIÓN DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

D. Mario Pérez-Sayáns García
D. Abel García García

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por **D^a. María Suarez Ajuria**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de **COMPENDIO DE PUBLICACIONES**, en los que la participación del doctorando/a fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 30 de Junio de 2020



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Dña. María Suárez Ajuria declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con la Tesis Doctoral titulada:

Valoración de la técnica del ganglio centinela en pacientes con carcinoma oral de células escamosas.

En Santiago de Compostela, 21 de noviembre de 2022.

Firma electrónica



AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Doctor Mario Pérez Sayans, por su dedicación y apoyo incondicional en cada una de las etapas que he pasado durante estos años. Eres un ejemplo a seguir tanto en lo profesional como en lo personal. Espero que esta amistad continúe a lo largo de los años.

Al Profesor Doctor Abel García García, por creer en mí desde el primer momento y animarme a continuar en la investigación.

Al Profesor Doctor Xavier Marichalar-Mendía, por su ayuda y paciencia durante el desarrollo de la Tesis.

A la Profesora Doctora Pilar Gándara Vila, por enseñarme lo que es la pasión por la Medicina Oral

A la Profesora Doctora Carmen Martín Carreras-Presas, por su ayuda y escucha desinteresada en todo momento.

A la Profesora Doctora Stefanía Arenas Etcheverry, por acompañarme en este y tantos caminos.

A mis compañeros del Master de Medicina Oral, porque durante estos años siempre os he tenido de mi lado y hemos formado una preciosa familia.

DEDICATORIA

A mis padres, Matilde y Ramón, porque día a día demostrais los valores que me habeis inculcado. Por vuestro apoyo incondicional y ciego ante cualquier situación que se presente.

A mi hermano Ramón, porque tenerte a mi lado me hace mejor persona.

A mi marido Santiago, sin ti nada habría sido posible, jamás me has dejado rendirme.

A mi hijo Santi, que nació cuando esta tesis iba por la mitad, y ya andaba cuando se terminó.

RESUMEN

Introducción: El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el decimoprimer cáncer más común a nivel mundial. Su incidencia es de 354.864 nuevos casos en 2018. Es el más prevalente de todos los procesos malignos que se manifiestan en la cavidad oral representando el 90% de todos los casos. Una de las técnicas más reconocidas históricamente e implementada en el estadiaje, es el vaciamiento lateral de cuello (VLC). Esta técnica ha demostrado conseguir mejores resultados en cuanto a supervivencia, que la política expectante “watch and wait”, a expensas de que el 70-80% de los pacientes sometidos a esta técnica al no presentar ganglios metastásicos ocultos se exponen a una serie de riesgos postoperatorios asociados, que disminuyen la calidad de vida del paciente. Por otro lado, el término ganglio centinela (GC) se define como el ganglio inicial de una cadena de ganglios linfáticos que se ve afectado por la diseminación de un tumor primario, por lo que es el ganglio más cercano a él. Esto quiere decir que cuando un cáncer se disemina a varios ganglios, el primero de la cadena linfática será denominado ganglio centinela. Es por ello que, las ventajas de realizar una biopsia de ganglio centinela (BGC) en lugar de un vaciamiento de cuello incluyen: una tasa de morbilidad reducida, la reducción tanto en el tiempo operatorio como en la duración de la estancia hospitalaria postoperatoria lo que conlleva un mayor beneficio costo-efectivo del procedimiento. Objetivo principal de la tesis es determinar el rendimiento diagnóstico de la BGC en pacientes con tumores T1-T2/NO/MO de COCE ;y como secundarios, analizar

mediante meta-análisis la sensibilidad y la especificidad, evaluar el papel de los diferentes protocolos de BGC en los índices diagnósticos y estudiar la supervivencia en pacientes tratados mediante BGC.

Material y métodos: Para el rendimiento diagnóstico de la técnica la revisión se organizó según el protocolo PRISMA. En el que se incluyeron artículos con pacientes con COCE (solo cavidad oral), pacientes con T1/2-N0, pacientes tratados con BGC, pacientes con un período de seguimiento de más de 12 meses. La posibilidad de sesgo se evaluó mediante las escalas de Newcastle-Ottawa (NOS) y la escala Quality Assessment of Diagnostic Studies (QUADAS). Se realizó un metanálisis y una metarregresión de los estudios seleccionados. En cuanto a la evaluación del papel de los diferentes protocolos de BGC en los índices diagnósticos, también se aplicaron los criterios PRISMA y se registró en PROPERO (Ref. CRD42021279217). Los estudios se incluyeron si cumplían los siguientes criterios : pacientes con COCE tratados mediante la técnica BGC, sin límite de tiempo y clasificación N0 T1/T2 de tumores localizados en la cavidad oral. Veintitrés artículos fueron incluidos en el meta-análisis. Y por último para analizar la eficacia diagnóstica y pronóstica de la biopsia del ganglio centinela, se realizó un estudio observacional prospectivo realizado por el Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS) , entre febrero de 2013 y junio de 2020. El estudio incluyó pacientes que habían sido diagnosticados de COCE en estadio T1/T2N0M0. Las variables se expresaron en forma de frecuencia y porcentaje o media \pm desviación estándar (DE). Para la relación de la mortalidad con el GC se utilizó el chi cuadrado. Para la relación entre la supervivencia de la enfermedad específica (SEE) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) con el GC se empleó el test T de Student. Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS 23 software (IBM Inc., Madrid, España.)

Resultados: Para el rendimiento diagnóstico, la sensibilidad de la BGC fue de hasta el 88 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 72–96 %) y la especificidad fue de hasta el 99 % (IC del 95 %, 96–100 %). En los cuatro estudios en los que se realizó inmunohistoquímica, tanto la sensibilidad como la especificidad fueron mayores que en los estudios sin inmunohistoquímica: 93% (IC 95% 88-97%) y 98% (IC 95% 96-100%), respectivamente. En cuanto a la evaluación de los diferentes protocolos de BGC, la sensibilidad agrupada de la muestra fue del 82% (IC 95%: 0,74-0,88) y la especificidad agrupada fue del 100% (IC 95%: 0,99-1,00). El uso de otros radiotrazadores distintos al lopamidol preoperatorio mostró valores superiores de sensibilidad del 82,80% (IC 95%: 76,90%-87,50%; $p < 0,001$). El uso de la tinción de colorante azul mostró valores de sensibilidad superiores del 85,60% (IC 95%: 71,90%-93,20%), en comparación con valores de sensibilidad del 77,50% cuando no se utilizó (IC 95%: 69,10%-84,20%) ($p < 0,001$). Y en el estudio observacional prospectivo del total de 60 pacientes, 10 pacientes (16,7%) presentaron GC+ (ganglio centinela positivo). La mayoría (80%) solo presentó afección subcapsular, sin embargo, un caso también presentó afección extracapsular. Usando las curvas de Kaplan-Meier, determinamos que la estimación de supervivencia promedio para los pacientes con GC- es de 74,0 meses (IC95% 67,6-80,5) y de 45,4 meses (IC95% 10,9-24,0) para los pacientes GC+ ($p = 0,002$). Los pacientes GC+ presentaron una OR = 11.000 (IC95% 2.393-50.589, $p = 0,002$) con respecto a la mortalidad relacionada con el cáncer. En cuanto al rendimiento diagnóstico de la prueba de GC (ganglio centinela), se obtuvo una sensibilidad del 55%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 84%. El análisis mediante curvas ROC (característica operativa del receptor) reveló un AUC = 0,671 (IC95% 0,492-0,850, $p = 0,046$).

Conclusiones: La biopsia del ganglio centinela emerge como una técnica relativamente novedosa para determinar la afectación ganglionar en ciertos cánceres como el cáncer oral. La biopsia del ganglio centinela alcanzó una sensibilidad del 88% y una especificidad del 99% en el metaanálisis. Parece necesaria una protocolización definitiva de la técnica de BGC en COCE. La mortalidad de los pacientes en T1/T2-N0 sigue siendo muy alta. El uso de la BGC en estos pacientes parece tener una adecuada sensibilidad para la detección de metástasis ocultas

RESUMO

Introdución: O carcinoma oral de células escamosas (COCE) é o décimo primeiro cancro máis común a nivel mundial. A súa incidencia é de 354.864 novos casos en 2018. O carcinoma oral de células escamosas é o máis prevalente de todos os procesos malignos que se manifestan na cavidade oral e significa 90% da totalidade de casos. Unha das técnicas máis recoñecidas historicamente e implementada na estadiaxe é o baleiramento lateral de colo. Esta técnica demostrou conseguir mellores resultados canto a sobrevivencia que a política expectante “watch and wait” a expensas de que o 70-80% dos pacientes sometidos a esta técnica, ao non presentaren ganglios metastásicos ocultos, se expoñen a unha serie de riscos postoperatorios asociados que diminúen a calidade de vida do paciente. Por outro lado, o termo *ganglio centinela* é definido como o ganglio inicial dunha cadea de ganglios linfáticos que se ve afectado pola diseminación dun tumor primario, de modo que é o ganglio máis próximo del. Isto quere dicir que, cando un cancro se disemina por varios ganglios, o primeiro da cadea linfática será denominado *ganglio centinela*. Por iso, as vantaxes de realizar unha biopsia de ganglio centinela en lugar dun baleiramento de colo inclúen unha taxa de morbilidade reducida e a redución tanto no tempo operatorio como na duración da estancia hospitalaria postoperatoria, o que implica un maior beneficio económico-efectivo do procedemento. O obxectivo principal desta tese é determinar o rendemento do diagnóstico da BGC en pacientes con tumores T1-T2/NO/MO de COCE; como obxectivos secundarios, tenciónase

analizar mediante metaanálise a sensibilidade e a especificidade, avaliar o papel dos diferentes protocolos de BGC nos índices diagnósticos e estudar a sobrevivencia en pacientes tratados mediante BGC.

Material e métodos: Para o rendemento diagnóstico da técnica, a revisión foi organizada segundo o protocolo PRISMA, no cal foron incluídos artigos con pacientes con COCE (só cavidade oral), pacientes con T1/2-N0, pacientes tratados con BGC e pacientes cun período de seguimento de máis de 12 meses. A posibilidade de sesgo foi avaliada mediante as escalas *Newcastle-Ottawa* (NOS) e *Quality Assessment of Diagnostic Studies* (QUADAS). Realizouse unha metaanálise e unha metarregresión dos estudos seleccionados. No tocante á avaliación e ao papel dos diferentes protocolos de BGC nos índices diagnósticos, tamén foron aplicados os criterios PRISMA e foi rexistrado en PROPERO (Ref. CRD42021279217). Os estudos foron incluídos se cumprían os seguintes criterios: pacientes con COCE tratados mediante a técnica BGC, sen límite de tempo e clasificación N0 T1/T2 de tumores localizados na cavidade oral. Vinte e tres artigos foron incluídos na metaanálise. E por último, de forma a analizar a eficacia diagnóstica e prognóstica da biopsia do ganglio centinela, foi realizado un estudo observacional prospectivo desenvolvido polo Complexo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS), entre febreiro de 2013 e xuño de 2020. O estudo incluíu pacientes que foran diagnosticados de COCE en estadio T1/T2N0M0. As variábeis foran expresadas en forma de frecuencia e percentaxe ou media \pm desviación estándar (DE). Para a relación da mortandade co GC foi utilizado o chi cuadrado. Para a relación entre a supervivencia específica da enfermidade (SEE) e a supervivencia libre da enfermidade (SLE) co GC foi empregado o teste T de Student. As análises estatísticas foron realizadas con IBM SPSS 23 software (IBM Inc., Madrid, España).

Resultados: Para o rendemento diagnóstico, a sensibilidade da BGC foi de até 88 % (intervalo de confianza [IC] de 95 %, 72-96 %) e a especificidade foi de até 99 % (IC de 95 %, 96-100 %). Nos catro estudos en que se realizou inmunohistoquímica, tanto a sensibilidade como a especificidade foron maiores que nos estudos sen inmunohistoquímica: 93% (IC 95% 88-97%) e 98% (IC 95% 96-100%), respectivamente. Canto á avaliación dos diferentes protocolos de BGC, a sensibilidade agrupada foi de 82% (IC 95%: 0,74-0,88) e a especificidade agrupada foi de 100% (IC 95%: 0,99-1,00). O uso doutros radiotrazadores distintos ao lopamidol preoperatorio mostrou valores superiores de sensibilidade de 82,80% (IC 95%: 76,90%-87,50%; $p < 0,001$). O uso da tinción de corante azul verificou valores de sensibilidade superiores de 85,60% (IC 95%: 71,90%-93,20%), en comparación con valores de sensibilidade de 77,50% cando non se utilizou (IC 95%: 69,10%-84,20%) ($p < 0,001$). E no estudo observacional prospectivo dun total de 60 pacientes, 10 pacientes (16,7%) presentaron GC+ (ganglio centinela positivo). A maioría (80%) só presentou afección subcapsular, mais un caso tamén presentou afección extracapsular. Usando as curvas de Kaplan-Meier, determinamos que a estimación de sobrevivencia promedio para os pacientes con GC é de 74,0 meses (IC95% 67,6-80,5) e de 45,4 meses (IC95% 10,9-24,0) para os pacientes GC+ ($p = 0,002$). Os pacientes GC+ presentaron unha OR = 11.000 (IC95% 2.393-50.589, $p = 0,002$) a respecto da mortandade relacionada co cancro. Canto ao rendemento diagnóstico da proba de GC (ganglio centinela), obtívose unha sensibilidade de 55%, unha especificidade de 100%, un VPP de 100% e un VPN de 84%. A análise mediante curvas ROC (característica operativa do receptor) revelou un AUC = 0,671 (IC95% 0,492-0,850, $p = 0,046$).

Conclusiones: A biopsia do ganglio centinela emerxe como unha técnica relativamente innovadora para determinar a afectación ganglionar en certos cancros como o cancro oral. A biopsia do ganglio centinela alcanzou unha sensibilidade de 88% e unha especificidade de 99% na metaanálise. Parece necesaria unha protocolización definitiva da técnica de BGC en COCE. A mortandade dos pacientes en T1/T2-N0 continúa a ser moi alta. O uso da BGC nestes pacientes parece ter unha adecuada sensibilidade para a detección de metástases ocultas

ABSTRACT

Introducción: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the eleventh most common cancer worldwide. Its incidence is 354,864 new cases in 2018. Oral squamous cell carcinoma, is the most prevalent of all malignant processes that manifest in the oral cavity accounting for 90% of all cases. One of the most historically recognized techniques implemented in staging is the elective neck dissection(ENND). This technique has been shown to achieve better results in terms of survival than the "watch and wait" policy at the expense of 70-80% of the patients submitted to this technique as they do not present occult metastatic nodes and are exposed to a series of associated postoperative risks, which decrease the patient's quality of life. On the other hand, the term sentinel node is defined as the initial node of a chain of lymph nodes that is affected by the dissemination of a primary tumor, and is therefore the node closest to it. This means that when a cancer spreads to several nodes, the first one in the lymphatic chain will be called the sentinel node. Therefore, the advantages of performing a sentinel lymph node biopsy (SLNB) instead of a ENND: reduced morbidity rate, reduced operative time and reduced postoperative length of hospital stay leading to a greater cost-effective benefit of the procedure. The main objective of the thesis is to determine the diagnostic yield of SLNB in patients with T1-T2/NO/MO tumors of OSCC and as secondary to analyze by meta-analysis the sensitivity and specificity, to evaluate the role of different SLNB protocols in diagnostic rates and to study survival in patients treated by SLNB.

Material and methods: For the diagnostic performance of the technique the review was organized according to the PRISMA protocol. It included articles with patients with OSCC (oral cavity only), patients with T1/2-N0, patients treated with SNB, patients with a follow-up period of more than 12 months. The possibility of bias was assessed using the Newcastle-Ottawa scales (NOS) and the Quality Assessment of Diagnostic Studies (QUADAS) scale. A meta-analysis and meta-regression of the selected studies was performed. Regarding the evaluation of the role of the different SNB protocols in the diagnostic index, the PRISMA criteria were also applied and recorded in PROSPERO (Ref. CRD42021279217). Studies were included if they met the following criteria : patients with oSCC treated by SNB technique, no time limit and N0 T1/T2 classification of tumors located in the oral cavity. Twenty-three articles were included in the meta-analysis. And finally to analyze the diagnostic and prognostic efficacy of sentinel lymph node biopsy, a prospective observational study was conducted by the Hospital Complex in Santiago de Compostela (CHUS) , between February 2013 and June 2020. The study included patients who had been diagnosed with stage T1/T2N0M0 OSCC. Variables were expressed as frequency and percentage or mean \pm standard deviation (SD). For the relationship of mortality with SN, chi-square was used. Student's t-test was used for the relationship between disease disease-specific survival (DDS) and disease-free survival (DFS) with SN . Statistical analyses were performed with IBM SPSS 23 software (IBM Inc., Madrid, Spain).

Results: For diagnostic performance the sensitivity of SNB was up to 88 % (95 % confidence interval [CI], 72-96 %) and the specificity was up to 99 % (95 % CI, 96-100 %). In the four studies in which immunohistochemistry was performed, both sensitivity and specificity were higher than in studies without immunohistochemistry: 93% (95%

CI 88-97%) and 98% (95% CI 96-100%), respectively. Regarding the evaluation of the different SNB protocols the pooled sensitivity of the sample was 82% (95% CI 0.74-0.88) and the pooled specificity was 100% (95% CI 0.99-1.00). The use of radiotracers other than preoperative Iopamidol showed superior sensitivity values of 82.80% (95% CI: 76.90%-87.50%; $p < 0.001$). The use of blue dye staining showed superior sensitivity values of 85.60% (95% CI: 71.90%-93.20%), compared with sensitivity values of 77.50% when not used (95% CI: 69.10%-84.20%) ($p < 0.001$). And in the prospective observational study of the total of 60 patients, 10 patients (16.7%) presented SN+ (positive sentinel node). The majority (80%) had only subcapsular involvement, however, one case also had extracapsular involvement. Using Kaplan-Meier curves, we determined the median survival estimate for SN-patients to be 74.0 months (95% CI 67.6-80.5) and 45.4 months (95% CI 10.9-24.0) for GC+ patients ($p = 0.002$). GC+ patients had an OR = 11,000 (95% CI 2,393-50,589, $p = 0.002$) with respect to cancer-related mortality. Regarding the diagnostic performance of the SN (sentinel node) test, a sensitivity of 55%, specificity of 100%, PPV of 100% and NPV of 84% were obtained. Analysis using ROC curves (receiver operating characteristic) revealed an AUC = 0.671 (95% CI 0.492-0.850, $p = 0.046$).

Conclusions: Sentinel node biopsy emerges as a relatively novel technique for determining nodal involvement in certain cancers such as oral cancer. Sentinel lymph node biopsy achieved a sensitivity of 88% and a specificity of 99% in the meta-analysis. A definitive protocolization of the SNB technique in OSCC seems necessary. Mortality of patients in T1/T2-N0 remains very high. The use of SNB in these patients seems to have an adequate sensitivity for the detection of occult metastases.

ABREVIATURAS

BGC	(Biopsia de ganglio centinela)
CCC	(Cancer de cabeza y
CHUS	(Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela)
COCE	(Carcinoma oral de células escamosas)
DE	(Desviación estándar)
EAMN	(Asociación Europea de Medicina Nuclear)
FN	(Falsos negativos)
GC	(Ganglio centinela)
H&E	(Hematoxylin and eosin)
ICG	(indocyanine green)
IHC	(Immunohistochemistry)
MIDAS	(Meta-Analytical Integration of Diagnostic Accuracy Studies)
NOS	(Newcastle-Ottawa)
OMS	(Organización Mundial de la Salud)
OR	(Odds ratio)
PAAF	(Punción por aspiración de aguja fina)

QUIPS	(Calidad en los Estudios de Pronóstico)
ROC	(receptor operativo de característica))
SEE	(Supervivencia específica de enfermedad),
SENT	(Sentinel European Node Trial)
SLE	(Supervivencia libre de enfermedad)
SNB	(Sentinel node biopsy)
SS	(Serie seccional)
TC	(Tomografía computerizada)
TC99	(Tecnecio 99)
TFN	(Tasa de falsos negativos)
TFP	(Tasa de falsos positivos)
TVN	(Tasa de verdaderos negativos)
TVP	(tasa de verdaderos positivos)
VCS	(Vaciamiento de cuello selectivo)
VLC	(Vaciamiento lateral de cuello)
VPH	(Virus del papiloma humano)
VPN	(Valor predictivo negativo).
VPP	(Valor predictivo positivo)
VPP	(Valor predictivo positivo)

1 INTRODUCCIÓN	29
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	37
3 HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS.....	41
3.1 <i>Rendimiento diagnóstico de la biopsia del ganglio centinela en el carcinoma epidermoide oral T1/T2-N0: revisión sistemática y metaanálisis</i>	<i>41</i>
3.1.1 Protocolo.....	41
3.1.2 Proceso de selección de estudios y extracción de datos	41
3.1.3 Evaluación del riesgo de sesgo, síntesis de datos y análisis.....	44
3.2 <i>Eficacia de diferentes protocolos de biopsia de ganglio centinela en pacientes orales carcinoma de células escamosas. Revisión sistemática y metaanálisis.</i>	<i>45</i>
3.2.1 Protocolo.....	45
3.2.2 Proceso de selección de estudios y extracción de datos	45
3.2.3 Evaluación del riesgo de sesgo, síntesis de datos y análisis.....	47

3.3	<i>Análisis de la eficacia y valor pronóstico de la técnica del ganglio centinela en el carcinoma de células escamosas bucales después de siete años</i>	50
3.3.1	Población de estudio, criterios de inclusión y exclusión	50
3.3.2	Marcación y estudio del drenaje linfático del tumor	50
3.3.3	Estudio histopatológico del GC	52
3.3.4	Datos y variables	53
3.3.5	Análisis estadístico	53
4	DISCUSIÓN	57
5	CONCLUSIONES / CONCLUSIONS	67
6	REFERENCIAS	71
7	RELACION DE PUBLICACIONES	87
7.1	<i>ARTICULO 1. Diagnostic yield of sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma T1/T2-N0: systematic review and meta-analysis.</i>	87
7.2	<i>ARTICULO 2. Efficacy of different sentinel lymph node biopsy protocols in oral squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis.</i>	89
7.3	<i>ARTICULO 3. Analysis of the efficiency and prognostic value of the sentinel node technique in oral squamous cell carcinoma after seven years.</i>	91
8	CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO EN LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS	93
	ANEXO. Dictamen del comité de ética de la investigación	97

1

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el decimoprimer cáncer más común a nivel mundial ¹. Su incidencia es de 354.864 nuevos casos en 2018 y los sujetos de edad media avanzada desarrollan cáncer oral con mayor frecuencia ². Tiene una alta tasa de mortalidad y representó 177.384 muertes en todo el mundo en 2018. A pesar de estos datos, la localización primaria varía considerablemente en todo el mundo. Además, es el más prevalente de todos los procesos malignos que se manifiestan en la cavidad oral representando el 90% de todos los casos ³.

La afectación ganglionar y la presencia de metástasis, siguen siendo la referencia clínica para evaluar el pronóstico del cáncer oral. La clasificación TNM de tumores malignos (un estándar mundialmente reconocido para clasificar la extensión de la propagación del cáncer) ha sido objeto de varias revisiones a lo largo de los años debido a los avances clínicos y científicos. En la octava edición de la Clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello de la Organización mundial de Salud (OMS) ⁴, se actualizaron varios parámetros importantes, incluidos los tumores asociados con modificaciones del virus del papiloma humano (VPH) y también se tuvo en cuenta la profundidad de invasión. En cualquier caso, la afectación de los ganglios linfáticos sigue siendo el factor determinante y más importante, en cuanto a la tasa de supervivencia específica para esta enfermedad; y en el caso de que los ganglios estén afectados, esta tasa de supervivencia se reduce hasta en un 50 % ⁵.

Además, se estima que el riesgo de tener afectación ganglionar alcanzaría hasta el 30% de los casos ⁶⁻⁹, por lo que un correcto estadiaje es crucial para el desarrollo terapéutico y la evolución del paciente.

Sabiendo que las técnicas de imagen modernas (ultrasonido, tomografía computerizada, tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética) ^{10, 11} y la palpación física no son suficientemente sensibles para poder determinar la situación definitiva de los ganglios, resulta necesaria la utilización de técnicas quirúrgicas asociadas ¹²⁻¹⁴.

Una de las técnicas más reconocidas históricamente e implementada en el estadiaje es el vaciamiento lateral de cuello (VLC)^{11, 15, 16}. Esta técnica ha demostrado conseguir mejores resultados en cuanto a supervivencia que la política expectante “watch and wait” ⁷, a expensas de que el 70-80% de los pacientes sometidos a esta técnica al no presentar ganglios metastásicos ocultos ¹⁷ se exponen a una serie de riesgos postoperatorios asociados (ej., dolor de hombro, daño del nervio espinal accesorio) ¹² que disminuyen la calidad de vida del paciente ⁹.

Según Weiss et al. ¹⁸ en un paciente con COCE primario y cuello en estadio N0, debe observarse si la probabilidad de metástasis cervical oculta es inferior al 20%. Si la probabilidad es superior al 20%, se justifica el VLC.

El término ganglio centinela (GC) fue acuñado por Gould et al ¹⁹, en 1960 durante una parotidectomía ¹⁹. Pero no fue hasta 1977, cuando Cabanas et al. en un estudio de 90 pacientes con carcinoma de pene, sugirieron que el ganglio linfático era un centro de metástasis, incluso que podría ser uno de los únicos ²⁰.

Éste se define como el ganglio inicial de una cadena de ganglios linfáticos que se ve afectado por la diseminación de un tumor primario, por lo que es el ganglio más cercano a él. Esto quiere decir que cuando un cáncer se disemina a varios ganglios, el primero de la cadena linfática será denominado GC.

Cuando un paciente presenta un tumor de tamaño indefinido (Tx) y sin evidencia clínica ni radiográfica aparente de afectación linfática (N0), la biopsia del ganglio centinela (BGC) proporcionará información muy útil para el estadio final del tumor²¹.

Las ventajas de realizar una BGC en lugar de una VLC incluyen: una tasa de morbilidad reducida, la reducción tanto en el tiempo operatorio como en la duración de la estancia hospitalaria postoperatoria lo que conlleva un mayor beneficio costo-efectivo del procedimiento²²

La BGC está ampliamente reconocida y aceptada en el tratamiento del cáncer de mama²³ y del melanoma²⁴, pero en el tratamiento del cáncer de cabeza cuello, se encuentra como una alternativa, en contraposición al vaciamiento de cuello¹²

Se realizan varios procesos para obtener datos de la BGC. La primera etapa es la exploración del tumor, en la que se utilizan diversas técnicas para identificar el GC, seguidamente se extrae el ganglio y finalmente se realiza una biopsia para obtener información precisa^{25, 26}. La herramienta diagnóstica más utilizada es el Tecnecio 99 (Tc99) debido a su fácil detección y baja radiación gamma²⁷. Esta técnica es muy útil para mostrar la localización del GC, así como para determinar la zona de tratamiento en caso de aparición de ganglios afectados radiológicamente (Tx-N1). La técnica expone que, en aquellos pacientes, donde los GCs¹⁶ se encuentran libres de metástasis, es muy poco probable que existan otros ganglios ocultos de la cadena

linfática ²⁸. Por lo tanto, el paciente se encontraría completamente libre de la enfermedad, tan solo con la extirpación quirúrgica local del tumor y los GC. Por otro lado, en el caso, en que los ganglios sí tuvieran afectación metastásica el vaciamiento de cuello sería necesario ²⁹

La BGC ha sido considerada como un proceso para el diagnóstico de COCE estadio T1 o T2 desde el año 2000, sin embargo, los primeros estudios de cáncer oral en los que se demostró su alta capacidad de detección metastásica no surgieron hasta unos años después ³⁰.

El rendimiento clínico es muy variable en cuanto a sensibilidad y especificidad, en los diferentes estudios, centros y fechas de realización ^{31, 32}. Se han publicado múltiples estudios, que muestran una sensibilidad y unos valores predictivos negativos de entre 91-95% y 90- 98% respectivamente ^{1, 12, 33}.

Por otro lado, en el ensayo aleatorio de D`cruz et col, con una muestra de 596 pacientes, se describe que la supervivencia a tres años aumenta al 80% comparado con el 67.5% a los que no se les realizó el diagnóstico mediante BGC ³⁴.

En el cáncer de mama y el melanoma, la técnica del GC está sobradamente implementada y protocolizada ^{24, 35}, no siendo esta realidad aplicable al COCE. Por ello, últimamente se han publicado diferentes guías/protocolos y recomendaciones para la realización de la técnica ^{6, 19, 35}. Para la realización de la biopsia del ganglio centinela es indispensable contar con un equipo multidisciplinar (medicina nuclear, radiología, cirugía maxilofacial y anatomía patológica) ^{6, 36}. Cabe destacar que fue en el 2018, en el *8 Simposio Internacional para la técnica de ganglio centinela*, cuando se reunieron expertos en la materia para dar una serie de

recomendaciones basadas en la evidencia científica y focalizadas en los aspectos quirúrgicos, donde se hace referencia a 17 recomendaciones que abordan desde los aspectos preoperatorios del paciente e intraoperatorios hasta la aplicación de las nuevas tecnologías necesarias para la realización de esta técnica³⁷.

2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

La sensibilidad y la especificidad de la biopsia en pacientes con tumores T1-T2/NO/MO de COCE es adecuada para poder ser utilizada como técnica de rutina para la detección de metástasis ocultas. Paralelamente, se establece la hipótesis de que existen diferencias en la eficacia de la BGC en función de los diferentes protocolos utilizados y que los resultados obtenidos en este proyecto son similares a los publicados tras meta-analizarlos.

Objetivo principal

Determinar el rendimiento diagnóstico de la BGC en pacientes con tumores T1-T2/NO/MO de COCE

Objetivos secundarios

- Analizar mediante meta-análisis la sensibilidad y la especificidad de la BGC
- Evaluar el papel de los diferentes protocolos de BGC en los índices diagnósticos
- Estudiar la supervivencia en pacientes tratados mediante BGC

3

HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS

3 HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS

A continuación, se describen brevemente los materiales y métodos utilizados en los tres artículos que forman parte del compendio de la Tesis Doctoral.

3.1 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CARCINOMA EPIDERMOIDE ORAL T1/T2-N0: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

3.1.1 Protocolo

La revisión se organizó según el protocolo PRISMA ³⁸, considerando la siguiente pregunta PICO: ¿Cuál es la sensibilidad para la Biopsia del Ganglio Centinela (BGC) en COCE? P= Pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello T1/2N0; I= biopsia de ganglio centinela (BGC); C= Cuello tratado con vaciamiento de cuello electivo e histopatología con hematoxilina-eosina; O=sensibilidad y especificidad.

3.1.2 Proceso de selección de estudios y extracción de datos

La búsqueda de investigación fue realizada a través de la plataforma Rayyan QCRI con tres observadores. Los criterios de elección para los estudios seleccionados fueron:

- 1) Pacientes con COCE (solo cavidad oral), pacientes con T1/2-N0, pacientes tratados con BGC, pacientes con un período de seguimiento de más de 12 meses
- 2) Artículos publicados después del año 2000
- 3) Datos falsos negativos, sensibilidad, especificidad y supervivencia.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios que incluyeron tumores T3,
- Informes y reportes de casos, cartas, resúmenes, revisiones sistemáticas y textos en otros idiomas.

Los datos se extrajeron mediante un formulario estandarizado.

Este formulario incluía los siguientes criterios:

- Título
- Autores
- Muestra (número de individuos)
- Tx (número de pacientes con T1 o T2)
- Diferenciación (grado de diferenciación histopatológica: bien diferenciada, moderadamente diferenciada o indiferenciada)
- Márgenes quirúrgicos (márgenes positivos en la escisión tumoral)
- Niveles del cuello (ubicación en el cuello del nódulo)
- Ganglios linfáticos extirpados (número de ganglios que se extirparon en toda la muestra); Ganglios linfáticos negativos
- Tiempo de seguimiento (número promedio de meses durante de seguimiento de los pacientes)

3. Herramientas metodológicas

- Falsos negativos (FN), (pacientes que fueron diagnosticados con afectación ganglionar negativa pero que posteriormente tuvieron afectación en al menos un ganglio linfático)
- Valor predictivo positivo (VPP), (la probabilidad de tener afectación ganglionar cuando el BGC fue positivo)
- Macrometástasis (el número de ganglios con al menos una metástasis superior a 2 mm)
- Micrometástasis
- Células tumorales aisladas
- Sensibilidad (probabilidad con la que el BGC es capaz de identificar pacientes con algún GC +)
- Especificidad (probabilidad con la que el BGC identifique pacientes negativos a partir de la muestra de pacientes sanos)
- Éxitus (pacientes que murieron antes del final del estudio)
- Supervivencia media (pacientes que aún estaban vivos al final del estudio)
- Supervivencia específica de la enfermedad en pacientes con GC+ (SEGC+)
- Supervivencia específica de la enfermedad en pacientes con GC- (SEGC-)
- Recaída (presencia de pacientes con recurrencias en el sitio del tumor primario o en algún ganglio)
- Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con GC+ (SLGC+)
- Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con GC- (SLGC-)

3.1.3 Evaluación del riesgo de sesgo, síntesis de datos y análisis

La calidad metodológica de los estudios incluidos y la posibilidad de sesgo se evaluaron mediante las escalas de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de cohortes ³⁹ y la escala QUADAS ⁴⁰. Todas las variables se recogieron en una base de datos y se analizaron con SPSS (IBM Corp. Lanzado en 2011. IBM SPSS Statistics para Windows, versión 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

En la descripción de las variables se utilizaron la frecuencia, el porcentaje, la media y la desviación estándar. Para los artículos que se incluyeron en la revisión sistemática, se calcularon los datos medios, el valor mínimo, el valor máximo, la desviación estándar y el número total de artículos en los que se proporcionó la información.

Se utilizaron estimaciones derivando la función logit de sensibilidad, especificidad y varianzas respectivas para construir una curva jerárquica de receptor operativo de características (ROC).

La extracción de datos para el meta-análisis fue realizada por dos autores. En el meta-análisis los datos se analizaron con el módulo MIDAS (Meta-Analytical Integration of Diagnostic Accuracy Studies) utilizando el software STATA v16. Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios, se calcularon la prueba Q-estadística y la prueba I². Un valor de $p < 0.10$ y un $I^2 > 50\%$ indicó una heterogeneidad considerable entre los estudios, y se realizó el modelo de efectos aleatorios; de no ser así, se utilizó el modelo de efectos fijos. Además, los datos se analizaron mediante un análisis de meta-regresión mediante covariables de estudio, estratificando los resultados por métodos de patología de BGC (Inmunohistoquímica [IHC] o no, serie seccional [SS] o no), tipo de prueba de referencia (disección o seguimiento del cuello) y diseño del estudio (prospectivo o retrospectivo) en vista del mayor efecto de las diferentes características de los estudios sobre la eficacia diagnóstica

de BGC, y explorar las fuentes de heterogeneidad entre estudios. Todas las diferencias bilaterales con un valor de p menor o igual a 0,05 se consideraron significativas.

3.2 EFICACIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES ORALES CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.

3.2.1 Protocolo

Este protocolo siguió las directrices PRISMA ⁴¹. La pregunta de PICO fue: ¿Pueden la sensibilidad y la especificidad verse afectadas por los diferentes protocolos de BGC utilizados? P: Pacientes con COCE sometidos a la técnica BGC; (I: intervención) pacientes en los que se utilizó un radiomarcador con técnicas coadyuvantes; (C: Comparación), pacientes que fueron tratados con la técnica de BGC sin técnicas coadyuvantes; (O: Observación), sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas.

3.2.2 Proceso de selección de estudios y extracción de datos

Para esta revisión, la búsqueda se realizó mediante el programa Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute (Data Analytics), Doha, Qatarcon). Todas las referencias identificadas a partir de bases de datos informatizadas se recuperaron manualmente, y los estudios se incluyeron si cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con COCE tratados mediante la técnica BGC, sin límite de tiempo
- Clasificación N0 T1/T2 de tumores localizados en la cavidad oral.

- En cuanto a la descripción de la técnica a nivel preoperatorio y/o perioperatorio, de los 10 aspectos considerados esenciales en la técnica BGC, se incluyeron aquellos estudios que describieron al menos 5 de los 10 aspectos:

- 1) Número de horas antes de la cirugía,
- 2) Uso de linfografía estática
- 3) Uso de linfografía dinámica
- 4) Spect/CT
- 5) Uso de verde indocianina
- 6) Uso de colorante azul
- 7) Sonda gamma intraoperatoria
- 8) Sonda fotodinámica
- 9) Efecto “Shine through”
- 10) Radiomarcador.

Los criterios de exclusión fueron:

- Cualquier cáncer que no fuera COCE
- Clasificación T3/T4
- Artículos que no estuvieran escritos en inglés, cartas al editor, informes de casos, metaanálisis o revisiones y artículos de los que no se pudieron extraer/calcular los datos de sensibilidad y especificidad.

En una segunda revisión de los artículos en texto completo, se aplicaron criterios de exclusión más exhaustivos:

- Estudios protocolizados aplicados a la muestra total de pacientes de forma no homogénea, ausencia del uso de radiomarcador preoperatorio, ausencia de seguimiento del paciente posterior a la técnica.

- Además, se excluyeron aquellos artículos en los que se realizó vaciamiento de cuello después de la técnica del ganglio centinela, debido a la falta de información de seguimiento.

3.2.3 Evaluación del riesgo de sesgo, síntesis de datos y análisis

Los datos fueron recuperados por dos investigadores utilizando una hoja de extracción hecha a medida. Cualquier discrepancia entre los investigadores fue resuelta por un tercer investigador. Se registraron los siguientes datos:

- Año de publicación
- País
- Tipo de estudio (prospectivo y retrospectivo)
- Localización del tumor (lengua u otra localización)
- Tamaño de la muestra (número de pacientes incluidos en la muestra);
- Radiomarcador preoperatorio (tipo de radiomarcador prequirúrgico)
- Tiempo de inyección preoperatoria (tiempo de la inyección del radiomarcador antes de la cirugía)
- Tipo de linfografía (uso o no uso de linfografía estática o uso o no uso de linfogammagrafía dinámica)
- Spect/CT (uso o no uso de tomografía computarizada por emisión de fotón único)
- ICG (uso o no uso del verde indocianina intraoperatorio)
- Colorante azul (uso o no uso del tinte azul intraoperatorio)

- Sonda gamma (uso o no uso de la sonda gamma intraoperatoria, así como de la marca, si se especifica)
- Cámara fotodinámica intraoperatoria (uso o no uso de la cámara fotodinámica intraoperatoria, así como la marca, si se especifica)
- Efecto “Shine through” (extracción de tumores antes de aplicar la técnica BGC, si se especifica)
- Número de pacientes que fueron negativos en la técnica BGC(-)
- Número de pacientes que tenían al menos un ganglio centinela positivo de metástasis cuando se realizó el BGC; BGC(+)
- Ganglios centinela globales extirpados (número total de ganglios centinela extirpados, tanto positivos como negativos en metástasis)
- Ganglios centinela positivos con metástasis (número de ganglios centinela positivos con metástasis)
- Pacientes con disección completa (número de pacientes con disección completa, tanto bilaterales como unilaterales)
- Pacientes en seguimiento (número de pacientes que no se sometieron a una disección y que permanecieron en el seguimiento del estudio posterior a la técnica BGC)
- Pacientes con recaída en el cuello (pacientes en el seguimiento que presentaron algunas metástasis en el cuello durante el seguimiento)
- Seguimiento global (mediana de seguimiento de los pacientes en meses).

Con el fin de evaluar el valor diagnóstico general de los protocolos de biopsia de ganglio linfático centinela, se calcularon la sensibilidad agrupada, la especificidad y la curva bivariada de características del ROC, y el área bajo la curva (AUC). Para analizar la heterogeneidad entre los estudios se utilizó la prueba estadística Q y la I². Un valor p del <0.10 y un $I^2 > 50\%$ indica heterogeneidad entre los estudios, por lo que se llevaría a cabo un modelo de efectos aleatorios. Por el contrario, un valor p $>0,10$ y una heterogeneidad $<50\%$ indica baja heterogeneidad entre los estudios y se realizó un modelo de efectos fijos. Los datos se analizaron más a fondo mediante análisis de metarregresión con las covariables: tipo de estudio (prospectivo/retrospectivo), localización tumoral (lengua/lengua y otros), radiomarcador (Iopamidol/99m CT), ICG (sí/no), tinte azul (no/sí), Continente (Asia/Europa/EE.UU.), Efecto “Shine through” (el tumor primero/el tumor segundo) y Tiempo de inyección preoperatoria (antes de las 24h/a las 24h). Los resultados del análisis cuantitativo se han presentado en gráficos de "forest plot". El metaanálisis se realizó con el módulo MIDAS (Meta-Analytical Integration of Diagnostic Accuracy Studies) de STATA v16 (StataCorp, College Station, TX, USA).

La calidad de los estudios se evaluó mediante el programa de Calidad en los Estudios de Pronóstico (QUIPS)⁴². Esta herramienta se compone de seis dominios diferentes: 1) participación en el estudio, 2) desgaste del estudio, 3) medición del factor pronóstico, 4) medición del resultado, 5) confusión del estudio y 6) análisis estadístico e informe). Cada parámetro podría identificarse por uno de los tres atributos (es decir, bajo, moderado o adecuado)⁴².

3.3 ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y VALOR PRONÓSTICO DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS BUCALES DESPUÉS DE SIETE AÑOS

3.3.1 Población de estudio, criterios de inclusión y exclusión

El estudio incluyó 60 sujetos, captados de manera prospectiva.

En cuanto a los criterios de inclusión de la muestra, se incluyeron:

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que fueran diagnosticados de COCE, en estadio T1/T2N0M0 y sometidos a la técnica de GC siguiendo el protocolo del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).
- El período mínimo de seguimiento mínimo fue de 6 meses tras la realización de la técnica de BGC.

Como criterios de exclusión:

- Pacientes con tumores en estadios avanzados (T3/T4)
- Metástasis orales de otros tumores
- Recidivas clínicas de tumores previamente intervenidos
- Tumores de estirpe histopatológica diferente a COCE
- Aquellos que se negaron a firmar el formulario específico de consentimiento informado.

3.3.2 Marcación y estudio del drenaje linfático del tumor

La localización prequirúrgica del ganglio centinela se realizó en todos los pacientes, fue siguiendo las directrices prácticas de la

Asociación Europea de Medicina Nuclear (EAMN) ⁶. El día anterior a la cirugía se administró una dosis de 3mCi (111 MBq) de nanocoloides marcados con Tecnecio-99m (99mTc-nanocoloide) a cada pacient, distribuida en cuatro inyecciones que cubren cada punto cardinal alrededor del tumor. Las imágenes planares se realizaron utilizando una cámara gamma GE Millenium VG en los primeros 60 minutos después de la inyección (colimador LEHR, pico de energía 140 KeV con ventana del 20%, zoom 1, matriz de 256x256). Cuando fue necesario, se realizó una imagen SPECT-TC del cuello después de que las imágenes planares, usando una cámara gamma GE Optima NM/CT 640 (360°, 120 imágenes, 20 segundos por imagen; matriz de 128x128), para una mejor definición anatómica de las diferentes captaciones focales. Durante la cirugía, se realizó un mapeo linfático intraoperatorio utilizando una sonda gamma portátil para radio guiado (sonda gamma Navigator GPS), con el fin de identificar los "hot spots" correspondientes a los ganglios centinela. El tumor primario a menudo se reseca primero, particularmente en aquellos casos en que el tumor primario estaba cerca de posibles GC adyacentes para evitar el efecto "shine-through" que causa que los GC radioactivos cercanos sean ocultados por la actividad de la lesión primaria y, por lo tanto, limitando la detección precisa de GC. Después de que se eliminen los GC, se realizó un escaneo del campo quirúrgico para asegurarse de que no quedaran otros. Consideramos como GCs cualquier nodo con una captación superior al 10% de la captación ex-vivo.

Después de la escisión, todos los GC se sometieron a un análisis histopatológico. Todos los ganglios obtenidos se remiten al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio histopatológico. Si en el estudio histológico de los ganglios obtenidos no aparecen metástasis del COCE, no se practica ningún vaciamiento ganglionar cervical y el paciente pasa a ser vigilado periódicamente. En caso de que aparezcan

metástasis en alguno de los ganglios cervicales extirpados el paciente pasa a un estadio avanzado y se completa el tratamiento según los protocolos ordinarios.

3.3.3 Estudio histopatológico del GC

Cada ganglio linfático centinela fue fijado y biseccionado con formalina, cada mitad procesada rutinariamente y parafina incrustada. Si era necesario, se tomaron bloques adicionales para garantizar el procesamiento de todo el ganglio linfático. Para el estudio inmunohistoquímico, los bloques se recortaron cada 50 a 100 micrómetros, dependiendo del grosor de los ganglios linfáticos, y se tomaron diez secciones de tejido de tres micrómetros y se aplicaron a portaobjetos especiales recubiertos de inmunohistoquímica (Agilent Dako, Santa Clara, EE. UU.). Las secciones se tiñeron de la siguiente manera: nº 1, 2, 4-7, 9 y 10 con hematoxilina-eosina y 3 y 8 con citoqueratin

Para IHC utilizamos Cytokeratin AE1/AE3 (Clone AE1/AE3, FLEX Ready to use, Agilent Dako, Santa Clara, USA), con un equipo automatizado (Omnis, Dako, Santa Clara, USA). En resumen, la recuperación del epítipo se realizó en tampón de citrato de sodio de 10 mM (pH 9.0) utilizando un baño de agua durante 40 min a 95–99 ° C. La peroxidasa endógena se bloqueó utilizando el reactivo bloqueador de la peroxidasa (Agilent Dako, Santa Clara, EE.UU.) durante 5 min. La incubación con el anticuerpo primario se realizó a temperatura ambiente durante 20 min y la tinción se reveló con EnVision (20 minutos) y DAB (10 minutos) (Agilent Dako, Santa Clara, USA). Finalmente, fueron contramantados con HE durante 15 minutos.

3.3.4 Datos y variables

Se recolectarán datos de las diferentes etapas del tratamiento: pre-quirúrgicas, quirúrgicas, post-quirúrgica y de seguimiento, así como datos clínicos, histopatológicos y de seguimiento: Sexo, edad, localización, clasificación TNM (T1 o T2), tipo de tratamiento quirúrgico en el cuello, tamaño mayor del GC (cm²), afectación histopatológica del GC (negativo, micrometástasis y macrometástasis), recidiva clínica y muerte. Para la evaluación del seguimiento, se recogieron las siguientes fechas: nacimiento, cirugía, recidiva, éxitos, calculando de esta manera el tiempo de seguimiento, supervivencia específica de enfermedad (SEE), supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se calcularon los índices diagnósticos: tasa de verdaderos positivos (TVP), Tasa de verdaderos negativos (TVN), Tasa de falsos positivos (TFP), Tasa de falsos negativos (TFN), Valor predictivo positivo (VPP), Sensibilidad, Especificidad y Valor predictivo negativo (VPN).

Los datos fueron obtenidos mediante consulta al historial clínico individualizado a través del sistema IANUS (SERGAS, Galicia, Spain). Los datos de los pacientes se recopilaron en una base de datos diseñada específicamente para ese propósito. Los datos se analizaron de forma anónima asignando un código para cada paciente para que los datos no pudieran ser asociados con un paciente específico.

3.3.5 Análisis estadístico

Las variables se expresaron en forma de frecuencia y porcentaje o media \pm desviación estándar (DE). Se construyeron tablas 2x2 para la determinación de los índices diagnósticos. Para la relación de la mortalidad con el GC se utilizó el chi cuadrado. Para la relación entre la SEE y la SLE con el GC se empleó el test T de Student. Se

construyeron curvas ROC para determinar el área bajo la curva (AUC), la sensibilidad y la especificidad. La estimación de la supervivencia se determinó mediante curvas Kaplan Meier y el estadístico log rank. Se construyeron modelos de regresión logística multinomial para determinar el riesgo de mortalidad usando el OR (odds ratio). Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS 23 software (IBM Inc., Madrid, España).

4

DISCUSIÓN

4 DISCUSIÓN

La BGC es un factor clave en el pronóstico del paciente. Por un lado, no es necesario realizar una linfadenectomía para extirpar todas las cadenas linfáticas del cuello, lo que reduce la morbilidad del paciente ⁴³y, por otro lado, como técnica relativamente nueva, se ha demostrado que la BGC produce resultados muy efectivos en ciertos tipos de cáncer como el cáncer de mama o el melanoma ⁴⁴. Esta técnica ha sido extrapolada para su uso en cáncer oral, sin embargo, obtenido resultados diferentes como se ha demostrado en los artículos que se han incluido en esta revisión sistemática. En cuanto a la sensibilidad, se valorará la capacidad diagnóstica de la BGC en pacientes enfermos, por lo que una prueba muy sensible será muy eficaz.

En la primera revisión sistemática y metaanálisis sobre el diagnóstico de la BGC, la sensibilidad promedio alcanzó el 83,03 %, sin embargo, varió del 50 % al 100 %, por lo que arrojó resultados mixtos. Hernando, Josué et al. ³¹ y Al-Dam, Ahmed et al. ⁴⁵ obtuvieron una sensibilidad del 50% en una muestra de 73 y 20 pacientes respectivamente, y este dato sugiere que la BGC no debería plantearse como técnica de rutina. En contraposición, varios artículos indican una sensibilidad del 100%, véase Christensen, Anders et al. ³² y Burcia V et al. ⁴⁶ con una muestra de 51 y 50 pacientes, no obteniendo falsos negativos y consiguiendo una sensibilidad del 100% para la BGC. Sin embargo, Schilling et al. ⁴⁷ obtuvieron una sensibilidad del 86% con una muestra de tamaño considerable de 415 pacientes, demostrando resultados muy cercanos a los obtenidos en nuestra revisión.

La supervivencia media debería ser el factor clave a la hora de decidir si utilizar VLC o BGC en pacientes con tumores T1/T2-NO. Los resultados son diversos según el tipo de supervivencia estudiada. Por tanto, en esta revisión, los datos de supervivencia media, SEGC+, SEGC-, SLGC+ y SLGC- fueron variables, sobre todo si se tiene en cuenta que en los casos de pacientes GC+ estos resultados fueron inferiores. Las tasas de supervivencia más bajas se registraron en el trabajo de Moya-Plana, A. et al.⁴⁸ quienes registran una supervivencia media del 77,3% de una muestra total de 229 pacientes, a diferencia de otros artículos donde alcanza el 100%, como es el caso de los estudios de Stoeckli et al.⁴⁷ y Derrek et al.⁴⁹. Terada A. et al.⁵⁰ reportaron un SEGC+ de solo 57,1% y este resultado difiere con el SEGC-, medio de 94,26%. Hernando, J. et al.³¹ obtuvieron un SEGC- del 86% y, a pesar de ser el artículo con menor porcentaje de SEGC-, demostraron que cuando un paciente es diagnosticado mediante BGC, y los resultados son negativos, el pronóstico aumenta considerablemente.

Los datos de SLGC+ difieren de los datos obtenidos por Broglie et al.⁵¹ en el que solo el 72% de los sujetos con BGC positiva estaban libres de enfermedad, lejos del 92% alcanzado en el estudio de Schilling et al.⁴⁷. Para el SLGC-, los resultados varían de Flach et al. (85,7%)⁵² pero inferior al 97,2% obtenido por F. Ionna et al.⁵³

Aproximadamente el 20-30% de los COCE iniciales tienen alguna metástasis ganglionar oculta, que involucra BGC o VC. La disección ganglionar es una técnica mucho más agresiva, sin embargo, es muy eficaz en el control de metástasis en pacientes N1, aunque provoca un mayor impacto para los pacientes, en comparación con técnicas más conservadoras como la BGC. Siendo las más frecuentes: el hombro (cuya funcionalidad se verá disminuida), linfedemas o cicatrices postoperatorias⁵⁴. Como ya se

ha demostrado, la BGC produce resultados clínicos más que aceptables para la reducción de las consecuencias mencionadas. Hernando et al.³¹ compararon las diferentes complicaciones que se producen tanto en la BGC como en VLC, y sus resultados mostraron mayor dolor, menor movilidad del hombro, peor cicatrización y más hemorragias cervicales cuando se realizaba esta última. En el estudio de Govers et al.⁵⁵, se evaluó la calidad de vida en diferentes grupos: bajo vigilancia, bajo BGC, cuello supraomohioideo y disecciones radicales modificadas. La calidad de vida de los pacientes que se sometieron a la BGC fue mayor, y así mismo, experimentaron menos molestias que los que se sometieron a disección, especialmente disección radical modificada.

Existen una serie de factores que condicionan la variabilidad en los valores de rendimiento diagnóstico de la BGC: centro de trabajo, tipo de muestra tumoral, periodo de seguimiento, fecha de publicación de los estudios y el rendimiento de cortes BGC en serie con o sin IHC. Según Liu et al.⁵⁶ el análisis de subgrupos basados en IHC indicó que la tinción H&E combinada con IHC fue significativamente más sensible que los resultados obtenidos cuando la tinción H&E se realizó sola, con una sensibilidad de 0,88 (IC 95%: 0,86 a 0,90) vs 0,77 (IC 95%: 0,68 a 0,85). Además, el subgrupo de publicación temprana (2000 a 2008) tuvo una mejor sensibilidad combinada que el subgrupo de publicación tardía (2009 a 2016) (0,92 [0,87-0,95] vs. 0,86 [0,83-0,88]). En nuestro estudio pudimos confirmar resultados similares, obteniendo mejores resultados en el subgrupo IHC.

Con la revisión de toda la literatura anteriormente descrita pudimos detectar la heterogeneidad de los protocolos, lo cual nos llevó a una segunda revisión y metaanálisis sobre los protocolos utilizados.

Por otro lado, según las diferentes guías del BGC, se trata de una técnica en la que se realizan múltiples pruebas, tanto diagnósticas como quirúrgicas, con la implicación de diferentes disciplinas médicas (cirugía maxilofacial, radiología, medicina nuclear y anatomía patológica) ⁵⁷⁻⁵⁹. El carácter multidisciplinar de esta técnica es la principal justificación de las limitaciones.

Establecer un correcto diagnóstico linfático y preparación prequirúrgica mediante linfografía (dinámica y/o estática) y SPEC/CT ⁵⁷ parecen ser obligatorios. Específicamente, las guías de la EANM ⁵⁸ indican que se requiere una linfografía dinámica después de la inyección de radiomarcador. Por otro lado, cabe mencionar que Rutger et al. ⁶⁰ realizaron una revisión sistemática en la que evaluaron diferentes técnicas (linfografía por RM, linfografía por TC, linfografía por PET y linfografía con contraste) para localizar los ganglios centinela de forma preoperatoria, sin embargo, no pudieron concluir si dichas técnicas eran más efectivas que la linfografía y la SPECT/TC.

En segundo lugar, el radiomarcador parecía ser un factor importante para estudiar esta técnica. El ^{99m}Tc fue el radiomarcador más utilizado en los estudios, y el VIII Simposio Internacional sobre la Técnica del Ganglio Centinela ⁶¹, así como otras guías y revisiones ^{57, 62} han indicado que debe ser el radiomarcador de elección. La sensibilidad en nuestro estudio fue del 82,80%, que es significativamente mayor que la sensibilidad obtenida por el lopamidol, que fue del 60,9%. Sin embargo, todos los estudios (n = 3) que utilizaron lopamidol se realizaron fuera de Europa, específicamente en Japón, y no se encontraron directrices que recomendaran su uso. La metarregresión mostró diferencias en la sensibilidad entre los diferentes países, siendo Estados Unidos y Asia los que tuvieron resultados más bajos, sin embargo, estos resultados pueden considerarse con precaución debido al número limitado de casos en algunos países y la alta heterogeneidad global.

Asimismo, en el mencionado VIII Simposio ,se recomendó el uso del ICG como coadyuvante a ^{99}Tc , desaconsejando su uso por sí solo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el presente metaanálisis. Sin embargo, vale la pena señalar que en tres ⁶³⁻⁶⁵ de los cinco estudios ⁶³⁻⁶⁷ en los que se utilizó como coadyuvante, fue el Iopamidol el que se inyectó como radiomarcador que como se observó anteriormente, no es el radiomarcador de elección. Además, no se utilizó una sonda gamma para detectar el radiomarcador en ninguno de los tres estudios, utilizándose en su lugar una cámara fotodinámica, lo que podría explicar los resultados inferiores obtenidos.

La sonda gamma, que se utiliza para localizar los " hot spots " que emiten radiación gamma obtenida a través del radiomarcador ⁶¹ fue el método de elección en todos los trabajos incluidos en el metaanálisis, a excepción de los tres ⁶³⁻⁶⁵ mencionados anteriormente. Los resultados fueron muy diferentes a los obtenidos con la cámara fotodinámica, que es altamente sensible a la fluorescencia del ICG ⁶⁶.

Por otro lado, al utilizar el tinte azul la sensibilidad es mayor que no usarlo, con una sensibilidad del 85,60% Vs 77,50% y siempre utilizado en conjunto con el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. De Bree et al. ⁶² afirmaron que es un tinte que no se utiliza en la mayoría de los protocolos, porque las propiedades del ICG son superiores. Del mismo modo, Schilling et al. ⁶¹ afirmaron que llega al nódulo rápidamente, pero que no se retiene, lo que significa que podría manchar las estructuras adyacentes. En el presente metaanálisis se obtuvieron mejores tasas al usarlo que al no usarlo, y es importante destacar la principal limitación, que es que no se puede comparar con ICG ya que no se utilizaron los mismos protocolos y es un factor determinante.

También, se observó que solo unos pocos artículos reportaron el efecto “shine through” ^{31, 67-71}, en los que el tumor fue extirpado primero al GC, de hecho, algunos de los artículos incluso declararon que el tumor fue extirpado después de realizar el BGC ^{65, 72-74}, por lo tanto, este fenómeno puede incluirse entre las principales recomendaciones del protocolo, limitando su eficacia a la técnica ⁶¹. Los resultados obtenidos fueron similares entre ambos subgrupos y no se encontraron diferencias estadísticas significativas.

Por último, se realizó un estudio prospectivo en pacientes del CHUS, que determinó una mayor y significativa supervivencia de los pacientes con GC -, 78 % frente al 30 % de los pacientes con GC+. En términos cuantitativos, la estimación media de supervivencia para los pacientes con GC- fue de 74,0 meses (IC95% 67,6-80,5) y para los pacientes con GC+ fue de 45,4 meses (IC95% 10,9-24,0). Para la mortalidad relacionada con el cáncer, los pacientes con GC+ presentaron un OR de 11,0, y esta cifra alcanzó los 28,75 para los casos de T2. El BGC alcanzó una sensibilidad del 55 %, sin embargo, el VPN del 84 % es particularmente digno de mención.

El BGC se basa en la detección precoz y correcta estadificación de la afectación ganglionar del cuello, ya que múltiples estudios han demostrado que la afectación ganglionar es determinante para la supervivencia del paciente ^{48, 75-77}. Además, no solo es crucial para la supervivencia, sino que también es un factor que determinará la calidad de vida del paciente, al tener en cuenta los efectos secundarios de las otras diferentes opciones de tratamiento ⁶⁸.

Una de las cifras más relevantes para la evaluación de BGC es la supervivencia global, en nuestro estudio la supervivencia global de los pacientes con GC+ fue del 40 %, que fue significativamente menor que la supervivencia global de los pacientes con GC- ($p=0,002$). Kovács et

al.⁷⁸ también describieron una supervivencia global del 38% para los pacientes con GC+ y del 85% para los pacientes con GC-, cifras muy similares a las obtenidas en nuestro estudio. El Sentinel European Node Trial (SENT), un estudio prospectivo multicéntrico⁴⁷, situó la supervivencia global a tres años de GC- en el 88%. Sin embargo, algunos estudios han mostrado menos diferencias entre los grupos. Por ejemplo, el estudio multicéntrico alemán⁷⁹ de Flanch G.B et al con n = 62, mostró una supervivencia general excepcional a 5 años tanto para los pacientes con GC + (79,7 %) como para los pacientes con GC- (92,7 %). En su muestra de 234 pacientes, Moya-plana et al⁴⁸ observaron que la supervivencia global de los pacientes con GC- a los cinco años era del 77,3%, y Cramer et al.⁸⁰ obtuvo una supervivencia global de los pacientes con GC- del 82%,. Además, según los datos obtenidos en estudios más recientes, existe una mayor probabilidad de mortalidad en pacientes con GC+²⁵. En nuestro estudio también hubo una diferencia significativa en los tiempos de supervivencia estimados de los pacientes que obtuvieron GC+ y GC-, registrándose estos a los 45,4 meses y 74, respectivamente.

Asimismo, la sensibilidad de una prueba diagnóstica es esencial para determinar qué pacientes están realmente enfermos, y esta cifra se encuentra entre las más reportadas en los estudios, aunque el VPN es mucho más decisivo. En concreto, en nuestro estudio, de los 50 pacientes diagnosticados de GC-, 10 recibieron un diagnóstico a posteriori de metástasis linfática oculta, obteniendo un VPN del 84 % y una sensibilidad del 55 %. Estos datos concuerdan a los presentados por Ahmed Al-Dam et al.⁴⁵, quienes alcanzaron una sensibilidad del 50%. Sin embargo, contrasta con otros estudios, como el estudio retrospectivo de 70 pacientes de E. Martilla et al.⁷⁵ que presentaron una sensibilidad a la prueba del 80 % y un VPN del 97 %, igualmente, el estudio de Loree et al.⁸¹ ofrecieron resultados muy similares con

una sensibilidad del 75 % y un VPN del 91 %. También se extrajeron datos de los estudios multicéntricos realizados por Schilling et al.⁴⁷ (n=415) y Vishnoi JR et al.⁸² (n=134) con una sensibilidad del 86 % y 93 % respectivamente. Algunos metaanálisis recientes reportaron hasta un 95 % de sensibilidad^{76, 83}. Estos resultados destacan la BGC como una técnica de estadificación diagnóstica fiable para los pacientes de cuello clínicamente negativos con carcinoma de células escamosas orales en estadio temprano. Es evidente que existe una alta discrepancia en los diferentes valores reportados en la literatura, estos oscilan entre el 55 % y el 100 %⁸⁴.

Existen una serie de factores que determinan la variabilidad en los valores de rendimiento diagnóstico del BGC: centro de trabajo, tipo de muestra tumoral cáncer de cabeza cuello (CCC) o solo COCE de la cavidad oral, período de seguimiento, fecha de publicación de los estudios y realización de cortes GC en serie con o sin IHC. Según Liu et al.⁸⁵ el análisis de subgrupos basado en IHC indicó que la tinción de H&E combinada con IHC fue significativamente más sensible que los resultados obtenidos cuando la tinción de H&E se realizó por sí sola, con una sensibilidad de 0,88 (IC 95%: 0,86 a 0,90) Vs 0,77 (IC 95%: 0,68 a 0,85). Además, el subgrupo de publicación temprana (2000 a 2008) tuvo una mejor sensibilidad combinada que el subgrupo de publicación tardía (2009 a 2016) (0.92 [0.87-0.95] vs. 0.86 [0.83-0.88]).

Según el metaanálisis reciente de Liao et al.⁸⁴, que contenía 73 artículos sobre CCC, parece que, a pesar de sus limitaciones, en comparación con otras técnicas, BGC presenta los mejores resultados para detectar metástasis ocultas. La sensibilidad para la punción con aguja fina (PAAF) fue del 56,4 %, del 84,9 % para la BGC, del 47 % para la tomografía computarizada (TC), del 56,6 % para la resonancia magnética, del 48,3 % para la PET y del 63,3 % para la ecografía.

5

CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

5 CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

1. The sentinel node biopsy (SNB) emerges as a relatively novel technique for determining nodal involvement in certain cancers such as oral cancer.
2. The sentinel lymph node biopsy reached a sensitivity of 88% and a specificity of 99% in the meta-analysis.
3. A definitive protocolization of the SNB technique in OSCC seems to be necessary.
4. About the protocol study, the grouped sensitivity to the SNB was 82% and the specificity was 100%. These diagnostic rates are variable and they were significantly better when ^{99m}Tc was used in all its variations.
5. More studies with rigorous and homogeneous protocols, which study the effect of coadjuvant staining in the diagnostic yield of SNB are needed.
6. Patient mortality in T1/T2-N0 remains very high. The use of the SNB in these patients seems to have an adequate sensitivity for the detection of hidden metastases
7. The histopathological study by immunohistochemical analysis seems to be key for the determination of micrometastasis and in the improvement of the diagnostic cost-effectiveness of the test

6

REFERENCIAS

6 REFERENCIAS

1. Rigual N, Douglas W, Lamonica D, et al. Sentinel lymph node biopsy: a rational approach for staging T2N0 oral cancer. *Laryngoscope* 2005;115:2217-2220.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
3. Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am* 2018;62:47-58.
4. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:40.
5. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:388-396.
6. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:623-637.

7. Holden AM, Sharma D, Schilling C, et al. Biopsy of the sentinel lymph node in oral squamous cell carcinoma: analysis of error in 100 consecutive cases. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2018;56:615-620.
8. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2777-2784.
9. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1395-1400.
10. Christensen A, Bilde A, Therkildsen MH, et 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.
11. Melkane AE, Mamelle G, Wycisk G, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: A 10-year experience. *The Laryngoscope* 2012;122:1782-1788.
12. Moya-Plana A, Aupérin A, Guerlain J, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: Long-term follow-up and nodal failure analysis. *Oral Oncology* 2018;82:187-194.
13. Chung MK, Lee GJ, Choi N, Cho J, Jeong H, Baek C. Comparative study of sentinel lymph node biopsy in clinically N0 oral tongue squamous cell carcinoma: Long-term oncologic

- outcomes between validation and application phases. *Oral Oncol* 2015;51:914-920.
14. 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* 2013;270:2115-2122.
 15. Marttila E, Keski-Säntti H, Hagström J, Snäll J, Wilkman T. Sentinel lymph node biopsies in early stage oral and oropharyngeal carcinoma: a retrospective single-centre experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020.
 16. Govers TM, Hannink G, Merks MAW, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49:726-732.
 17. Rigual N, Loree T, Frustino J, et al. Sentinel node biopsy in lieu of neck dissection for staging oral cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:779-782.
 18. 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.
 19. Bowe CM, Shastri M, Gulati A, et al. Challenges and outcomes in establishing a sentinel lymph node biopsy service for oral squamous cell carcinoma in a regional district specialist hospital. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020.

20. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
21. Mehta V, Nathan C. What is the role of sentinel lymph node biopsy in early-stage oral cavity carcinoma? *Laryngoscope* 2016;126:9-10.
22. 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.
23. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014;32:1365-1383.
24. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:399-413.
25. Moncayo VM, Alazraki AL, Alazraki NP, Aarsvold JN. Sentinel Lymph Node Biopsy Procedures. *Semin Nucl Med* 2017;47:595-617.
26. Guo J, Yang H, Wang S, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2017;15:196.

27. Surasi DS, O'Malley J, Bhambhani P. ^{99m}Tc -Tilmanocept: A Novel Molecular Agent for Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Localization. *J Nucl Med Technol* 2015;43:87-91.
28. Gallegos-Hernández J, Hernández-Hernández D, Flores-Díaz R, et al. The number of sentinel nodes identified as prognostic factor in oral epidermoid cancer. *Oral Oncol* 2005;41:947-952.
29. Al-Dam A, Precht C, Barbe A, et al. Sensitivity and specificity of sentinel lymph node biopsy in patients with oral squamous cell carcinomas using indocyanine green fluorescence imaging. *J Craniomaxillofac Surg* 2018;46:1379-1384.
30. Sharma D, Koshy G, Grover S, Sharma B. Sentinel Lymph Node Biopsy: A new approach in the management of head and neck cancers. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2017;17:e3-e10.
31. Hernando J, Villarreal P, Álvarez-Marcos F, García-Consuegra L, Gallego L, Junquera L. Sentinel node biopsy versus elective neck dissection. Which is more cost-effective? A prospective observational study. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:550-556.
32. Christensen A, Bilde A, Therkildsen MH, et 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.
33. Cramer JD, Sridharan S, Ferris RL, Duvvuri U, Samant S. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Neck Dissection for Stage I to II Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope* 2019;129:162-169.

34. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:521-529.
35. Vassiliou LV, Acero J, Gulati A, et al. Management of the clinically N0 neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMFS position paper. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48:711-718.
36. de Bree R, de Keizer B, Civantos FJ, et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2020? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020.
37. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck* 2019;41:2655-2664.
38. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj* 2009;339:b2700.
39. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. No title. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses 2000.
40. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evidencia, Actualización En La Práctica Ambulatoria* 2015;18.

41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj* 2021;372:n71.
42. Hayden JA, van der Windt, Danielle A., Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing Bias in Studies of Prognostic Factors. *Ann Intern Med* 2013;158:280-286.
43. Cramer JD, Sridharan S, Ferris RL, Duvvuri U, Samant S. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Neck Dissection for Stage I to II Oral Cavity Cancer. *The Laryngoscope* 2019;129:162-169.
44. Vidal-Sicart S, Vilalta Solsona A, Alonso Vargas MI. [Sentinel node in melanoma and breast cancer. Current considerations]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34:30-44.
45. Al-Dam A, Precht C, Barbe A, et al. Sensitivity and specificity of sentinel lymph node biopsy in patients with oral squamous cell carcinomas using indocyanine green fluorescence imaging. *J Craniomaxillofac Surg* 2018;46:1379-1384.
46. Burcia V, Costes V, Faillie JL, et 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.e1.
47. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2777-2784.

48. Moya-Plana A, Aupérin A, Guerlain J, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: Long-term follow-up and nodal failure analysis. *Oral Oncol* 2018;82:187-194.
49. Heuveling DA, van Weert S, Karagozoglu KH, de Bree R. Evaluation of the use of freehand SPECT for sentinel node biopsy in early stage oral carcinoma. *Oral Oncol* 2015;51:287-290.
50. 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.
51. 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.
52. Flach GB, Bloemena E, Klop WM, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1–T2 staged oral cancer: The Dutch multicenter trial. *Oral Oncol* 2014;50:1020-1024.
53. Ionna F, Chiesa F, Longo F, et al. Prognostic value of sentinel node in oral cancer. *Tumori* 2002;88:18.
54. 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.
55. Govers TM, Schreuder WH, Klop WMC, et al. Quality of life after different procedures for regional control in oral cancer

- patients: cross-sectional survey. *Clin Otolaryngol* 2016;41:228-233.
56. Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *PLoS One* 2017;12:e0170322.
 57. Vassiliou LV, Acero J, Gulati A, et al. Management of the clinically N0 neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMFS position paper. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48:711-718.
 58. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:623-637.
 59. Gill A, Vasan N, Givi B, Joshi A. AHNS Series: Do you know your guidelines? Evidence-based management of oral cavity cancers. *Head Neck* 2018;40:406-416.
 60. Mahieu R, de Maar JS, Nieuwenhuis ER, et al. New Developments in Imaging for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020;12.
 61. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck* 2019;41:2655-2664.

62. de Bree R, de Keizer B, Civantos FJ, et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2020? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020.
63. Ishiguro K, Iwai T, Izumi T, et al. Sentinel lymph node biopsy with preoperative CT lymphography and intraoperative indocyanine green fluorescence imaging for N0 early tongue cancer: A long-term follow-up study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2020;48:217-222.
64. Sugiyama S, Iwai T, Izumi T, et al. Sentinel lymph node mapping of clinically N0 early oral cancer: a diagnostic pitfall on CT lymphography. *Oral Radiology* 2021;37:251-255.
65. Honda K, Ishiyama K, Suzuki S, Kawasaki Y, Saito H, Horii A. Sentinel Lymph Node Biopsy Using Preoperative Computed Tomographic Lymphography and Intraoperative Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Patients With Localized Tongue Cancer. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery* 2019;145:735-740.
66. Murase R, Tanaka H, Hamakawa T, et al. Double sentinel lymph node mapping with indocyanine green and 99m-technetium–tin colloid in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44:1212-1217.
67. Hingsammer L, Seier T, Zweifel D, et al. Sentinel lymph node biopsy for early stage tongue cancer—a 14-year single-centre experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48:437-442.

68. Rigual N, Loree T, Frustino J, et al. Sentinel Node Biopsy in Lieu of Neck Dissection for Staging Oral Cancer. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery* 2013;139:779-782.
69. 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.
70. Boeve K, Schepman KP, Schuurin EE, et al. High sensitivity and negative predictive value of sentinel lymph node biopsy in a retrospective early stage oral cavity cancer cohort in the Northern Netherlands. *Clin Otolaryngol* 2018;43:1080.
71. Pedersen NJ, Jensen DH, Hedbäck N, et al. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study. *Head Neck* 2016;38:E1033-E1040.
72. Pezier T, Nixon I, Gurney B, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for T1/T2 Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma—A Prospective Case Series. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3528-3533.
73. Bowe CM, Shastri M, Gulati A, et al. Challenges and outcomes in establishing a sentinel lymph node biopsy service for oral squamous cell carcinoma in a regional district specialist hospital. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2021;59:217-221.
74. Sebbesen L, Bilde A, Therkildsen M, Mortensen J, Specht L, Von Buchwald C. Three-year follow-up of sentinel node-negative patients with early oral cavity squamous cell carcinoma. 2013.

75. Marttila E, Keski-Säntti H, Hagström J, Snäll J, Wilkman T. Sentinel lymph node biopsies in early stage oral and oropharyngeal carcinoma: a retrospective single-centre experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020.
76. Govers TM, Hannink G, Merks MAW, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49:726-732.
77. Holden AM, Sharma D, Schilling C, et al. Biopsy of the sentinel lymph node in oral squamous cell carcinoma: analysis of error in 100 consecutive cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018;56:615-620.
78. Kovács 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.
79. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:399-413.
80. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
81. Loree JT, Popat SR, Burke MS, Frustino J, Grewal JS, Loree TR. Sentinel lymph node biopsy for management of the N0 neck

- in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2019;120:101-108.
82. Vishnoi JR, Kumar V, Gupta S, et al. Outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage squamous cell carcinoma of the oral cavity with methylene blue dye alone: a prospective validation study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2019;57:755-759.
 83. 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* 2013;270:2115-2122.
 84. Dequanter D, Shahla M, Paulus P, Lothaire P. Long term results of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2013;6:799-802.
 85. Yang Y, Zhou J, Wu H. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:3843-3852.

7

RELACION DE PUBLICACIONES

7 RELACION DE PUBLICACIONES

- 7.1 ARTICULO 1. MALLO MAGARIÑOS M, SUÁREZ AJURIA M, MARICHALAR MENDÍA X, ÁLVAREZ-CALDERÓN IGLESIAS Ó, CHAMORRO PETRONACCI CM, GARCÍA GARCÍA A, ET AL. DIAGNOSTIC YIELD OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA T1/T2-N0: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. INT J ORAL MAXILLOFAC SURG [INTERNET]. 2021;50(10):1271–9. DOI.ORG/10.1016/J.IJOM.2021.01.020. PMID: 33602650**

Revista: International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Factor de Impacto (JCR 2021): 2.986

Cuartil: Q2

Categoría: Dentistry, oral surgery & medicine

Posición: 40/92

Publicación: Open Access

Link del artículo:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502721000>

394

- 7.2 ARTÍCULO 2. SUÁREZ AJURIA M, GALLAS TORREIRA M, GARCÍA GARCÍA A, MARICHALAR MENDÍA X, CHAMORRO PETRONACCI CM, PADÍN IRUEGAS E, ET AL. EFFICACY OF DIFFERENT SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY PROTOCOLS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. HEAD NECK [INTERNET]. 2022;44(7):1702–14. DOI.ORG/10.1002/HED.27042. PMID: 35362176 PMCID: PMC9314893**

Revista: Head and Neck

Factor de Impacto (JCR 2021): 3.821

Cuartil: Q1

Categoría: General & Internal Medicine

Posición: 48/211

Publicación: Open Access

Link del artículo:

<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10970347>

7.3 ARTICULO 3. SUÁREZ-AJURIA M, GARCÍA-GARCÍA A, SUÁREZ-PEÑARANDA JM, GARRIDO-PUMAR M, CHAMORRO-PETRONACCI CM, SOMOZA-MARTÍN JM, ET AL. ANALYSIS OF THE EFFICIENCY AND PROGNOSTIC VALUE OF THE SENTINEL NODE TECHNIQUE IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AFTER SEVEN YEARS. MEDICINA (KAUNAS) 2021;57(10) DOI.ORG/10.3390/MEDICINA57101092. PMID: 34684129; PMCID: PMC8540189

Revista: Medicina (Kaunas)

Factor de Impacto (JCR 2021): 2.985

Cuartil: Q3

Categoría: General & Internal Medicine

Posición: 87/172

Publicación: Open Access

Link del artículo:

<https://www.mdpi.com/1648-9144/57/10/1092>

8

CONTRIBUCION DEL DOCTORANDO EN LA REALIZACION DE LOS ESTUDIOS

8 CONTRIBUCION DEL DOCTORANDO EN LA REALIZACION DE LOS ESTUDIOS

Al tratarse una de tesis por compendio de artículos derivada de la investigación realizada por el doctorando durante su etapa de formación, procedo a describir mi contribución:

Para la realización de ambas revisiones y meta análisis (art. 1, art. 2), he participado en la revisión y selección de los artículos por medio de la guía PRSMAS y la utilización del programa Rayyan QCRI, así como en el registro de datos, registro en PROSPERO y el análisis de riesgo de vías. También participe en el análisis de resultados y trabajo de forma activa en la redacción y gestión de los manuscritos

Para el estudio con pacientes (art. 3), he participado en la tramitación del comité ético, el estudio y seguimiento de los resultados obtenidos de la recolección de datos del paciente y trabajo de forma activa en la redacción y gestión del manuscrito.

ANEXO.

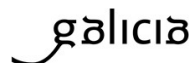
Dictamen del comité de ética de la investigación

Anexo. Dictamen del comité de ética de la investigación



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Comité de Ética de la Investigación
Santiago Lugo



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

M^a Mercedes Rodicio García, Vicesecretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 23 de junio de 2020 el estudio:

Título: Valoración de la técnica del ganglio centinela en pacientes con carcinoma oral de células escamosas

Versión: v2 junio 2020

Promotor/a: Mario Pérez-Sayáns García

Investigador/a: Mario Pérez-Sayáns García

Código de Registro: 2020/222

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en gallego como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.





Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidente

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Vicespresidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Vicesecretaria

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Vocales

Francisco Campos Pérez. Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Jaime Gulín Dávila. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Guillermo José Prada Ramallal Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo

Eva Marcos Doldán. Analista-programadora. Servizo de Protección de Datos e Xestión do Servizo de Tecnoloxías da Información

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Burela,

La Vicesecretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Firmado por M^a MERCEDES RODICIO GARCIA - 34940783B el día
29/06/2020 con un certificado emitido por Camerfirma AAPP II
- 2014



Xacobeo 2021



El carcinoma oral de células escamosas (COCE) Es el más prevalente de todos los procesos malignos que se manifiestan en la cavidad oral representando el 90% de todos los casos. Una de las técnicas más reconocidas históricamente e implementada en el estadiaje ,es el vaciamiento lateral de cuello (VLC). Por otro lado, el término ganglio centinela (GC) se define como el ganglio inicial de una cadena de ganglios linfáticos que se ve afectado por la diseminación de un tumor primario, por lo que es el ganglio más cercano a él. Esto quiere decir que cuando un cáncer se disemina a varios ganglios, el primero de la cadena linfática será denominado ganglio centinela. Es por ello que, las ventajas de realizar una biopsia de ganglio centinela (BGC) en lugar de un vaciamiento de cuello incluyen: una tasa de morbilidad morbilidad reducida, la reducción tanto en el tiempo operatorio como en la duración de la estancia hospitalaria postoperatoria lo que conlleva un mayor beneficio costo-efectivo del procedimiento.